



Proces Intensificatie

Verlaging van de 'Process Mass Intensity' bij een ringsluitende metathesereactie

Bachelor in de Chemie
Afstudeerrichting: Chemie

Wim Porto-Carrero

Academiejaar 2015-2016

Campus Geel, Kleinhoefstraat 4, BE-2440 Geel

VOORWOORD

Zoals gebruikelijk bij de afronding van een studie was één van de laatste en belangrijkste taken het maken van een thesis. Hoewel het geen eenvoudige opdracht was heb ik het ervaren als zeer boeiend en leerrijk. Deze thesis is echter enkel tot stand kunnen komen dankzij de hulp en de steun van enkele mensen. Ik zou hen hiervoor dan ook willen bedanken.

Als eerste zou ik mijn collega's bij de VITO willen bedanken. Dominic Ormerod heeft me zeer goed begeleid. Hij was steeds bereid om zaken te bediscussiëren en om vragen te beantwoorden. Samen met hem werden de grote lijnen van deze thesis uitgezet. Dankzij hem heb ik veel bijgeleerd over alle aspecten van deze thesis.

Ook Matthieu Dorbec wil ik bedanken. Dankzij zijn hulp zijn we in staat geweest om op korte tijd voldoende materiaal te kunnen aanmaken om verdere experimenten uit te voeren. Hierbij heeft hij me methoden getoond en aangeleerd die voordien voor mij onbekend waren. Ook hij was steeds bereid om bevindingen of tussenresultaten te bekijken en te bespreken. Hiermee droeg hij bij aan het geven van een richting aan het onderzoek.

Mijn collega Bas Bongers verdient zeker een woord van dank. Hij heeft de laatste maanden veel werk op zich genomen zodat ik me volop kon focussen op deze thesis. Dit waardeer ik erg. Hij was ook steeds bereid om de moraal wat op te krikken op ogenblikken dat het even wat minder vlot ging.

Graag wil ik ook Anita Buekenhoudt en Filip Motmans bedanken om mij de ruimte te geven om te werken aan deze thesis.

Ook aan alle andere collega's een welgemeend woord van dank. Jullie hebben mij de flexibiliteit gegeven om te kunnen werken aan deze thesis door andere projecten of opdrachten door te schuiven of uit te stellen.

Pieter Vloemans en Karlien Duysens wil ik ook bedanken om al het analysewerk snel en accuraat uit te voeren.

Verder wil ik het docententeam van Thomas More bedanken. Bedankt aan Marc Thijs om mij te begeleiden bij het maken van deze thesis en om telkens opnieuw nauwkeurig alles na te lezen.

Als werkstudent heb ik een grote flexibiliteit van alle docenten ervaren. Zonder deze flexibiliteit zou het onmogelijk zijn geweest om de opleiding te combineren met mijn job. Hartelijk dank hiervoor!

Een speciaal woord van dank gaat naar mijn partner Sandra. Zonder haar steun zou het zeker niet mogelijk zijn geweest om deze opleiding te volgen. Op ogenblikken dat het moeilijk was om alles te combineren heeft zij ervoor gezorgd dat ik de ruimte had om te werken aan deze opleiding. Bedankt!

Wim

SAMENVATTING

Moleculen die een ringvormig gedeelte bevatten bestaande uit minimaal twaalf atomen worden bestempeld als macrocyclische structuren. Dankzij de grote diversiteit aan functionele groepen die men kan aantreffen en dankzij de conformationele specificiteit van de moleculen kunnen deze zeer specifieke interacties aangaan. Hierdoor kunnen ze zeer waardevol zijn in uiteenlopende domeinen zoals geneeskunde, nanotechnologie, vloeistofchromatografie,... . Eén van de cruciale en moeilijkste stappen bij de synthese van macrocyclische structuren is de selectieve ringsluiting. Er treedt een evenwicht op tussen de gewenste reactie ter vorming van de ringvormige molecule en de ongewenste reactie ter vorming van di- of oligomeren. Om dit evenwicht te schuiven in de richting van de gewenste reactie moet men deze uitvoeren onder sterk verdunde omstandigheden. Het probleem hierbij is dat er grote volumes aan oplosmiddel vereist zijn en dat de opbrengsten slechts laag zijn. Vanuit economisch en ecologisch standpunt is dit dus oninteressant.

Een veel gebruikte methode om de ringsluiting uit te voeren is met behulp van een ringsluitende metathesereactie. Het doel van dit onderzoek was om te evalueren of deze ringsluitende metathesereactie kon worden uitgevoerd met een significant verminderde hoeveelheid oplosmiddel. Hierbij werd als maatstaf om de duurzaamheid van het proces te beoordelen gebruik gemaakt van de 'Process Mass Intensity'. Ook werd de reactie uitgevoerd in ethylacetaat als alternatief voor vaak gebruikte minder duurzame oplosmiddelen zoals toluen of dichloormethaan. Teneinde de reactie te kunnen uitvoeren met een verminderde hoeveelheid oplosmiddel werd een membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem dat werd ontworpen door de VITO gebruikt. Hierbij wordt het oplosmiddel tijdens de reactie continu gerecycleerd en opnieuw gebruikt.

Als eerste werd het startmateriaal voor de ringsluitende reactie aangemaakt. Uitgaande van binol werd met behulp van een Williamson-ethersynthese een tweevoudige alkylering uitgevoerd. Met het bis-gealkyleerd binol-derivaat werd een kinetische studie uitgevoerd om te bepalen wat de meest optimale concentratie aan startmateriaal was om de ringsluiting uit te voeren. De meest optimale concentratie bleek $0,01 \text{ ml.L}^{-1}$ te zijn.

Vervolgens werd met behulp van een membraanscreening een membraan geselecteerd dat het meest geschikt was om in deze toepassing in te zetten. Met dit membraan werden reactie-filtraties uitgevoerd waarbij geleidelijk de totale concentratie aan startmateriaal werd opgevoerd. Tijdens deze geleidelijke opschaling werd gezocht naar de meest optimale systeemparameters om de ringsluitende metathesereactie met een in-situ solventrecuperatie te kunnen uitvoeren. Wanneer de optimale systeemparameters bekend waren werd een forse opschaling uitgevoerd om na te gaan of de PMI naar beneden gebracht kon worden. Uiteindelijk werd een PMI van 95 bekomen.

Deze PMI-waarde werd vergeleken met de PMI-waarde van een reactie bij dezelfde schaal en dezelfde toevoegsnelheid van startmateriaal en katalysator maar zonder in situ solventrecuperatie met behulp van een membraan. Op het eerste zicht werd slechts een beperkte verbetering waargenomen met een PMI van 95 bij een membraan gebaseerd systeem ten opzichte van een PMI van 102 bij een systeem zonder membraan. Bij een gedetailleerde beschouwing van de resultaten blijkt echter dat het membraan gebaseerd systeem duidelijk een stabielere rendement vertoont dan het systeem zonder membraan. Dit toont aan dat er wel degelijk potentieel zit in het membraan gebaseerd systeem. Het vermoeden is dat wanneer de reactie versneld kan worden door de verhoging van de temperatuur in het reactorpotje in combinatie met het eventueel gebruik van een andere katalysator, het verschil in rendement en PMI met een systeem zonder membraan significant verder vergroot kan worden. Het vervolg van het onderzoek zal zich hierop toespitsen.

SUMMARY

Macrocycles are molecules containing a ring structure of 12 atoms or more. Due to the potential diversity of functional groups and the stereochemical complexity they can interact with other molecules in a very specific manner. This property makes them very interesting molecules for numerous applications such as medicine, nanotechnology, liquid chromatography, However, one of the most critical and difficult steps during the synthesis of macrocycles is the selective ring closing step. An equilibrium between the desired ring closing and the undesired oligomerization is formed leading to higher yields of the desired product at high dilutions. This results in a huge solvent consumption which is from both economic and ecologic point of view undesired.

A commonly used technique to execute the ring closing step is the ring closing metathesis. The goal of this thesis was to evaluate the possibility of using a membrane based in situ solvent recovery system in order to reduce the used amount of solvent significantly, leading to a more sustainable process. The measure that was used to express the sustainability of the process was the 'process mass intensity' (PMI). Beside the reduction of the amount of solvent the sustainability was also tried to be increased by using a more sustainable solvent: ethylacetate was used instead of commonly used dichloromethane or toluene. The membrane based in situ solvent recovery system was designed by the Flemish Institute for Technological Research.

The first step of this thesis was the synthesis of the starting material used in the ring closing metathesis. Starting from binol a Williamson ether synthesis was performed to obtain the bis-alkylated binol derivative. With the bis-alkylated binol derivative a kinetic study was performed to determine the most appropriate concentration of starting material during the ring closing metathesis. It turned out to be $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$. Subsequently a membrane screening was carried out in order to define the most suitable membrane in this system. Once the best membrane was identified reaction-filtrations were done with this membrane going gradually from a very low concentration of starting material to a higher concentration of starting material. During this process attention was given to find the most suitable system parameters. The final step was a large scale up of the system to reduce the PMI. A PMI of 95 was obtained.

This PMI value of 95 was compared to the PMI of a membrane-less system with the same concentration and the same rate of addition of starting material and catalyst. In comparison to the membrane-less system the in situ solvent recuperation system performed slightly better (PMI of 95 versus PMI of 102). However more detailed analysis of the results shows that the membrane based system has a more stable efficiency in comparison to the membrane-less system. This indicates a clear potential of the membrane based system. Further research is required to explore whether a higher reaction rate could be obtained by warming up the reaction mixture leading to a better yield. Additionally the temperature of the retentate will be decreased to slow down side reactions. The use of another catalyst will be taken in consideration.

INHOUDSTAFEL

| | |
|---|-----------|
| VOORWOORD | 3 |
| SAMENVATTING | 3 |
| SUMMARY | 4 |
| INHOUDSTAFEL | 5 |
| INLEIDING | 7 |
| 1 LITERATUURSTUDIE | 8 |
| 1.1 Macrocyclische structuren | 8 |
| 1.1.1 Algemeen | 8 |
| 1.1.2 Synthese van macrocyclische structuren | 9 |
| 1.2 De metathesereactie | 11 |
| 1.2.1 Algemeen | 11 |
| 1.2.2 Katalysatoren en mechanisme | 11 |
| 1.2.3 Katalysator degradatie | 14 |
| 1.3 Membraantechnologie | 15 |
| 1.3.1 Algemeen | 15 |
| 1.3.2 Definitie membraan | 15 |
| 1.3.3 Membraanprocessen en procesconfiguratie | 16 |
| 1.3.4 Membraan efficiëntie | 17 |
| 1.3.4.1 Flux | 17 |
| 1.3.4.2 Selectiviteit | 17 |
| 1.3.4.3 Daling van membraan efficiëntie | 18 |
| 1.3.5 Solvent Resistente Nanofiltratie (SRNF) | 19 |
| 1.3.6 Gebruikte membranen bij SRNF | 20 |
| 1.3.6.1 Polymere membranen | 20 |
| 1.3.6.2 Keramische membranen | 20 |
| 1.4 Volume Intensified Dilution (VID) | 23 |
| 1.5 Proces Mass Intensity (PMI) | 24 |
| 1.6 Keuze van oplosmiddel: ethylacetaat als 'groen' alternatief | 26 |
| 2 EXPERIMENTEEL | 28 |
| 2.1 Algemeen | 28 |
| 2.2 Synthese van het bis-gealkyleerd binol-derivaat. | 28 |
| 2.2.1 Methode | 29 |
| 2.2.1.1 WPC-8 | 29 |
| 2.2.1.2 WPC-9-14-18-20 | 29 |
| 2.3 Kinetische studie van de ringsluitende metathesereactie in ethylacetaat. | 32 |
| 2.3.1 Onderzoek vóór aanvang thesis | 32 |
| 2.3.2 Methode | 32 |
| 2.3.3 Resultaten | 33 |
| 2.4 Reactie-filtraties: screening van membranen | 34 |
| 2.4.1 Algemeen | 34 |
| 2.4.1.1 Flux | 34 |
| 2.4.1.2 Retentie | 34 |
| 2.4.1.3 Membraan stabiliteit | 35 |
| 2.4.2 Methode | 35 |
| 2.4.3 Keramische membranen | 36 |
| 2.4.3.1 Systeemparameters | 36 |
| 2.4.3.2 Tussenresultaten | 38 |
| 2.4.4 Polymere membranen | 40 |
| 2.5 Reactie-filtraties: optimaliseren van de systeemparameters | 43 |
| 2.5.1 Systeemparameters | 43 |
| 2.5.2 Tussentijdse resultaten | 43 |

| | | |
|------------------------------|--|-----------|
| 2.6 | Forse opschaling | 48 |
| 2.6.1 | Resultaten..... | 48 |
| 2.7 | Vergelijking membraan gebaseerd systeem met een reactie zonder in situ solventrecuperatie | 50 |
| 2.7.1 | Resultaten..... | 50 |
| BESLUIT.... | | 54 |
| LITERATUURLIJST | | 55 |

INLEIDING

Macrocyclische structuren zijn moleculen die een ringvormig gedeelte bevatten bestaande uit minimaal twaalf atomen. Ze vormen een unieke klasse van moleculen. Deze moleculen bezitten een conformationele pre-organisatie waardoor een hoge graad van affiniteit en selectiviteit met proteïnemoleculen mogelijk is. Deze eigenschap leidt tot een potentieel gebruik van deze moleculen als geneesmiddelen. Ook binnen andere domeinen, zoals nanotechnologie, katalyse en chromatografie vinden macrocyclische structuren hun toepassing. Hoewel deze moleculen een groot potentieel hebben bleef onderzoek ernaar in het verleden eerder beperkt omwille van de moeilijkheid om deze structuren te synthetiseren. De synthese wordt ernstig bemoeilijkt door het evenwicht dat zich vormt tussen ringvorming – deze ringen kunnen bestempeld worden als monomeren – en ketenvorming. Een gekende oplossing voor dit probleem is de uitvoering van de reactie in sterk verdund milieu. Uiteraard impliceert dit een groot verbruik aan oplosmiddelen en vanuit economisch en ecologisch perspectief is dit dus oninteressant. In deze thesis zal geëvalueerd worden of de synthese van een model macrocyclus kan uitgevoerd worden aan de hand van een ringsluitende metathesereactie met in situ solventrecuperatie. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van een membraan gebaseerde toepassing ontwikkeld door de Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek (VITO). Daar waar klassiek vaak gebruik wordt gemaakt van dichloormethaan of toluen als oplosmiddel ligt hier de focus op ethylacetaat, een veiliger en groener oplosmiddel. Het uitgangspunt van deze thesis zal dus enerzijds zijn om de 'Process Mass Intensity' (PMI) fors te doen dalen waarbij anderzijds gebruik wordt gemaakt van een ecologisch interessanter oplosmiddel. Indien kan worden aangetoond dat dit werkt met het modelmolecule biedt dit een enorm perspectief voor de farmaceutische, cosmetische en chemische industrie. (Driggers, Hale, Lee, & Terrett, 2008)

Teneinde deze experimenten te kunnen uitvoeren zal eerst een kinetische studie uitgevoerd worden om te bepalen wat de optimale reactiecondities zijn voor deze reactie in ethylacetaat. Wanneer deze gekend zijn zullen verschillende membranen gescreend worden om na te gaan welk membraan het meest geschikt is om in deze toepassing te functioneren. Meer gedetailleerde informatie hierover is terug te vinden in het literatuurgedeelte. Wanneer de optimale condities en het meest geschikt membraan gekend zijn zal de focus liggen op het fors doen dalen van de PMI.

In het literatuurgedeelte zal achtergrondinformatie gegeven worden over macrocyclische structuren, de gebruikte metathesereactie en over membraantechnologie. Het gedeelte over membraantechnologie zal zich beperken tot datgene wat binnen deze thesis relevant is, voor verdere informatie zal worden verwezen naar publicaties. Ook over PMI en groene oplosmiddelen zal informatie gegeven worden.

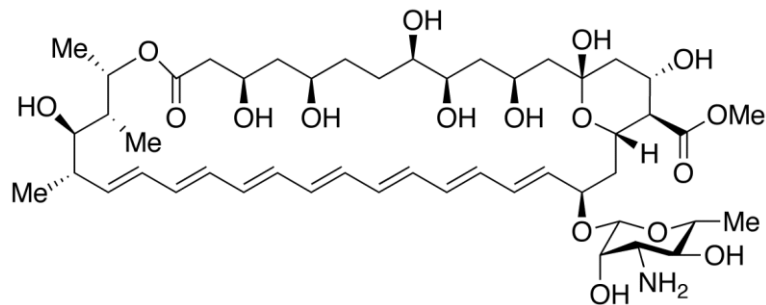
Vervolgens zal het praktische gedeelte met methoden, resultaten en besluiten worden toegelicht.

1 LITERATUURSTUDIE

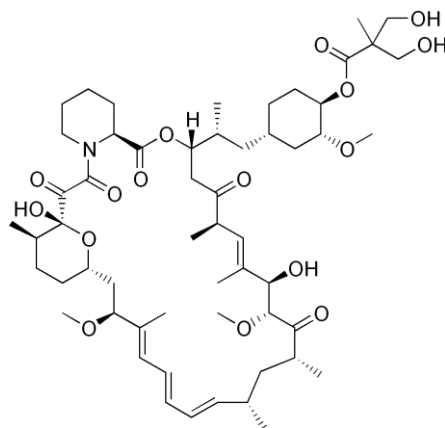
1.1 Macrocyclische structuren

1.1.1 Algemeen

Wanneer een molecule over een ringstructuur beschikt waarbij het cyclisch gedeelte uit minimaal twaalf atomen bestaat spreekt men over een macrocyclische structuur. Veelal bestaat het cyclisch gedeelte bij dergelijke natuurlijk voorkomende moleculen uit 14, 16 of 18 atomen, er zijn echter voorbeelden waarbij dit aantal oploopt tot boven de 50. Het ringvormig gedeelte van de molecule laat toe dat de molecule een bepaalde graad van conformationele pre-organisatie bezit zodat bepaalde functionele groepen zeer specifieke interacties kunnen aangaan met functionele groepen van bijvoorbeeld proteïne-moleculen. Hierdoor hebben deze structuren een groot potentieel en kunnen ze uitermate selectief optreden, vele malen selectiever dan de corresponderende openketen structuren. Er wordt in macrocyclische structuren een evenwicht gevormd tussen voldoende flexibiliteit en rigiditeit om bepaalde interacties te kunnen aangaan. Dit kan resulteren in een uitermate grote geschiktheid van deze structuren om te fungeren als geneesmiddel, hierbij afwijkend van het gedachtepatroon dat medicinale componenten kleine heterocyclische moleculen moeten zijn. Van de gekende secundaire metaboliëten zijn ongeveer 3% macrocyclische structuren. Hoewel dit een eerder laag percentage is betreft het toch een klasse van zeer krachtige therapeutische moleculen die kunnen worden aangewend om infectieorganismen en zelfs kanker te bestrijden. Figuur 1 en Figuur 2 zijn voorbeelden van macrocyclische structuren die worden gebruikt in de geneeskunde.



Figuur 1 - Amphotericin B, een antifungaal middel (Driggers et al., 2008).



Figuur 2 - Temsirolimus, een middel gebruikt ter bestrijding van kanker (Driggers et al., 2008).

Bij het beschouwen van geneesmiddelen bestaande uit kleine moleculen stelt men vast dat ongeveer de helft van deze moleculen van synthetische aard is en de andere helft van natuurlijke oorsprong. Bij macrocyclische structuren die worden gebruikt treft men nagenoeg uitsluitend moleculen van natuurlijke oorsprong aan. Dit heeft te maken met de moeilijkheden die men ondervindt bij de synthese van deze structuren. De specifieke interacties die macrocyclische structuren kunnen aangaan zorgen er in sommige gevallen voor dat de moleculen een nefaste werking hebben. Door modificaties aan de moleculen aan te brengen kan soms een structuur met nefaste werking worden omgevormd tot een bruikbaar molecuul. Ook hier ondervindt men echter moeilijkheden doordat men te maken heeft met grote moleculen met een hoge graad van stereochemische complexiteit. Lange reactiesequenties, het gebruik van exotische reagentia en katalysatoren en het moeilijke evenwicht tussen intermoleculaire en intramoleculaire reactie bij de synthese van macrocyclische structuren heeft tot voor kort een terughoudendheid in stand gehouden bij farmaceutische bedrijven om hier onderzoek naar te doen. Gezien het grote potentieel van deze moleculen is dit fenomeen echter gestaag aan het keren en in de literatuur zijn heden vele voorbeelden te vinden van onderzoek dat gedaan wordt naar een efficiënte synthese van macrocyclische structuren. (Driggers et al., 2008); (Wessjohann & Ruijter, 2005); (Yudin, 2015).

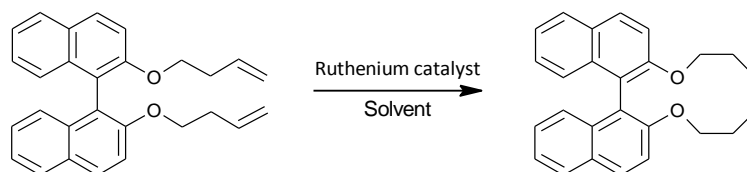
1.1.2 Synthese van macrocyclische structuren

Hoewel de synthese van macrocyclische structuren een complexe zaak is omwille van onder andere de grootte en stereochemische complexiteit is het mogelijk om met de kennis van bestaande synthesesmethoden en met beschikbare moleculaire bouwblokken afkomstig van verschillende processen ketens te synthetiseren met de gewenste structuur. De moeilijkste stap in de synthese van deze moleculen is de selectieve vorming van de ringvormige structuur. Er stelt zich tijdens de ringsluitende stap een evenwicht in tussen een intermoleculaire reactie, leidend tot di- of oligomeren, en een intramoleculaire reactie, leidend tot een macrocyclus. De aanwezigheid van een pre-organisatie in de molecuul die leidt tot een snellere vorming van de ring kan een gunstig effect hebben op dit probleem maar wanneer deze er niet is zullen factoren zoals ringspanning het evenwicht doen verschuiven in de richting van de niet gewenste intermoleculaire reactie. Een gekende methode om dit probleem te vermijden is de uitvoering van de ringsluitende stap in sterk verdunde omstandigheden. De kans dat verschillende moleculen dan met elkaar reageren ter vorming van oligomeren is dan statistisch kleiner. Een groot nadeel hiervan is echter het groot verbruik aan oplosmiddelen. Ook zijn de opbrengsten in verhouding tot de gebruikte hoeveelheden oplosmiddel erg laag. Een toegepaste methode om hogere opbrengsten te bekomen is de Ziegler 'pseudo high dilution' techniek. Reagens wordt vanuit een geconcentreerde oplossing toegevoegd aan een reactorsysteem aan een snelheid die lager is dan de reactiesnelheid van de ringvorming. Belangrijk is dat het toegevoegde reagens zeer snel verspreidt in de oplossing om aan de hoge verdunning te voldoen. Wanneer aan deze beide voorwaarden wordt voldaan kunnen hoge opbrengsten bekomen worden. Er is echter nog steeds een hoog volume aan oplosmiddel nodig bij het gebruik van deze methode. Een methode om de ringsluiting te kunnen uitvoeren bij lage concentratie terwijl het eigenlijk volume van het gebruikte oplosmiddel laag blijft zou dus van grote waarde zijn.

De ringsluitende stap kan afhankelijk van de lineaire keten die dient als precursor gebeuren op verschillende manieren. Methoden die gebruikt worden zijn onder andere macrolactonisatie, macrolactamisatie, macroaldolisatie en palladium-gekatalyseerde koppelingsreacties. Dankzij de recente successen die men kent bij de ontwikkeling van metathesekatalysatoren is de ringsluitende metathesereactie één van de populairste methoden geworden om een macrocyclisatie uit te voeren. Bij de metathesereactie zijn de reagerende dubbele bindingen ongevoelig voor vele reactieomstandigheden terwijl andere aanwezige functionele groepen niet worden aangetast door metathese

reactieomstandigheden. Hierdoor kan op vrijwel ieder ogenblik van de synthese van de macrocyclische molecule de ringsluitende stap worden uitgevoerd. Dit draagt duidelijk bij tot het grote potentieel van deze methode. Een bijkomende mogelijkheid is de gevormde dubbele binding verder te modificeren door bijvoorbeeld hydrogenering of andere reactietypen. (Driggers et al., 2008) (Wessjohann & Ruijter, 2005)

Binnen dit onderzoek zal gebruik gemaakt worden van de metathesereactie als ringsluitende stap. Als startmateriaal werd gekozen voor een bis-gealkyleerd derivaat van binol. In Figuur 3 worden het gekozen startmateriaal en de gevormde ring weergegeven. Zoals in de inleiding reeds aangehaald zal getracht worden om aan de hand van een membraan-gekoppeld reactiesysteem deze ringsluiting uit te voeren met een significant verminderde hoeveelheid oplosmiddel. In het verleden slaagde men er in om een ringsluitende reactie op deze manier uit te voeren met een lineair peptide. Men had toen het voordeel van een gunstige pre organisatie van de niet gecycliseerde structuur (Ormerod et al., 2015). Bij de huidige startmolecule is dit voordeel duidelijk niet aanwezig waardoor de cyclisatie moeilijker zal optreden. Dit maakt deze molecule interessant om te onderzoeken. Bijkomend is het een relevante modelmolecule voor de parfumindustrie en de farmaceutische industrie. In de parfumindustrie worden vaak kleine macrocycli gebruikt als geurstoffen. Hoewel de gevormde macrocyclus zelf geen gebruikte geurstof is kan de kennis die wordt opgedaan tijdens deze studie worden aangewend bij de synthese van andere macrocycli. Hetzelfde geldt voor macrocyclisaties die worden toegepast in de farmaceutische industrie. Omdat de gebruikte molecule voor zover bekend geen toegepaste molecule is in de synthese van bestaande producten of producten in ontwikkeling valt ze niet onder de bescherming van een patent en kan de opgedane kennis gepubliceerd worden.



Figuur 3 - weergave van het gebruikte startmateriaal (links) en de gevormde ring (rechts).

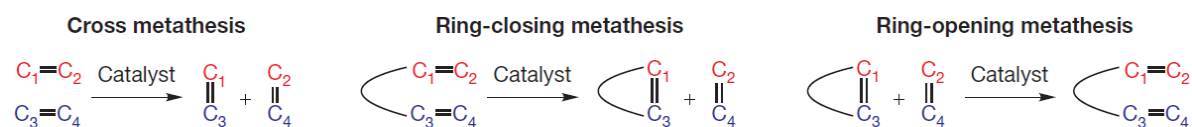
1.2 De metathesereactie

1.2.1 Algemeen

Met de verschijning van stabiele katalysatoren tijdens de afgelopen decennia is de metathesereactie een enorm populaire methode geworden binnen een grote variëteit aan chemische synthesesmethoden. De populariteit is van die aard dat verschillende metathese katalysatoren heden commercieel verkrijgbaar zijn. Er zijn meerdere voorbeelden te vinden van industriële processen waar hoogwaardige componenten gevormd worden met behulp van een ringsluitende metathesereactie. Het belang van de reactie werd erkend toen in 2005 de Nobelprijs chemie werd uitgereikt aan enkele personen die baanbrekend werk verrichtten rond dit thema (Ormerod et al., 2013).

Bij alkeenmetathese vindt er een herschikking plaats van de koolstofatomen van twee C=C bindingen waarbij er twee nieuwe dubbele bindingen gevormd worden. Vaak wordt hierbij een eenvoudige molecule zoals etheen gevormd die gemakkelijk kan verwijderd worden van het reactiemengsel door verdamping. Soms kunnen door middel van een metathesereactie alkenen gevormd worden – uitgaande van relatief eenvoudige alkenen – die anders moeilijk gesynthetiseerd zouden kunnen worden omwille van sterische hinder. Dit kan leiden tot nieuwe alkenen met een groot potentieel omdat alkenen een relatief hoge stabiliteit vertonen terwijl de dubbele binding toch voldoende reactief is om een verdere modificatie uit te voeren (Hoveyda & Zhugralin, 2007).

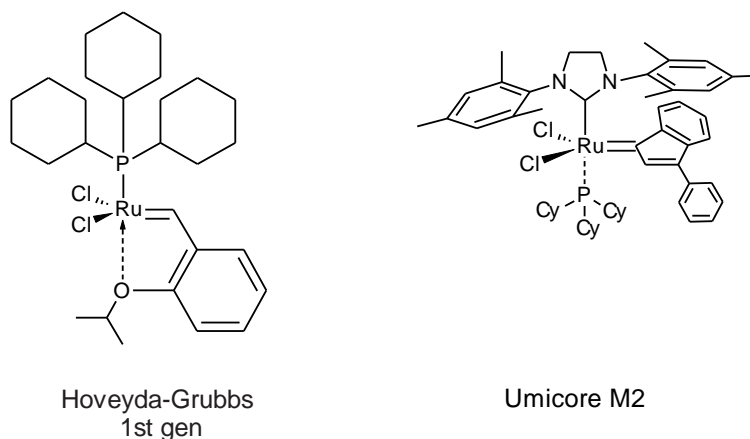
Er zijn algemeen genomen drie typen van metathesereacties te onderscheiden: de kruismetathese, de ringsluitende metathese en de ringopenende metathese. Belangrijk is dat in principe alle metathesereacties reversibel zijn. Hiermee moet voldoende rekening worden gehouden bij het uitvoeren van deze reacties. Bij de kruismetathesereactie wordt uitgegaan van twee aparte moleculen, beide een dubbele binding bevattend. Er vindt een transformatie van dubbele bindingen plaats waarbij twee nieuwe moleculen gevormd worden. Een ringsluitende metathesereactie gaat uit van één molecule die twee ketens bevat met elk een dubbele binding in hun structuur aanwezig. Een reactie waarbij de dubbele bindingen een andere plaats innemen vindt plaats waardoor de twee initiële ketens worden omgevormd tot een ringvormige structuur die één van de dubbele bindingen bevat. Afsplitsing van een tweede molecule die de andere dubbele bindingen bevat treedt op. Een ringopenende metathesereactie is net het omgekeerde principe. Een alkeen reageert met een cyclisch alkeen waarbij de cyclus geopend wordt en er één molecule met twee dubbele bindingen ontstaat, een alkadien (Hoveyda & Zhugralin, 2007).



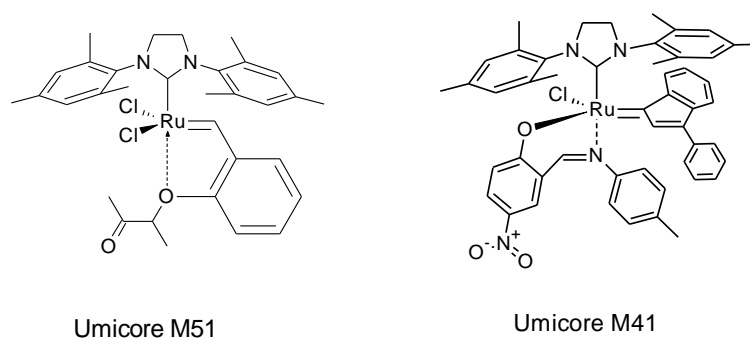
Figuur 4 - schematische weergave van de drie typen metathesereacties (Hoveyda & Zhugralin, 2007).

1.2.2 Katalysatoren en mechanisme

Zoals reeds aangehaald zijn de laatste decennia een uitgebreide reeks aan metathese katalysatoren ontwikkeld. Allen zijn ze gebaseerd op organometaalchemie. Figuur 5 en Figuur 6 geven een aantal ruthenium-gebaseerde metathese katalysatoren weer. Ook andere overgangsmetalen vinden hun toepassing in de structuur van metathese katalysatoren (Nelson, Manzini, Urbina-Blanco, & Nolan, 2014).



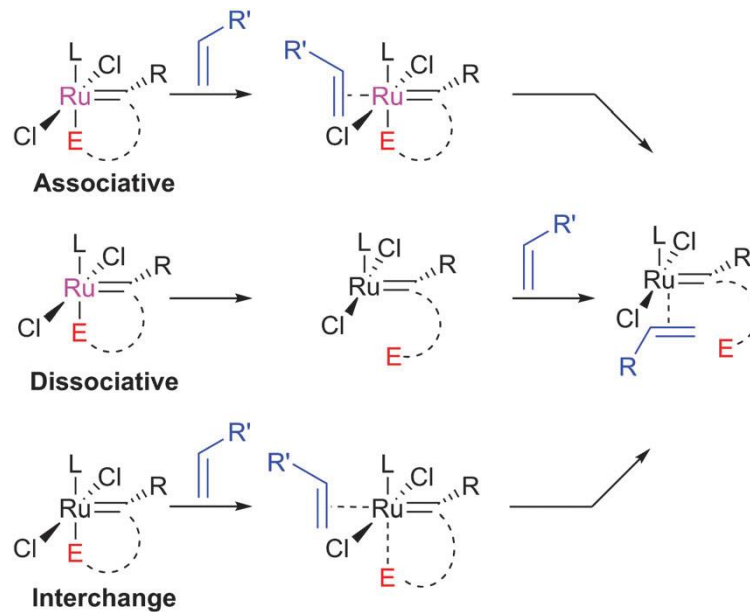
Figuur 5 - weergave van HG I katalysator (links) en Umicore M2 katalysator (rechts).



Figuur 6 - weergave van Umicore M51 katalysator (links) en Umicore M41 katalysator (rechts).

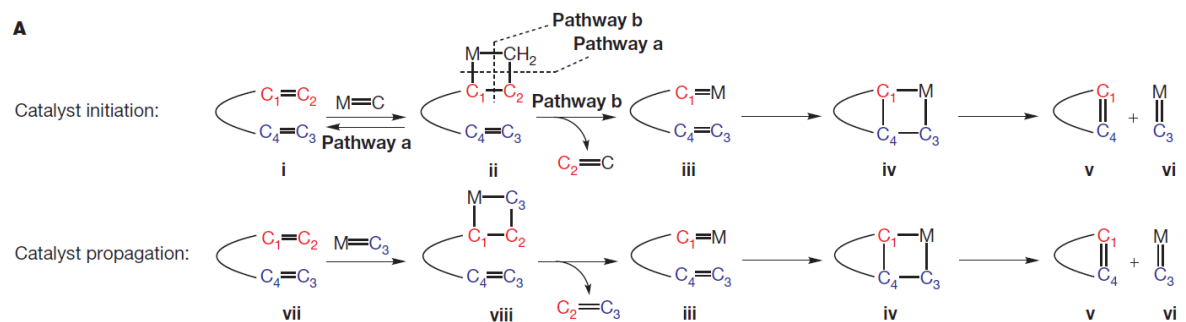
Wanneer men een katalysator in deze vorm beschouwt spreekt men in feite over een pre katalysator. De katalysator is pas in staat een metathesereactie te katalyseren nadat een initiatie wordt uitgevoerd. De snelheid waarmee deze stap plaatsvindt heeft een significante impact op de algemene reactie. Tijdens de initiatiestap verandert de oxidatietoestand van het metaal. Bij ruthenium-gebaseerde katalysatoren is dit typisch een verandering van een $16e^-$ deeltje naar een $14e^-$ deeltje door verlies van een ruthenium ligand. Dit verlies van het ligand kan op drie verschillende manieren gebeuren: associatief, dissociatief of via uitwisseling. Bij de associatieve initiatie wordt eerst een intermediair gevormd waarbij een alkeen bindt aan het metaalcentrum waardoor een tijdelijk $18e^-$ deeltje wordt gevormd. Vervolgens verliest het metaalcentrum een ligand. Een coördinatieverbinding met het alkeen blijft in stand. Bij de dissociatieve methode vindt eerst het verlies van een ligand plaats waarna een coördinatieverbinding wordt gevormd met een alkeen. Bij de uitwisselingsmethode vindt het verlies van het ligand gelijktijdig plaats met de vorming van een coördinatieverbinding met een alkeen. (Nelson et al., 2014)

Meer diepgang in welk type van initiatie plaatsvindt per type katalysator gaat verder dan het doel van dit werk. Hiervoor wordt verwezen naar bovenstaande publicatie.



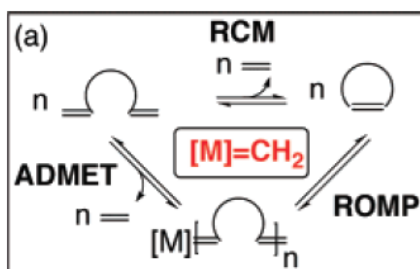
Figuur 7 - schematische weergave van de verschillende initiatiemechanismen (Nelson et al., 2014).

Nadat de initiatie voltooid is zal een metathese propagatie plaatsvinden. Figuur 8 geeft op een schematische wijze weer hoe de initiatie en de propagatie verloopt bij een ringsluitende metathesereactie.



Figuur 8 - schematische weergave van de ringsluitende metathesereactie (Hoveyda et al., 2007).

De meest problematische stap doet zich voor ter hoogte van de overgang van iii naar iv. Op dit ogenblik maakt de katalysator (hier aangeduid als M) een binding met C3. Als er echter een andere alkeenmolecule in de buurt van het geactiveerd complex aanwezig is kan de katalysator ook een binding maken met C1 of C3 van dit ander alkeen. Hierdoor wordt na afsplitsing van het metaal een dimeer gevormd in plaats van een cyclisch monomeer. In ongunstige reactieomstandigheden kunnen bij de vorming van macrocyclische structuren zelfs oligomeren gevormd worden. Omwille van deze reden moet een ringsluitende metathesereactie ter vorming van macrocyclische structuren uitgevoerd worden onder sterk verdunde reactieomstandigheden. Bij ringsluitende reacties waarbij slechts vijf of zes atomen deel uitmaken van het cyclisch gedeelte is de situatie anders. Omwille van gunstige pre-organisatie wordt de ring bij deze moleculen preferentieel gevormd, ook wanneer men in meer geconcentreerde omstandigheden werkt. Figuur 9 geeft schematisch de oligomeervorming weer bij een ringsluitende metathesereactie (Conrad et al., 2007).



Figuur 9 - oligomeervorming bij ringluitende metathesereactie (Conrad et al., 2007).

1.2.3 Katalysator degradatie

Eén van de grote uitdagingen bij de ontwikkeling van metathesekatalysatoren is het fundamenteel begrip van hoe het degradatiepatroon verloopt bij deze katalysatoren. Tijdens de metathesereactie is het namelijk mogelijk dat de katalysator door verlies of uitwisseling van liganden een andere structuur krijgt. Hierdoor veranderen de eigenschappen fundamenteel en kunnen andere reacties gekatalyseerd worden of kan de katalysator inactief worden. (Nelson et al., 2014).

1.3 Membraantechnologie

1.3.1 Algemeen

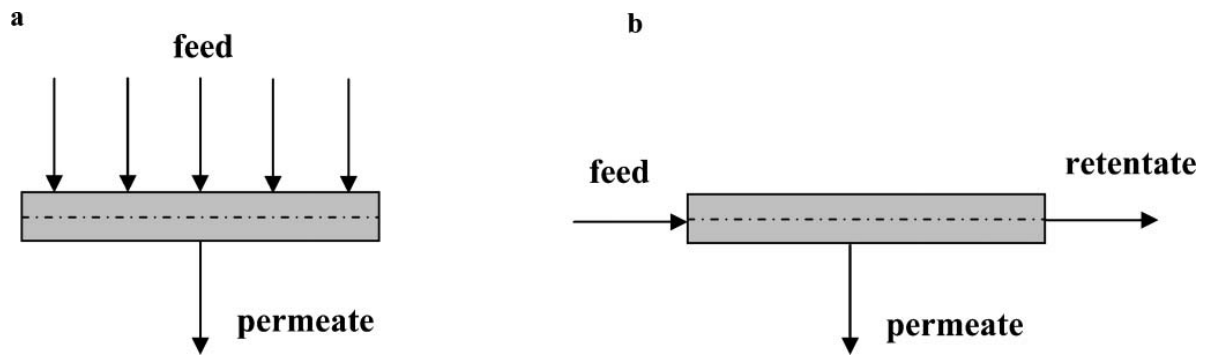
In de chemische, farmaceutische en andere industrieën is de scheiding van solventmengsels, van opgeloste hoogwaardige moleculen of van afvalstoffen uit waterige of organische stromen vaak problematisch. Niet alleen zijn deze scheidingen soms moeilijk uitvoerbaar, de kosten hiervoor kunnen hoog oplopen. Zo zal men bijvoorbeeld vaak solventmengsels trachten te scheiden met behulp van destillatie, hoogwaardige opgeloste stoffen zal men via kristallisatie, extractie of andere technieken proberen te scheiden. De vernoemde technologieën hebben enkele grote nadelen. Naast de inherent hoge energiekost bij destillatie krijgt men soms ook te maken met azeotrope solventsamenstellingen waardoor verdere zuivering vanaf dat punt onmogelijk wordt. Extractie en kristallisatie zijn technieken die een hoog verbruik aan solvents impliceren, vanzelfsprekend weinig interessant.

Membraantechnologie biedt een interessante aanvulling op de bestaande scheidingsprocessen en in sommige gevallen zelfs een alternatief. Destillatie in combinatie met pervaporatie kan ertoe leiden dat scheidingen die enkel met destillatie onmogelijk zijn toch uitgevoerd kunnen worden. De efficiëntie van de destillatiekolom kan hierbij verbeterd worden. Verder is het gebruik van hulpstoffen binnen membraantechnologie te verwaarlozen en meestal kunnen scheidingen uitgevoerd worden bij kamertemperatuur. Enerzijds is dit energetisch interessant, anderzijds vindt er geen degradatie plaats van moleculen onder invloed van een verhoogde temperatuur. Een bijkomend groot voordeel van membraaninstallaties is dat deze modulair kunnen worden opgebouwd en dus in functie van de noden vrij gemakkelijk kunnen worden uitgebreid. Dit is bijvoorbeeld bij destillatie ondenkbaar.

Membranen kunnen in situ ingezet worden tijdens een reactie om gevormde producten uit het reactiemengsel te onttrekken. Dit zorgt ervoor dat het thermodynamisch evenwicht verschoven wordt en hogere reactierendementen kunnen bekomen worden.

1.3.2 Definitie membraan

Een membraan is een semi-permeerbare scheiding tussen twee fasen. Deze semi-permeabiliteit zorgt voor een selectiviteit die kan berusten op deeltjesgrootte en op interacties tussen oplosmiddel en membraan, oplosmiddel en opgeloste stoffen en opgeloste stoffen en membraan. Membranen kunnen over de ganse doorsnede uit hetzelfde materiaal bestaan of kunnen een dragerstructuur bezitten met hierop een toplaag bevestigd bestaande uit een ander materiaal. De drijvende kracht bij membraanscheidingen kan een druk-, temperatuur-, concentratie- of potentiaalverschil zijn. Bij klassieke drukgedreven processen wordt er een overdruk aangelegd aan de voedingszijde, pervaporatie vormt hierop echter een uitzondering. Hier wordt een vacuüm aangelegd aan de permeatzijde. (Mulder, 1996)



Figuur 11 – schematische voorstelling van dead-end configuratie (links) en crossflow-configuratie (rechts)(Vandezande et al., 2008).

1.3.4 Membraan efficiëntie

De membraan efficiëntie wordt weergegeven door twee parameters: de flux en de selectiviteit.

1.3.4.1 Flux

De flux wordt bestempeld als het volumedebiet dat er per vierkante meter membraanoppervlak doorheen het membraan permeëert per eenheid van tijd. In formulevorm wordt dit als volgt weergegeven:

$$J = \frac{V}{A \cdot t}$$

Met:

- J = flux (L/h.m²)
- V = volume (L)
- A = actieve membraanoppervlakte (m²)
- t = tijd (h)

1.3.4.2 Selectiviteit

De selectiviteit kan op verschillende manieren worden weergegeven, bij nanofiltratie is het echter gebruikelijk de selectiviteit uit te drukken in termen van de retentie. Er wordt dan nagegaan wat het gehalte aan een component is in het permeaat ten opzichte van het retentaat. Hoe hoger de concentratie van een component in het permeaat, hoe lager de retentie van deze component is. Selectiviteit kan dan beschouwd worden als het verschil in retentie tussen twee of meerdere componenten. In formulevorm wordt dit als volgt weergegeven:

$$R = \left(1 - \left(\frac{c_p}{c_r} \right) \right) \cdot 100$$

Met:

- R = retentie (%)
- c_p = concentratie in het permeaat
- c_r = concentratie in het retentaat

1.3.4.3 Daling van membraan efficiëntie

Fouling

Fouling wordt gedefinieerd als een proces dat resulteert in een verlaging van de membraan efficiëntie als gevolg van (ir)reversibele afzetting van gesuspendeerde of opgeloste deeltjes op het membraanoppervlak (adsorptie) of in de poriën (blokkering). Dit zorgt voor een laag of een koek op of in het membraanoppervlak die voor extra weerstand zorgt. De flux zal hierdoor dalen, de selectiviteit zal meestal verhogen. Dit laatste kan verklaard worden doordat grotere deeltjes meer moeite zullen hebben om eerst door de koek te geraken en vervolgens door het membraan. Het fenomeen kan zeer complex zijn en moeilijk theoretisch te beschrijven. Voor een gegeven oplossing zal de optredende fouling afhankelijk zijn van fysische en chemische parameters zoals concentratie, temperatuur, pH. Een methode om fouling te verminderen is het verhogen van de cross-flow snelheid.

Concentratiepolarisatie en gellaagvorming

Concentratiepolarisatie wordt veroorzaakt door de accumulatie van tegengehouden deeltjes naast het membraanoppervlak. Dit resulteert in een hoog geconcentreerde laag (grenslaag) naast het membraan dewelke een weerstand uitoefent tegen massatransport doorheen het membraan als gevolg van de ontwikkelde osmotische druk. De concentratie van deze deeltjes kan zo hoog worden dat als het ware een gellaag gevormd wordt.

Compactie

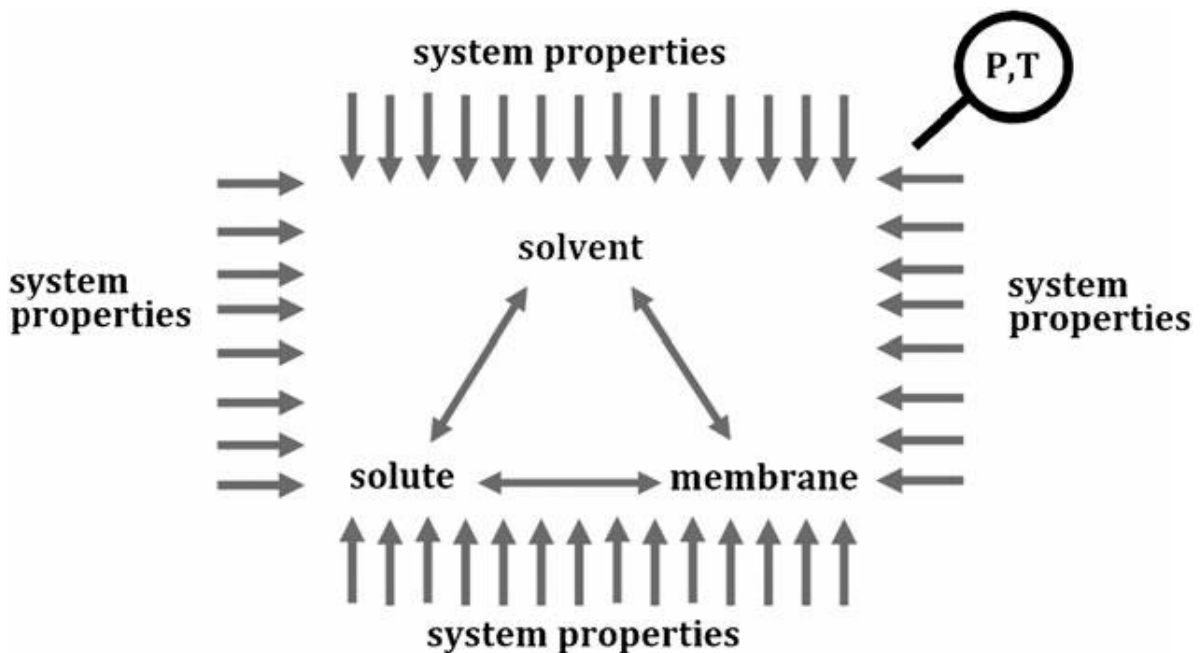
Als men werkt met polymere membranen kan onder invloed van de aangelegde druk de membraanstructuur vervormen. De poriën gaan hierdoor dichter zitten en men verkrijgt dus een compactere structuur. Dit resulteert in een achteruitgang van de flux. In het algemeen zal na relaxatie de flux zich niet volledig terug herstellen naar de beginwaarde aangezien compactie voor een gedeelte een onomkeerbaar fenomeen is. In feite kan compactie worden opgesplitst in een reversibel en een niet reversibel gedeelte. De stabiliteit van het polymeermembraan kan verbeterd worden door anorganische vullers in de polymeermatrix te brengen. In sommige gevallen kan er bewust een bepaalde druk worden aangelegd om compactie te bekomen. Men tracht hiermee de membraanporiën te verkleinen.

Zwelling

Bij nanofiltratiemembranen kan men eigenlijk niet meer echt over poriën spreken omdat de structuur een zeer hoge dichtheid heeft. Wanneer echter een bepaald solvent in contact komt met het polymeer, zullen de polymeerketens hierdoor beïnvloed worden en verder uit elkaar gaan liggen. Hierdoor wordt de structuur minder compact waardoor de retentie lager wordt en de flux hoger. Om bij laboproeven representatieve resultaten te bekomen dient men een polymeer membraan te conditioneren. Men verzadigt het membraan met solvent en laat bewust swelling optreden tot het systeem in evenwicht is. Hierdoor zal de selectiviteit tijdens het experiment niet veranderen als gevolg van swelling en zijn de resultaten van bij aanvang correct (fouling en compactie buiten beschouwing gelaten). (Mulder, 1996) (Vandezande et al., 2008)

1.3.5 Solvent Resistente Nanofiltratie (SRNF)

Solvent resistente nanofiltratie is een relatief recente technologie waarbij membranen toegepast worden in organisch milieu. Anders dan bij filtraties in het micro- en ultrafiltratiegebied spelen interacties hier een cruciale rol. Als men een membraansysteem beschouwt treft men het oplosmiddel aan, het membraan en de opgeloste deeltjes. Alle drie deze componenten worden onderworpen aan interacties met de andere componenten en het zijn deze interacties, de oplosbaarheidsparameters, die bepalen hoe een nanofiltratiesysteem zich gedraagt. Figuur 12 geeft een schematische voorstelling weer van deze interacties.



Figuur 12 - schematische voorstelling van de betrokken interacties bij een nanofiltratiesysteem (Darvishmanesh et al., 2010).

De besproken interacties worden beïnvloed door de systeemeigenschappen zoals voedingsconcentratie, toegepaste druk en temperatuur en membraanmodule.

Toen membraantechnologie zich nog beperkte tot filtraties in waterig milieu was het solvent per definitie water. Hierdoor waren de interacties voor een bepaald systeem vrij constant en relatief gemakkelijk te voorspellen. Met de opkomst van filtraties in organisch milieu veranderde dit echter. Doordat het oplosmiddel, hetgeen fundamenteel de eigenschappen van een systeem mee bepaalt, kan worden gewijzigd wordt het zeer moeilijk om te voorspellen hoe een membraansysteem zich gedraagt.

Solvent resistente nanofiltratie is een nog steeds groeiende technologie die nog volop in ontwikkeling is. Omdat de membranen vaak worden ingezet in een reactief milieu wordt er volop onderzoek gedaan naar de vervaardiging van membranen die stabiel zijn in een grote range van milieus. Het tot op heden beperkt gebruik van de technologie kan een zekere scepsis veroorzaken bij de industrie, ook hier ligt dus een belangrijke uitdaging. (Darvishmanesh, Degreve, & Van der Bruggen, 2010) (Vandezande et al., 2008)

1.3.6 Gebruikte membranen bij SRNF

Binnen solvent resistente nanofiltratie worden hoofdzakelijk twee typen van membranen gebruikt: polymere en keramische. De keramische membranen worden vaak bestempeld als anorganische membranen. Bij de polymere membranen worden de gebruikte polymeren gekozen op basis van de eigenschappen van de polymeren zoals het moleculair gewicht, de tacticiteit, de keteninteractie en de ketenflexibiliteit.

Zoals reeds aangehaald is het belangrijk om membranen te fabriceren die langdurig stabiel zijn in het milieu waar ze gebruikt worden, hier scoren de keramische membranen duidelijk beter. Ze vertonen een hogere chemische, mechanische en thermische stabiliteit. Een nadeel echter is dat het moeilijker is om deze membranen op grote schaal en op een reproduceerbare manier te vervaardigen. Dit maakt keramische membranen vaak duurder dan polymere membranen. Zeker voor membranen met poriën van kleiner dan 1nm manifesteert dit probleem zich. (Vandezande et al., 2008)

1.3.6.1 Polymere membranen

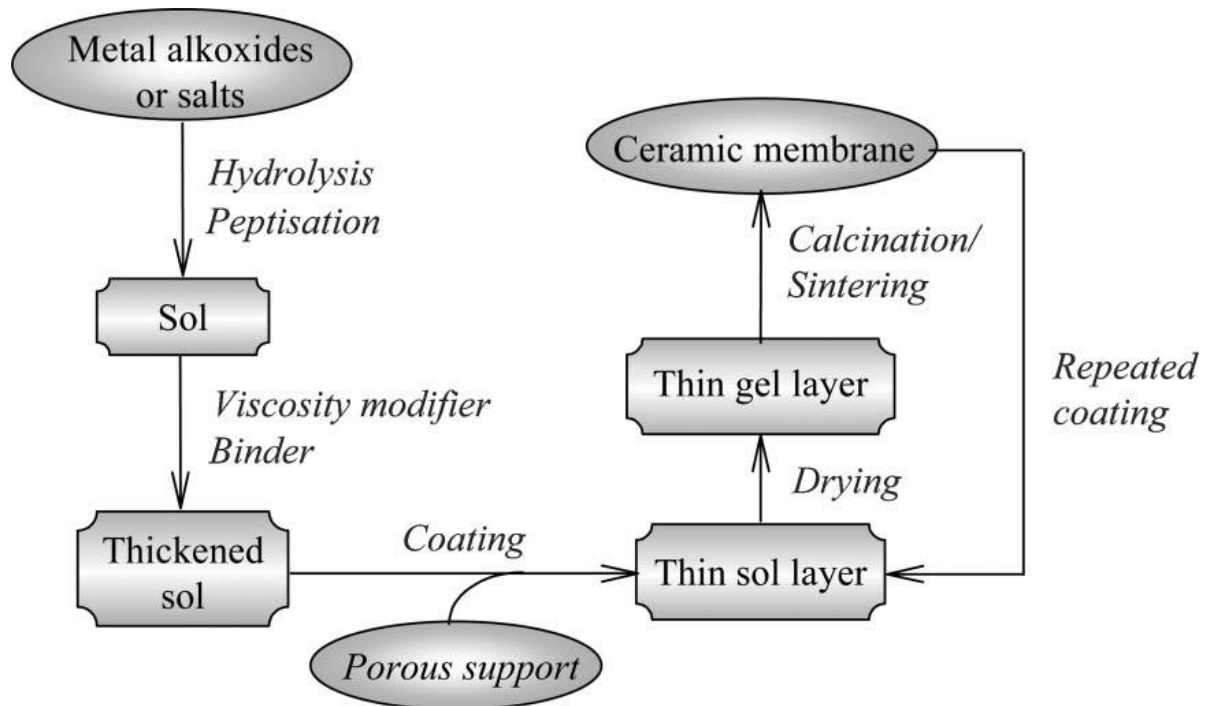
De intrinsieke chemische stabiliteit van de membranen is van cruciaal belang. Deze is afhankelijk van de gebruikte polymeren en dus van de chemische structuur van de polymeren. De aanwezigheid van bepaalde functionele groepen speelt hierin een belangrijke rol. Om de eigenschappen van de polymeren gunstig te beïnvloeden wordt vaak gebruikt gemaakt van copolymerisatie en het aanleggen van crosslinks.

Polymere membranen kunnen over de ganse doorsnede dezelfde structuur vertonen of ze kunnen een eerder gelaagde structuur vertonen. Men maakt een onderscheid tussen symmetrische en asymmetrische membranen. Bij asymmetrische membranen bestaat het membraan uit een dichte toplaag van enkele micrometers dik en een ondersteunende laag die dikker en poreuzer is. De dichte maar dunne structuur van de toplaag zorgt voor een hoge selectiviteit en hoge permeabiliteit. De componenten die in staat zijn door de toplaag te permeëren kunnen zich onder invloed van het aangelegde drukverschil gemakkelijk door de ondersteunende laag verplaatsten aangezien deze een veel meer open structuur heeft.

Vaak worden polymere membranen vervaardigd door middel van fase-inversie. Een uitgestreken polymeeroplossing wordt hierbij op een gecontroleerde manier van de vloeibare naar de vaste fase gebracht. Dit gebeurt door onderdompeling van de polymere film in een niet-solvent waarbij een vloeistof-vloeistof ontmenging ontstaat. Er ontstaat een polymeerrijke en een polymeerarme fase die bij uitharding respectievelijk de membraanmatrix en de membraanporiën vormen. Het proces kan door bepaalde parameters gestuurd worden. (Mulder, 1996) (Vandezande et al., 2008)

1.3.6.2 Keramische membranen

In tegenstelling tot polymere membranen hebben keramische membranen vaak vele lagen met een verschillende porositeit. De minst poreuze laag bevindt zich aan de voedingszijde, deze laag doet dienst als de selectieve toplaag. Vervolgens treft men een steeds meer poreuze structuur aan naarmate men de permeaatzijde nadert. Door deze opbouw toe te passen tracht men een hoge selectiviteit te bekomen en de kans op membraanverstopping te minimaliseren. Vaak zijn keramische membranen vervaardigd uit Al, Si, Ti, Zr - oxiden, of een mengeling van deze oxiden. De actieve toplaag van het membraan wordt vervaardigd door middel van de sol-gel synthesemethode. Door de parameters tijdens het syntheseproces te sturen kan men de poriegrootte binnen het gewenste bereik krijgen. Figuur 13 toont schematisch hoe een keramisch membraan gemaakt wordt. (Vandezande et al., 2008)



Figuur 13 - schematische weergave van de synthese van keramische membranen (Vandezande et al., 2008).

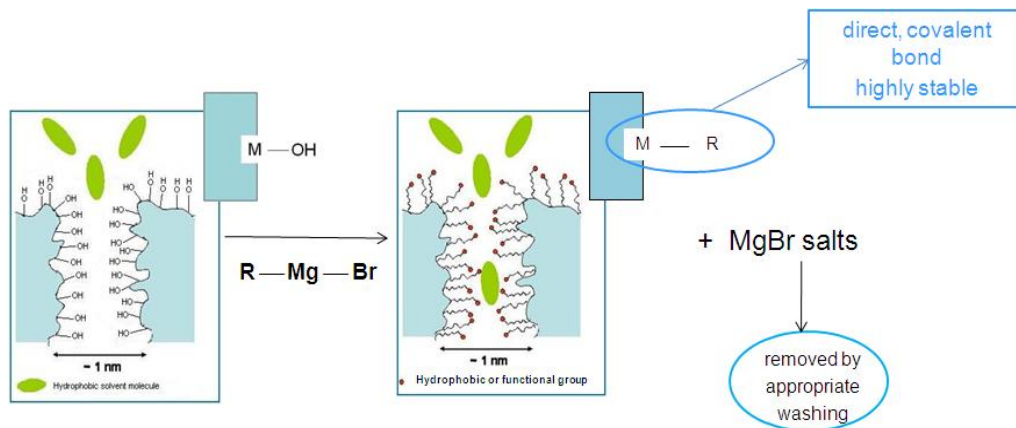
Het scheidend oppervlak van keramische membranen is intrinsiek polair omdat het bestaat uit een zeer groot aantal hydroxylgroepen. Hierdoor zijn deze membranen hydrofiel. Een door Vito en Universiteit Antwerpen ontwikkelde membraanmodificatie gebaseerd op het Grignard-reactiemechanisme laat toe de hydroxylgroepen voor een significant gedeelte te vervangen door functionele groepen. Hierdoor kan het membraanoppervlak een zeer specifiek karakter kan krijgen. Door een membraan op deze manier te modifieren veranderen de eigenschappen van het membraan fundamenteel. Verschillende fenomenen komen hierbij tot uiting. Een eerste is dat solventfluxen doorheen een membraan sterk kunnen wijzigen. Membranen die na modificatie een minder polair oppervlak hebben verkregen vertonen hogere solventfluxen voor apolaire oplosmiddelen waarbij opgeloste deeltjes een hogere retentie bekomen. Dit laatste is te verklaren doordat de solventmoleculen een sterkere affiniteit vertonen voor het membraanoppervlak en in feite de opgeloste deeltjes verdringen naar de bulk van de oplossing.

Een tweede fenomeen is affiniteit-gebaseerde scheidingen. Men heeft dit aangetoond door het retentieprofiel van een fosfine te bestuderen bij een niet gemodificeerd keramisch membraan en bij twee verschillende gemodificeerde membranen. Het fosfine was aanwezig in niet-, mono- en bis-geoxideerde vorm. Bij de gemodificeerde membranen was het verschil in retentie tussen deze drie vormen van het fosfine veel meer uitgesproken dan bij het niet gemodificeerd membraan. Verder waren de retentieprofielen bij de twee gemodificeerde membranen compleet verschillend van elkaar.

Een derde fenomeen dat werd vastgesteld bij bepaalde gemodificeerde membranen is dat deze sterke anti-fouling eigenschappen kunnen bezitten. Zo kunnen niet enkel veel hogere maar ook veel stabielere procesfluxen bekomen worden. Dit is duidelijk een enorm voordeel bij het bedrijven van nanofiltratieproces.

Het gebruik van chemisch gefunctionaliseerde membranen is niet nieuw. Echter de manier waarop de functionalisatie gebeurt is dat wel. In de literatuur kunnen methodes gevonden worden op basis van silanisatie ((M-O-Si-R) met M = Al, Zr of Ti) of het enten van fosforzuren (M-O-P-R). De door Vito ontwikkelde membraanmodificatie

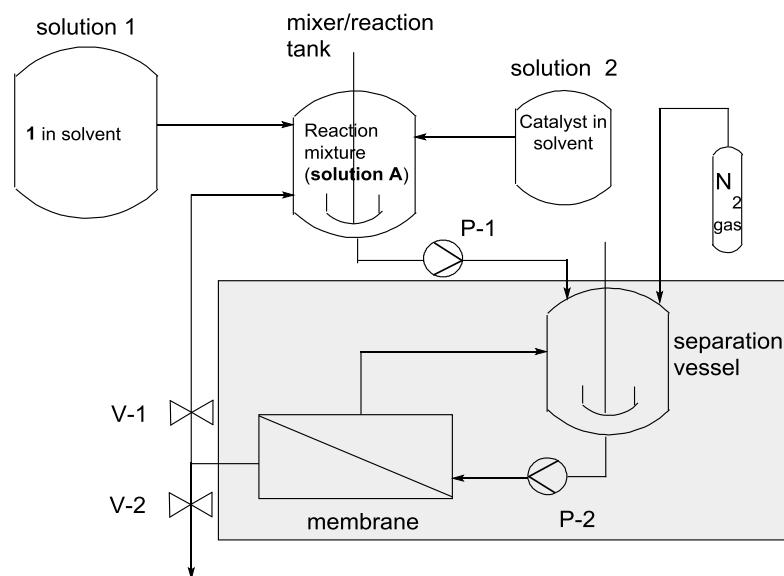
voorziet in tegenstelling tot andere methoden een directe covalente binding tussen het metaalatom en de functionele groep. Deze binding is veel minder gevoelig voor rehydroxylatie. Figuur 14 geeft schematisch weer hoe de functionalisatie gebeurt. Verdere informatie over Grignard-gemodificeerde keramische membranen en hun performantie is terug te vinden in de vermelde publicaties. (Rezaei Hosseinabadi et al., 2014) (Hosseinabadi, Wyns, Buekenhoudt, Van der Bruggen, & Ormerod, 2015) (Mustafa, Wyns, Vandezande, Buekenhoudt, & Meynen, 2014)



Figuur 14 - schematische weergave van de functionalisering van een keramisch membraan (Rezaei Hosseinabadi et al., 2014).

1.4 Volume Intensified Dilution (VID)

Zoals reeds beschreven moeten sommige reacties uitgevoerd worden onder sterk verdunde omstandigheden. Hierdoor kunnen solventvolumes sterk oplopen. De VITO heeft een systeem ontwikkeld waarbij in situ solventrecuperatie mogelijk is. Het betreft een membraan-gebaseerd reactie-filtratiesysteem.



Figuur 15 - schematische voorstelling van het 'Volume Intensified Dilution' reactie-filtratiesysteem.

Het uitgangspunt van het systeem is dat het oplosmiddel continu wordt gerecycleerd en hergebruikt. Figuur 15 geeft schematisch het systeem weer. Oplossing 1 is een hoog geconcentreerde oplossing van een reagens of eventueel twee reagentia. Oplossing 2 bevat een verhoudingsgewijs gepaste hoeveelheid katalysator. Strikt genomen zou deze oplossing ook een ander reagens kunnen bevatten in het geval de reactie geen katalysator behoeft. Volgens een bepaalde snelheid – typisch is deze snelheid zeer laag omdat men onder de kritische concentratie van de reactie moet blijven – worden de reagentia en de katalysator toegevoegd aan een reactorpotje dat is uitgerust met een roerder. Vanaf het ogenblik dat de reagentia en de katalysator samenkomen treedt de reactie op. Het reactiemengsel wordt discontinu weggepompt naar een filtratie-eenheid. Het komt terecht in een voedingstank waarna het over een nanofiltratiemembraan wordt gestuurd. De filtratie-eenheid wordt met stikstofgas onder een bepaalde druk gehouden. Het permeaat dat wordt gegenereerd – dit bestaat bij gebruik van het juiste membraan uit zuiver oplosmiddel – komt opnieuw terecht in het reactiepotje waardoor het opnieuw kan worden gebruikt om de reactie in uit te voeren. De snelheid waarmee het reactiemengsel wordt weggepompt naar de filtratie-eenheid is gelijk aan de snelheid waarmee er gerecycleerd oplosmiddel in het reactiepotje terechtkomt, de permeatiesnelheid dus. In het ideale geval wordt een membraan gevonden dat niet enkel zorgt voor de recycling van het oplosmiddel maar tevens het gevormde product scheidt van eventuele nevenproducten en van de katalysator. Een voorwaarde hierbij is wel dat de component die in dit geval mee door het membraan komt niet zorgt voor een verstoring van de reactie. Op deze manier kan het benodigde volume oplosmiddel sterk gereduceerd worden. Bijkomend, en vanuit economisch standpunt misschien zelfs van groter belang, wordt de tijd om een verdere opzuivering te doen sterk gereduceerd omdat het op te zuiveren volume veel kleiner is. Het systeem werd reeds gebruikt voor een ringsluiting ter vorming van een cyclisch peptide (Ormerod et al., 2015).

1.5 Proces Mass Intensity (PMI)

Het afgelopen decennium en met name de afgelopen jaren werden er vele inspanningen geleverd door industrie en onderzoeksinstituten om processen efficiënter te kunnen uitvoeren met een minimum aan afvalstoffen. Deze inspanningen werden en worden gedreven vanuit een groeiend besef van de noodzaak naar meer duurzame processen. Zowel ecologisch als economisch biedt dit voordelen. Om processen te beoordelen op hun duurzaamheid is er een geschikte maatstaf nodig. Een goede maatstaf heeft als eigenschappen eenvoudig, gemakkelijk meetbaar, duidelijk gedefinieerd en objectief. Hij moet ervoor zorgen dat procesontwerpers ertoe worden aangezet om processen te ontwikkelen met een minimale ecologische voetafdruk.

Er zijn verschillende maatstaven die worden gebruikt door bedrijven en andere instellingen zoals 'process mass intensity (PMI)', 'mass efficiency', 'reaction mass efficiency', 'E-factor' en anderen. Eén van de belangrijkste pijlers binnen duurzaamheid is het produceren van materialen en producten met een minimale hoeveelheid uitgangsmaterialen en als dusdanig de gebruikte materialen zo optimaal mogelijk te benutten. Dit werd ook erkend door de farmaceutische industrie welke wordt vertegenwoordigd door 'The American Chemical Society Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable'. Deze heeft dan ook besloten om een massa-gebaseerde maatstaf te hanteren, namelijk de 'process mass intensity'. Het dient te worden vermeld dat individuele bedrijven in functie van hun processen de voor hun meest bruikbare maatstaf kunnen gebruiken.

De PMI wordt gedefinieerd als de totale massa aan stoffen die wordt gebruikt per massa afgewerkt product. Het betreft alle stappen in de synthese van een product, ook wanneer bepaalde processtappen worden uitgevoerd door bijvoorbeeld partnerbedrijven. Uiteraard kan de PMI ook beschouwd worden voor één processtap wanneer men tracht deze stap te optimaliseren.

$$\text{Process Mass Intensity} = \frac{\text{totale massa gebruikte producten in proces of processtap (kg)}}{\text{totale massa afgewerkt product (kg)}}$$

In het verleden is er discussie geweest over welke maatstaf de meest geschikte is om een proces op zijn duurzaamheid te kunnen beoordelen. Men zou bijvoorbeeld ook de E-factor kunnen gebruiken welke de massafractie weergeeft van de gebruikte materialen die uiteindelijk als afvalstof worden beschouwd. Deze maatstaf zet dus aan om de hoeveelheid afvalstoffen zo sterk mogelijk te reduceren. Toch heeft de farmaceutische sector ervoor gekozen om de maatstaf te gebruiken die aangeeft hoeveel gebruikte materialen er uiteindelijk betrokken zijn bij de vervaardiging afgewerkte materialen. Het argument hiervoor is tweeledig. Enerzijds wordt deze keuze gedreven vanuit een filosofisch standpunt, anderzijds vanuit een wetenschappelijk standpunt.

Het filosofisch standpunt gaat uit van de aanname dat de kostprijs voor de verwerking van afvalstoffen nooit dezelfde aandacht heeft gekregen van bedrijven dan de meerwaarde van het produceren van producten met een minimum aan uitgangsmaterialen. Duurzaamheid wordt in dit opzicht vertaald naar het geven van een meerwaarde aan producten in plaats van het beheersen van afvalkosten. In de bedrijfscontext is het te begrijpen dat materialen met een hogere waarde een grotere prioriteit bezitten. Om processen in dit opzicht te beoordelen op hun duurzaamheid is het relevanter om te kijken naar de 'inputs' van een proces dan naar de 'outputs'. Dit leidt tot het ontwerpen van processen met een minimale hoeveelheid uitgangsmaterialen en energie.

Het wetenschappelijk standpunt vertrekt van een beschouwing van de levenscyclus van producten en de totale milieu-impact gedurende de ganse levenscyclus. Hierbij wordt de milieu-impact van elke stap die heeft plaatsgevonden bij het tot stand komen van het product tot en met de recyclage of verwerking van het product in rekening gebracht. Dit vraagt uiteraard significant meer tijd dan een berekening van de PMI of de E-factor. Wanneer men echter deze analyse doet stelt men vast dat de PMI geschikter is als maatstaf dan de E-factor. Dit is het gevolg van het feit dat de milieu-impact geassocieerd met de productie van alle grond- en tussenstoffen vele malen hoger ligt dan de milieu-impact geassocieerd met het verwerken van de afvalstoffen die tot stand komen bij de productie van een product of materialen. Als men dus inzet op het produceren van materialen of producten met een minimale hoeveelheid aan grond- en tussenstoffen en een zo laag mogelijke hoeveelheid energie kan men ecologisch gezien de grootste successen boeken.

Beide argumenten hebben ertoe geleid dat er min of meer een consensus bestaat in de farmaceutische industrie om de PMI te beschouwen als meest geschikte maatstaf ter beoordeling van de duurzaamheid van processen. In dit onderzoek zal ook de PMI gebruikt worden om te evalueren of de reactie op een duurzamere manier kan worden uitgevoerd dan volgens de klassieke methode. (Jimenez-Gonzalez, Ponder, Broxterman, & Manley, 2011)

1.6 Keuze van oplosmiddel: ethylacetaat als 'groen' alternatief

Het uitgangspunt van dit onderzoek is het kunnen aantonen dat de synthese van een macrocyclische structuur kan worden uitgevoerd met een significant verminderde hoeveelheid oplosmiddel. Zoals vermeld biedt dit zowel ecologisch als economisch enorme voordelen. Vanuit ecologisch standpunt is echter niet alleen de hoeveelheid oplosmiddel relevant, ook de keuze van oplosmiddel is van groot belang. Dit geldt uiteraard niet enkel voor de synthese van macrocyclische structuren. Het is bijvoorbeeld zo dat bij de synthese van API's meer dan 50% van de gebruikte stoffen bestaat uit oplosmiddel, de keuze van oplosmiddel heeft dan een grote impact. De keuze van oplosmiddel verdient altijd een grondige analyse en overweging.

CHEM21 is een groep van zes farmaceutische bedrijven, tien universiteiten en vijf kleine tot middelmatige ondernemingen. Hoewel er verschillende solventgidsen bestaan die bedrijven helpen bij de keuze van geschikte oplosmiddelen heeft de CHEM21 groep besloten een gids op te stellen die een diepgaandere analyse uitvoert dan deze bij de klassieke solventgidsen. Een bijkomende doelstelling is om 17 oplosmiddelen die bij de klassieke solventgidsen geen adequate score kunnen toegekend worden toch op een correcte manier te beoordelen. De drie pijlers die ook bij klassieke solventgidsen gehanteerd worden blijven bestaan: veiligheid, gezondheid en milieu-impact. Er worden binnen deze pijlers echter meer parameters geïntegreerd in de solventgids van CHEM21 dan bij de klassieke solventgidsen.

Voor elke van deze pijlers zal na diepgaande analyse een score van 1 tot en met 10 gegeven worden waarbij 1 het meest gunstige is en 10 het meest ongunstige. Afhankelijk van deze scores zullen de verschillende oplosmiddelen een categorie toegewezen krijgen: aanbevolen, problematisch of gevaarlijk. Voorafgaand aan het toekennen van de uiteindelijke categorie wordt er een correctiemechanisme ingebouwd om ervoor te zorgen dat nadrukkelijke problemen niet worden onderschat door het simpelweg optellen van de verschillende scores.

Voor een gedetailleerde toelichting van welke criteria in overweging worden genomen en wat het verschil is met klassieke solventgidsen wordt verwezen naar onderstaande publicatie. (Prat et al., 2016)

Zoals reeds aangehaald worden ringsluitende metathesereacties vaak uitgevoerd in toluene of dichloormethaan. Als men de solventgids opgesteld door CHEM21 raadpleegt treft men voor toluene de categorie 'problematisch' en voor dichloormethaan de categorie 'gevaarlijk' aan. Bij toluene wordt dit veroorzaakt door de combinatie van een 5 voor veiligheid en een 6 voor gezondheid terwijl dichloormethaan zowel voor gezondheid als voor milieu-impact een 7 krijgt. Beide oplosmiddelen kunnen dus beschouwd worden als oplosmiddelen die indien mogelijk beter vervangen kunnen worden.

Ethylacetaat daarentegen wordt ingedeeld in de categorie 'aanbevolen'. Zowel op gebied van gezondheid als milieu-impact scoort dit oplosmiddel duidelijk beter dan toluene en dichloormethaan. Voor deze beide categorieën wordt er een score van 3 toegekend. Omwille hiervan werd ervoor gekozen om in dit onderzoek te werken met ethylacetaat ondanks het feit dat de reactie gemakkelijker uitvoerbaar is in dichloormethaan.

Het gebruik van een ecologisch interessanter en minder ongezond oplosmiddel in combinatie een sterke reducering van de hoeveelheid oplosmiddel moet ertoe leiden dat de reactie op een veel duurzamere manier kan worden uitgevoerd.

Figuur 16 geeft een overzicht weer van enkele klassieke oplosmiddelen met bijhorende categorie. Deze tabel is het resultaat van de vergelijking van drie bestaande solventgidsen door de CHEM21 groep in 2014. (Prat, Hayler, & Wells, 2014)

Overall comparison

| Ranking | Solvents |
|----------------------------|---|
| Preferred | Water, EtOH, iPrOH, nBuOH, AcOEt, AcOiPr, AcOnBu, PhOMe, sulfolane |
| Preferred or Problematic ? | MeOH, tBuOH, BnOH, ethylene glycol, acetone, MEK, MIBK, cyclohexanone, AcOMe, AcOH, Ac ₂ O |
| Problematic | Me-THF, heptane, Me-cyclohexane, toluene, xylene, chlorobenzene, acetonitrile, DMPU, DMSO |
| Problematic or Hazardous ? | THF, MTBE, cyclohexane, DCM, formic acid, pyridine |
| Hazardous | iPr ₂ O, dioxane, DME, pentane, hexane, DMF, DMA, NMP, TEA, methoxyethanol |
| Highly hazardous | Et ₂ O, Benzene, CCl ₄ , chloroform, DCE, nitromethane |

Green Chem, 2014, 16, 4546

Figuur 16 - overzicht van een aantal klassiek gebruikte oplosmiddelen en hun gevarencategorie (Prat et al., 2014).

2 EXPERIMENTEEL

2.1 Algemeen

Zoals besproken in de inleiding is het uitgangspunt van dit onderzoek het evalueren of de ringsluiting van een bis-gealkyleerd derivaat van binol met behulp van een metathesereactie mits toepassing van een in situ solventrecuperatie op een duurzamere manier kan uitgevoerd worden. Hiertoe werd gestart met de synthese en de opzuivering van het bis-gealkyleerd binol-derivaat. Er werd gebruik gemaakt van een Williamson-ethersynthese om deze reactie uit te voeren. Vooral de opzuivering van het gewenste product bleek problematisch te zijn.

Vervolgens werd een kinetische studie van de ringsluiting uitgevoerd om na te gaan welke de optimale concentratie aan startmateriaal is. Tijdens verdere experimenten moest een overschrijding van deze concentratie voorkomen worden.

Om het volume aan oplosmiddel tijdens de uitvoering van de ringsluitende metathesereactie te verminderen werd gebruik gemaakt van een membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem (VID systeem). Er werd een membraanscreening uitgevoerd om te achterhalen welk membraan het meest geschikt was om dienst te kunnen doen in dit systeem met deze specifieke reactie.

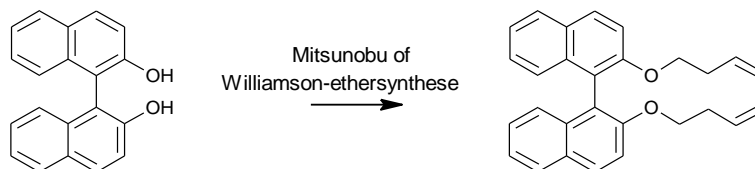
Nadat werd bepaald welk membraan zou gebruikt worden in het systeem werd bij relatief lage concentraties gezocht naar de meest optimale procesparameters om het systeem te doen werken. Hierbij werden de druk in het systeem, de concentratie aan startmateriaal en katalysator en de toevoegsnelheden van startmateriaal en katalysator beschouwd.

Met een zo optimaal mogelijk werkend systeem werd een forse opschaling gedaan om de PMI sterk te doen dalen.

Elk van deze stappen zal in het experimenteel gedeelte worden toegelicht.

2.2 Synthese van het bis-gealkyleerd binol-derivaat.

Zoals in paragraaf 1.1.2 werd aangehaald werd als startmateriaal bij de ringsluitende metathesereactie een bis-gealkyleerd binol-derivaat gebruikt. Om dit te bereiden werd gebruik gemaakt van een Williamson-ethersynthese. Er werd (buiten het kader van deze thesis) getracht deze reactie uit te voeren met behulp van een Mitsunobu reactie. Hierbij werden hogere rendementen verkregen, de opzuivering van het gewenste product was echter moeilijker. Figuur 17 geeft schematisch de alkylering van binol weer.



Figuur 17 – weergave van de alkylering van binol.

2.2.1 Methode

2.2.1.1 WPC-8

Tijdens deze reactie werd in plaats van te starten vanuit binol gestart met een mono-gealkyleerde fractie uit een voorgaande synthese (synthese uitgevoerd vóór de aanvang van deze thesis). Omdat de exacte zuiverheid van dit product niet gekend was kon geen rendementsberekening worden gedaan. Het product werd opgelost in 220 ml dimethylformamide waarna er zes equivalenten kaliumcarbonaat werden toegevoegd. Het mengsel werd naar 80°C gebracht en vervolgens werden er druppelsgewijs drie equivalenten 4-broom-1-buteen toegevoegd. De reactie werd in functie van de tijd opgevolgd met behulp van TLC.

Na het reactiemengsel gedurende de nacht te hebben laten refluxeren werd het de volgende ochtend geleidelijk naar kamertemperatuur gebracht. De zouten en de resterende hoeveelheid kaliumcarbonaat werden afgefiltreerd met behulp van een büchnerfilter en gewassen met ethylacetaat. Het filtraat werd met behulp van een scheidtrechter gewassen met water en de waterige fractie werd enkele malen geëxtraheerd met ethylacetaat. De organische fracties werden verzameld en gedroogd door middel van toevoeging van waterrijke magnesiumsulfaat. Vervolgens werd de organische fractie ingedampd met behulp van een rotavapor.

TLC-analyse wees uit dat op dit ogenblik nog steeds een mengsel werd verkregen van mono- en bis-gealkyleerd binol. Er werd een opzuivering gedaan aan de hand van een silicapad. Het product werd gehecht aan silicapoeder hetgeen dienst deed als stationaire fase van het systeem. Er werd aan de hand van TLC gezocht naar een solventsamenstelling waarmee het mono- en het bis-gealkyleerd binol van elkaar gescheiden konden worden. Op een TLC-plaatje werd een goede scheiding bekomen met een solventsamenstelling van 2/98 V/V% aceton/cyclohexaan. Hiermee werd echter bij het silicapad geen volledige scheiding verkregen. De concentratie aan beide componenten was zo hoog dat er telkens een mengsel van beide componenten door het pad kwam waarbij in het begin de hoofdcomponent het bis-gealkyleerd binol was, latere fracties bevatten het mono-gealkyleerd binol als hoofdproduct. Een tweede zuivering over een silicapad gevolgd door een kristallisatie in ethanol leverde een product op waarvan de hoeveelheid mono-gealkyleerd binol laag was. Een zuiverheid op basis van HPLC-analyse van 96% werd bekomen.

2.2.1.2 WPC-9-14-18-20

Tijdens de volgende syntheses werd uitgegaan van binol als startproduct. De hoeveelheden binol varieerden. Omdat tijdens deze synthese een tweevoudige alkylering moest plaatsvinden in plaats van een enkelvoudige bij WPC-8 werden de equivalenten aan kaliumcarbonaat en 4-broom-1-buteen verdubbeld. Verder verliep de reactie analoog aan de reactie tijdens WPC-8 met het verschil dat bij WPC14, WPC-18 en WPC-20 de toevoeging van 4-broom-1-buteen werd opgesplitst in twee perioden van een druppelsgewijze toevoeging van drie equivalenten. Bij WPC-9 werden slechts 5 equivalenten 4-broom-1-buteen toegevoegd omdat er niet meer beschikbaar was. Dit uitte zich in een lager rendement.

De opwerking van het reactiemengsel verliep analoog aan de opwerking van WPC-8 tot aan de indamping van de organische fractie. Wederom werd een mengsel bekomen van mono- en bis gealkyleerd product. Omdat de voorgaande zuivering via het silicapad zeer tijdrovend en solvent-intensief was werd getracht een kristallisatie te doen in ethanol zonder voorafgaande zuivering over een silicapad. Bij de poging tot selectieve kristallisatie bij WPC-9 werden enkele ml ethanol toegevoegd, net voldoende om alles in oplossing te brengen. Het mengsel bleef staan gedurende de nacht waarna er 's ochtends kristallen aanwezig waren. TLC wees uit dat deze kristallen zeer zuiver bis-

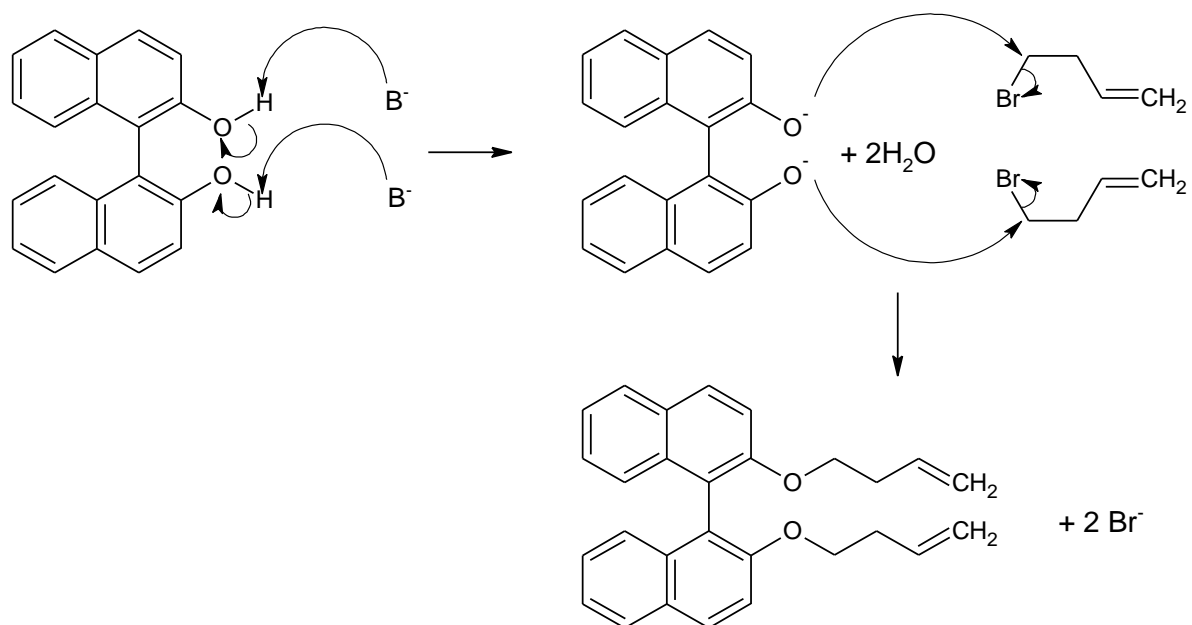
gealkyleerd product waren. Er was echter slecht 2 g uit oplossing gekomen. De kristallen werden gespoeld met gedenatureerde ethanol (4% 2-propanol). Vervolgens werd het bekomen filtraat samen met de spoelvoeistof met behulp van een rotavapor onder vacuüm gebracht zonder het te verwarmen in een waterbad. Wanneer het mengsel voldoende was afgekoeld trad een intensieve kristallisatie van zuiver bis-gealkyleerd product op. De kristallen moesten echter wederom gespoeld worden met gedenatureerde ethanol om het nog in oplossing mono-gealkyleerd product te verwijderen. Te intensieve spoeling was echter af te raden omdat een deel van de gewenste kristallen terug mee in oplossing gingen. Omwille van deze reden werd ervoor gekozen om een beperkte hoeveelheid mono-gealkyleerd product toe te laten. Bij TLC-analyse van het filtraat bleek dat er nog steeds een aanzienlijke hoeveelheid bis-gealkyleerd product aanwezig was in de oplossing. Daarom werd de kristallisatiestap in de rotavapor nog twee keer herhaald, in totaal dus drie keer. De derde keer bleek dit echter niet meer rendabel te zijn, daarom werden bij volgende syntheses slechts twee kristallisatiestappen uitgevoerd. Omdat dit een zeer eenvoudige en efficiënte manier was om product te bekomen met een voldoende zuiverheid werd de kristallisatie tijdens verdere syntheses telkens op deze manier uitgevoerd.

Het vermoeden is dat een betere kristallisatie met een volledige scheiding van het mono- en het bis-gealkyleerd binol mogelijk is door het kristallisatiesysteem aan te passen. Op deze manier zou dus een beter rendement bekomen kunnen worden. Omdat de tijd echter beperkt was en dit niet het doel van de thesis was werd ervoor gekozen om bij de manier te blijven die op korte tijd een voldoende hoeveelheid van het gewenste product opleverde. Tabel 1 geeft de bekomen rendementen bij het synthetiseren van het bis-gealkyleerd binol-derivaat weer.

Tabel 1 - weergave van de bekomen rendementen bij het synthetiseren van het bis-gealkyleerd binol derivaat met binol 4C als weergave van het gewenste product.

| Vorming bis-gealkyleerd binol-derivaat | | | | | |
|---|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|
| Reactie | m binol (g) | n binol (mol) | m binol 4C (g) | n binol 4C (mol) | rendement (%) |
| WPC-9 | 27,1 | 0,0946 | 13,2 | 0,0335 | 35 |
| WPC-14 | 17,5 | 0,0611 | 12,8 | 0,0323 | 53 |
| WPC-18 | 17,6 | 0,0615 | 13,1 | 0,0332 | 54 |
| WPC-20 | 35,0 | 0,1222 | 25,9 | 0,0657 | 54 |

Figuur 18 geeft de reactie ter vorming van het gealkyleerd binol-derivaat schematisch weer. Het betreft een nucleofiele substitutie van de tweede orde. Met behulp van kaliumcarbonaat wordt een basisch milieu gecreëerd waarna een deprotonering van binol kan plaatsvinden. In de aanwezigheid van 4-broom-1-buteen zal het negatief geladen zuurstofatoom van het gedeprotoneerde binol – dit treedt op als nucleofiel – een nucleofiele aanval uitvoeren op het koolstofatoom van 4-broom-1-buteen dat het broomatoom draagt. Dit koolstofatoom draagt immers een positieve deellading. Broom wordt als goede leaving-groep uitgestoten. Aangezien binol initieel twee hydroxylgroepen bezit kan deze nucleofiele substitutiereactie twee keer optreden. De tweede alkylering zal moeilijker optreden omwille van sterische hinder veroorzaakt door de alkylgroep van de eerste alkylering. In het reactieschema staat de alkylering weergegeven op een zodanige wijze dat de hydroxylgroepen gelijktijdig worden gealkyleerd, in werkelijkheid gebeurt dit niet gelijktijdig.



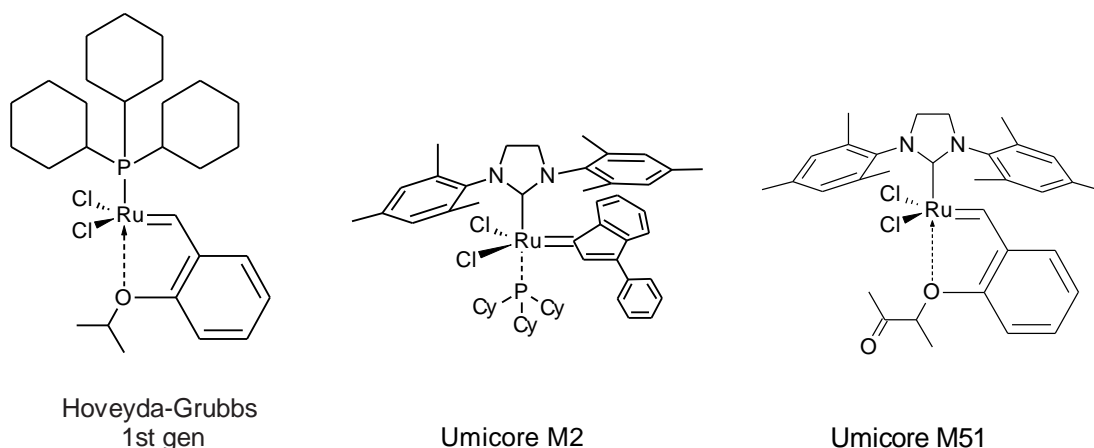
Figuur 18 - schematische weergave van de synthese van het bis-gealkyleerd binol derivaat.

2.3 Kinetische studie van de ringsluitende metathesereactie in ethylacetaat.

2.3.1 Onderzoek vóór aanvang thesis

Reeds vóór de aanvang van deze thesis werd gestart met het onderzoek waarbinnen deze thesis past. Tijdens deze voorgaande periode werden reeds enkele katalysatoren en oplosmiddelen onderzocht om te evalueren welke de beste parameters zijn om de beoogde ringsluitende reactie uit te voeren. De oplosmiddelen die werden onderzocht waren dichloormethaan, toluen, tetrahydrofuraan, ethylacetaat en aceton. De reactie bleek het meest efficiënt te kunnen worden uitgevoerd in dichloormethaan. Aceton gaf de minst gunstige resultaten. Omwille van de ongunstige eigenschappen van dichloormethaan die werden beschreven in paragraaf 1.6 werd ervoor gekozen om de reactie niet te laten doorgaan in dichloormethaan. Als alternatief werd gekozen voor ethylacetaat omwille van de gunstigere eigenschappen van dit oplosmiddel.

De verschillende katalysatoren die werden onderzocht waren de Hoveyda Grubbs 1^{ste} generatie katalysator (HG I), de Umicore M2 katalysator en de Umicore M51 katalysator. Figuur 19 geeft de onderzochte katalysatoren weer. De HG I katalysator bleek de enige katalysator te zijn waarmee een bijna volledige omzetting mogelijk was, zeker in de lage concentratiegebieden. Er werd dan ook besloten om tijdens het verdere verloop van het onderzoek met deze katalysator te werken.



Figuur 19 - weergave van de geëvalueerde katalysatoren met links: Hoveyda Grubbs 1ste generatie, midden: Umicore M2 en rechts: Umicore M51.

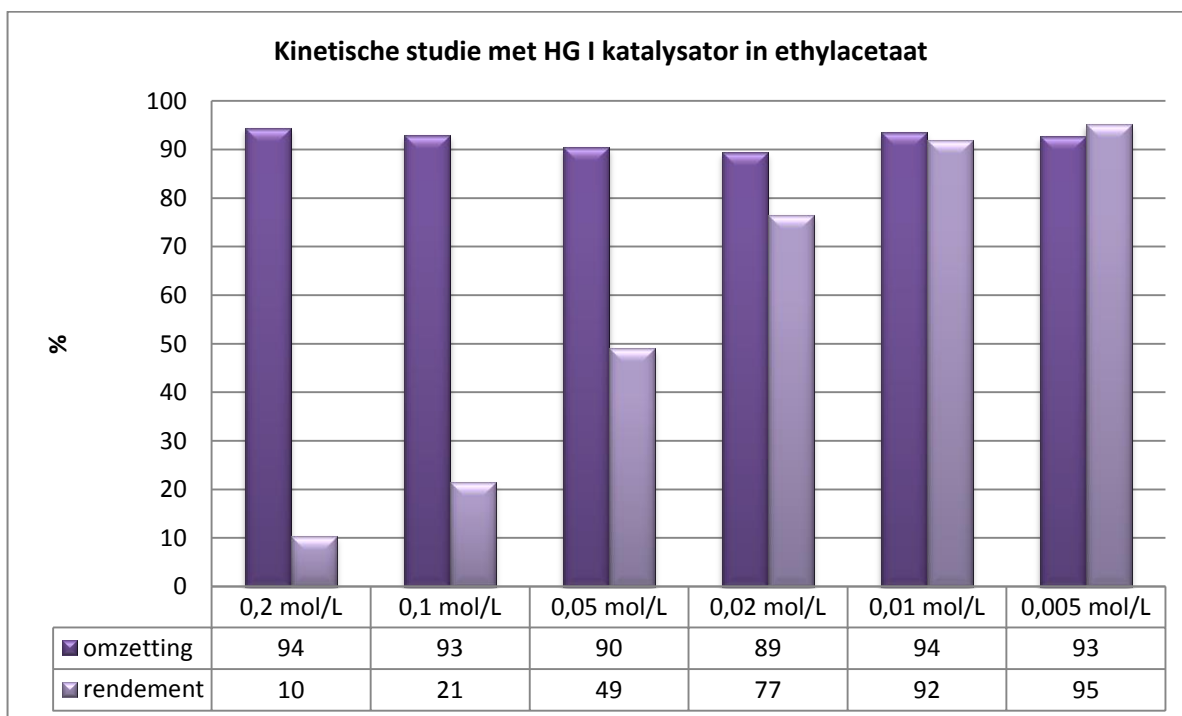
2.3.2 Methode

Om te kunnen onderzoeken of het volume aan oplosmiddel tijdens de ringsluitende reactie verminderd kon worden moest eerst bepaald worden wat de optimale concentratie aan startmateriaal – het bis-gealkyleerd binol-derivaat – was. Hiertoe werd een kinetische studie in ethylacetaat uitgevoerd. Er werden zes oplossingen aangemaakt met telkens een andere concentratie aan startmateriaal (0,2; 0,1; 0,05; 0,02; 0,01; 0,005 mol.L⁻¹). Aan elke oplossing werd 2,5% HG I katalysator toegevoegd en de oplossingen werden bij kamertemperatuur, voorzien van een roerstaafje, op een roerplaat gezet. Gedurende een tijdspanne van zes uren werd er op regelmatige basis een staal genomen van elke oplossing. Na 70 uren werd opnieuw een staal genomen. Aan elk van de stalen werd 10 V% DMSO toegevoegd om de reactie uit te doen. De stalen werden geanalyseerd met behulp van HPLC. Op deze manier kon de omzetting en het rendement in functie van de tijd bestudeerd worden.

2.3.3 Resultaten

In *Figuur 20* kan men duidelijk zien dat de omzetting bij elke concentratie bijna volledig is. De hoeveelheid katalysator die werd toegevoegd lijkt dus voldoende te zijn. De rendementen zijn zoals verwacht bij de hogere concentraties het minst gunstig. Bij een concentratie aan startmateriaal van meer dan $0,01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (stemt overeen met $100\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$) overschrijdt men de 'kritische' concentratie. Er is in dit geval te veel startmateriaal aanwezig in de oplossing waardoor naast de gewenste macrocyclus ook dimeren of oligomeren worden gevormd. De beste rendementen worden verkregen bij concentraties van $0,01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ en $0,005\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Tussen deze twee concentraties is het verschil in rendement te verwaarlozen wat erop wijst dat een verdere verlaging van de concentratie geen significant hoger rendement zou opleveren. Het zou trouwens ook moeilijker zijn om de PMI te doen dalen bij het nog sterker verdunnen van de oplossing. Uit deze kinetische data blijkt dat tijdens verdere experimenten de concentratie aan startmateriaal nooit hoger mag zijn dan $0,01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Bij de laagste concentratie neemt men een rendement waar dat 2% hoger ligt dan de omzetting. Uiteraard is dit niet mogelijk, deze fout is vermoedelijk te wijten aan de beperkingen van de analysemethode.

Verdere bestudering van de kinetische data wees ook uit dat de reactie een reactie van de tweede orde is: de snelheid van de reactie is evenredig met het kwadraat van de concentratie aan uitgangsmateriaal. Hierop wordt later teruggekomen.



Figuur 20 - weergave van de omzetting en het rendement bij verschillende concentraties aan startmateriaal tijdens de kinetische studie van de ringsluitende metathesereactie.

2.4 Reactie-filtraties: screening van membranen

2.4.1 Algemeen

Er werd reeds aangehaald dat een membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem gebruikt werd om te trachten de PMI van de reactie te verlagen. Het basissysteem tijdens de uitvoering van de volgende experimenten was steeds het VID systeem dat werd beschreven in paragraaf 1.4. De parameters die varieerden waren de concentratie van het startmateriaal en de katalysator, de toevoegsnelheid van het startmateriaal en de katalysator, het totaal volume aan oplosmiddel, de druk in het systeem en het gebruikte membraan. Bij elk van de experimenten zal worden gespecificeerd wat de exacte parameters waren.

Bij de keuze van het meest geschikte membraan moest rekening worden gehouden met een aantal membraanparameters: de flux, de retentie voor het startmateriaal en voor de katalysator en de membraanstabiliteit. Er volgt een beschrijving van waarom deze parameters belangrijk zijn:

2.4.1.1 Flux

Zoals vermeld in paragraaf 1.3.4.1 definieert men de flux als het volumedebiet dat er per eenheid van tijd en per eenheid van membraanoppervlakte doorheen het membraan komt. Het permeaat dat doorheen het membraan komt wordt rechtstreeks naar het reactiepotje gestuurd (zie paragraaf 1.4). Dit betekent dat het volume in de filtratie-eenheid daalt. Een niveaumeting op de voedingstank zal dit detecteren en er zal een volume gelijk aan het permeatievolume terug worden opgepompt uit het reactiepotje via een volumetrisch pompje. De snelheid waarmee het reactiemengsel naar de filtratie-eenheid wordt gestuurd is dus rechtstreeks afhankelijk van de flux. Omdat deze snelheid een belangrijke parameter is in het systeem is de flux dus een parameter die in rekening dient te worden gebracht bij de membraankeuze. De exacte reden van het belang van de snelheid waarmee er reactiemengsel wordt opgepompt wordt toegelicht bij de bespreking van de resultaten.

2.4.1.2 Retentie

De retentie beschrijft in welke mate componenten worden weerhouden door het membraan. Er dient een opsplitsing gemaakt te worden tussen de retentie voor de gevormde ring en de retentie voor de katalysator. Uiteindelijk zal een scheiding tussen deze twee componenten verkregen moeten worden. Het onderzoek focust zich op het synthetiseren van een ringvormig product dat dienst kan doen als modelmolecule voor farmaceutische toepassingen. Wanneer men moleculen voor farmaceutische toepassingen synthetiseert is men verplicht het gehalte aan ruthenium katalysator in het afgewerkte product zeer laag te houden. Stel dat deze scheiding tussen katalysator en ringvormig product kan optreden tijdens de synthese zou dit een enorm voordeel opleveren. In dit geval dient er een groot verschil in retentie tussen beide componenten te zijn. Aangezien het ringvormig product een moleculaire massa heeft van 366 Da en de katalysator een moleculaire massa van 600 Da zou bij een groot retentieverschil het meest logische een hoge retentie voor de katalysator en een lage retentie voor het ringvormig product zijn. In theorie zou dit ook omgekeerd kunnen zijn. Men dient er dan wel rekening mee te houden dat een lage retentie voor het ringvormig product zich bij een reactie-filtratie op hoge schaal uit in een relatief hoog gehalte aan ringvormig product in het reactiepotje. Aangezien etheen wordt gevormd tijdens de ringsluiting en dit als gasvormig product gemakkelijk kan ontsnappen zal de tegenovergestelde reactie – de ringopening – niet snel optreden. In dit opzicht is er dus geen probleem. Een hoog gehalte aan ringvormig product in het reactiepotje zou echter de reactie kunnen afremmen omdat er een coördinatie kan ontstaan tussen de katalysator en de dubbele binding van het ringvormig product waardoor de gecoördineerde katalysator tijdelijk

niet beschikbaar is voor reactie. Een scheiding van katalysator en ring zou dus zeker nuttig zijn maar het kan een invloed hebben op het verloop van de reactie. Het primaire doel blijft echter om het oplosmiddel continu te recycleren en op deze manier de hoeveelheid startmateriaal in het reactiepotje laag te houden en niet om een in situ opzuivering te bekomen. Ook eventueel gevormde dimeren en oligomeren worden best tegengehouden door het membraan om het reactiemengsel zo zuiver mogelijk te houden.

2.4.1.3 Membraanstabieleit

De stabiliteit van het membraan kan worden begrepen als het resistent zijn van het membraan tegen de gebruikte chemicaliën. Het spreekt voor zich dat dit een belangrijk criterium is aangezien anders een membraandoorslag te verwachten is. Onder stabiliteit kan echter ook verstaan worden dat de flux stabiel moet blijven gedurende een reactie-filtratie. De toevoegsnelheden van katalysator en startmateriaal worden bepaald op basis van de flux om de concentratie aan startmateriaal nooit de kritische waarde te laten overschrijden. Wanneer een sterke fluxdaling optreedt tijdens de reactie-filtratie zullen de toevoegsnelheden echter niet automatisch worden aangepast en bestaat het gevaar op een overschrijding van de kritische concentratie. Dit moet zoals blijkt uit de kinetische studie altijd vermeden worden.

Er werden tijdens de membraanscreening drie keramische en vier polymere membranen getest. Bij de keramische membranen werd dit gedaan door effectief een reactie-filtratie uit te voeren met het te testen membraan. Bij de polymere membranen werd initieel echter louter een retentiemeting voor ringvormig product en katalysator alsook een fluxmeting uitgevoerd.

2.4.2 Methode

De reactie-filtraties werden uitgevoerd in een relatief kleine filtratie-eenheid om het volume aan oplosmiddel laag te kunnen houden. Met dit systeem kan gewerkt worden bij een minimaal volume van ongeveer 400 ml in de filtratie-eenheid. Om het startmateriaal en de katalysator toe te voegen werd gebruik gemaakt van twee automatische toevoegsystemen waarvan men de toevoegsnelheid kan instellen. Bij de start van een reactie-filtratie werd een diafiltratie ingesteld met zuiver oplosmiddel. Dit betekent dat het systeem draait zonder toevoeging van startmateriaal en katalysator. Permeaat komt terecht in het reactiepotje en wordt continu toegevoegd aan het filtratiesysteem. Pas wanneer de flux gestabiliseerd was werd een zuivere solventflux-meting gedaan en werden de toevoegsnelheden van het startmateriaal en de katalysator bepaald en ingesteld. Vervolgens werd de toevoeging van beide oplossingen gestart en trad het VID systeem in werking. Na volledige toevoeging van het startmateriaal en de katalysator werd een staal genomen van het permeaat (het reactiepotje) en het retentaat. Dit gebeurde op deze wijze omwille van praktische redenen: het was moeilijk om tijdens de toevoeging een staal te nemen uit het reactiepotje omdat het toevoegsysteem van de katalysator uiterst gevoelig is. Een geringe manipulatie kan ervoor zorgen dat de toevoeging niet meer accuraat gebeurt. Bij de staalname werd telkens een staal genomen voor HPLC analyse en voor ICP analyse. Met HPLC werd het gehalte aan startmateriaal en ringvormig product bepaald, met ICP werd het gehalte aan katalysator bepaald. Voor het permeaat werd er telkens een puntstaal en een mengstaal genomen. Een puntstaal is een staal van de oplossing die op het ogenblik van staalname doorheen het membraan komt. Een mengstaal is een staal van hetgeen gedurende een langere periode in het permeaatpotje is terechtgekomen. Het doel van het puntstaal was om de retentie van ringvormig product en katalysator te bepalen. Men kan dit immers niet bepalen door het nemen van een staal uit het reactiepotje omdat aan deze oplossing beide componenten werden toegevoegd vanuit de toevoegsystemen en dus kon men de hoeveelheid aan beide componenten in het reactiepotje niet gelijkstellen aan de hoeveelheid van beide

componenten die doorheen het membraan kwamen. Een mengstaal uit het reactiepotje was nodig om de totale hoeveelheid ringvormig product en startmateriaal te kunnen bepalen. Hiertoe werd ook het volume in het reactorpotje genoteerd op het ogenblik van staalname, waaruit ook het volume van het retentaat bepaald kon worden. Aan de hand van de volumes van beide fracties en de concentraties aan startmateriaal en ringvormig product in de beide fracties konden de hoeveelheden startmateriaal en ringvormig product berekend worden. Hiermee kon op het ogenblik van staalname de graad van omzetting en het rendement bepaald worden. Tijdens elke staalname werd ook een fluxmeting uitgevoerd.

De staalname werd herhaald enkele uren na de toevoeging en de volgende dag. Aan het einde van de reactie werd het systeem gestopt waarna het finaal volume van permeaat en retentaat werden bepaald. Op dit ogenblik werd het retentaatvolume niet berekend maar effectief gemeten. Op deze manier konden op een meer accurate wijze de graad van omzetting en het rendement bepaald worden.

De keramische membranen die aan bod kwamen tijdens de membraanscreenings waren telkens membranen die waren gemodificeerd met een functionele groep volgens het Grignard-reactiemechanisme zoals beschreven in paragraaf 1.3.6.2. Het betrof membranen met een poriegrootte van 0,9 nm. Als modificatie werd een octyl-, fenyl en een perfluorgroep gebruikt. Een voorbehandeling is bij deze membranen niet nodig.

Als polymere membranen werden commercieel verkrijgbare membranen uit het SolSep assortiment gebruikt. De samenstelling van de polymeren is niet bekend. Ook een Starmem 122 membraan van Evonik werd getest. De polymere membranen werden telkens uitgewassen en geconditioneerd voor gebruik. Dit betekent dat men het polymeer in evenwicht laat komen met het oplosmiddel dat gebruikt wordt.

Bij zowel polymere als keramische membranen werd eerst een zuivere solventflux bepaald om de toevoegsnelheid van het startmateriaal en de katalysator te kunnen bepalen. De hoeveelheid startmateriaal werd tijdens de membraanscreenings zodanig gekozen dat de kritische waarde niet overschreden kon worden. In dit stadium was het dus vooral belangrijk om na te gaan of het systeem op zich werkte, met ander woorden of de reactie op een vlotte manier kon worden uitgevoerd met een stabiele flux.

2.4.3 Keramische membranen

2.4.3.1 Systeemparemeters

Alle filtratie-reacties werden uitgevoerd in ethylacetaat bij 25°C. Enkel voor het oplossen van de katalysator werd dichloormethaan gebruikt omwille van een minder goede oplosbaarheid in ethylacetaat. Het betreft echter slechts 10 ml dichloormethaan. De overige parameters worden per reactie-filtratie in tabelvorm weergegeven. Startmateriaal wordt afgekort als SM.

WPC-1

Tabel 2 - systeemparameters tijdens de reactie-filtratie met een perfluor-gemodificeerd membraan.

| WPC-1: Membraan: 0,9 nm TiO ₂ , perfluor-gemodificeerd | | | | | | | |
|---|------------------------------|------------|---|---------------------------|------------------------------------|-------------|----------------|
| m SM (g) | Hoeveelheid katalysator (m%) | Druk (bar) | Zuivere solventflux (L/h.m ²) | Toevoegsnelheid SM (ml/h) | Toevoegsnelheid katalysator (ml/h) | V tank (ml) | V reactor (ml) |
| 2,003 | 5 | 5 | 21,8 | 5,49 | 2,74 | 400 | 100 |

WPC-2

Tabel 3 - systeemparameters tijdens de reactie-filtratie met een fenyl-gemodificeerd membraan.

| WPC-2: Membraan: 0,9nm TiO ₂ , fenyl-gemodificeerd | | | | | | | |
|---|------------------------------|------------|---|---------------------------|------------------------------------|-------------|----------------|
| m SM (g) | Hoeveelheid katalysator (m%) | Druk (bar) | Zuivere solventflux (L/h.m ²) | Toevoegsnelheid SM (ml/h) | Toevoegsnelheid katalysator (ml/h) | V tank (ml) | V reactor (ml) |
| 2,003 | 5 | 5 | 28,8 | 27,2 | 13,6 | 400 | 100 |

Zoals men kan zien was de toevoegsnelheid een stuk hoger bij het fenyl-gemodificeerd membraan dan bij het perfluor-gemodificeerd membraan hoewel de beginfluxen van dezelfde orde zijn. Dit is te wijten aan een fout tijdens de berekening van de toevoegsnelheid.

WPC-4

Tabel 4 - systeemparameters tijdens de reactie-filtratie met een octyl-gemodificeerd membraan.

| WPC-4: Membraan: 0,9nm TiO ₂ , octyl-gemodificeerd | | | | | | | |
|---|------------------------------|------------|---|---------------------------|------------------------------------|-------------|----------------|
| m SM (g) | Hoeveelheid katalysator (m%) | Druk (bar) | Zuivere solventflux (L/h.m ²) | Toevoegsnelheid SM (ml/h) | Toevoegsnelheid katalysator (ml/h) | V tank (ml) | V reactor (ml) |
| 2,000 | 5 | 6 | 1,77 | 0,6 | 0,3 | 400 | 100 |

Omdat de zuivere solventflux zodanig laag was moest de toevoeging van het startmateriaal en de katalysator aan minimale snelheid gebeuren. Hier treft men de limiet van de toevoegtoestellen aan.

2.4.3.2 Tussenresultaten

WPC-1

Tabel 5 - resultaten filtratie-reactie met perfluor-gemodificeerd membraan.

| WPC-1: Membraan: 0,9nm TiO ₂ , perfluor gemodificeerd | | | | | | |
|--|----------------------------|---------------|---------------|----------------------------|--------------------------|-----|
| Schaal SM (mmol /L) | Flux (L/h.m ²) | Omzetting (%) | Rendement (%) | Retentie Binol 4C-ring (%) | Retentie katalysator (%) | PMI |
| 6,8 | 6,7 | 95 | 74 | 37 | 81 | 496 |

WPC-2

Tabel 6 -resultaten filtratie-reactie met fenyl-gemodificeerd membraan.

| WPC-2: Membraan: 0,9 nm TiO ₂ , fenyl-gemodificeerd | | | | | | |
|--|----------------------------|---------------|---------------|---------------------------|--------------------------|-----|
| Schaal SM (mmol /L) | Flux (L/h.m ²) | Omzetting (%) | Rendement (%) | Retentie Binol 4C-ring(%) | Retentie katalysator (%) | PMI |
| 6,8 | 4,0 | 96 | 69 | 65 | 80 | 525 |

WPC-4

Tabel 7 - resultaten filtratie-reactie met octyl-gemodificeerd membraan.

| WPC-4: Membraan: 0,9 nm TiO ₂ , octyl-gemodificeerd | | | | | | |
|--|----------------------------|---------------|---------------|----------------------------|--------------------------|-----|
| Schaal SM (mmol /L) | Flux (L/h.m ²) | Omzetting (%) | Rendement (%) | Retentie Binol 4C-ring (%) | Retentie katalysator (%) | PMI |
| 6,8 | < 0,69 | 98 | 82 | 68 | 82 | 441 |

Bespreking

Belangrijk is dat met de schaal wordt aangeduid wat de concentratie aan startmateriaal is wanneer de volledige hoeveelheid startmateriaal zou worden opgelost in het opgeteld volume van alle fracties: permeaat, retentaat, startmateriaal, en katalysator. Wanneer men hier onder de 10 mmol/L blijft overschrijdt men de kritische concentratie niet. Deze waarde geeft dus niet weer welke de concentratie aan startmateriaal tijdens toevoeging in het reactorpotje is. Deze werd tijdens toevoeging niet bepaald.

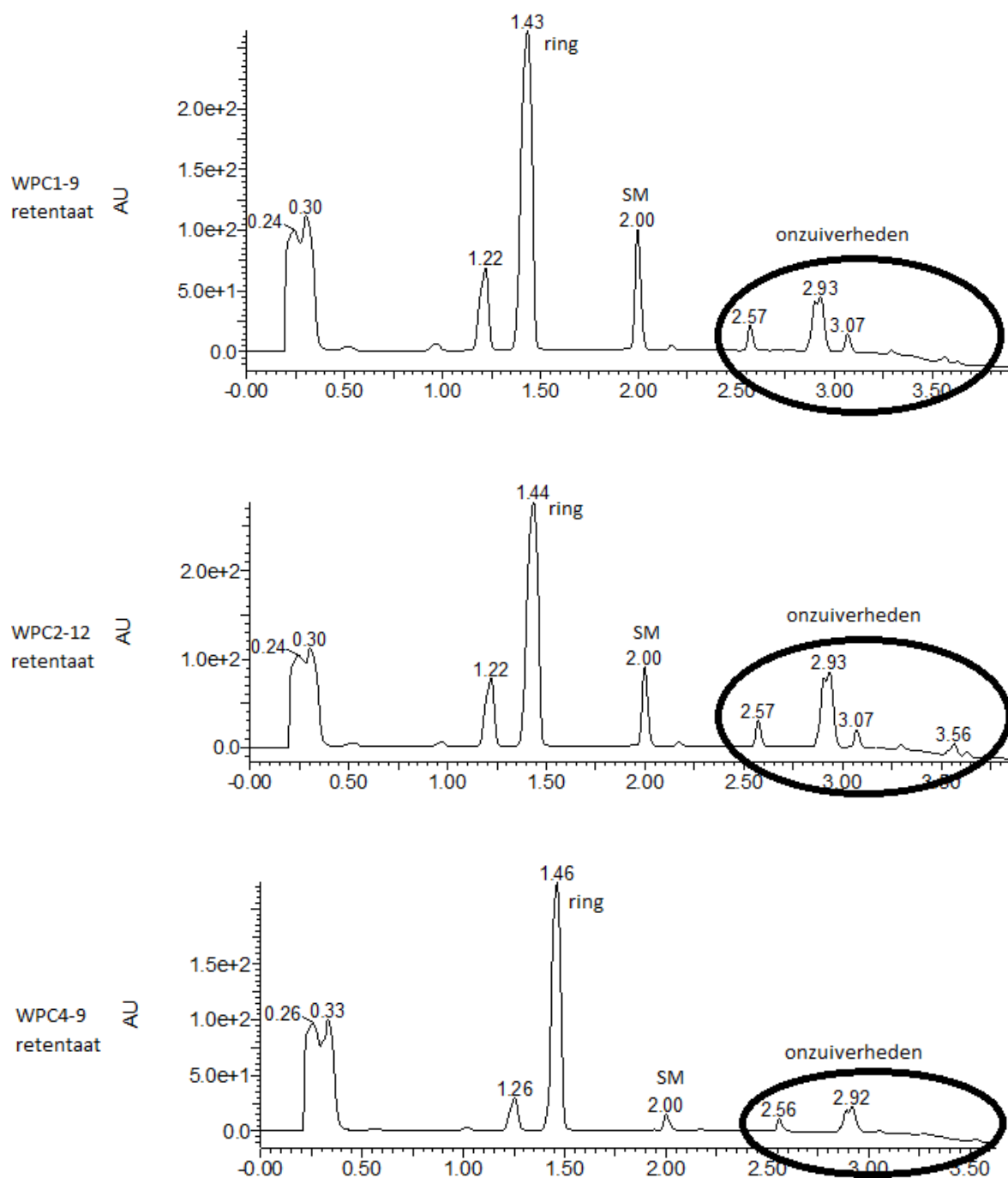
Bij elke van deze drie membranen kan de omzetting als nagenoeg volledig beschouwd worden. Dit betekent dat de concentratie aan katalysator telkens voldoende is. De rendementen zijn een stuk lager dan de rendementen bekomen tijdens de kinetische studie. Hier moet echter een kanttekening bij worden gemaakt. Aan het begin van deze experimenten was het niet duidelijk hoe op een correcte manier de effectief toegevoegde hoeveelheid startmateriaal bepaald kon worden. Het rendement is dan ook berekend op basis van de massa startmateriaal en de zuiverheid van het startmateriaal. Latere experimenten hebben echter uitgewezen dat de werkelijke hoeveelheid startmateriaal die wordt toegevoegd ongeveer 80% van deze berekende waarde bedraagt. Dit betekent dat de rendementen hoger zijn, er kan echter niet exact bepaald worden hoe hoog. In feite is dit geen probleem omwille van twee redenen: enerzijds kunnen de bekomen rendementen met elkaar worden vergeleken omdat ze op

dezelfde wijze werden bepaald. Anderzijds is niet het rendement van cruciaal belang, maar wel de PMI. Deze werd berekend op basis van het finaal bepaald volume van alle fracties in combinatie met de finale concentraties van alle fracties. Uiteraard hangt het rendement samen met de PMI maar men hoeft het exacte rendement niet noodzakelijk te kennen om te beoordelen of een reactie-filtratie al dan niet interessant is.

Het rendement is het laagste bij het fenyl-gemodificeerd membraan. Zoals beschreven bij de systeemparemeters was de toevoeging van startmateriaal te snel omwille van een fout in de berekening. Dit had tot gevolg dat de concentratie aan startmateriaal in het reactiepotje die werd gemeten vlak na de toevoeging 32% te hoog was. Een overschrijding van de kritische concentratie leidt dus tot rendementsverlies en de vorming van onzuiverheden. Het HPLC chromatogram dat men kan waarnemen in Figuur 21 bevestigt dit. De belangrijkste onzuiverheid treft men aan bij een retentietijd van 2,93 minuten. Een HPLC analyse gekoppeld aan massaspectrometrie heeft uitgewezen dat dit het dimeer is. Bij het fenyl-gemodificeerd membraan is deze onzuiverheid in grotere mate aanwezig dan bij de andere membranen. Bij het octyl-gemodificeerd membraan is deze onzuiverheid nagenoeg niet aanwezig. Dit uit zich in een hoger rendement en dus in een lagere PMI bij deze reactie. Het is dus belangrijk op te merken dat een zeer trage toevoeging bij een relatief lage concentratie aan startmateriaal een gunstig effect heeft op het rendement en op de PMI.

Verder is het retentieverschil tussen de gevormde ring en de katalysator het grootst bij het perfluor-gemodificeerd membraan. Naar opzuivering van het gevormde product toe is dit dus het meest interessante membraan.

Belangrijk is dat de flux bij elk van de drie membranen drastisch daalde. Bij het fenyl-gemodificeerd membraan bedroeg de eindflux slechts 14% van de beginflux. Bij het perfluor-gemodificeerd membraan was de daling minder drastisch met een eindflux van 31% ten opzichte van de beginflux. Het octyl-gemodificeerd membraan kende een zodanig grote fluxdaling dat het te veel tijd in beslag nam om de flux nog te meten. Dit fenomeen zal bij opschaling onvermijdelijk voor problemen zorgen. Omdat de schaal waarop deze reactie-filtraties werden uitgevoerd relatief laag was werd de kritische concentratie in het reactorpotje niet overschreden ten gevolge van de fluxdaling maar wanneer men een zeer geconcentreerde oplossing aan startmateriaal zou toevoegen zou dit uiteindelijk wel gebeuren. Omwille van deze reden werd besloten om geen verder onderzoek te doen met de keramische membranen in dit systeem.



Figuur 21 - chromatogrammen van het finaal retentaatstaal bij filtratie-reacties met keramische membranen.

2.4.4 Polymere membranen

Analoog aan de keramische membranen werd ook voor de polymere membranen een screening uitgevoerd. Bij het Starmem 122 membraan van Evonik en bij het NF010206 membraan van Solsep werden filtraties gedurende 24 uur uitgevoerd om naast de retentie voor beide componenten ook het verloop van de flux in functie van de tijd te kunnen evalueren. Voor de twee andere polymere membranen van Solsep werd een retentiemeting bij verschillende drukken en een fluxmeting gedaan. Hierbij werd de flux echter niet geëvalueerd in functie van de tijd. Tabel 8 geeft een overzicht van de filtratieparameters alsook de resultaten.

Tabel 8 - resultaten screening polymere membranen.

| Screening polymere membranen | | | | | |
|------------------------------|------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Membraan | Druk (bar) | Beginflux (L/h.m ²) | Eindflux (L/h.m ²) | Retentie Binol 4C-ring (%) | Retentie katalysator (%) |
| Starmem 122 (Evonik) | 3 | 46 | 19 | 87 | 96 |
| Solsep NF010206 | 5 | 9,7 | 7,4 | 86 | 89 |
| Solsep NF010306 | 10 | 37 | | 73 | 67 |
| | 20 | 47 | | 83 | |
| | 30 | 62 | | 91 | 92 |
| Solsep 030105-A | 20 | 18 | | 83 | 96 |
| | 30 | 25 | | 89 | 97 |

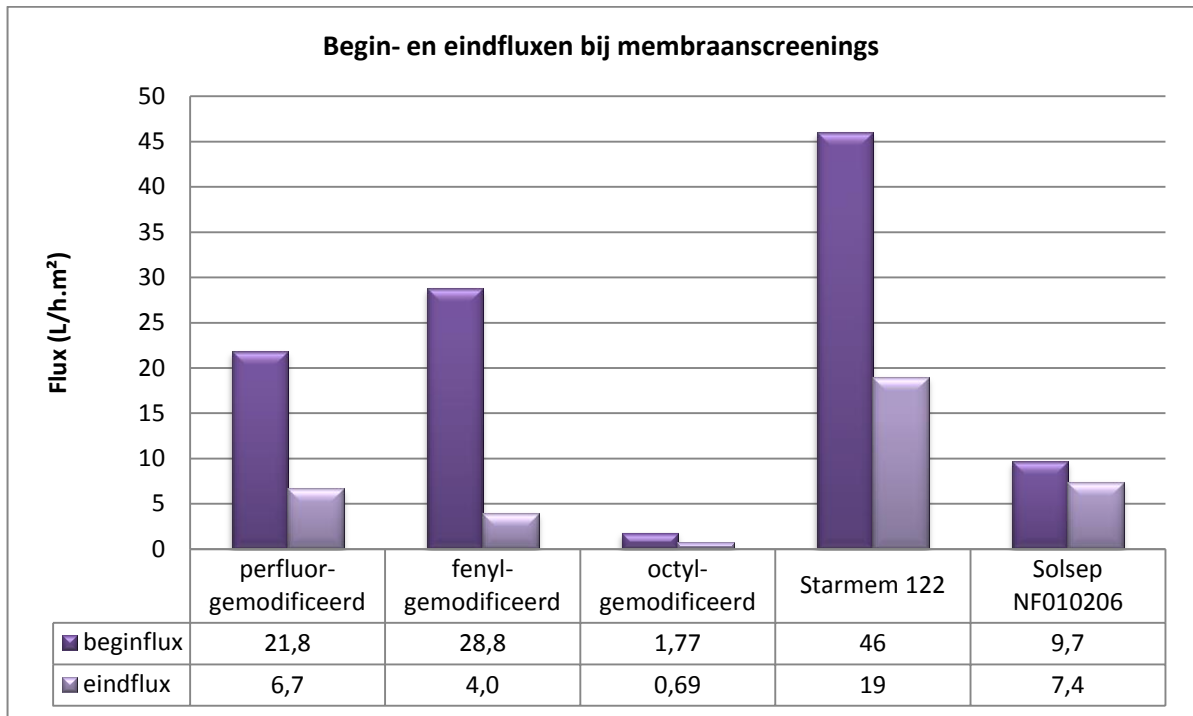
Bespreking

Het Starmem 122 membraan van Evonik gaf initieel een hoge flux welke sterk daalde naarmate de filtratie vorderde. Dit geeft in feite twee problemen. Een zeer hoge beginflux maakt het systeem moeilijker controleerbaar. Zoals in paragraaf 2.4 werd uitgelegd wordt de snelheid waarmee er reactiemengsel wordt opgepompt uit het reactiepotje rechtstreeks bepaald door de flux. Wanneer deze zeer hoog is krijgt men dus te maken met een zeer hoge uittreesnelheid en verkort de verblijftijd van het startmateriaal in het reactorpotje. Omdat de reactie voldoende tijd moet krijgen om te kunnen doorgaan is een te hoge flux dus niet werkbaar. Bijkomend heeft ook de grote fluxdaling een groot nadeel. In de veronderstelling dat er toch een goede reactie zou kunnen optreden bij een uittreesnelheid bepaald volgens de initiële flux, dan zullen de toevoegsnelheden hierop worden afgestemd. Een grote fluxdaling heeft dan onvermijdelijk een overschrijding van de kritische concentratie tot gevolg.

Deze twee grote nadelen in combinatie met de beperkte beschikbaarheid van dit membraan hebben ertoe geleid dat werd besloten om niet verder te werken met dit membraan.

Het NF010206 membraan van Solsep vertoonde duidelijk de meest stabiele flux. Ook was de flux – bij een druk hoger dan deze bij het Starmem 122 membraan – niet buitensporig hoog. De gemeten fluxen werden bekomen bij 5 bar. Dit heeft als voordeel dat wanneer de flux toch te laag zou zijn men de druk simpelweg kan verhogen. De retentie voor beide componenten is analoog aan de retenties waargenomen bij het Starmem 122 membraan, namelijk vrij hoge retenties voor zowel de gevormde ring als voor de katalysator. Een goede scheiding tussen deze twee componenten kan dus met dit membraan niet verkregen worden. Om echter een goede recyclage van het oplosmiddel te bekomen zijn deze retenties voldoende hoog. Zoals vermeld in paragraaf 2.4.1.2 is dit van groter belang dan een in-situ scheiding van de componenten. Er werd dan ook besloten om verdere experimenten uit te voeren met dit membraan.

Figuur 22 geeft grafisch de begin- en eindfluxen weer voor alle membranen waarbij de flux in functie van de tijd werd bepaald. Omdat bij het NF010306 en bij het 030105-A membraan van Solsep slechts één fluxwaarde werd bepaald per aangelegde druk zijn de fluxen voor deze membranen niet opgenomen in de figuur. Wanneer men deze figuur beschouwt neemt men waar dat het Solsep NF010206 membraan het enige membraan is met een vrij stabiele flux.



Figuur 22 - grafische weergave van de begin- en eindfluxen voor alle membranen waarbij een flux in functie van de tijd werd bepaald.

Het NF010306 membraan van Solsep werd tussendoor getest met het resterende mengsel van een reactie-filtratie. Het betreft een membraan met een iets grotere 'molecular weight cut off' waarde dan het NF010206 membraan. Deze waarde slaat op de moleculaire massa van een testmolecule die voor 90% wordt tegengehouden door het membraan. Het biedt uiteraard geen garantie voor andere moleculen omdat niet enkel de molecuulgrootte bepalend is voor de retentie. De bedoeling was om na te gaan of met dit membraan een betere scheiding kon verkregen worden van de gevormde ring en de katalysator. Uit de resultaten kan men afleiden dat bij drukken analoog aan de drukken gebruikt bij het NF010206 membraan de retentie voor de twee componenten inderdaad afneemt, ze neemt echter voor beide componenten in dezelfde mate af waardoor de selectiviteit min of meer dezelfde is dan deze van het NF010206 membraan. Er is duidelijk een effect van druk op de retentie te zien. Bij toenemende druk verhoogt de retentie voor beide componenten. Dit is te wijten aan compactie van het membraan zoals beschreven in paragraaf 1.3.4.3. Men kan ook zien dat bij relatief lage druk de flux vrij hoog is. Omwille van dezelfde reden als bij het Starmem 122 membraan is dit membraan dus minder interessant om verder te onderzoeken.

Het Solsep 030105-A membraan is een experimenteel membraan van Solsep waarmee volgens de producent goede retenties werden verkregen voor moleculen van ongeveer dezelfde grootte als de grootte van de katalysatormoleculen en dit in ethylacetaat. Omwille hiervan werd er een korte screening gedaan om na te gaan of met dit membraan een goede scheiding kon bekomen worden van katalysator en gevormde ring. Volgens advies van de producent werden drukken van 20 en 30 bar gebruikt om de retentiemeting uit te voeren. Bij deze drukken is het retentieprofiel heel analoog aan dat van het NF010206 membraan. Het verschil is echter de hogere flux van dit membraan ten opzichte van het NF010206 membraan. Omdat er geen sprake was van een betere scheiding van de componenten dan bij het NF010206 membraan werd besloten om verder te werken met het NF010206 membraan.

2.5 Reactie-filtraties: optimaliseren van de systeemparameters

Met het Solsep NF010206 membraan dat werd gekozen om het onderzoek verder te zetten werd gezocht naar de meest optimale procescondities om de reactie-filtratie te kunnen uitvoeren. Het basissysteem bleef steeds hetzelfde dan bij vorige reactie-filtraties. Parameters die werden aangepast waren de hoeveelheid katalysator, de hoeveelheid startmateriaal, de toevoegsnelheden van de katalysator en het startmateriaal, het volume oplosmiddel in het reactorpotje en de aangelegde druk.

2.5.1 Systeemparameters

Tabel 9 geeft een overzicht van de verschillende systeemparameters bij de uitgevoerde filtratie-reacties. Om het overzicht te bewaren wordt alle info in één tabel weergegeven. Tijdens de bespreking van de resultaten zal worden toegelicht waarom de verschillende parameters bepaalde waarden aannamen.

Tabel 9 - tabel met systeemparameters van filtratie-reacties tijdens het optimaliseren van de systeemparameters.

| Overzicht van systeemparameters bij verschillende reactie-filtraties; membraan: Solsep NF010206 | | | | | | | | |
|---|----------|------------------------------|------------|---|---------------------------|------------------------------------|-------------|----------------|
| Testcode | m SM (g) | Hoeveelheid katalysator (m%) | Druk (bar) | Zuivere solventflux (L/h.m ²) | Toevoegsnelheid SM (ml/h) | Toevoegsnelheid katalysator (ml/h) | V tank (ml) | V reactor (ml) |
| WPC-6 | 3,882 | 5 | 5 | 9,6 | 3,32 | 1,66 | 400 | 100 |
| WPC-7 | 4,995 | 2,5 | 5 | 7,7 | 2,64 | 1,32 | 400 | 100 |
| WPC-11 | 5,825 | 2,5 | 5 | 12,3 | 3,56 | 1,78 | 400 | 100 |
| WPC-15 | 6,166 | 5 | 5,3 | 11,2 | 1,00 | 0,50 | 400 | 100 |
| WPC-17 | 6,002 | 5 | 15 | 6,2 | 2,00 | 1,00 | 400 | 200 |
| WPC-19 | 6,052 | 5 | 5 | 4,3 | 2,00 | 1,00 | 400 | 200 |

2.5.2 Tussentijdse resultaten

Tabel 10 - resultaten van verschillende reactie-filtraties.

| Membraan: Solsep NF010206 | | | | | | | |
|---------------------------|--------------------|----------------------------|---------------|---------------|----------------------------|--------------------------|-----|
| Testcode | Schaal SM (mmol/L) | Flux (L/h.m ²) | Omzetting (%) | Rendement (%) | Retentie Binol 4C-ring (%) | Retentie katalysator (%) | PMI |
| WPC-6 | 10,3 | 8,6 | 99 | 100 | 90 | 90 | 227 |
| WPC-7 | 13,6 | 8,7 | 98 | 79 | 87 | 88 | 230 |
| WPC-11 | 13,6 | 8,2 | 98 | 52 | 83 | 89 | 306 |
| WPC-15 | 15,8 | 6,6 | 97 | 68 | 89 | 97 | 231 |
| WPC-17 | 13,2 | 4,4 | 98 | 80 | 97 | 97 | 236 |
| WPC-19 | 13,0 | 2,3 | 98 | 82 | 80 | 83 | 232 |

Bespreking

Bij WPC-6 was de schaal nog steeds relatief laag, met een kleine overschrijding van de kritische concentratie. Voor omzetting en rendement werden uitstekende waarden verkregen. Wanneer een reactie zonder solventrecuperatie zou worden uitgevoerd bij 0,01 mol/L bekomt met een PMI van 267. Deze waarde is berekend op basis van het rendement dat bij deze concentratie werd waargenomen tijdens de kinetische studie. Men kan zien dat een lichte overschrijding van de concentratie aan startmateriaal tijdens een membraan-gebaseerd reactie-filtratiesysteem geen problemen oplevert. Bij een reactie zonder solvent recuperatie zou het rendement lager zijn. Een kleine

verhoging van de schaal waarop de reactie wordt gedaan in combinatie met het waargenomen betere rendement heeft onmiddellijk een daling van de PMI tot gevolg (227 t.o.v. 267).

Aangezien er een hoog rendement werd waargenomen bij WPC-6 werd er bij WPC-7 besloten om de hoeveelheid startmateriaal wat op te voeren. In combinatie hiermee werd besloten om na te gaan of de hoeveelheid katalysator kon verminderd worden van 5% naar 2,5%. De hoeveelheid katalysator heeft een te verwaarlozen invloed op de PMI, toch is men erbij gebaat om de hoeveelheid katalysator te beperken. Enerzijds zijn metathese-katalysatoren dure katalysatoren omwille van de complexiteit om deze te synthetiseren. Een reductie van de hoeveelheid katalysator werkt dus kostenbesparend. Anderzijds impliceert de synthese van de katalysator het verbruik aan andere stoffen. In dit opzicht wordt de algemene PMI wel beïnvloed. Een ander argument om de hoeveelheid katalysator laag te houden is een eventuele fluxdaling. Bij een forse opschaling zal de hoeveelheid katalysator die in het systeem aanwezig is niet te verwaarlozen zijn. Dit kan een nefaste invloed hebben op de flux. Hoe lager het gehalte kan gehouden worden, hoe minder groot de invloed op de flux zal zijn.

Men kan zien dat de omzetting bij WPC-7 nagenoeg volledig is. Er kan dus besloten worden dat de hoeveelheid katalysator voldoende is om al het startmateriaal om te zetten in ringvormig product. Het rendement is echter gedaald naar 79%. De toevoegsnelheid van de katalysator en het startmateriaal werd zowel bij WPC-6 als bij WPC-7 bepaald op basis van de flux. Toch is er een aanzienlijk verschil in rendement tussen deze twee reactie-filtraties met een hoger gehalte aan onzuiverheden bij WPC-7. De verklaring hiervoor moet gezocht worden in de reactiesnelheid. Uit de kinetische studie is gebleken dat de reactie een reactie van de tweede orde is. Dit betekent dat de reactiesnelheid evenredig is met het kwadraat van de hoeveelheid startmateriaal. Bij hogere concentraties zal de snelheid dus aanzienlijk stijgen omwille van een kwadratische toename. Bij zeer lage concentraties echter – de concentratie in het reactorpotje kan beschouwd worden als zeer laag – is de reactiesnelheid zeer laag. Hoewel de schaal bij WPC-7 hoger was werd de toevoeging op dezelfde manier uitgevoerd. Er was echter een verschil in de hoeveelheid katalysator. Deze hoeveelheid heeft rechtstreeks een invloed op de reactiesnelheid. Als er meer katalysator ter beschikking is in het reactorpotje is het logisch dat de moleculen van het startmateriaal sneller een interactie met een katalysatormolecule kunnen aangaan en dus is de reactiesnelheid hoger. Hoe trager de reactie verloopt hoe meer moleculen startmateriaal er niet-gereageerd het reactorpotje verlaten.

Men zou kunnen veronderstellen dat dit niet noodzakelijk een probleem hoeft te zijn omdat de moleculen startmateriaal ook in de filtratie-eenheid, nadat ze werden opgepompt uit het reactorpotje, kunnen verder reageren zolang er katalysator ter beschikking is. Dit is ook zo. Er doen zich echter een aantal fenomenen voor:

- Wanneer het startmateriaal terechtkomt in de filtratie-eenheid en daar reageert ter vorming van het ringvormig product wordt er etheen afgesplitst. Op dit ogenblik is het systeem onder druk waardoor etheen moeilijker ontsnapt uit het reactiemengsel. Een fundamentele stap tijdens de metathesereactie is de interactie van het metaalcentrum van de katalysator met een dubbele binding van het startmateriaal. Aangezien etheen uiteraard ook een dubbele binding bezit kan etheen ook interageren met de katalysator waardoor de katalysatormolecule tijdelijk niet beschikbaar is om de reactie te katalyseren. Dit remt de ringvorming verder af terwijl er continu startmateriaal bijkomt. Dit verhoogt het gehalte aan startmateriaal in het systeem wat de kans op de vorming van onzuiverheden doet toenemen.
- Bijkomend moet men rekening houden met het feit dat de omgekeerde reactie – de ringopening – kan plaatsvinden. Wanneer etheen in de filtratie-eenheid als gevolg van de aangelegde druk moeilijker kan ontsnappen en dus in hogere mate aanwezig is bestaat de mogelijkheid dit er een ringopening plaatsvindt. Wanneer dit gebeurt leidt dit wederom tot een verhoging van het gehalte aan startmateriaal in de filtratie-eenheid. In het reactorpotje doet dit probleem zich

niet voor omdat etheen onmiddellijk wordt afgevoerd ten gevolge van de atmosferische druk die heerst. Wanneer etheen niet meer aanwezig is in het reactorpotje kan de omgekeerde reactie niet plaatsvinden.

- Etheen is gekend als een molecule die de afbraak van een metathesekatalysator bevordert, het werkt dus als inhibitor. Hierdoor wordt de reactie afgeremd en zal het gehalte aan startmateriaal toenemen.

Het is niet helemaal duidelijk welk van de drie fenomenen de grootste invloed heeft op de vorming van onzuiverheden. Er kan echter besloten worden dat het van cruciaal belang is dat de reactie zo ver afgelopen moet zijn alvorens het reactiemengsel wordt weggepompt. Een volledige afloop zal echter nooit bereikt kunnen worden omdat het nieuw aangevoerde startmateriaal zich onmiddellijk zal verdelen in het reactorpotje terwijl er vrijwel continu een kleine hoeveelheid reactiemengsel wordt opgepompt.

Een andere mogelijkheid is de aanwezigheid van nevenreacties. Wanneer de katalysator in oplossing degradeert worden er nieuwe ruthenium gebaseerde moleculen gevormd die nog steeds actief kunnen zijn. De mogelijkheid bestaat dan dat zij andere reacties dan de gewenste metathesereactie katalyseren. Kinetisch gezien zal de gewenste reactie preferentieel optreden, zeker bij een hoger gehalte aan katalysator. Als echter de hoeveelheid katalysator vermindert en de reactiesnelheid van de gewenste metathesereactie daalt kunnen de kinetische parameters van de ongewenste nevenreacties de kinetische parameters van de gewenste reactie benaderen en kunnen er dus meer onzuiverheden gevormd worden. Er dient benadrukt te worden dat dit een hypothese is.

De PMI van WPC-7 ligt zeer dicht bij de PMI van WPC-6, men moet er echter rekening mee houden dat er een grotere hoeveelheid startmateriaal aanwezig was. Een hoger rendement bij WPC-7 zou geleid hebben tot een lagere PMI. Men kan hier dus niet louter PMI-waarden vergelijken.

Op het ogenblik dat de systeemp parameters voor WPC-11 werden vastgelegd was de invloed van de verminderde hoeveelheid katalysator nog niet duidelijk. Het vermoeden was op dat ogenblik nog dat de hoeveelheid katalysator voldoende was omdat er een volledige omzetting plaatsvond bij WPC-7. Omwille hiervan werd de hoeveelheid katalysator bij WPC-11 niet gewijzigd. De bedoeling van WPC-11 was om de invloed van de toevoegsnelheid van het startmateriaal en de katalysator te onderzoeken. De toevoegsnelheid werd bepaald door deze te berekenen op basis van de flux en die waarde vervolgens te vermenigvuldigen met 1,5. De concentratie aan startmateriaal moest uiteraard steeds onder de kritische concentratie blijven.

Men kan duidelijk zien dat het rendement een stuk lager is dan bij voorgaande filtratie-reacties. De toevoegsnelheid was hoger waardoor de concentratie aan startmateriaal in het reactorpotje iets hoger was. Ondanks het vermoeden dat dit de reactiesnelheid in zeer geringe mate gunstig beïnvloed zal hebben was de reactiesnelheid nog steeds zodanig laag dat de reactie de toevoeging van startmateriaal absoluut niet kon volgen. Ook de lage hoeveelheid katalysator had een ongunstig effect. Doordat er in grotere mate dan bij WPC-7 startmateriaal werd weggestuurd naar de filtratie-eenheid alvorens de kans gehad te hebben om te reageren werden er significant meer onzuiverheden gevormd. Dit uitte zich in een laag rendement en een hogere PMI. Ook op TLC waren deze onzuiverheden zeer duidelijk zichtbaar.

Bij WPC-15 werd het gehalte aan katalysator opnieuw naar 5% gebracht om de reactie te versnellen. Omdat bij WPC-11 een verhoging van de toevoegsnelheid leidde tot de vorming van meer onzuiverheden en een laag rendement werd besloten de toevoegsnelheid nu te verlagen. Deze werd nu ingesteld op een zo laag mogelijke waarde. Bij WPC-4 werd dit ook gedaan en daar werden gunstige resultaten verkregen. Bij analyse van de resultaten blijkt dat het rendement beter is dan bij WPC-11 maar nog steeds niet goed genoeg om een forse opschaling te doen. Het vermoeden bij WPC-15 is dat de katalysator aan het einde van de toevoeging niet meer voldoende actief

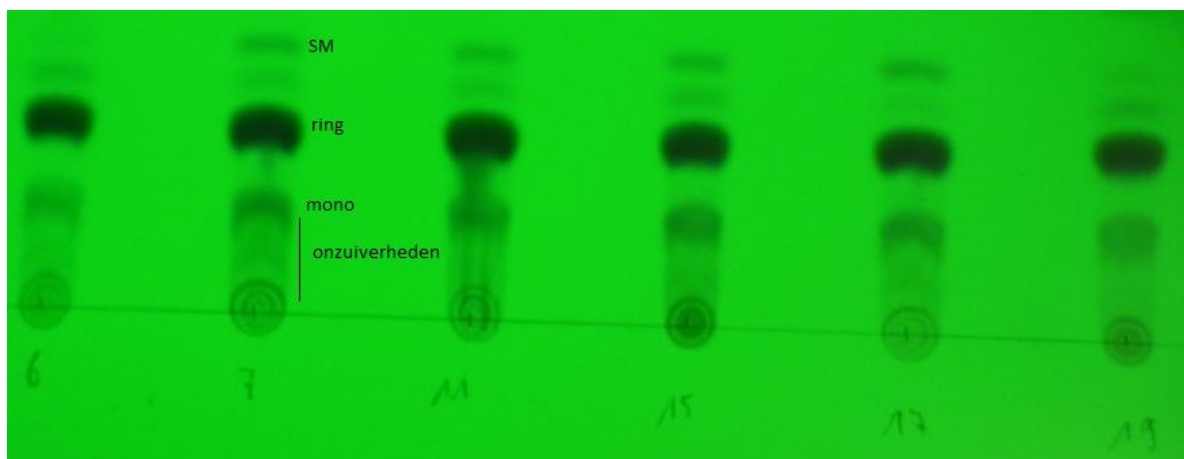
was. Het is namelijk bekend dat een metathesekatalysator in oplossing gevoeliger is voor degradatie en dus minder stabiel is dan in onopgeloste vorm. Wanneer aan het einde van de toevoeging geen actieve katalysator wordt toegevoegd zal het startmateriaal zonder te reageren naar de filtratie-eenheid worden gestuurd met de gekende nefaste gevolgen. Bij WPC-4 leek dit probleem zich niet voor te doen hoewel de toevoegsnelheid dezelfde was. Hier was de schaal echter zodanig laag dat de kritische concentratie nooit overschreden kon worden waardoor de onzuiverheden niet werden gevormd.

Ondertussen was duidelijk dat de toevoegsnelheid van startmateriaal en katalysator een bepalende factor is. In feite kon men omwille van beperkingen van het toevoegsysteem van het startmateriaal geen waarde instellen die ergens lag tussen de reeds toegepaste waarden. Toch was het belangrijk de toevoeging te kunnen vertragen ten opzichte van de initiële flux-gebaseerde waarde om ervoor te zorgen dat de reactie de toevoegsnelheid kon volgen. In feite moest een langere verblijftijd van het startmateriaal in het reactorpotje worden bekomen. Hiertoe werd het volume oplosmiddel in het reactorpotje verdubbeld. De toevoegsnelheid kon zo behouden blijven op de waarde die initieel volgens de flux was bepaald zonder dat de katalysator te snel degradeerde. Omdat het startmateriaal werd verdeeld over een groter volume en het volume dat uit het reactorpotje werd weggepompt hetzelfde bleef kon het startmateriaal gedurende langere tijd in het reactorpotje blijven om te reageren. Ook werd getracht de katalysator op te lossen in aceton om na te gaan of dit een effect op het rendement had. Men kon echter ogenblikkelijk vaststellen dat de oplosbaarheid in aceton veel slechter was.

Reeds tijdens de reactie-filtratie kon men op TLC zien dat er veel minder onzuiverheden waren gevormd dan bij voorgaande reactie-filtraties. HPLC analyses bevestigden dit. Bij het beschouwen van de resultaten neemt men een rendement van 80% waar. Dit is niet significant beter dan bij WPC-7. Toch mag men zich niet te sterk fixeren op enkel het rendement omdat het zeer moeilijk exact te bepalen is.

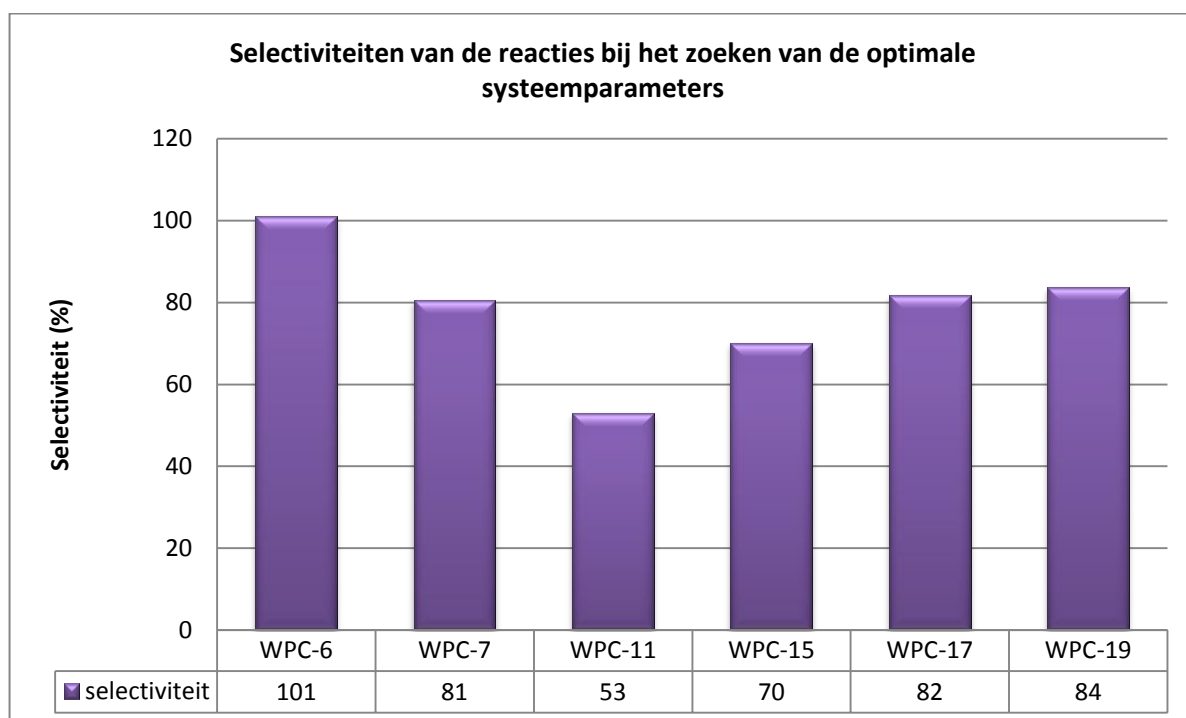
Bij WPC-19 was het de bedoeling om met identieke parameters te werken dan bij WPC-17 met het verschil dat er opnieuw dichloormethaan werd gebruikt om de katalysator in op te lossen. De druk bij deze reactie-filtratie was een stuk lager omdat deze zodanig werd ingesteld dat een gelijke flux bekomen werd. Dit toont dus aan dat er een variatie in de permeabiliteit van het membraan is. Men ziet dat het rendement iets beter is.

Als men aan de hand van TLC alle uitgevoerde reactie-filtraties met het NF010206 membraan met elkaar vergelijkt is duidelijk te zien dat er bij WPC-19 de minste onzuiverheden werden gevormd. Figuur 23 geeft hier een overzicht van. De onzuiverheden bij WPC-19 zijn op het TLC-plaatje minder intens aanwezig. Mono wijst op het mono-gealkyleerd binol-derivaat.



Figuur 23 - TLC overzicht van alle reactie-filtraties met het NF010206 membraan.

Hoewel de rendementen moeilijk te bepalen zijn geven ze wel een goede indicatie van het al dan niet succesvol zijn van een reactie. Een parameter die is gebaseerd op het rendement en de omzetting is de selectiviteit. Dit is in feite het rendement bekeken ten opzichte van de omzetting. Het is dus correcter om reacties te vergelijken aan de hand van de selectiviteit omdat deze er rekening mee houdt dat de omzetting niet steeds volledig is. Er is een duidelijke positieve evolutie te zien vanaf WPC-11 naar WPC-19. Figuur 24 geeft een overzicht.



Figuur 24 - overzicht van de selectiviteiten bij de verschillende reactie-filtraties bij het zoeken naar de meest optimale systeemparameters.

Een beter rendement bij een gehalte significant hoger dan de kritische concentratie dan bij WPC-19 leek niet haalbaar. Omdat volgens TLC hier het minste onzuiverheden werden gevormd en omdat de PMI bij deze reactie reeds significant verlaagd kon worden ondanks het feit dat er 100 ml solvent meer werd gebruikt in het reactiepotje dan bij de initiële reactie-filtraties werd besloten om deze condities te gebruiken om een forse opschaling te doen.

2.6 Forse opschaling

Tijdens het zoeken naar de optimale systeemparemeters werd reeds een reductie van de PMI verkregen ten opzichte van een reactie zonder in situ solventrecuperatie. Het doel van de opschaling was om de PMI verder te doen dalen en om na te gaan wat de limiet van het systeem is. Omdat de condities bij WPC-19 het meest optimaal leken te zijn werd besloten om tijdens de opschaling identieke condities te gebruiken. Er werd een oplossing aangemaakt van 39 g startmateriaal in 190 ml ethylacetaat. Dit gaf een concentratie gelijk aan deze van het startmateriaal bij WPC-19. De reactie-filtratie werd gestart nadat werd bepaald welke druk er nodig was om een gelijke flux te krijgen dan bij WPC-19. Bij vorige reactie-filtraties werd er telkens één oplossing van startmateriaal en één oplossing van katalysator toegevoegd. Bij de opschaling werd gestart met een eerste lading startmateriaal. Tot op dit punt was alles dus identiek aan WPC-19. Nadat het systeem 24 uur had gewerkt en er terug zuiver oplosmiddel in het reactiepotje aanwezig was werd een nieuwe lading toegevoegd. Dit werd drie keer herhaald, in totaal werden er dus vier ladingen toegevoegd. Tussen elke lading werd een staal voor HPLC genomen en werd de reactie opgevolgd met TLC. Ook de flux werd gemeten tussen elke toevoeging. De druk werd tijdens het experiment aangepast om de flux zo gelijk mogelijk te houden.

2.6.1 Resultaten

Tabel 11- resultaten bekomen tijdens de opschaling van het reactie-filtratiesysteem.

| Membraan: Solsep NF010206 | | | | | | | |
|---------------------------|--------------------|--|---------------|---------------|----------------------------|------------|-----|
| Lading | Schaal SM (mmol/L) | Permeabiliteit (L/h.m ² .bar) | Omzetting (%) | Rendement (%) | Retentie Binol 4C-ring (%) | Druk (bar) | PMI |
| 1 | 11,3 | 0,74 | 88 | 82 | 99 | 20 | 271 |
| 2 | 21,5 | 0,69 | 85 | 85 | 100 | 20 | 138 |
| 3 | 30,9 | 0,46 | 94 | 72 | 100 | 25 | 116 |
| 4 | 39,4 | 0,47 | 98 | 69 | 91 | 25 | 95 |

Bespreking

Bij de bespreking van de resultaten wordt gewerkt met de permeabiliteit in plaats van de flux. De permeabiliteit is de flux per eenheid van druk. Omdat tijdens de opschaling twee verschillende drukken werden gebruikt geeft een vergelijking van de permeabiliteit een juister beeld dan de vergelijking van de flux.

De retentie voor de katalysator kan niet worden weergegeven omdat deze resultaten nog niet bekend waren op het ogenblik dat deze thesis werd afgewerkt.

Zoals men kan zien neemt de schaal per lading toe. Na de eerste toevoeging is de schaal wat lager dan bij WPC-19, dit zou te maken kunnen hebben met een lagere zuiverheid van het startmateriaal dat werd gebruikt.

De PMI werd berekend op basis van inschattingen van volumes gebaseerd op voorgaande experimenten. Het was namelijk niet mogelijk om tussendoor de exacte volumes te bepalen. Finaal werden de volumes van elke fractie wel exact bepaald en werd een staal voor HPLC genomen om het exacte gehalte aan ringvormig product te kennen en om de PMI accuraat te berekenen. Deze PMI waarde is de laatste waarde in de tabel.

Het systeem werkte volgens verwachtingen tot na de derde toevoeging. Op dat ogenblik werd een significante fluxdaling waargenomen. Om de fluxwaarde te behouden op de initieel ingestelde waarde werd de druk verhoogd van 20 bar naar 25 bar. Visueel kon men vaststellen dat het permeaat dat doorheen het membraan kwam continu zeer helder was. Op TLC was op dit ogenblik te zien dat het gevormde ringvormig product in veel grotere mate aanwezig was dan de onzuiverheden. Men kan hieruit besluiten dat het systeem tot op dit punt goed gewerkt heeft.

Na de vierde toevoeging werd de limiet van het systeem bereikt. De permeatie was compleet stilgevallen en de vloeistof in het reactorpotje was donker gekleurd. Dit laatste wijst op de aanwezigheid van de katalysator. Het debiet viel vermoedelijk weg als gevolg van een te lage hoeveelheid vloeistof in het filtratiesysteem. Het debiet kon terug gestart worden waarbij er terug permeatie doorheen het membraan waargenomen werd. Men kon echter vaststellen dat het permeaat niet meer helder was. De retentie voor het ringvormig product werd op dit ogenblik bepaald, deze was gedaald naar 67%. Men kan dus spreken van een duidelijke degradatie van het membraan. Een mogelijke oorzaak van de degradatie zou kunnen zijn dat door het wegvallen van het debiet in combinatie met het aanwezig blijven van de druk het membraan 'droog' is gekomen. Het is bekend dat polymere membranen tijdens of na gebruik nooit droog mogen komen omdat dit het membraan onherstelbaar beschadigt. Vermoedelijk is de volumevermindering in het filtratiesysteem te wijten aan de verdamping van ethylacetaat op het ogenblik dat het doorheen het membraan komt. Ook is het filtratiesysteem bij hoge drukken niet 100% gesloten wat een beperkt verlies van solvent als gevolg heeft. Omdat het volume verminderde en de hoeveelheid gevormde ring verhoogde bleef de gevormde ring niet meer volledig in oplossing. Dit was af te leiden uit een TLC analyse welke een minder intense spot voor de gevormde ring gaf dan na de derde toevoeging en uit de HPLC analyses die opgeteld een lager gehalte aan ring gaven na de vierde toevoeging dan na de derde toevoeging. Daarom werd de kringloop gespoeld met zuiver oplosmiddel om al het gevormde product te kunnen verzamelen. Het oplosmiddel dat hiertoe werd gebruikt werd niet in rekening gebracht bij het berekenen van de PMI omdat het niet werd gebruikt om de reactie uit te voeren. Het is de PMI van de reactie die getracht wordt te verlagen.

De mogelijkheid en het vermoeden bestaat dat wanneer de volumevermindering minder uitgesproken zou zijn geweest dat het systeem iets langer had kunnen werken.

Ondanks het feit dat de filtratielimiten na vier toevoegingen werden bereikt kon toch een aanzienlijke verlaging in PMI bereikt worden: de PMI daalde van 267 bij een reactie zonder in-situ solventrecuperatie naar 95 bij een reactie met in situ solventrecuperatie. De PMI-waarde van 267 is echter de waarde van een reactie die zou uitgevoerd worden bij $0,01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Om een correcte vergelijking te kunnen maken moet men een reactie uitvoeren bij een schaal even groot als tijdens de opschaling en dit zonder in situ solventrecuperatie. Als afsluitend experiment werd dit uitgevoerd.

2.7 Vergelijking membraan gebaseerd systeem met een reactie zonder in situ solventrecuperatie

Om een goede vergelijking te kunnen maken werd een reactie in een glazen fles uitgevoerd met exact hetzelfde volume, exact dezelfde hoeveelheid startmateriaal en katalysator en exact dezelfde toevoegsnelheden. Het idee was ook hier om de toevoeging op een zodanige wijze uit te voeren dat de toevoegsnelheid trager was dan de reactiesnelheid. Ook hier werden vier toevoegingen gedaan waarbij er telkens 24 uur verstreek tussen twee toevoegingen. Tussen elke toevoeging werd een staal voor HPLC genomen.

2.7.1 Resultaten

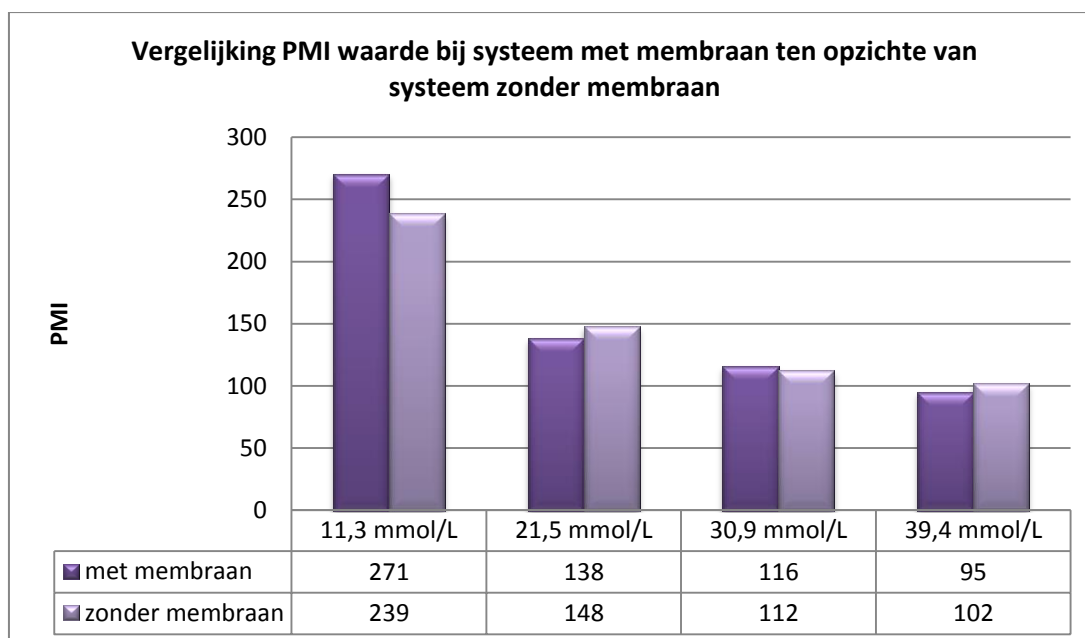
Tabel 12 – resultaten bekomen tijdens een reactie zonder in situ solventrecuperatie.

| Reactie zonder in situ solventrecuperatie | | | | |
|---|-----------------|---------------|---------------|-----|
| Lading | Schaal (mmol/L) | Omzetting (%) | Rendement (%) | PMI |
| 1 | 11,3 | 78 | 93 | 239 |
| 2 | 21,5 | 78 | 80 | 148 |
| 3 | 30,9 | 76 | 74 | 112 |
| 4 | 39,4 | 86 | 64 | 102 |

Bespreking

De resultaten zijn op het eerste zicht heel analoog aan de resultaten verkregen tijdens de reactie-filtratie met in situ solventrecuperatie. Bij lading één en lading twee zijn de rendementen hoger dan de omzetting. Zeker bij lading één is het verschil groot. Hiervoor is moeilijk een sluitende verklaring te geven.

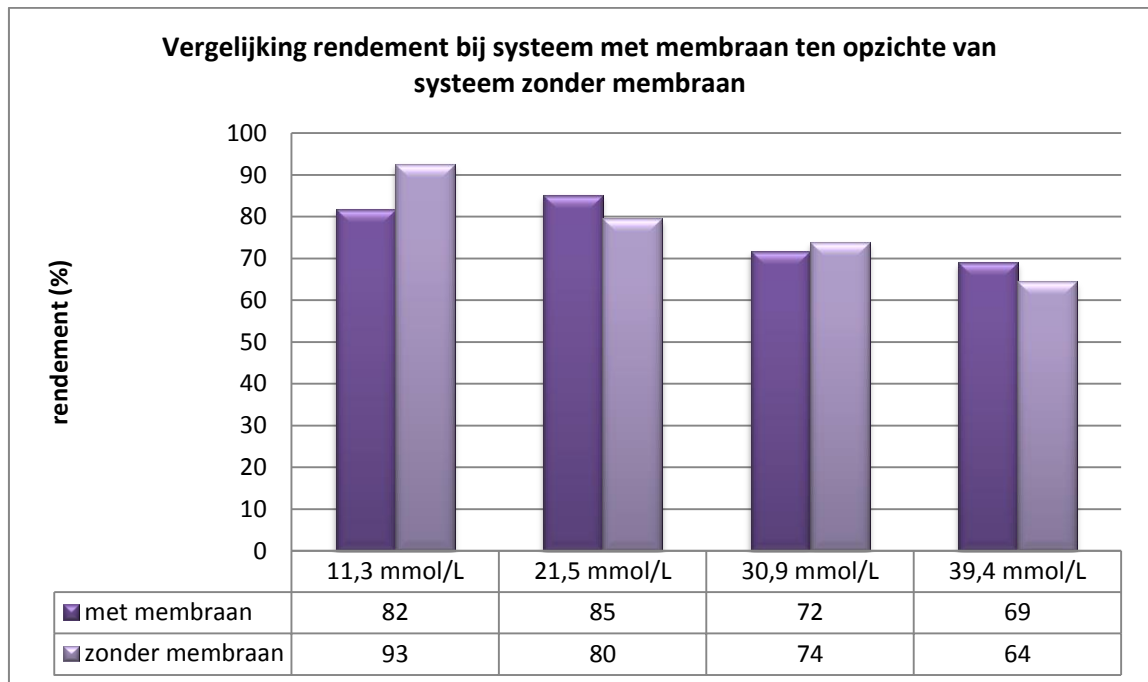
Als men de PMI waarden grafisch uitzet wordt duidelijk dat het verschil na vier toevoegingen klein is tussen een reactie waarbij het oplosmiddel wel wordt gerecycleerd en een reactie waarbij het oplosmiddel niet wordt gerecycleerd.



Figuur 25 - vergelijking van PMI-waarden tussen een reactie met solventrecuperatie en een reactie zonder solventrecuperatie.

Als men de resultaten echter gedetailleerd bekijkt blijkt er toch potentieel aanwezig te zijn in het membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem.

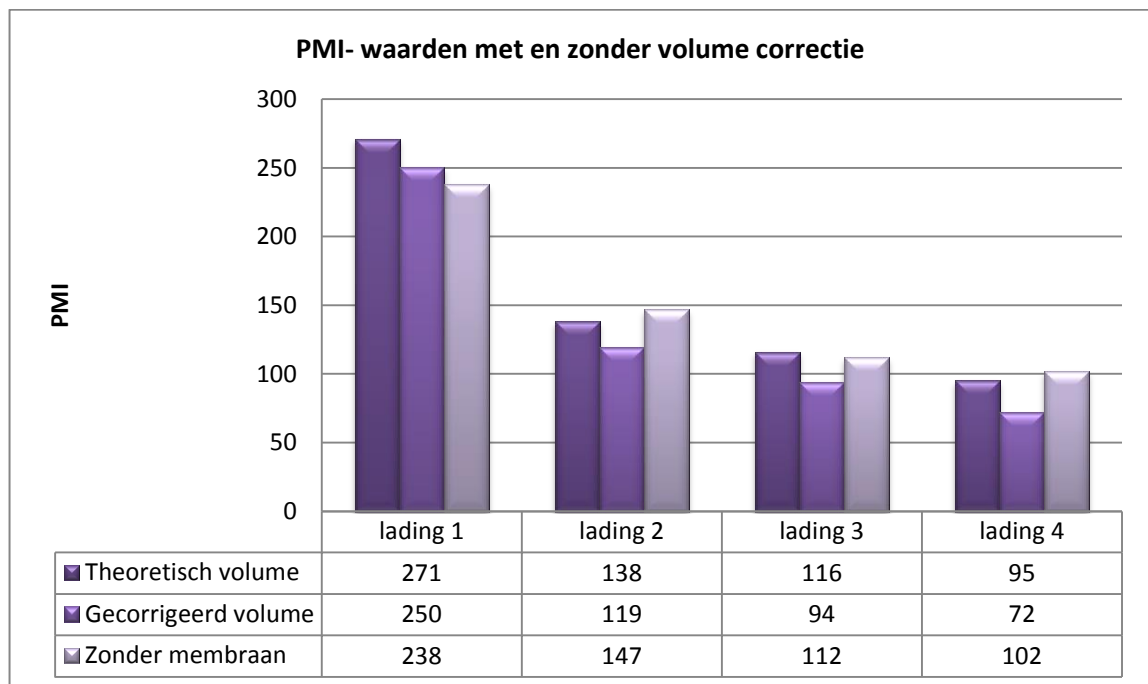
Hoewel het geen groot verschil betreft is er wel degelijk een verschil waar te nemen in het finale rendement en in de finale PMI (5% rendementsverschil en een verschil van 7 in PMI-waarde). Als men bijkomend in detail de resultaten bij de verschillende toevoegingen bekijkt kan men zien dat hoewel de initiële prestatie van het membraan-gebaseerd reactie-filtratiesysteem lager is, deze wel in grotere mate stabiel is. Bij de reactie zonder in situ solventrecuperatie is er een duidelijke dalende trend in het rendement te zien terwijl dit voor het membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem veel minder het geval is.



Figuur 26 - vergelijking van rendementen tussen een reactie met solventrecuperatie en een reactie zonder solventrecuperatie.

Men kan ook zien dat de omzetting bij het membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem significant hoger is dan bij de reactie zonder solventrecuperatie (98% ten opzichte van 86%). Dit uit zich in een verhoging van de hoeveelheid startmateriaal in het reactiemengsel in functie van de tijd bij de reactie zonder solventrecuperatie. Hier wordt duidelijk dat er wel degelijk hinder optreedt wanneer het reactiemengsel niet voldoende zuiver is: de reactie vertraagt. Wanneer men beide reacties zou verderzetten – op voorwaarde dat het reactie-filtratiesysteem een stuk langer draaiende kan gehouden worden – zal het verschil in hoeveelheid startmateriaal steeds groter worden tussen beide systemen. Het membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem zal vermoedelijk vele malen langer onder de kritische concentratie blijven dan het systeem zonder solventrecuperatie. Dit zal vermoedelijk leiden tot een beperktere vorming van onzuiverheden. Het is uiteraard niet zeker of het mogelijk is om het filtratiesysteem tot op dit punt in stand te houden.

Het resultaat werd zoals vermeld bekomen in een systeem waarbij een volumeverlies optrad. Dit impliceert dat vanaf na de eerste toevoeging de reactie doorging met minder oplosmiddel dan tijdens de reactie zonder solventrecuperatie. Het volumeverschil werd in functie van de tijd steeds groter en toch werd er een beter eindresultaat verkregen. Men mag uiteraard de PMI niet rapporteren op basis van het eindvolume omdat men de initieel gebruikte hoeveelheden dient te respecteren maar bij een systeem dat zou werken zonder volumeverlies zou men vermoedelijk lagere PMI-waarden kunnen halen. Omgekeerd kan men stellen dat wanneer de gebruikte hoeveelheid startmateriaal in een hoeveelheid oplosmiddel gedaan zou worden gelijk aan het eindvolume van het membraan gebaseerd systeem, en dit zonder solventrecuperatie, er vermoedelijk significant minder ringvormig product zou gevormd worden. Om dit echter met zekerheid te kunnen stellen moet het uitgetest worden. Gebaseerd op voorgaande experimenten tijdens het zoeken naar de optimale systeemp parameters kan een inschatting worden gemaakt van het volume dat op elk ogenblik aanwezig was in de filtratie-eenheid. Hier moet wel duidelijk bij vermeld worden dat het gaat om schattingen, enkel het eindvolume kon accuraat worden bepaald. Zoals vermeld kunnen deze volumes niet gebruikt worden om een finale rapportering te doen maar men kan de PMI-waarden wel berekenen op basis van deze geschatte volumes om een bepaalde trend duidelijk te maken. Deze geschatte waarden benaderen immers veel beter de werkelijke situatie dan de theoretische volumes. Wanneer men de PMI-waarden berekent op basis van het theoretisch volume – dit is het initieel gebruikte volume – en op basis van het gecorrigeerd volume wordt duidelijk dat het membraan gebaseerd systeem in functie van de tijd veel beter presteert dan het niet-membraan gebaseerd systeem. Figuur 27 verduidelijkt dit.



Figuur 27 - vergelijking van de PMI waarden voor een membraan gebaseerd reactie-filtratie systeem met en zonder volume correctie en voor een niet- membraan gebaseerd reactiesysteem.

Men kan duidelijk zien dat het verschil in PMI-waarde vergroot naarmate de reactie vordert en dit in het voordeel van het membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem. De overtuiging is dat dit fenomeen zich zal verderzetten bij het langer in stand kunnen houden van de reactie-filtratie.

Er kan dus besloten worden dat het membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem verder geoptimaliseerd dient te worden om een betekenisvol verschil te kunnen maken. De verbeteringen die aangebracht moeten worden kunnen onderverdeeld worden in twee categorieën: technische verbeteringen en verbeteringen naar de chemie van de reactie toe. Zoals aangehaald moeten op technisch vlak aanpassingen gedaan worden om het volume aan oplosmiddel minder sterk te doen dalen. Eén van de zaken die hierbij overwogen kan worden is een condensatietrap aan de permeaatzijde om het dampvormig permeaat terug vloeibaar te maken. Vermoedelijk treedt hier immers het grootste volumeverlies op.

Op vlak van de chemie van de reactie moet getracht worden om de reactie te versnellen. Reeds tijdens het zoeken naar de optimale systeemp parameters werd duidelijk dat de reactiesnelheid van cruciaal belang is. Omdat deze snelheid zodanig laag is bij de beschouwde reactie werd er tot op heden niet in geslaagd om voldoende weinig startmateriaal in niet-gereageerde vorm naar de tank te sturen. Om de reactie te versnellen zal getracht worden het reactiemengsel op te warmen. Bijkomend zal het retentaat in de filtratie-eenheid gekoeld worden om nevenreacties zo veel mogelijk af te remmen. Ook zal in overweging genomen worden of een andere katalysator kan leiden tot een snellere reactie.

Wanneer deze maatregelen succesvol genomen zijn zal een nieuwe opschalingreactie worden uitgevoerd om na te gaan of dit betere resultaten oplevert.

BESLUIT

Tijdens dit onderzoek werd duidelijk dat het membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem werkt mits toepassing van een geschikt membraan en de juiste systeemp parameters. Deze dienen voor elke reactie die men op deze manier wilt uitvoeren nauwkeurig onderzocht en bepaald te worden. Er werd na opschaling en vergelijking met een systeem zonder solventrecuperatie een rendementsverschil van 5% in het voordeel van het membraan gebaseerd reactie-filtratiesysteem bekomen wat zich uitte in een verschil in PMI-waarde van 7. Hoewel dit verschil niet voldoende groot is om een rechtstreekse implementatie in een reële toepassing te verantwoorden is er toch potentieel aanwezig in het systeem. Men kan namelijk duidelijk zien dat het rendement van het membraan gebaseerd systeem stabiel is terwijl hier bij het systeem zonder solventrecuperatie duidelijk een achteruitgang waar te nemen is. Er is een sterk vermoeden dat een verdere technische optimalisatie in combinatie met een optimalisatie van de metathesereactie het voordeel van de membraan gebaseerde reactie significant kan vergroten. Om dit met zekerheid te kunnen bevestigen zal worden getracht om een aantal verbeteringen aan te brengen. Wanneer deze succesvol zijn aangebracht zal een nieuwe opschalingsreactie worden uitgevoerd om na te gaan of het verschil in rendement en in PMI effectief groter wordt.

LITERATUURLIJST

- Conrad, J. C., Eelman, M. D., Silva, J. A. D., Monfette, S., Parnas, H. H., Snelgrove, J. L., & Fogg, D. E. (2007). Oligomers as Intermediates in Ring-Closing Metathesis. *Journal of the American Chemical Society*, *129*(5), 1024-1025.
- Darvishmanesh, S., Degreve, J., & Van der Bruggen, B. (2010). Mechanisms of solute rejection in solvent resistant nanofiltration: the effect of solvent on solute rejection. *Physical Chemistry Chemical Physics*, *12*(40), 13333-13342.
- Driggers, E. M., Hale, S. P., Lee, J., & Terrett, N. K. (2008). The exploration of macrocycles for drug discovery [mdash] an underexploited structural class. *Nat Rev Drug Discov*, *7*(7), 608-624.
- Hosseinabadi, S. R., Wyns, K., Buekenhoudt, A., Van der Bruggen, B., & Ormerod, D. (2015). Performance of Grignard functionalized ceramic nanofiltration membranes. *Separation and Purification Technology*, *147*, 320-328.
- Hoveyda, A. H., & Zhugralin, A. R. (2007). The remarkable metal-catalysed olefin metathesis reaction. *Nature*, *450*(7167), 243-251.
- Jimenez-Gonzalez, C., Ponder, C. S., Broxterman, Q. B., & Manley, J. B. (2011). Using the Right Green Yardstick: Why Process Mass Intensity Is Used in the Pharmaceutical Industry To Drive More Sustainable Processes. *Organic Process Research & Development*, *15*(4), 912-917.
- Mulder, M. (1996). *Basic Principles of Membrane Technology (second edition)*: Kluwer Academic Publishers.
- Mustafa, G., Wyns, K., Vandezande, P., Buekenhoudt, A., & Meynen, V. (2014). Novel grafting method efficiently decreases irreversible fouling of ceramic nanofiltration membranes. *Journal of Membrane Science*, *470*, 369-377.
- Nelson, D. J., Manzini, S., Urbina-Blanco, C. A., & Nolan, S. P. (2014). Key processes in ruthenium-catalysed olefin metathesis. *Chemical Communications*, *50*(72), 10355-10375.
- Ormerod, D., Bongers, B., Porto-Carrero, W., Giegas, S., Vijt, G., Lefevre, N., . . . Buekenhoudt, A. (2013). Separation of metathesis catalysts and reaction products in flow reactors using organic solvent nanofiltration. *RSC Advances*, *3*(44), 21501-21510.
- Ormerod, D., Noten, B., Dorbec, M., Andersson, L., Buekenhoudt, A., & Goetelen, L. (2015). Cyclic Peptide Formation in Reduced Solvent Volumes via In-Line Solvent Recycling by Organic Solvent Nanofiltration. *Organic Process Research & Development*, *19*(7), 841-848.
- Prat, D., Hayler, J., & Wells, A. (2014). A survey of solvent selection guides. *Green Chemistry*, *16*(10), 4546-4551.
- Prat, D., Wells, A., Hayler, J., Sneddon, H., McElroy, C. R., Abou-Shehada, S., & Dunn, P. J. (2016). CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chemistry*, *18*(1), 288-296.
- Rezaei Hosseinabadi, S., Wyns, K., Meynen, V., Carleer, R., Adriaensens, P., Buekenhoudt, A., & Van der Bruggen, B. (2014). Organic solvent nanofiltration with Grignard functionalised ceramic nanofiltration membranes. *Journal of Membrane Science*, *454*, 496-504.

Vandezande, P., Gevers, L. E. M., & Vankelecom, I. F. J. (2008). Solvent resistant nanofiltration: separating on a molecular level. *Chemical Society Reviews*, 37(2), 365-405.

Wessjohann, L. A., & Ruijter, E. (2005). Strategies for Total and Diversity-Oriented Synthesis of Natural Product(-Like) Macrocycles *Natural Product Synthesis I: Targets, Methods, Concepts* (pp. 137-184). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Yudin, A. K. (2015). Macrocycles: lessons from the distant past, recent developments, and future directions. *Chemical Science*, 6(1), 30-49.