

Katalytische strategieën voor oxidatieve valorisatie van aminozuren

Catalytic strategies for oxidative valorisation of amino acids

Promotor:

Prof. Dirk De Vos

Departement Microbiële en Moleculaire Systemen

Centrum voor Oppervlaktechemie en Katalyse

Masterproef voorgedragen

tot het behalen van het diploma van

Master of science in de bio-ingenieurswetenschappen:

katalytische technologie

Jasper Verduyckt

juni 2014

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

Katalytische strategieën voor oxidatieve valorisatie van aminozuren

Catalytic strategies for oxidative valorisation of amino acids

Promotor:

Prof. Dirk De Vos

Departement Microbiële en Moleculaire Systemen

Centrum voor Oppervlaktechemie en Katalyse

Masterproef voorgedragen

tot het behalen van het diploma van

Master of science in de bio-ingenieurswetenschappen:

katalytische technologie

Jasper Verduyckt

juni 2014

Dankwoord

Een thesis maken, het is een proces van lange adem, een hele weg om af te leggen. Ik mag van geluk spreken dat ik deze tocht niet alleen heb moeten maken, er zijn zoveel helpende handen en geesten geweest. Het is hier dan ook op zijn plaats om iedereen te bedanken die mij heeft geholpen en gesteund.

Om te beginnen zou ik mijn promotor, Professor Dirk De Vos, willen bedanken voor het vertrouwen en de kans die hij mij gegeven heeft om rond dit onderwerp te werken, maar eveneens voor de nauwgezetheid waar hij dit onderzoek mee opvolgde.

Dan wil ik ook mijn begeleider bedanken voor de aangename en vlotte samenwerking afgelopen jaar. Laurens, ik bewonder jouw gedrevenheid en creativiteit, maar wat ik eigenlijk vooral wil zeggen: Een dikke merci! Ik heb veel geleerd en ben fier dat ik kan zeggen: *I learnt from the best.*

Een thesis maken aan het Centrum voor Oppervlaktechemie en Katalyse (het COK) was meer dan een individueel werk. Verschillende mensen hebben geholpen met analyses, gaande van NMR en HPAEC tot SEM, EDX en N₂-fysisorptie. Laurens Claes, Karel Duerinckx, Ine Rombouts en Ivo Stassen, bedankt daarvoor. Ook de mensen van het technisch personeel en het secretariaat stonden altijd klaar om te helpen en zorgden mee voor een aangename werkomgeving.

Ook mijn ouders verdienen hier zeker een woord van dank, voor de kans die ik heb gekregen om volledig mijn eigen weg uit te stippelen, maar ook om vijf jaar lang voor mij te zorgen en mij te verwennen tijdens blok- en examenperiodes. Ook dit laatste jaar was het fijn om na een lange thesisdag thuis een luisterend oor te hebben dat ten minste een beetje deed alsof het iets begreep van wat verteld werd. Zorba, de *house cat*, wordt eveneens bedankt om mij al die weekends achter de computer in stilte gezelschap te houden.

Natuurlijk wil ik hier ook al de *girls* bedanken voor de ontspannende, gezellige avondjes tussen al dat gethesis door. Elisa, Elke, Evelien, Lore, Maaïke, Marie, Maya, Nele, Rena, Ruth, Sarah en Tine, zonder jullie was dit nooit gelukt. Daarnaast kon ik mij ook af en toe uitleven door te gaan sporten met Tom en Wouter, en ook op de voetbal bij VK Holsbeek was ik nog steeds welkom. In het bijzonder wil ik Evelien, Sarah, Tine en Tom eveneens bedanken om er samen met de andere thesisstudenten op het COK zo'n fijne tijd van te maken.

De grootste steun kwam nog altijd van mijn vriendin. Nele, merci om mijn geratel na de talloze labo-uren aan te willen horen en voor de knuffels als ik het even niet meer zag zitten.

Jasper

Samenvatting

Aminozuren komen in aanmerking als hernieuwbare grondstof voor de synthese van stikstofhoudende chemicaliën. Hoewel deze componenten vandaag op industriële schaal beschikbaar zijn via fermentatie, worden ze in de toekomst mogelijk ook in grote mate aangeleverd via hydrolytische afbraak van proteïnerijke nevenstromen vanuit de agro-industrie. In deze masterthesis worden katalytische strategieën onderzocht om aminozuren oxidatief te valoriseren.

Selectieve alcohol oxidatie biedt een route voor de valorisatie van L-serine en L-threonine. Oxidatie van de aminegroep treedt echter op als nevenreactie. In het eerste onderzoeksluik werd onderzocht of CO₂ het primaire amine kan afschermen via de tijdelijke vorming van een niet-reactief carbamidezuur, dat in een organisch solvent wordt gestabiliseerd door een niet-nucleofiele stikstofbase. In een modelsysteem werd getracht om 2-hexanol selectief te oxideren in aanwezigheid van 2-heptylamine. Typische katalysatoren voor aerobe alcohol oxidatie, voornamelijk gebaseerd op metalen uit de platinumgroep (Pt, Pd, Ru), bleken niet verenigbaar met het CO₂-gebaseerde protectiesysteem. Het carbamidezuur was niet stabiel bij reactietemperatuur (60 °C) en de metaalkatalysator werd gedeactiveerd door het amine, een afgeleid oxidatieproduct of een niet-nucleofiele stikstofbase. Au-katalyse biedt daarentegen potentieel tot selectieve alcohol oxidatie zonder bijkomende beschermingsstrategie en dient verder onderzocht te worden.

Oxidatieve decarboxylatie biedt de mogelijkheid tot valorisatie van een breder spectrum aan aminozuren. Oxidatie van de primaire aminegroep tot een nitril gaat gepaard met eliminatie van CO₂. In het tweede onderzoeksluik werd voor het eerst aangetoond dat heterogene Ru-gebaseerde katalysatoren deze reactie onder milde condities katalyseren in afwezigheid van additieven en met O₂ als terminaal oxidans. Alifatische aminozuren (L-alanine, L-valine, L-leucine, L-isoleucine, D-norleucine) en L-natriumglutamaat werden met Ru(OH)_x/Al₂O₃ na 24 h nagevoeg volledig omgezet in water bij 100 °C en 30 bar O₂. De selectiviteit naar het overeenkomstige nitril kon oplopen tot 83 %; amides werden geobserveerd als belangrijkste nevenproduct als gevolg van de Ru-gekatalyseerde nitril hydratatie. De katalytische activiteit nam sterk toe bij een lichte temperatuursverhoging: hetzelfde resultaat kon al na 6 h bereikt worden bij 110 °C. Bovendien bleek een lage zuurstofdruk (5 bar) te volstaan. Uit recyclage-experimenten bleek echter dat Ru(OH)_x/Al₂O₃ niet stabiel is onder de heersende reactiecondities, verder onderzoek is dus nodig om de stabiliteit van deze materialen te verbeteren. Andere aminozuren werden in aanzienlijk mindere mate omgezet omwille van coördinatieve, elektronische en elektrostatische effecten. Het katalytisch systeem is eveneens toepasbaar op mengsels van aminozuren, bekomen via zure hydrolyse van proteïnen, zoals werd aangetoond voor tarwegluten.

Abstract

Amino acids constitute a renewable resource for the synthesis of nitrogen-containing chemicals. Although amino acids are readily available in industry via fermentative production, increasing amounts will be produced by hydrolysis of protein waste from agro-industry. The research in this master thesis is focused on valorisation strategies based on catalytic amino acid oxidation.

Selective oxidation of alcohols is attractive for the valorisation of L-serine and L-threonine. However, oxidation of the amine functionality is often observed as a side reaction. Therefore, in the first part of this master thesis a strategy for protection of the amine by means of CO₂ is evaluated. Reaction of the primary amine with CO₂ results in a carbamic acid, which can be stabilized in an organic solvent upon deprotonation by a non-nucleophile nitrogen base. In a model system the selective oxidation of 2-hexanol was attempted in the presence of 2-heptylamine. Typical catalysts for aerobic alcohol oxidation, usually based on platinum group metals (Pt, Pd, Ru), were not compatible with the CO₂-based protection strategy. The carbamic acid was not stable at reaction temperature (60 °C) and the catalyst was deactivated by the amine, a derived oxidation product or a non-nucleophile nitrogen base. On the other hand, Au catalysis offers better perspectives for selective alcohol oxidation without additional protective precautions; further research is necessary.

Oxidative decarboxylation offers an attractive valorisation strategy which is applicable to a wide range of amino acids. Oxidation of the primary amine to a nitrile is accompanied by elimination of CO₂. In the second part of this master thesis it was shown for the first time that heterogeneous Ru-based catalysts perform this reaction under mild conditions, in the absence of any additives using O₂ as terminal oxidant. Aliphatic amino acids (L-alanine, L-valine, L-leucine, L-isoleucine, D-norleucine) and L-sodium glutamate were transformed with almost full conversion with Ru(OH)_x/Al₂O₃ after 24 h, in water at 100 °C and 30 bar O₂. The nitrile is obtained with selectivities up to 83 %; Ru-catalyzed nitrile hydration to the corresponding amide is the most important side reaction. The catalytic activity increased significantly by a slight increase in temperature: the same result was already achieved after 6 h at 110 °C. Moreover, the oxygen pressure could be lowered to 5 bar. However, recycling experiments have shown that Ru(OH)_x/Al₂O₃ was not stable under the prevailing reaction conditions. Further research is required to improve the stability of these materials. Other amino acids were considerably less converted because of coordinative, electronic and electrostatic effects. The catalytic system can also be applied to a mixture of amino acids, derived from acid-mediated protein hydrolysis, as has been demonstrated for wheat gluten.

Lijst van afkortingen

AAS	atomaire absorptiespectroscopie
AC	actieve kool
acac	acetylacetaat
BCFI	2- <i>n</i> -butyl-4-chloro-5-formylimidazool
BCHI	2- <i>n</i> -butyl-4-chloro-5-hydroxymethylimidazool
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Bz	benzoyl
DDGS	<i>dried distillers grains with solubles</i>
EDX	energie-dispersieve X-stralen spectroscopie
HAP	hydroxyapatiet
HPAEC-IPAD	hoge performantie anionuitwisselingschromatografie - geïntegreerde, gepul- seerde amperometrische detectie
IBX	<i>o</i> -jodoxybenzoëzuur
ICP-AES	inductief gekoppeld plasma - atomaire emissiespectroscopie
LDH(s)	gelaagd(e) dubbelhydroxide(n)
MEK	methylethylketon
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
PGM	platinumgroep metalen
PIPO	polyamine geïmmobiliseerd piperidinyloxy
PMO	periodische, mesoporeuze organosilica
pzc	<i>point of zero charge</i>
scCO ₂	superkritisch CO ₂
SEM	rasterelektronenmicroscopie

TEMPO	(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)-oxyl
TPAP	tetrapropylammoniumperruthenaat
XRD	X-stralen diffractie

Lijst van tabellen

Tabel 1.1	Productiecapaciteit en toepassingen van belangrijke aldehyden en ketonen . . .	9
Tabel 1.2	Alcohol oxidatie met TEMPO of PIPO	24
Tabel 1.3	Alcohol oxidatie met H ₂ O ₂ als terminaal oxidans	25
Tabel 1.4	Alcohol oxidatie met PGM en O ₂ als terminaal oxidans	26
Tabel 1.5	Alcohol oxidatie met goudnanopartikels en O ₂ als terminaal oxidans	27
Tabel 1.6	Katalytische dehydrogenatie van octylamine tot octaanitril	33
Tabel 3.1	Oxidatie van 2-hexanol tot 2-hexanon met Pt/AC	47
Tabel 3.2	Terugwinning van 2-heptylamine tijdens oxidatie met Pt/AC	48
Tabel 3.3	Oxidatie van 2-hexanol/2-heptylamine met Pt/AC	51
Tabel 3.4	Oxidatie van 2-hexanol/2-heptylamine met Au/CeO ₂	52
Tabel 3.5	Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine tot isovaleronitril	55
Tabel 3.6	Hydratatie van valeronitril tot valeramide	59
Tabel 3.7	Ru-belading van de gesynthetiseerde katalysatoren, bepaald via ICP-AES . . .	65
Tabel 3.8	Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren	66
Tabel 3.9	Recyclagetest met Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ (<i>pH</i> 10)	73
Tabel 3.10	Aminozuursamenstelling van het hydrolysaat voor en na reactie	75
Tabel C.1	Oxidatie van 2-hexanol tot 2-hexanon met Ru ³⁺ /HAP	102
Tabel C.2	Oxidatie van 2-hexanol/2-heptylamine met Ru ³⁺ /HAP	103
Tabel C.3	Oxidatie van 2-hexanol/2-heptylamine met andere PGM-katalysatoren	103

Lijst van figuren

Figuur 1.1	Verschillende stappen in de valorisatie van proteïne-reststromen	4
Figuur 3.1	Oxidatieve decarboxylatie in de tijd voor $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10)	57
Figuur 3.2	Oxidatieve decarboxylatie in de tijd voor $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{MgAl-LDH}$	58
Figuur 3.3	$^1\text{H-NMR}$ spectrum van het reactiemengsel na 4 h	58
Figuur 3.4	$^1\text{H-NMR}$ spectrum van het reactiemengsel na 24 h	59
Figuur 3.5	Selectiviteit in functie van conversie voor de oxidatieve decarboxylatie	60
Figuur 3.6	Oxidatieve decarboxylatie (conversie) van L-leucine in functie van de tijd	61
Figuur 3.7	Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine in functie van Ru/L-leucine	63
Figuur 3.8	Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine in functie van de O_2 -druk	63
Figuur 3.9	Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine in functie van de temperatuur	64
Figuur 3.10	X-stralen diffractogram van $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ en $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$	65
Figuur 3.11	Filtratietest tijdens oxidatieve decarboxylatie van L-natriumglutamaat	72
Figuur D.1	Oxidatieve decarboxylatie in de tijd voor $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 13)	104
Figuur D.2	Oxidatieve decarboxylatie in de tijd voor $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$	105
Figuur D.3	X-stralen diffractogram van MgAl-LDH en $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{MgAl-LDH}$	105
Figuur D.4	X-stralen diffractogram van HAP, $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$ en $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{HAP}$	105
Figuur D.5	X-stralen diffractogram van ZrO_2 en $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{ZrO}_2$	106
Figuur D.6	X-stralen diffractogram van TiO_2 en $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{TiO}_2$	106
Figuur D.7	X-stralen diffractogram van CeO_2 en $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$	106
Figuur D.8	X-stralen diffractogram van Co_3O_4 en $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Co}_3\text{O}_4$	107
Figuur D.9	N_2 adsorptie-desorptie isothermen (77 K) van $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10)	107
Figuur D.10	SEM-foto's van $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10)	107
Figuur D.11	EDX-spectrum van $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10)	108
Figuur D.12	Chromatogram van extract na oxidatieve decarboxylatie van hydrolysaat	108

Lijst van schema's

Schema 1.1	Oxidatie van L-threonine tot L-2-amino-3-oxobutaanzuur	5
Schema 1.2	Synthese van bulkchemicaliën uit natrium-3-cyanopropionaat	8
Schema 1.3	Oxidatie van cyclohexaan tot cyclohexanol en cyclohexanon	10
Schema 1.4	Oppenauer-oxidatie van geraniol tot citral	11
Schema 1.5	Oppenauer-oxidatie van codeïne tot codeïnon	11
Schema 1.6	Oxidatiestap bij de aanmaak van cortisone-acetaat	12
Schema 1.7	Reductie en selectieve oxidatie van Boc-L-leucine tot een α -aminoaldehyde .	12
Schema 1.8	Swern-oxidatie als tussenstap in de synthese van een camptothecine analogoog	13
Schema 1.9	Oxidatie van benzylalcohol tot benzaldehyde met <i>o</i> -jodoxybenzoëzuur . . .	14
Schema 1.10	Vorming van een oxoammonium kation uit TEMPO	15
Schema 1.11	Klassiek mechanisme voor alcohol oxidatie met TEMPO en NaOCl	16
Schema 1.12	Synthese van H ₂ O ₂ via katalytische hydrogenatie van anthraquinon	17
Schema 1.13	Oxidatie van wolframaat tot bisperoxowolframaat	18
Schema 1.14	Dehydrogenatiemechanisme van alcohol oxidatie over PGM-katalysatoren . .	18
Schema 1.15	Mogelijke producten van amine oxidatie	28
Schema 1.16	Oxidatie van octylamine tot octaanitril met Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃	30
Schema 1.17	Amine protectie door vorming van een organisch carbamaat	30
Schema 3.1	Concept van de CO ₂ -protectie van primaire amines	45
Schema 3.2	Oxidatieproducten van 2-hexanol en 2-heptylamine	49
Schema 3.3	Reactienetwerk bij de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine	62
Schema 3.4	Hypothetisch reactiemechanisme bij de oxidatieve decarboxylatie	71

Inhoudsopgave

Dankwoord	ii
Samenvatting	iii
Abstract	iv
Lijst van afkortingen	v
Lijst van tabellen	vii
Lijst van figuren	viii
Lijst van schema's	ix
Algemene inleiding	1
1 Literatuurstudie	3
1.1 Industriële relevantie van aminozuren	3
1.1.1 Selectieve oxidatie van aminozuren	5
1.1.2 Integratie van de producten in de chemische industrie	7
1.2 Alcohol oxidatie	9
1.2.1 Inleiding	9
1.2.2 Niet-katalytische alcohol oxidatie	11
1.2.3 Katalytische alcohol oxidatie	13
1.2.3.1 Transferhydrogenatie	14
1.2.3.2 Organokatalyse	15
1.2.3.3 Metaalkatalyse met H ₂ O ₂	17
Wolfraam	17
Platinumgroep metalen	18
1.2.3.4 Metaalkatalyse met O ₂	19
Platinumgroep metalen	19
Goud	21
Andere metalen: molybdeen, vanadium	23
1.3 Amine oxidatie	28
1.3.1 Oxidatieproducten van amines	28

1.3.2	Katalytische dehydrogenatie van primaire amines tot nitrillen	29
1.4	Amine versus alcohol oxidatie	30
1.5	Besluit	32
2	Materialen en methoden	34
2.1	Synthese van de katalysatoren	34
2.1.1	Synthese van dragermaterialen	34
2.1.1.1	Hydroxyapatiet	34
2.1.1.2	Magnesium-aluminium gelaagd dubbelhydroxide	34
2.1.2	Synthese van Au/CeO ₂ als katalysator voor alcohol oxidatie	35
2.1.3	Synthese van Ru ³⁺ /HAP als katalysator voor alcohol oxidatie en oxidatieve decarboxylatie van aminozuren	35
2.1.4	Synthese van geïmmobiliseerde Ru-hydroxides als katalysator voor oxidatieve decarboxylatie van aminozuren	36
2.2	Karakterisatie van de katalysatoren	36
2.3	Katalytische experimenten	37
2.3.1	Selectieve alcohol oxidatie in aanwezigheid van amines	37
2.3.1.1	Reacties	37
2.3.1.2	Productanalyse	39
2.3.2	Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren	39
2.3.2.1	Reacties	39
2.3.2.2	Productanalyse	42
2.3.2.3	Hydrolyse en oxidatieve decarboxylatie van tarwegluten	43
3	Resultaten en discussie	45
3.1	Selectieve alcohol oxidatie in aanwezigheid van amines	45
3.1.1	Concept van de CO ₂ -protectie	45
3.1.2	Oxidatie van 2-hexanol	46
3.1.3	Oxidatie van 2-heptylamine	46
3.1.4	Selectieve oxidatie van 2-hexanol in aanwezigheid van 2-heptylamine	50
3.1.5	Screening van andere katalysatoren	50
3.1.6	Besluit	52
3.2	Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren	53
3.2.1	Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine	53
3.2.1.1	Screening van katalysatoren	54
3.2.1.2	Selectiviteit en onderzoek in functie van de tijd	56

3.2.1.3	Variatie van de reactiecondities	62
3.2.1.4	Karakterisatie van de katalysatoren	64
3.2.2	Uitbreiding van het substraatbereik	65
3.2.3	Reactiemechanisme	70
3.2.4	Filtratie- en recyclagetest	72
3.2.5	Oxidatieve decarboxylatie van een reëel aminozuurmengsel	74
3.2.6	Besluit	76
	Toekomstperspectief	77
	Algemeen besluit	78
	Bibliografie	80
	A Lijst van producten	94
	B Productidentificatie	97
	B.1 Selectieve alcohol oxidatie in aanwezigheid van amines	97
	B.2 Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren	98
	C Extra tabellen	102
	D Extra figuren	104
	E Risico-analyses	109
	Vulgariserende samenvatting	118

Algemene inleiding

Tot op heden wordt het merendeel van de (basis)chemicaliën aangeleverd vanuit de petrochemische industrie, die vrijwel volledig afhankelijk is van fossiele grondstoffen. Omwille van de dalende voorraden aan vlot beschikbare aardolie en aardgas, wordt meer en meer aandacht besteed aan alternatieve bronnen voor de productie van brandstoffen en chemicaliën. De omschakeling naar een meer milieuvriendelijke chemische productie krijgt bovendien een alsmear groter maatschappelijk draagvlak. Biomassa, die niet geschikt is voor menselijke of dierlijke consumptie, wordt beschouwd als een goedkope grondstof die beschikbaar is op grote schaal. Hoewel de samenstelling sterk varieert naargelang van de bron, is de droge stof algemeen opgebouwd uit (hemi)cellulose, lignine, oliën, vetten en proteïnen. Deze laatste fractie is vaak verwaarloosbaar, maar kan oplopen tot 40 wt% voor nevenstromen die ontstaan bij de productie van biobrandstoffen of de verwerking van landbouwproducten, zoals maïs, tarwe en suikerbieten. De (niet-essentiële) aminozuurbouwstenen, die beschikbaar worden na hydrolytische afbraak van proteïnen, bieden een alternatieve route naar bouwstenen voor bulk- en fijnchemicaliën.

De ontwikkeling van katalytische strategieën voor oxidatieve valorisatie van aminozuren vormt het centrale doel van deze masterthesis. De amine- ($-\text{NH}_2$) en carboxylzure functionele groepen ($-\text{COOH}$) zijn inherent aanwezig in de moleculaire structuur, maar ook alcoholen, amides, guanidines, sulfides en thio-ethers komen voor in het gamma aan natuurlijk beschikbare aminozuren. Hoewel amines, alcoholen en sulfides vatbaar zijn voor oxidatie, ligt in dit onderzoek de focus op de valorisatie van aminozuren via selectieve oxidatie van het alcohol of het amine.

Selectieve alcohol oxidatie biedt een route voor de valorisatie van L-serine en L-threonine, die respectievelijk een primaire en secundaire alcoholfunctie bevatten. L-Threonine kan bijvoorbeeld worden omgezet tot 2-amino-3-oxobutaanzuur, dat wordt toegepast als precursor bij de synthese van azinomycine, een actief ingrediënt in geneesmiddelen tegen kanker. Oxidatie van de aminegroep treedt in dit geval echter op als competitieve nevenreactie, daarom is bescherming van het amine noodzakelijk. Traditioneel worden amines beschermd door omvorming tot een organisch carbamaat (RNH-COOR), maar drastische condities zijn noodzakelijk om het amine achteraf weer vrij te zetten. In deze thesis wordt onderzocht of CO_2 de tijdelijke vorming van een niet-reactief carbamidezuur (RNH-COOH) kan induceren, waardoor de oxidatiereactie met hoge selectiviteit optreedt ter hoogte van het alcohol.

Anderzijds biedt oxidatieve decarboxylatie de mogelijkheid tot valorisatie van een breder spectrum aan aminozuren. Selectieve oxidatie van de aminegroep tot een nitril gaat hier gepaard met de eliminatie van CO_2 . Nitrillen worden beschouwd als platformchemicaliën, aangezien ze toegang bieden tot amines, amides en carboxylzuren. Vertakte of bifunctionele, aminozuurafgeleide nitrillen worden toegepast als precursoren tijdens de synthese van farmaceutica en als bouwstenen voor biogebaseerde polymeren. Zo kan L-isoleucine bijvoorbeeld worden omgezet tot (*S*)-2-methylbutaanitril, dat na hydrolyse leidt tot (*S*)-2-methylbutaanzuur, een intermediair bij de synthese van lovastatine, een cholesterolverlagend geneesmiddel. Op analoge wijze kan L-glutaminezuur omgezet worden tot barnsteen zuur, een bouwsteen voor polyamides en polyesteren. Oxidatieve decarboxylatie wordt traditioneel gekatalyseerd door hypobromiet *species*, die beschikbaar zijn vanuit organische oxidantia of *in situ* worden aangemaakt uit een bromidezout met NaOCl of H_2O_2 als terminaal oxidans. De essentiële rol van hypobromiet stelt inherente nadelen wat betreft productopzuivering en reactieselectiviteit; oxidatieve brominatie van aromatische aminozuren kan optreden als nevenreactie. In deze thesis wordt onderzocht of oxidatieve decarboxylatie van aminozuren mogelijk is met een metaalgebaseerde heterogene katalysator en met O_2 als terminaal oxidans, in afwezigheid van bromidezouten en andere additieven.

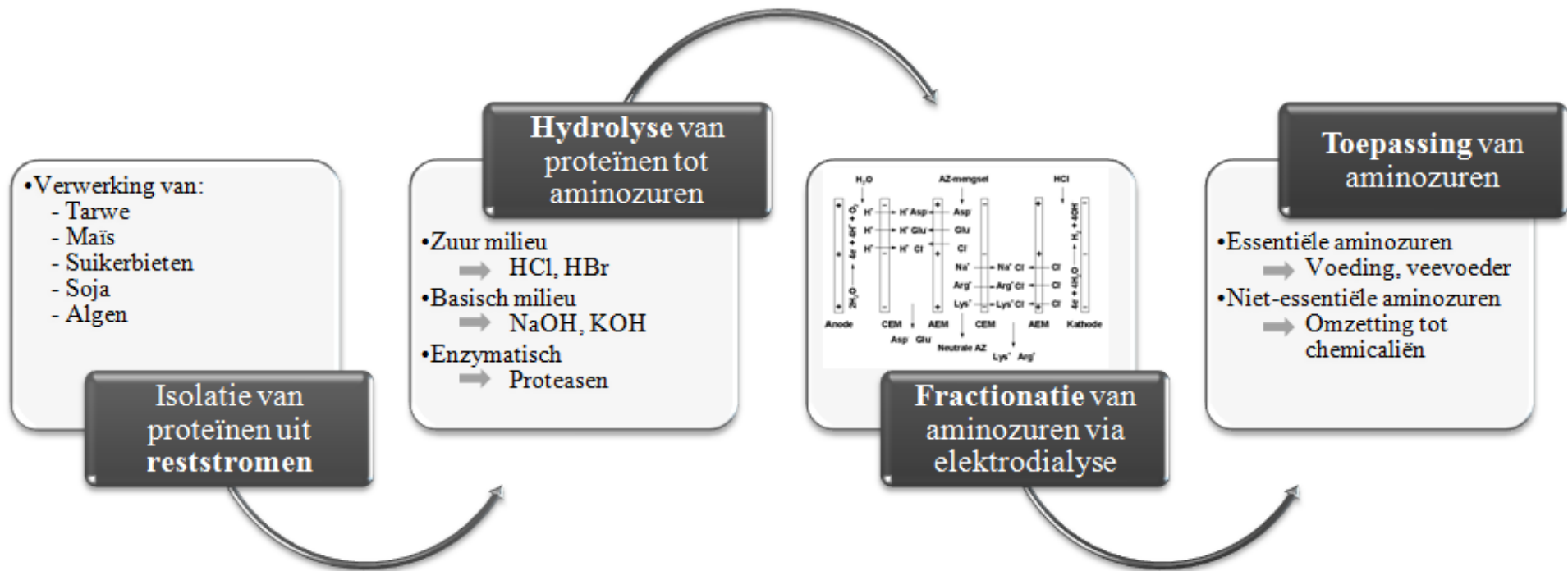
In het eerste hoofdstuk van deze masterthesis wordt uitgebreid ingegaan op de industriële relevantie van aminozuren en de kennis omtrent selectieve oxidatie van deze complexe moleculen. Daarna wordt de literatuur rond alcohol en amine oxidatie bondig besproken. In het tweede hoofdstuk worden de procedures voor de synthese van de katalysatoren en hun karakterisatie toegelicht. De experimentele procedures voor de katalytische reacties en de analysetechnieken van de reactiemengsels worden eveneens besproken. Tot slot komen de resultaten van het experimentele werk uitgebreid aan bod in het derde hoofdstuk. Het eerste deel behandelt de selectieve oxidatie van alcoholen in aanwezigheid van amines waarbij een beschermingsstrategie met CO_2 wordt getest. In het tweede deel wordt de aerobe oxidatieve decarboxylatie van aminozuren tot nitrillen met heterogene ruthenium-gebaseerde katalysatoren bestudeerd.

Hoofdstuk 1

Literatuurstudie

1.1 Industriële relevantie van aminozuren

Aminozuren vormen een goedkope, natuurlijke bron van complexe organische moleculen. Ze zijn via fermentatie of biokatalyse beschikbaar op industriële schaal (Demain, 2007). Zo wordt jaarlijks 1 600 000 ton L-glutaminezuur geproduceerd door de bacterie *Corynebacterium glutamicum*, onder andere voor toepassing in de voedingsindustrie als smaakverbeteraar. Essentiële aminozuren, zoals L-lysine (850 000 ton/jaar) en L-threonine (70 000 ton/jaar), worden daarentegen voornamelijk toegepast als additief in veevoeder, aangezien deze aminozuren niet via het natuurlijke metabolisme worden aangemaakt. Het aanwenden van aminozuren als bron voor chemicaliën zou in competitie treden met dit nutritioneel nut, maar deze componenten worden ook meer en meer beschikbaar via proteïnerijke reststromen vanuit de agro-industrie en de productie van biobrandstoffen (Lammens *et al.*, 2012). Restfracties van de bio-ethanol productie (DDGS, *dried distillers grains with solubles*) bevatten bijvoorbeeld tussen 20 en 40 wt% proteïnen op droge basis (Belyea *et al.*, 2004). Biodiesel-producerende algen komen eveneens in aanmerking: het geslacht *Spirulina* kan tot 65 wt% proteïnen op droge basis bevatten. De omzetting van het proteïnerijke afval tot chemicaliën zou de economische haalbaarheid van biodieselproductie uit algen zelfs bevorderen (Lammens *et al.*, 2012). Proteïnerijke nevenstromen worden eveneens beschikbaar bij de verwerking van tarwe, soja, maïs en suikerbieten. De valorisatie van deze reststromen bestaat algemeen uit verscheidene stappen (figuur 1.1): (a) isolatie van proteïnen; (b) hydrolyse tot aminozuren; (c) fractionatie van aminozuren; (d) omzetting tot chemicaliën. Isolatie van individuele aminozuren is echter nog niet mogelijk, maar elektrolyse biedt reeds de mogelijkheid om zure, basische en neutrale fracties af te scheiden uit een mengsel van aminozuren (Teng *et al.*, 2011). In het ideale scenario worden de essentiële L-aminozuren, die hoofdzakelijk behoren tot de neutrale fractie, selectief afgescheiden als een aangerijkte fractie voor toepassingen als veevoederadditief. De overige fracties, die eerder niet-essentiële aminozuren bevatten, worden daarna omgezet naar chemicaliën (zie volgende sectie), waardoor het zwitterionische karakter van de aminozuren verloren gaat en verdere scheiding vlotter verloopt, bijvoorbeeld via destillatie.

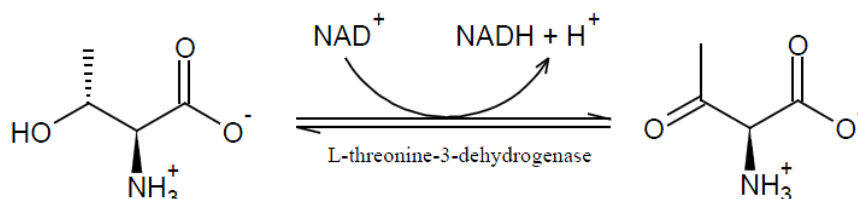


Figuur 1.1. Verschillende stappen in de valorisatie van proteïne-reststromen.

1.1.1 Selectieve oxidatie van aminozuren

In deze thesis wordt onderzocht hoe een selectieve oxidatiereactie een meerwaarde kan bieden bij de valorisatie van aminozuren. Naast de amino- ($-\text{NH}_2$) en carboxylzure groep ($-\text{COOH}$) bevatten aminozuren vaak ook andere functionele groepen, zoals een alcohol groep ($-\text{OH}$) of een sulfide groep ($-\text{SH}$). Hoewel amines, alcoholen en sulfides vatbaar zijn voor oxidatie, ligt in deze literatuurstudie de focus op valorisatie van aminozuren via alcohol en amine oxidatie.

Oxidatie van de primaire en secundaire alcoholgroep in respectievelijk L-serine en L-threonine leidt tot hoogwaardige producten, respectievelijk 2-amino-3-oxopropaan-2-ylazijnzuur en 2-amino-3-oxobutaanzuur. Het laatste oxidatieproduct is commercieel beschikbaar, weliswaar tegen een courante prijs voor fijnchemicaliën (710 €/g), en vindt in de farmaceutische industrie toepassing bij de synthese van azinomycine, een actief ingrediënt in geneesmiddelen tegen kanker (Kelly *et al.*, 2008; Foulke-Abel *et al.*, 2011; MolPort, 2013). Hoewel het enzym L-threonine-3-dehydrogenase, een oxidoreductase dat NAD^+ nodig heeft als cofactor (EC 1.1.1.103, schema 1.1), in staat is om deze reactie uit te voeren, maken isolatie en immobilisatie van het enzym, alsook de nood aan cofactorrecyclage dit proces weinig kostenefficiënt. Een alternatief, chemokatalytisch systeem voor alcohol oxidatie vereist bescherming van de aminegroep (subsectie 1.4). De tijdelijke, CO_2 -geïnduceerde transformatie van het primaire amine tot een carbamidezuur is veelbelovend (Peeters *et al.*, 2013), maar legt enkele randvoorwaarden op: de katalysator moet onder CO_2 -rijke atmosfeer bij lage temperatuur actief zijn voor alcohol oxidatie en mag nauwelijks affiniteit hebben voor amines.



Schema 1.1. Oxidatie van L-threonine tot L-2-amino-3-oxobutaanzuur (Foulke-Abel *et al.*, 2011).

Anderzijds biedt oxidatieve decarboxylatie de mogelijkheid tot valorisatie van een breder spectrum aan aminozuren. Oxidatie van de aminegroep gaat gepaard met eliminatie van CO_2 , terwijl de natuurlijk geïncorporeerde stikstof behouden blijft in het nitril product. De aanwezigheid van stikstof in de moleculaire structuur van aminozuren vormt een significant voordeel ten opzichte van de huidige petrochemische synthesesmethodes. Fixatie van stikstof tot ammoniak via het Haber-Bosch proces is namelijk een energie-intensief chemisch proces, net als het inbouwen van

stikstof in organische moleculen. De productie van 1 kg gefixeerde stikstof kost 57 MJ energie (Farrell *et al.*, 2006). Het belang van het behoud van deze gefixeerde stikstof wordt ook aangetoond door Huo *et al.* (2011). Ze beschrijven een systeem waarin *Escherichia coli* een sleutelrol vervult bij de omzetting van proteïne hydrolysaten tot brandstoffen. Aminozuren worden via het microbiële metabolisme gedeamineerd tot α -ketozuren, die verder worden omgezet tot alcoholen. De resulterende ammoniak kan worden ingezet als bemesting voor plantengroei en als stikstofbron voor fermentatie. Zo wordt niet alleen de koolstofcyclus, maar ook de stikstofcyclus gesloten.

Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren tot nitrillen is sedert lang gekend en wordt traditioneel uitgevoerd met elektrofiële hypohaliet *species*, in het bijzonder hypobromiet *species* ('Br⁺') zoals natriumhypobromiet (NaOBr) (Friedman & Morgulis, 1936). Hypobromiet kan ook geproduceerd worden vanuit organische oxidantia, zoals *N*-bromosuccinimide (NBS) en *N*-bromoftaalimide (Laval & Golding, 2003; Katre *et al.*, 2010). Een overmaat NBS (3 eq.) wordt bijvoorbeeld toegepast in de *one-pot* oxidatieve decarboxylatie-hydrogenatie van een breed gamma aan (niet-)natuurlijke α -aminozuren tot primaire amines. In aanwezigheid van natriumboorhydride (NaBH₄, 8 eq.) en nikkel(II)chloride (NiCl₂, 5 eq.) wordt het intermediaire nitril in waterig milieu bij kamertemperatuur gehydrogeneerd tot het amine. γ -Aminoboterzuur wordt zo verkregen uit L-glutaminezuur met een opbrengst van 68 % na opzuivering (Laval & Golding, 2003). De noodzaak aan stoichiometrische hoeveelheden metaalzouten, oxidantia en reductantia leidt tot de productie van grote hoeveelheden (an)organisch afval, waaronder succinimide en nikkelzouten. Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren blijkt ook mogelijk in afwezigheid van organische oxidantia en met katalytische hoeveelheden bromide. Hypobromiet kan *in situ* geproduceerd worden via oxidatie van natriumbromide (NaBr, 10 mol%) met natriumhypochloriet (NaOCl, 3 eq.). L-Glutaminezuur wordt zo in waterig milieu omgezet tot 3-cyanopropaan zuur met een opbrengst van 70 % na opzuivering (Le Nôtre *et al.*, 2011). De noodzaak aan een overmaat NaOCl leidt eveneens tot de productie van natriumchloride (NaCl) zoutafval.

Het zou opportuun zijn om oxidantia in te zetten die geen of nauwelijks afval produceren, bijvoorbeeld waterstofperoxide (H₂O₂) of zuurstofgas (O₂). Enzymen met bromoperoxidase activiteit katalyseren de oxidatie van bromide tot 'Br⁺' met H₂O₂. Zo wordt L-valine met een bromoperoxidase (EC 1.11.1.18) en vier equivalenten bromide volledig omgezet naar isobutyronitril (80 %) en isobutyraldehyde (20 %) (Nieder & Hager, 1985). Vanadium chloroperoxidase (EC 1.11.1.10), een enzym met gelijkaardige werking, maar werkzaam bij veel lagere bromide concentraties (40 mol%; 0,002 M), laat toe om een kwantitatieve omzetting van L-glutaminezuur tot 3-cyanopropaan zuur te realiseren. Hoewel dit systeem ook actief is bij de oxidatieve decar-

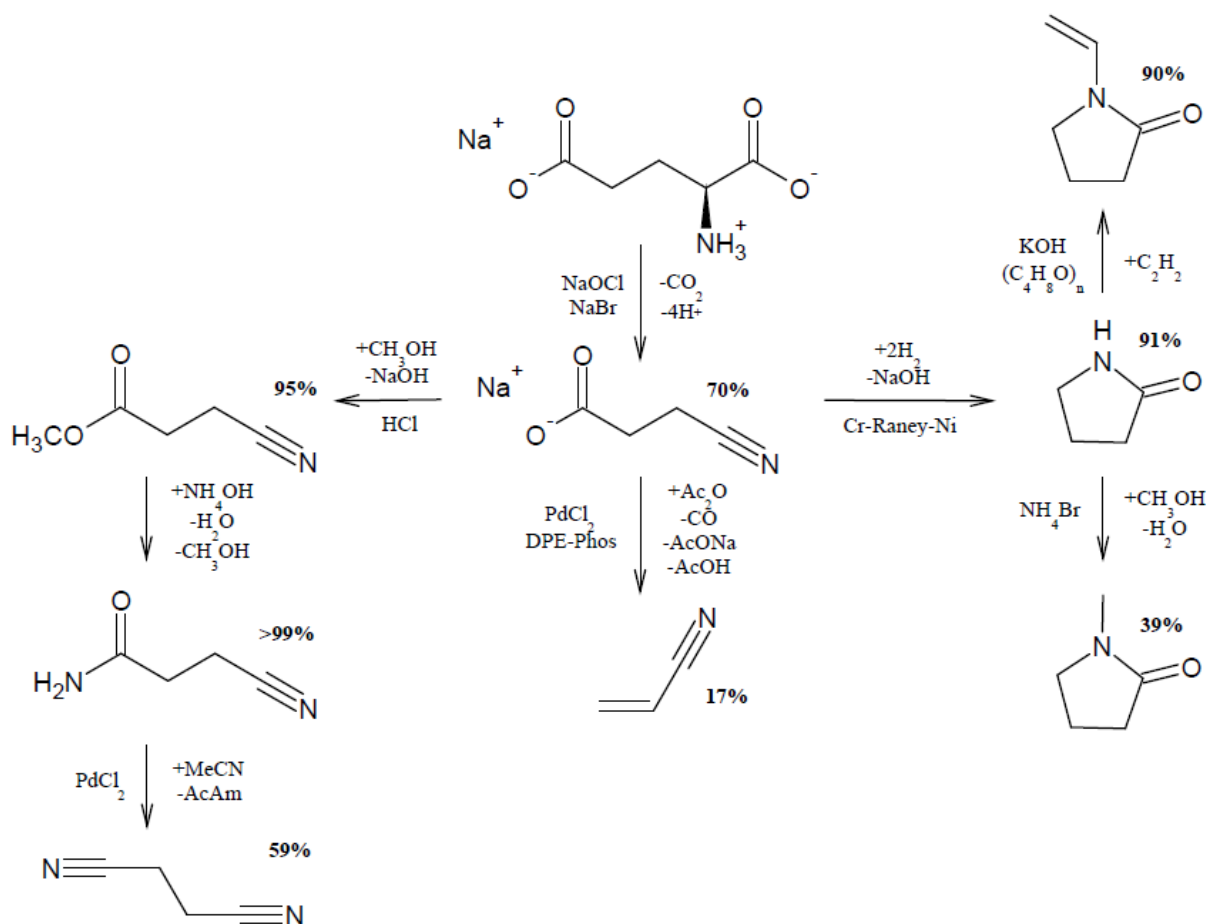
boxylatie van L-fenylalanine, wordt naast fenylacetonitril (75 %) eveneens fenylacetaldehyde gevormd als nevenproduct (25 %) (But *et al.*, 2012). Een buffer blijkt bij beide systemen essentieel voor optimale enzymactiviteit (respectievelijk pH 7,3 en 5,6). Recent werd aan het Centrum voor Oppervlaktechemie en Katalyse een heterogeen katalytisch systeem ontwikkeld, waarin wolframaat (WO_4^{2-}) uitgewisseld op een gelaagd dubbelhydroxide (LDH) wordt ingezet als katalysator voor bromide oxidatie met H_2O_2 en zo de rol van het enzym overneemt. De katalysator kan na de reactie makkelijk worden afgescheiden, het gebruik van buffers is overbodig en slechts een katalytische hoeveelheid bromide is noodzakelijk (100 mol%). Daarenboven is dit systeem toepasbaar op een breed gamma aan aminozuren. Zo wordt L-natriumglutamaat bijvoorbeeld omgezet naar natrium-3-cyanopropionaat met >99 % opbrengst. Oxidatieve brominatie van gesubstitueerde aromatische fragmenten blijft echter een inherente nevenreactie aan hypobromiet-gebaseerde systemen, hetgeen ook in dit heterogeen katalytisch systeem werd aangetoond voor L-tyrosine en L-histidine.

Een kleine kanttekening: in tegenstelling tot organische oxidantia zoals NBS, wordt H_2O_2 beschouwd als een groen oxidans aangezien water het enige restproduct is, maar bij de aanmaak van H_2O_2 wordt wel organisch afval gegenereerd (quinonen, subsectie 1.2.3.3). Daarom zou het gebruik van O_2 als terminaal oxidans voor oxidatieve decarboxylatie nog duurzamer zijn, ook al werd deze strategie nooit eerder gerapporteerd.

1.1.2 Integratie van de producten in de chemische industrie

Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren biedt toegang tot een breed spectrum aan gefunctionaliseerde nitrillen, zoals 5-aminopentaannitril uit L-lysine, 2-cyanoazijnzuur uit L-asparaginezuur en 3-cyanopropaanzuur uit L-glutaminezuur. Aangezien dit laatste aminozuur het meest abundant is in proteïne-reststromen, werden hiervoor reeds een aantal studies uitgewerkt. Het nitril wordt telkens beschouwd als platformmolecule voor de productie van bulkchemicaliën, zoals succinonitril, acrylonitril en pyrrolidon (Le Nôtre *et al.*, 2011; Lammens *et al.*, 2011, 2012; But *et al.*, 2012). Bovendien wordt verwacht dat proteïne-reststromen in aanzienlijke hoeveelheden beschikbaar worden door de toenemende productie van biobrandstoffen en dat via deze weg tegen 2020 jaarlijks ongeveer twintig miljoen ton L-glutaminezuur ter beschikking kan zijn naast de huidige fermentatieve productie (Le Nôtre *et al.*, 2011). Daarom wordt de synthese van bulkchemicaliën uit 3-cyanopropaanzuur beoogd in deze studies (schema 1.2). Succinonitril wordt zelf industrieel gehydrogeneerd tot 1,4-diaminobutaan, dat een precursor is voor nylon-4,6 (Stanyl[®]) (Lammens *et al.*, 2011). Acrylonitril wordt voornamelijk ingezet als bouwsteen voor polymeren zoals polyacrylonitril en acrylonitril-butadien-styreen-copolymeer (Le Nôtre *et al.*,

2011). Tot slot wordt *N*-vinylpyrrolidon toegepast als bouwsteen voor polyvinylpyrrolidon, en *N*-methylpyrrolidon als hoogkokend solvent (Chu *et al.*, 1997; Lammens *et al.*, 2010).



Schema 1.2. Synthese van bulkchemicaliën uit natrium-3-cyanopropionaat, het product van L-natriumglutamaat na oxidatieve decarboxylatie. Links: verestering van het carboxylzuur met methanol (deze reactie vindt plaats vóór de decarboxylatie, maar wordt voor de eenvoud van het schema niet zo voorgesteld), gevolgd door aminatie van het ester en dehydratatie van het amide tot succinonitril (Lammens *et al.*, 2011). Midden: decarbonylatie-eliminatie tot acrylonitril (Le Nôtre *et al.*, 2011). Rechts: hydrogenatie en condensatie (ringsluiting) tot 2-pyrrolidon, gevolgd door vinylatie of methylatie tot respectievelijk *N*-vinylpyrrolidon en *N*-methylpyrrolidon (Chu *et al.*, 1997; Gavagan *et al.*, 1998; Lammens *et al.*, 2010). De aangegeven opbrengsten weerspiegelen telkens de laatste stap.

De grote variatie aan moleculaire structuren in aminozuren biedt meer mogelijkheden dan enkel omzetting tot dergelijke bulkchemicaliën. Ook vertakte of gefunctionaliseerde nitrillen worden via oxidatieve decarboxylatie toegankelijk en zijn platformmoleculen voor de synthese van amines, amides en carboxylzuren. Voorbeelden zijn γ -aminoboterzuur (L-glutaminezuur), (*S*)-2-methylbutaanzuur (L-isoleucine), fenylethylamine (L-fenylalanine), pentaandiamine (L-lysine),

tyramine (L-tyrosine), *etc.* De toepassingsmogelijkheden van deze producten situeren zich vooral in de farmaceutische chemie en in de synthese van nieuwe, biogebaseerde materialen.

In de volgende secties van deze literatuurstudie wordt de gevestigde kennis omtrent alcohol en amine oxidatie bondig besproken. Zo wordt uiteindelijk getracht om een basis op te bouwen voor een katalytisch systeem dat aminozuren oxidatief kan valoriseren, hetzij L-serine of L-threonine via alcohol oxidatie, hetzij een breed gamma aan aminozuren via amine oxidatie (oxidatieve decarboxylatie).

1.2 Alcohol oxidatie

1.2.1 Inleiding

Oxidatie of dehydrogenatie van alcoholen is van fundamenteel belang in de industriële organische chemie, zoals blijkt uit tabel 1.1 (Arpe, 2010).

Tabel 1.1. Jaarlijkse productiecapaciteit en toepassingen van belangrijke aldehyden en ketonen bekomen via oxidatie van de overeenkomstige alcoholen (Arpe, 2010).

Alcohol	Product	Productiecapaciteit [Mton/jaar]	Toepassingen
Methanol	Formaldehyde	7,2 ^a	Desinfectans, productie van harsen
Ethanol	Aceetaldehyde	2,9 ^b	Azijnzuur, crotonaldehyde
2-Propanol	Aceton	5,2 ^a	Methylmethacrylaat, methyloisobutylketon
2-Butanol	Methylethylketon	1,2 ^a	Solvent
Cyclohexanol	Cyclohexanon	4,4 ^c	ε-Caprolactam

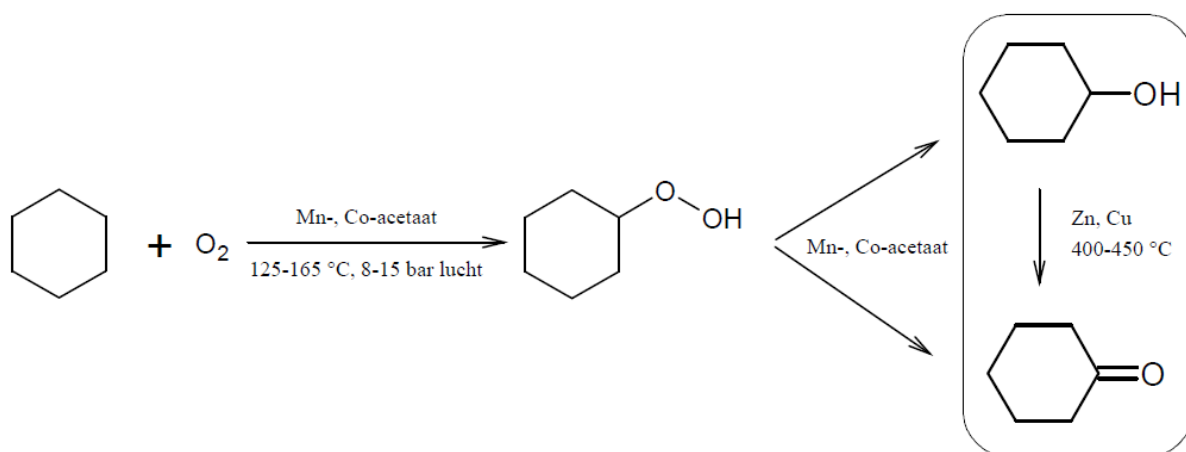
^a Cijfer van 2004. ^b Cijfer van 1999. ^c Cijfer van 2005 voor ε-caprolactam.

Bij oxidatieve dehydrogenatie van methanol tot formaldehyde wordt waterstofgas (H₂) vrijgezet (vergelijking C 1.1), dat op zijn beurt reageert met O₂ ter vorming van water. De oxidatie van H₂ in die tweede stap zorgt dat het proces thermodynamisch gunstig wordt (vergelijking C 1.2). Hoewel formaldehyde toepassingen kent als desinfectans, wordt het merendeel (40 à 65 %) gebruikt bij de synthese van harsen (Arpe, 2010). Aceetaldehyde kan op vergelijkbare manier worden bekomen uit ethanol en wordt ingezet bij de synthese van organische chemicaliën, waaronder azijnzuur, azijnzuuranhydride, crotonaldehyde en pyridines (Arpe, 2010). Sinds Wacker

en Hoechst de directe oxidatie van ethyleen tot acetaldehyde ontwikkelden in de jaren 1950, is het belang van ethanol dehydrogenatie echter sterk afgenomen (Arpe, 2010).



Een ander belangrijk voorbeeld is de oxidatie van cyclohexanol naar cyclohexanon, dat de rechtstreekse precursor is voor ϵ -caprolactam. Cyclohexanon wordt bekomen via oxidatie van cyclohexaan (schema 1.3), maar vanuit het intermediaire cyclohexylhydroperoxide wordt een equimolair alcohol-keton mengsel bekomen (Arpe, 2010). Katalytische dehydrogenatie laat toe om de resterende fractie aan cyclohexanol verder te oxideren naar het keton. ϵ -Caprolactam wordt aangewend voor de aanmaak van nylon-6 (tabel 1.1).

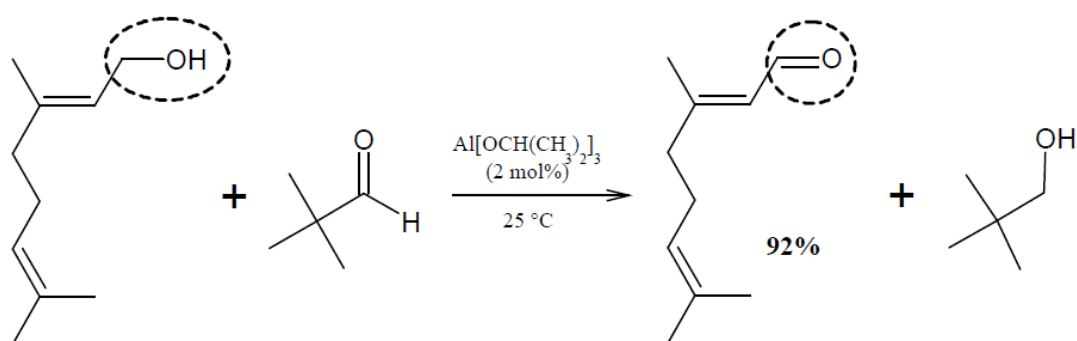


Schema 1.3. Oxidatie van cyclohexaan tot cyclohexanol en cyclohexanon. Omkaderd: dehydrogenatie van cyclohexanol tot cyclohexanon (Arpe, 2010).

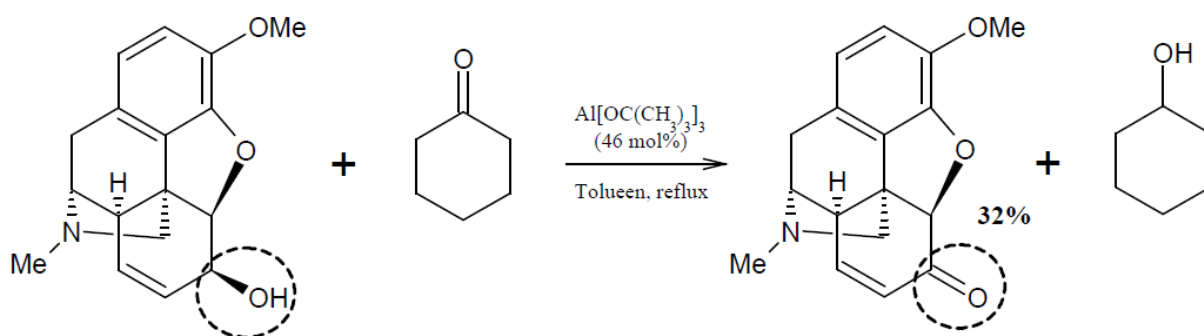
Ook 2-butanol en 2-propanol zijn relevante alcoholen voor industriële dehydrogenatie, ter vorming van respectievelijk methylethylketon (MEK) en aceton (tabel 1.1). MEK wordt voornamelijk gebruikt als solvent voor verven en harsen, terwijl aceton aan de basis ligt van de aanmaak van methylmethacrylaat en methylisobutylketon. Net als bij de productie van acetaldehyde moet hier worden opgemerkt dat de directe oxidatie van propyleen een belangrijkere route naar aceton is geworden.

In de fijnchemie zijn oxidatiereacties eveneens onmisbaar bij de aanmaak van farmaceutica (vb. codeïnon), vitamines (vb. retinol), geur- en smaakmoleculen (vb. citral) (Sheldon *et al.*, 2000; Anderson *et al.*, 2003; Campestrini *et al.*, 2004; Enache *et al.*, 2006; Raja *et al.*, 2007;

Ciriminna & Pagliaro, 2010; Costa *et al.*, 2012; Parmeggiani & Cardona, 2012). Citral (3,7-dimethyl-2,6-octadienal) wordt bijvoorbeeld gesynthetiseerd via Oppenauer-oxidatie (subsectie 1.2.3.1) van geraniol (schema 1.4) en wordt veel gebruikt omwille van het citroenaroma, maar ook als basis voor de synthese van andere aromachemiëliën (bv. jonon) en vitamine A (Locko & Frank, 1987). De Oppenauer-oxidatie van codeïne naar codeïnon toont aan dat de oxidatiechemie ook zijn belang heeft in de farmaceutische sector (schema 1.5). Codeïnon is een verdovend middel, vertoont anti-kanker activiteit en is tevens een intermediair in de synthese van hydrocodon, een sterker verdovend middel (Homeyer *et al.*, 1953; Hitosugi *et al.*, 2003; Caron *et al.*, 2006).



Schema 1.4. Oppenauer-oxidatie van geraniol tot citral, waarbij trimethylaceetaldehyde optreedt als waterstofacceptor (Locko & Frank, 1987).

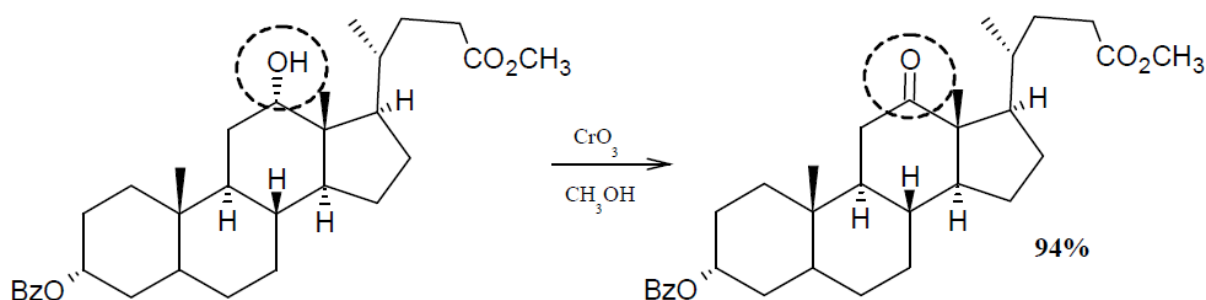


Schema 1.5. Oppenauer-oxidatie van codeïne tot codeïnon met cyclohexanon als waterstofacceptor (Homeyer *et al.*, 1953).

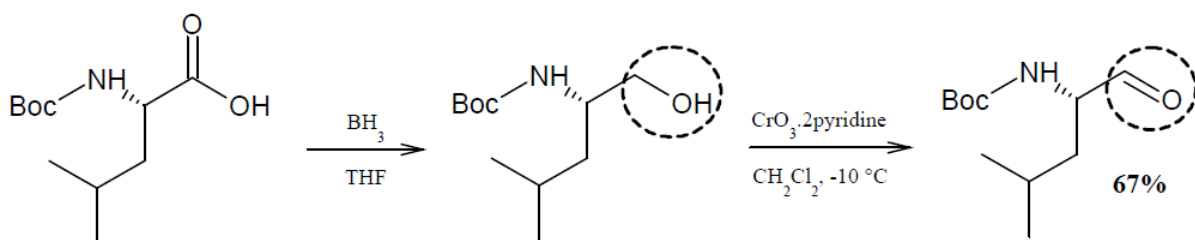
1.2.2 Niet-katalytische alcohol oxidatie

Hoewel het Oppenauer-proces gekend is in de fijnchemie, wordt de oxidatie van alcoholen nog vaak uitgevoerd met anorganische oxidantia, zoals natriumpermanganaat (NaMnO_4), mangaandioxide (MnO_2), natriumperjodaat (NaIO_4), kaliumdichromaat ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) en chroom(VI)oxide

(CrO₃) (Clark, 1995; Anderson *et al.*, 2003; Campestrini *et al.*, 2004; Enache *et al.*, 2006; Sheldon *et al.*, 2007; Parmeggiani & Cardona, 2012). Chrom-gebaseerde oxidantia worden bijvoorbeeld ingezet bij de aanmaak van cortisone-acetaat door Merck (schema 1.6) of bij de oxidatie van β -amino-alcoholen tot α -amino-aldehydes (schema 1.7) (Rittle *et al.*, 1982). Deze oxidatiereacties verlopen zelfs bij kamertemperatuur snel, maar het Cr-houdend afval vormt een groot nadeel. Recent werden nieuwe chroom(VI)-complexen onderzocht voor de oxidatie van citronellol, menthol en isoborneol, met als resultaat dat het mogelijk is om deze oxidatiereacties nu in solvent-vrije condities uit te voeren (Canbulat & Özgün, 2012). Deze verbetering staat in schril contrast met de toxische en zelfs mutagene eigenschappen van chroom(VI)-gebaseerde oxidantia, die bij deze reacties in overmaat worden aangewend, met productie van grote hoeveelheden zoutafval tot gevolg (Rittle *et al.*, 1982; Cupo & Wetterhahn, 1985; Clark, 1995; Sheldon *et al.*, 2007). Daarenboven moeten andere functionele groepen worden afgeschermd met bijvoorbeeld een *tert*-butyloxycarbonyl- (Boc) of een benzoyl-groep (Bz) om de oxidatie van het alcohol met hoge selectiviteit te realiseren (schema 1.6, 1.7 en subsectie 1.4).

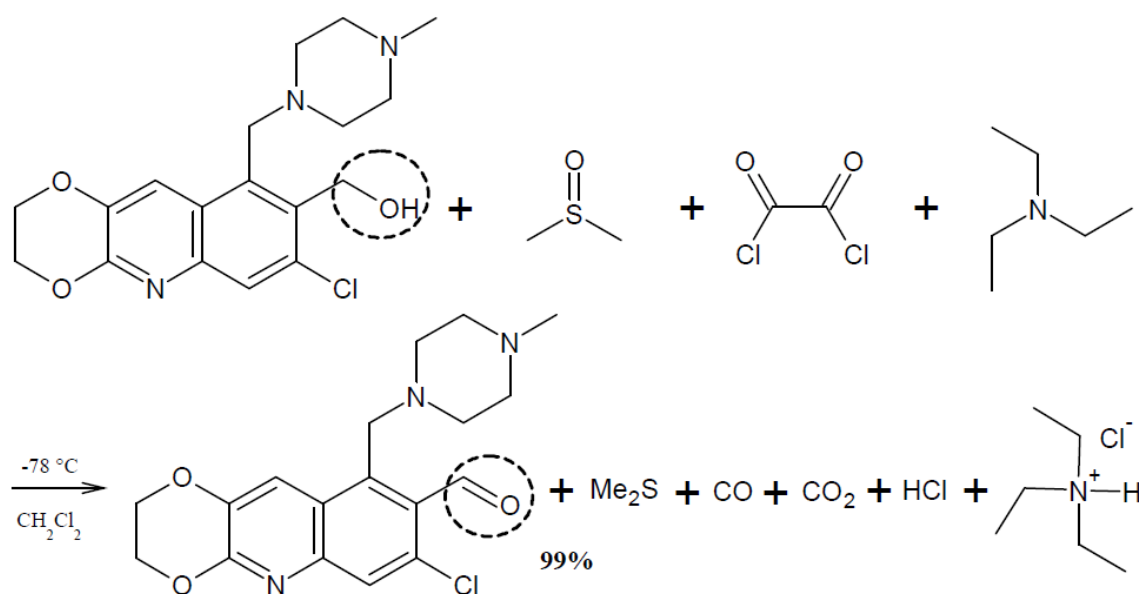


Schema 1.6. Oxidatiestap bij de aanmaak van cortisone-acetaat (Pines, 2004).



Schema 1.7. Reductie van Boc-L-leucine en selectieve oxidatie van het intermediaire amino-alcohol tot een α -amino-aldehyde (Rittle *et al.*, 1982).

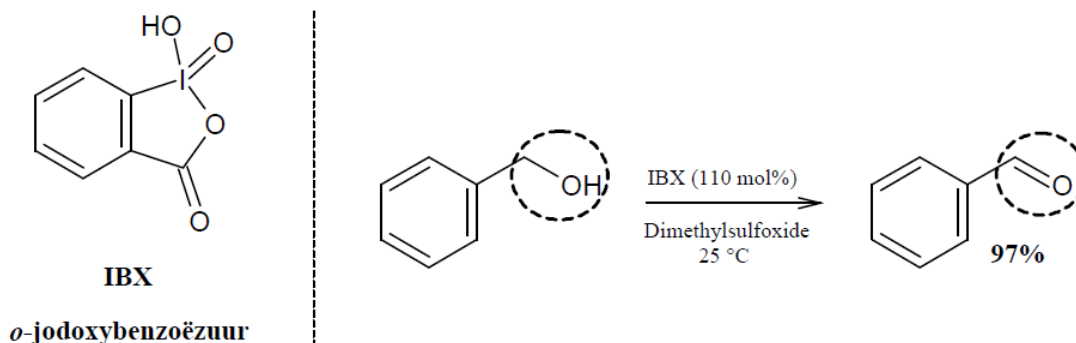
Organische oxidantia worden eveneens aangewend bij talrijke oxidatiereacties in de farmaceutische industrie (Caron *et al.*, 2006). Enerzijds wordt bij Swern-oxidatie een combinatie van dimethylsulfoxide en het giftige oxalylchloride ingezet om primaire alcoholen te oxideren tot aldehyden (Omura & Swern, 1978). Koolstofmonoxide (CO) en dimethylsulfide komen hierbij vrij als toxische nevenproducten. Deze reactie wordt bijvoorbeeld toegepast als tussenstap in de synthese van een camptothecine analoog, een geneesmiddel tegen kanker (schema 1.8) (Fang *et al.*, 1997). Anderzijds worden Dess-Martin perjodinaan en *o*-jodoxybenzoëzuur (IBX) ook vaak ingezet (Parmeggiani & Cardona, 2012). De mildere reactiecondities (25 °C) en de lagere toxiciteit maken dit proces aantrekkelijker dan de Swern-oxidatie (Dess & Martin, 1983, 1991; Smith & March, 2007). Belangrijke nadelen zijn echter de relatief hoge kostprijs, de thermische instabiliteit van de hypervalente joodverbindingen en de gehalogeneerde restproducten. IBX wordt bijvoorbeeld toegepast voor de oxidatie van benzylalcohol tot benzaldehyde (schema 1.9) (Frigerio & Santagostino, 1994).



Schema 1.8. Swern-oxidatie als tussenstap in de synthese van een camptothecine analoog (Fang *et al.*, 1997).

1.2.3 Katalytische alcohol oxidatie

Met de basisprincipes voor een groen en duurzaam proces in gedachten (Anastas & Warner, 1998), zijn katalytische alternatieven met O₂ of H₂O₂ als terminaal oxidans wenselijk. Beide oxidantia zijn vlot en goedkoop beschikbaar en bovendien wordt water als enige nevenproduct vrijgezet; toxische oxidantia en afgeleiden worden dus vermeden. In de bulkchemie worden al duurzame alternatieven met O₂ als terminaal oxidans toegepast (zie 1.2.1). In de farmaceu-



Schema 1.9. Oxidatie van benzylalcohol tot benzaldehyde met *o*-jodoxybenzoëzuur (Frigerio & Santagostino, 1994).

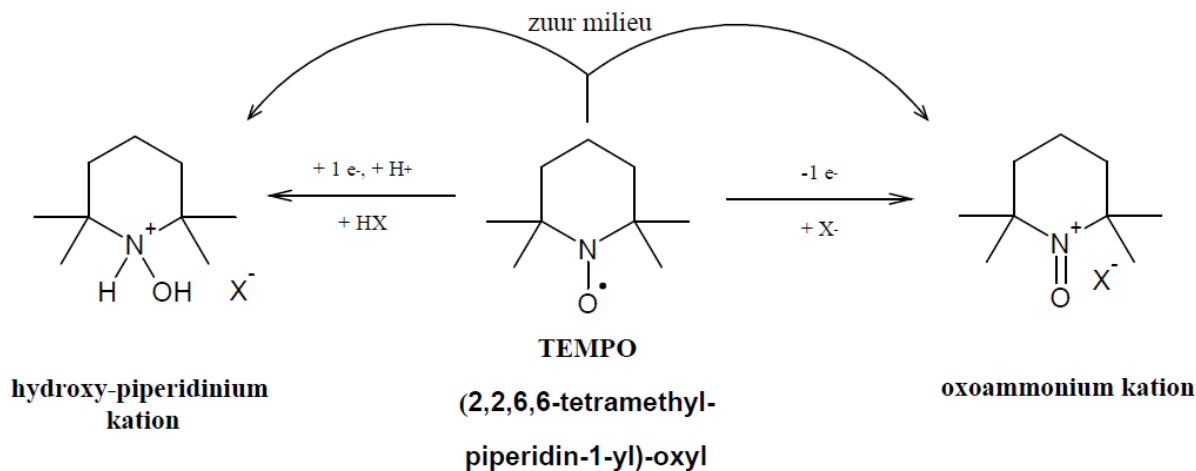
tische sector staat men daarentegen nog niet zo ver, Sheldon *et al.* (2007) verklaren dit door strikte overheidscontrole, veelvuldige administratie en de tijdsdruk waar de ontwikkelaars van medicijnen mee te kampen hebben. Daarom wordt nog steeds de voorkeur gegeven aan minder groene oxidantia die snel en breed inzetbaar zijn. In deze sectie wordt de ontwikkeling van metaalkatalyse voor oxidatiereacties met H_2O_2 of O_2 als terminaal oxidans onderzocht, maar eerst wordt ingegaan op transferhydrogenatie en organokatalyse voor alcohol oxidatie.

1.2.3.1 Transferhydrogenatie

Transferhydrogenatie - Oppenauer-oxidatie of Meerwein-Ponndorf-Verley-reductie - is een proces dat vaak wordt toegepast in de fijnchemie (schema 1.4 en 1.5, zie 1.2.1). In dit proces wordt een alcohol omgezet naar het overeenkomstige keton, terwijl een sacrificieel keton (bv. aceton) gereduceerd wordt naar het overeenkomstige alcohol. Als katalysator worden alkoxides van aluminium (Al), zirkonium (Zr) of lanthanides aangewend, bijvoorbeeld lanthaanisopropoxide ($\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$) (Okano *et al.*, 1993). Het gaat hier om directe transferhydrogenatie, in tegenstelling tot het monohydride mechanisme waarbij eerst een hydride en een proton worden geladen op bijvoorbeeld een Ru-complex met onder andere een amide (gedeprotoneerde amine) ligand. De reagentia zijn goedkoop en niet toxisch, de reactie verloopt bij lage druk en beschermende groepen zijn overbodig, omdat het katalytisch systeem niet gevoelig is voor amines (Otvos *et al.*, 1965). Desondanks is transferhydrogenatie weinig interessant omwille van de noodzaak aan een overmaat van het sacrificieel keton, dat wordt omgezet tot een organisch nevenproduct (Caron *et al.*, 2006).

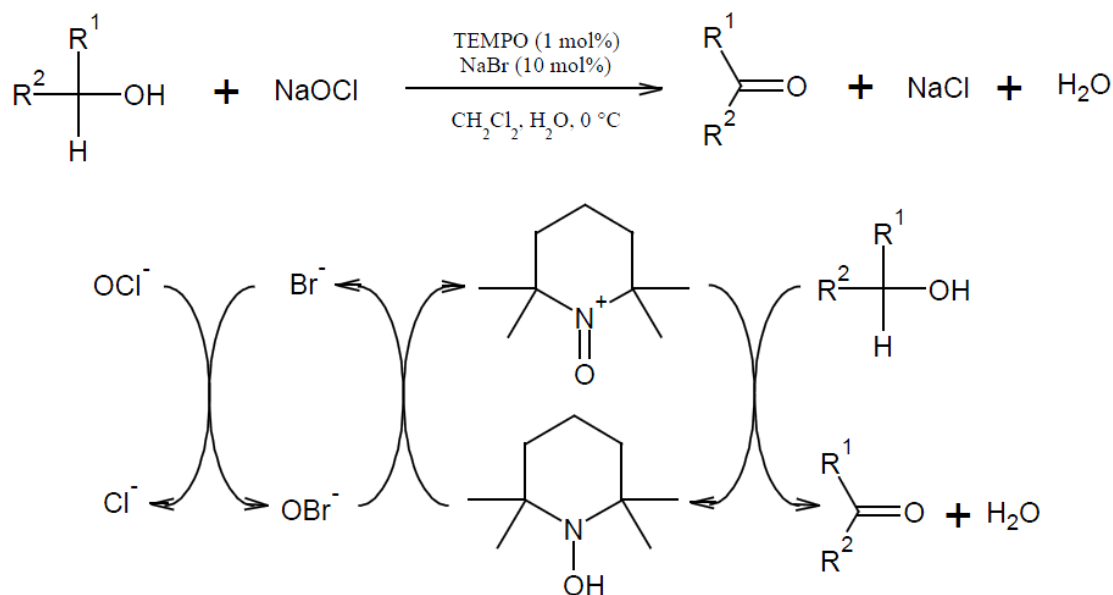
1.2.3.2 Organokatalyse

Stabiele dialkylnitroxylradicalen, zoals (2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)-oxyl (TEMPO), vertonen antioxidant eigenschappen, maar worden eveneens aangewend voor industriële alcohol oxidatie, bijvoorbeeld bij de synthese van cyclohexylacetaldehyde (Caron *et al.*, 2006; Sheldon *et al.*, 2007; Ciriminna & Pagliaro, 2010). Daartoe wordt TEMPO met natriumhypochloriet (NaOCl) geoxideerd tot een oxoammonium kation, een sterker oxidans (schema 1.10). In sterk zuur medium kan TEMPO ook disproportioneren tot een hydroxy-piperidinium en een oxoammonium kation (de Nooy *et al.*, 1996; Sheldon & Arends, 2004; Bobbit, 2010). Dat laatste kation is het actieve *species* en wordt geregenereerd via een hypobromiet geïnduceerde oxidatiestap. Waterig NaOCl fungeert als terminaal oxidans en kaliumbromide (KBr) wordt aangewend als co-katalysator, zodat hypobromiet *in situ* wordt gevormd (schema 1.11). Omwille van het tamelijk apolaire karakter van het alcohol is meestal een organisch (gehalogeneerd) solvent, bijvoorbeeld dichloromethaan, noodzakelijk; de reactie verloopt bijgevolg in een tweefasig systeem (Anelli *et al.*, 1987). Zo wordt 1-nonanol geoxideerd tot nonanal met 98 % opbrengst (tabel 1.2, rij 1).



Schema 1.10. Vorming van een oxoammonium kation uit (2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)-oxyl (TEMPO) (Bobbit, 2010).

TEMPO wordt hier aangewend als homogene katalysator, waardoor recuperatie uit het reactiemengsel moeilijk is. Verschillende pogingen werden ondernomen om een heterogene variant te bekomen. Michaud *et al.* (2007) rapporteren een systeem op basis van TEMPO geïmmobiliseerd in een silicagel, met KBr als co-katalysator en NaOCl als terminaal oxidans. Dat systeem laat toe om benzyalcohol te oxideren tot benzaldehyde met een opbrengst van 100 % na één uur (tabel 1.2, rij 2). Met een gelijkaardig systeem, waarbij TEMPO geïmmobiliseerd werd op



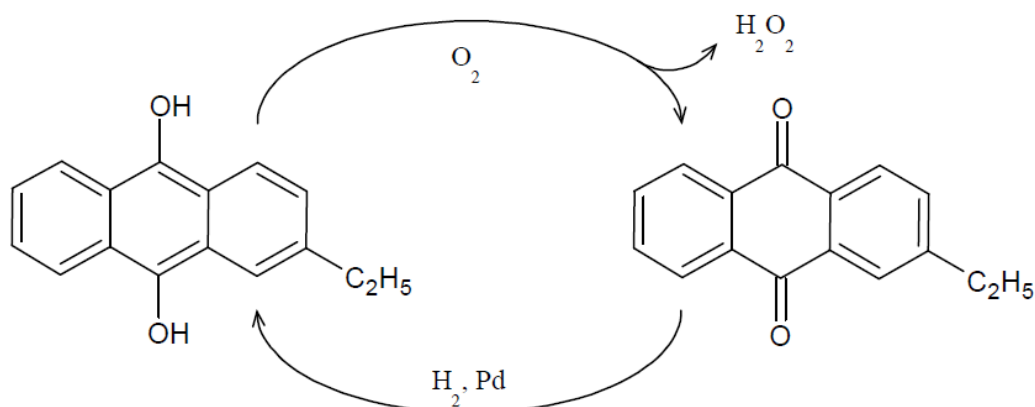
Schema 1.11. Klassiek mechanisme voor alcohol oxidatie met (2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)-oxyl (TEMPO) en natriumhypochloriet (NaOCl) (Sheldon & Arends, 2004).

polystyreenvezels, wordt 98% opbrengst van octanal bereikt uit 1-octanol (tabel 1.2, rij 3) (Gilhespy *et al.*, 2006). Bij deze heterogeen katalytische systemen verloopt de regeneratie van het oxoammonium kation nog steeds met KBr als homogene co-katalysator. Sheldon *et al.* (2002) zetten daarom polyamine geïmmobiliseerd piperidinyloxyl (PIPO) in als heterogene katalysator; dit TEMPO-oligomeer wordt eenvoudig gesynthetiseerd via oxidatie van Chimassorb[®] 944, een commercieel beschikbaar oligomeer met sterisch gehinderde amine-groepen. De hogere activiteit van PIPO ten opzichte van TEMPO maakt bromide als co-katalysator overbodig. De oxidatie van 1-octanol in *n*-hexaan verloopt vlot, met 89% opbrengst van octanal (tabel 1.2, rij 4).

Voorgaande katalytische systemen zetten NaOCl in als terminaal oxidans. De grote hoeveelheden zoutafval (NaCl) zijn een drijfveer in de ontwikkeling van co-katalysatoren voor TEMPO die toelaten om O₂ te gebruiken als oxidans. Voornamelijk transitie-metaalcomplexen of -zouten worden hiervoor aangewend (tabel 1.2, rij 5-7): mangaan(II)- en kobalt(II)zouten, een ruthenium-complex met trifenylfosfine-liganden (RuCl₂(PPh₃)₃) of een kopercomplex met een bipyridine-ligand (CuBr₂Bipy) (Dijksman *et al.*, 2001; Gamez *et al.*, 2003; Gilhespy *et al.*, 2006). Om met voorgaande systemen een conversie en selectiviteit te realiseren die vergelijkbaar is met TEMPO-NaOCl gebaseerde systemen, zijn langere reactietijden evenals hogere temperaturen en zuurstofdrukken nodig.

1.2.3.3 Metaalkatalyse met H_2O_2

H_2O_2 wordt zelf gesynthetiseerd via indirecte oxidatie van H_2 , door katalytische hydrogenatie van anthraquinon en daaropvolgende re-oxidatie van anthrahydroquinon met O_2 (schema 1.12) (Goor *et al.*, 2007). Octrooien van Solvay tonen aan dat de directe oxidatie van H_2 met bijvoorbeeld palladium (Pd) aan belang wint (van Weynberg *et al.*, 1994; Colery & van Weynbergh, 1995; Desmedt, 2011). Wanneer H_2O_2 wordt ingezet als oxidans, is het vaak noodzakelijk om katalysatoren in te zetten, bijvoorbeeld op basis van wolfram (W), maar ook metalen uit de platinumgroep (PGM) worden toegepast.

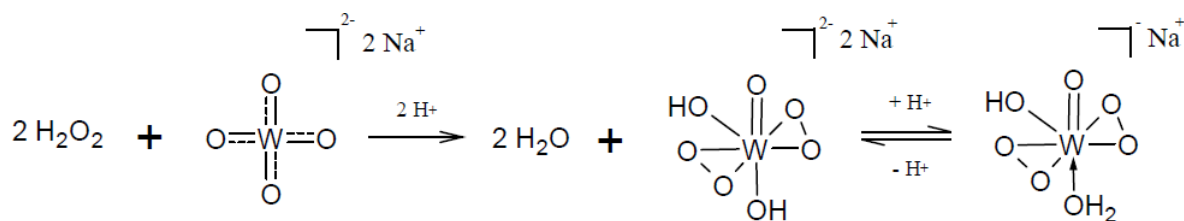


Schema 1.12. Synthese van H_2O_2 via katalytische hydrogenatie van anthraquinon (Goor *et al.*, 2007).

Wolfram

Een eerste systeem waarbij W wordt ingezet als katalysator is de combinatie van natriumwolframaat (Na_2WO_4) en methyl-tri-octylammoniumbisulfaat als fase-transferkatalysator. Wolframaat wordt in de waterige fase geoxideerd tot bisperoxowolframaat en bisulfaat fungeert als protonbron (schema 1.13), waarna het als ionenpaar met het quaternair ammoniumzout naar de organische fase wordt gebracht. Het alcohol verplaatst een waterligand en coördineert zo op het peroxowolframaatcomplex, waarna de oxidatiereactie optreedt. 1-Octanol wordt met dit systeem omgezet tot octaanzuur met een opbrengst van 87% (tabel 1.3, rij 1) (Noyori *et al.*, 2003). Met een gelijkaardig systeem waarbij W deel uitmaakt van een heteropolyzuur ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) en trimethylhexadecylammoniumchloride fungeert als fase-transferkatalysator, wordt 2-octanon bekomen uit 2-octanol met 93% opbrengst (tabel 1.3, rij 2) (Zhang *et al.*, 2008).

De recuperatie van voorgaande homogene katalysatoren is complex. Daarom werden enkele heterogeen katalytische systemen ontworpen, waarbij W via elektrostatische interactie wordt geïmmobiliseerd op een vast dragermateriaal. $\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ anionen werden bijvoorbeeld geïmmo-

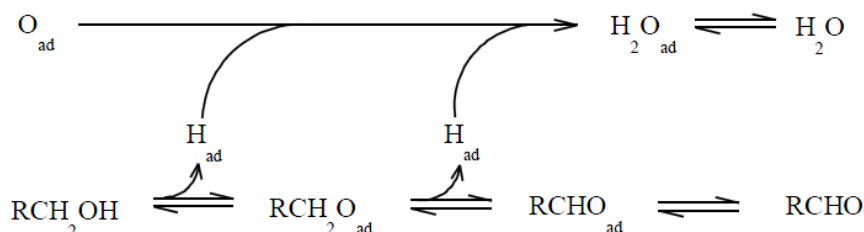


Schema 1.13. Oxidatie van wolframaat tot bisperoxowolframaat (Noyori *et al.*, 2003).

biliseerd op een poly(ethyleenoxide-pyridinium)-matrix (Yamada *et al.*, 2010). De resulterende heterogene katalysator oxideert een breed gamma aan (sterisch gehinderde) cyclische en alifatische secundaire alcoholen, zo wordt 2-hexanol bijvoorbeeld omgezet tot 2-hexanon met een opbrengst van 99% (tabel 1.3, rij 3). Hetzelfde resultaat werd bereikt met een ionisch, gecrosslinkt co-polymeer van divinylbenzeen en 3-aminoethyl-1-vinylimidazoliumbromide (Leng *et al.*, 2012). De oxidatie van benzylalcohol tot benzaldehyde werd gerapporteerd met een opbrengst van 92%. Ten slotte kan wolframaat toegepast worden in combinatie met een basisch anion-uitwisselingshars, zoals Amberlite[®] IRA-400, als fasetransferkatalysator (Bhati *et al.*, 2008). Dit heterogeen katalytisch systeem heeft een gelijkaardige performantie voor de omzetting van 1-octanol tot octaanzuur als voorgaand homogeen katalytisch systeem; een opbrengst van 85% wordt gerealiseerd (tabel 1.3, rij 4).

Platinumgroep metalen

Algemeen verloopt de oxidatie van alcoholen met H_2O_2 over platinumgroep-gebaseerde katalysatoren als een dehydrogenatie (Mallat & Baiker, 2004). De eerste stap is een dissociatieve chemisorptie: het alcohol adsorbeert op het metaal, waarbij de O-H-binding wordt gebroken (schema 1.14). Het gevormde alkoxide ondergaat dan een β -hydride eliminatie, waarna het carbonylproduct desorbeert van het metaaloppervlak. H-atomen op het oppervlak reageren weg met O-atomen afkomstig van H_2O_2 (of O_2) ter vorming van water.



Schema 1.14. Dehydrogenatiemechanisme van alcohol oxidatie over platinumgroep-gebaseerde katalysatoren (Mallat & Baiker, 2004).

Ruthenium (Ru) in de vorm van tetrapropylammoniumperruthenaat (TPAP), geïmmobiliseerd in een silicagel, blijkt geschikt als katalysator voor alcohol oxidatie met H_2O_2 (Campestrini *et al.*, 2004). Deze katalysator wordt ingezet bij kamertemperatuur, in tegenstelling tot de W-gebaseerde systemen die actief zijn bij hogere temperaturen (80-90 °C). Onder deze condities vertoont TPAP echter een lagere activiteit: na twintig uur wordt slechts 72 % conversie van 1-octanol gerealiseerd, bovendien is de selectiviteit naar octanal laag (58 %) (tabel 1.3, rij 5). Het aldehyde kan met het vrijgekomen water gehydrateerd worden tot een geminaal diol, dat op zijn beurt wordt geoxideerd tot het carboxylzuur. In een octrooi van Lonza wordt de oxidatie van 2-*n*-butyl-4-chloro-5-hydroxymethylimidazool (BCHI) tot 2-*n*-butyl-4-chloro-5-formylimidazool (BCFI) gerapporteerd (Heveling & Wellig, 1999). Voor deze omzetting wordt een opbrengst van 93,5 % bereikt met platinum-bismuth op een koolstofdrager (5 % Pt, 5 % Bi/C) (tabel 1.3, rij 6). In navolging van dit resultaat zetten Anderson *et al.* (2003) 5 % Pt, 1 % Bi/C in voor de oxidatie van 1-octanol in toluen, waarvoor een octanal opbrengst van 68 % wordt opgetekend (tabel 1.3, rij 7). Bij katalysatoren op basis van deze metalen is het belangrijk dat H_2O_2 traag wordt toegevoegd, om disproportie tot H_2O en O_2 te vermijden en de H_2O_2 efficiëntie hoog te houden (Anderson *et al.*, 2003; Campestrini *et al.*, 2004).

1.2.3.4 Metaalkatalyse met O_2

Verschillende complexen van koper (Cu), Ru en Pd, zoals Cu(I) met *o*-fenantroline liganden, Ru(II) met trifenylfosfine liganden en Pd(II) met een gesulfoneerd bathofenantroline ligand, werden reeds succesvol ingezet voor alcohol oxidatie met O_2 als terminaal oxidans (Sakharov & Skibida, 1988; Skibida & Sakharov, 1996; ten Brink *et al.*, 2000; Dijksman *et al.*, 2001; Sheldon *et al.*, 2002). Een katalysator op basis van Pd(II)acetaat en triethylamine die actief is bij kamertemperatuur, wordt door Parmeggiani & Cardona (2012) beschouwd als het meest performante, homogeen katalytische systeem dat tot nu toe gekend is. Hoge opbrengsten kunnen met een lage metaalbelading gerealiseerd worden voor een breed substraatbereik, waaronder primaire en secundaire benzylicke, allylicke en alifatische alcoholen. De complexe productopzuivering en recuperatie van de homogene katalysator vormen een groot probleem; heterogene katalyse biedt in dat opzicht betere perspectieven.

Platinumgroep metalen

Platinumgroep metalen (Pt, Pd, Ru, rhodium (Rh), iridium (Ir) en osmium (Os)) worden het meest toegepast voor de oxidatie van alcoholen met O_2 ; ook in dit geval verloopt het mechanisme waarschijnlijk via dehydrogenatie (zie 1.2.3.3). Anderson *et al.* (2003) tonen aan dat 5 % Pt, 1 % Bi/C eveneens geschikt is als katalysator en vergelijkbare resultaten worden bekomen als wanneer

H₂O₂ wordt gebruikt als oxidans. Omwille van de typische modelsubstraten, zoals benzylalcohol en 2-octanol, worden deze reacties uitgevoerd in organische solventen, zoals toluen. 2-Octanon kan selectief gesynthetiseerd worden bij 60 °C, met 95 % conversie van 2-octanol (tabel 1.4, rij 1). Ook in water is deze katalysator actief, maar dan worden primaire alcoholen selectief geoxideerd tot het carboxylzuur (Anderson *et al.*, 2003). Pt/C wordt ingezet voor de oxidatie van 2-octanol tot 2-octanon in water, reeds na één uur wordt een kwantitatieve omzetting bereikt bij 100 °C en 10 bar O₂ (Frassoldati *et al.*, 2011).

Naast Pt wordt ook Ru, in ionische vorm, vaak aangewend als actief element in heterogene katalysatoren. Yamaguchi *et al.* (2000) gebruiken bijvoorbeeld hydroxyapatiet (HAP) als drager voor Ru³⁺ via substitutie van calcium (Ca²⁺) aan het oppervlak. Bij de oxidatie van 2-octanol wordt een opbrengst van 96 % gerealiseerd voor 2-octanon, maar hiervoor bleek een grote hoeveelheid Ru (17 mol%) noodzakelijk (tabel 1.4, rij 2). Peeters *et al.* (2014) zetten deze Ru³⁺/HAP katalysator in voor de aminatie van alcoholen via de *hydrogen borrowing* strategie, waarbij het alcohol wordt gedehydrogeneerd in een inerte, droge omgeving en in aanwezigheid van een amine. Het aldehyde condenseert met het aanwezige amine tot een imine, dat op zijn beurt door het Ru-hydride gehydrogeneerd wordt tot het overeenkomstige, *N*-gealkyleerde amine. De reactie verloopt in afwezigheid van een oxidans; er treedt dus netto geen oxidatiereactie op. Het is eveneens mogelijk om Ru, samen met kobalt (Co), in te bouwen in de structuur van een LDH (Matsushita *et al.*, 1999; Kaneda *et al.*, 2000). De interactie tussen beide metalen zorgt ervoor dat Ru voorkomt als Ru⁴⁺ (Kaneda *et al.*, 2000; Ji *et al.*, 2002b; Musawir *et al.*, 2003), dat heel actief is voor alcohol oxidatie. Na twee uur wordt 2-octanon reeds met 97 % opbrengst bekomen uit 2-octanol (tabel 1.4, rij 3). Het Ru-kation kan ook gecombineerd worden met Co(II)hydroxide (Co(OH)₂) en ceriumoxide (CeO₂); ook deze katalysator laat toe om een hoge opbrengst (96 %) aan 2-octanon te realiseren (tabel 1.4, rij 4) (Ji *et al.*, 2002b). Daarnaast werd ook een gemengd oxide van Ru, Cu, mangaan (Mn) en ijzer (Fe) gesynthetiseerd, waarmee voor dezelfde reactie een opbrengst van 84 % werd bereikt bij kamertemperatuur, zij het wel met een hoge Ru belading (21 mol%) (tabel 1.4, rij 5) (Ji *et al.*, 2002a). Rutheniumoxide (RuO₂), geïmmobiliseerd op een zeoliet, wordt eveneens ingezet voor alcohol oxidatie (Zhan *et al.*, 2003). 2-Heptanol wordt bijvoorbeeld omgezet naar 2-heptanon met een conversie van 69 % (tabel 1.4, rij 6). Een significante verbetering wordt gerealiseerd door Yamaguchi & Mizuno (2002) wanneer ze rutheniumhydroxide op alumina (Ru(OH)_x/Al₂O₃) introduceren voor de oxidatie van 2-octanol: met slechts 2,5 mol% Ru wordt na twee uur een opbrengst van 91 % aan 2-octanon bereikt (tabel 1.4, rij 7).

Immobilisatie van Pd-complexen vormt één van de strategieën voor het bekomen van een heterogene Pd-katalysator. Pd(II)acetaat kan bijvoorbeeld complexeren met een bipyridylamide ligand dat verankerd is op een polystyreen-polyethyleenglycol-hars of een mesoporeuze silica (SBA-15) (Uozumi & Nakao, 2003; Karimi *et al.*, 2006). Pd(II) wordt tijdens de oxidatie door het alcohol gereduceerd tot Pd(0); de eigenlijke katalysator bestaat dus uit gestabiliseerde Pd-nanopartikels. Hoewel deze katalysator onder refluxcondities in water zorgt voor 90 % omzetting van 1-octanol tot octaanzuur, zijn de hoge Pd-belading (20 mol%) en de lange reactietijd (40 uur) weinig aantrekkelijk (Uozumi & Nakao, 2003). Pd(II) werd ook geïmmobiliseerd op HAP via chemisorptie van PdCl₂ aan het oppervlak en dus niet via isomorfe substitutie zoals bij Ru³⁺/HAP. Deze katalysator werd toegepast voor de oxidatie van 2-octanol; 91 % omzetting tot 2-octanon werd bereikt na 24 uur (tabel 1.4, rij 8) (Mori *et al.*, 2002). Ten slotte werd ook Pd(0)/Al₂O₃ ingezet voor alcohol oxidatie: Mallat & Baiker tonen met de oxidatie van octylalcoholen en geraniol aan dat deze katalysator actief is in superkritisch CO₂ (scCO₂) (Jenzer *et al.*, 2001; Burgener *et al.*, 2006). Katalysatoren die actief zijn onder CO₂-rijke atmosfeer zullen later interessant blijken (zie 1.4).

Tot slot kan ook Os, als Os(0)-nanoclusters gestabiliseerd in zeoliet Y, toegepast worden voor kwantitatieve omzetting van benzylicke, allylicke en alifatische alcoholen naar de overeenkomstige carbonylcomponenten onder milde condities (1 bar, 80 °C) (Zahmakiran *et al.*, 2010).

Typische substraten in onderzoek omtrent katalytische alcohol oxidatie, bijvoorbeeld benzylalcohol of 2-octanol, vertonen een uitgesproken apolair karakter. Daarom worden deze reacties vaak uitgevoerd in organische solventen, zoals toluen. De oplosbaarheid van O₂ is in deze solventen meestal voldoende hoog, waardoor de aanvoer van O₂ naar het metaaloppervlak geen beperkende factor vormt. In waterig milieu is de situatie enigszins verschillend omwille van de lage oplosbaarheid van O₂, die bovendien afneemt in functie van de temperatuur. Ondanks deze limitaties werd aangetoond dat platinumgroep metalen eveneens actief zijn in water (Mallat & Baiker, 1994; Besson & Gallezot, 2000; Kluytmans *et al.*, 2000; Hermans & Devillers, 2002).

Goud

De katalytische eigenschappen van goud (Au)-nanopartikels bij alcohol oxidatie zijn recent aan het licht gekomen (Della Pina *et al.*, 2008; Mallat & Baiker, 2012). De grootte van de nanopartikels blijkt cruciaal voor de activiteit, met bijvoorbeeld een optimum van ongeveer 6 nm voor de oxidatie van ethanol tot acetaldehyde (Zheng & Stucky, 2006). Dit optimum wordt mogelijk verklaard door een veranderend oxidatiegetal en elektronische structuur in functie van de partikelgrootte (Mallat & Baiker, 2012). Stabilisatoren, zoals polyvinylalcohol, worden vaak

gebruikt om goudsols met een gecontroleerde partikelgrootte te synthetiseren (Prati & Martra, 1999; Mallat & Baiker, 2012; Parmeggiani & Cardona, 2012). De goudsol wordt vervolgens geïmmobiliseerd op een drager, zoals koolstof (Prati & Martra, 1999). Deze methode laat toe om een hoge dispersie te realiseren, maar de polymeerketens bedekken een groot deel van het actieve goudoppervlak. Au/C, een typisch materiaal, katalyseert de oxidatie van ethyleenglycol tot natriumglycolaat in basisch waterig milieu onder milde condities (tabel 1.5, rij 1). Het dragermateriaal kan zelf ook zorgen voor de stabilisatie van de Au-nanopartikels, hetgeen werd aangetoond voor een periodische, mesoporeuze organosilica (PMO) (Karimi & Esfahani, 2012). Een opbrengst van 95 % wordt bereikt voor de oxidatie van 2-octanol tot 2-octanon bij kamertemperatuur en atmosferedruk (tabel 1.5, rij 2). Naast deze dragers worden voornamelijk oxides ingezet voor de immobilisatie van Au. Biella *et al.* (2002) zetten Au/TiO₂ in voor de omzetting van 2,2'-oxybisethanol tot het overeenkomstige monocarboxylzuur, met een opbrengst van 93 % (tabel 1.5, rij 3).

Au-gebaseerde katalysatoren vertonen de hoogste activiteit in een waterig medium. De aanwezigheid van base is essentieel om de initiële deprotonatie van het alcohol te vergemakkelijken (schema 1.14) (Della Pina *et al.*, 2008; Mallat & Baiker, 2012). Toch wordt alcohol oxidatie met Au ook gerapporteerd in neutraal of zuur medium, bijvoorbeeld wanneer Au geïmmobiliseerd is op spinel (MgAl₂O₄). Dit materiaal wordt ingezet voor de oxidatie van ethanol tot azijnzuur, in water wordt 83 % opbrengst bereikt bij 180 °C (tabel 1.5, rij 4) (Christensen *et al.*, 2006). Au is hier zelfs performanter dan Pt en Pd op dezelfde drager. Au geïmmobiliseerd op een gemengd oxide (Cu₅Mg₁Al₂O_x) realiseert 99 % opbrengst van 3-octanon uit 3-octanol onder milde condities (tabel 1.5, rij 5); Cu zorgt hier waarschijnlijk voor een positieve interactie met Au (Haider & Baiker, 2007). Abad *et al.* (2005) verwezenlijken de oxidatie van alcoholen met Au-nanopartikels, geïmmobiliseerd op nanokristallijn CeO₂, onder milde, solventvrije condities in afwezigheid van base. 3-Octanol wordt bijvoorbeeld omgezet tot 3-octanon met 97 % conversie (tabel 1.5, rij 6). Tot slot wordt aangetoond dat Au/TiO₂ ook actief is in scCO₂, in afwezigheid van base, al zijn de gerapporteerde conversies eerder laag (16 % conversie van benzylalcohol na drie uur) (Kimmerle *et al.*, 2007).

De katalytische eigenschappen van de nanopartikels worden niet alleen bepaald door interacties met de stabilisator, maar ook door het dragermateriaal (Mallat & Baiker, 2012). CeO₂ kan bijvoorbeeld O₂ activeren, waardoor zuurstofatomen over het oppervlak kunnen migreren naar de Au-nanopartikels (*O-spillover*) en zo de re-oxidatie van de metaalhydrides kunnen vergemakkelijken (schema 1.14). Daaruit volgt ook dat bepaalde componenten in het reactiemengsel niet alleen een inhiberend effect kunnen hebben op het metaal zelf, maar ook op de drager. Naast

het positief effect van de drager, kan ook Pd of Pt worden toegevoegd om een meer performante, bimetallische katalysator te synthetiseren (Enache *et al.*, 2006; Hou *et al.*, 2008; Villa *et al.*, 2010; Guo *et al.*, 2011). De aanwezigheid van Pt maakt toevoeging van base overbodig en uitloging van de metalen wordt vermeden (Villa *et al.*, 2010). Ondanks de hoge kostprijs kan Au toch interessant zijn, omdat het minder gevoelig is voor deactivatie dan de gebruikelijke Pt- en Pd-katalysatoren. Zo is Au minder gevoelig aan uitloging, overoxidatie door O₂ en vergiftiging door sterk adsorberende nevenproducten (Prati & Martra, 1999; Besson & Gallezot, 2000; Mallat & Baiker, 2004; Della Pina *et al.*, 2008).

Andere metalen: molybdeen, vanadium

Naast Pt, Pd, Ru, Os en Au worden ook andere metalen sporadisch ingezet voor alcohol oxidatie. Een heteropolyzuur met molybdeen en vanadium in de structuur (H₅PV₂Mo₁₀O₄₀) wordt gerapporteerd voor de oxidatie van primaire, benzylicke alcoholen in scCO₂ (Maayan *et al.*, 2006). Vanadiumoxide-di-acetylacetonaat (VO(acac)₂), geïmmobiliseerd op een polyaniline-hars, wordt toegepast voor de oxidatie van zowel benzylicke, allylicke als alifatische alcoholen in toluen bij 100°C (Reddy *et al.*, 2004). De opbrengsten van de overeenkomstige carbonylcomponenten variëren tussen 55 en 99%.

Tabel 1.2. Alcohol oxidatie met (2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)-oxyl (TEMPO) of polyamine geïmmobiliseerd piperidinyloxyl (PIPO).

	Katalysator	K/S^a [mol%]	coK/S^b [mol%]	Oxidans	Substraat	Product	Solvent	Tijd [h]	Conversie (selectiviteit) [%]	Referentie
1	TEMPO + KBr	1	10	NaOCl	1-Nonanol	Nonanal	CH ₂ Cl ₂ / water	0,05 ^c	98 ^g	Anelli <i>et al.</i> (1987)
2	TEMPO in silica-gel + KBr	10	1	NaOCl	Benzylalcohol	Benzaldehyde	CH ₂ Cl ₂ / water	1 ^c	>99 (>99)	Michaud <i>et al.</i> (2007)
3	TEMPO op polystyreen + KBr	2	10	NaOCl	1-Octanol	Octanal	CH ₂ Cl ₂ / water	0,17 ^c	99 (99)	Gilhespy <i>et al.</i> (2006)
4	PIPO	1	-	NaOCl	1-Octanol	Octanal	<i>n</i> -Hexaan/ water	1 ^c	95 (94)	Sheldon <i>et al.</i> (2002)
5	TEMPO op polystyreen + Mn(NO ₃) ₂ + Co(NO ₃) ₂	8	2	O ₂ /N ₂ (8/92)	1-Octanol	Octanal	Azijnzuur	7 ^d	98 (99)	Gilhespy <i>et al.</i> (2006)
6	TEMPO + RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	3	1	O ₂	1-Octanol	Octanal	Chloro- benzeen	7 ^e	85 (>99)	Dijksman <i>et al.</i> (2001)
7	TEMPO + CuBr ₂ Bipy + <i>t</i> -BuOK	7,5	5	O ₂ (lucht)	1-Octanol	Octanal	Acetonitril/ water 2:1	24 ^f	95 (>99)	Gamez <i>et al.</i> (2003)

^a TEMPO/substraat-verhouding. ^b Co-katalysator/substraat-verhouding. ^c 0°C, 1 bar. ^d 40°C, 6 bar. ^e 100°C, 10 bar. ^f 40°C, 1 bar. ^g Enkel de opbrengst wordt gerapporteerd.

Tabel 1.3. Alcohol oxidatie met H₂O₂ als terminaal oxidans.

	Katalysator	K/S ^a [mol%]	Substraat	Product	Solvent	Temperatuur [°C]	Tijd [h]	Opbrengst [%]	Referentie
1	Na ₂ WO ₄ + MOAS ^b	2	1-Octanol	Octaanzuur	-/water	90	4	87	Noyori <i>et al.</i> (2003)
2	HPA-TMHA ^c	0,2	2-Octanol	2-Octanon	-/water	90	6	93	Zhang <i>et al.</i> (2008)
3	HPA/PEOP ^d	2	2-Hexanol	2-Hexanon	<i>tert</i> -Butyl- alcohol/water	80	24	99	Yamada <i>et al.</i> (2010)
4	HWO ₄ ⁻ /Amberlite [®] IRA-400	10	1-Octanol	Octaanzuur	Acetonitril/ water	80	6	85	Bhati <i>et al.</i> (2008)
5	TPAP ^e in silica gel	10	1-Octanol	Octanal	Diethylether	25	20	42	Campestrini <i>et al.</i> (2004)
6	5 % Pt, 5 % Bi/C	2	BCHI ^f	BCFI ^g	Methylisobutyl- keton/water	60	1,67	93,5	Heveling & Wellig (1999)
7	5 % Pt, 1 % Bi/C	1,25	1-Octanol	Octanal	Tolueen/ water	60	1	68	Anderson <i>et al.</i> (2003)

^a Katalysator/substraat-verhouding. ^b Methyl-tri-octylammoniumbisulfaat. ^c Heteropolyzuur-trimethylhexadecylammonium. ^d Heteropolyzuur geïmmobiliseerd op poly-(ethyleenoxide-pyridinium)-matrix. ^e Tetrapropylammoniumperruthenaat. ^f 2-*n*-butyl-4-chloro-5-hydroxymethylimidazool. ^g 2-*n*-butyl-4-chloro-5-formylimidazool.

Tabel 1.4. Alcohol oxidatie met platinumgroep metalen en O₂ als terminaal oxidans.

	Katalysator	K/S ^a [mol%]	Substraat	Product	Solvent	Temperatuur [°C]	Druk ^b [bar]	Tijd [h]	Conversie (selectiviteit) [%]	Referentie
1	5 % Pt, 1 % Bi/C	1,25	2-Octanol	2-Octanon	Tolueen	60	0,63	6	95 (>99)	Anderson <i>et al.</i> (2003)
2	Ru ³⁺ /HAP ^c	17	2-Octanol	2-Octanon	Tolueen	80	1	6	96 (>99)	Yamaguchi <i>et al.</i> (2000)
3	Ru-Co/LDH ^d	11	2-Octanol	2-Octanon	Tolueen	60	1	2	97 (>99)	Kaneda <i>et al.</i> (2000)
4	Ru-Co(OH) ₂ - CeO ₂	10	2-Octanol	2-Octanon	Trifluoro- tolueen	60	1	1,5	98 (98)	Ji <i>et al.</i> (2002b)
5	MnFe _{1,5} Ru _{0,35} - Cu _{0,15} O ₄	21	2-Octanol	2-Octanon	Tolueen	25	0,21	4	84 (>99)	Ji <i>et al.</i> (2002a)
6	RuO ₂ /FAU ^e	8	2-Heptanol	2-Heptanon	Tolueen	80	0,21	4	69 (>99)	Zhan <i>et al.</i> (2003)
7	Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃	2,5	2-Octanol	2-Octanon	Trifluoro- tolueen	83	1	2	91 (>99)	Yamaguchi & Mizuno (2002)
8	Pd/HAP ^c	0,5	2-Octanol	2-Octanon	Trifluoro- tolueen	90	1	24	91 (>99)	Mori <i>et al.</i> (2002)

^a Katalysator/substraat-verhouding. ^b Partieeldruk van O₂. ^c Hydroxyapatiet. ^d Dubbellaaghydroxide. ^e Faujasiet.

Tabel 1.5. Alcohol oxidatie met goudnanopartikels en O₂ als terminaal oxidans.

	Katalysator	K/S ^a [mol%]	Substraat	Product	Solvent	Temperatuur [°C]	Druk ^b [bar]	Tijd [h]	Conversie (selectiviteit) [%]	Referentie
1	Au/C ^c	0,1	Ethyleen-glycol	Natrium-glycolaat	Water	70	2	1	>99 (96)	Prati & Martra (1999)
2	Au/PMO ^d	0,4	2-Octanol	2-Octanon	Tolueen	25	1	9	95 ^f	Karimi & Esfahani (2012)
3	Au/TiO ₂ ^e	0,1	2,2'-Oxybis-ethanol	2,2'-Oxy-ethanol-azijnzuur	Water	70	3	4	95 (98)	Biella <i>et al.</i> (2002)
4	Au/MgAl ₂ O ₄ ^e	0,07	Ethanol	Azijnzuur	Water	180	6,3	4	97 (86)	Christensen <i>et al.</i> (2006)
5	Au/Cu ₅ Mg ₁ -Al ₂ O _x ^e	0,4	3-Octanol	3-Octanon	Mesityleen	90	1	3	99 (>99)	Haider & Baiker (2007)
6	Au/CeO ₂ ^e	0,5	3-Octanol	3-Octanon	-	80	1	3,5	97 (>99)	Abad <i>et al.</i> (2005)

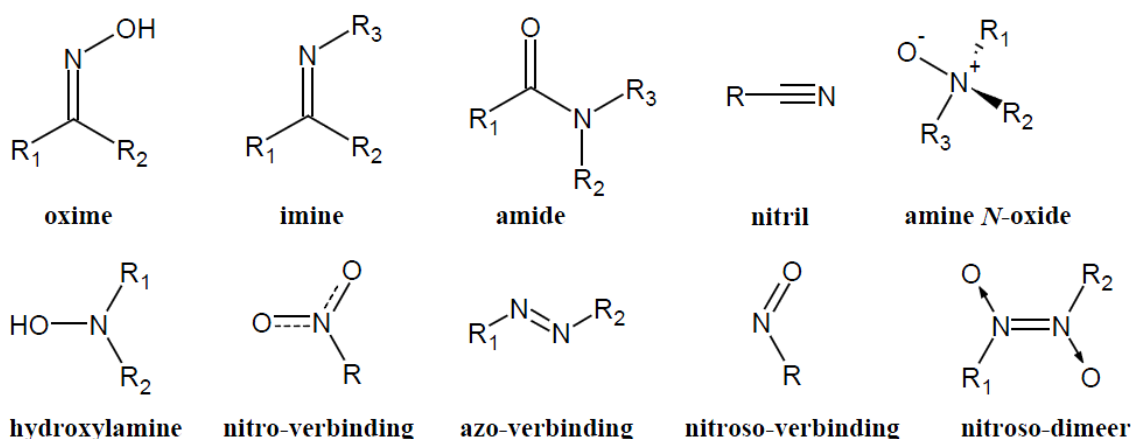
^a Katalysator/substraat-verhouding. ^b Partieeldruk van O₂. ^c Au-sol gestabiliseerd met polyvinylalcohol en geïmmobiliseerd op koolstof. ^d Au op een periodische, mesoporeuze organosilica, gesynthetiseerd via depositie-precipitatie. ^e Gesynthetiseerd via depositie-precipitatie. ^f Enkel de opbrengst wordt gerapporteerd.

1.3 Amine oxidatie

Naast alcoholische functionele groepen kunnen ook aminegroepen geoxideerd worden. Hoewel dit procédé nog niet wordt toegepast in de industrie (Arpe, 2010), wordt in de academische wereld heel wat aandacht besteed aan de ontwikkeling ervan, zoals in deze sectie zal blijken. Niet-katalytische amine oxidatie is vergelijkbaar met alcohol oxidatie (zie 1.2.2): NaOCl, IBX, Cr(VI)- en Mn(VII)-verbindingen en Dess-Martin perjodinaan worden aangewend als stoichiometrische oxidantia (Lee & Freedman, 1976; Yamazaki, 1997; Chiampanichayakul *et al.*, 2008; Hammond *et al.*, 2013). Daarnaast worden ook nikkelperoxide, loodtetra-acetaat ($\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_4$), zilveroxide (Ag_2O) en kobalt(III)oxide (Co_2O_3) ingezet (Nakagawa & Tsuji, 1963; Mihailović *et al.*, 1965; Clarke *et al.*, 1968; Belew *et al.*, 1970). Aangezien deze systemen dezelfde inherente nadelen kennen als de niet-katalytische alcohol oxidatie, waaronder productie van zoutafval en toxiciteit van de oxidantia, worden katalytische alternatieven onderzocht.

1.3.1 Oxidatieproducten van amines

De oxidatie van amines kan tot verschillende producten leiden: oximes, imines, amides, nitrillen, amine *N*-oxides, hydroxylamines, nitro-, azo- en nitroso-verbindingen, alsook nitrosodimeren (schema 1.15) (Reddy & Jacobs, 1993; Schümperli *et al.*, 2012; Hammond *et al.*, 2013).



Schema 1.15. Mogelijke producten van amine oxidatie (Reddy & Jacobs, 1993; Schümperli *et al.*, 2012; Hammond *et al.*, 2013).

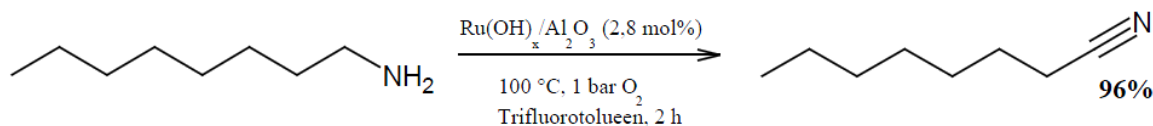
Katalytische systemen werden ontwikkeld om deze oxidatieproducten aeroob te synthetiseren, zoals wordt aangetoond via volgende voorbeelden. Dehydrogenatie van amines tot imines, bijvoorbeeld benzylamine tot *N*-benzylideenbenzylamine, wordt gerapporteerd met Au-nanopartikels, Ir(III)oxide-nanopartikels of koperjodide (CuI)/TEMPO (Aschwanden *et al.*,

2009; Grirrane *et al.*, 2009; Hammond *et al.*, 2013; Huang *et al.*, 2013). Anataas (TiO_2) katalyseert dan weer de oxidatie van cyclohexylamine tot cyclohexanon oxime (Klitgaard *et al.*, 2008). Tertiaire amines worden met Au-katalysatoren geoxideerd tot *N*-oxides (Della Pina *et al.*, 2007). De oxidatie van primaire amines tot nitrillen wordt in meer detail behandeld in de volgende subsectie, aangezien deze omzetting potentieel biedt voor opwaardering van eiwitrijk afval.

1.3.2 Katalytische dehydrogenatie van primaire amines tot nitrillen

Primaire amines worden in basisch, waterig milieu vlot geoxideerd tot nitrillen met nikkelperoxide, een oxidans dat *in situ* wordt gevormd uit nikkelsulfaat (NiSO_4) en kaliumperoxydisulfaat ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$). Het apolaire karakter van de reagentia en de producten is slechts in beperkte mate compatibel met de condities waarin het oxidans wordt aangemaakt; een tweefasig systeem blijkt dan ook noodzakelijk. Adiponitril wordt zo bekomen uit 1,6-hexaandiamine, met een opbrengst van 93% (Yamazaki & Yamazaki, 1990). In een gelijkaardig systeem bevinden de amines zich in micellen opgebouwd uit dimethyldodecylamine *N*-oxide. Dankzij het zwitterionische surfactant worden Ni^{2+} en $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ in elkaars nabijheid gebracht, waardoor het actieve nikkelperoxide vlot wordt gevormd (Biondini *et al.*, 2005). Dit systeem realiseert bij kamertemperatuur 93% opbrengst van octaanitril uit octylamine (tabel 1.6, rij 1).

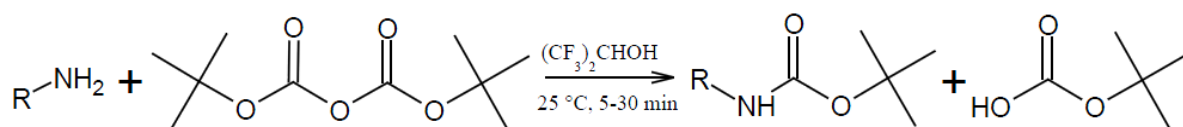
Groenere oxidatiestrategieën met O_2 als oxidans worden mogelijk met Ru^{3+} -gebaseerde katalysatoren, bijvoorbeeld Ru^{3+} uitgewisseld in de structuur van HAP ($\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$) of $\text{Ru}(\text{OH})_x$ geïmmobiliseerd op oxidische dragermaterialen, zoals Al_2O_3 , magnetiet (Fe_3O_4), kobalt(II,III)-oxide (Co_3O_4) of anataas. Ook voor deze oxidatiereactie verloopt het mechanisme via dehydrogenatie (schema 1.14), al is het niet duidelijk hoe het Ru-hydride verder reageert om de katalytische cyclus te sluiten (Mori *et al.*, 2001; Yamaguchi & Mizuno, 2003; Li *et al.*, 2008). Mori *et al.* (2001) zetten $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$ onder meer in voor de kwantitatieve omzetting van octylamine tot octaanitril (tabel 1.6, rij 2). Hydratatie van het nitril tot het overeenkomstige amide vindt eveneens plaats na toevoeging van water en verhoging van de reactietemperatuur. Voor dezelfde oxidatiereactie worden eveneens hoge nitril-opbrengsten (82-96%) genoteerd met $\text{Ru}(\text{OH})_x$ geïmmobiliseerd op oxides (tabel 1.6, rij 3-6) (Yamaguchi & Mizuno, 2003; Kotani *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2010). Yamaguchi & Mizuno (2003) realiseren met $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ al een opbrengst van 96% na 2 h, met een Ru/substraat-verhouding van slechts 2,8 mol% (schema 1.16), wat een aanzienlijke verbetering is in vergelijking met $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$ (6,5 mol%). De selectiviteit naar amides neemt ook in deze systemen toe in aanwezigheid van water en bij hogere reactietemperaturen (100-140°C) (Kim *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2010).



Schema 1.16. Oxidatie van octylamine tot octaanitril met $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (Yamaguchi & Mizuno, 2003).

1.4 Amine versus alcohol oxidatie

Sheldon *et al.* (2007) stellen dat de selectieve oxidatie van meervoudig gefunctionaliseerde organische moleculen moeilijk is en best wordt vermeden. Enkele Ru^{3+} -gebaseerde katalysatoren, zoals $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$ en $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, vertonen toch een hoge selectiviteit (>99%) voor oxidatie van primaire amines tot nitrillen in aanwezigheid van een primaire alcoholische groep. Deze selectiviteit wordt mogelijk verklaard door de sterkere coördinatie van het amine met ionisch Ru en wordt zowel intra- als intermoleculair waargenomen, in een reactie met respectievelijk 4-aminomethylbenzylalcohol en met een mengsel van octylamine en 1-octanol (Mori *et al.*, 2001; Mizuno & Yamaguchi, 2008). IBX vertoont eveneens deze selectiviteit, zoals wordt aangetoond met 6-amino-1-hexanol en met een mengsel van octylamine en 2-fenylethanol (Chiampanichayakul *et al.*, 2008). Pt- en Pd-gebaseerde katalysatoren die bekend staan voor alcohol oxidatie, kennen daarentegen een sterke interactie met amines, waardoor de katalysator vermoedelijk onderhevig is aan deactivatie (Anderson *et al.*, 2003; Della Pina *et al.*, 2007, 2008; Gaiassi & Prati, 2009; Villa *et al.*, 2013). Het is bijgevolg noodzakelijk om de aminegroep te beschermen wanneer selectieve alcohol oxidatie het hoofddoel is (de Nooy *et al.*, 1996; Schultz *et al.*, 2005; Caron *et al.*, 2006). Een conventionele protectiemethode is de omzetting van het amine tot een organisch carbamaat, bijvoorbeeld via reactie met di-*tert*-butyldicarbonaat (schema 1.17 en 1.7) (Heydari *et al.*, 2008). Hoewel deze methode de intrinsieke reactiviteit van het amine wegneemt en dus uiterst geschikt is, is deze bescherming permanent van aard en zijn anhydrische, zure condities vereist om het amine weer vrij te zetten.



Schema 1.17. Amine protectie door vorming van een organisch carbamaat via reactie met di-*tert*-butyldicarbonaat (Heydari *et al.*, 2008).

Peeters *et al.* (2013) gebruiken daarom CO₂ als groen alternatief voor de bescherming van amines via tijdelijke vorming van een carbamidezuur, dat in aanwezigheid van een niet-nucleofiele stikstofbase wordt gedeprotoneerd, waardoor een stabielere ionenpaar wordt gevormd. Deze stap is bovendien eenvoudig omkeerbaar: het primaire amine wordt reeds vrijgezet door te purgeren met stikstofgas (N₂) en kort te verwarmen tot 60 °C. Het beschermend effect wordt geïllustreerd voor de aza-Michael additie van amines op methylacrylaat: primaire amines, die in deze omzetting reactiever zijn dan secundaire amines, worden vlotter omgezet naar het niet-reactieve carbamidezuur. Daardoor keert de selectiviteit in de additiereactie om naar het secundaire amine.

Kortom, indien een katalysator geïdentificeerd wordt die onder CO₂-rijke atmosfeer en bij lage temperatuur (<50 °C) actief is voor alcohol oxidatie en bovendien nauwelijks affiniteit heeft voor amines, dan zou deze techniek ook toegepast kunnen worden om selectief alcoholen te oxideren in het bijzijn van amines, zoals in L-serine of L-threonine.

Au is beter bestand tegen deactivatie door amines dan andere edelmetalen zoals Pt en Pd (Villa *et al.*, 2013). Bovendien katalyseert Au bij voorkeur de alcoholfunctie in amino-alcohol substraten. Zo wordt alanine bij 70 °C in een basische omgeving (1 eq. NaOH) vlot gesynthetiseerd via aerobe oxidatie van 2-aminopropanol met Au/Al₂O₃ als katalysator (Biella *et al.*, 2002). Deze oxidatie is sterk gevoelig voor de structuur van het substraat, hetgeen blijkt uit de omzetting van verwante amino-alcoholen. De opbrengst van 3-aminopropaanzuur uit 3-aminopropanol bedraagt slechts 27 % en ook 2-amino-ethanol wordt slechts voor 23 % omgezet naar een combinatie van het carboxylzuur en een dimeer. Mogelijk wordt de aminegroep in beide voorgaande moleculen minder sterisch gehinderd dan in 2-aminopropanol en kan het amine bijgevolg makkelijker de actieve sites bezetten. Met Au/C als katalysator wordt 2-aminopropanol daarentegen slechts voor 65 % omgezet naar alanine (Biella *et al.*, 2002). Alcohol oxidatie wordt dus niet alleen beïnvloed door de moleculaire structuur van het substraat, maar ook door de aard van het dragermateriaal en/of de aard van de stabilisator van de goudnanopartikels. In voorgaande studie werden tetrakis(hydroxymethyl)fosfoniumchloride (THPC) en polyvinylalcohol (PVA) gebruikt als stabilisatoren bij de synthese van Au-katalysatoren met respectievelijk Al₂O₃ en C als dragermateriaal. Met een gelijkaardige Au/Al₂O₃ katalysator wordt 2-amino-ethanol bij lagere temperatuur (50 °C) en in een sterker basische omgeving (4 eq. NaOH) wel met hogere conversie (60 %) en selectiviteit (96 %) omgezet naar glycine (Villa *et al.*, 2013). De reactiecondities hebben dus eveneens invloed op de katalytische activiteit. Kortom, preferentiële alcohol oxidatie in het bijzijn van aminegroepen is mogelijk met Au-katalyse, maar de mechanismen zijn onvoldoende begrepen; verder onderzoek is bijgevolg noodzakelijk.

W-gebaseerde katalysatoren met H_2O_2 als terminaal oxidans worden zowel ingezet voor de oxidatie van alcoholen (zie 1.2.3.3) als voor amines (Murahashi *et al.*, 1990, 1994; Choudary *et al.*, 2001, 2002; Heydari & Aslanzadeh, 2005), maar de selectiviteit in competitieve reacties werd nog niet onderzocht.

1.5 Besluit

Aminozuren zijn een goedkope, natuurlijke bron van complexe organische moleculen. Ze zijn als zuivere componenten op industriële schaal beschikbaar via fermentatieve en biokatalytische routes. Vanuit de agro-industrie en bij de productie van biobrandstoffen worden meer en meer proteïnerijke reststromen beschikbaar gesteld, die na een hydrolysestap als alternatieve bronnen van aminozuren worden beschouwd. Idealiter worden de essentiële aminozuren afgezonderd voor toepassingen in de voedings- en veevoedersector, en wordt de niet-essentiële fractie gevaloriseerd tot andere nuttige chemicaliën, bijvoorbeeld via katalytische oxidatie.

L-Serine en L-threonine zouden omgezet kunnen worden via alcohol oxidatie, maar deze reactie staat in competitie met amine oxidatie. Enkele Au-gebaseerde katalysatoren vertonen potentieel om dergelijke oxidaties selectief uit te voeren, maar in het algemeen is protectie van de aminegroep noodzakelijk. CO_2 biedt een groene protectiemethode door de vorming van een tijdelijk carbamidezuur. Het is een uitdaging om een katalytisch systeem te vinden dat actief is onder CO_2 -rijke atmosfeer en bij lage temperatuur. Bovendien mag de katalysator nauwelijks affiniteit vertonen voor amines.

Een breder gamma aan aminozuren kan opgewaardeerd worden via oxidatie van het amine tot een nitril, waarbij eveneens CO_2 wordt geëlimineerd. Deze reactie wordt reeds uitgevoerd met hypobromiet *species*, die bijvoorbeeld met H_2O_2 *in situ* gegenereerd kunnen worden uit een katalytische hoeveelheid bromide-ionen. Oxidatieve decarboxylatie met O_2 als terminaal oxidans werd echter nog nooit gerapporteerd. De heterogene katalysatoren die gekend zijn voor de aerobe oxidatie van primaire amines tot nitrillen, zijn mogelijk inzetbaar voor de oxidatieve decarboxylatie van aminozuren.

Tabel 1.6. Katalytische dehydrogenatie van octylamine tot octaanitril.

Katalysator	K/S ^a [mol%]	Solvent	Temperatuur [°C]	Tijd [h]	Conversie (selectiviteit) [%]	Referentie
1 NiOOH ^b	1,5	Water	25	2	95 (97)	Biondini <i>et al.</i> (2005)
2 Ru ³⁺ /HAP ^{c,d}	6,5	Tolueen	110	24	>99 (>99)	Mori <i>et al.</i> (2001)
3 Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ ^c	2,8	Trifluorotolueen	100	2	>99 (96)	Yamaguchi & Mizuno (2003)
4 Ru(OH) _x /Fe ₃ O ₄ ^c	3,8	Tolueen	105	24	85 (97)	Kotani <i>et al.</i> (2006)
5 Ru(OH) _x /Co ₃ O ₄ ^c	2,5	Trifluorotolueen	100	2	88 (>99)	Li <i>et al.</i> (2008)
6 Ru(OH) _x /anataas ^c	5	Water	100	16	99 (87)	Zhang <i>et al.</i> (2010)

^a Katalysator/substraat-verhouding. ^b *In situ* gevormd uit NiSO₄ en K₂S₂O₈. ^c Reactie bij 1 bar O₂. ^d Ru³⁺ uitgewisseld in de structuur van hydroxyapatiet.

Hoofdstuk 2

Materialen en methoden

2.1 Synthese van de katalysatoren

2.1.1 Synthese van dragermaterialen

2.1.1.1 Hydroxyapatiet (HAP)

Reagentia en solventen:

Calciumnitraat (tetrahydraat, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$)

Diammonium waterstoffosfaat ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$)

Ammoniak-oplossing in water (NH_3 , 25 wt%)

Gedestilleerd water

HAP ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) werd gesynthetiseerd volgens een procedure ontwikkeld door Ishikawa *et al.* (1990). Eerst werd $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (7,92 g) opgelost in gedestilleerd water (250 ml). Deze oplossing werd tot *pH* 12 gebracht door toevoeging van een waterige NH_3 oplossing (100 ml) en daarna geleidelijk toegevoegd aan een oplossing van $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ (23,60 g) in gedestilleerd water (150 ml). Het samenvoegen van beide oplossingen gebeurde onder constant roeren. Deze oplossing werd vervolgens 4 h gerefluxed en gefilterd (Whatman 5, GE Healthcare). De filterkoek werd gewassen met gedestilleerd water (500 ml) en overnacht gedroogd bij 353 K. De vaste stof werd achteraf verpulverd en gecalcineerd gedurende 30 min (973 K, 3 K/min). De opbrengst van deze synthese bedroeg 8,24 g HAP.

2.1.1.2 Magnesium-aluminium gelaagd dubbelhydroxide (MgAl-LDH)

Reagentia en solventen:

Magnesiumnitraat (hexahydraat, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$)

Aluminiumnitraat (nonahydraat, $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$)

Natriumcarbonaat (Na_2CO_3)

Gedestilleerd water

MgAl-LDH werd gesynthetiseerd via co-precipitatie van de overeenkomstige nitraatzouten in basische condities (Sels *et al.*, 1999). Eerst werden $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ (17,95 g) en $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ (11,25 g) opgelost in gedestilleerd water (100 ml). Deze oplossing werd dan met een Braun Perfusor[®] Space pomp toegedruppeld aan een basische Na_2CO_3 oplossing bij *pH* 10 (100 ml). Het mengsel

werd geroerd en de pH werd constant gehouden door het toevoegen van een waterige Na_2CO_3 oplossing (2 M). Na deze stap werd de waterige suspensie gedurende 24 h geroerd bij kamertemperatuur, waarna het precipitaat werd afgescheiden via centrifugatie (10 000 rpm, 10 min), gewassen met water (tot neutrale pH) en tot slot gevriesdroogd. De opbrengst van deze synthese bedroeg 6,68 g MgAl-LDH.

2.1.2 Synthese van Au/CeO₂ als katalysator voor alcohol oxidatie

Reagentia, materialen en solventen:

Goud(III)chloride (trihydraat, $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)

Cerium(IV)oxide (CeO_2)

Gedestilleerd water

Au/CeO₂ werd gesynthetiseerd zoals beschreven door Abad *et al.* (2006). HAuCl_4 (0,0737 g) werd opgelost in gedestilleerd water (15 ml) en de pH werd aangepast naar 10 met een waterige NaOH oplossing (0,2 M). Vervolgens werd deze oplossing toegevoegd aan een suspensie van CeO₂ (1 g) in gedestilleerd water (12,5 ml). Het geheel werd opnieuw op pH 10 gebracht, waarna het gedurende 18 h krachtig geroerd werd bij kamertemperatuur. Het materiaal werd nadien afgescheiden via centrifugatie (2500 rpm, 20 min) en driemaal gewassen met gedestilleerd water. Na vriesdrogen werd Au(III)/CeO₂ gereduceerd door reactie met 1-fenylethanol (8,1530 g; 160 °C, 20 min). De actieve Au(0)/CeO₂ katalysator werd afgescheiden via centrifugatie (2500 rpm, 20 min), éénmaal gewassen met aceton, tweemaal met gedestilleerd water en tot slot gevriesdroogd. De opbrengst van deze synthese bedroeg 0,83 g Au/CeO₂.

2.1.3 Synthese van Ru³⁺/HAP als katalysator voor alcohol oxidatie en oxidatieve decarboxylatie van aminozuren

Reagentia, materialen en solventen:

Ruthenium(III)chloride (hydraat, $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)

HAP (eigen synthese)

Gedestilleerd water

Ru³⁺ kationen werden via ionuitwisseling geïmmobiliseerd in de structuur van HAP volgens de methode van Yamaguchi *et al.* (2000). Daartoe werd HAP (2 g) toegevoegd aan een oplossing van RuCl₃ (0,1055 g) in gedestilleerd water (100 ml). Deze suspensie werd gedurende 24 h geroerd bij kamertemperatuur, waarna Ru³⁺/HAP via centrifugatie (10 000 rpm, 15 min) werd afgescheiden. Het heldere supernatans werd gedecanteerd, waarna het materiaal driemaal werd gewassen met gedestilleerd water en tot slot gevriesdroogd. De opbrengst van deze synthese bedroeg 1,89 g

Ru^{3+} /HAP met een 2 wt% Ru-belading. Een analoge procedure met een aangepaste hoeveelheid RuCl_3 werd gevolgd om een materiaal met 5 wt% Ru te bekomen.

2.1.4 Synthese van geïmmobiliseerde Ru-hydroxides als katalysator voor oxidatieve decarboxylatie van aminozuren

Reagentia, materialen en solventen:

Ruthenium(III)chloride (hydraat, $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)

HAP (eigen synthese)

MgAl-LDH (eigen synthese)

γ -Alumina ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$)

Anataas (TiO_2)

Kobalt(II,III)oxide (Co_3O_4)

Cerium(IV)oxide (CeO_2)

Zirconium(IV)oxide (ZrO_2)

Natriumhydroxide (NaOH)

Gedestilleerd water

Geïmmobiliseerde Ru-hydroxides ($\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{drager}$) werden typisch gesynthetiseerd volgens een procedure ontwikkeld door Yamaguchi & Mizuno (2002), zoals geïllustreerd wordt voor $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$. Aan een oplossing van RuCl_3 (0,13 g) in gedestilleerd water (60 ml) werd $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ (2 g) toegevoegd. Deze suspensie werd gedurende 15 min geroerd bij kamertemperatuur en vervolgens op *pH* 13,2 gebracht met een waterige NaOH oplossing (2 M). Na 24 h roeren bij kamertemperatuur werd $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ via centrifugatie (10 000 rpm, 15 min) afgescheiden. Het heldere supernatans werd gedecanteerd, waarna het materiaal driemaal werd gewassen met gedestilleerd water en tot slot gevriesdroogd. De opbrengst van deze synthese bedroeg 1,81 g $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$. Een analoge procedure werd gevolgd bij de synthese van geïmmobiliseerde $\text{Ru}(\text{OH})_x$ *species* op andere dragermaterialen. Voor $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ werd deze procedure eveneens uitgevoerd bij *pH* 10.

2.2 Karakterisatie van de katalysatoren

X-stralen diffractie (XRD) werd uitgevoerd met een STOE Stadi P HT diffractometer, met CuK_α -straling. De diffractogrammen worden getoond binnen een 2θ -bereik van 5° tot 60° . Rasterelektronenmicroscopie (SEM) werd verricht met een Philips XL 30 FEG microscoop, na *coating* met koolstof. Dit toestel was eveneens uitgerust met een eenheid voor energie-dispersieve X-stralen spectroscopie (EDX, EDAX detector). Voor elementenanalyse werd gebruik gemaakt van inductief gekoppeld plasma - atomaire emissiespectroscopie (ICP-AES) met

een Jobin Yvon Ultima spectrometer. Ru en fosfor (P) werden respectievelijk gedetecteerd bij 267,876 en 213,618 nm. Calcium (Ca) werd via atomaire absorptiespectroscopie (AAS) met een Varian SpectrAA 20 Plus spectrometer gedetecteerd bij 422,7 nm. Ter voorbereiding van de elementenanalyse werd het materiaal (50 mg) opgelost met koningswater ($\text{HNO}_3/\text{HCl} = 1:3 \text{ v/v}$; 0,5 ml) en waterstoffluoride (HF, 3 ml) in een polytetrafluoroethyleen (PTFE) fles. Dat mengsel werd gedurende 1 h verwarmd bij 110 °C en daarna afgekoeld tot kamertemperatuur. Vervolgens werd dubbel gedestilleerd water (10 ml) en boorzuur (H_3BO_3 ; 2,8 g) toegevoegd. Het staal werd tot slot verdund tot een totaal volume van 100 ml en gehomogeniseerd door te schudden. Stikstof fysisorptie metingen werden uitgevoerd bij 77 K met een Micromeritics 3Flex Surface Characterisation Analyzer. Voor de meting werden de stalen (300 mg) gedurende 6 h ontgast bij 150 °C onder vacuüm.

2.3 Katalytische experimenten

De katalytische experimenten in deze masterthesis werden toegespitst op twee aspecten. Enerzijds werd getracht om selectief alcoholen te oxideren in aanwezigheid van amines. CO_2 wordt hierbij ingezet als groen reagens om de intrinsieke reactiviteit van primaire amines te verminderen via de vorming van een carbamidezuur. Anderzijds werden aminozuren via oxidatieve decarboxylatie omgezet tot nitrillen. In deze sectie worden de experimentele condities en variabelen gedefinieerd. De analytische technieken en de berekening van experimentele grootheden worden eveneens toegelicht.

2.3.1 Selectieve alcohol oxidatie in aanwezigheid van amines

2.3.1.1 Reacties

Reagentia:

2-Hexanol

2-Heptylamine

Additieven:

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-een (DBU)

Di-isopropylethylamine (DIPEA)

Tripentylamine

Solventen:

Gedestilleerd water

Methanol

tert-Butanol

Tolueen

Gassen:

Zuurstof (O₂)

Stikstof (N₂)

Koolstofdioxide (CO₂)

Katalysatoren:

Platinum op actieve kool (Pt/AC, 5 wt% Pt)

Ruthenium(III) op HAP (Ru³⁺/HAP, eigen synthese)

Goud op cerium(IV)oxide (Au/CeO₂, eigen synthese)

Ruthenium op koolstof (Ru/C, 5 wt% Ru)

Palladium op koolstof (Pd/C, 5 wt% Pd)

Palladium op calciumcarbonaat (Pd/CaCO₃, 5 wt% Pd)

Palladium op bariumsulfaat (Pd/BaSO₄, 5 wt% Pd)

Palladium-bismuth op koolstof (Pd–Bi/C, 5 wt% Pd - 2 wt% Bi)

Nabehandeling:

Natriumhydroxide (NaOH)

Diethylether

Ethanol (Disinfectol[®])

Voor een typische alcohol oxidatiereactie werden 2-hexanol (1 mmol) en 2-heptylamine (1 mmol) opgelost in tolueen (2 ml), in een roestvrij stalen drukreactor met een intern volume van 10 ml. Hier werden vervolgens Pt/AC (0,0488 g; 1,25 mol% Pt) en eventueel DBU (1 mmol) aan toegevoegd. Dit mengsel werd op druk gebracht met CO₂ (20 bar), daarna gedurende 5 min geroerd bij kamertemperatuur en tot slot werd O₂ (5 bar) toegevoegd. Het reactiemengsel werd 21 h geroerd bij 60 °C. Na afloop van de reactie werden de reactoren gekoeld op ijs, de druk afgelaten en de reactorinhoud overgebracht in een glazen flesje. De katalysator werd afgescheiden via centrifugatie (4000 rpm, 10 min) en het supernatans werd geanalyseerd via GC.

Verschillende katalysatoren werden gescreend voor deze reactie en voor een aantal katalysatoren werden eveneens verscheidene solventen getest (zie bovenstaande lijst). Bij de reacties in *tert*-butanol werd achteraf ethanol (1 ml) toegevoegd om stolling van het reactiemengsel bij kamertemperatuur te voorkomen. Bij de reacties in water werd achteraf een waterige NaOH oplossing (750 µl, 2 M) bijgevoegd om het mengsel basisch te maken, waarna de producten geëxtraheerd werden met diethylether (5 ml).

2.3.1.2 Productanalyse

De reactiemengsels werden kwantitatief geanalyseerd met een Shimadzu 2014 gaschromatograaf uitgerust met een AOC-20s Autosampler en een AOC-20i Auto-injector, in combinatie met het softwarepakket GC solution Version 2.41. De componenten werden gescheiden over een tamelijk apolaire CP Sil 8 CB kolom (Agilent) met een lengte van 60 m, inwendige diameter van 0,32 mm en filmdikte van 0,25 μm . Aangezien de stationaire fase bestaat uit polydimethylsiloxaan met 5% fenyagroepen, worden de componenten niet alleen gescheiden op basis van hun kookpunt, maar ook op basis van moleculaire interacties met de stationaire fase. Een monster (1 μl) werd geïnjecteerd bij 270 °C met een splitratio van 1:50. De componenten werden over de kolom getransporteerd met N_2 als draaggas (2,30 ml/min) en gedetecteerd via vlamionisatie (*flame ionisation detection*, FID) bij 320 °C. Volgend temperatuursprogramma werd toegepast: de oventemperatuur werd verhoogd van 50 °C tot 300 °C aan een snelheid van 10 °C/min, waarna de eindtemperatuur nog gedurende 2 min werd aangehouden. De reactieproducten werden geïdentificeerd met een gaschromatograaf gekoppeld aan een massaspectrometer (GC-MS); een Agilent 6890 GC uitgerust met een HP-5ms kolom en gekoppeld aan een 5973 MSD massaspectrometer. De lijst ter identificatie van de producten wordt weergegeven in bijlage B.1.

De opbrengst van 2-hexanon (Y), het oxidatieproduct van 2-hexanol, en de terugwinning van 2-heptylamine (R) werden respectievelijk berekend volgens formule 2.1 en 2.2. In deze formules staat A_n voor de genormaliseerde oppervlakte in het GC-chromatogram: de geïntegreerde piekoppervlakte werd uitgedrukt ten opzichte van het effectief koolstofgetal van de component (Scanion & Willis, 1985).

$$Y (\%) = 100 \times \frac{A_n(2\text{-hexanon}) + A_n(2\text{-hexanon-}N\text{-(2-heptyl)imine})}{A_n(2\text{-hexanol}) + A_n(2\text{-hexanon}) + A_n(2\text{-hexanon-}N\text{-(2-heptyl)imine})} \quad (2.1)$$

$$R (\%) = 100 \times \frac{A_n(2\text{-heptylamine}) + A_n(\text{imines})}{A_n(2\text{-heptylamine}) + A_n(\text{imines}) + A_n(\text{nevenproducten})} \quad (2.2)$$

2.3.2 Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren

2.3.2.1 Reacties

Reagentia:

L-Leucine

L-Isoleucine

L-Valine

L-Alanine

D-Norleucine

L-Glutaminezuur, mononatriumzout (hydraat)
 L-Asparaginezuur, mononatriumzout (monohydraat)
 β -Alanine
 L-Glutamine
 L-Asparagine
 DL-Homoserine
 L-Serine
 L-Threonine
 L-Lysine monohydrochloride
 L-Fenylalanine
 L-Proline
 L-Arginine
 L-Histidine
 L-Methionine
 L-Cysteïne
 Pentylamine
 Valeronitril

Additieven:

Natriumhydroxide (NaOH)
 Waterstofchloride-oplossing in water (HCl, 37 wt%)

Solvent:

Gedestilleerd water

Gas:

Zuurstof (O₂)

Katalysatoren:

Ruthenium(III)chloride (hydraat, RuCl₃ · xH₂O)
 Ruthenium(III)acetylacetonaat (Ru(acac)₃)
 Ijzer(III)chloride (hexahydraat, FeCl₃ · 6 H₂O)
 Iridium(III)chloride (hydraat, IrCl₃ · xH₂O)
 Mangaan(IV)oxide (MnO₂)
 Ruthenium op koolstof (Ru/C, 5 wt% Ru)
 Ruthenium(III) op HAP (Ru³⁺/HAP, eigen synthese)
 Rutheniumhydroxide op γ -alumina (Ru(OH)_x/Al₂O₃, eigen synthese)
 Rutheniumhydroxide op HAP (Ru(OH)_x/HAP, eigen synthese)
 Rutheniumhydroxide op zirkoniumoxide (Ru(OH)_x/ZrO₂, eigen synthese)

Rutheniumhydroxide op MgAl-LDH ($\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{MgAl-LDH}$, eigen synthese)
Rutheniumhydroxide op anataas ($\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{TiO}_2$, eigen synthese)
Rutheniumhydroxide op cerium(IV)oxide ($\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$, eigen synthese)
Rutheniumhydroxide op kobalt(II,III)oxide ($\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Co}_3\text{O}_4$, eigen synthese)
 γ -Alumina ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$)
MgAl-LDH (eigen synthese)

Nabehandeling:

Methanol- d_4 (CD_3OD)
Deuteriumoxide (D_2O)
Acetonitril- d_3 (CD_3CN)

In de modelreactie voor de oxidatieve decarboxylatie van aminozuren werd een waterige oplossing van L-leucine (2 ml; 0,1 M) in een roestvrij stalen drukreactor met een intern volume van 10 ml gebracht. Hier werd $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (synthese bij pH 10; 0,0436 g; 5 mol% Ru) aan toegevoegd. Het reactiemengsel werd op druk gebracht met O_2 (30 bar) en vervolgens gedurende 24 h geroerd bij 100°C . Na afloop van de reactie werden de reactoren gekoeld op ijs en de druk afgelaten. Vervolgens werd gedeutereerd methanol (CD_3OD ; 0,5 ml) toegevoegd aan de reactor, waarna het geheel werd overgebracht in een glazen flesje. De katalysator werd afgescheiden via centrifugatie (4000 rpm, 10 min) en het supernatans werd geanalyseerd via $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ en GC-MS. Uitloging van Ru werd nagegaan door het supernatans (200 μl) 50 maal te verdunnen en vervolgens te analyseren via ICP-AES (zie 2.2).

De invloed van de pH van de waterige oplossing werd nagegaan door de reactie met RuCl_3 uit te voeren bij pH 4, 7 en 10; en door de modelreactie uit te voeren bij pH 1, 7 en 13. De pH van het reactiemedium werd indien nodig aangepast met een waterige oplossing van HCl of NaOH (2 M). Bij variatie van de druk werd de reactie bij atmosferedruk uitgevoerd in een glazen flesje, waarbij de O_2 -atmosfeer werd gecreëerd met een ballon.

De filtratietest werd uitgevoerd als volgt. Een waterige oplossing van L-natriumglutamaat (6 ml; 0,1 M) werd in een drukreactor samengebracht met $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (synthese bij pH 10, 5 mol% Ru). Daarna werd de reactie gestart door te roeren bij 30 bar O_2 en 100°C . Na 2 h werd de reactor afgekoeld, de druk afgelaten en werd 1 ml staal genomen van het gehomogeniseerde mengsel. Van datzelfde mengsel werd 2,5 ml overgebracht in een tweede reactor; de overige 2,5 ml werd eerst gecentrifugeerd (4000 rpm, 10 min) en vervolgens werd het supernatans gefilterd (Millex-GP; \varnothing 0,22 μm ; polyethersulfon, Millipore). Het filtraat werd tot slot overgebracht in een derde reactor. Voor beide reactoren werd de reactie dan opnieuw gestart door te roeren bij 30 bar O_2 en 100°C . Na nogmaals 2 h reactie werd van beide reactoren op dezelfde manier 1 ml staal

genomen, waarna de reactie werd hervat. De laatste stalen werden genomen op 24 h na het begin van de filtratietest. Na centrifugatie van de stalen (4000 rpm, 10 min) werd het supernatans (300 μ l) in een NMR-buisje gemengd met D₂O (300 μ l).

De recyclagetest werd uitgevoerd zoals de modelreactie; de eerste reactie werd gestart met een waterige oplossing van L-leucine (4 ml; 0,1 M). Na centrifugatie van het reactiemengsel (4000 rpm, 10 min) werd het supernatans afgescheiden van de katalysator en geanalyseerd via ¹H-NMR. De katalysator werd vervolgens tweemaal gewassen met gedestilleerd water, éénmaal met aceton en tot slot gedroogd in een oven bij 60 °C (7 h). Dit materiaal werd nadien nog tweemaal ingezet voor dezelfde reactie. De substraat/katalysator-verhouding werd constant gehouden door het volume van de waterige oplossing aan te passen aan de resterende hoeveelheid katalysator.

Tot slot werd een competitie-experiment verricht, waarbij L-cysteïne (0,022 mmol) toegevoegd werd aan de modelreactie. Om eventuele deactivatie na te gaan werd de katalysator gerecycleerd zoals in voorgaande paragraaf en ingezet voor de modelreactie zonder additief. De hoeveelheid katalysator (5 mol% Ru) werd berekend ten opzichte van de totale hoeveelheid substraat.

2.3.2.2 Productanalyse

¹H-NMR spectra werden opgenomen met een Bruker Avance 400 MHz spectrometer uitgerust met een BBI 5 mm probe. Het watersignaal werd onderdrukt door een aangepast pulsprogramma toe te passen: p1 8 μ s; p11 -1 db; p19 50 db; o 1 P op het resonantiesignaal van water. De positie van dat signaal werd bepaald via een eerste ¹H-NMR meting: ds 2; ns 32; d1 5 s; aq 2,55 s; sw 16. ¹³C-NMR spectra werden opgenomen met een Bruker Avance 300 MHz spectrometer uitgerust met een BBO 5 mm probe, via het zgpg30 puls programma. Product-identificatie werd waar mogelijk eveneens uitgevoerd met GC-MS (zie 2.3.1.2). De lijst ter identificatie van de producten wordt weergegeven in bijlage B.2.

De opbrengst (Y), conversie (X) en selectiviteit (S) van de oxidatieve decarboxylatiereacties werden respectievelijk berekend volgens formules 2.3, 2.4 en 2.5. In deze formules staat A_n voor de genormaliseerde oppervlakte van het meest geïsoleerde signaal in het ¹H-NMR-spectrum: de geïntegreerde piekoppervlakte werd uitgedrukt ten opzichte van het aantal identieke protonen die bijdragen tot het signaal van de component.

$$Y (\%) = 100 \times \frac{A_n(\text{nitril})}{A_n(\text{aminozuur}) + A_n(\text{nitril}) + A_n(\text{nevenproducten})} \quad (2.3)$$

$$X (\%) = 100 \times \frac{A_n(\text{nitril}) + A_n(\text{nevenproducten})}{A_n(\text{aminozuur}) + A_n(\text{nitril}) + A_n(\text{nevenproducten})} \quad (2.4)$$

$$S (\%) = 100 \times \frac{A_n(\text{nitril})}{A_n(\text{nitril}) + A_n(\text{nevenproducten})} \quad (2.5)$$

2.3.2.3 Hydrolyse en oxidatieve decarboxylatie van tarwegluten

Reagentia, materialen en solventen:

Tarwegluten (83,25 wt% proteïnen op droge basis)

β -Alanine

Rutheniumhydroxide op γ -alumina ($\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, eigen synthese)

Natriumhydroxide (NaOH)

Waterstofchloride-oplossing in water (HCl, 37 wt%)

Zuurstof (O_2)

Gedestilleerd water

Calciumchloride (dihydraat, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

Diethylether

Een reëel aminozuurmengsel werd bekomen via zure hydrolyse van tarwegluten. Daartoe werden tarwegluten (1,50 g) gesuspendeerd in een waterige oplossing van β -alanine (interne standaard; 49,5 ml; 8,93 mM), gedestilleerd water (25,5 ml) en HCl (75 ml, 37%) in een glazen Schott fles (250 ml). Om de oxidatie van aminozuren te beperken werd het mengsel geïncubeerd onder stikstofatmosfeer door de *headspace* gedurende 60 s te purgeren met N_2 . Dit mengsel werd vervolgens gedurende 24 h geroerd bij 110 °C, waarna de oplossing werd uitgedampt. Het zwarte restmengsel werd dan opgelost in gedestilleerd water (7,5 ml) en gefilterd om de vaste residuen te verwijderen (MN615 (Nr. 1), \varnothing 90 mm, Mackerey-Nagel). De aminozuursamenstelling van het filtraat werd geanalyseerd via hoge performantie anionuitwisselingschromatografie met geïntegreerde gepulseeerde amperometrische detectie (HPAEC-IPAD), via een methode ontwikkeld door Rombouts *et al.* (2009). Als staalvoorbereiding werd het filtraat (500 μl) 4000 keer verdund en nogmaals gefilterd (Millex-GP; \varnothing 0,22 μm ; polyethersulfon, Millipore). De rest van het filtraat (4,5 ml) werd geneutraliseerd door een waterige NaOH oplossing toe te voegen (2,135 ml; 2 M).

Het concept van oxidatieve decarboxylatie werd niet alleen toegepast op zuivere aminozuren, maar eveneens op het reële aminozuurmengsel. Daartoe werd het geneutraliseerde filtraat (2 ml) in aanwezigheid van $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (*pH* 10, 3 mol% Ru) gedurende 24 h geroerd bij 100 °C

onder O₂-atmosfeer (30 bar). Na afloop van de reactie werd de katalysator afgescheiden via centrifugatie (4000 rpm, 10 min) en het supernatans geanalyseerd via GC-MS (zie 2.3.1.2), ¹H-NMR (zie 2.3.2.2) en HPAEC-IPAD. Voor de GC-MS analyse werd het supernatans (1 ml) na verzaadiging met CaCl₂ viermaal geëxtraheerd met diethylether (2 ml). Vervolgens werd het extract gedroogd met CaCl₂ en werd diethylether grotendeels verwijderd via evaporatie onder vacuüm. Voor de NMR analyses werd het supernatans (300 µl) in een NMR-buisje gemengd met D₂O (300 µl). Voor de HPAEC-IPAD analyse werd het supernatans (600 µl) na aanzuring 3 300 keer verdund. De HPAEC-IPAD analyses werden uitgevoerd met een Dionex BioLC systeem dat uitgerust is met een GS50 gradiëntpomp met *online* ontgasser, een AS50 Autosampler met een thermisch compartiment en een ED50 elektrochemische detector op basis van een goudelektrode en een *pH* referentie-elektrode. Het softwarepakket Chromeleon Version 6.70 (Dionex Benelux) werd gebruikt bij de besturing van het chromatografisch systeem, alsook bij de registratie en analyse van de gegevens. De aminozuren (25 µl staal) werden bij 30°C gescheiden over een Dionex AminoPac PA10 prekolom (Dionex Benelux, 50 x 2 mm) en analytische kolom (Dionex Benelux, 250 x 2 mm) met een debiet van 0,25 ml/min. Een combinatie van vier solventen werd gebruikt voor de gradiëntelutie: water met een conductiviteit van 18,2 MΩ en oplossingen van NaOH (250 mM), natriumacetaat (1,0 M) en azijnzuur (0,1 M). Alle solventen werden ontgast en bewaard onder een lichte overdruk van helium om ophoping van CO₂ te vermijden. Voor de exacte gradiëntcondities, evenals voor de gedetailleerde informatie omtrent de detectie, wordt verwezen naar Rombouts *et al.* (2009).

De conversie (X) van de individuele aminozuren na oxidatieve decarboxylatie werd berekend volgens formule 2.6. In deze formule staat C voor de concentratie van het aminozuur in het hydrolysaat, bepaald via HPAEC-IPAD. De stalen werden verdund tot de concentratie van de interne standaard 15 µM bedroeg. Bij elke analyse werd eveneens een standaardmengsel geanalyseerd, waarin alle aminozuren en de interne standaard aanwezig waren in een concentratie van 10 µM, ter bepaling van de responsfactor van de individuele aminozuren. De responsfactor (RF) werd berekend via formule 2.7, waarbij A staat voor de piekoppervlakte van de component in de chromatografische analyse.

$$X (\%) = 100 \times \left(1 - \frac{C_{\text{na reactie}}}{C_{\text{voor reactie}}} \right) \quad (2.6)$$

$$RF = \frac{\frac{C_{\text{aminozuur}}}{C_{\text{interne standaard}}}}{\frac{A_{\text{aminozuur}}}{A_{\text{interne standaard}}}} \quad (2.7)$$

Hoofdstuk 3

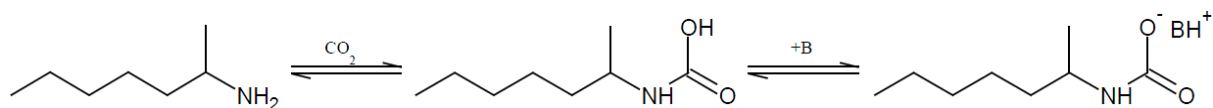
Resultaten en discussie

De ontwikkeling van katalytische strategieën voor oxidatieve valorisatie van aminozuren vormt het centrale doel van deze masterthesis. In het eerste onderzoeksluik biedt alcohol oxidatie een uitweg voor L-serine en L-threonine, maar in dit geval treedt vaak oxidatie van de aminegroep op als competitieve nevenreactie. Daarom werd in een eerste benadering een eenvoudiger model-systeem bestudeerd, waarin de selectieve, katalytische oxidatie van 2-hexanol in aanwezigheid van 2-heptylamine werd beoogd. De selectiviteit kan mogelijk worden gestuurd door de reactie uit te voeren onder CO₂-rijke atmosfeer: het primaire amine kan tijdelijk worden beschermd tegen oxidatie wanneer het wordt omgevormd tot een carbamidezuur (R-NH-COOH). Gaandeweg bleek dat Ru-gebaseerde katalysatoren selectief primaire amines oxideren tot nitrillen. Daarom werd in het tweede onderzoeksluik de katalytische oxidatieve decarboxylatie van aminozuren beoogd, waarbij het amine wordt geoxideerd tot een nitril en waarbij eveneens CO₂ wordt geëlimineerd. Deze strategie laat toe om een breder gamma aan aminozuren om te zetten tot platformchemicaliën, bovendien wordt O₂ ingezet als terminaal oxidans.

3.1 Selectieve alcohol oxidatie in aanwezigheid van amines

3.1.1 Concept van de CO₂-protectie

Primaire amines reageren met CO₂ ter vorming van een carbamidezuur, dat na deprotonatie door een niet-nucleofiele stikstofbase zoals 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) in een organisch solvent wordt gestabiliseerd als een ionenpaar (schema 3.1) (Peeters *et al.*, 2013). De reactiviteit van primaire amines kan daardoor verminderd worden, naar analogie met bescherming via een organisch carbamaat (zie 1.4, schema 1.17). De protectiemethode met CO₂ berust daarentegen op een evenwichtsreactie en is eenvoudig omkeerbaar via temperatuursverhoging en verlaging van de CO₂-druk.



Schema 3.1. Concept van de CO₂-protectie van primaire amines ter vorming van een carbamidezuur, met 2-heptylamine als modelvoorbeeld. Het carbamidezuur kan gestabiliseerd worden door deprotonatie.

Het concept van CO₂-protectie biedt potentieel voor toepassing op een systeem waarin de selectieve aerobe oxidatie van alcoholen in aanwezigheid van amines, zoals in L-serine of L-threonine, wordt beoogd. De compatibiliteit van beide strategieën stelt enkele uitdagingen. Ten eerste verloopt de aerobe oxidatie van alcoholen meestal niet bij kamertemperatuur, terwijl het carbamidezuur snel decomposeert bij hogere temperatuur. Bovendien werd het concept tot nog toe enkel geëvalueerd in organische media, terwijl aminozuren hierin slechts een beperkte oplosbaarheid vertonen. Omwille van de analytische complexiteit van selectieve alcohol oxidatie in aminozuren werd gekozen om het concept van CO₂-protectie uit te werken voor een vereenvoudigd modelsysteem met 2-hexanol en 2-heptylamine. In dit onderzoek werd voornamelijk gefocust op platinum op actieve kool (Pt/AC), aangezien deze katalysator actief is voor alcohol oxidatie bij milde temperatuur (60 °C) (Anderson *et al.*, 2003). Een hoge CO₂-druk (20 bar) werd aangelegd om onder deze condities het evenwicht opnieuw naar het carbamidezuur te drijven.

3.1.2 Oxidatie van 2-hexanol

Eerst werd de activiteit van Pt/AC voor de oxidatie van 2-hexanol in verscheidene solventen nagegaan bij 60 °C (tabel 3.1). De opbrengst van 2-hexanon was het hoogst in water, zowel onder N₂/O₂-atmosfeer (98 %) als onder CO₂/O₂-atmosfeer (79 %) (rij 1-3). CO₂ heeft een negatieve invloed op de oxidatie van 2-hexanol in water, hetgeen mogelijk verklaard wordt door aanzuring van het reactiemedium als gevolg van koolzuurvorming (H₂CO₃). De oxidatiereactie werd daarentegen niet gepromoot in sterk basisch milieu, aangezien de oplosbaarheid van CO₂ toeneemt, en dus ook koolzuurvorming, waardoor het medium wordt geneutraliseerd.

De oxidatie van 2-hexanol werd eveneens uitgevoerd in methanol, *tert*-butanol en toluen, in deze reactiemedia bleef de opbrengst van 2-hexanon beperkt (rij 4-9). Methanol werd bovendien zelf geoxideerd tot formaldehyde, daarom werd *tert*-butanol eveneens getest. De opbrengsten in toluen zijn wel vergelijkbaar met die gerealiseerd door Anderson *et al.* (2003) (rij 8-9).

3.1.3 Oxidatie van 2-heptylamine

Vervolgens werd de oxidatie van 2-heptylamine met Pt/AC en de potentiële inhibitie van deze reactie onder CO₂-rijke atmosfeer onderzocht. De terugwinning van het amine na reactie wordt weergegeven in tabel 3.2. In water bleek CO₂ alvast een gunstig effect te hebben: terwijl 2-heptylamine onder N₂/O₂-atmosfeer slechts voor 82 % behouden blijft, neemt de terugwinning onder CO₂/O₂-atmosfeer toe tot 99 % (rij 1-2). Het blijft echter onduidelijk of de oxidatie van het amine geïnhibeerd wordt als gevolg van CO₂-protectie of omwille van aanzuring van het reactiemedium (zie 3.1.2).

Tabel 3.1. Oxidatie van 2-hexanol tot 2-hexanon met Pt/AC. ^a

	Atmosfeer	Solvent	Additief	Opbrengst [%]
1	N ₂ + O ₂	H ₂ O	-	98
2	CO ₂ + O ₂	H ₂ O	-	79
3	CO ₂ + O ₂	Waterig NaOH ^b	-	76
4	N ₂ + O ₂	Methanol	-	7
5	CO ₂ + O ₂	Methanol	-	7
6	N ₂ + O ₂	<i>tert</i> -Butanol	-	4
7	CO ₂ + O ₂	<i>tert</i> -Butanol	-	18
8	N ₂ + O ₂	Tolueen	-	22
9	CO ₂ + O ₂	Tolueen	-	16
10	N ₂ + O ₂	Tolueen ^c	DBU ^d	<1
11	CO ₂ + O ₂	Tolueen ^c	DBU ^d	<1
12	CO ₂ + O ₂	Tolueen ^c	DIPEA ^e	2
13	CO ₂ + O ₂	Tolueen ^c	Tripentylamine	6

^a Reactiecondities: 2-hexanol (1 mmol), additief (1 mmol), Pt/AC (1,25 mol% Pt), solvent (2 ml), N₂ of CO₂ (20 bar), O₂ (5 bar), 60 °C, 21 h. ^b 2 M. ^c Reactie bij 90 °C.

^d 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-een. ^e Di-isopropylethylamine.

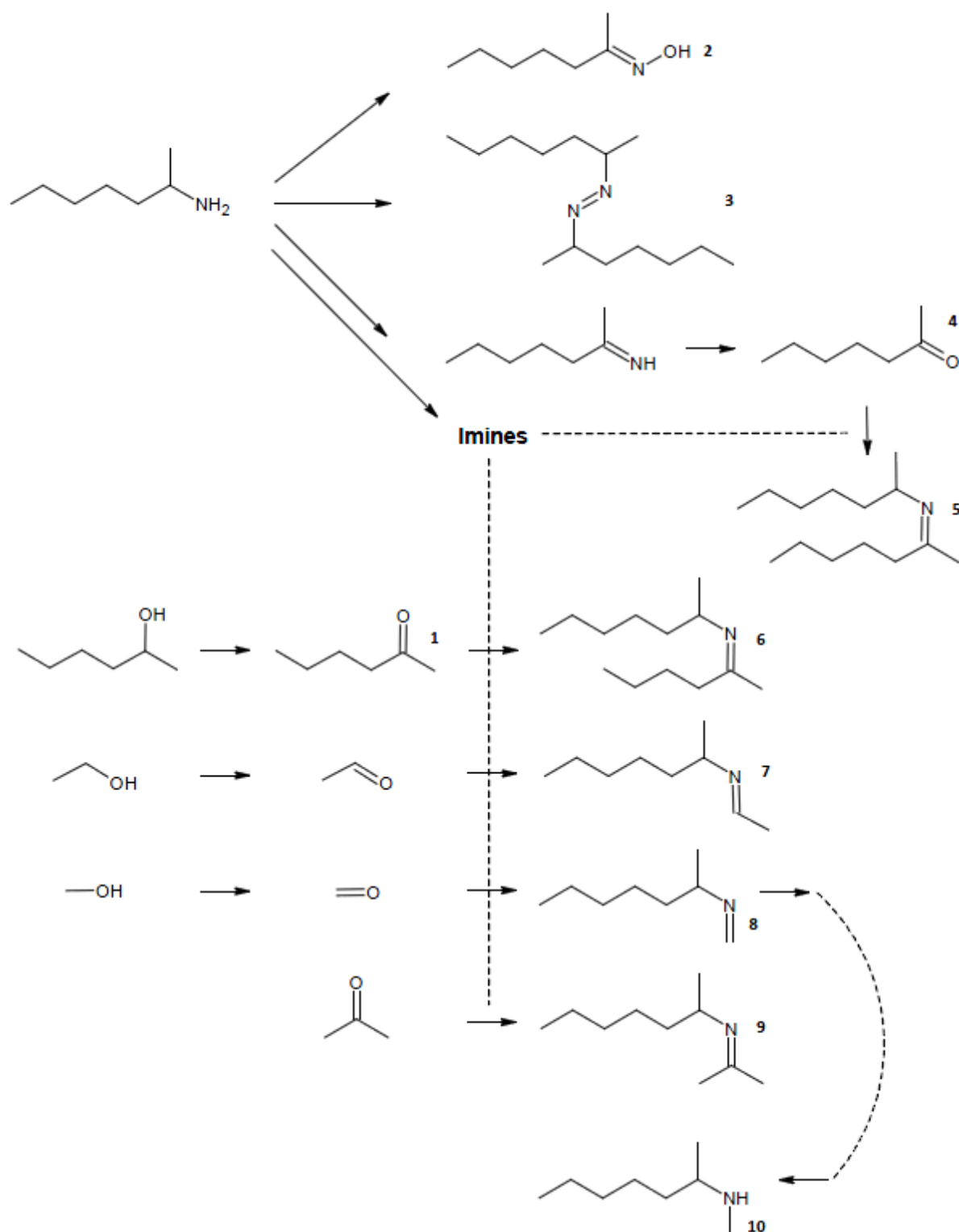
De oxidatie van 2-heptylamine in methanol geeft een beter beeld van de protectiemethode. In tegenstelling tot in water werd bij de oxidatie van 2-hexanol in methanol namelijk geen significant verschil waargenomen bij aanwezigheid van CO₂, al is de opbrengst van 2-hexanon laag (tabel 3.1, rij 4-5). Onder inerte N₂-atmosfeer blijft 2-heptylamine onaangetast, terwijl de conversie toeneemt tot 22 % in aanwezigheid van O₂ (tabel 3.2, rij 3-4). Onder CO₂/O₂-atmosfeer neemt de conversie daarentegen af tot 9 %, hetgeen mogelijk wijst op een beschermend effect van CO₂ (tabel 3.2, rij 5). In organische solventen kan een niet-nucleofiele stikstofbase zoals DBU bijdragen tot stabilisatie van het carbamidezuur via de vorming van een ionenpaar. De additie van DBU in methanol leidde tot 7 % minder omzetting van 2-heptylamine en dus tot een totale terugwinning van 98 % (tabel 3.2, rij 6). Het effect van DBU kan echter ook toegeschreven worden aan deactivatie, zoals blijkt na oxidatie van 2-hexanol in tolueen in aanwezigheid van deze base (tabel 3.1, rij 10-11). Hetzelfde geldt voor meer sterisch gehinderde, tertiaire amines, zoals di-isopropylethylamine (DIPEA) en tripentylamine (tabel 3.1, rij 12-13). In *tert*-butanol en tolueen werd 2-heptylamine nauwelijks geoxideerd, ongeacht de atmosfeer (tabel 3.2, rij 7-12).

Tabel 3.2. Terugwinning van 2-heptylamine tijdens oxidatie met Pt/AC. ^a

	Atmosfeer	Solvent	Additief	Terugwinning [%]
1	N ₂ + O ₂	H ₂ O	-	82
2	CO ₂ + O ₂	H ₂ O	-	99
3	N ₂ ^b	Methanol	-	>99
4	N ₂ + O ₂	Methanol	-	78
5	CO ₂ + O ₂	Methanol	-	91
6	CO ₂ + O ₂	Methanol	DBU ^c	98
7	N ₂ + O ₂	<i>tert</i> -Butanol	-	96
8	CO ₂ + O ₂	<i>tert</i> -Butanol	-	98
9	CO ₂ + O ₂	<i>tert</i> -Butanol	DBU ^c	>99
10	N ₂ + O ₂	Tolueen	-	95
11	CO ₂ + O ₂	Tolueen	-	97
12	CO ₂ + O ₂	Tolueen	DBU ^c	>99

^a Reactiecondities: 2-heptylamine (1 mmol), additief (1 mmol), Pt/AC (1,25 mol% Pt), solvent (2 ml), N₂ of CO₂ (20 bar), O₂ (5 bar), 60 °C, 21 h. ^b 25 bar. ^c 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-een.

Een overzicht van de oxidatieproducten wordt weergegeven in schema 3.2; de gedetailleerde productidentificatie wordt weergegeven in bijlage B.1. 2-Heptylamine wordt omgezet tot onder meer 2-heptanon oxime (**2**), di-(2-heptyl)diazeen (**3**) en 2-heptanon (**4**), dat op zijn beurt in een organisch solvent condenseert met 2-heptylamine tot een ketimine (2-heptanon-*N*-(2-heptyl)imine, **5**). Imines worden eveneens gevormd met acetaldehyde, formaldehyde en aceton (**7**, **8**, **9**), maar worden niet meegerekend bij de totale omzetting van 2-heptylamine, aangezien het amine opnieuw kan worden vrijgezet na hydrolyse. Deze carbonylverbindingen zijn aanwezig als onzuiverheid in de reactor (na reiniging) of worden gevormd als gevolg van solventoxidatie. Bij de reacties in methanol werd ook *N*-methyl-2-heptylamine (**10**) geïdentificeerd, dit is het hydrogenatieproduct van formaldehyde-*N*-(2-heptyl)imine (**8**). Vermoedelijk is Pt zelfs onder oxiderende condities in beperkte mate actief als hydrogenatiekatalysator.



Schema 3.2. Oxidatieproducten van 2-hexanol en 2-heptylamine. 2-Hexanol wordt gedehydrogeneerd tot 2-hexanon. Het amine wordt geoxideerd tot een oxime, een diazo-verbinding en een imine, dat gehydrolyseerd wordt. Daarnaast reageert het amine eveneens met carbonyl-verbindingen tot *N*-gealkyleerde imines.

3.1.4 Selectieve oxidatie van 2-hexanol in aanwezigheid van 2-heptylamine

Tot slot werd de katalytische activiteit van de Pt/AC katalysator nagegaan voor een mengsel van 2-hexanol en 2-heptylamine in verscheidene solventen (tabel 3.3). De terugwinning van 2-heptylamine in een alcohol-amine mengsel volgde dezelfde trends als voor de zuivere component (zie 3.1.3). De oxidatie van 2-hexanol bleek steeds onmogelijk met Pt/AC, ongeacht het solvent of de samenstelling van de atmosfeer. Kortom, de Pt-gebaseerde katalysator werd volledig gedeactiveerd door 2-heptylamine, een afgeleid oxidatieproduct of een niet-nucleofiele stikstofbase.

Het CO₂-gebaseerde protectiesysteem bleek dus niet effectief te zijn onder deze condities. Meerdere factoren dragen bij tot het falen van dit concept. Primaire amines hebben een hoge affiniteit voor Pt, met deactivatie of afscherming van de katalytische sites tot gevolg. Ondanks de hoge CO₂-druk blijft de vorming van het carbamidezuur een evenwichtsreactie, waarop de temperatuur een belangrijke invloed heeft (Peeters *et al.*, 2013). Hoewel de reactie werd uitgevoerd bij 60 °C - een eerder lage temperatuur voor alcohol oxidatie - zal het carbamidezuur snel decomponeren, waardoor de fractie aan vrij amine mogelijk toch voldoende groot is om de Pt sites te bezetten. Water is trouwens weinig gunstig als solvent in dit concept: een sterk basisch milieu is vereist opdat het amine zou beschikken over een vrij elektronenpaar om een nucleofiele aanval uit te voeren op CO₂. Het basisch medium wordt echter geneutraliseerd wanneer CO₂ als een zuur oplost in water.

3.1.5 Screening van andere katalysatoren

Aangezien de protectiemethode met CO₂ niet succesvol bleek in combinatie met Pt/AC, werden eveneens andere commercieel beschikbare en zelf gesynthetiseerde katalysatoren getest voor aerobe alcohol oxidatie.

Ru³⁺/HAP blijkt niet actief te zijn bij 60 °C (tabel C.1, rij 1-2). Daarom werd de temperatuur verhoogd naar 90 °C, wat minder gunstig is voor de carbamidezuurvorming. Bij deze temperatuur wordt 2-hexanol wel omgezet naar 2-hexanon, in toluen zelfs beter dan in water (tabel C.1, rij 3-6), in tegenstelling tot wat eerder werd geobserveerd bij Pt/AC. Naast DBU, DIPEA en tripentylamine, blijkt ook CO₂ de Ru-gebaseerde katalysator te deactiveren (tabel C.1, rij 3-10). In aanwezigheid van 2-heptylamine wordt 2-hexanol nauwelijks omgezet (tabel C.2). Onder CO₂/O₂-atmosfeer wordt dit mede verklaard door de interactie van CO₂ met de katalysator, maar onder N₂/O₂-atmosfeer wordt dit enkel verklaard door de redenen gegeven in 3.1.4. Eerder onderzoek heeft echter aangetoond dat deze Ru³⁺/HAP katalysator ook actief

Tabel 3.3. Oxidatie van 2-hexanol in aanwezigheid van 2-heptylamine met Pt/AC. ^a

	Atmosfeer	Solvent	Additief	Opbrengst	Terugwinning
				2-hexanon [%]	2-heptylamine [%]
1	N ₂ + O ₂	H ₂ O	-	<1	90
2	CO ₂ + O ₂	H ₂ O	-	<1	99
3	N ₂ + O ₂	Methanol	-	<1	84
4	CO ₂ + O ₂	Methanol	-	<1	93
5	CO ₂ + O ₂	Methanol	DBU ^b	<1	99
6	N ₂ + O ₂	<i>tert</i> -Butanol	-	<1	98
7	CO ₂ + O ₂	<i>tert</i> -Butanol	-	<1	99
8	CO ₂ + O ₂	<i>tert</i> -Butanol	DBU ^b	<1	>99
9	N ₂ + O ₂	Tolueen	-	<1	95
10	CO ₂ + O ₂	Tolueen	-	<1	97
11	CO ₂ + O ₂	Tolueen	DBU ^b	<1	>99

^a Reactiecondities: 2-hexanol (1 mmol), 2-heptylamine (1 mmol), additief (1 mmol), Pt/AC (1,25 mol% Pt), solvent (2 ml), N₂ of CO₂ (20 bar), O₂ (5 bar), 60 °C, 21 h. ^b 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

is voor de oxidatie van primaire amines tot nitrillen (Mori *et al.*, 2001). Deactivatie door het amine zelf lijkt dus eerder onwaarschijnlijk, maar gebeurt mogelijk door een oxidatieproduct van 2-heptylamine. Voorts wordt opgemerkt dat 2-heptylamine met Ru³⁺/HAP selectief wordt geoxideerd in aanwezigheid van 2-hexanol: onder N₂/O₂-atmosfeer werd het amine in water voor 20 % omgezet naar 2-heptanon, het hydrolyseproduct van 2-heptylimine (tabel C.2, rij 2).

Commercieel beschikbare katalysatoren, waaronder Pd/C en Ru/C, werden getest voor de oxidatie van 2-hexanol in aanwezigheid van 2-heptylamine onder CO₂/O₂-atmosfeer, maar ook voor deze materialen bleek het CO₂-gebaseerde protectiesysteem geen succesverhaal (tabel C.3).

In tegenstelling tot metalen behorende tot de platinumgroep vertoont Au minder affiniteit voor amines (Anderson *et al.*, 2003; Mallat & Baiker, 2004; Della Pina *et al.*, 2008; Villa *et al.*, 2013). Een heterogene Au/CeO₂ katalysator werd geselecteerd omwille van de katalytische activiteit voor alcohol oxidatie in niet-basisch milieu. Er was onvoldoende materiaal beschikbaar voor karakterisatie, bijgevolg werd een theoretische Au-belading van 1,5 wt% verondersteld (Abad *et al.*, 2006).

Au/CeO₂ blijkt het enige materiaal te zijn dat katalytische activiteit vertoont bij de oxidatie van 2-hexanol in aanwezigheid van 2-heptylamine in water onder N₂/O₂-atmosfeer (tabel 3.4, rij 1). Au is dus inderdaad minder gevoelig aan deactivatie door amines dan Pt, Pd en Ru. Bovendien vertoont Au een selectiviteit in het voordeel van alcohol oxidatie: de opbrengst aan 2-hexanon bedroeg 13 %, terwijl slechts 7 % van het amine werd omgezet. CO₂ heeft ook in dit geval een negatieve invloed op de katalytische activiteit (tabel 3.4, rij 2) en in toluen is Au/CeO₂ niet langer actief voor alcohol oxidatie (tabel 3.4, rij 3-4). Literatuurgegevens tonen aan dat de intrinsieke preferentie van Au-gebaseerde katalysatoren voor alcohol oxidatie verder reikt (Biella *et al.*, 2002; Kegnæs *et al.*, 2010). Ze zouden dus kunnen worden toegepast voor selectieve alcohol oxidatie in aanwezigheid van amines, zonder bijkomende beschermingsstrategie. Verder onderzoek moet uitwijzen of dit mogelijk is op intermoleculair (alcohol - amine) en intramoleculair (amino-alcohol) niveau, en uiteindelijk bij L-serine en L-threonine.

Tabel 3.4. Oxidatie van 2-hexanol in aanwezigheid van 2-heptylamine met Au/CeO₂.^a

	Atmosfeer	Solvent	Opbrengst 2-hexanon [%]	Terugwinning 2-heptylamine [%]
1	N ₂ + O ₂	H ₂ O	13	93
2	CO ₂ + O ₂	H ₂ O	2	99
3	N ₂ + O ₂	Tolueen	<1	98
4	CO ₂ + O ₂	Tolueen	<1	94

^a Reactiecondities: 2-hexanol (1 mmol), 2-heptylamine (1 mmol), Au/CeO₂ (1,25 mol% Au), solvent (2 ml), N₂ of CO₂ (20 bar), O₂ (5 bar), 90 °C, 21 h.

3.1.6 Besluit

Het eerste deel van het onderzoekswerk had betrekking op de selectieve oxidatie van alcoholen in aanwezigheid van amines, een ander type functionele groep dat eveneens vatbaar is voor oxidatie. In een modelsysteem met 2-hexanol en 2-heptylamine werd getracht om een concept uit te werken waarbij CO₂ werd ingezet om de reactiviteit van het primaire amine te verminderen, opdat het alcohol selectief geoxideerd zou worden. De beschermingsstrategie met CO₂ vereist een lage temperatuur om primaire amines met CO₂ te laten reageren tot een niet-reactief carbamidezuur. Bovendien moet het amine nucleofiele eigenschappen vertonen, en dus gedeprotoneerd zijn, opdat het zou kunnen aanvallen op CO₂. Tot nog toe bleek dergelijk concept niet verenigbaar met de vereisten voor katalytische aerobe alcohol oxidatie.

Pt/AC bleek 2-hexanol vlot te oxideren naar 2-hexanon in water onder N_2/O_2 -atmosfeer bij $60^\circ C$. In het mengsel met 2-heptylamine onder CO_2/O_2 -atmosfeer is de katalysator niet langer actief voor deze oxidatiereactie. Het protectiesysteem op basis van CO_2 wordt teniet gedaan omwille van verscheidene redenen. Bij deze temperatuur treedt al snel decompositie van het carbamidezuur op, waardoor de Pt-gebaseerde katalysator mogelijk wordt gedeactiveerd door het amine of een afgeleid oxidatieproduct. Hoewel water het solvent bij uitstek is voor het finale doel van dit onderzoek - selectieve alcohol oxidatie in L-serine en L-threonine - leidt CO_2 tot aanzuring van een basisch medium en zal het amine bijgevolg nog nauwelijks een nucleofiel karakter vertonen. In andere solventen verliep de oxidatie van 2-hexanol minder vlot en niet-nucleofiele stikstofbasen, die bijdragen tot de stabilisatie van het carbamidezuurafgeleide van 2-heptylamine, zorgden eveneens voor deactivatie van de katalysator. Dezelfde problemen treden op bij katalysatoren met Pd of Ru als actief element. In het onderzoek van Peeters *et al.* (2013) bleek dit beschermingssysteem wel uiterst geschikt bij de base-gekatalyseerde aza-Michael additie. In tegenstelling tot alcohol oxidatie verliep deze reactie bij kamertemperatuur, in een organisch solvent en in afwezigheid van een metaalkatalysator.

Au/ CeO_2 vertoont daarentegen als enige geteste materiaal een intrinsieke voorkeur voor oxidatie van alcoholen ten opzichte van amines. Au-gebaseerde katalysatoren bieden dus perspectieven tot selectieve oxidatie van alcoholen in amino-alcoholen en aminozuren zonder de noodzaak aan een voorafgaande beschermingsstrategie. Ondanks deze opbouwende waarnemingen werd het onderzoekswerk voornamelijk georiënteerd naar de oxidatieve decarboxylatie van aminozuren tot nitrillen. Belangrijke argumenten voor deze keuze vloeien niet alleen voort uit literatuurgegevens, maar ook uit de observatie dat 2-heptylamine selectief werd geoxideerd in aanwezigheid van 2-hexanol met een Ru-gebaseerde katalysator; 2-heptanon werd gevormd na hydrolyse van het intermediaire 2-heptylimine.

3.2 Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren

3.2.1 Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine

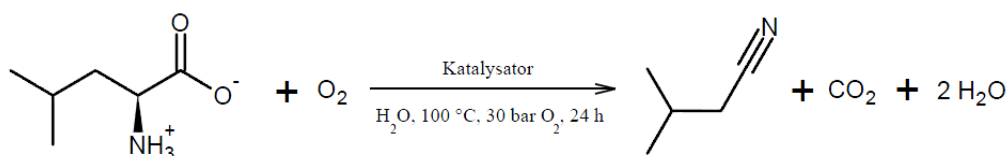
Tijdens de oxidatieve decarboxylatie van aminozuren wordt de aminegroep geoxideerd tot een nitril, hierbij wordt eveneens CO_2 geëlimineerd. De oxidatieve decarboxylatie van L-leucine tot isovaleronitril werd geselecteerd als modelreactie voor de ontwikkeling van een geschikt katalytisch systeem (tabel 3.5). Een ruwe basisset aan condities werd opgesteld uitgaande van literatuurgegevens: de reactie werd uitgevoerd in water bij $100^\circ C$ in een drukreactor (Zhang *et al.*, 2010). Aangezien de oplosbaarheid van O_2 in water afneemt bij stijgende temperatuur,

werd een hoge zuurstofdruk (30 bar) aangelegd opdat de beschikbaarheid van O₂ in oplossing niet limiterend zou zijn. De waterige stalen werden hoofdzakelijk geanalyseerd via GC-MS en ¹H-NMR. Aangezien isovaleronitril slechts matig oplosbaar is in water, werd geopteerd om een organisch gedeutereerd solvent, bij voorkeur methanol-d₄, toe te voegen om de homogeniteit van het reactiemengsel te verzekeren.

3.2.1.1 Screening van katalysatoren

In afwezigheid van een katalysator bleek het niet mogelijk om de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine te realiseren (tabel 3.5, rij 1). Daarom werden verscheidene katalysatoren gescreend voor deze modelreactie (tabel 3.5). De literatuur omtrent selectieve aerobe oxidatie van primaire amines tot nitrillen wordt voornamelijk beheerst door Ru-gebaseerde heterogene katalysatoren. Daarom werden eerst RuCl₃, dat steevast als precursor voor heterogene katalysatoren wordt aangewend, en Ru(acac)₃ getest als homogene katalysatoren (rij 2-5). Chloridezouten van metalen met vergelijkbare chemische eigenschappen, zoals Fe, of metalen die primaire amines oxideren tot imines, zoals Ir, werden ook meegenomen in deze screeningsfase (rij 6-8). De katalytische activiteit bleek uiteindelijk voorbehouden te zijn voor Ru-species. Na 24 h reactie werd het aminozuur nagenoeg volledig omgezet, met een goede selectiviteit (tot 88 %) naar isovaleronitril (rij 3-5). Dit resultaat werd bereikt in zowel basisch als neutraal milieu, hoewel in neutraal milieu een zwarte, vermoedelijk RuO₂ neerslag werd gevormd. Deze waarneming deed zich ook voor in zuur milieu, waar bovendien een sterk verlaagde activiteit werd genoteerd (rij 2). De coördinatie van het amine met Ru, of de initiële dehydrogenatie van het amine, verloopt waarschijnlijk moeilijk onder deze condities (zie 3.2.3, schema 3.4). Fe- en Ir-zouten bleken daarentegen niet actief voor oxidatieve decarboxylatie. In basisch milieu werd een oranje Fe(OH)₃ neerslag waargenomen; bij Ir werd een oranje neerslag gevormd in zuur milieu.

Ru-gebaseerde heterogene katalysatoren, waaronder de geïmmobiliseerde Ru-hydroxides die gekend zijn voor oxidatie van primaire amines tot nitrillen (Yamaguchi & Mizuno, 2002), zijn bijgevolg potentiële katalysatoren voor oxidatieve decarboxylatie en werden daarom getest voor de modelreactie (rij 9-19). De Ru(OH)_x-gebaseerde katalysatoren werden gesynthetiseerd via precipitatie-depositie in basisch milieu (*pH* 13), met γ -Al₂O₃ als drager werd de synthese eveneens uitgevoerd bij *pH* 10. Hoewel de materialen via dezelfde procedure werden gesynthetiseerd, bleek de Ru-belading te variëren tussen 1,99 en 2,79 wt % (zie 3.2.1.4). Aangezien de materiaalkarakterisatie pas achteraf werd uitgevoerd, waaronder analyse van de elementaire samenstelling, wordt de exacte Ru/L-leucine-verhouding aangegeven in tabel 3.5. Ru³⁺ uitgewisseld in de structuur van hydroxyapatiet (Ru³⁺/HAP), alsook Ru(OH)_x geïmmobiliseerd op γ -Al₂O₃ en de

Tabel 3.5. Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine tot isovaleronitril. ^a

	Katalysator	Me/Leu ^b [mol%]	Conversie [%]	Selectiviteit [%]
1	-	-	<1	-
2	RuCl ₃ ^c	5,33	66	83
3	RuCl ₃	4,85	>99	78
4	RuCl ₃ ^d	5,41	>99	75
5	Ru(acac) ₃ ^f	5,30	94	88
6	FeCl ₃ ^c	5,04	n.r.	n.r.
7	FeCl ₃ ^d	5,07	n.r.	n.r.
8	IrCl ₃ ^c	5,12	n.r.	n.r.
9	Ru ³⁺ /HAP (5 wt%)	5,11	24	79
10	Ru ³⁺ /HAP (2 wt%)	5,03	>99	76
11	Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ (pH 13)	5,05	>99	78
12	Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ (pH 10)	5,44	>99	79
13	Ru(OH) _x /HAP	7,01	>99	80
14	Ru(OH) _x /ZrO ₂	5,88	>99	69
15	Ru(OH) _x /MgAl-LDH	6,88	>99	40
16	Ru(OH) _x /TiO ₂	4,93	88	78
17	Ru(OH) _x /CeO ₂	6,51	68	82
18	Ru(OH) _x /Co ₃ O ₄	6,13	55	84
19	Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ (pH 10) ^e	4,69	>99	76
20	γ-Al ₂ O ₃	-	<1	-
21	Ru/C	4,97	>99	14 ^g
22	MnO ₂	52,26	n.r.	n.r.

^a Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), water (2 ml), O₂ (30 bar), 100 °C, 24 h. n.r. = geen reactie. ^b Metaal/L-leucine-verhouding. Reactiemedium bij pH 4^c, 10^d, 13^e. ^f acac = acetyl-acetonaat. ^g Isobutaanzuur is het voornaamste product (80%).

hydroxyapatiet (HAP) drager kunnen als succesvolle en zelfs vergelijkbare katalysatoren worden beschouwd: L-leucine werd volledig omgezet na 24 h met 80 % selectiviteit naar isovaleronitril (rij 10-13). Bij Ru(OH)_x/HAP wordt opgemerkt dat de Ru/L-leucine-verhouding significant hoger was vergeleken met andere actieve katalysatoren (7 versus 5 mol %). Hoewel L-leucine

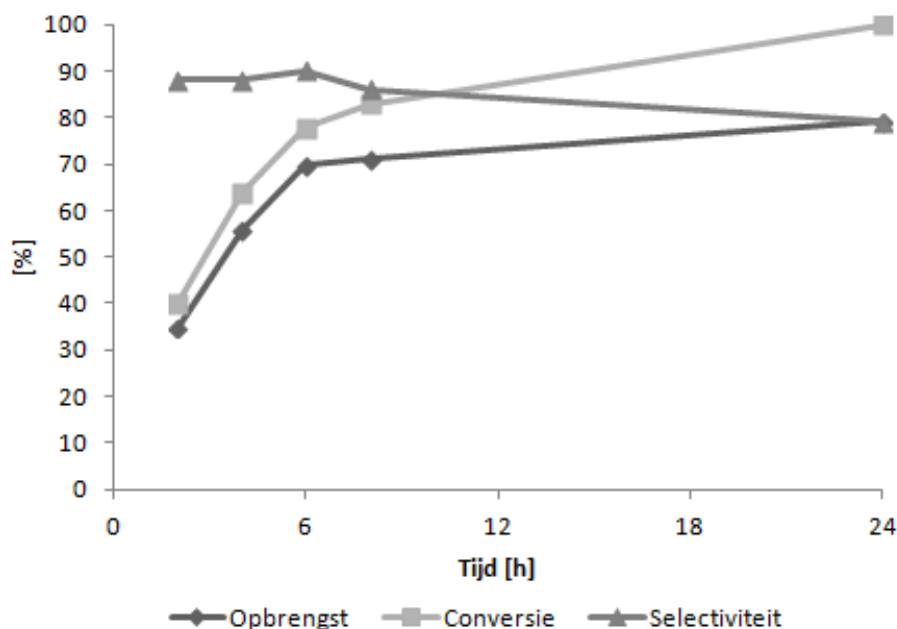
eveneens met maximale conversie werd omgezet in aanwezigheid van $\text{Ru}(\text{OH})_x$ geïmmobiliseerd op andere dragermaterialen (ZrO_2 , (MgAl) gelaagd dubbelhydroxide (LDH)), is isovaleronitril in aanwezigheid van deze katalysatoren minder stabiel, met een lagere selectiviteit tot gevolg (40-69 %, rij 14-15). Wanneer katalysatoren met TiO_2 , CeO_2 en Co_3O_4 als dragermateriaal werden getest, bleef de omzetting van L-leucine beperkt (rij 16-18). Voorgaande bevindingen suggereren dat het dragermateriaal een invloed heeft op de katalytische activiteit enerzijds en de vorming van nevenproducten anderzijds (zie 3.2.1.2). De aanwezigheid van Ru in het materiaal blijkt cruciaal voor de katalytische activiteit, want isovaleronitril werd niet gevormd in aanwezigheid van het $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ dragermateriaal (rij 20).

Naast de heterogene katalysatoren gebaseerd op ionisch Ru, werd ook metallisch Ru op C getest voor de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine (rij 21). Hoewel de conversie van het aminozuur volledig was, bleek de selectiviteit naar isovaleronitril zeer laag (14 %); isobutaanzuur werd daarentegen gevormd met een selectiviteit van 80 %. Andere materialen werden eveneens geëvalueerd op hun activiteit. Hoewel MnO_2 eerder al succesvol werd ingezet voor ammoxidatie van primaire alcoholen tot nitrillen en voor dehydrogenatie van primaire amines tot nitrillen (Ishida *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2012), bleek het niet actief te zijn voor oxidatieve decarboxylatie (rij 22). Tot slot wordt hier nog opgemerkt dat de activiteit van $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$ drastisch afnam wanneer de Ru-belading van de katalysator werd verhoogd tot 5 wt% (rij 9). Dit effect werd eveneens waargenomen door Wuyts *et al.* (2003) bij de racemisatie van alcoholen en door Peeters *et al.* (2014) bij de aminatie van alifatische alcoholen tot *N*-gealkyleerde amines. Het optimum in de katalytische activiteit bij een materiaal met 2 wt% Ru werd in deze gevallen toegeschreven aan een optimale balans tussen het aantal Ru sites en de hoeveelheid basische sites op het dragermateriaal. De basiciteit van de dragermaterialen voor $\text{Ru}(\text{OH})_x$ heeft dus ook bij oxidatieve decarboxylatie van aminozuren een invloed op de katalytische activiteit.

3.2.1.2 Selectiviteit en onderzoek in functie van de tijd

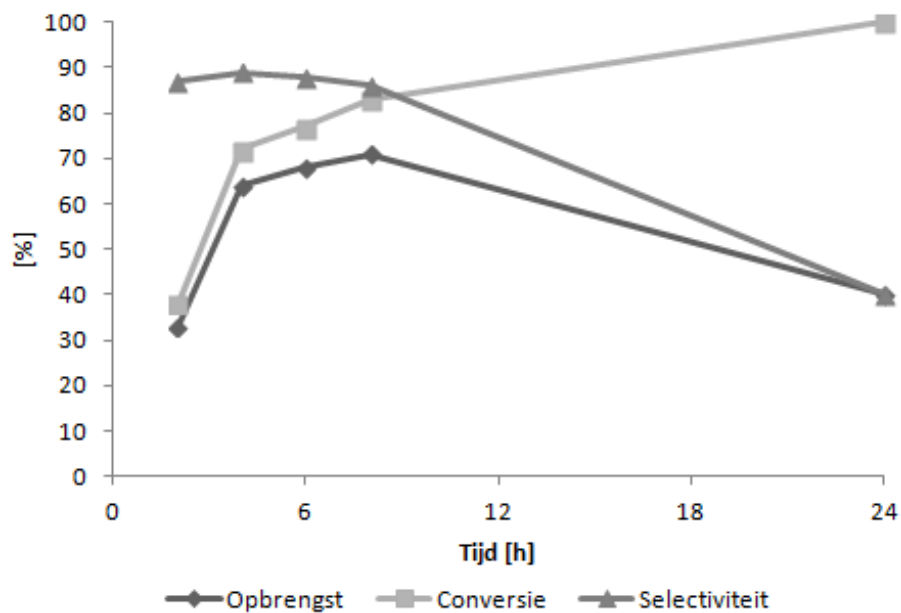
Het verloop van de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine in functie van de tijd werd onderzocht voor de meest performante katalysatoren: $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (*pH* 10 en 13) en $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$; alsook voor $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{MgAl-LDH}$ (figuren 3.1, D.1, D.2 en 3.2). Voor elk van deze materialen bedroeg de conversie 60-70 % na 4 h. Alle significante signalen in het $^1\text{H-NMR}$ spectrum kunnen op dat moment worden toegewezen aan L-leucine of isovaleronitril (figuur 3.3). Na 24 h nam de conversie in alle gevallen toe tot 100 %, maar de selectiviteit nam af naarmate de reactie vorderde. Voor $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (*pH* 10 en 13) en $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$ daalde de selectiviteit van 90 naar 80 %, maar door de toename van de conversie was voor deze katalysatoren de nitril-opbrengst maximaal

na 24 h (figuren 3.1, D.1 en D.2). Bij MgAl-LDH als drager is dit effect veel drastischer: de selectiviteit daalde tot 40% en de opbrengst bereikte een maximum na 8 h (figuur 3.2). De daling van de selectiviteit in functie van de tijd wijst op consecutieve nevenreacties, waarbij het dragermateriaal een belangrijke rol lijkt te spelen.

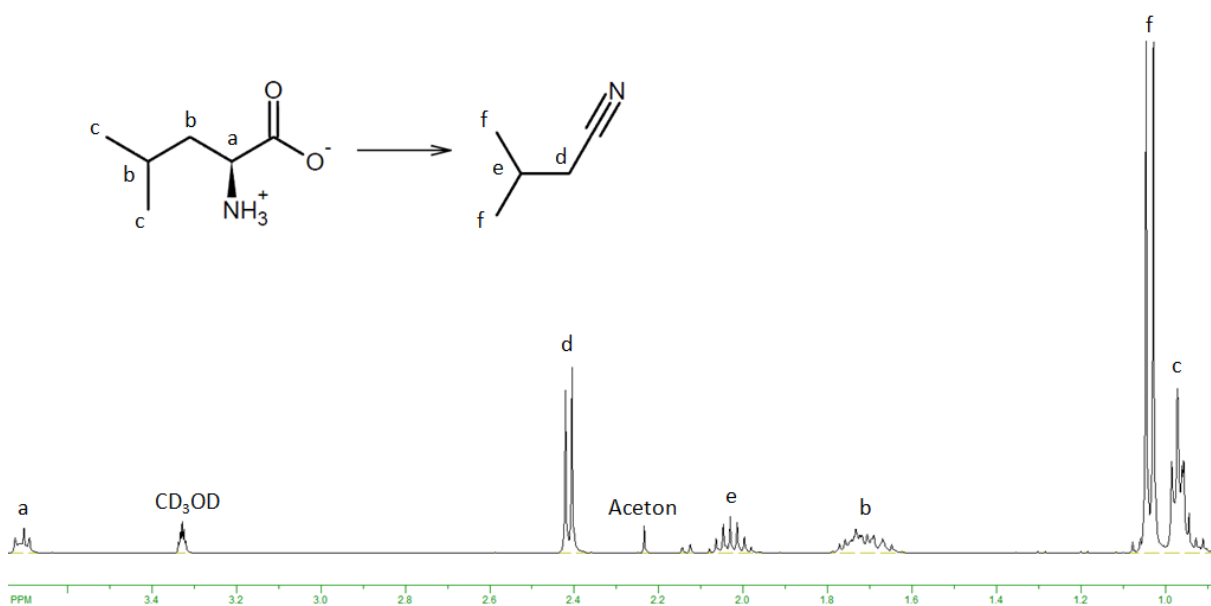


Figuur 3.1. Oxidatieve decarboxylatie in functie van de tijd voor $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10). Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10, 5 mol% Ru), water (2 ml), O_2 (30 bar), 100°C .

In het $^1\text{H-NMR}$ spectrum van de modelreactie na 24 h kon het belangrijkste nevenproduct geïdentificeerd worden als isovaleramide (figuur 3.4, bijlage B.2). In een eerste hypothese wordt isovaleramide gevormd via base-gekatalyzeerde hydratatie van isovaleronitril. Basische sites op het dragermateriaal zouden dan verantwoordelijk zijn voor deze nevenreactie. Om deze hypothese te onderzoeken werd valeronitril onderworpen aan identieke reactiecondities als L-leucine (tabel 3.6). In afwezigheid van een Ru(OH)_x -katalysator of met al dan niet basisch behandelde dragermaterialen ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, MgAl-LDH), trad de vorming van valeramide niet of nauwelijks op (rij 1-5). Met RuCl_3 werd daarentegen een vergelijkbare hoeveelheid amide gevormd als bij $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (rij 6-7). Deze resultaten ontkrachten voorgaande hypothese: de Ru-species zijn eveneens verantwoordelijk voor de vorming van het amide, zoals ook werd gerapporteerd door Yamaguchi *et al.* (2004). De onveranderde selectiviteit van de reactie in sterk basisch milieu geeft inderdaad aan dat de nevenreactie niet door base gekatalyzeerd wordt (tabel 3.5, rij 4 en 19). Bijgevolg kan de selectiviteit van deze reactie moeilijk verhoogd worden via de keuze van het dragermateriaal. Hoewel, de lagere selectiviteit bij Ru(OH)_x op MgAl-LDH toont toch aan

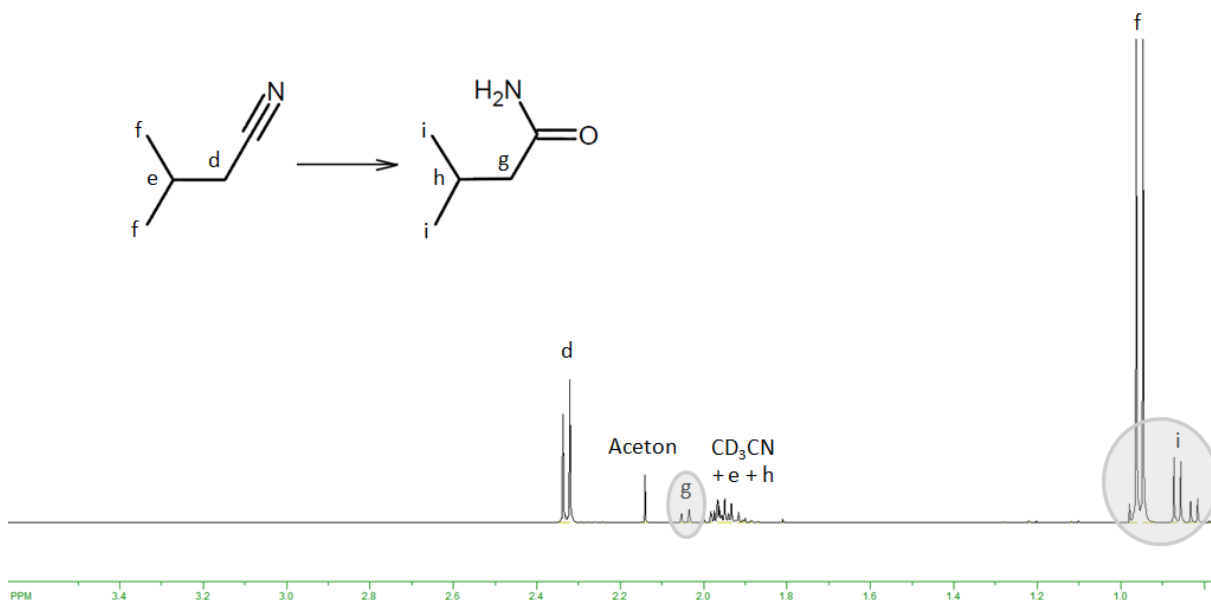


Figuur 3.2. Oxidatieve decarboxylatie in functie van de tijd voor $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{MgAl-LDH}$. Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{MgAl-LDH}$ (7 mol% Ru), water (2 ml), O_2 (30 bar), 100°C .



Figuur 3.3. $^1\text{H-NMR}$ spectrum van het reactiemengsel van de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine tot isovaleronitril na 4 h. Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10, 5 mol% Ru), water (2 ml), O_2 (30 bar), 100°C . CD_3OD werd toegevoegd als gedeuteerd orgaanisch solvent en aceton is aanwezig als onzuiverheid na reiniging van de reactor.

dat er een interactie bestaat tussen Ru en het dragermateriaal, die bovendien bepalend is voor de selectiviteit van deze reactie (figuur 3.5). Een hypothetisch scenario veronderstelt dat het nitril vatbaar wordt voor een nucleofiele aanval bij coördinatie met Ru, dat zich aan het oppervlak van een sterk basische LDH drager bevindt, waar lokaal nucleofiele hydroxide-ionen worden aangeboden.

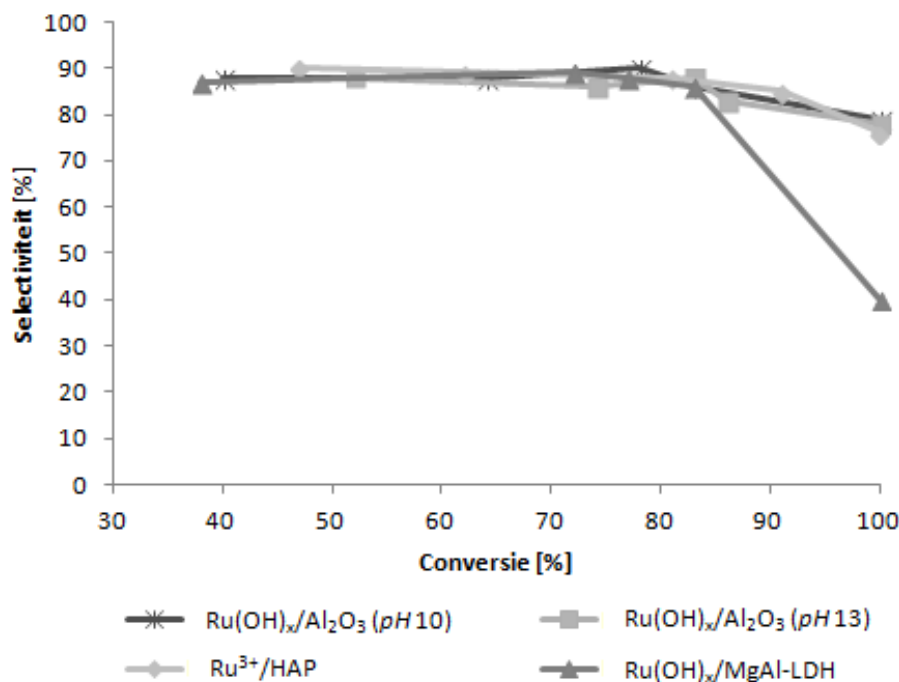


Figuur 3.4. $^1\text{H-NMR}$ spectrum van het reactiemengsel van de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine tot isovaleronitril na 24 h. Hydratatie van isovaleronitril tot isovaleramide treedt op als nevenreactie. Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10, 5 mol% Ru), water (2 ml), O_2 (30 bar), 100°C . CD_3CN werd toegevoegd als gedeutereerd organisch solvent en aceton is aanwezig als onzuiverheid na reiniging van de reactor.

Tabel 3.6. Hydratatie van valeronitril tot valeramide. ^a

	Katalysator	Conversie [%]	Selectiviteit [%]
1	-	5	>99
2	$\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$	<1	-
3	MgAl-LDH	<1	-
4	$\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ^b	<1	-
5	MgAl-LDH ^b	3	>99
6	$\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ ^c	37	>99
7	RuCl_3 ^c	41	>99

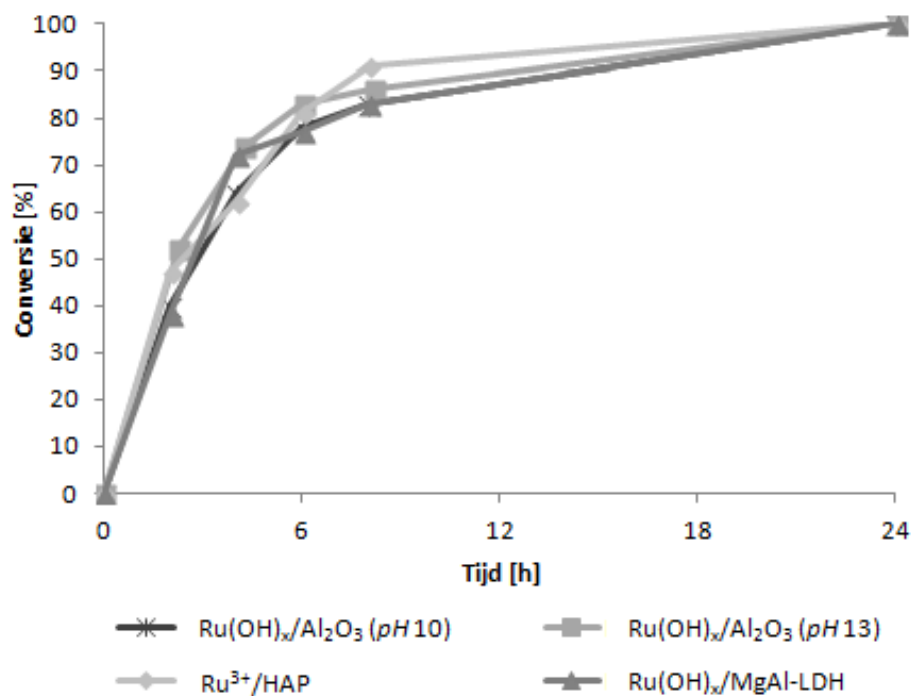
^a Reactiecondities: valeronitril (0,2 mmol), water (2 ml), pH indien nodig gecorrigeerd naar 7, O_2 (30 bar), 100°C , 24 h. ^b Basisch behandeld. ^c 5 mol% Ru.



Figuur 3.5. Selectiviteit in functie van conversie voor de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine met $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10, 13), $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$ en $\text{Ru(OH)}_x/\text{MgAl-LDH}$. Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (5 mol% Ru), $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$ (5 mol% Ru), $\text{Ru(OH)}_x/\text{MgAl-LDH}$ (7 mol% Ru), water (2 ml), O_2 (30 bar), 100°C .

Uit figuur 3.6 blijkt dat $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10, 13), $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$ en $\text{Ru(OH)}_x/\text{MgAl-LDH}$ nauwelijks verschillen in activiteit. Toch zijn er katalysatoren die minder actief zijn, want bij Ru(OH)_x geïmmobiliseerd op TiO_2 , CeO_2 en Co_3O_4 werd na 24 h geen volledige omzetting van L-leucine gerealiseerd (tabel 3.5, rij 16-18). Deze tegenstelling suggereert dat een minimum aan basische sites op het dragermateriaal nodig is voor voldoende activiteit, aangezien ook bij RuCl_3 de reactie bij pH 4 geen volledige conversie bereikt, terwijl dit bij pH 7 wel het geval is (tabel 3.5, rij 2-3). Deze minimale basiciteit kan nodig zijn voor deprotonatie van de aminegroep om coördinatie met Ru mogelijk te maken of voor deprotonatie bij het inzetten van de dehydrogenatie (zie 3.2.3, schema 3.4).

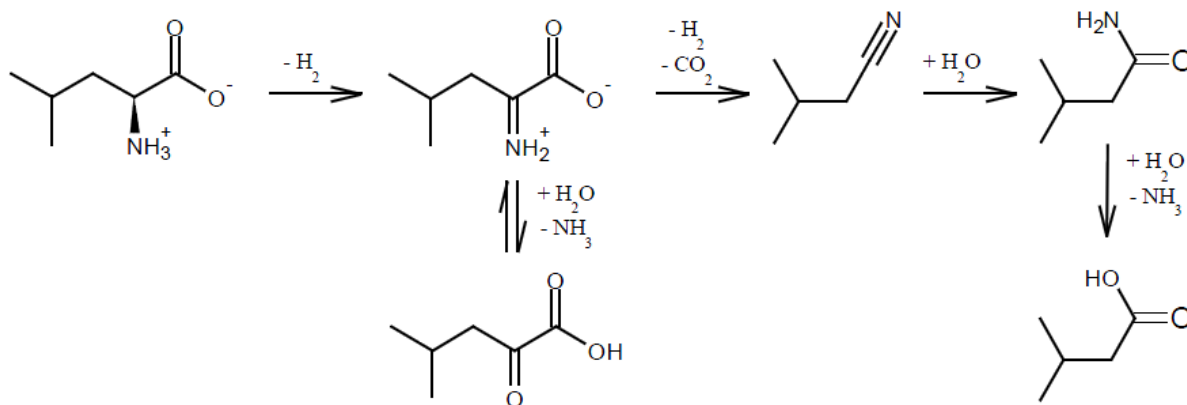
Vervolgens wordt het $^1\text{H-NMR}$ spectrum van de modelreactie na 24 h in meer detail bekeken rond 0,9 ppm (figuur 3.4: omcirkelde signalen rechts). Naast de twee duidelijke doubletten van de methylprotonen ($-\text{CH}_3$) van isovaleronitril en isovaleramide, zijn nog twee kleine doubletten aanwezig. Het eerste, *downfield* verschoven ten opzichte van isovaleronitril, overlapt nog deels en wordt toegeschreven aan isovaleriaanzuur, het hydrolyseproduct van isovaleramide. Het tweede doublet, *upfield* verschoven ten opzichte van isovaleramide, is vermoedelijk afkomstig van het α -ketozuur en wordt gevormd via hydrolyse van het intermediaire iminozuur (schema 3.3). Een



Figuur 3.6. Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine in functie van de tijd voor Ru(OH)_x/Al₂O₃ (*pH* 10, 13), Ru³⁺/HAP en Ru(OH)_x/MgAl-LDH. Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), Ru(OH)_x/Al₂O₃ (5 mol% Ru), Ru³⁺/HAP (5 mol% Ru), Ru(OH)_x/MgAl-LDH (7 mol% Ru), water (2 ml), O₂ (30 bar), 100 °C.

extra argument hiervoor volgt uit de oxidatieve decarboxylatie van D-norleucine tot valeronitril. Een equivalent *upfield* signaal wordt waargenomen, dat niet aanwezig is wanneer valeronitril rechtstreeks aan dezelfde reactiecondities wordt onderworpen. Dit signaal in het ¹H-NMR spectrum wordt dus mogelijk toegeschreven aan een intermediair van de oxidatieve decarboxylatie. De concentratie van het carboxylzuur en het α-ketozuur is echter te laag voor een accurate identificatie via ¹H-NMR. Bovendien werd de meting uitgevoerd in water, waardoor de uitwisselbare protonen van -COOH en -CO-COOH niet zichtbaar zijn. Het reactienetwerk bij de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine wordt samengevat in schema 3.3.

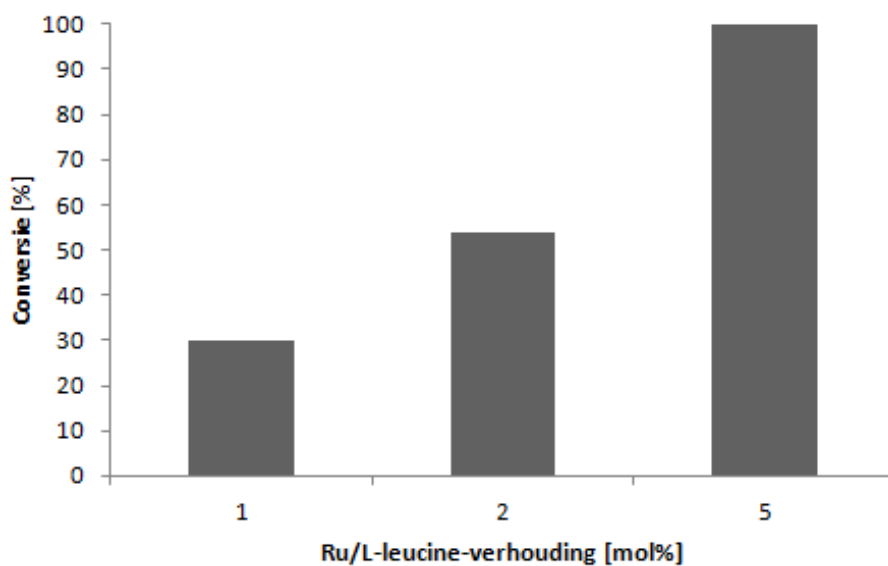
Tot slot verschillen Ru(OH)_x/Al₂O₃ gesynthetiseerd bij *pH* 10 en 13 noch in selectiviteit, noch in activiteit (figuren 3.5 en 3.6); eventuele verschillen werden dus weggewerkt tijdens het wassen van de materialen. Omwille van volledige conversie na 24 h, goede selectiviteit (79 %) en synthese bij mildere *pH* condities, werd Ru(OH)_x/Al₂O₃ (*pH* 10) geselecteerd voor verder onderzoek.



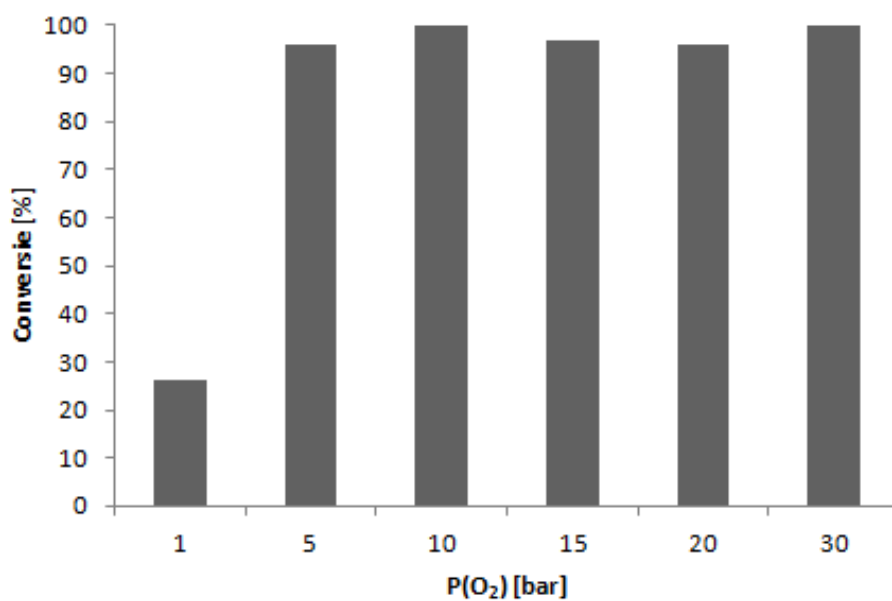
Schema 3.3. Reactienetwerk bij de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine tot isovaleronitril. De oxidatieve decarboxylatie verloopt in twee stappen, waarbij het intermediaire iminozuur kan gehydrolyseerd worden tot een α -ketozuur. Hydratatie van het nitril leidt tot isovaleramide, dat op zijn beurt gehydrolyseerd kan worden tot isovaleriaanzuur.

3.2.1.3 Variatie van de reactiecondities

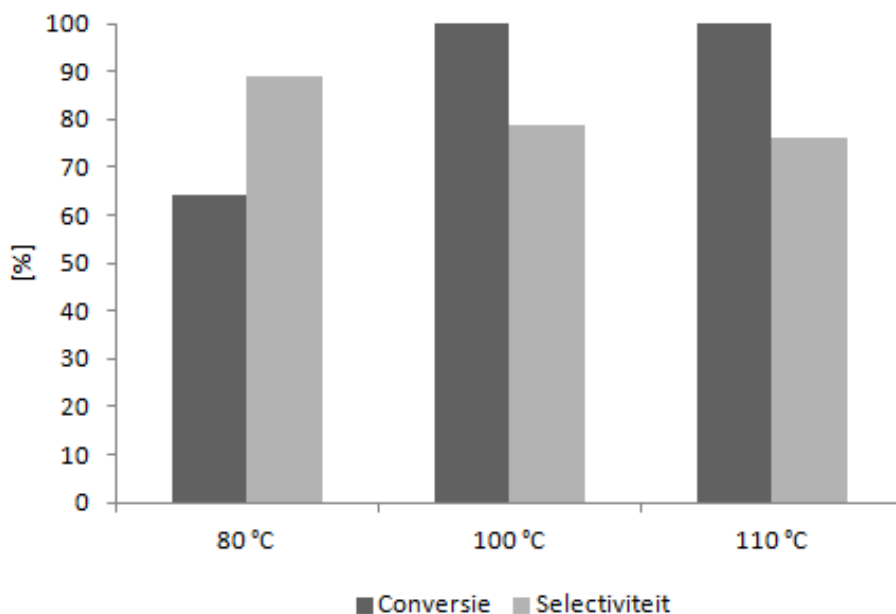
De oxidatieve decarboxylatie van L-leucine tot isovaleronitril met $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10) werd verder onderzocht. Ten eerste blijkt dat voldoende katalysator moet worden toegevoegd, een Ru/L-leucine-verhouding van 5 mol% was noodzakelijk om binnen 24 h volledige conversie te realiseren (figuur 3.7). Vervolgens werd het effect van de O_2 -druk in de reactor nagegaan (figuur 3.8). Initieel werd een hoge druk (30 bar) aangelegd opdat de aanvoer van O_2 naar het katalysatoroppervlak in water niet limiterend zou zijn. Een druk van 5 bar blijkt reeds voldoende om hetzelfde resultaat te bekomen. Tot slot werd de reactie eveneens uitgevoerd bij andere temperaturen dan 100°C (figuur 3.9). Bij 80°C vertoont de katalysator een lagere activiteit, hetgeen bleek uit de onvolledige conversie van L-leucine na 24 h (64%). Bij 110°C werd wel volledige conversie bereikt en de selectiviteit naar isovaleronitril nam nauwelijks af (76% versus 79%). De katalysator vertoont bovendien een hogere activiteit bij 110°C : na 6 h werd L-leucine reeds voor 95% omgezet met een vergelijkbare selectiviteit als bij 100°C na 24 h (83%). Het effect van een verdere temperatuursverhoging werd niet nagegaan, aangezien competitieve nevenreacties zoals nitril hydratatie dan meer bevoordeeld zouden worden, met verlaging van de selectiviteit tot gevolg (Mori *et al.*, 2001; Kim *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2010).



Figuur 3.7. Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine in functie van de Ru/L-leucine-verhouding. Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10), water (2 ml), O_2 (30 bar), 100°C , 24 h.



Figuur 3.8. Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine in functie van de O_2 -druk. Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10, 5 mol% Ru), water (2 ml), 100°C , 24 h.



Figuur 3.9. Oxidatieve decarboxylatie van L-leucine in functie van de temperatuur. Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), Ru(OH)_x/Al₂O₃ (pH 10, 5 mol% Ru), water (2 ml), O₂ (30 bar), 24 h.

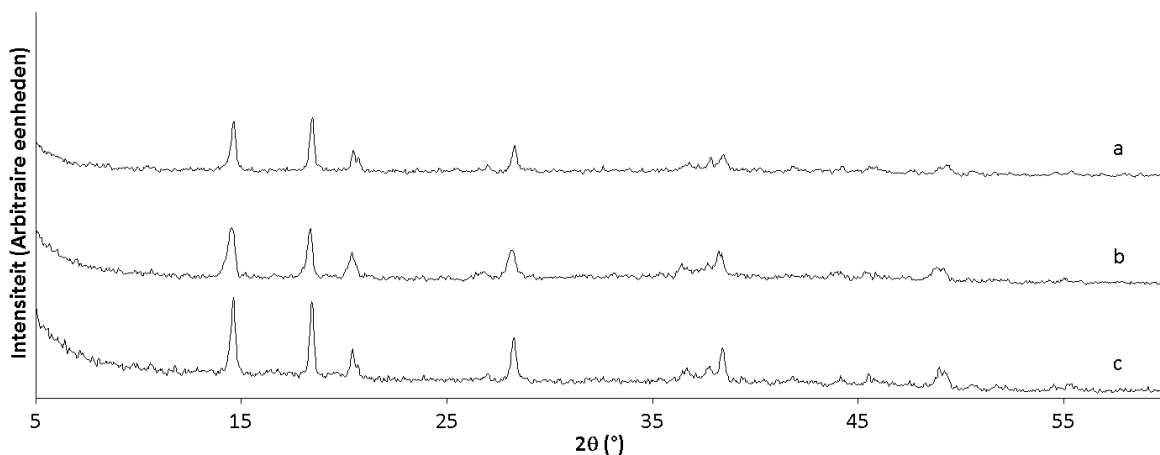
3.2.1.4 Karakterisatie van de katalysatoren

De synthese van de dragermaterialen, MgAl-LDH en HAP, werd geverifieerd door het X-stralen diffractogram te vergelijken met literatuurdata. De diffractogrammen in figuren D.3 en D.4 vertonen sterke gelijkenissen met de data gepresenteerd door respectievelijk Sels *et al.* (1999) en Wuyts *et al.* (2003). Bovendien werd de Ca/P-verhouding in HAP bepaald via ICP-AES, de berekende verhouding (1,58) is vergelijkbaar met de theoretische (1,67; Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂).

De X-stralen diffractogrammen van de Ru-gebaseerde materialen tonen aan dat de dragermaterialen intact gebleven zijn gedurende de syntheseprocedure (figuren 3.10 en D.3 tot D.8). De Ru-belading van de katalysatoren werd bepaald via ICP-AES (tabel 3.7).

Ru(OH)_x/Al₂O₃ (pH 10) werd geselecteerd om de oxidatieve decarboxylatie verder te onderzoeken, daarom werd deze katalysator eveneens verder gekarakteriseerd. Via N₂-fysisorptie werd met de Brunauer-Emmett-Teller (BET) vergelijking een specifiek oppervlak van 144 m²/g berekend, nagenoeg hetzelfde als voor het γ-Al₂O₃ dragermateriaal (139 m²/g). De adsorptie-desorptie isothermen zijn karakteristiek voor een mesoporeus materiaal (figuur D.9). Met rasterlektronenmicroscopie (SEM) kon geen duidelijke morfologie opgemerkt worden (figuur D.10). Via energie-dispersieve X-stralen spectroscopie (EDX) werd een gemiddelde Ru-belading van 3,61 wt% bepaald aan het oppervlak, deze metingen zijn complementair met de bepaling van de globale Ru-belading via ICP-AES. In figuur D.11 wordt een EDX-spectrum weergegeven als voorbeeld, de Ru-belading werd berekend op basis van de verhouding van de geïntegreerde piek-

oppervlaktes van Ru en Al. Deze analyse werd uitgevoerd voor acht verschillende plaatsen op het materiaal, waaruit volgde dat Ru heterogeen verdeeld is (1-6 wt% Ru).



Figuur 3.10. X-stralen diffractogram van γ -Al₂O₃ (a), Ru(OH)_x/Al₂O₃ (*pH* 10, b) en Ru(OH)_x/Al₂O₃ (*pH* 13, c).

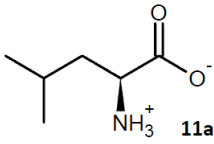
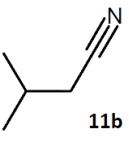
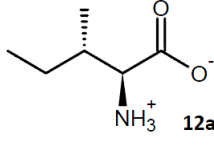
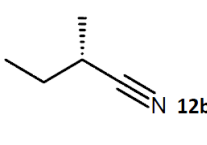
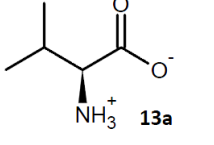
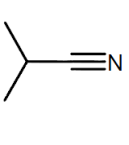
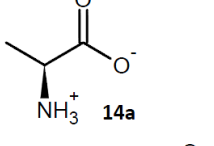
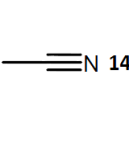
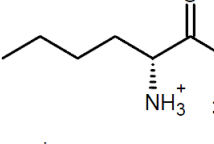
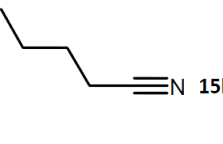
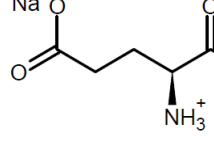
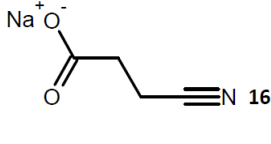
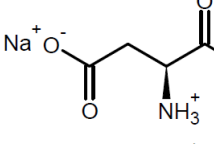
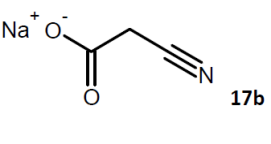
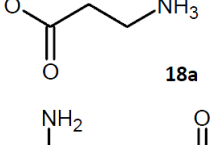
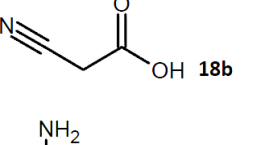
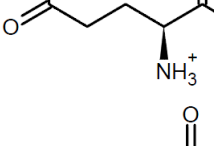
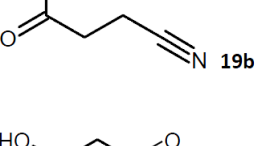
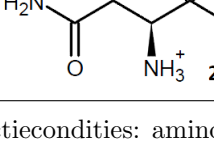
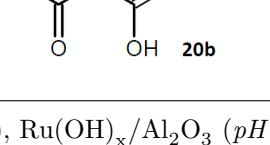
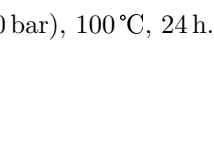
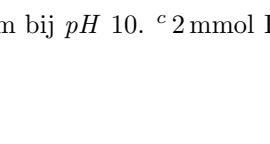


Tabel 3.7. Ru-belading van de gesynthetiseerde katalysatoren, bepaald via ICP-AES.

Katalysator	Ru-belading [wt %]
Ru ³⁺ /HAP (5 wt%)	5,09
Ru ³⁺ /HAP (2 wt%)	1,71
Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ (<i>pH</i> 13)	2,32
Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃ (<i>pH</i> 10)	2,55
Ru(OH) _x /HAP	2,76
Ru(OH) _x /ZrO ₂	2,31
Ru(OH) _x /MgAl-LDH	2,79
Ru(OH) _x /TiO ₂	1,99
Ru(OH) _x /CeO ₂	2,58
Ru(OH) _x /Co ₃ O ₄	2,44

3.2.2 Uitbreiding van het substraatbereik

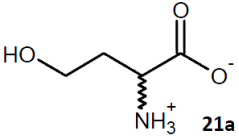
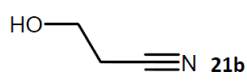
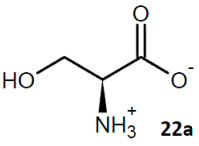
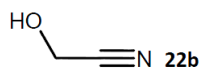
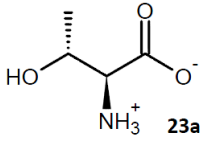
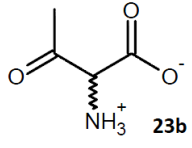
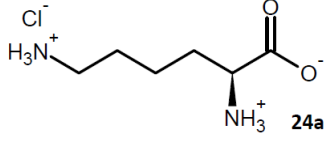
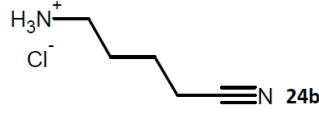
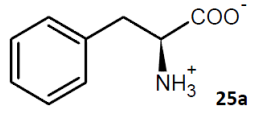
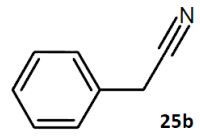
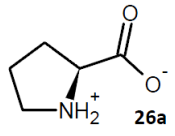
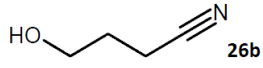
Voor de meest performante katalysator voor oxidatieve decarboxylatie - Ru(OH)_x/Al₂O₃ (*pH* 10) - werd het substraatbereik geëvalueerd door andere (natuurlijk voorkomende) aminozuren te onderwerpen aan identieke reactiecondities als L-leucine (tabel 3.8). De oxidatieve decarboxylatie van aminozuren met een alifatische zijketen (L-isoleucine (**12a**), L-valine (**13a**), L-alanine (**14a**) en D-norleucine (**15a**)) verloopt vlot en de selectiviteit naar het overeenkomstige nitril

Tabel 3.8. Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren. ^a

	Aminozuur	Product	Conversie (selectiviteit) [%]
1	 11a	 11b	>99 (79)
2	 12a	 12b	>99 (81)
3	 13a	 13b	>99 (83)
4	 14a	 14b	99 (75)
5	 15a	 15b	89 (79)
6	 16a	 16b	80 (85)
7	 16a	 16b	92 (80) ^b
8	 16a	 16b	95 (80) ^c
9	 17a	 17b	18 (89)
10	 18a	 18b	4 (>99)
11	 19a	 19b	32 (72)
12	 20a	 20b	6 (97)

^a Reactiecondities: aminozuur (0,2 mmol), Ru(OH)_x/Al₂O₃ (pH 10, 5 mol% Ru), water (2 ml),

O₂ (30 bar), 100 °C, 24 h. ^b Reactiemedium bij pH 10. ^c 2 mmol L-natriumglutamaat, 5 mol% Ru.

	Aminozuur	Product	Conversie (selectiviteit) [%]
13	 21a	 21b	51 (88)
14	 22a	 22b	12 (33)
15	 23a	 23b	20 (65)
16	 24a	 24b	18 (>99)
17	 25a	 25b	26 (62)
18	 26a	 26b	3 (67)

^a Reactiecondities: aminozuur (0,2 mmol), Ru(OH)_x/Al₂O₃ (pH 10, 5 mol% Ru), water (2 ml), O₂ (30 bar), 100 °C, 24 h.

bedraagt steeds 80 %, zoals ook voor L-leucine (**11a**) werd waargenomen (rij 1-5). L-Natriumglutamaat (**16a**), behorende tot de aminozuurfractie met een zure zijketen, werd met goede selectiviteit omgezet naar natrium-3-cyanopropionaat (**16b**, rij 6-8). Wanneer de aminozuurconcentratie werd verhoogd van 0,1 M tot 1 M, steeg de conversie van 80 % naar 95 % en daalde de selectiviteit van 85 % tot 80 %. De katalysator wordt dus niet gedeactiveerd door carboxylaatgroepen, Wuyts *et al.* (2003) rapporteren daarentegen dat de racemisatie van alcoholen met Ru³⁺/HAP, een vergelijkbare katalysator, wordt geïnhibeerd door carboxylzuren. Deze tegenstelling wordt mogelijk verklaard door de sterkere coördinatie van de aminegroep met Ru, waarbij het carboxylaat kan optreden als dirigerende groep (zie 3.2.3, schema 3.4). Voor aminozuren met een alifatische of zure zijketen wordt naast het nitril eveneens het amide gevormd als voornaamste nevenproduct. De lijst ter identificatie van de producten wordt weergegeven in bijlage B.2.

Oxidatieve decarboxylatie van andere aminozuren bleek minder vlot te verlopen (rij 9-18). Het onderlinge verschil in reactiviteit tussen aminozuren wordt mogelijk verklaard door elektronische effecten, naar analogie met alcohol oxidatie: dehydrogenatie van C-N-bindingen verloopt vlotter wanneer deze binding een elektronrijk karakter vertoont, zoals in aminozuren met een alifatische zijketen (Kraus & Knözinger, 2008). Elektronzuigende functionele groepen in de zijketen, zoals een carboxylaate, een alcohol, een aromatische ring of een amide, hebben het omgekeerde effect. L-Natriumaspartaat (**17a**) wordt bijvoorbeeld minder vlot omgezet dan L-natriumglutamaat (**16a**, rij 6 en 9), omdat de elektronzuigende carboxylaategroep zich dicht bij het reactiecentrum bevindt. Dezelfde redenering gaat op voor L-asparagine (**20a**) in vergelijking met L-glutamine (**19a**, rij 11-12) en voor L-serine (**22a**) in vergelijking met L-homoserine (**21a**, rij 13-14). De aanwezigheid van een bijkomende functionele groep op de β - of γ -positie biedt mogelijk een tweede verklaring voor de lagere reactiviteit. Deze functionele groep kan eveneens, samen met het carboxylaate op het α -koolstofatoom, bidentaate coördineren aan het actieve Ru-centrum. Zo wordt geïnterfereerd met de gunstige bidentaate coördinatie van het aminozuur via het amine en het carboxylaate op het α -koolstofatoom (zie 3.2.3, schema 3.4). Deze koolstof is dan ook minder gunstig gepositioneerd voor abstractie van een hydride tijdens de initiële dehydrogenatie van het aminozuur. Bij L-natriumglutamaat (**16a**) wordt dit probleem niet verwacht aangezien bidentaate coördinatie via beide carboxylaategroepen (in α - en γ -positie) leidt tot de vorming van een energetisch ongunstige 8-ring.

De uitkomst van de reactie wordt niet alleen beïnvloed door coördinatie-effecten of de elektrondensiteit op de C-N-binding, maar mogelijk ook door de aanwezigheid van pH -afhankelijke groepen in aminozuren. L-Natriumglutamaat (**16a**) vertoont bijvoorbeeld een hogere reactiviteit dan L-glutamine (**19a**), hoewel een amidegroep een kleiner elektronzuigend karakter vertoont en waarschijnlijk ook minder goed coördineert met Ru (rij 6 en 11). L-Glutamaate (**16a**), dat omwille van de bijkomende carboxylaatefunctie in de zijketen negatief geladen is bij deze neutrale reactiecondities, wordt vermoedelijk via elektrostatische interacties aangetrokken tot het positief geladen oppervlak van het dragermateriaal; het pzc (*point of zero charge*) van γ -Al₂O₃ situeert zich namelijk bij pH 8,2 (Farooq *et al.*, 2012). Via een analoge redenering wordt de beperkte omzetting van L-lysine (**24a**), met een positief geladen aminegroep in de zijketen, verklaard door elektrostatische afstoting (rij 16). Om deze hypothese te verifiëren werd de oxidatieve decarboxylatie van L-natriumglutamaate (**16a**) uitgevoerd in basisch milieu (pH 10). Hoewel verwacht werd dat de reactie minder vlot zou verlopen als gevolg van elektrostatische afstoting,

leidde aanpassing van de pH tot een hogere opbrengst van natrium-3-cyanopropionaat (**16b**, rij 7). Het elektrostatisch effect wordt mogelijk overtroffen door de betere coördinatie van de gedeprotoneerde aminegroep met Ru.

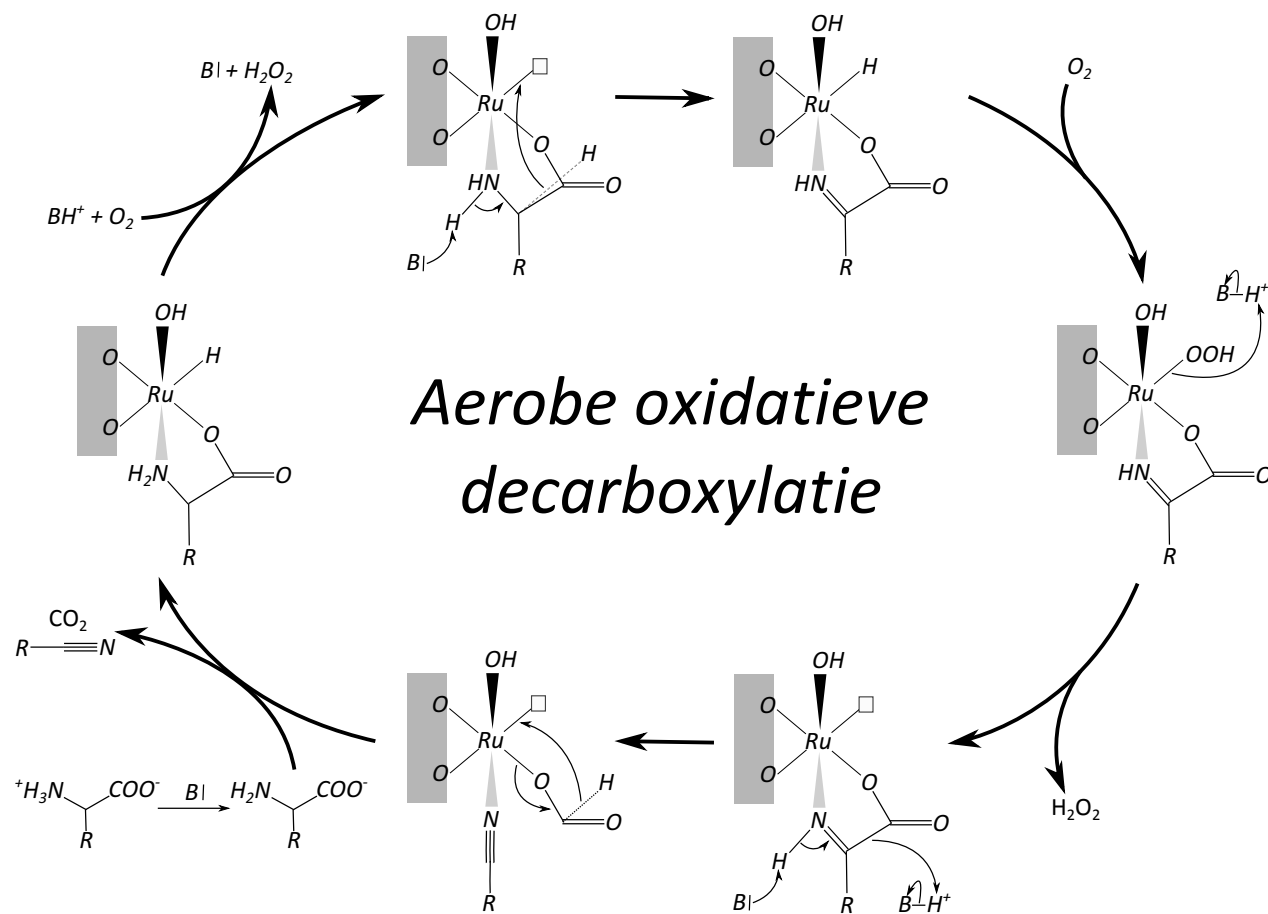
De eliminatie van CO_2 , of de sterkere coördinatie van het amine samen met de carboxylaatgroep op de α -positie (zie 3.2.3, schema 3.4), treedt op als drijvende kracht voor amine oxidatie, zoals blijkt bij vergelijking van L-alanine (**14a**) en β -alanine (**18a**, rij 4 en 10). L-Alanine (**14a**) werd vlot omgezet tot acetonitril (**14b**), terwijl β -alanine nauwelijks werd geoxideerd tot 2-cyanoazijnzuur (**18b**). De invloed van elektronische effecten kan bij deze vergelijking echter niet worden uitgesloten.

Bij een aantal aminozuren werden nog andere producten waargenomen dan het overeenkomstige nitril, amide en (α -keto)zuur (schema 3.3). L-Natriumaspartaat (**17a**) werd bij deze condities thermisch gedeamineerd tot fumaarzuur (Sato *et al.*, 2004). L-Glutamine (**19a**) en L-asparagine (**20a**) werden via verregaande hydrolyse omgezet tot respectievelijk barnsteenzuur en malonzuur (**20b**, rij 12), die de katalysator via sterke bidentaats coördinatie zouden kunnen deactiveren. Bij DL-homoserine (**21a**), L-serine (**22a**) en L-threonine (**23a**) treedt naast oxidatieve decarboxylatie ook alcohol oxidatie op, zoals verwacht vanuit literatuurgegevens (Yamaguchi *et al.*, 2000; Yamaguchi & Mizuno, 2002; Mizuno & Yamaguchi, 2008). Bij aminozuren met een primaire alcoholgroep, zoals DL-homoserine (**21a**) en L-serine (**22a**), werd een intramoleculaire selectiviteit waargenomen in het voordeel van oxidatieve decarboxylatie (rij 13-14), net zoals Mizuno & Yamaguchi (2008) hebben vastgesteld voor amine oxidatie van 4-aminomethyl-benzylalcohol. L-threonine (**23a**) werd daarentegen voornamelijk omgevormd tot 2-amino-3-oxobutaanzuur (**23b**, rij 15), aangezien secundaire alcoholen elektronrijker zijn en makkelijker worden gedehydrogeeneerd dan primaire alcoholen (Kraus & Knözinger, 2008). Oxidatieve decarboxylatie van het β -ketozuur leidt tot 2-oxopropaannitril, dat deels decomposeert tot waterstofcyanide (HCN) en acetaldehyde. L-Fenylalanine (**25a**) wordt door de elektronzuigende fenylgroep eveneens weinig omgezet tot fenylacetonitril (**25b**, rij 17) en naast benzylamide werden ook benzaldehyde en benzoëzuur (na silylering) waargenomen als nevenproduct. Tot slot wordt de lage conversie van L-proline (**26a**) toegewezen aan de sterisch gehinderde, secundaire aminegroep; 4-hydroxybutyronitril (**26b**) was het belangrijkste product (rij 18). L-Arginine, L-histidine, L-methionine en L-cysteïne werden eveneens onderworpen aan oxidatieve decarboxylatie, maar de 1H -NMR analyse van de reactiemengsels was complex en vereist verder onderzoek.

3.2.3 Reactiemechanisme

Een hypothetisch mechanisme voor de Ru-gekatalyseerde aerobe oxidatieve decarboxylatie wordt voorgesteld in schema 3.4. De ligandsfeer van Ru is niet duidelijk bepaald, maar bestaat vermoedelijk uit zuurstoffiganden, waaronder een hydroxylligand (Yamaguchi & Mizuno, 2002). Een analoge structuur werd gerapporteerd voor $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$, waarbij Ru coördineert met fosfaatliganden en een hydroxyl- of chlorideligand (Yamaguchi *et al.*, 2000; Wuyts *et al.*, 2003). In de eerste stap van de reactiecyclus coördineert het aminozuur met zowel de amine- als de carboxylaatgroep aan het actieve Ru centrum. De carboxylaatgroep kan hierbij optreden als dirigerende groep voor de dehydrogenatie van het amine, naar analogie met de substraat-gedirigeerde ketonhydrogenatie van β -keto-esters met homogene Ru-BINAP katalysatoren (Noyori *et al.*, 1987). Twee elementen geven een indicatie voor deze bidentaats coördinatie. Ten eerste wordt deze reactie niet gehinderd door de aanwezigheid van carboxylaatgroepen buiten het zwitterionische aminozuur motief, zoals in L-natriumglutamaat, terwijl dit voor de gelijkaardige $\text{Ru}^{3+}/\text{HAP}$ katalysator bij de racemisatie van alcoholen wel het geval was (Wuyts *et al.*, 2003). Het aminozuur kan hier dus sterk genoeg coördineren om andere carboxylaatgroepen te verplaatsen. Ten tweede kan het aminozuur eveneens vlot een acetylacetonaat (acac)-ligand verplaatsen wanneer $\text{Ru}(\text{acac})_3$ wordt ingezet als homogene katalysator. In vergelijking met de heterogene katalysatoren werd L-leucine omgezet met hoge conversie (94%) en een opmerkelijk hogere selectiviteit (88%) naar isovaleronitril (tabel 3.5, rij 5). Pentylamine werd onder identieke reactiecondities slechts voor 74% omgezet naar valeronitril, wat aangeeft dat de substitutie van een acac ligand minder vlot verloopt voor een amine dan voor een aminozuur. Het verschil is niet te wijten aan elektronische effecten in het substraat, aangezien pentylamine met $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10) net als L-leucine wel volledig werd omgezet. De bidentaats coördinatie van het aminozuur maakt het dus makkelijker om carboxylaatgroepen en acac te verplaatsen uit de coördinatiesfeer van Ru.

Een minimale basiciteit in het katalytisch systeem is noodzakelijk voor voldoende activiteit: enerzijds om een fractie van het amine in de gedeprotoneerde vorm te laten voorkomen, zodat het kan coördineren met Ru; anderzijds om de dehydrogenatie in te zetten via een initiële deprotonatie. β -Hydride eliminatie leidt tot de vorming van een iminozuur en een Ru-hydride. Reactie van het hydride met O_2 leidt tot Ru-hydroperoxide, dat vermoedelijk wordt vrijgezet als H_2O_2 (Sheldon *et al.*, 2007). De dehydrogenatie van het intermediaire iminozuur ter vorming van het nitril is minder vanzelfsprekend. Mogelijk wordt formiaat gevormd, dat op zijn beurt β -hydride eliminatie ondergaat en wordt vrijgezet als CO_2 (Fellay *et al.*, 2008). In een andere hypothese voor deze tweede stap wordt CO_2 rechtstreeks geëlimineerd en wordt een elektronen-

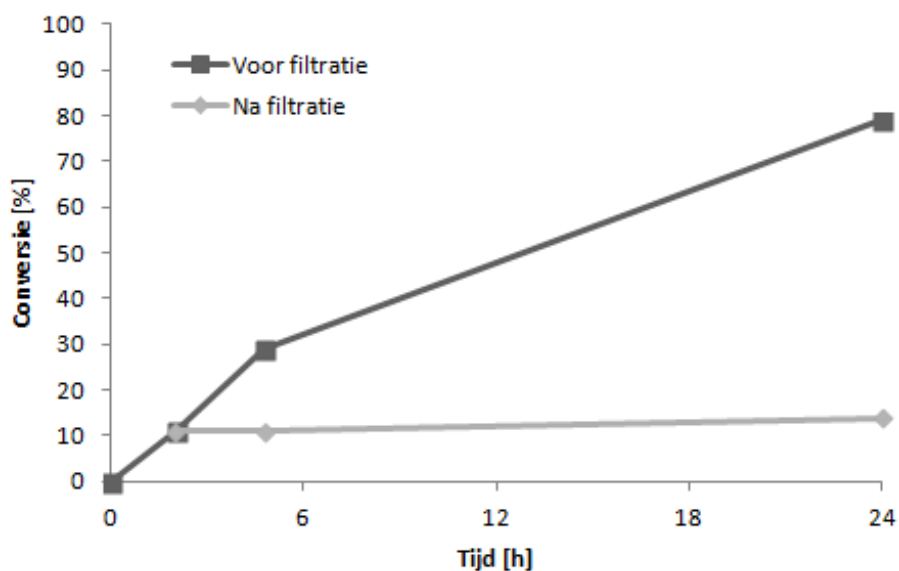


Schema 3.4. Hypothetisch reactiemechanisme bij de Ru-gekatalyzeerde aerobe oxidatieve decarboxylatie van aminozuren. Het aminozuur coördineert met zowel de carboxylaat- als de aminegroep aan het actieve Ru centrum. β -Hydride eliminatie leidt tot de vorming van een iminozuur en een Ru-hydride. Reactie van dit hydride met O_2 vormt Ru-hydroperoxide, dat mogelijk wordt vrijgezet als H_2O_2 . Een tweede dehydrogenatie, ter vorming van het nitril, verloopt mogelijk via de vorming van formiaat, dat zelf β -hydride eliminatie ondergaat en wordt vrijgezet als CO_2 .

paar overgedragen op Ru. Dergelijke reductie van Ru werd recent gerapporteerd voor $\text{Ru}^{\text{IV}}=\text{O}$ tot $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-OH}$ tijdens de elektrokatalytische oxidatie van alcoholen (Brownell *et al.*, 2013). Reductie van Ru^{III} tot Ru^{I} werd daarentegen nog niet teruggevonden in de literatuur. Aangezien voornamelijk Ru^{III} wordt gerapporteerd voor katalytische dehydrogenatie van amines en alcoholen (Yamaguchi & Mizuno, 2002; Wuyts *et al.*, 2003), lijkt de tweede hypothese minder waarschijnlijk; al wordt de aanwezigheid van $\text{Ru}^{\text{IV}}=\text{O}$ hier niet meteen uitgesloten.

3.2.4 Filtratie- en recyclagetest

De heterogeniteit van de $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ katalysator (pH 10) werd geëvalueerd via een filtratietest tijdens de oxidatieve decarboxylatie van L-natriumglutamaat tot natrium-3-cyanopropionaat onder standaardcondities (figuur 3.11). Na een reactietijd van 2 h werd de katalysator via filtratie afgescheiden uit een deel van het reactiemengsel; op dat moment bedroeg de conversie van L-natriumglutamaat 11%. Het filtraat werd nadien eveneens verder geroerd bij reactietemperatuur. In het originele reactiemengsel werd na 24 h een conversie van 79% bereikt, een gelijkaardig resultaat als bij de standaardreactie met L-natriumglutamaat (tabel 3.8, rij 6). In het filtraat werd daarentegen geen significante toename in conversie waargenomen. De katalytische activiteit is dus te wijten aan de aanwezigheid van het vaste materiaal en is heterogeen van aard; al zou de filtratie eigenlijk zonder voorafgaande koeling moeten gebeuren, maar dat is met de gebruikte drukreactoren praktisch niet realiseerbaar.



Figuur 3.11. Filtratietest. Oxidatieve decarboxylatie van L-natriumglutamaat na 2, 5 en 24 h. Na 2 h werd de katalysator via filtratie verwijderd uit een deel van het reactiemengsel. Reactiecondities: L-natriumglutamaat (0,6 mmol), $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10, 5 mol% Ru), water (6 ml), O_2 (30 bar), 100°C.

Om de stabiliteit van de $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ katalysator (pH 10) te onderzoeken werd een recyclage-test uitgevoerd voor de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine (tabel 3.9). Na de eerste recyclage-stap daalde de conversie van L-leucine tot 46 % en na de tweede verder tot 29 %. ICP-AES analyse toonde aan dat na de eerste reactie 3,4 % van de totale hoeveelheid Ru op het materiaal was uitgelooft naar de waterige fase. Uitloging van Ru vormt hier slechts een gedeeltelijke verklaring voor de afname in activiteit. Bijkomend onderzoek is noodzakelijk om eventuele andere deactivatiefenomenen te identificeren, mogelijk wordt Ru gedeactiveerd door carbonaat-species of vindt overoxidatie van Ru plaats. Indien overoxidatie verantwoordelijk zou zijn voor deactivatie, kan het gunstiger zijn om bij lagere O_2 -drukken te werken. De afname van de conversie na recyclage staat in sterk contrast met de literatuur. $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ behoudt zijn activiteit voor nitril hydratatie in water bij 140 °C en ook $\text{Ru(OH)}_x/\text{TiO}_2$, actief voor amine oxidatie in water, behoudt nagenoeg zijn volledige activiteit na één recyclage-stap (Yamaguchi *et al.*, 2004; Zhang *et al.*, 2010). In beide gevallen kon Ru met ICP-AES analyse ook niet gedetecteerd worden in het filtraat. Beide reacties werden weliswaar uitgevoerd op kortere tijd, respectievelijk 6 en 10 h versus 24 h, maar het verschil in uitloging van Ru is vermoedelijk te wijten aan de synthesemethode van de katalysator. Voorgaande testen werden hoofdzakelijk uitgevoerd met een $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ materiaal dat gesynthetiseerd werd bij pH 10, terwijl een typische procedure steeds wordt uitgevoerd bij pH 13. Hoewel de pH tijdens de synthese nauwelijks invloed heeft op de activiteit en/of selectiviteit van de reactie, blijkt deze parameter voornamelijk belangrijk voor de stabiliteit van het materiaal. ICP-AES analyse toonde inderdaad aan dat bij de modelreactie met $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 13) een kleinere Ru fractie was uitgelooft naar de waterige oplossing (1,5 %), al is deze uitloging nog niet verwaarloosbaar.

Tabel 3.9. Recyclagetest met $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10) voor de oxidatieve decarboxylatie van L-leucine. ^a

	Recyclage	Conversie [%]	Selectiviteit [%]
1	-	96	83
2	Recyclage 1	46	87
3	Recyclage 2	29	90

^a Reactiecondities: L-leucine (0,4 mmol), $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10, 5 mol% Ru), water (4 ml), O_2 (30 bar), 100 °C, 24 h.

3.2.5 Oxidatieve decarboxylatie van een reëel aminozuurmengsel

In de eerste stap naar de oxidatieve decarboxylatie van een reëel aminozuurmengsel werd nagegaan of zwavelhoudende componenten de katalysator ($\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, pH 10) deactiveren. Hiertoe werd L-cysteïne toegevoegd aan de modelreactie met L-leucine, zodat de L-cysteïne/L-leucine-verhouding 1:9 bedroeg. L-Leucine werd voor 50 % omgezet. De oxidatieve decarboxylatie van L-leucine wordt dus niet volledig geblokkeerd, wat doet vermoeden dat eventuele deactivatie van de Ru-gebaseerde katalysator door zwavelhoudende componenten reversibel is. Om dit met meer zekerheid te kunnen stellen werd de katalysator gerecycleerd en ingezet voor de modelreactie zonder additief. De conversie van L-leucine was bij deze reactie vergelijkbaar met de omzetting door een gerecycleerde katalysator die ook in de eerste reactie werd ingezet voor de modelreactie zonder additief (40 % versus 46 %). Hieruit wordt besloten dat deactivatie door zwavelhoudende componenten niet werd aangetoond.

In de tweede stap werden tarwegluten gehydrolyseerd in zuur milieu om een reëel aminozuurmengsel te bekomen; de samenstelling van dit hydrolysaat wordt weergegeven in tabel 3.10. Na neutralisatie werd het aminozuurmengsel onderworpen aan oxidatieve decarboxylatie met $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 10, 3 mol% Ru) onder standaardcondities. De samenstelling van het hydrolysaat na reactie wordt samen met de conversie van de individuele aminozuren eveneens weergegeven in tabel 3.10. L-glutaminezuur was het meest abundant aanwezig in het hydrolysaat (26 %) en werd voor 90 % omgezet. In tegenstelling tot voorgaande bevindingen werden de alifatische aminozuren (L-alanine, L-valine, L-leucine en L-isoleucine) in dit reëel mengsel minder vlot omgezet dan de overige aminozuren. L-Histidine en de zwavelhoudende aminozuren (L-cysteïne, L,L-cystine en L-methionine) werden daarentegen preferentieel en nagenoeg volledig omgezet. De totale conversie van aminozuur in het hydrolysaat bedroeg 51 %, de Ru-gebaseerde katalysator vertoont dus ook in dit reëel aminozuurmengsel activiteit voor oxidatieve decarboxylatie. Na extractie van het reactiemengsel konden de nitrilproducten van L-valine, L-isoleucine, L-leucine en L-fenylalanine duidelijk geïdentificeerd worden via GC-MS (figuur D.12). Verder onderzoek is noodzakelijk om de nitril-opbrengst in dit mengsel accuraat te bepalen. Het ^1H -NMR spectrum was te complex om karakteristieke signalen te onderscheiden.

Tabel 3.10. Aminozuursamenstelling na hydrolyse van tarwegluten en na oxidatieve decarboxylatie van het bekomen mengsel. ^a

Aminozuur	Hoeveelheid na hydrolyse		Hoeveelheid na reactie		Conversie	
	[$\mu\text{mol/g}$ gluten]	[%]	[$\mu\text{mol/g}$ gluten]	[%]	[%]	[%]
L-Alanine	478	8	381		20	
L-Arginine	255 ^e	4 ^e	326 ^e		<1 ^e	
L-Asparaginezuur ^b	187	3	70		63	
L,L-Cystine ^c	32	1	0		>99	
L-Glutaminezuur ^d	1650	26	164		90	
L-Glycine	355	6	149		58	
L-Histidine	147	2	0		>99	
L-Isoleucine	288	5	184		36	
L-Leucine	586	9	303		48	
L-Lysine	103	2	23		78	
L-Methionine	74	1	0		>99	
L-Fenylalanine	308	5	58		81	
L-Proline	1135	18	1074		5	
L-Serine	123	2	57		54	
L-Threonine	154	2	35		77	
L-Tyrosine	168	3	20		88	
L-Valine	316	5	256		19	
Totaal	6360	100	3102		51	

^a Reactiecondities: hydrolysaat (4 ml), Ru(OH)_x/Al₂O₃ (*pH* 10, 3 mol% Ru), O₂ (30 bar), 100 °C, 24 h. ^b L-Asparaginezuur = L-asparaginezuur + L-asparagine. ^c L,L-Cystine = L,L-cystine + L-cysteïne. ^d L-Glutaminezuur = L-glutaminezuur + L-glutamine. ^e Deze waarden worden overschat omwille van co-elutie van HCl.

3.2.6 Besluit

Heterogene katalysatoren, waarbij Ru werd geïmmobiliseerd op een oxidisch dragermateriaal, werden reeds uitgebreid bestudeerd voor de aerobe oxidatie van primaire amines tot nitrillen. In dit werk werd voor het eerst aangetoond dat deze materialen eveneens katalytische activiteit vertonen voor een enigszins verwante reactie, namelijk de aerobe oxidatieve decarboxylatie van aminozuren tot nitrillen. Traditionele systemen voor oxidatieve decarboxylatie zijn gebaseerd op hypobromiet *species*, die beschikbaar zijn vanuit organische oxidantia of *in situ* worden aangemaakt met NaOCl of H₂O₂ als terminaal oxidans. Ru-gebaseerde katalysatoren laten daarentegen toe om deze reactie met O₂ als terminaal oxidans uit te voeren onder milde condities. Deze andere invalshoek biedt belangrijke voordelen tegenover de klassieke hypobromiet-gebaseerde route: bromidezouten of organische additieven zijn niet langer noodzakelijk, waardoor productopzuivering eenvoudiger wordt. Bovendien wordt in afwezigheid van hypobromiet de ongewenste oxidatieve brominatie van aromatische aminozuren volledig vermeden. Aminozuren met een alifatische zijketen (L-alanine, L-valine, L-leucine, L-isoleucine, D-norleucine) en L-natriumglutamaat werden met Ru(OH)_x/Al₂O₃ na 24 h nagenoeg volledig omgezet in water bij 100 °C en 30 bar O₂. De selectiviteit naar het overeenkomstige nitril kon oplopen tot 83 %; amides werden geobserveerd als belangrijkste nevenproduct als gevolg van de Ru-gekatalyseerde nitril hydratatie. De katalytische activiteit nam sterk toe bij een lichte temperatuursverhoging: hetzelfde resultaat kon al na 6 h bereikt worden bij 110 °C. Bovendien bleek een lage zuurstofdruk (5 bar) voldoende opdat de aanvoer van O₂ naar het katalysatoroppervlak niet limiterend zou zijn. De sterk basische synthesecondities van de katalysator bleken niet noodzakelijk voor de katalytische activiteit en selectiviteit, maar wel voor de stabiliteit van het materiaal tegenover uitloging van Ru. Uit recyclage-experimenten bleek echter dat Ru(OH)_x/Al₂O₃ waarschijnlijk wordt gedeactiveerd onder de heersende reactiecondities, verder onderzoek is dus noodzakelijk om een stabielere katalysator te bekomen.

Andere aminozuren werden in aanzienlijk mindere mate omgezet omwille van coördinatieve, elektronische en elektrostatische effecten. Het Ru-gebaseerde katalytisch systeem voor oxidatieve decarboxylatie is eveneens toepasbaar op mengsels van aminozuren, bijvoorbeeld bekomen via zure hydrolyse van tarwegluten. Kortom, een selecte groep aminozuren wordt onder milde condities met uitstekende conversie en goede selectiviteit omgezet naar het overeenkomstige nitril. Hoewel het substraatbereik van de Ru-gekatalyseerde oxidatieve decarboxylatie tot nog toe tamelijk beperkt is, is deze reactie uiterst geschikt als strategie voor oxidatieve valorisatie van aminozuren tot duurzame bouwstenen voor de synthese van zowel bulk- als fijnchemicaliën, waarbij bovendien O₂ wordt ingezet als terminaal oxidans.

Toekomstperspectief

Selectieve alcohol oxidatie in aanwezigheid van amines kon tot nog toe niet worden gerealiseerd. Een systeem waarbij het amine wordt beschermd als een niet-reactief carbamidezuur na reactie met CO₂, legt duidelijke randvoorwaarden op aan het katalytisch systeem voor alcohol oxidatie. De katalysator moet actief zijn bij lage temperatuur en bovendien weinig affiniteit vertonen voor amines. Katalysatoren gebaseerd op metalen uit de platinumgroep (Pt, Pd, Ru) bleken alvast niet te voldoen aan deze voorwaarden. Verder onderzoek kan gericht worden op W-gebaseerde katalysatoren, waarbij H₂O₂ wordt ingezet als groen terminaal oxidans. Om het concept van CO₂-protectie toe te passen, moet het amine nucleofiel zijn en wordt een waterig milieu best vermeden. Voor de achterliggende doelstelling, namelijk de selectieve oxidatie van het alcohol in L-serine en L-threonine, is water echter het uitverkoren solvent. Tijdens de screeningsfase bleken Au-gebaseerde katalysatoren een intrinsieke preferentie te vertonen voor alcohol oxidatie in een waterig alcohol/amine-mengsel, zonder dat een bijkomende beschermingsstrategie noodzakelijk was. Verder onderzoek moet uitwijzen of met deze katalysatoren op intermoleculair (alcohol - amine) en intramoleculair (amino-alcohol) niveau, en uiteindelijk bij aminozuren (L-serine en L-threonine) een hoge opbrengst kan worden gerealiseerd voor selectieve alcohol oxidatie.

De aerobe oxidatieve decarboxylatie van aminozuren verloopt reeds vlot met Ru-gebaseerde heterogene katalysatoren. Uit recyclage-experimenten bleek echter dat deze materialen onder de heersende reactiecondities niet stabiel zijn; in opeenvolgende reacties gaat de activiteit snel verloren. Deze deactivatie wordt deels verklaard door uitloging van Ru, maar bijkomend onderzoek is noodzakelijk om andere deactivatiefenomenen te identificeren. Ru wordt bijvoorbeeld mogelijk gedeactiveerd door overoxidatie of door carbonaat-*species*. Deze fenomenen kunnen geverifieerd worden door de katalysator eerst onder de hypothetisch deactiverende condities te brengen en vervolgens in te zetten voor de modelreactie. Wanneer de oorzaak voor deactivatie duidelijk is, kunnen stabielere materialen ontwikkeld worden. Mechanistische inzichten zouden bovendien nuttig zijn om het hypothetisch reactiemechanisme te bevestigen en een snelheidsbepalende stap te determineren. Met deze informatie wordt het dan eventueel mogelijk om een katalysator met hogere activiteit te ontwerpen, waardoor de Ru/aminozuur-verhouding verlaagd kan worden. Tot slot moet de analytische karakterisatie van productmengsels, bekomen na oxidatieve decarboxylatie van proteïnehydrolysaten, verder uitgewerkt worden via een combinatie van productisolatie en -analyse met GC(-MS), HPLC en NMR. Voor tarwegluten werd in dit werk reeds een aanzet gegeven, maar bijkomende informatie zal belangrijk zijn om een concreet beeld te schetsen omtrent het toepassingspotentieel in een bioraffinageproces.

Algemeen besluit

Biomassa die niet geschikt is voor consumptie door mens of dier, komt in aanmerking als alternatieve bron voor de synthese van brandstoffen of chemicaliën. Hoewel de omzetting van (hemi)cellulose, lignine, oliën en vetten reeds uitgebreid werd bestudeerd, mag het belang van de proteïne fractie niet onderschat worden. Hydrolytische afbraak van proteïnen leidt immers tot aminozuren, die niet alleen interessant zijn als additief voor veevoeders, maar ook voor omvorming tot stikstofhoudende platformchemicaliën, zoals nitrillen.

Selectieve alcohol oxidatie biedt de mogelijkheid om L-serine en L-threonine om te zetten tot precursoren voor farmaceutica. Aangezien het primaire amine eveneens vatbaar is voor aerobe oxidatie, werd in deze thesis onderzocht of de reactiviteit van deze functionele groep verminderd kon worden na reactie met CO₂. In deze stap wordt een niet-reactief carbamidezuur bekomen, waarna het alcohol selectief geoxideerd kan worden. Deze strategie werd getest in een analytisch eenvoudiger modelsysteem met een mengsel van 2-hexanol en 2-heptylamine. 2-Hexanol kon met Pt/AC vlot geoxideerd worden tot 2-hexanon in water onder N₂/O₂-atmosfeer bij 60°C, maar deze activiteit werd volledig teniet gedaan in aanwezigheid van het amine, ondanks het aanleggen van een hoge CO₂-druk. Bij deze temperatuur trad al snel decompositie van het carbamidezuur op, waardoor de Pt-gebaseerde katalysator gedeactiveerd werd door het amine of een afgeleid oxidatieproduct. Water bleek bovendien niet geschikt als solvent, aangezien het amine zijn nucleofiele eigenschappen verliest bij protonatie, waardoor het nog moeilijk kan reageren met CO₂. In andere solventen bleek de oxidatie van 2-hexanol veel minder vlot te verlopen en niet-nucleofiele stikstofbasen, die in het mengsel met 2-heptylamine werden toegevoegd om het carbamidezuur te stabiliseren via deprotonatie, zorgden eveneens voor deactivatie van de katalysator. Dezelfde problemen treden op bij katalysatoren met Pd of Ru als actief element. Kortom, de beschermingsstrategie met CO₂ bleek niet verenigbaar met de vereisten voor katalytische aerobe alcohol oxidatie.

Oxidatieve decarboxylatie biedt de mogelijkheid tot valorisatie van een breder spectrum aan aminozuren. Oxidatie van de primaire aminegroep tot een nitril gaat hier gepaard met de eliminatie van CO₂. In deze thesis wordt voor het eerst aangetoond dat heterogene, Ru-gebaseerde katalysatoren deze reactie faciliteren. Traditionele systemen voor oxidatieve decarboxylatie zijn gebaseerd op hypobromiet *species*, die beschikbaar zijn vanuit organische oxidantia of *in situ* worden aangemaakt met NaOCl of H₂O₂ als terminaal oxidans. Ru-gebaseerde katalysatoren laten daarentegen toe om deze reactie met O₂ als terminaal oxidans uit te voeren onder milde condities. Deze andere invalshoek biedt belangrijke voordelen tegenover de klassieke hypobromiet-

gebaseerde route: bromidezouten of organische additieven zijn niet langer noodzakelijk, waardoor productopzuivering eenvoudiger wordt. Bovendien wordt in afwezigheid van hypobromiet de ongewenste oxidatieve brominatie van aromatische aminozuren volledig vermeden.

Aminozuren met een alifatische zijketen (L-alanine, L-valine, L-leucine, L-isoleucine, D-nor-leucine) en L-natriumglutamaat werden met $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ na 24 h nagenoeg volledig omgezet in water bij 100°C en 30 bar O_2 . De selectiviteit naar het overeenkomstige nitril kon oplopen tot 83%; amides werden geobserveerd als belangrijkste nevenproduct als gevolg van de Ru-gekatalyseerde nitril hydratatie. De katalytische activiteit nam sterk toe bij een lichte temperatuursverhoging: hetzelfde resultaat kon al na 6 h bereikt worden bij 110°C. Bovendien bleek een lage zuurstofdruk (5 bar) voldoende opdat de aanvoer van O_2 naar het katalysatoroppervlak niet limiterend zou zijn. De sterk basische synthesecondities van de katalysator bleken niet noodzakelijk voor de katalytische activiteit en selectiviteit, maar wel voor de stabiliteit van het materiaal tegenover uitloging van Ru. Uit recyclage-experimenten bleek echter dat $\text{Ru}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ waarschijnlijk wordt gedeactiveerd onder de heersende reactiecondities, verder onderzoek is dus noodzakelijk om een stabielere katalysator te bekomen.

Andere aminozuren werden in aanzienlijk mindere mate omgezet omwille van coördinatieve, elektronische en elektrostatistische effecten. Het Ru-gebaseerde katalytisch systeem voor oxidatieve decarboxylatie is eveneens toepasbaar op mengsels van aminozuren, bekomen via zure hydrolyse van proteïnen; zoals werd aangetoond voor tarwegluten, een reststroom van de zetmeelproductie uit tarwe. Het niet-essentiële L-glutaminezuur, het meest abundante aminozuur in tarwegluten, werd voor 90% omgezet. Daarnaast konden de nitrilproducten van L-valine, L-isoleucine, L-leucine en L-fenylalanine duidelijk geïdentificeerd worden via GC-MS. Proteïnen uit reststromen van de agro-industrie en de productie van biobrandstoffen kunnen dus na hydrolyse rechtstreeks als grondstof worden gebruikt. Bovendien gaat via deze omzetting het zwitterionische karakter van de aminozuren verloren, waardoor verdere scheiding van de nitrilproducten vlotter verloopt, bijvoorbeeld via destillatie.

Kortom, oxidatieve decarboxylatie biedt een uitstekende strategie om aminozuren om te vormen tot duurzame bouwstenen voor de synthese van zowel bulk- als fijnchemicaliën, waarbij bovendien O_2 wordt ingezet als terminaal oxidans.

Bibliografie

- Abad, A., Almela, C., Corma, A. & García, H. (2006). Efficient chemoselective alcohol oxidation using oxygen as oxidant. Superior performance of gold over palladium catalysts. *Tetrahedron*, 62(28): 6666–6672.
- Abad, A., Concepción, P., Corma, A. & García, H. (2005). A collaborative effect between gold and a support induces the selective oxidation of alcohols. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(26): 4066–4069.
- Anastas, P. T. & Warner, J. C. (1998). *Green chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, New York. 30 p.
- Anderson, R., Griffin, K., Johnston, P. & Alsters, P. (2003). Selective oxidation of alcohols to carbonyl compounds and carboxylic acids with platinum group metal catalysts. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 345(4): 517–523.
- Anelli, P. L., Biffi, C., Montanari, F. & Quici, S. (1987). Fast and selective oxidation of primary alcohols to aldehydes or to carboxylic-acids and of secondary alcohols to ketones mediated by oxoammonium salts under 2-phase conditions. *Journal of organic chemistry*, 52(12): 2559–2562.
- Arpe, H.-J. (2010). *Industrial Organic Chemistry*. WILEY-VCH Verlag, Weinheim, fifth edition. 504 p.
- Aschwanden, L., Mallat, T., Krumeich, F. & Baiker, A. (2009). A simple preparation of an efficient heterogeneous gold catalyst for aerobic amine oxidation. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 309(1-2): 57–62.
- Belew, J. S., Garza, C. & Mathieso, J. W. (1970). Catalysis - autoxidation in presence of active cobalt oxide. *Journal of the Chemical Society D - Chemical Communications*, (11): 634.
- Belyea, R. L., Rausch, K. D. & Tumbleson, M. E. (2004). Composition of corn and distillers dried grains with solubles from dry grind ethanol processing. *Bioresource Technology*, 94(3): 293–298.
- Besson, M. & Gallezot, P. (2000). Selective oxidation of alcohols and aldehydes on metal catalysts. *Catalysis Today*, 57(1-2): 127–141.

- Bhati, N., Sarma, K. & Goswami, A. (2008). Expedient method for oxidation of alcohol by hydrogen peroxide in the presence of Amberlite IRA 400 resin (basic) as phase transfer catalyst. *Synthetic Communications*, 38(9): 1416–1424.
- Biella, S., Castiglioni, G., Fumagalli, C., Prati, L. & Rossi, M. (2002). Application of gold catalysts to selective liquid phase oxidation. *Catalysis Today*, 72(1-2): 43–49.
- Biondini, D., Brinchi, L., Germani, R., Goracci, L. & Savelli, G. (2005). Dehydrogenation of amines to nitriles in aqueous micelles. *European Journal of Organic Chemistry*, 2005(14): 3060–3063.
- Bobbit, J. M. (2010). Oxoammonium salt oxidations of alcohols. *Tokyo Kasei*, 2010.4 No.146.
- Brownell, K. R., McCrory, C. C. L., Chidsey, C. E. D., Perry, R. H., Zare, R. N. & Waymouth, R. M. (2013). Electrooxidation of alcohols catalyzed by amino alcohol ligated ruthenium complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 135(38): 14299–14305.
- Burgener, M., Tyszewski, T., Ferri, D., Mallat, T. & Baiker, A. (2006). Palladium-catalyzed oxidation of geraniol in dense carbon dioxide. *Applied Catalysis A: General*, 299: 66–72.
- But, A., Le Nôtre, J., Scott, E. L., Wever, R. & Sanders, J. P. M. (2012). Selective oxidative decarboxylation of amino acids to produce industrially relevant nitriles by vanadium chloroperoxidase. *ChemSusChem*, 5(7): 1199–1202.
- Campestrini, S., Carraro, M., Ciriminna, R., Pagliaro, M. & Tonellato, U. (2004). Alcohols oxidation with hydrogen peroxide promoted by TPAP-doped ormosils. *Tetrahedron Letters*, 45(39): 7283–7286.
- Canbulat, M. & Özgün, B. (2012). 3,5-dimethylpyrazolium chlorochromate(VI); an efficient reagent for solvent-free oxidation of organic substrates. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 42(5): 634–637.
- Caron, S., Dugger, R. W., Ruggeri, S. G., Ragan, J. A. & Ripin, D. H. B. (2006). Large-scale oxidations in the pharmaceutical industry. *Chemical Reviews*, 106(7): 2943–2989.
- Chiampanichayakul, S., Pohmakotr, M., Reutrakul, V., Jaipetch, T. & Kuhakarn, C. (2008). Oxidative conversion of amines into their corresponding nitriles using *o*-iodoxybenzoic acid (IBX)/iodine; selective oxidation of aminoalcohols to hydroxynitriles. *Synthesis*, (13): 2045–2048.

- Choudary, B. M., Bharathi, B., Reddy, C. V., Kantam, M. L. & Raghavan, K. V. (2001). The first example of catalytic N-oxidation of tertiary amines by tungstate-exchanged Mg-Al layered double hydroxide in water; a green protocol. *Chem. Commun.*, (18): 1736–1737.
- Choudary, B. M., Bharathi, B., Reddy, V. C. & Kantam, L. M. (2002). The first example of heterogeneous oxidation of secondary amines by tungstate-exchanged Mg-Al layered double hydroxides; a green protocol. *Green Chem.*, 4: 279–284.
- Christensen, C. H., Jørgensen, B., Rass-Hansen, J., Egeblad, K., Madsen, R., Klitgaard, S. K., Hansen, S. M., Hansen, M. R., Andersen, H. C. & Riisager, A. (2006). Formation of acetic acid by aqueous-phase oxidation of ethanol with air in the presence of a heterogeneous gold catalyst. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(28): 4648–4651.
- Chu, S.-J., Kuo, P.-S., Dai, C.-C., Hsu, H.-Y. & Lin, C.-T. (1997). Method for the production of *N*-vinyl-2-pyrrolidone by vinylation. United States patent no. US 5,665,889.
- Ciriminna, R. & Pagliaro, M. (2010). Industrial oxidations with organocatalyst TEMPO and its derivatives. *Organic Process Research & Development*, 14(1): 245–251.
- Clark, J. (1995). *Chemistry of waste minimisation*. Chapman & Hall, London. 554 p.
- Clarke, T. G., Hampson, N. A., Lee, J. B., Morley, J. R. & Scanlon, B. (1968). Argentate oxidations of organic compounds. *Tetrahedron Letters*, 9(54): 5685–5688.
- Colery, J.-C. & van Weynbergh, J. (1995). Synthèse directe de peroxyde d'hydrogène par catalyse hétérogène. European patent no. EP 0 537 836 B1.
- Costa, V. V., Estrada, M., Demidova, Y., Prosvirin, I., Kriventsov, V., Cotta, R. F., Fuentes, S., Simakov, A. & Gusevskaya, E. V. (2012). Gold nanoparticles supported on magnesium oxide as catalysts for the aerobic oxidation of alcohols under alkali-free conditions. *Journal of Catalysis*, 292: 148–156.
- Cupo, D. Y. & Wetterhahn, K. E. (1985). Binding of chromium to chromatin and DNA from liver and kidney of rats treated with sodium dichromate and chromium(III)chloride *in vivo*. *Cancer Res.*, 45: 1146–1151.
- de Nooy, A. E. J., Besemer, A. C. & van Bekkum, H. (1996). On the use of stable organic nitroxyl radicals for the oxidation of primary and secondary alcohols. *Synthesis*, (10): 1153–1174.
- Della Pina, C., Falletta, E., Prati, L. & Rossi, M. (2008). Selective oxidation using gold. *Chem. Soc. Rev.*, 37: 2077–2095.

- Della Pina, C., Falletta, E. & Rossi, M. (2007). Selective oxidation of tertiary amines on gold catalysts. *Topics in Catalysis*, 44(1-2): 325–329.
- Demain, A. L. (2007). The business of biotechnology. *Industrial Biotechnology*, 3(3): 269–283.
- Desmedt, F. (2011). A catalyst for direct synthesis of hydrogen peroxide. European patent no. EP 2 589 431 A1.
- Dess, D. B. & Martin, J. C. (1983). Readily accessible 12-I-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones. *Journal of organic chemistry*, 48(22): 4155–4156.
- Dess, D. B. & Martin, J. C. (1991). A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species. *Journal of the american chemical society*, 113(19): 7277–7287.
- Dijksman, A., Arends, I. W. C. E. & Sheldon, R. A. (2001). The Ruthenium/TEMPO-catalysed aerobic oxidation of alcohols. *Platinum Metals Rev.*, 45(1): 15–19.
- Enache, D. I., Edwards, J. K., Landon, P., Solsona-Espriu, B., Carley, A. F., Herzing, A. A., Watanabe, M., Kiely, C. J., Knight, D. W. & Hutchings, G. J. (2006). Solvent-free oxidation of primary alcohols to aldehydes using Au-Pd/TiO₂ catalysts. *Science*, 311(5759): 362–365.
- Fang, F. G., Bankston, D. D., Huie, E. M., Johnson, M. R., Kang, M.-C., Le Houllier, C. S., Lewis, G. C., Lovelace, T. C., Lowery, M. W., Mc Dougald, D. L., Meerholz, C. A., Partidge, J. J., Sharp, M. J. & Xie, S. (1997). Convergent catalytic asymmetric synthesis of camptothecin analog GI147211C. *Tetrahedron*, 53(32): 10953–10970.
- Farooq, M., Ramli, A. & Subbarao, D. (2012). Physicochemical properties of γ -Al₂O₃-MgO and γ -Al₂O₃-CeO₂ composite oxides. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 57(1): 26–32.
- Farrell, A. E., Plevin, R. J., Turner, B. T., Jones, A. D., O'Hare, M. & Kammen, D. M. (2006). Ethanol can contribute to energy and environmental goals. *Science*, 311: 506–508.
- Fellay, C., Dyson, P. & Laurenczy, G. (2008). A viable hydrogen-storage system based on selective formic acid decomposition with a ruthenium catalyst. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(21): 3966–3968.
- Foulke-Abel, J., Agbo, H., Zhang, H., Mori, S. & Watanabe, C. M. H. (2011). Mode of action and biosynthesis of the azabicyclic-containing natural products azinomycin and ficellomycin. *Nat. Prod. Rep.*, 28(4): 693–704.

- Frassoldati, A., Pinel, C. & Besson, M. (2011). Promoting effect of water for aliphatic primary and secondary alcohol oxidation over platinum catalysts in dioxane/aqueous solution media. *Catalysis Today*, 173(1): 81–88.
- Friedman, A. H. & Morgulis, S. (1936). The oxidation of amino acids with sodium hypobromite. *Journal of the American Chemical Society*, 58(6): 909–913.
- Frigerio, M. & Santagostino, M. (1994). A mild oxidizing reagent for alcohols and 1,2-diols; *o*-iodoxybenzoic acid (IBX) in DMSO. *Tetrahedron Letters*, 35(43): 8019–8022.
- Gaiassi, A. & Prati, L. (2009). Gold catalysts for the direct oxidation of aminoalcohols to aminoacids. *Catalysis Today*, 141(3-4): 378–384.
- Gamez, P., Arends, I. W. C. E., Reedijk, J. & Sheldon, R. A. (2003). Copper(II)-catalysed aerobic oxidation of primary alcohols to aldehydes. *Chem. Commun.*, (19): 2414–2415.
- Gavagan, J. E., Fager, S. K., Fallon, R. D., Folsom, P. W., Herkes, F. E., Eisenberg, A., Hann, E. C. & DiCosimo, R. (1998). Chemoenzymic production of lactams from aliphatic α,ω -dinitriles. *Journal of organic chemistry*, 63(14): 4792–4801.
- Gilhespy, M., Lok, M. & Baucherel, X. (2006). Polymer-supported nitroxyl radical catalysts for the hypochlorite and aerobic oxidation of alcohols. *Catalysis Today*, 117(1-3): 114–119.
- Goor, G., Staab, E. & Glenneberg, J. (2007). Process for the preparation of hydrogen peroxide by the anthraquinone cyclic process. United States patent no. US 7,238,335 B2.
- Grirrane, A., Corma, A. & Garcia, H. (2009). Highly active and selective gold catalysts for the aerobic oxidative condensation of benzylamines to imines and one-pot, two-step synthesis of secondary benzylamines. *Journal of Catalysis*, 264(2): 138–144.
- Guo, H., Kemell, M., Al-Hunaiti, A., Rautiainen, S., Leskelä, M. & Repo, T. (2011). Gold-palladium supported on porous steel fiber matrix; structured catalyst for benzyl alcohol oxidation and benzyl amine oxidation. *Catalysis Communications*, 12: 1260–1264.
- Haider, P. & Baiker, A. (2007). Gold supported on Cu-Mg-Al-mixed oxides; strong enhancement of activity in aerobic alcohol oxidation by concerted effect of copper and magnesium. *Journal of Catalysis*, 248(2): 175–187.
- Hammond, C., Schümperli, M. T. & Hermans, I. (2013). Insights into the oxidative dehydrogenation of amines with nanoparticulate iridium oxide. *Chemistry: A European Journal*, 19(39): 13193–13198.

- Hermans, S. & Devillers, M. (2002). On the role of ruthenium associated with Pd and/or Bi in carbon-supported catalysts for the partial oxidation of glucose. *Applied Catalysis A: General*, 235(1-2): 253–264.
- Heveling, J. & Wellig, A. (1999). Process for the preparation of formylimidazoles. United States patent no. US 5,917,051.
- Heydari, A. & Aslanzadeh, S. (2005). Oxidation of primary amines to *N*-monoalkylhydroxylamines using sodium tungstate and hydrogen peroxide-urea complex. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 347(9): 1223–1225.
- Heydari, A., Khaksar, S. & Tajbakhsh, M. (2008). 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol; a recyclable organocatalyst for *N*-Boc protection of amines. *Synthesis*, (19): 3126–3130.
- Hitosugi, N., Nagasaka, H., Sakagami, H., Matsumoto, I. & M., K. (2003). Analysis of apoptosis signaling pathway in human cancer cells by codeinone; a synthetic derivative of codeine. *Anticancer Res.*, 23(3B): 2569–2576.
- Homeyer, A. H., Groves, W. & De La Mater, G. B. (1953). Process of preparing codeinone, dihydrocodeinone and dihydromorphinone. United States patent no. US 2,654,756.
- Hou, W., Dehm, N. A. & Scott, R. W. (2008). Alcohol oxidations in aqueous solutions using Au, Pd, and bimetallic AuPd nanoparticle catalysts. *Journal of Catalysis*, 253(1): 22–27.
- Huang, B., Tian, H., Lin, S., Xie, M., Yu, X. & Xu, Q. (2013). Cu(I)/TEMPO-catalyzed aerobic oxidative synthesis of imines directly from primary and secondary amines under ambient and neat conditions. *Tetrahedron Letters*, 54(22): 2861–2864.
- Huo, Y.-X., Cho, K. M., Lafontaine Rivera, J. G., Monte, E., Shen, C. R., Yan, Y. & Liao, J. C. (2011). Conversion of proteins into biofuels by engineering nitrogen flux. *Nature Biotechnology*, 29: 346–351.
- Ishida, T., Watanabe, H., Takei, T., Hamasaki, A., Tokunaga, M. & Haruta, M. (2012). Metal oxide-catalyzed ammoxidation of alcohols to nitriles and promotion effect of gold nanoparticles for one-pot amide synthesis. *Applied Catalysis A: General*, 425-426: 85–90.
- Ishikawa, K., Kon, M., Tenshin, S. & Kuwayama, N. (1990). Effects of preparation conditions in aqueous solution on properties of hydroxyapatites. *Dental Materials Journal*, 9(1): 58–69.
- Jenzer, G., Schneider, M. S., Wandeler, R., Mallat, T. & Baiker, A. (2001). Palladium-catalyzed oxidation of octyl alcohols in supercritical carbon dioxide. *Journal of Catalysis*, 199(1): 141–148.

- Ji, H., Ebitani, K., Mizugaki, T. & Kaneda, K. (2002a). Environmentally friendly alcohol oxidation using heterogeneous catalyst in the presence of air at room temperature. *Catalysis Communications*, 3(11): 511–517.
- Ji, H., Mizugaki, T., Ebitani, K. & Kaneda, K. (2002b). Highly efficient oxidation of alcohols to carbonyl compounds in the presence of molecular oxygen using a novel heterogeneous ruthenium catalyst. *Tetrahedron Letters*, 43(40): 7179–7183.
- Kaneda, K., Yamaguchi, K., Mori, K., Mizugaki, T. & Ebitani, K. (2000). Catalyst design of hydroxalcalite compounds for efficient oxidations. *Catalysis Surveys from Japan*, 4(1): 31–38.
- Karimi, B., Abedi, S., Clark, J. H. & Budarin, V. (2006). Highly efficient aerobic oxidation of alcohols using a recoverable catalyst; the role of mesoporous channels of SBA-15 in stabilizing palladium nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(29): 4776–4779.
- Karimi, B. & Esfahani, F. K. (2012). Gold nanoparticles supported on the periodic mesoporous organosilicas as efficient and reusable catalyst for room temperature aerobic oxidation of alcohols. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 354: 1319–1326.
- Katre, Y. R., Joshi, G. K. & Singh, A. K. (2010). Kinetic study of oxidation of D,L-serine by *N*-bromophthalimide in the presence of sodium dodecyl sulfate. *Journal of dispersion science and technology*, 31(1): 108–116.
- Kegnæs, S., Mielby, J., Mentzel, U. V., Christensen, C. H. & Riisager, A. (2010). Formation of imines by selective gold-catalysed aerobic oxidative coupling of alcohols and amines under ambient conditions. *Green Chem.*, 12(8): 1437–1441.
- Kelly, G. T., Sharma, V. & Watanabe, C. M. (2008). An improved method for culturing *Streptomyces sahachiroi*: biosynthetic origin of the enol fragment of azinomycin B. *Bioorganic Chemistry*, 36(1): 4–15.
- Kim, J., Yamaguchi, K. & Mizuno, N. (2008). Heterogeneously catalyzed efficient oxygenation of primary amines to amides by a supported ruthenium hydroxide catalyst. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(48): 9249–9251.
- Kimmerle, B., Grunwaldt, J.-D. & Baiker, A. (2007). Gold catalysed selective oxidation of alcohols in supercritical carbon dioxide. *Topics in Catalysis*, 44(1-2): 285–292.
- Klitgaard, S. K., Egeblad, K., Mentzel, U. V., Popov, A. G., Jensen, T., Taarning, E., Nielsen, I. S. & Christensen, C. H. (2008). Oxidations of amines with molecular oxygen using bifunctional gold-titania catalysts. *Green Chem.*, 10(4): 419–423.

- Kluytmans, J. H. J., Markusse, A. P., Kuster, B. F. M., Marin, G. B. & Schouten, J. C. (2000). Engineering aspects of the aqueous noble metal catalysed alcohol oxidation. *Catalysis Today*, 57(1-2): 143–155.
- Kotani, M., Koike, T., Yamaguchi, K. & Mizuno, N. (2006). Ruthenium hydroxide on magnetite as a magnetically separable heterogeneous catalyst for liquid-phase oxidation and reduction. *Green Chem.*, 8: 735–741.
- Kraus, M. & Knözinger, H. (2008). Factors influencing catalytic action. In: *Handbook of Heterogeneous Catalysis*. Ertl, G., Knözinger, H., Schüth, F. & Weitkamp, J. (eds.). WILEY-VCH Verlag, Weinheim, second edition, volume 3, chapter 5, section 5.3, pp. 1051-1063.
- Lammens, T. M., Franssen, M. C. R., Scott, E. L. & Sanders, J. P. M. (2010). Synthesis of biobased *N*-methylpyrrolidone by one-pot cyclization and methylation of γ -aminobutyric acid. *Green Chem.*, 12: 1430–1436.
- Lammens, T. M., Franssen, M. C. R., Scott, E. L. & Sanders, J. P. M. (2012). Availability of protein-derived amino acids as feedstock for the production of bio-based chemicals. *Biomass and Bioenergy*, 44: 168–181.
- Lammens, T. M., Le Nôtre, J., Franssen, M. C. R., Scott, E. L. & Sanders, J. P. M. (2011). Synthesis of biobased succinonitrile from glutamic acid and glutamine. *ChemSusChem*, 4(6): 785–791.
- Laval, G. & Golding, B. T. (2003). One-pot sequence for the decarboxylation of α -amino acids. *Synlett*, (4): 542–546.
- Le Nôtre, J., Scott, E. L., Franssen, M. C. R. & Sanders, J. P. M. (2011). Biobased synthesis of acrylonitrile from glutamic acid. *Green Chem.*, 13: 807–809.
- Lee, G. A. & Freedman, H. H. (1976). Phase transfer catalyzed oxidations of alcohols and amines by aqueous hypochlorite. *Tetrahedron Letters*, 17(20): 1641–1644.
- Leng, Y., Wang, J. & Jiang, P. (2012). Amino-containing cross-linked ionic copolymer-anchored heteropoly acid for solvent-free oxidation of benzyl alcohol with H_2O_2 . *Catalysis Communications*, 27: 101–104.
- Li, F., Chen, J., Zhang, Q. & Wang, Y. (2008). Hydrous ruthenium oxide supported on Co_3O_4 as efficient catalyst for aerobic oxidation of amines. *Green Chem.*, 10: 553–562.
- Locko, G. A. & Frank, W. C. (1987). Oppenauer oxidation of geraniol/nerol. United States patent no. US 4,663,488.

- Maayan, G., Ganchegui, B., Leitner, W. & Neumann, R. (2006). Selective aerobic oxidation in supercritical carbon dioxide catalyzed by the $\text{H}_5\text{PV}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{40}$ polyoxometalate. *Chem. Commun.*, (21): 2230–2232.
- Mallat, T. & Baiker, A. (1994). Oxidation of alcohols with molecular oxygen on platinum metal catalysts in aqueous solutions. *Catalysis Today*, 19(2): 247–283.
- Mallat, T. & Baiker, A. (2004). Oxidation of alcohols with molecular oxygen on solid catalysts. *Chemical Reviews*, 104(6): 3037–3058.
- Mallat, T. & Baiker, A. (2012). Potential of gold nanoparticles for oxidation in fine chemical synthesis. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 3(1): 11–28.
- Matsushita, T., Ebitani, K. & Kaneda, K. (1999). Highly efficient oxidation of alcohols and aromatic compounds catalysed by the Ru-Co-Al hydrotalcite in the presence of molecular oxygen. *Chem. Commun.*, (3): 265–266.
- Michaud, A., Gingras, G., Morin, M., Béland, F., Ciriminna, R., Avnir, D. & Pagliaro, M. (2007). SiliaCat TEMPO, an effective and useful oxidizing catalyst. *Organic Process Research & Development*, 11(4): 766–768.
- Mihailović, M. L., Stojiljković, A. & Andrejević, V. (1965). The conversion of unbranched primary alkyl and arylalkyl amines to nitriles by means of lead tetraacetate. *Tetrahedron Letters*, 6(8): 461–464.
- Mizuno, N. & Yamaguchi, K. (2008). Selective aerobic oxidations by supported ruthenium hydroxide catalysts. *Catalysis Today*, 132(1-4): 18–26.
- MolPort (2013). 2-amino-3-oxobutanoic-acid - order online [on-line]. Beschikbaar op: <http://www.molport.com/buy-chemicals/moleculelink/2-amino-3-oxobutanoic-acid/4769961> [datum van opzoeking: 12/08/2013].
- Mori, K., Yamaguchi, K., Hara, T., Mizugaki, T., Ebitani, K. & Kaneda, K. (2002). Controlled synthesis of hydroxyapatite-supported palladium complexes as highly efficient heterogeneous catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 124(39): 11572–11573.
- Mori, K., Yamaguchi, K., Mizugaki, T., Ebitani, K. & Kaneda, K. (2001). Catalysis of a hydroxyapatite-bound Ru complex: efficient heterogeneous oxidation of primary amines to nitriles in the presence of molecular oxygen. *Chem. Commun.*, (5): 461–462.

- Murahashi, S., Mitsui, H., Shiota, T., Tsuda, T. & Watanabe, S. (1990). Tungstate-catalyzed oxidation of secondary amines to nitrones. α -Substitution of secondary amines via nitrones. *Journal of Organic Chemistry*, 55(6): 1736–1744.
- Murahashi, S.-I., Imada, Y. & Ohtake, H. (1994). Tungstate-catalyzed decarboxylative oxidation of *N*-alkyl- α -amino acids; an efficient method for regioselective synthesis of nitrones. *Journal of Organic Chemistry*, 59(21): 6170–6172.
- Musawir, M., Davey, P. N., Kelly, G. & Kozhevnikov, I. V. (2003). Highly efficient liquid-phase oxidation of primary alcohols to aldehydes with oxygen catalysed by Ru-Co oxide. *Chem. Commun.*, (12): 1414–1415.
- Nakagawa, K. & Tsuji, T. (1963). Oxidation with nickel peroxide; oxidation of amines. *Chemical & Pharmaceutical bulletin*, 11(3): 296.
- Nieder, M. & Hager, L. (1985). Conversion of α -amino acids and peptides to nitriles and aldehydes by bromoperoxidase. *Archives of biochemistry and biophysics*, 240(1): 121–127.
- Noyori, R., Aoki, M. & Sato, K. (2003). Green oxidation with aqueous hydrogen peroxide. *Chem. Commun.*, (16): 1977–1986.
- Noyori, R., Ohkuma, T., Kitamura, M., Takaya, H., Sayo, N., Kumobayashi, H. & Akutagawa, S. (1987). Asymmetric hydrogenation of β -keto carboxylic esters. A practical, purely chemical access to β -hydroxy esters in high enantiomeric purity. *Journal of the American Chemical Society*, 109(19): 5856–5858.
- Okano, T., Matsuoka, M., Kinoshita, M. & Kiji, J. (1993). Meerwein-Ponndorf-Verley reduction and Oppenauer oxidation catalyzed by lanthanoid triisopropoxides. *Nippon Kagaku Kaishi*, (5): 487–492.
- Omura, K. & Swern, D. (1978). Oxidation of alcohols by activated dimethyl sulfoxide; a preparative, steric and mechanistic study. *Tetrahedron*, 34(11): 1651–1660.
- Otvos, L., Gruber, L. & Meisel-Agoston, J. (1965). Studies on Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer reaction. Investigation of the reaction mechanism with radiocarbon. Racemisation of secondary alcohols. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 43(2): 149–153.
- Parmeggiani, C. & Cardona, F. (2012). Transition metal based catalysts in the aerobic oxidation of alcohols. *Green Chem.*, 14(3): 547–564.
- Peeters, A., Ameloot, R. & De Vos, D. E. (2013). Carbon dioxide as a reversible amine-protecting agent in selective michael additions and acylations. *Green Chem.*, 15(6): 1550–1557.

- Peeters, A., Claes, L., Geukens, I., Stassen, I. & De Vos, D. (2014). Alcohol amination with heterogeneous ruthenium hydroxyapatite catalysts. *Applied Catalysis A: General*, 469: 191–197.
- Pines, S. H. (2004). The Merck bile acid cortisone process; the next-to-last word. *Organic Process Research & Development*, 8(5): 708–724.
- Prati, L. & Martra, G. (1999). New gold catalysts for liquid phase oxidation. *Gold Bulletin*, 32(3): 96–101.
- Raja, R., Thomas, J. M., Greenhill-Hooper, M. & Doukova, V. (2007). A high-performance selective oxidation system for the facile production of fine chemicals. *Chem. Commun.*, (19): 1924–1926.
- Reddy, J. S. & Jacobs, P. A. (1993). Selective synthesis of oximes with primary aliphatic amines and hydrogen peroxide in the presence of catalytic quantities of titanium silicalite molecular sieves. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (22): 2665–2666.
- Reddy, S. R., Das, S. & Punniyamurthy, T. (2004). Polyaniline supported vanadium catalyzed aerobic oxidation of alcohols to aldehydes and ketones. *Tetrahedron Letters*, 45(18): 3561–3564.
- Rittle, K. E., Homnick, C. F. & Ponticello, G. S. (1982). A synthesis of statine utilizing an oxidative route to chiral alpha-amino aldehydes. *Journal of Organic Chemistry*, 47(15): 3016–3018.
- Rombouts, I., Lamberts, L., Celus, I., Lagrain, B., Brijs, K. & Delcour, J. A. (2009). Wheat gluten amino acid composition analysis by high-performance anion-exchange chromatography with integrated pulsed amperometric detection. *Journal of Chromatography A*, 1216(29): 5557–5562.
- Sakharov, A. & Skibida, I. (1988). Chemical models of enzymatic oxidation: oxidation of primary alcohols in alkaline media catalysed by copper complexes. *Journal of Molecular Catalysis*, 48(2-3): 157–174.
- Sato, N., Quitain, A. T., Kang, K., Daimon, H. & Fujie, K. (2004). Reaction kinetics of amino acid decomposition in high-temperature and high-pressure water. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 43(13): 3217–3222.

- Scanion, J. T. & Willis, D. E. (1985). Calculation of flame ionization detector relative response factors using the effective carbon number concept. *Journal of Chromatographic Science*, 23(8): 333–340.
- Schultz, M. J., Hamilton, S. S., Jensen, D. R. & Sigman, M. S. (2005). Development and comparison of the substrate scope of Pd-catalysts for the aerobic oxidation of alcohols. *Journal of Organic Chemistry*, 70(9): 3343–3352.
- Schümperli, M. T., Hammond, C. & Hermans, I. (2012). Developments in the aerobic oxidation of amines. *ACS Catalysis*, 2(6): 1108–1117.
- Sels, B., De Vos, D., Buntinx, M., Pierard, F., Kirsch-De Mesmaeker, A. & Jacobs, P. (1999). Layered double hydroxides exchanged with tungstate as biomimetic catalysts for mild oxidative bromination. *Nature*, 400: 855–857.
- Sheldon, R. & Arends, I. (2004). Organocatalytic oxidations mediated by nitroxyl radicals. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 346(9-10): 1051–1071.
- Sheldon, R., Arends, I. & Dijkman, A. (2000). New developments in catalytic alcohol oxidations for fine chemicals synthesis. *Catalysis Today*, 57(1-2): 157–166.
- Sheldon, R. A., Arends, I. & Hanefeld, U. (2007). Catalytic oxidations. In: *Green Chemistry and Catalysis*. WILEY-VCH Verlag, Weinheim, pp. 133-222.
- Sheldon, R. A., Arends, I. W. C. E., ten Brink, G.-J. & Dijkman, A. (2002). Green, catalytic oxidations of alcohols. *Accounts of Chemical Research*, 35(9): 774–781.
- Skibida, I. P. & Sakharov, A. M. (1996). Molecular oxygen as environmental acceptable, selective and the most strong oxidant in liquid-phase oxidation. *Catalysis Today*, 27(1-2): 187–193.
- Smith, M. B. & March, J. (2007). *March's advanced organic chemistry; reactions, mechanisms and structure*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, sixth edition. 2357 p.
- ten Brink, G.-J., Arends, I. W. C. E. & Sheldon, R. A. (2000). Green, catalytic oxidation of alcohols in water. *Science*, 287(5458): 1636–1639.
- Teng, Y., Scott, E. L., van Zeeland, A. N. T. & Sanders, J. P. M. (2011). The use of L-lysine decarboxylase as a means to separate amino acids by electro dialysis. *Green Chem.*, 13: 624–630.
- Uozumi, Y. & Nakao, R. (2003). Catalytic oxidation of alcohols in water under atmospheric oxygen by use of an amphiphilic resin-dispersion of a nanopalladium catalyst. *Angewandte Chemie International Edition*, 42(2): 194–197.

- van Weynberg, J., Schoebrechts, J.-P. & Colery, J.-C. (1994). Synthèse directe de peroxyde d'hydrogène par catalyse hétérogène, catalyseur pour ladite synthèse et procédé de préparation dudit catalyseur. European patent no. EP 0 574 438 B1.
- Villa, A., Campisi, S., Schiavoni, M. & Prati, L. (2013). Amino alcohol oxidation with gold catalysts, the effect of amino groups. *Materials*, 6(7): 2777–2788.
- Villa, A., Veith, G. & Prati, L. (2010). Selective oxidation of glycerol under acidic conditions using gold catalysts. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(26): 4499–4502.
- Wang, Y., Kobayashi, H., Yamaguchi, K. & Mizuno, N. (2012). Manganese oxide-catalyzed transformation of primary amines to primary amides through the sequence of oxidative dehydrogenation and successive hydration. *Chem. Commun.*, 48(20): 2642–2644.
- Wuyts, S., De Vos, D. E., Verpoort, F., Depla, D., De Gryse, R. & Jacobs, P. A. (2003). A heterogeneous Ru-hydroxyapatite catalyst for mild racemization of alcohols. *Journal of Catalysis*, 219(2): 417–424.
- Yamada, Y. M. A., Jin, C. K. & Uozumi, Y. (2010). H₂O₂-oxidation of alcohols promoted by polymeric phosphotungstate catalysts. *Organic Letters*, 12(20): 4540–4543.
- Yamaguchi, K., Matsushita, M. & Mizuno, N. (2004). Efficient hydration of nitriles to amides in water, catalyzed by ruthenium hydroxide supported on alumina. *Angewandte Chemie International Edition*, 43: 1576–1580.
- Yamaguchi, K. & Mizuno, N. (2002). Supported ruthenium catalyst for the heterogeneous oxidation of alcohols with molecular oxygen. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(23): 4538–4542.
- Yamaguchi, K. & Mizuno, N. (2003). Efficient heterogeneous aerobic oxidation of amines by a supported ruthenium catalyst. *Angewandte Chemie International Edition*, 42(13): 1480–1483.
- Yamaguchi, K., Mori, K., Mizugaki, T., Ebitani, K. & Kaneda, K. (2000). Creation of a monomeric Ru species on the surface of hydroxyapatite as an efficient heterogeneous catalyst for aerobic alcohol oxidation. *Journal of the American Chemical Society*, 122(29): 7144–7145.
- Yamazaki, S. (1997). A simple and convenient method for the synthesis of nitriles by oxidation of primary amines with NaOCl in ethanol. *Synthetic Communications*, 27(20): 3559–3564.
- Yamazaki, S. & Yamazaki, Y. (1990). Nickel-catalyzed dehydrogenation of amines to nitriles. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 63(1): 301–303.

- Zahmakiran, M., Akbayrak, S., Kodaira, T. & Ozkar, S. (2010). Osmium(0) nanoclusters stabilized by zeolite framework; highly active catalyst in the aerobic oxidation of alcohols under mild conditions. *Dalton Trans.*, 39(32): 7521–7527.
- Zhan, B.-Z., White, M. A., Sham, T.-K., Pincock, J. A., Doucet, R. J., Rao, K. V. R., Robertson, K. N. & Cameron, T. S. (2003). Zeolite-confined nano-rutheniumdioxide; a green, selective, and efficient catalyst for aerobic alcohol oxidation. *Journal of the American Chemical Society*, 125(8): 2195–2199.
- Zhang, S., Zhao, G., Gao, S., Xi, Z. & Xu, J. (2008). Secondary alcohols oxidation with hydrogen peroxide catalyzed by $[n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}(\text{CH}_3)_3]_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$; transform-and-retransform process between catalytic precursor and catalytic activity species. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 289(1-2): 22–27.
- Zhang, Y., Xu, K., Chen, X., Hu, T., Yu, Y., Zhang, J. & Huang, J. (2010). Highly selective aerobic oxidation of primary amines to nitriles by ruthenium hydroxide. *Catalysis Communications*, 11(11): 951–954.
- Zheng, N. & Stucky, G. D. (2006). A general synthetic strategy for oxide-supported metal nanoparticle catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 128(44): 14278–14280.

Bijlage A

Lijst van producten

Product	Firma	Zuiverheid [%]
Acetonitril-d ₃	Sigma-Aldrich	99,8
β -Alanine	Janssen	99+
L-Alanine	Janssen	99
γ -Alumina	Sigma-Aldrich	-
Aluminiumnitraat (nonahydraat)	Chem-Lab	98,5+
Ammoniak-oplossing in water (25 wt%)	Chem-Lab	-
Anataas	Sigma-Aldrich	-
L-Arginine	Merck	≥ 99
L-Asparagine	Sigma-Aldrich	≥ 98
L-Asparaginezuur, mononatriumzout (monohydraat)	Sigma-Aldrich	≥ 98
<i>tert</i> -Butanol	Sigma-Aldrich	≥ 99
Calciumchloride (dihydraat)	Merck	-
Calciumnitraat (tetrahydraat)	Sigma-Aldrich	99
Cerium(IV)oxide	Alfa Aesar	99,5
L-Cysteïne	Acros Organics	99+
Deuteriumoxide	Sigma-Aldrich	99,9
Diammonium waterstoffosfaat	Riedel-de Haën	98,5
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-een	Acros Organics	98
Diethylether	Sigma-Aldrich	$\geq 99,8$
Di-isopropylethylamine	Acros Organics	$\geq 99,5$
Ethanol (Disinfectol [®])	Chem-Lab	95
L-Fenylalanine	Acros Organics	98,5+
L-Glutamine	Janssen	99
L-Glutaminezuur, mononatriumzout (hydraat)	Sigma-Aldrich	≥ 99
Goud(III)chloride (trihydraat)	Acros Organics	> 95
2-Heptylamine	Acros Organics	99
2-Hexanol	Sigma-Aldrich	99
L-Histidine	Acros Organics	98

Product	Firma	Zuiverheid [%]
DL-Homoserine	Sigma-Aldrich	99
Ijzer(III)chloride (hexahydraat)	Sigma-Aldrich	99
Iridium(III)chloride (hydraat)	Strem	54 % Ir
L-Isoleucine	Fluka	≥99
Kobalt(II,III)oxide	Acros Organics	-
Koolstofdioxide	Air Liquide	-
L-Leucine	Acros Organics	99
L-Lysine monohydrochloride	Sigma-Aldrich	≥98
Magnesiumnitraat (hexahydraat)	Chem-Lab	99+
Mangaan(IV)oxide	Acros Organics	99
Methanol	VWR	99,99
Methanol-d ₄	Sigma-Aldrich	99,8
L-Methionine	Sigma-Aldrich	≥99,5
Natriumcarbonaat	Baker	-
Natriumhydroxide	Fisher Scientific	99,1
D-Norleucine	Sigma-Aldrich	-
Palladium-bismuth op koolstof (5 wt% Pd - 2 wt% Bi)	Johnson Matthey	-
Palladium op bariumsulfaat (5 wt% Pd)	Johnson Matthey	-
Palladium op koolstof (5 wt% Pd)	Engelhard	-
Palladium op calciumcarbonaat (5 wt% Pd)	Johnson Matthey	-
Pentylamine	Sigma-Aldrich	99
Platinum op actieve kool (5 wt% Pt)	Sigma-Aldrich	-
L-Proline	Sigma-Aldrich	≥99
Ruthenium op koolstof (5 wt% Ru)	Johnson Matthey	-
Ruthenium(III)chloride (hydraat)	Acros Organics	35-40 % Ru
Ruthenium(III)acetylacetaat	ABCR	99
L-Serine	Sigma-Aldrich	≥99
Stikstof	Air Liquide	-
Tarwegluten (83,25 wt% proteïnen op droge basis)	Syral	-
L-Threonine	Sigma-Aldrich	≥98
Tolueen	Fisher Scientific	99,99
Tripentylamine	Fluka	≥97

Product	Firma	Zuiverheid [%]
Valeronitril	Acros Organics	98
L-Valine	Acros Organics	99
Waterstofchloride-oplossing in water (37 wt%)	VWR	-
Zirconium(IV)oxide	Alfa Aesar	-
Zuurstof	Air Liquide	-

Bijlage B

Productidentificatie

B.1 Selectieve alcohol oxidatie in aanwezigheid van amines

2-Hexanon (1). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 100 (21) [M⁺], 85 (17), 71 (11), 58 (64), 57 (25), 43 (100), 42 (8), 41 (22), 39 (13).

2-Heptanon oxime (2). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 129 (1) [M⁺], 128 (11), 73 (14), 72 (100), 58 (5), 56 (6), 55 (9), 46 (11), 44 (56), 43 (9), 42 (13), 41 (16), 39 (8).

Di-(2-heptyl)diazeen (3). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 157 (2), 128 (5), 100 (12), 87 (11), 86 (54), 60 (13), 58 (8), 56 (5), 55 (7), 44 (100), 43 (32), 42 (10), 41 (11), 39 (5).

2-Heptanon (4). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 114 (6) [M⁺], 71 (18), 59 (13), 58 (59), 55 (5), 44 (23), 43 (100), 42 (9), 41 (12), 39 (15).

2-Heptanon-*N*-(2-heptyl)imine (5). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 211 (1) [M⁺], 196 (9), 182 (12), 168 (25), 155 (13), 154 (6), 141 (11), 140 (100), 126 (25), 114 (9), 113 (6), 112 (22), 99 (23), 98 (25), 96 (5), 85 (50), 84 (34), 83 (5), 71 (5), 70 (29), 69 (7), 68 (5), 58 (21), 57 (57), 56 (10), 55 (28), 44 (11), 43 (28), 42 (46), 41 (40), 39 (10).

2-Hexanon-*N*-(2-heptyl)imine (6). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 197 (1) [M⁺], 182 (20), 169 (5), 168 (35), 155 (21), 154 (8), 141 (10), 140 (100), 127 (12), 126 (86), 113 (6), 112 (29), 100 (19), 99 (31), 98 (36), 96 (6), 86 (6), 85 (79), 84 (62), 83 (9), 82 (10), 71 (7), 70 (47), 69 (8), 68 (8), 67 (5), 58 (33), 57 (85), 56 (18), 55 (36), 54 (5), 53 (5), 44 (15), 43 (35), 42 (74), 41 (65), 39 (17).

Acetaldehyde-*N*-(2-heptyl)imine (7). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 140 (1) [M-1]⁺, 127 (5), 126 (59), 112 (22), 98 (8), 92 (7), 91 (9), 85 (5), 84 (12), 72 (6), 71 (23), 70 (100), 69 (6), 68 (5), 57 (16), 56 (19), 55 (22), 54 (5), 45 (8), 44 (47), 43 (18), 42 (29), 41 (33), 39 (14).

Formaldehyde-*N*-(2-heptyl)imine (8). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 127 (1) [M⁺], 126 (5), 113 (8), 112 (97), 98 (17), 84 (14), 70 (8), 58 (9), 57 (48), 56 (100), 55 (18), 54 (7), 43 (16), 42 (19), 41 (39), 39 (15).

Aceton-*N*-(2-heptyl)imine (9). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 154 (2) [M-1]⁺, 140 (42), 126 (16), 112 (5), 99 (8), 98 (10), 85 (36), 84 (100), 71 (5), 70 (11), 69 (5), 68 (5), 58 (18), 57 (17), 55 (9), 43 (8), 42 (25), 41 (20), 39 (8).

***N*-Methyl-2-heptylamine (10).** GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 129 (1) [M⁺], 114 (7), 58 (100), 56 (5), 44 (6), 41 (6).

B.2 Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren

Isovaleronitril of 3-methylbutyronitril (11b). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 82 (4) [M-1]⁺, 68 (12), 66 (5), 64 (6), 55 (5), 52 (6), 43 (100), 42 (7), 41 (79), 40 (15), 39 (36), 38 (9). ¹H-NMR (400 MHz, H₂O/CD₃OD): δ (ppm) = 2,40 (d, 2H, -CH₂-CN); 2,02 (m, 1H, -CH<(CH₃)₂); 1,03 (d, 6H, -CH<(CH₃)₂). ¹³C-NMR (300 MHz, H₂O/CD₃OD): δ (ppm) = 122,7 (-CN); 26,7 (-CH₂-CN); 26,5 (-CH<(CH₃)₂); 22,4 (-CH<(CH₃)₂).

Isovaleramide of 3-methylbutyramide. ¹H-NMR (400 MHz, H₂O/CD₃OD): δ (ppm) = 2,13 (d, 2H, -CH₂-C(=O)NH₂); 1,97 (m, 1H, -CH<(CH₃)₂); 0,94 (d, 6H, -CH<(CH₃)₂).

Isobutaanzuur of 2-methylpropaanzuur. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 88 (29) [M⁺], 74 (9), 73 (93), 71 (8), 69 (5), 55 (20), 46 (7), 45 (34), 43 (100), 42 (21), 41 (74), 39 (39). ¹H-NMR (400 MHz, H₂O/CD₃OD): δ (ppm) = 2,40 (sep, 1H, -CH<(CH₃)₂); 1,08 (d, 6H, -CH<(CH₃)₂).

(*S*)-2-Methylbutyronitril (12b). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 82 (2) [M-1]⁺, 56 (5), 55 (100), 54 (57), 53 (5), 52 (9), 51 (6), 41 (8), 39 (10). ¹H-NMR (400 MHz, H₂O/CD₃OD): δ (ppm) = 2,75 (m, 1H, >CH-CN); 1,63 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH<); 1,29 (d, 3H, >CH-CH₃); 1,04 (t, 3H, -CH₂-CH₃). ¹³C-NMR (300 MHz, H₂O/CD₃OD): δ (ppm) = 124,9 (-CN); 26,6 (CH₃-CH₂-CH<); 26,4 (-CH₂-CH<); 16,5 (CH₃-CH<); 10,6 (CH₃-CH₂-).

(*S*)-2-Methylbutyramide. ¹H-NMR (400 MHz, H₂O/CD₃OD): δ (ppm) = 2,58 (m, 1H, >CH-C(=O)NH₂); 1,49 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH<); 1,11 (d, 3H, >CH-CH₃); 0,90 (t, 3H, -CH₂-CH₃).

Isobutyronitril of 2-methylpropionitril (13b). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 69 (6) [M⁺], 68 (100), 54 (32), 53 (15), 52 (30), 51 (18), 42 (83), 41 (29), 40 (9), 39 (21), 38 (10), 37 (7). ¹H-NMR (400 MHz, H₂O/CD₃OD): δ (ppm) = 2,86 (sep, 1H, -CH<(CH₃)₂); 1,30 (d, 6H, -CH<(CH₃)₂). ¹³C-NMR (300 MHz, H₂O/CD₃OD): δ (ppm) = 127,1 (-CN); 20,3 (-CH<(CH₃)₂); 20,2 (-CH<(CH₃)₂).

Isobutyramide of 2-methylpropionamide. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,53 (sep, 1H, $-\text{CH}<(\text{CH}_3)_2$); 1,13 (d, 6H, $-\text{CH}<(\text{CH}_3)_2$).

2-Oxo-3-methylbutaanzuur. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,38 (sep, 1H, $-\text{CH}<(\text{CH}_3)_2$); 1,07 (d, 6H, $-\text{CH}<(\text{CH}_3)_2$).

Acetonitril (14b). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CN}$).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 118,2 ($\text{CH}_3\text{-CN}$); 0,1 ($\text{CH}_3\text{-CN}$).

Acetamide. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C(=O)NH}_2$).

2-Oxopropaanzuur. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 1,91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C(=O)-C(=O)OH}$).

Valeronitril of pentaannitril (15b). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 82 (9) $[\text{M-1}]^+$, 55 (33), 54 (80), 52 (14), 51 (9), 50 (5), 43 (83), 42 (9), 41 (100), 40 (14), 39 (34), 38 (8).
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,48 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CN}$); 1,64 (quin, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 1,45 (sex, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 0,93 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 121,9 ($-\text{CN}$); 26,5 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 21,2 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 15,8 ($-\text{CH}_2\text{-CN}$); 12,4 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).

Valeramide of pentaanamide. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 101 (1) $[\text{M}^+]$, 86 (7), 73 (8), 72 (25), 61 (7), 60 (20), 59 (100), 57 (20), 55 (8), 54 (10), 51 (5), 45 (17), 44 (36), 43 (14), 42 (10), 41 (11).
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,27 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)NH}_2$); 1,57 (quin, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 1,36 (sex, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 0,91 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 180,2 ($-\text{C(=O)NH}_2$); 34,9 ($-\text{CH}_2\text{-C(=O)NH}_2$); 27,4 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 21,7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 12,9 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).

Natrium-3-cyanopropionaat (16b). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,64 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CN}$); 2,50 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)ONa}$).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 178,4 ($-\text{CH}_2\text{-C(=O)ONa}$); 121,6 ($-\text{CH}_2\text{-CN}$); 32,4 ($-\text{CH}_2\text{-C(=O)ONa}$); 13,8 ($-\text{CH}_2\text{-CN}$).

Natrium-3-carboxypropionamide. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,49 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)ONa}$); 2,46 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)NH}_2$).

Natrium-2-cyanoacetaat (17b). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 3,45 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-}$).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 169,6 ($-\text{CH}_2\text{-C(=O)ONa}$); 117,8 ($-\text{CH}_2\text{-CN}$); 26,6 ($-\text{CH}_2\text{-}$).

Natrium-2-carboxyacetamide. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 3,18 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-C(=O)NH}_2$).

- Natriumfumaraat.** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 6,52 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$).
- 3-Cyanopropionamide (19b).** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,74 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CN}$); 2,67 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$).
- 1,4-Butaandiamide.** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,56 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$).
- Barnsteenzuur of 1,4-butaandicarboxylzuur.** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,79 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).
- Malonzuur of 1,3-propaandicarboxylzuur (20b).** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 3,71 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).
- 3-Hydroxypropionitril (21b).** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 3,82 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$); 2,71 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CN}$).
- 3-Hydroxypropionamide.** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 3,80 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$); 2,50 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$).
- Glycolonitril of 2-hydroxyacetonitril (22b).** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 4,42 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).
- 2-Hydroxyacetamide.** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 4,07 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$).
- 2-Amino-3-oxobutaanzuur (23b).** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 3,54 (s, 1H, $-\text{CH}<$); 1,96 (s, 3H, CH_3-).
- 2-Oxopropaannitril.** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 2,36 (s, 3H, CH_3-).
- Acetaldehyde.** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 9,68 (qa, 1H, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$); 2,24 (d, 3H, CH_3-).
- 5-Aminopentaannitril monohydrochloride (24b).** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 3,05 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{NH}_3\text{Cl}$); 2,57 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CN}$); 1,76 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$).
- Benzylcyanide of 2-fenylacetonitril (25b).** GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 117 (100) [M^+], 116 (35), 91 (9), 90 (39), 89 (27), 77 (6), 63 (9), 51 (9), 50 (5). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 7,42 (m, 5H, $-\text{PhH}$); 3,93 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CN}$).
- 2-Fenylacetamide.** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 7,34 (m, 5H, $-\text{PhH}$); 3,60 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$).

Benzaldehyde. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 107 (7) $[M+1]^+$, 106 (100), 105 (73), 78 (10), 77 (53), 76 (5), 74 (9), 51 (20), 50 (12). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 9,94 (s, 1H, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$); 7,83 (m, 5H, $-\text{PhH}$).

Trimethylsilylbenzoaat. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int., %): 194 (7) $[M^+]$, 181 (5), 180 (17), 179 (100), 136 (8), 135 (43), 105 (35), 77 (21).

4-Hydroxybutyronitril (26b). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{H}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 3,18 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-OH}$); 2,55 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CN}$); 2,14 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$).

Bijlage C

Extra tabellen

Tabel C.1. Oxidatie van 2-hexanol tot 2-hexanon met Ru³⁺/HAP.^a

	Atmosfeer	Solvent	Temperatuur [°C]	Additief	Opbrengst [%]
1	N ₂ + O ₂	H ₂ O	60	-	0
2	CO ₂ + O ₂	H ₂ O	60	-	1
3	N ₂ + O ₂	H ₂ O	90	-	32
4	CO ₂ + O ₂	H ₂ O	90	-	2
5	N ₂ + O ₂	Tolueen	90	-	72
6	CO ₂ + O ₂	Tolueen	90	-	32
7	N ₂ + O ₂	Tolueen	90	DBU ^b	<1
8	CO ₂ + O ₂	Tolueen	90	DBU ^b	<1
9	CO ₂ + O ₂	Tolueen	90	DIPEA ^c	5
10	CO ₂ + O ₂	Tolueen	90	Tripentylamine	3

^a Reactiecondities: 2-hexanol (1 mmol), additief (1 mmol), Ru³⁺/HAP (1,25 mol% Ru), solvent (2 ml), N₂ of CO₂ (20 bar), O₂ (5 bar), 21 h. ^b 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-
een. ^c Di-isopropylethylamine.

Tabel C.2. Oxidatie van 2-hexanol in aanwezigheid van 2-heptylamine met Ru³⁺/HAP. ^a

	Atmosfeer	Solvent	Additief	Opbrengst	Terugwinning
				2-hexanon [%]	2-heptylamine [%]
1	CO ₂ + O ₂	H ₂ O ^b	-	1	>99
2	N ₂ + O ₂	H ₂ O	-	1	80
3	CO ₂ + O ₂	H ₂ O	-	3	98
4	N ₂ + O ₂	Tolueen	-	<1	93
5	CO ₂ + O ₂	Tolueen	-	<1	96
6	CO ₂ + O ₂	Tolueen	DBU ^c	<1	92

^a Reactiecondities: 2-hexanol (1 mmol), 2-heptylamine (1 mmol), additief (1 mmol), Ru³⁺/HAP (1,25 mol% Ru), solvent (2 ml), N₂ of CO₂ (20 bar), O₂ (5 bar), 90 °C, 21 h. ^b Reactie bij 60 °C. ^c 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-een.

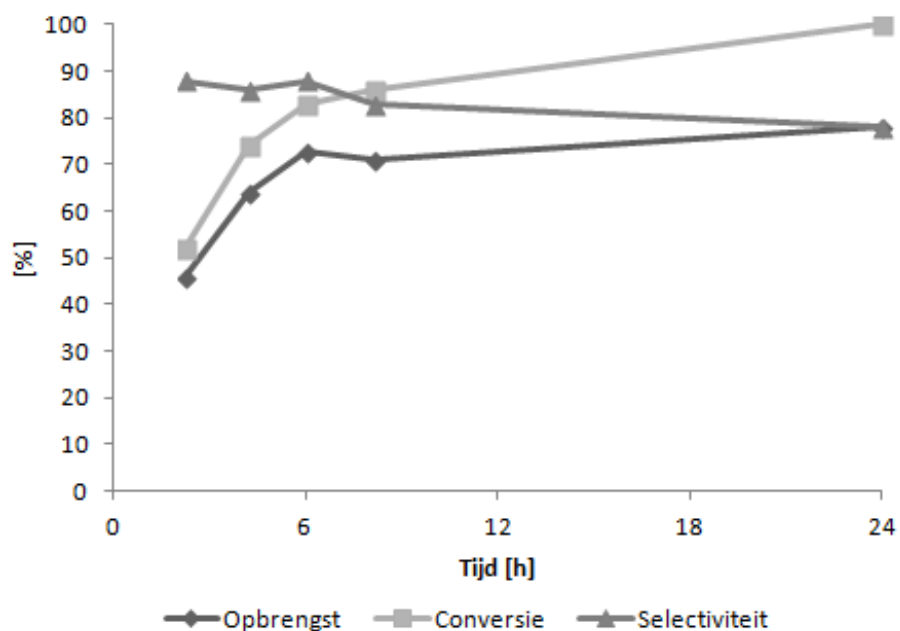
Tabel C.3. Oxidatie van 2-hexanol in aanwezigheid van 2-heptylamine met andere platinumgroepgebaseerde katalysatoren. ^a

	Katalysator	Opbrengst 2-hexanon [%]	Terugwinning 2-heptylamine [%]
1	Pd/CaCO ₃	<1	>99
2	Pd/BaSO ₄	<1	>99
3	Pd/C	<1	97
4	Pd–Bi/C	<1	88
5	Ru/C	<1	94

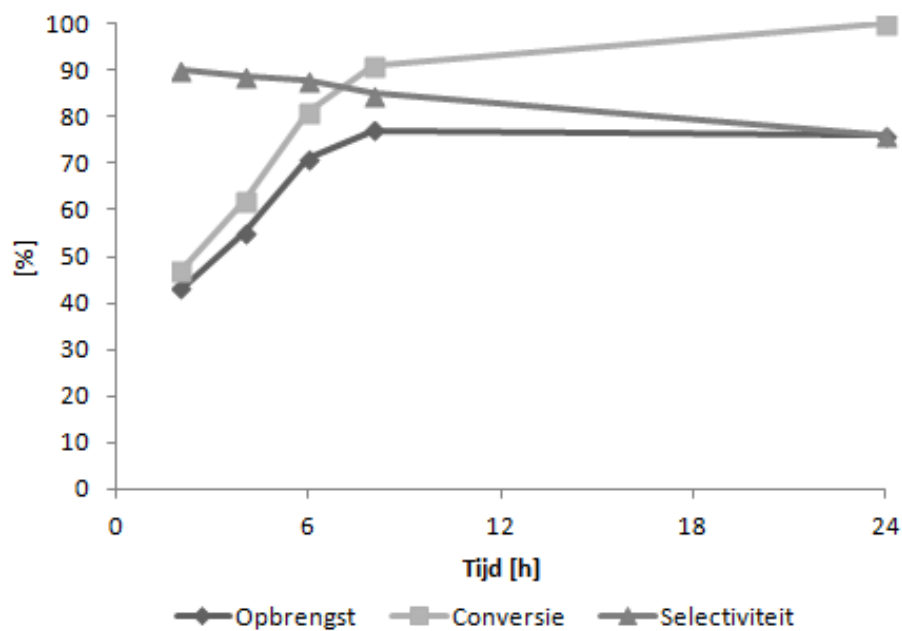
^a Reactiecondities: 2-hexanol (1 mmol), 2-heptylamine (1 mmol), katalysator (1,25 mol% metaal), toluen (2 ml), CO₂ (20 bar), O₂ (5 bar), 90 °C, 21 h.

Bijlage D

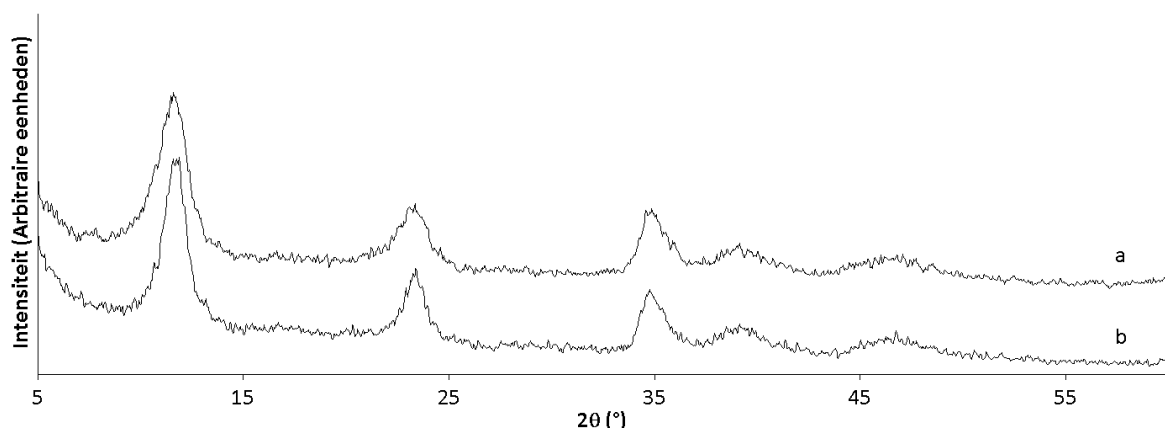
Extra figuren



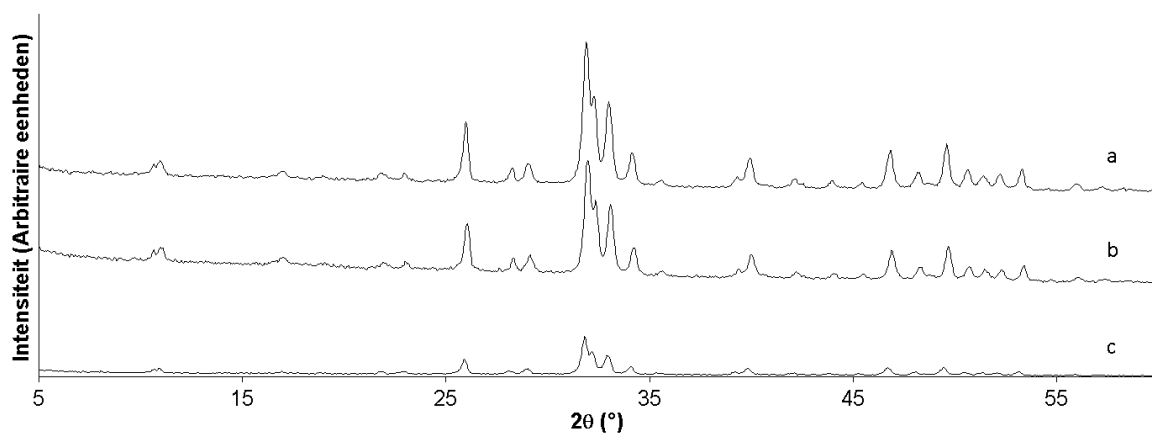
Figuur D.1. Oxidatieve decarboxylatie in functie van de tijd voor $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 13). Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (pH 13, 5 mol% Ru), water (2 ml), O_2 (30 bar), 100 °C.



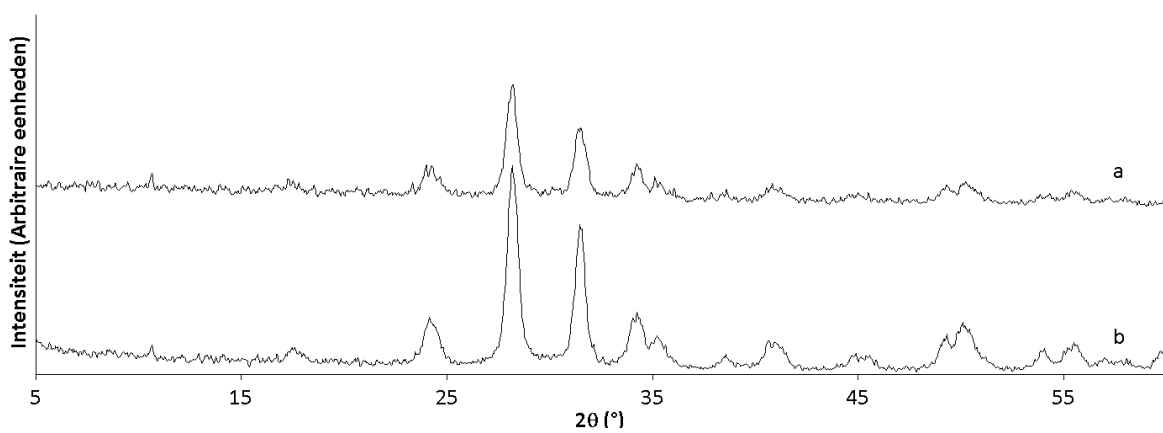
Figuur D.2. Oxidatieve decarboxylatie in functie van de tijd voor Ru³⁺/HAP. Reactiecondities: L-leucine (0,2 mmol), Ru³⁺/HAP (5 mol% Ru), water (2 ml), O₂ (30 bar), 100 °C.



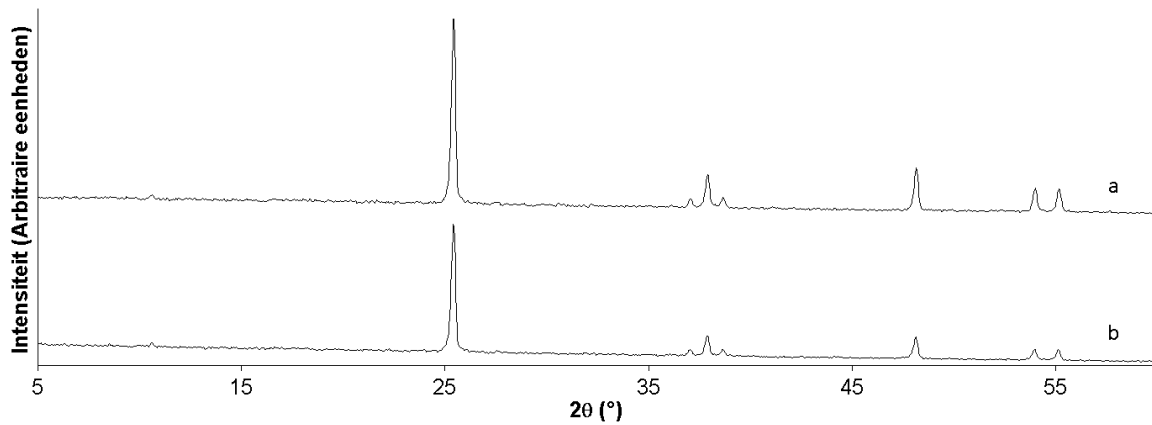
Figuur D.3. X-stralen diffractogram van MgAl-LDH (a) en Ru(OH)_x/MgAl-LDH (b).



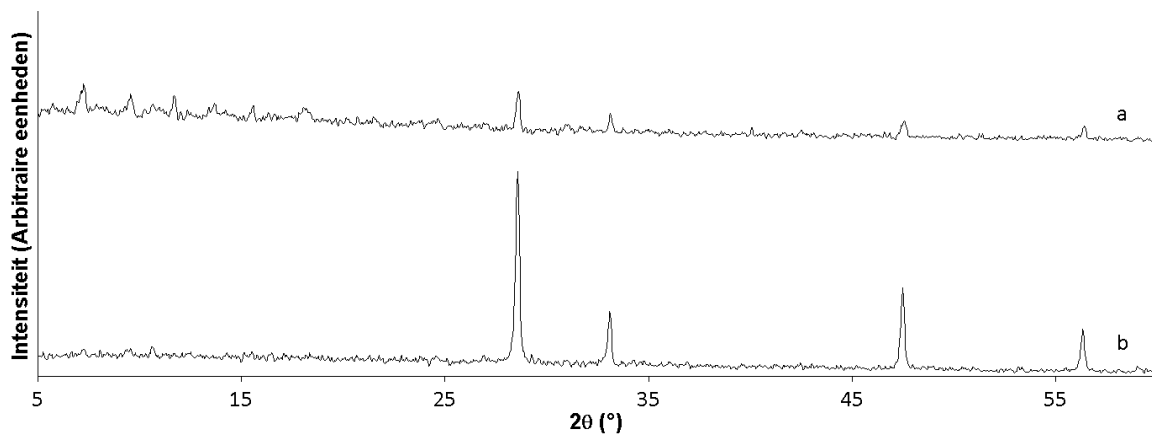
Figuur D.4. X-stralen diffractogram van HAP (a), Ru³⁺/HAP (b) en Ru(OH)_x/HAP (c).



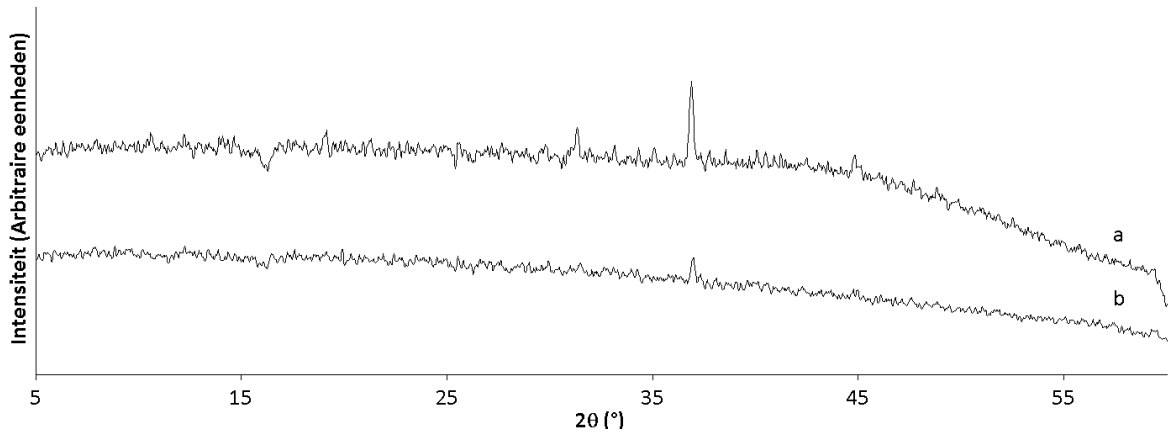
Figuur D.5. X-stralen diffractogram van ZrO_2 (a) en $\text{Ru(OH)}_x/\text{ZrO}_2$ (b).



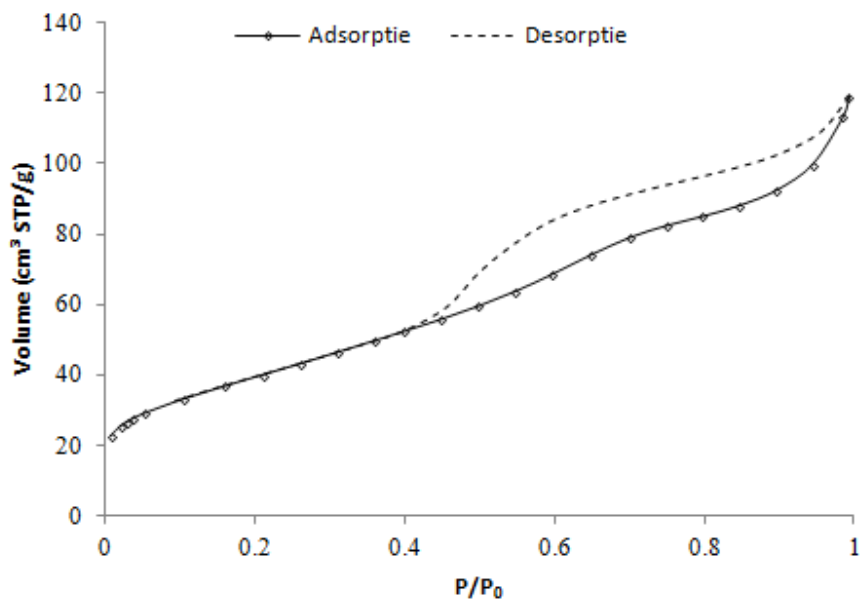
Figuur D.6. X-stralen diffractogram van TiO_2 (a) en $\text{Ru(OH)}_x/\text{TiO}_2$ (b).



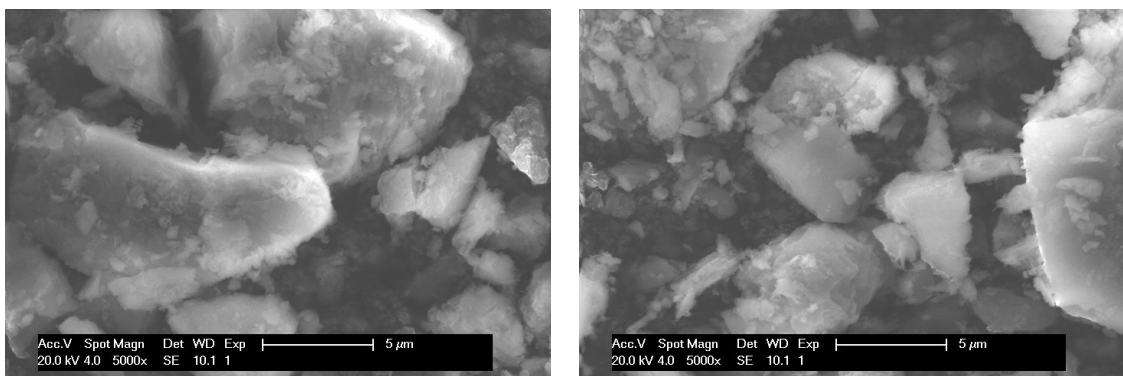
Figuur D.7. X-stralen diffractogram van CeO_2 (a) en $\text{Ru(OH)}_x/\text{CeO}_2$ (b).



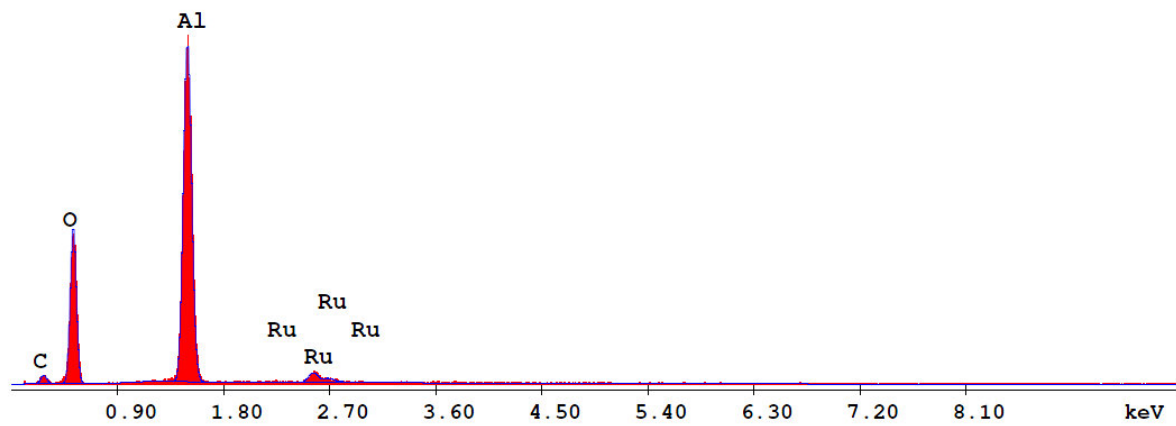
Figuur D.8. X-stralen diffractogram van Co_3O_4 (a) en $\text{Ru(OH)}_x/\text{Co}_3\text{O}_4$ (b).



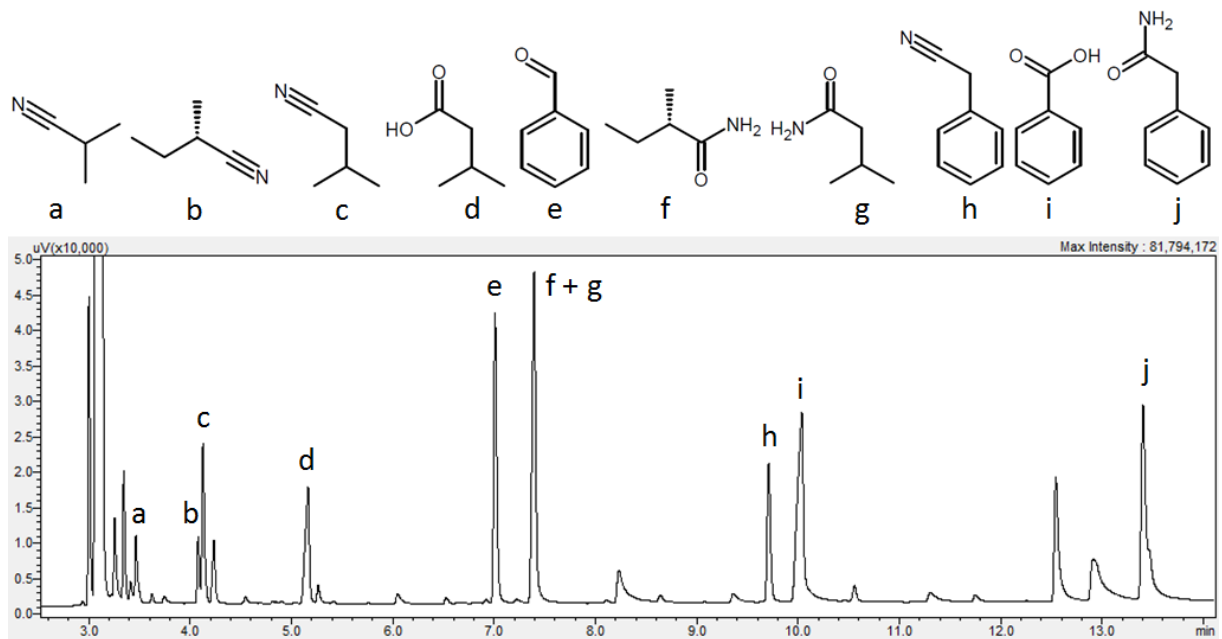
Figuur D.9. N_2 adsorptie-desorptie isothermen (77 K) van $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($\text{pH } 10$).



Figuur D.10. SEM-foto's van $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($\text{pH } 10$).



Figuur D.11. EDX-spectrum van $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($\text{pH } 10$).



Figuur D.12. Chromatografische analyse van het extract na oxidatieve decarboxylatie van het hydrolysaat.

Bijlage E

Risico-analyses

De risico-analyse bij de oxidatieve decarboxylatie van aminozuren wordt als voorbeeld weergegeven op de volgende acht pagina's. Voor al de experimenten worden hieronder de nummers van de goedgekeurde risico-analyses meegegeven, zoals ze kunnen worden teruggevonden op de P-schijf van het Centrum voor Oppervlaktechemie en Katalyse.

Synthese van hydroxyapatiet: 331-01_02-60#RH4A_00013

Synthese van gelaagde dubbelhydroxides: 331-01_02-60#RH4A_00011

Synthese van Au-katalysatoren: 331-01_02-60#RH4A_00015

Synthese van Ru-katalysatoren: 331-01_02-60#RH4A_00014

Alcohol oxidatie in het bijzijn van amines: 331-01_02-60#RH4A_00010

Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren: 331-01_02-60#RH4A_00012

JD20131508 - RA - Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren - 331-01_02-60#RH4A_00012

DIENSTEN ALGEMEEN BEHEER
 DIRECTIE STAFDIENSTEN ALGEMEEN BEHEER
DIENST VGM
 W. DE CROYLAAN 58 – BUS 5530, BE-3001 LEUVEN
 TEL. + 32 16 32 20 24 FAX + 32 16 32 29 95
 WWW.KULEUVEN.BE/VGM vgm@kuleuven.be

**MELDINGSFORMULIER:
 RISICOANALYSE VOOR EXPERIMENT MET CHEMISCHE PRODUCTEN VAN
 RISICOKLASSE E3 EN E4**

Vul het formulier elektronisch in, in overleg met het VGM-antennelid chemische veiligheid.

1. Identificatie van de afdeling (gebruikers)

Aanvrager/contactpersoon: Jasper Verduyck (Laurens Claes)
 Tel: 0472/916080 (0496/643448)
 E-mail adres: jasper.verduyck@student.kuleuven.be (laurens.claes@biw.kuleuven.be)

Afdeling: Centrum voor Oppervlaktechemie en Katalyse (COK)
 Magazijncode¹: INB1
 Leidinggevende : Prof. Ivo Vankelecom (afdelingshoofd); Prof. Dirk De Vos (promotor)

2. Identificatie experiment

Titel(benaming) : Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren (maximaal 40 karakters)
 Startdatum: 15/11/2013 Geplande einddatum: 30/04/2014

- Het betreft een nieuw experiment
 Het betreft een bestaand experiment zonder eerder opgestelde risicoanalyse
 Het betreft een wijziging/uitbreiding van een bestaand experiment met eerder opgestelde risicoanalyse
 Deze wijziging/uitbreiding betreft (gelieve aan te duiden en verder in het formulier te beschrijven):
- personen
 - lokalen waar het experiment plaatsvindt
 - chemische producten
 - andere risico's
 - verlenging

Dossiernummer of referentienummer vorig advies: (indien gekend)

- Indien VGM-DOSSIER beschikbaar:
- experiment in het kader van een bestaande activiteit
 Geef nummer van de activiteiten:
 - experiment in het kader van een nieuwe activiteit (in overleg met VGM-antenne en Afdelingshoofd¹)
 Geef naam van de nieuwe activiteit voor het VGM-dossier: (max. 40 karakters)
- Doorlooptoets (onbewaakt experiment binnen of buiten de diensturen)

¹ <https://admin.kuleuven.be/vgm/intranet/doc/antenne/antennemagazijncodes.xlsx/view>

JD20131508 - RA - Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren - 331-01_02-60#RH4A_00012

Beschrijving van al de aangewende(of gevormde) chemische producten*

Productnaam	Casnummer	Fysische toestand (gas/vloeibaar/vast)	Aangewende hoeveelheid	Aangewende concentratie	Chemische risicoklasse product (E4/E3/E2/E1)
1. L-Alanine	56-41-7	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
2. L-Arginine	74-79-3	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	E1
3. L-Asparagine	70-47-3	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
4. L-Asparaginezuur	56-84-8	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	E1
5. L-Cysteïne	52-90-4	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	E1
6. L-Glutaminezuur	56-86-0	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
7. L-Glutamine	56-85-9	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
8. L-Glycine	56-40-6	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
9. L-Histidine	71-00-1	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
10. L-Isoleucine	73-32-5	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
11. L-Leucine	61-90-5	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
12. L-Lysine	56-87-1	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
13. L-Methionine	63-68-3	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
14. L-Fenylalanine	63-91-2	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
15. L-Proline	147-85-3	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
16. L-Serine	56-45-1	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
17. L-Treonine	72-19-5	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
18. L-Tryptofaan	73-22-3	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
19. L-Tyrosine	60-18-4	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	E1
20. L-Valine	72-18-4	vast	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	n.v.t.
21. Acetonitril	75-05-8	vloeibaar	1-5 mL	(solvent)	E3
22. 3-Methylbutyronitril	625-28-5	vloeibaar	0,5 mmol	0 - 0,5 M	E2
23. Fenylacetonitril	140-29-4	vloeibaar	0,5 mmol	0 - 0,5 M	E4
24. Benzonitril	100-47-0	vloeibaar	0,5 mmol	0,1 - 0,5 M	E1
25. LDH-materiaal (obv Ru en Co)	-	vast	0,1 g	-	Eigen materiaal
26. Ru-hydroxyapatiet (Ru-HAP)	-	vast	0,1 g	-	Eigen materiaal
27. Toluëen	108-88-3	vloeibaar	1-5 mL	(solvent)	E3
28. Zuurstof	7782-44-7	gas	1-20 bar	1-20 bar	E2

* Indien mogelijk de zeer gevaarlijke producten of processen vervangen door minder gevaarlijke !

Lokaalgegevens

Gebouw	Lokaal	Omschrijving deelexperiment (bv. voorbereiding, eigenlijk experiment, nabehandeling, meting, ...)	Specificaties lokaal
331-01	02.92	1. Aanmaken van het reactiemengsel	<input checked="" type="checkbox"/> eigen afdeling <input type="checkbox"/> ruimte toegewezen aan andere afdeling*
331-01	02.60 + 02.104	2. Reactor vullen met O ₂	<input checked="" type="checkbox"/> eigen afdeling <input type="checkbox"/> ruimte toegewezen aan andere afdeling*
331-01	02.60	3. Eigenlijk experiment	<input checked="" type="checkbox"/> eigen afdeling <input type="checkbox"/> ruimte toegewezen aan andere afdeling*
331-01	02.60 + 02.87	4. Nabehandeling	<input checked="" type="checkbox"/> eigen afdeling <input type="checkbox"/> ruimte toegewezen aan andere afdeling*

JD20131508 - RA - Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren - 331-01_02-60#RH4A_00012

331-01	02.60 + 02.66 of 02.107	5. Gaschromatografische analyse	<input checked="" type="checkbox"/> eigen afdeling <input type="checkbox"/> ruimte toegewezen aan andere afdeling*
--------	-------------------------------	---------------------------------	---

* indien manipulaties worden uitgevoerd in een ruimte toegewezen aan een andere afdeling dan moet het meldingsformulier ook naar dit afdelingshoofd gestuurd worden (in kopie).

Personen die het experiment zullen uitvoeren of voor een practicum het toezichthoudend personeel

Naam - voornaam	Geboortedatum	Personeelsgroep
Claes Laurens	16/03/1988	<input checked="" type="checkbox"/> KU <input type="checkbox"/> Student KU <input type="checkbox"/> UZ <input type="checkbox"/> VIB <input type="checkbox"/> Externen:
Verduyckt Jasper	22/04/1991	<input type="checkbox"/> KU <input checked="" type="checkbox"/> Student KU <input type="checkbox"/> UZ <input type="checkbox"/> VIB <input type="checkbox"/> Externen:

3. Beschrijving experiment en risicoanalyse
Beschrijving handelingen en aangewende technieken:

Nummer* deel- experiment	Beschrijving handelingen en technieken	Gebruikte uitrusting	Nummers** gebruikte producten
1	In een drukreactor (10 mL) COK#PRtype1 worden achtereenvolgens één aminozuur en katalysator afgewogen op de balans onder de trekkast. Hieraan wordt solvent (acetonitril, water of toluen) en een magnetische roerstaaf toegevoegd.	magnetische roerstaaf + drukreactor (10 mL) COK#PRtype1	1/2/3/4/5/6/7/ 8/9/10/11/12/ 13/14/15/16/ 17/18/19/20 + 21/27 + 25/26
2	De reactor wordt dichtgeschroefd en beladen met de gewenste zuurstofdruk (max. 20 bar).	steeksleutel	28 (hoge druk)
3	De reactor wordt in een verwarmingsblok geplaatst op een roerplaat met verwarming (MAP#COK#MSH). De gewenste temperatuur wordt ingesteld (max. 100°C). Deze opstelling bevindt zich in trekkast met code 331-01_02-60#RH4A-B.	verwarmings- en roerplaat met verwarmingsblok	
4	Na reactie wordt de reactor gekoeld tot kamertemperatuur in een water/ijsbad, en wordt de gasdruk afgelaten. De reactor wordt geopend en het reactiemengsel wordt overgebracht in een glazen reactieflesje (8 mL). Na afsluiten met een crimp cap wordt het flesje gecentrifugeerd om de katalysator af te scheiden.	glazen pasteurpipet, glazen reactieflesje (8 mL), crimp cap, Eppendorf centrifuge 5804	
5	1 mL van het reactiemengsel wordt overgebracht in een GC vial en inwendige standaard (2M benzonitril in toluen) wordt toegevoegd. Gaschromatografische analyse	GC vial, cap, Shimadzu GC	24 + 27

* Nummer van het deexperiment zoals weergegeven onder "Lokaalgegevens"

** Nummer chemische producten zoals weergegeven onder "Beschrijving aangewende(of gevormde) chemische producten"

Frequentie uitvoering experiment:

- Dagelijks
 Wekelijks
 Maandelijks
 Minder dan maandelijks

Indien gewenst, kan u hier meer informatie over het experiment toevoegen (bv. reactieschema) of verwijzen naar een bijlage

Katalytische oxidatieve decarboxylatie van aminozuren tot nitriles met O₂ als oxidans.

Plaats: 331-01_02-60#RH4A-B

Voor verscheidene solventen bedraagt de totale te verwachten druk in de reactor in het extreme scenario:

* Toluën: 21 bar

JD20131508 - RA - Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren - 331-01_02-60#RH4A_00012

* Water: 21 bar
 * Acetonitril: 24 bar
 (bij 100°C, inclusief 20 bar O₂)

Risico's verbonden aan de chemische producten

VÓÓR het gebruik van de chemische producten dienen de gevaren, R- of H- en S of P-zinnen, gekend te zijn!

Op te zoeken in de KULeuven gevaarlijke stoffendatabank (via KULoket, algemeen, gevaarlijke stoffen) of op de veiligheidsinformatiebladen van de fabrikant.

Voor de producten van risicoklasse E3 en E4 dienen de gevaren aangeduid te worden in onderstaande tabel.

Naam chemisch product	Acetonitril	Fenylacetonitril	Tolueen			
Explosie- en brandgevaar						
Zeer licht of licht ontvlambaar (H220, H222, H224, H228, H225) / (R11, R12)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ontvlambaar gas, aerosol, vaste stof (H221, H223, H228)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ontvlambaar door zelfverhitting (H251, H252)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brand, ontploffing met scherfwerking (H204, H202, H203), massa-explosie bij brand (H205)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Explosief (EUH001, EUH006, H200, H201) / (R1, R2, R3, R5) + brandb.stoffen (H271, H272) / (R9) + T↑ (H240, H241), afgesloten en T↑ (EUH044) / (R44)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ontvlamb damp/lucht mengsel (EUH018)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ontplobbare peroxiden (EUH019)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incompatibel met water (EUH014, H260) / (R14, R15)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vat spontaan vlam in contact met lucht (H250)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Explosief + metalen (R4) + O ₂ (R6)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incompatibel met oxiderende stoffen (R16)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Instabiel product (R17, R18, R19)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acuut gevaar voor gezondheid						
Zeer giftig (H300, H330, H310) / (R26, R27, R28) + zuur (EUH032) / (R32) Giftig (H311, H331, EUH070) / (R23, R24) + water (EUH029) / (R29) + zuur (EUH031) / (R31)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ernstige brandwonden (H314) / (R35)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gevaar voor gezondheid op langere termijn						
Kankerverwekkend of kanker niet uitgesloten (H350, H350i, H351) / (R40, R45, R49)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teratogeen (H361d, H360D) / (R61, R63) en schade aan vruchtbaarheid (H361f, H360F) / (R60, R62), beide (H361fd, H360Fd, H360Df, H360Fdf)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mutageen (H341, H340) / (R46)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schade aan bep organen (H371, H372, H370) bij herh of langd. blootstelling (H373)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ernstige onherstelbare effecten (mogelijks) (R39, R68), Gezondheidsschade bij langdurige blootstelling (R48)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bijkomende opmerkingen voor bepaalde producten:

Andere risico's verbonden aan het experiment

Verbranden, bevroren hoge of lage temperaturen, cryogene stoffen, ...)

JD20131508 - RA - Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren - 331-01_02-60#RH4A_00012

- Implosie, explosie (hoge drukken, lage drukken, onderdruk, ...)
- Brand (ovens, verwarmingsspiralen, bunzenbrander, oliebaden ...)
- Niet-ioniserende straling (NMR, lasers, UV-lampen, ...)
- Elektrocutie (naakte contacten, vochtige omgeving, hoge vermogens, ...)
- Valgevaar (opstellingen op hoogte, in de hoogte, moeilijk bereikbaar, ...)
- Biologisch risico (pathogene μ -organismen, GGO, cellen, bloed, proefdieren, ...)
- Ioniserende straling (X-stralen, radio-isotopen, ...)
- De kans bestaat dat bij een ernstig incident **NIET** zelfstandig alarm kan gegeven worden (bv. gebruik van zeer toxische dampen of gassen, explosierisico, aanwezigheid verstikkend gas, ...)
- Andere:

Vorzorgsmaatregelen toe te passen

Nummer Deelexperiment*	1	2	3	4	5
Collectieve beschermingsmiddelen					
- Gesloten systeem	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Zuurkast(trekkast)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- Plaatselijke afzuiging	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Ruimtelijke afzuiging	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- Veiligheidsscherm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Opvangbakken onder opstelling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Andere:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Individuele beschermingsmiddelen					
- Laboschoort	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- Veiligheidsbril	veiligheidsbril (artnr. 18042)	veiligheidsbril (artnr. 18042)	veiligheidsbril (artnr. 18042)	veiligheidsbril (artnr. 18042)	Kies een item.
- Handschoenen:	nitrile (M artnr.15929, L artnr. 15930, XL artnr. 15931)	nitrile (M artnr.15929, L artnr. 15930, XL artnr. 15931)	nitrile (M artnr.15929, L artnr. 15930, XL artnr. 15931)	nitrile (M artnr.15929, L artnr. 15930, XL artnr. 15931)	Kies een item.
- Maskers:	wegwerpstofmasker P3 (artnr. 16236)	Kies een item.	Kies een item.	Kies een item.	Kies een item.
- Wegwerp hygiëne haarnetje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Andere:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Specifieke preventie maatregelen					
	<input checked="" type="checkbox"/> controle werking zuurkast				
	<input type="checkbox"/> controle glaswerk op barsten				
	<input type="checkbox"/> bevestigen spanningen aan koelsslangen				
	<input type="checkbox"/> automatisch uitschakelen verwarmingssysteem bij defecte koeling				
	<input type="checkbox"/> overdrukbeveiligingssysteem				
	<input type="checkbox"/> brandblusser voor metaalbranden (D-blusser) aanwezig				
	<input type="checkbox"/> zuurstofkit aanwezig (verplicht bij het werken met cyaniden)				
	<input type="checkbox"/> detector met alarm bij werken met giftige of brandbare gassen				
	<input type="checkbox"/> aanwezigheid gasmasker met specifieke filters (interventie)				
	<input type="checkbox"/> aanwezigheid calciumgluconaatzalf (werken met waterstoffluoride)				
	<input type="checkbox"/> interventiekit aanwezig				
	<input type="checkbox"/> specifiek neutralisatieproduct aanwezig nl.				
	<input type="checkbox"/> invullen en opsturen formulier doorloopprouwen (zie https://admin.kuleuven.be/vgm/intranet/AntenneDoorloopprouwen.html)				

JD20131508 - RA - Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren - 331-01_02-60#RH4A_00012

- aanwezigheid van een 2^{de} persoon in de buurt vereist
- automatisch alarmsysteem (bv. dodemansalarm)

Andere:

Werkpraktijken

- Toepassen Code Goede Laboratoriumpraktijk
<https://admin.kuleuven.be/vgm/intranet/ChemischeVeiligheidCodeGoedeLabopraktijken.html>)
- Interne opleiding en begeleiding
- Selectieve inzameling afval – chemisch afval

Bijzondere maatregelen bij storing/falen: beschrijf hoe een noodgeval wordt opgevangen (denk o.a. aan stroomuitval, ventilatie-uitval, uitval watertoevoer, uitval perslucht, uitval gastoevoer, ...)

* Nummer van het deexperiment zoals weergegeven onder "Lokaalgegevens"

Indien niet alle voorzorgsmaatregelen toegepast kunnen worden, mag het experiment niet starten!

Persoonlijke beschermingsmiddelen kunnen verkregen worden via het aanvraagformulier

(<https://admin.kuleuven.be/vgm/intranet/doc/personen/personenfaanvraagpbm.docx>).

JD20131508 - RA - Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren - 331-01_02-60#RH4A_00012

Chemisch afval

Per afvalfractie de categorie van het chemisch afval aangeven.

Afvalfractie	Afvalcategorie	Recepiënt aanwezig
Indien zuivere stoffen:		
	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
Indien mengsels:		
Hoofdcomponent : Acetonitril, water of toluen met aminozuren, reactieproducten	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input checked="" type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input checked="" type="checkbox"/>
Hoofdcomponent : met	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
Hoofdcomponent : met	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
Hoofdcomponent : met	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
Hoofdcomponent : met	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
Andere:		
	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 1 - <input type="checkbox"/> 2 - <input type="checkbox"/> 3 - <input type="checkbox"/> 4 - <input type="checkbox"/> 5 - <input type="checkbox"/> 6 - <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/>

Opmerkingen / vragen:

Bezorg dit formulier aan uw VGM-antennecoördinator en leidinggevende .

De VGM-antennecoördinator bezorgt deze melding aan de Dienst VGM indien producten van klasse E4 met vrijgave voorkomen.

JD20131508 - RA - Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren - 331-01_02-60#RH4A_00012

Advies Dienst VGM

Beste Laurens, Jasper,

Bij deze bevestigen wij de ontvangst van uw risico-analyse voor volgende activiteit met chemische producten:

Afdeling:	Centrum voor Oppervlaktechemie en katalyse (INB1)
Omschrijving risico-analyse:	Oxidatieve decarboxylatie van aminozuren
Datum risico-analyse:	26/11/2013
Dossierbeheerder Dienst VGM:	Joachim Deldime
Dossiernummer Dienst VGM:	JD/2013.1508

De beschreven activiteit kan worden uitgevoerd mits inachtnaam van de beschermingsmaatregelen die in de risicoanalyse (bijlage) worden voorgesteld.

De Dienst VGM geeft bijkomend advies:

Chemische veiligheid

- Er wordt met verschillende zeer gevaarlijke producten gewerkt. Fenylnitril krijgt ook de classificatie dodelijk bij inademing. Het afwegen en oplossen van deze producten moet onder ventilatie gebeuren. Indien dit niet haalbaar is dan moet een P3-stofmasker worden gedragen. Wees er u daarbij van bewust dat andere personen aanwezig in het lokaal, in dat geval niet beschermd zijn. Bij het frequent afwegen van zeer giftige stoffen dient de installatie van een specifiek weegkabinet te worden overwogen.. Schuif het raam van de zuurkast steeds zo ver mogelijk beneden.
- Steeds aandacht besteden aan het dragen van laboschoort, handschoenen en veiligheidsbril.
- Manipulaties met chemische stoffen dienen onder een goed werkende zuurkast te worden uitgevoerd.
- Indien de reactie na de werkuren blijft opstaan dan moet de procedure 'doorlopende proeven' moet worden gevolgd (<https://admin.kuleuven.be/sab/vgm/intranet/leuven-kulak/risicoactiviteiten/labo/doorlooppoeven/doorlooppoeven>). Permanente ventilatie moet aan de hand van het formulier 'doorlopende proeven' worden aangevraagd. Het experiment mag pas gestart worden na (schriftelijke of per mail) bevestiging vanwege CD dat de ventilatie effectief is aangepast

Meer informatie over de te volgen standaard VGM-procedures oa. voor het werken met chemische stoffen vindt u via het intranet (<https://admin.kuleuven.be/sab/vgm/intranet/leuven-kulak/procedures>).

Voor verdere toelichting kan u steeds met ons contact opnemen.

Met vriendelijke groeten,

Joachim Deldime

Dienst VGM (Veiligheid, Gezondheid, Milieu) KU Leuven
Adviseur VGM afdelingen

de Croylaan 58 bus 5530
3001 Heverlee

tel. 016/32 28 88 - fax 016/32 29 95
Joa.deldime@abh.kuleuven.be

Vulgariserende samenvatting

Vandaag wordt het merendeel van de chemicaliën aangeleverd vanuit de petrochemische industrie, maar de dalende voorraden aan aardolie en aardgas stimuleren het onderzoek naar alternatieve, hernieuwbare grondstoffen. Amino-zuren, die van nature stikstof bevatten, komen in aanmerking als een duurzame grondstof voor de synthese van stikstofhoudende chemicaliën, hetgeen veel energie kost vertekkende van fossiele grondstoffen. Hoewel amino-zuren op industriële schaal voornamelijk beschikbaar zijn via fermentatie door micro-organismen, kunnen ze eveneens uit plantaardig en dierlijk afval geïsoleerd worden. Landbouwproducten, zoals tarwe, maïs en suikerbieten, bevatten naast suikers, vetten en oliën eveneens eiwitten. Na verwerking van grondstoffen tot levensmiddelen of biobrandstoffen blijft de eiwitfractie vaak over, soms is deze fractie zelfs niet geschikt voor verwerking tot dierlijke of menselijke voedingsproducten. Eiwitten kunnen echter altijd worden afgebroken tot amino-zuren.

In deze masterproef werd een katalysator ontwikkeld om amino-zuren via een oxidatiereactie om te zetten tot nitrillen. Deze producten worden beschouwd als stikstofhoudende platform-chemicaliën, van waaruit een veelvoud aan bouwstenen voor de synthese van geneesmiddelen en plastics, zoals nylon, toegankelijk wordt. De katalysator, met ruthenium als actief element, verlaagt hier de energie die nodig is om het amino-zuur te oxideren met zuurstof, hetgeen niet mogelijk is in afwezigheid van dit materiaal. Daardoor kan de reactie onder milde condities worden uitgevoerd, namelijk bij slechts 100 °C én in waterig milieu. In tegenstelling tot klassieke routes met gehalogeneerde, toxische chemicaliën, wordt de reactie nu mogelijk met zuurstof als oxidans en wordt enkel water als co-product vrijgezet. Na reactie kan de heterogene katalysator - een vaste stof - vlot worden afgescheiden via filtratie, waardoor productopzuivering sterk vereenvoudigd wordt. Dit systeem is niet alleen toepasbaar op individuele amino-zuren, maar ook op amino-zuurmengsels zoals ze worden bekomen na afbraak van eiwitten, bijvoorbeeld de glutenfractie die achterblijft na extractie van zetmeel uit tarwe.