

Methodeontwikkeling voor bepalen van vrije anhydride monomeren in harsen met LC-Q-TOF-MS

Door: Cosette de Vries s1075517



AkzoNobel

Hogeschool Leiden

7-5-2016

Methodeontwikkeling voor bepalen van vrije anhydride monomeren in harsen met LC-Q-TOF-MS.

Status: Afstudeerverslag
Door: Cosette de Vries
Studentnummer: s1075517

Hogeschool Leiden
Zernikedreef 11
2333 CK Leiden

Afdeling: Applied Science
opleiding: Chemie
specialisatie: Analytische Chemie
Stagebegeleider: Dr. Karsten Kaspers

AkzoNobel Performance Coatings VR R&D Analytical Service Group
Rijksstraat 31
2170 BA Sassenheim

Stagebegeleider: Drs. Nico van Beelen
Afstudeerstage periode: 1 december 2015 t/m 1 mei 2016
Paraaf:



Summary

AkzoNobel is a multinational sustainable company which makes paints, coatings and special chemicals. Hexahydrophthalic anhydride, phthalic anhydride and trimellitic anhydride are dangerous chemicals, because they can cause irritations and allergic reactions. These chemicals are often used in paint and coatings. AkzoNobel also makes use of these chemicals. To be able to have the Ecolabel on the end product there has to be less than 0.01% hexahydrophthalic anhydride in it. Because AkzoNobel is a sustainable company they prefer to have an Ecolabel on their product. For phthalic anhydride and trimellitic anhydride this is not yet the case, but AkzoNobel expects this will come within a few years. In a previous study from AkzoNobel they couldn't measure the right amount of hexahydrophthalic anhydride with GC-MS. That's why this study is about the method development of determining residual anhydride monomers in polyester- and alkydresins with derivatization and LC-Q-TOF-MS.

The derivatization was done with dibutylamine and N-methyl-phenethylamine. To determine if the derivatizations workout well the reactions were measured by ^{13}C -NMR. It turned out that the derivatization method by dibutylamine and by N-methyl-phenethylamine worked well at room temperature.

For the reaction products with dibutylamine an optimum gradient was found with the LC-Q-TOF-MS, but for the reaction products with N-methyl-phenethylamine there was no optimum gradient found with water and methanol. So the decision was made to proceed with dibutylamine. Also because the reaction product from dibutylamine where detectable with the UV-detector so the method can also be converted to a method for LC-UV for the other laboratories from AkzoNobel.

The determination by LC-Q-TOF-MS was done with internal standards and a standard addition method. The measured results were all under the norm of Ecolabel which is 0.01% (100 mg/L). This means that the method is well suited for AkzoNobels needs and is therefore regarded as successful.

Inhoud

Summary	2
Inhoud.....	3
Lijst met afkortingen	5
2 Inleiding	6
2.1 Achtergrond	6
2.2 Doel	7
3 Theorie	8
3.1 Derivatiseren.....	8
3.2 Vloeistofchromatografie	9
3.3 Massa spectrometrie.....	10
3.3.1 Electrospray ionisatie	10
3.3.2 Q-TOF-MS.....	10
4 Principe.....	12
4.1 Derivatiseren.....	12
4.2 Methode ontwikkeling LC-Q-TOF-MS	13
5 Experimenteel.....	15
5.1 Derivatiseren.....	15
5.1.1 Materiaal.....	15
5.1.2 Werkwijze	16
5.2 LC-Q-TOF-MS	18
5.2.1 MS en gradiënt optimalisatie.....	18
5.2.2 Vrije anhydride monomeren	20
5.2.3 Werkwijze	21
6 Resultaten en discussie	22
6.1 Derivatiseren.....	22
6.1.1 Derivatiseren met dibutylamine.....	22
6.1.2 Derivatiseren met N-methyl-fenethylamine	28
6.2 LC-Q-TOF-MS	31
6.2.1 Dibutylamine	31
6.2.2 N-methyl-fenethylamine	33
6.2.3 Vrije anhydride monomeren	36
7 Conclusie en aanbevelingen	39
8 Referenties	40
9 Bijlage.....	41
9.1 Bijlage 1: Vrije zuuranhydride monomeren.....	41

9.1.1	Experimenteel.....	41
9.1.2	Resultaten en discussie	42
9.2	Bijlage 2: Risico-inventarisatie	43
9.3	Bijlage 3: derivatiseren met dibutylamine	46
9.3.1	Hexahydroftaalzuuranhydride	46
9.3.2	Trimellietzuuranhydride.....	48
9.3.3	Interne standaarden.....	50
9.4	Bijlage 4: Derivatiseren met N-methyl-fenethylamine	52
9.4.1	Hexahydroftaalzuuranhydride	52
9.4.2	Trimellietzuuranhydride.....	54
9.4.3	Interne standaarden.....	56
9.5	Bijlage 5: Gradiënt curves	61
9.6	Bijlage 6: Molaire massa's uitgangproducten en reactieproducten met dibutylamine	62
9.7	Bijlage 7: Molaire massa's uitgangproducten en reactieproducten met N-methyl- fenethylamine	63
9.8	Bijlage 8: Ruwe data standaard additie methode	64
9.9	Bijlage 9: Voorbeeldberekening standaard additie methode.....	66
9.10	Bijlage 10: Berekening standaarddeviatie standaard additie methode.....	67
9.11	Bijlage 11: Voorbeeldberekeningen interne standaard	68
9.12	Bijlage 12: Berekening standaarddeviatie interne standaard.....	69
9.13	Bijlage 13: Werkplan	70
10.1.1	Lijst met afkortingen.....	71
10.1.2	Inleiding	72
10.1.3	Planning.....	77
10.1.4	Referenties	78
10.1.5	Bijlage.....	79

Lijst met afkortingen

APCI	Atmospheric pressure chemical ionization
DBA	Dibutylamine
DBAH+	Geprotoneerd dibutylamine
DMSO-D6	Dimethylsulfoxide-D6
DOSY	Diffusion-ordered spectroscopy
ESI	Electrospray ionization
FA	Ftaalzuuranhydride
GC	Gas chromatography
HETP	Height Equivalent to a Theoretical Plate (schotelhoogte)
HHFA	Hexahydroftaalzuuranhydride
(HP)LC	(High performance) liquid chromatography
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation
IS	Interne standaard
K	Kelvin
LOD	Limiet van detectie
MS	Massa spectrometry
MZ	Mierenzuur
m/z	Massa tot lading ratio
NMFA	N-methyl-fenethylamine
NMR	Nuclear magnetic resonance
Q	Quadrupole
R ²	Correlatiecoëfficiënt
SAM	Standaard additie method
S _{y/x}	Standaardfout
THF	Tetrahydrofuraan
TMA	Trimellietzuuranhydride
TOF	Time of flight
UPLC	Ultra performance liquid chromatography
UV	Ultra violet

2 Inleiding

2.1 Achtergrond

AkzoNobel is een Nederlands multinational bedrijf dat zich bezig houdt met verven, lakken, coatings en speciale chemicaliën. AkzoNobel vindt duurzaamheid erg belangrijk en heeft daardoor ook een leidende positie op het gebied van duurzaamheid [1]. Hierdoor is AkzoNobel ook altijd op zoek naar meer duurzame en milieuvriendelijkere oplossingen. Dit is ook het geval met dit onderzoek.

Anhydriden zoals ftaalzuuranhydride (FA), hexahydroftaalzuuranhydride (HHFA) en trimellietzuuranhydride (TMA) worden in grote hoeveelheden gebruikt in alkyd- en polyesterharsen die weer veel gebruikt worden in coatings en verven. Deze coatings en verven worden ook gemaakt bij AkzoNobel. Deze anhydride worden samen met andere monomeren gebruikt om alkyd- en polyesterharsen te synthetiseren. Na het synthetiseren van de alkyd- en polyesterharsen blijft een onbekende hoeveelheid vrije anhydride monomeren over die niet zijn omgezet tot polymeer. Zowel ftaalzuuranhydride, hexahydroftaalzuuranhydride en trimellietzuuranhydride zijn gevaarlijke stoffen, omdat deze kunnen zorgen voor irritatie en allergische overgevoeligheid. Voortdurende blootstelling kan leiden tot netelroos, allergische oor- en neusontstekingen en allergische astma [2-5]. Daarom moet het bekend zijn hoeveel vrije anhydride in het uiteindelijke product zit. Als in het eindproduct meer dan 0,1% HHFA zit dan gaat er een EU208 label op. Dit EU208 label houdt in dat het product kan zorgen voor een allergische reactie. Het Ecolabel mag pas op het eindproduct als er minder dan 0,01% HHFA in zit. Omdat AkzoNobel streeft naar duurzaamheid gaat de voorkeur uit naar het Ecolabel ook om marketing redenen gaat de voorkeur uit naar het Ecolabel. Daarom wil AkzoNobel dat er minder dan 0,01% HHFA in het eindproduct zit [6]. FA en TMA vallen nog niet onder het Ecolabel, maar naar verwachtingen van AkzoNobel gaat dat wel in de komende paar jaar komen. Daarom moet het bekend zijn hoeveel vrije anhydride in het uiteindelijke product zit.

Binnen AkzoNobel was eerder met een gas chromatography massa spectrometry (GC-MS) een methode opgezet voor het bepalen van vrije HHFA. Echter kwamen de gemeten waarden te hoog uit. Dit kwam waarschijnlijk door de hoge temperatuur van de injector [6]. Het is ook mogelijk om de vrije anhydride monomeren in alkyd- en polyesterharsen te identificeren en te kwantificeren met liquid chromatography quadrupole time of flight massa spectrometry (LC-Q-TOF-MS). Hierbij zijn ook geen problemen met een te hoge temperatuur van de injector. Daarom gaat dit onderzoek over methode ontwikkeling van de hoeveelheid vrije anhydride monomeren in alkyd harsen en polyesters met behulp van LC-Q-TOF-MS.

Echter om de vrije anhydride monomeren te kunnen meten met de LC-Q-TOF-MS moeten ze eerst gederiviseerd worden. Dit omdat eerder bepaald is dat de anhydriden in het eluent van de omgekeerde fase omgezet worden in zuren [6]. Dat komt door het water in het water/methanol/mierenzuur (MZ) gradiënt wat de anhydriden hydrolyseert in zuren. Dit is niet wenselijk aangezien in de harsen ook zuur anhydride voorkomen. Dit zou dus de vrije anhydride waarden hoger laten uitkomen dan dat het werkelijk is en daarom wordt eerst gederiviseerd.

2.2 Doel

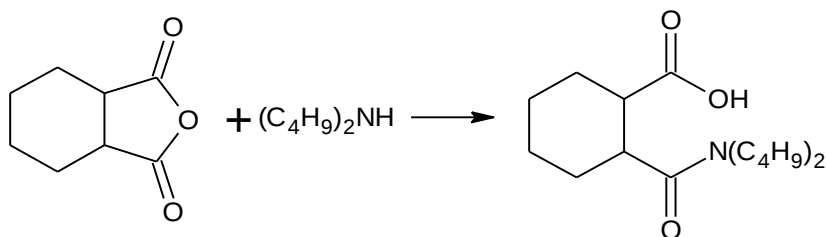
Een methode ontwikkelen voor het bepalen van de hoeveelheid vrije anhydride monomeren in een polyester- en alkydhars met behulp van derivatisering en LC-Q-TOF-MS zodat onder de Ecolabel norm van 0,01% gekwantificeerd kan worden.

De onderzoeksdoelen hiervoor zijn een methode ontwikkelen om de anhydride te derivatiseren en om een LC-Q-TOF-MS methode op te zetten.

3 Theorie

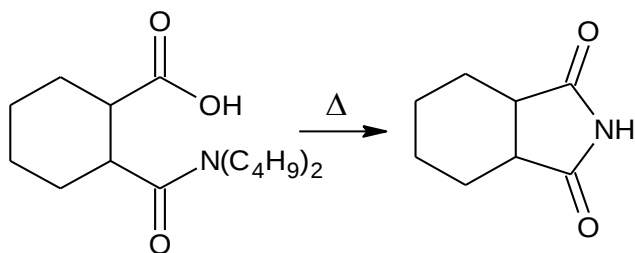
3.1 Derivatiseren

Derivatiseren is een methode waarbij de samenstelling van een molecuul wordt veranderd om de eigenschappen van het molecuul aan te passen. In dit onderzoek wordt het derivatiseren eerst gedaan met dibutylamine (DBA), zie figuur 1 voor de gewenste derivatisatie van hexahydroftaalzuuranhydride met dibutylamine.



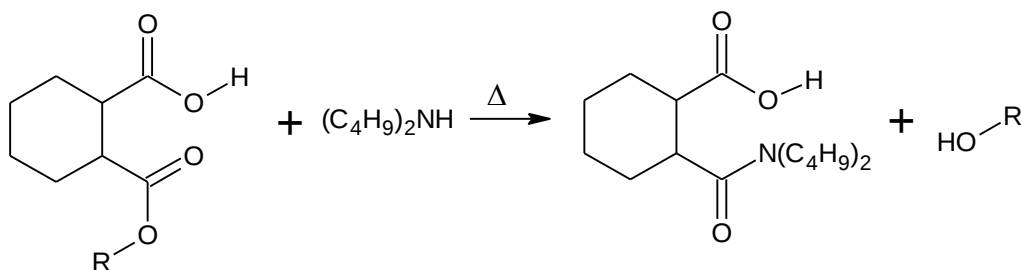
Figuur 1: Derivatisatie van hexahydroftaalzuuranhydride met dibutylamine.

Omdat dibutylamine wordt gebruikt moet de temperatuur tussen kamertemperatuur en 50°C zijn. Bij een te hoge temperatuur is een mogelijkheid tot ongewenste nevenreacties. Hierbij wordt de gevormde amide omgezet tot een imide, zie figuur 2. Deze nevenreactie is ongewenst voor de analyse aangezien dan verlies is in het te bepalen product. Daarom wordt de oplossing met de anhydride en dibutylamine niet boven de 50°C verwarmd.



Figuur 2: Thermische afbraak van het gevormde amide naar imide.

Ook wordt bij een hogere temperatuur de veresterde anhydriden die aan het polymeer vast zitten gederiviseerd door middel van aminolyse, zie figuur 3. Dit is niet de bedoeling want dan worden niet alleen de vrije anhydride monomeren gemeten, maar ook de veresterde anhydride van het polymeer.

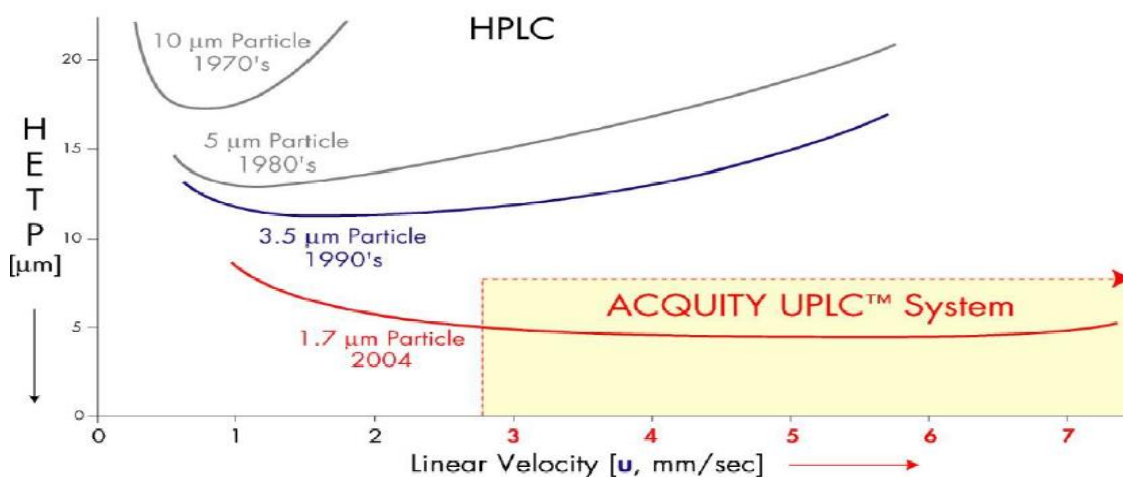


Figuur 3: Aminolyse van estergroepen.

3.2 Vloeistofchromatografie

In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van vloeistofchromatografie. Er zijn twee verschillende veelgebruikte technieken in de vloeistofchromatografie, namelijk high performance liquid chromatography (HPLC) en ultra performance liquid chromatography (UPLC). Bij AkzoNobel Sassenheim wordt gebruik gemaakt van UPLC.

Het verschil tussen HPLC en UPLC is dat bij UPLC de kolom stationaire fase deeltjes bevatten waarvan de deeltjesgrootte (1,8 µm) kleiner is ten opzichte van de HPLC waar de deeltjesgrootte van de kolom 5 µm is. De deeltjes van UPLC kolommen zijn meestal silica met C18. Deze kleinere deeltjesgrootte van de UPLC kolom zorgt voor een beter scheiding. Door deze kleinere deeltjesgrootte is ook een hogere druk nodig, daarom heeft de UPLC het vermogen om naar een hogere druk te gaan dan een HPLC. Echter wordt de druk wel beperkt door wat de kolom aan kan qua druk. Door deze hoge druk en kleinere kolom deeltjesgrootte heeft de UPLC een aanzienlijke kortere analysetijd en minder piekverbreding door de hogere schotelgetallen. Hierdoor heeft de UPLC een hogere resolutie in vergelijking met de HPLC. [10, 11]



Figuur 4: Van Deemter plot. Hierbij is HEPT de schotelhoogte en de linear velocity in de flow. [12]

Door de kleinere deeltjesgrootte in de UPLC kan er ook een hogere flow gebruikt worden zonder dat dit ten kosten gaat van de schotelhoogte (HETP). Dit is goed te zien met de van Deemter plot, zie figuur 4, gemaakt met de van Deemter vergelijking. De van Deemter vergelijking is als volgt.

$$HETP = A + \frac{B}{u} + Cu$$

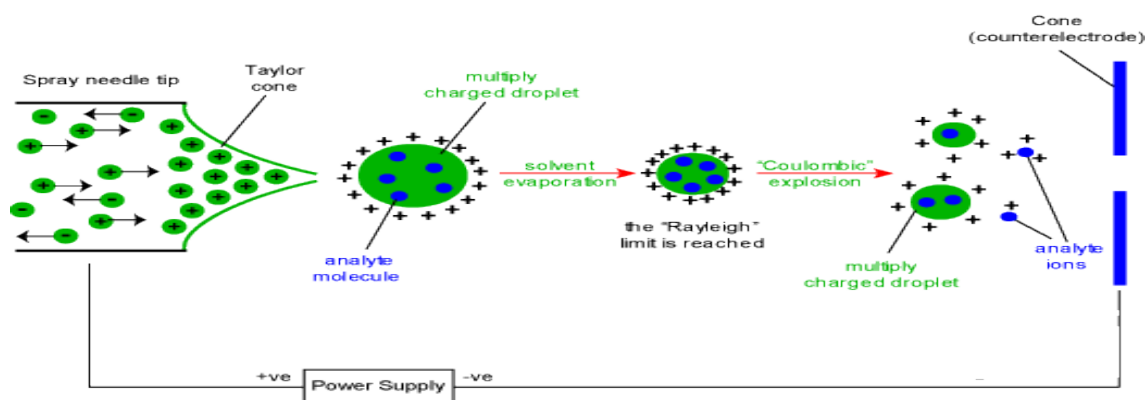
Hierbij is de term A voor de Eddy diffusie, B is voor de longitudinale diffusie en C is voor de evenwichtsinstelling.

3.3 Massa spectrometrie

3.3.1 Electrospray ionisatie

Voordat de vloeistof van de UPLC de Q-TOF-MS ingaat moet het eerst geïoniseerd worden. De twee meest gebruikte ionisatie technieken zijn electrospray ionisation (ESI) en atmospheric pressure chemical ionization (APCI). Bij AkzoNobel Sassenheim wordt de ESI gebruikt. Dit is gunstig voor het onderzoek, omdat de ESI verwarmt het monster niet in tegenstelling tot APCI. Hierdoor treden geen ongewenste nevenreacties op.

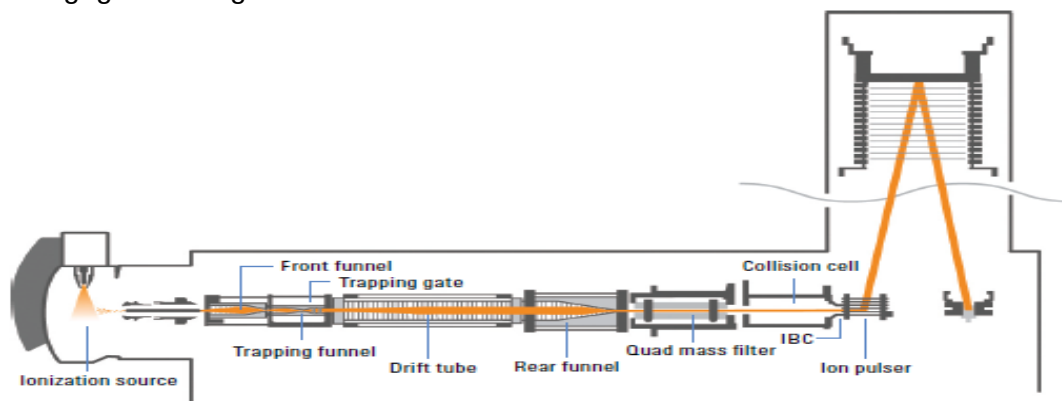
De ESI is een techniek waarbij het monster uit een naald komt die onder een spanning van zo'n 2,5 tot 4 kV staat. Deze spanning zorgt voor geladen druppels, zie figuur 5. Vervolgens verdampt het oplosmiddel uit de druppel waardoor de druppel kleiner wordt totdat de oppervlakte spanning van de druppel de lading niet meer aan kan, dit is ook wel bekend als de Rayleigh limiet. Als de Rayleigh limiet is bereikt spat de druppel uit één door de coulombs kracht. Dit proces herhaalt zich totdat het geladen analiet overblijft [13, 14]. Voor het meten van de vrije anhydride monomeren wordt door AkzoNobel analytical services group gekozen om in negatieve mode te werken. Dit omdat in negatieve mode worden zuren goed gemeten en andere matrix moleculen worden minder goed of niet gemeten [6].



Figuur 5: Schematische weergave van het vormen van ionen met ESI. [13]

3.3.2 Q-TOF-MS

Nadat de vloeistof is geïoniseerd gaan de ionen de Q-TOF-MS in waar de ionen worden gescheiden op basis van het massa tot lading ratio (m/z). De Q-TOF-MS is schematische weergegeven in figuur 6.



Figuur 6: Schematische weergaven van een Q-TOF-MS. [15]

Wanneer de geïoniseerde vloeistof binnen komt wordt het monster met behulp van allerlei “funnels” gebundeld naar de quadrupole. Met de funnels wordt zo veel mogelijk oplosmiddel en drooggas gescheiden van het analiet. Vervolgens wordt in de quadrupole, in figuur 6, aangeduid als “quad mass filter”, de geselecteerde massa’s door gelaten. Daarna komen deze geselecteerde massa’s aan in de “collision cell” waar de ionen worden opgebroken in kleine ion fragmenten met behulp van een botsingsgas. Dit botsingsgas kan bijvoorbeeld stikstof, helium of argon zijn.

Hierna gaan de ion fragmenten door naar de TOF waar de fragmenten bij de pulser als het waren in de driftbuis geschoten worden. Vervolgens worden de geladen massafragmenten gereflecteerd en gemeten door de detector. Door het “vliegen” van de fragmenten ontstaat een scheiding van de geladen massafragmenten. Deze scheiding komt door de m/z . Een lagere m/z waarde komt namelijk eerder aan bij de detector dan een hogere m/z waarde. Wanneer er bijvoorbeeld massa’s zijn van 300 en 600 met allebei een lading van één dan komt de massa van 300 eerder aan bij de detector. Echter wanneer de massa van 600 een lading van twee heeft dan komen ze tegelijkertijd bij de detector aan omdat de m/z van beide 300 zijn [16]. Hierdoor moet rekening gehouden worden met meerdere ladingen, echter wordt dit probleem niet verwacht bij het meten van de harsen.

Ook wordt de tijd gemeten van hoe lang de ion fragmenten “vliegen”. Met deze gemeten tijd kan de massa nauwkeurig bepaald worden. Hierdoor is de Q-TOF een goede manier om stoffen goed te scheiden en massa’s nauwkeurig te bepalen om hiermee de stoffen te kunnen identificeren [11, 14]. Met behulp van de nauwkeurig bepaalde massa’s en interne standaarden kunnen de vrije anhydride monomeren geobserveerd en gekwantificeerd worden.

Voor het meten van de monsters worden eerst de MS instellingen geoptimaliseerd. Dit wordt gedaan met de volgende parameters: botsingsenergie (collision energy), botsings radio frequentie (collision RF), transfertijd (transfer time) en voor slag opslag (pre pulse storage). Hierbij is de botsingsenergie de voltage die in de botsingscel aanwezig is. Door het veranderen van de botsingsenergie wordt de fragmentatie geoptimaliseerd. De botsings radio frequentie zorgt voor dat de ion fragmenten in een straal blijven. Een hogere transfertijd zorgt voor een hoger limiet voor het overbrengen van de ion fragmenten. Een lagere voor slag opslag verlaagd het overbrengen van de ion fragmenten. [14]

4 Principe

4.1 Derivatiseren

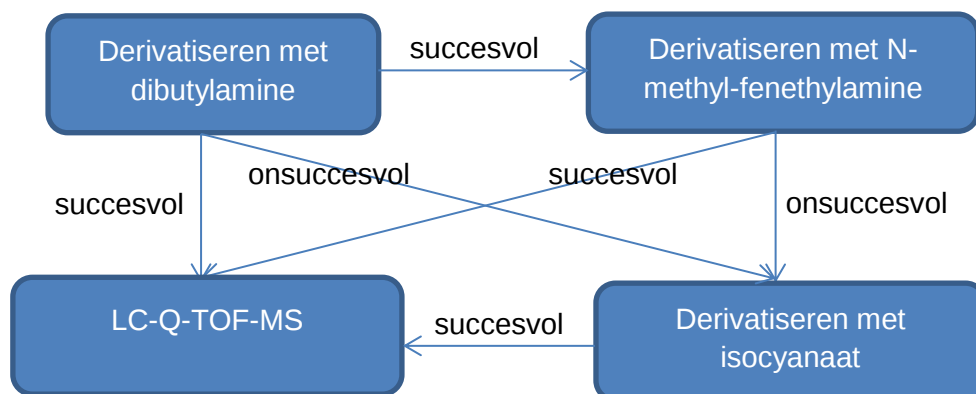
Het doel van het derivatiseren is om een methode te ontwikkelen waarbij de vrije anhydriden worden gederivatiseerd, maar niet de veresterde anhydriden van de hars.

Het derivatiseren wordt eerst gedaan met anhydride standaarden opgelost in chloroform-D en dimethylsulfoxide-D6 (DMSO-D6) samen met chromium(III)acetylacetaat. Chromium(III)acetylacetaat wordt gebruikt om de relaxatietijd te verkort, waardoor met NMR sneller gemeten kan worden [7]. Vervolgens worden de standaarden in de NMR gemeten en wordt de NMR verwarmd van kamertemperatuur tot 50°C om te bepalen bij welke temperatuur de reactie zou verlopen. De anhydride standaarden zijn zuiver hexahydroftaalzuuranhydride, ftaalzuuranhydride en trimellietzuuranhydride. Er wordt ook gederivatiseerd met interne standaarden deze zijn later nodig voor het kwantificeren met de LC-Q-TOF-MS. De interne standaard (IS) voor ftaalzuuranhydride is 4-methylftaalzuuranhydride (IS FA) en voor hexahydroftaalzuuranhydride is dit hexahydro-4-methylftaalzuuranhydride (IS HHFA). Er zijn voor deze interne standaarden gekozen, omdat deze hetzelfde zijn als de standaarden alleen hebben de interne standaarden een extra methylgroep eraan zitten. Echter is voor TMA geen geschikte interne standaard leverbaar. Er is gekozen om 4-methylftaalzuuranhydride te nemen als interne standaard voor TMA aangezien deze het meeste overeenkomt met TMA.

Voor het volgen van de derivatisering wordt NMR gebruikt. Dit wordt gedaan door eerst een ^{13}C spectrum op te nemen van 250 scans om vervolgens een proton spectrum te meten met 64 scans. Daarna wordt een Diffusion-Ordered Spectroscopy (DOSY) of Heteronuclear Single-Quantum Correlation (HSQC) opgenomen om zo in totaal één uur bezig te zijn met meten. Met de proton en DOSY of HSQC spectra worden verder niks gedaan deze zijn voor tijdreken en eventuele structuur opheldering. Dit meten wordt vervolgens een paar keer herhaald zodat elk uur een proton en ^{13}C -NMR wordt opgenomen. Zo kan het derivatiseren goed geobserveerd worden. Door op deze manier het derivatiseren bij verschillende temperaturen en verhoudingen in de gaten te houden kan onderzoek gedaan worden welke temperatuur en verhouding anhydride/dibutylamine het beste is om mee te derivatiseren.

Als het derivatiseren met dibutylamine lukt dan wordt er gederivatiseerd met N-methyl-fenethylamine (NMFA), zie figuur 7. Deze reactie verloopt hetzelfde als met dibutylamine. Het derivatiseren met NMFA is nuttig omdat dan gemeten kan worden met een LC met een ultra violet (UV) -detector. Dit zou gunstiger zijn, omdat niet elk laboratorium van AkzoNobel een LC-Q-TOF-MS heeft.

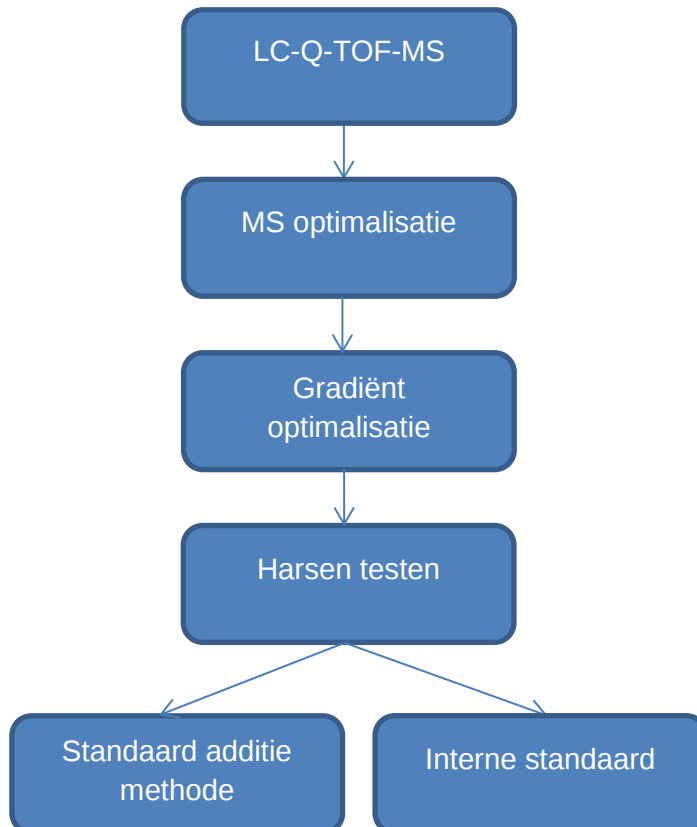
Wanneer het derivatiseren met dibutylamine en N-methyl-fenethylamine niet lukt dan wordt er gekeken om te gaan derivatiseren met isocyanaat [8]. Dit is allemaal terug te zien in de beslisboom in figuur 7.



Figuur 7: Beslisboom.

4.2 Methode ontwikkeling LC-Q-TOF-MS

Wanneer de goede derivaat, temperatuur en verhouding voor het derivatiseren bekend is kan er onderzoek gedaan worden naar het kwantificeren van de vrije anhydride monomeren met behulp van de LC-Q-TOF-MS. Dit wordt met de LC-Q-TOF-MS gedaan, omdat de concentraties te laag zijn om te kwantificeren met de NMR. Het flowschema voor de methode ontwikkeling is in figuur 8 weergegeven. Hierbij wordt de MS en gradiënt geoptimaliseerd met een oplossing van de reactieproducten.



Figuur 8: Flowschema LC-Q-TOF-MS methode ontwikkeling.

De drie harsen waarmee de vrije anhydride monomeren worden gemeten zijn een polyester, een alkyd en een acrylaat. De polyester is gemaakt uit HHFA en de alkyd bevat HHFA en TMA. Het acrylaat wordt gebruikt als blanco aangezien deze niet is gemaakt uit FA, HHFA en TMA, daarom heeft het acrylaat geen vrije zuuranhydride. Uit eerder onderzoek van AkzoNobel blijkt dat in de polyester 12 mg/L vrije HHFA zuur zit [6]. Uit een ander onderzoek van AkzoNobel blijkt dat in de alkyd 3 mg/L vrije HHFA zuur bevat en de vrije TMA zuur lag onder het limiet van detectie (LOD) die 4 mg/L was [9], dit onderzoek is samengevat in bijlage 1. Deze vrije zuuranhydride gegevens zijn handig te weten aangezien de vrije anhydride monomeren niet meer kan zijn dan de hoeveelheid vrije zuuranhydride monomeren. Verder zijn de hoeveelheden vrije anhydride monomeren van de monsters niet bekend.

Het bepalen van de vrije anhydride monomeren wordt gedaan met behulp van interne standaarden. Ook wordt gebruik gemaakt van de standaard additie methode (SAM) omdat in de harsen is al een matrix aanwezig. De standaard additie methode wordt gedaan door de monsters te spiken met de reactieproducten.

5 Experimenteel

5.1 Derivatiseren

5.1.1 Materiaal

5.1.1.1 Apparatuur

- NMR Bruker 400 Ultrashield
- Broadband probe ATMM
- NMR autosampler Bruker B-ACS 60

5.1.1.2 Software

- ACD/Labs 12.0
- ChemsSketch 2.0
- Bruker TopSpin 3.2

5.1.1.3 Chemicaliën

- Ftaalzuuranhydride AkzoNobel
- Hexahydroftaalzuuranhydride AkzoNobel
- Trimellietzuuranhydride AkzoNobel
- Dibutylamine 99,0% Flukka CAS: 111-92-2
- DMSO-D6 99,5+% Sigma Aldrich CAS:2206-27-1
- Chloroform-D 99,8% bevat 1% (v/v) TMS Sigma Aldrich CAS: 865-49-6
- Chromium(III)acetylacetonaat 97% Sigma Aldrich CAS: 21679-31-2
- Zoutzuur 37% Acros Organics CAS: 7647-01-0
- 4-methylftaalzuuranhydride 95% Sigma Aldrich CAS: 19438-61-0
- hexahydro-4-methylftaalzzuranhydride, mengsel van cis en trans 96% Sigma Aldrich CAS: 19438-60-9
- N-methyl-fenethylamine 99% Sigma Aldrich CAS: 589-08-2

De risico's van de stoffen zijn weergegeven in bijlage 2.

5.1.2 Werkwijze

In figuur 7 is de beslisboom van het onderzoek te zien de komende paragrafen beschrijven deze onderdelen.

5.1.2.1 Dibutylamine

5.1.2.1.1 Standaarden

Als eerste werd gederivatiseerd waarbij de verhouding van ftaalzuuranhydride en dibutylamine 1:1 was. Dit werd gedaan door ongeveer nauwkeurig 0,1335 g ftaalzuuranhydride af te wegen in een reageerbuis. Daarna werd een mespuntje chromium(III)acetylacetonaat toegevoegd. Vervolgens werd 200 μ L DMSO-D6 en 600 μ L chloroform-D toegevoegd. Dit werd vervolgens opgelost met behulp van een vortex en een föhn. Hierna werd 0,1165 g dibutylamine toegevoegd. Dit werd hierna over gepipetteerd in een NMR-buisje om vervolgens te meten met NMR.

De NMR was als volgt ingesteld. Eerst werd een ^{13}C spectrum opgenomen met 250 scans. Daarna werd een proton spectrum opgenomen van 64 scans om vervolgens een HSQC te meten van twaalf scans. Deze cyclus van meten werd vier keer gedaan. Zo werd het monster over een tijdsduur van vier uur elk uur gemeten. Dit allemaal bij een temperatuur van 303 K.

Ftaalzuuranhydride werd gederivatiseerd in verschillende verhoudingen om zo waar te nemen welke verhouding een overmaat is. De verhoudingen die hiervoor waren gebruikt en hoeveel was afgewogen is te zien in tabel 1. Ook werd gederivatiseerd met hexahydroftaalzuuranhydride en trimellietzuuranhydride in verschillende verhoudingen. Deze verhoudingen en hoeveelheid afgewogen stof zijn ook te zien in tabel 1. Echter werden de HSQC metingen veranderd van twaalf scans naar tien scans om zo dicht bij een totaal van 60 minuten uit te komen dan met de twaalf scans.

Tabel 1: De gederivatiseerde reactanten met de verhoudingen en inweeg.

	Reactant (g)	Dibutylamine (g)
FA:DBA=1:1	0,1335	0,1165
FA:DBA=1:2	0,1335	0,2330
FA:DBA=1:3	0,1335	0,3495
HHFA:DBA=1:2	0,1360	0,2280
HHFA:DBA=1:3	0,1360	0,3420
TMA:DBA=1:3	0,1495	0,3016
TMA:DBA=1:4	0,1495	0,4022
TMA:DBA=1:5	0,1495	0,5027

5.1.2.1.2 Interne standaarden

Tevens werden de interne standaarden gederivatiseerd. Als interne standaard voor ftaalzuuranhydride werd 4-methylphthalic anhydride (IS FA) gebruikt en voor hexahydroftaalzuuranhydride werd hexahydro-4-methylphthalic anhydride (IS HHFA) gebruikt. Het derivatiseren van de interne standaarden werd op dezelfde manier gedaan als de reactanten. Hoe de interne standaarden en dibutylamine werden ingewogen is te zien in tabel 2.

Tabel 2: De gederivatiseerde interne standaarden met de verhoudingen en inweeg.

	Interne standaard (g)	Dibutylamine (g)
IS FA:DBA=1:3	0,1391	0,3327
IS HHFA=1:2	0,1414	0,2173
IS HHFA=1:3	0,1414	0,3259

Ter referentie waren ftaalzuuranhydride, hexahydroftaalzuuranhydride, trimellietzuuranhydride, dibutylamine en de interne standaarden ook gemeten met NMR met dezelfde oplosmiddelen als bij het derivatiseren. Tevens was dibutylamine geprotoneerd met zoutzuur om te meten met de NMR. Hiervoor werd de dibutylamine opgelost in dezelfde oplosmiddelen als gebruikt voor het derivatiseren en vervolgens werd 2 mL zoutzuur toegevoegd.

5.1.2.2 N-methyl-fenethylamine

De resultaten van het derivatiseren met dibutylamine zijn te zien in paragraaf 6.1.1. Hieruit bleek dat het derivatiseren met dibutylamine goed lukte. Hierdoor werd ook gederivatiseerd met N-methyl-fenethylamine. Dit werd hetzelfde gedaan als het derivatiseren met dibutylamine alleen werd dan N-methyl-fenethylamine gebruikt i.p.v. dibutylamine. De inweeg van de reactanten en N-methyl-fenethylamine is te zien in tabel 3. Verder werd N-methyl-fenethylamine ook los gemeten met NMR als referentie.

Tabel 3: De gederivatiseerde reactanten met de verhoudingen en inweeg.

	Reactant (g)	N-methyl-fenethylamine (g)
FA:NMFA=1:3	0,1307	0,3579
HHFA:NMFA=1:3	0,1363	0,3410
TMA:NMFA=1:3	0,1467	0,3098
TMA:NMFA=1:4	0,1467	0,4131
TMA:NMFA=1:5	0,1467	0,5163
IS FA:NMFA=1:3	0,1363	0,3410
IS HHFA:NMFA=1:3	0,1386	0,3342

5.2 LC-Q-TOF-MS

De methode ontwikkeling van de LC-Q-TOF-MS werd gedaan volgens het flowschema in figuur 8.

5.2.1 MS en gradiënt optimalisatie

5.2.1.1 Materiaal

5.2.1.1.1 Apparatuur

- UPLC-Q-TOF-MS
 - Quaternary Solvent Manager UPLC Waters Aquity H
 - Sample manager FTN UPLC Waters Aquity
 - PDA eλ Detector Water Aquity
 - Kolom Agilent ZORBAX RRHD SB-Aq 2,1x50 mm 1,8 μm
 - MicroTOF-Q II Bruker
 - Directe infusie kdScientific

5.2.1.1.2 Chemicaliën

- Ftaalzuuranhydride AkzoNobel
- Hexahydroftaalzuuranhydride AkzoNobel
- Trimellietzuuranhydride AkzoNobel
- 4-methylftaalzuuranhydride 95% Sigma Aldrich CAS: 19438-61-0
- hexahydro-4-ftaalzuuranhydride mix van cis en trans 96% Sigma Aldrich CAS: 19438-60-9
- Dibutylamine 99,0% Flukka CAS: 111-92-2
- N-methyl-fenethylamine 99% Sigma Aldrich CAS: 589-08-2
- Water HiPerSolv CHROMANORM VWR CAS: 7732-18-5
- Methanol Fluka LC-MS ChromaSolv CAS: 67-56-1
- Terahydrofuraan (THF) HiPerSolv CHROMANORM VWR 99,70% CAS:109-99-99
- Mierenzuur ≥ 88,0% Sigma Aldrich CAS: 64-18-6

De risico's van de stoffen zijn weergegeven in bijlage 2.

5.2.1.2 Werkwijze

Om de gradiënt en MS instellingen van de UPLC te optimaliseren werd een standaardoplossing gemaakt. Deze standaardoplossing was een mengsel van anhydriden gederiviseerd met dibutylamine. Hiervoor werd 0,14 g FA, HHFA, TMA, IS FA en IS HHFA afgewogen in een reageerbuis. Daarna werd 2,00 g DBA aan toegevoegd zodat een overmaat aanwezig was. Vervolgens werd 10 mL methanol toegevoegd om het op te lossen. Daarna werd 1 mL oplossing in 9 mL methanol gedaan zodat het een 100x verdunde oplossing werd.

Ditzelfde werd gedaan voor N-methyl-fenethylamine alleen werd toen NMFA gebruikt in plaats van DBA.

5.2.1.2.1 MS

Voor het bepalen van de gradiënt werden eerst de MS instellingen geoptimaliseerd. Dit werd gedaan door de 100x verdunde standaardoplossing in de MS te brengen met behulp van directe infusie. De parameters die geoptimaliseerd werden waren botsingsenergie (collision energy), botsings radio frequentie (collision RF), transfertijd (transfer time) en voor slag opslag (pre pulse storage). De MS instellingen werden zo geoptimaliseerd dat de reactieproducten zo hoog mogelijk signaal hebben ten opzichte van het ruis. Dit werd gedaan door "trial and error".

Ditzelfde werd gedaan voor het optimaliseren van de MS instellingen van de reactieproducten gemaakt met N-methyl-fenethylamine. Alleen werd toen de standaardoplossing van NMFA gebruikt in plaats van de standaardoplossing gemaakt van DBA.

5.2.1.2.2 Gradiënt

Na het optimaliseren van de MS instellingen werd de gradiënt geoptimaliseerd door 1 µL van de 100x verdunde standaardoplossing te injecteren in de LC-Q-TOF-MS met een flow van 0,3 mL/min. De gebruikte golflengte voor de UV-detector was 220 nm. De gradiënt werd bepaald met "trial and error". Voor de gradiënt werd geëxperimenteerd met water met 0,1% (v/v) mierenzuur, methanol en THF.

Ditzelfde was gedaan voor het optimaliseren van de gradiënt voor de reactieproducten gemaakt met N-methyl-fenethylamine. Alleen werd dan de standaardoplossing van NMFA gebruikt in plaats van die van DBA.

5.2.2 Vrije anhydride monomeren

Zoals in figuur 8 weergegeven wordt na het optimaliseren van de MS instellingen en de gradiënt de vrije anhydride monomeren bepaald in de monsters met de standaard additie methode en interne standaarden. Dit is de volgende paragrafen beschreven.

5.2.2.1 Materiaal

5.2.2.1.1 Apparatuur

- UPLC-Q-TOF-MS
 - Quaternary Solvent Manager UPLC Waters Aquity H
 - Sample manager FTN UPLC Waters Aquity
 - PDA eλ Detector Water Aquity
 - Kolom Agilent ZORBAX RRHD SB-Aq 2,1x50 mm 1,8 μm
 - MicroTOF-Q II Bruker
 - Directe infusie kdScientific

5.2.2.1.2 Chemicaliën

- Alkyd AkzoNobel
- Polyester AkzoNobel
- Acrylaat AkzoNobel
- Ftaalzuuranhydride AkzoNobel
- Hexahydroftaalzuuranhydride AkzoNobel
- Trimellietzuuranhydride AkzoNobel
- 4-methylftaalzuuranhydride 95% Sigma Aldrich CAS: 19438-61-0
- hexahydro-4-ftaalzuuranhydride mix van cis en trans 96% Sigma Aldrich CAS: 19438-60-9
- Water HiPerSolv CHROMANORM VWR CAS: 7732-18-5
- Methanol Fluka LC-MS ChromaSolv CAS: 67-56-1
- THF HiPerSolv CHROMANORM VWR 99,70% CAS:109-99-99
- Mierenzuur ≥ 88,0% Sigma Aldrich CAS: 64-18-6
- Acetonitril HiPerSolv CHROMANORM VWR 99,9% CAS: 75-05-8

De risico's van de stoffen zijn weergegeven in bijlage 2.

5.2.3 Werkwijze

5.2.3.1 Standaard additie methode

Het meten van de vrije anhydride monomeren werd gedaan met behulp van SAM. Eerst werd een stock gemaakt door 0,5 g FA, HHFA, TMA, IS FA, IS HHFA af te wegen in een 50 mL maatkolf. Hier werd vervolgens 25 mL acetonitril aan toegevoegd en aangevuld met THF.

Voor de standaarden werd tussen de 0,09 g en 0,13 g monster in duplo afgewogen in een 25 mL maatkolf. Hierna werd stock en dibutylamine aan toegevoegd volgens het pipeteerschema in tabel 4. Vervolgens werd 12,5 mL THF toegevoegd en aangevuld met methanol. Voor de blanco werd hetzelfde gedaan alleen werd daar geen stock of dibutylamine aan toegevoegd. Ook de blanco's werden in duplo afgewogen.

Tabel 4: Pipeteerschema van de standaard additie methode.

in 25 mL maatkolf	Concentratie (mg/L)	Stock (µL)	DBA (g)
Alkyd 10	10	25	0,1400
Alkyd 100	100	250	1,4000
Polyester 10	10	25	0,1400
Polyester 100	100	250	1,4000
Acrylaat 10	10	25	0,1400
Acrylaat 100	100	250	1,4000

De MS instellingen en optimaal gradiënt werden gebruikt bij het meten van de standaarden en blanco's. Deze optimale MS instellingen en gradiënt zijn te zien in paragraaf 6.2.1. Voor elke meting werd er 1 µL in de LC-Q-TOF-MS geïnjecteerd. De Q-TOF-MS stond ingesteld om de totale ionmassa te meten.

5.2.3.2 Interne standaard

Voor de interne standaarden methode werd een stock oplossing gemaakt door 0,25 g van IS FA en IS HHFA af te wegen in een 50 mL maatkolf. Hier werd 25 mL acetonitril aan toegevoegd en werd vervolgens aangevuld met THF. Vervolgens werd tussen de 0,09 en 0,13 g monster afgewogen in duplo in een 25 mL maatkolf. Aan deze monsters werden 25 µL stock en 0,14 g dibutylamine toegevoegd. Aan de monsters werd hierna 12,5 mL THF toegevoegd en werd aangevuld met methanol.

Voor de interne standaard methode werden de zelfde blanco's en instellingen gebruikt als bij de standaard additie methode.

6 Resultaten en discussie

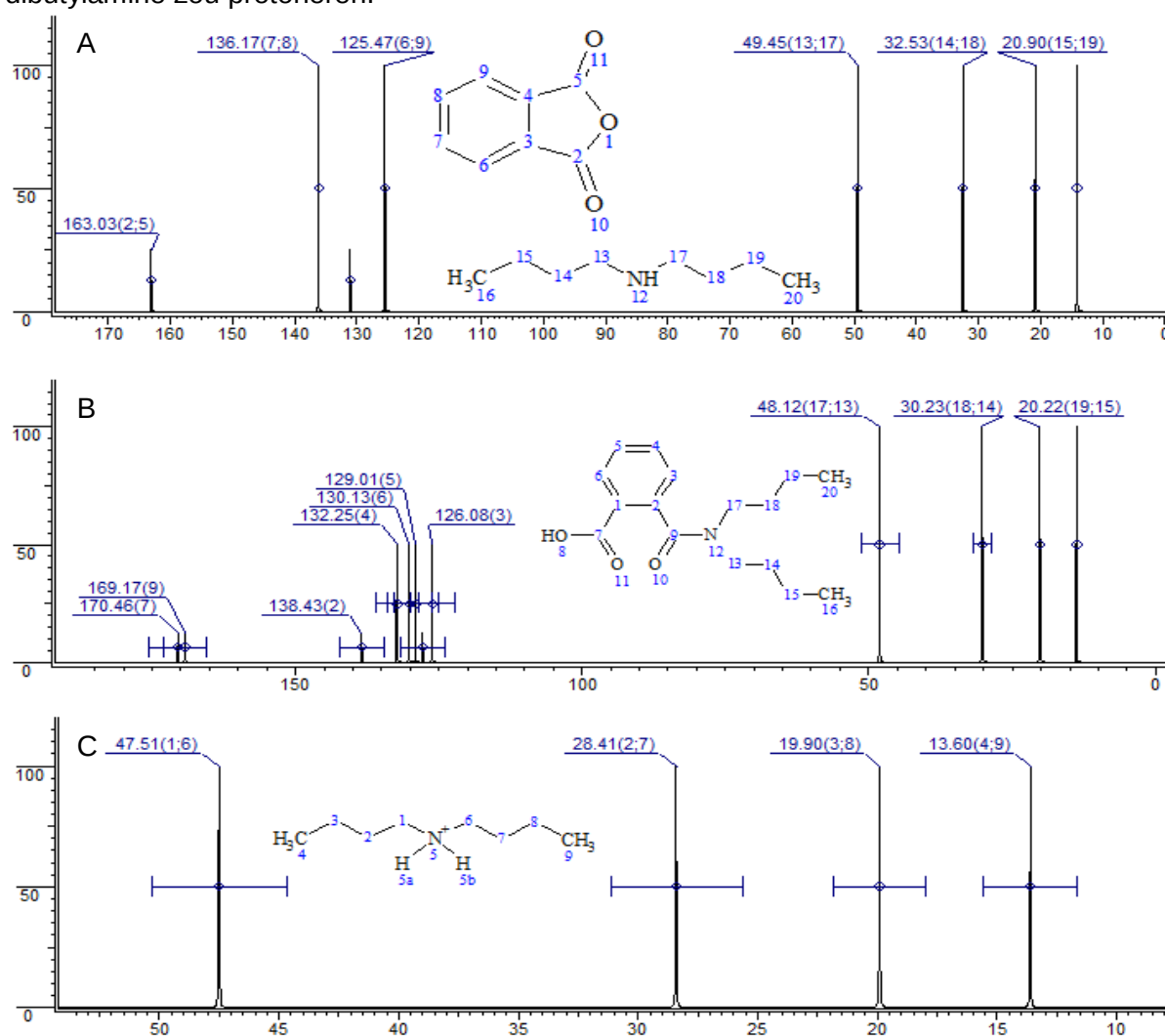
6.1 Derivatiseren

Het derivatiseren werd gedaan volgens de beslisboom in figuur 7. De resultaten hiervan zijn in de volgende paragrafen besproken.

6.1.1 Derivatiseren met dibutylamine

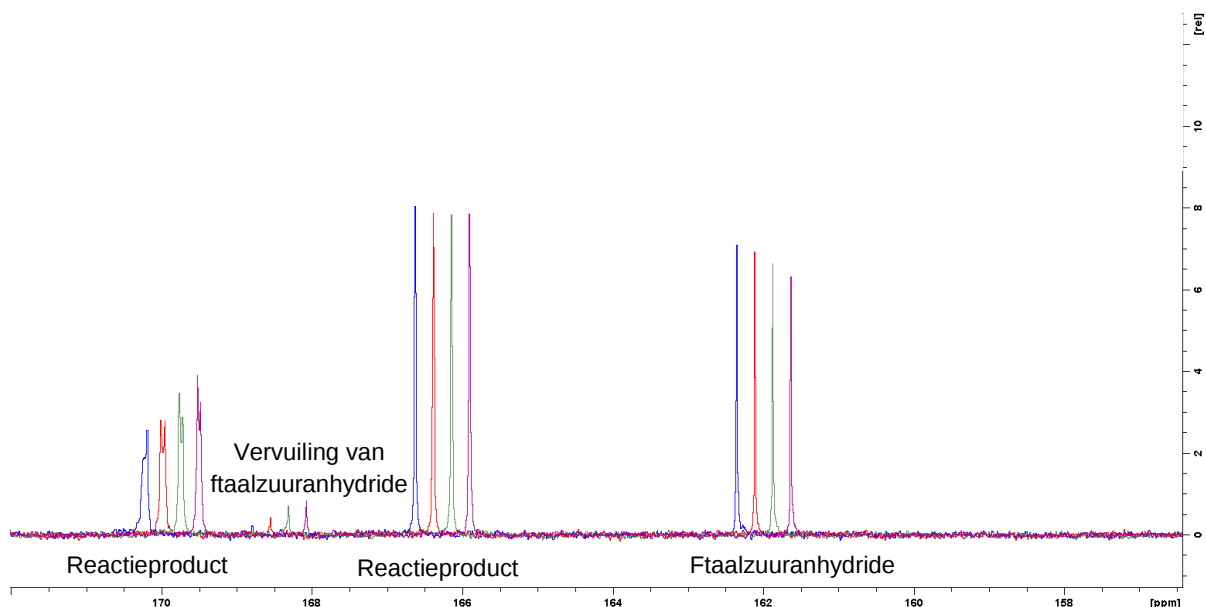
6.1.1.1 Ftaalzuuranhydride

Als eerste werd gederiviseerd met ftaalzuuranhydride en dibutylamine bij een temperatuur van 303 K en met een verhouding van FA:DBA=1:1. In figuur 9 zijn de te verwachten ^{13}C spectra te zien van deze derivatisatie. Er werd verwacht dat de uitgangsp producten zouden reageren tot het reactieproduct. Verder werd ook verwacht dat het reactieproduct het dibutylamine zou protoneren.



Figuur 9: Voorspelde ^{13}C -NMR spectra volgens ACD/Labs van de uitgangsp producten (A), het reactieproduct (B) en van het geprotoneerde dibutylamine (C). Waarbij de x-as de chemical shift in ppm is en de y-as de intensiteit. Hierbij geven de blauwe horizontale lijnen de betrouwbaarheidsinterval weer van de voorspelde chemical shift.

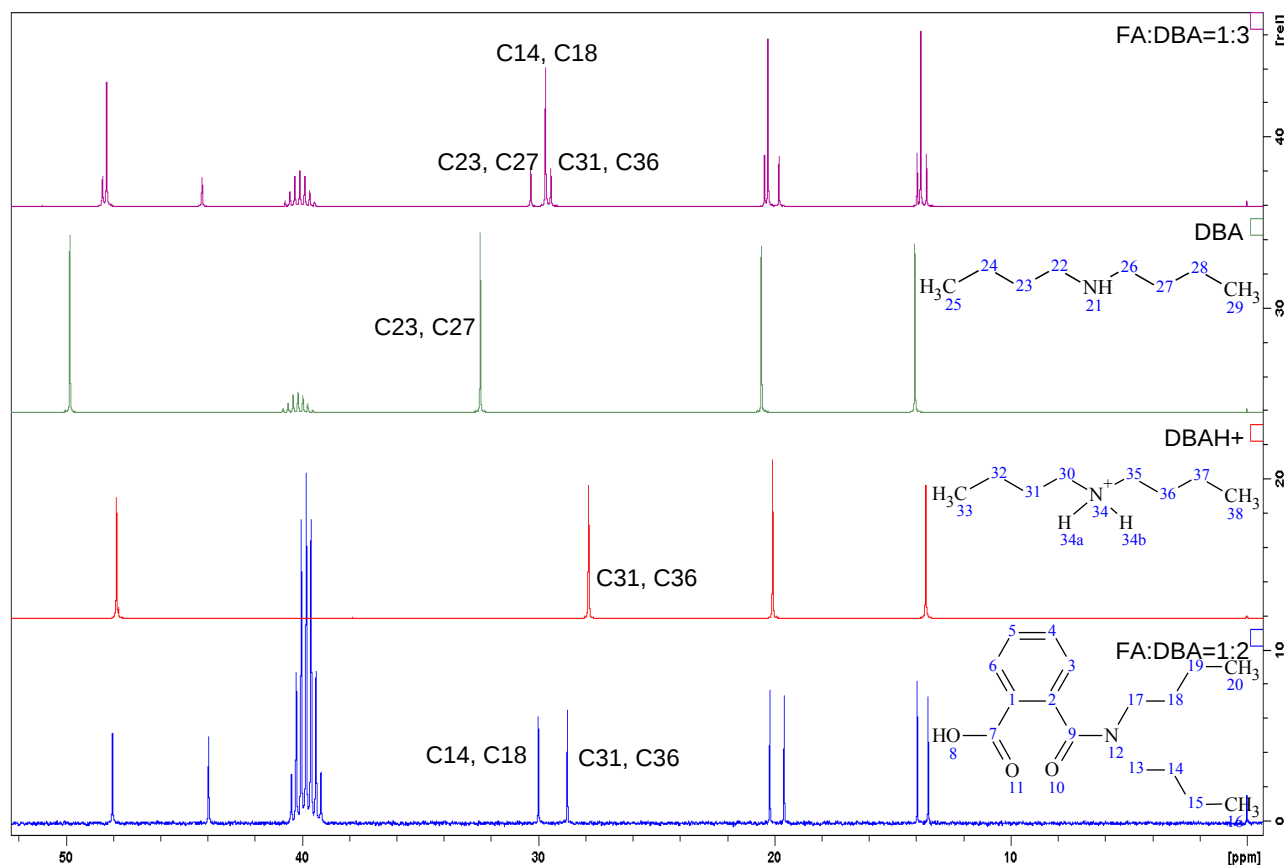
Wat werd waargenomen bij het derivatiseren van de ftaalzuuranhydride was dat bij het toevoegen van dibutylamine meteen warmte ontstond. Dit duidt er op dat de reactie al liep bij kamertemperatuur. Dit is ook terug te zien in de vier verschillende ^{13}C spectra die om het uur gemeten waren. Deze vier spectra zijn te zien in figuur 10 waarbij de spectra iets van elkaar verschoven zijn om zo het verschil goed te kunnen weergeven.



Figuur 10: Gemeten ^{13}C spectra van ftaalzuuranhydride met dibutylamine verhouding 1:1 bij verschillende tijdstippen. De spectra zijn iets van elkaar verschoven om het verschil goed te kunnen weergeven. Hierbij is het blauwe spectrum gemeten bij t=0 uur, rood bij t=1 uur, groen bij t=2 uur en paars bij t=3 uur.

Wat op valt in figuur 10 is dat bij het reactieproduct bij de ene piek de intensiteit toeneemt terwijl bij de andere piek de intensiteit afneemt. Dit is ook te zien bij de pieken van ftaalzuuranhydride en de vervuiling ervan. Verder is er ook niet een groot verschil in de intensiteit van de pieken over tijd. Dit duidt er op dat de reactie in evenwicht was en dat de reactie dus al meteen begon bij het toevoegen van de dibutylamine. Deze op- en aflopende pieken zijn ook te zien in de meting met een verhouding van 1:2 en 1:3 hierbij verliepen de reacties dus ook meteen bij het toevoegen van dibutylamine. Te concluderen is dat de reactie al liep bij kamertemperatuur. Er is dus geen verder onderzoek gedaan bij hogere temperaturen en naar de derivatie in verloop van tijd.

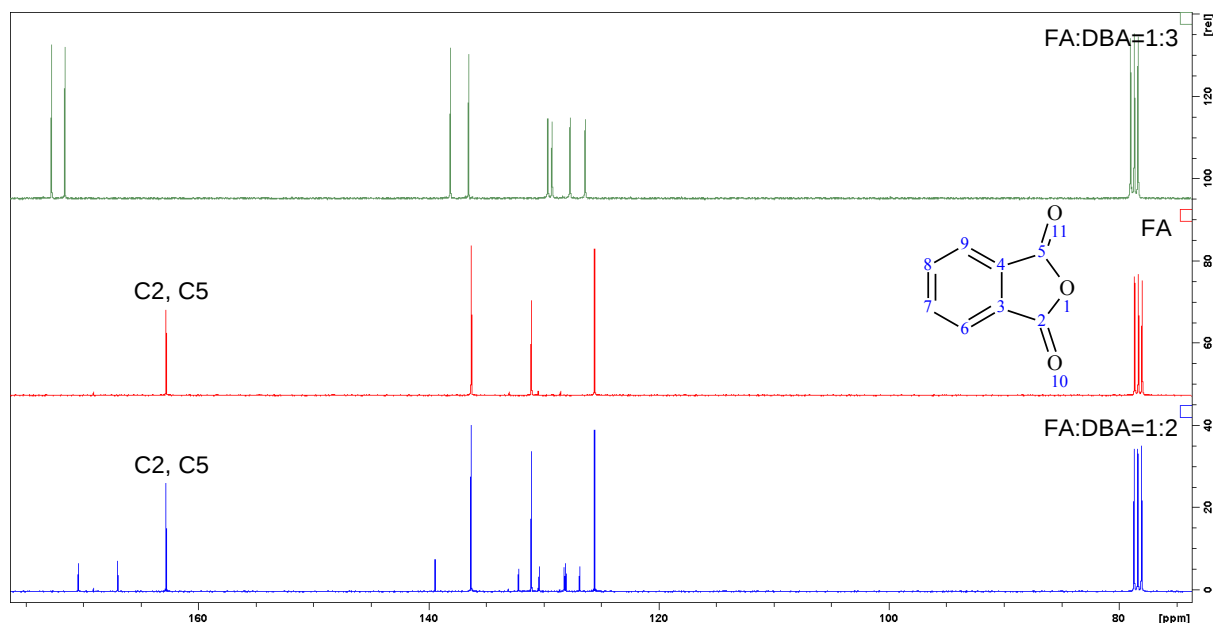
De gemeten spectra van FA:DBA=1:1 en FA:DBA=1:2 kwamen exact met elkaar overeen, daarom is het spectrum van FA:DBA=1:1 niet opgenomen in figuur 11. In figuur 11 zijn de spectra weergegeven van de andere verhoudingen, dibutylamine en het geprotoneerde dibutylamine. In elk ^{13}C spectrum zijn er meerdere pieken te zien rond de 40 ppm deze pieken zijn van het oplosmiddel DMSO en hieraan wordt dus verder geen aandacht aan besteed.



Figuur 11: ^{13}C spectra van FA:DBA=1:2 (blauw), FA:DBA=1:3 (paars), zuiver DBA (groen) en geprotoneerd DBA (rood).

De gemarkeerde pieken in figuur 11 zijn belangrijk aangezien de chemical shift van de uitgangsubstantie verandert na reactie en protonering. Uit deze gemarkeerde pieken is op te merken dat de piek van de geprotoneerde dibutylamine beter overeenkomt met de pieken van FA:DBA=1:2 dan met de piek van de dibutylamine. De pieken komen niet exact overeen dit komt door matrixeffecten. Ditzelfde was dus ook terug te zien bij verhouding 1:1. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de dibutylamine geprotoneerd is door het reactieproduct zoals verwacht. Door de protonering is er minder dibutylamine beschikbaar voor het derivatiseren van de anhydride. Verder is bij de verhouding 1:2 geen piek te zien van C23 en C27 er was dus geen overmaat aan DBA. Voor een volledige derivatie van het ftaalzuuranhydride is daarom een overmaat dibutylamine toegevoegd. Dit was dus gedaan bij FA:DBA=1:3. Bij verhouding 1:3 zijn daarom ook pieken te zien van zowel DBA als DBAH+. Dit bevestigt dat een overmaat aan dibutylamine was toegevoegd.

Ook is bij de verhouding FA:DBA=1:3 te zien dat alle ftaalzuuranhydride was weg gereageerd door de overmaat dibutylamine. Dit is goed te zien in figuur 12.



Figuur 12: ^{13}C spectra van FA:DBA=1:2 (blauw), FA:DBA=1:3 (groen) en ftaalzuuranhydride (rood).

De in figuur 12 gemarkeerde pieken zijn afkomstig van ftaalzuuranhydride van koolstof 2 en 5. Ook deze pieken zijn belangrijk, omdat bij het derivatiseren breken de bindingen rond deze koolstoffen waardoor deze koolstoffen een andere chemische verschuiving krijgen. Met deze pieken is te zien dat bij de verhouding 1:2 nog wel ftaalzuuranhydride zit, maar bij de verhouding 1:3 is deze piek niet meer zichtbaar. Dit laat zien dat bij de verhouding 1:3 het ftaalzuuranhydride volledig weg gereageerd is. Ook hieruit is te concluderen dat de reactie plaats vond bij kamertemperatuur en er is dus niet bij een hogere temperatuur gederiviseerd.

Met behulp van spectrum B figuur 9 is te zien dat de voorspelde pieken van ACD/Labs goed overeen komen met de gemeten pieken van FA:DBA=1:2 en FA:DBA=1:3 in figuur 12. Dit bevestigt dat het te verwachten reactieproduct daadwerkelijk geproduceerd is.

6.1.1.2 Hexahydroftaalzuuranhydride

In bijlage 3 zijn de resultaten weergegeven van het derivatiseren van hexahydroftaalzuur met dibutylamine. Deze zijn net zo uitgewerkt zoals dat bij ftaalzuuranhydride is voorgedaan.

Na het derivatiseren van ftaalzuuranhydride met dibutylamine werd gederiviseerd met hexahydroftaalzuuranhydride en dibutylamine. Ook hier werd verwacht dat het reactieproduct de dibutylamine zou protoneren. Verder werd ook bij het toevoegen van dibutylamine warmte waargenomen en er kwam zelfs een gas vrij. Dit was waarschijnlijk chloroform wat verdampt bij 60,5°C [17]. Hieruit is te concluderen dat ook deze reactie loopt bij kamertemperatuur. Er is dus geen nader onderzoek gedaan naar het derivatiseren bij hogere temperaturen of wat gebeurd na verloop van tijd.

Uit de resultaten van het derivatiseren met hexahydroftaalzuuranhydride in bijlage 3 is te concluderen dat HHFA al volledig weg reageert bij de verhouding 1:2. Ook wordt bevestigd dat alle dibutylamine is geprotoneerd.

Tevens is ook te concluderen dat het reactieproduct van HHFA niet zo snel dibutylamine protoneert als het reactieproduct van FA, want bij het derivatiseren van HHFA werd bij een lagere verhouding wel alle HHFA weg gereageerd dit was niet het geval bij FA. Dit komt doordat FA een lagere pKa waarden heeft, namelijk 2,76 [18]. Voor HHFA is de pKa waarden 4,14 [19]. Ftaalzuuranhydride is dus een sterker zuur en kan daarom gemakkelijker dibutylamine protoneren.

6.1.1.3 Trimellietzuuranhydride

Net als het derivatiseren met ftaalzuuranhydride en hexahydroftaalzuuranhydride werd ook hier verwacht dat het reactieproduct de dibutylamine zou protoneren. Eveneens kwam warmte vrij bij het toevoegen van de dibutylamine. Dus ook het derivatiseren van trimellietzuuranhydride verloopt meteen bij kamertemperatuur, daarom werd geen nader onderzoek gedaan naar derivatiseren bij hogere temperaturen en wat met de reactie gebeurd na verloop van tijd.

Uit de gemeten en vergeleken resultaten besproken in bijlage 3 is te concluderen dat alle TMA is gederiviseerd tot reactieproduct en zoals verwacht heeft het reactieproduct de dibutylamine geprotoneerd. Ook is eruit gekomen dat de verhouding 1:3 al een overmaat aan dibutylamine is. Verder zijn bij de gemeten spectra meer pieken te zien dan bij de voorspelde spectra. Dit komt door de isomerisatie mogelijkheden van de trimellietzuuranhydride en het reactieproduct. De zuurgroep kan namelijk op de ortho, meta en para positie zitten, omdat een technische kwaliteit TMA is gebruikt.

6.1.1.4 Interne standaarden

Ook de interne standaarden werden gederiviseerd met dibutylamine dit gaf ook warmte wanneer de dibutylamine werd toegevoegd. De reacties verliepen dus meteen. Ook werd verwacht dat de reactieproducten de dibutylamine zou protoneren.

Verder werd waargenomen dat de interne standaard van ftaalzuuranhydride volledig oploste in DMSO-D₆ en chloroform-D, maar het reactieproduct loste er niet in op. Ook niet wanneer extra DMSO-D₆ werd toegevoegd. Echter loste zowel de interne standaard als het reactieproduct wel op in alleen chloroform-D. Dit komt omdat chloroform-D is een apolair oplosmiddel en DMSO-D is een polair oplosmiddel [19]. Hieruit is op te merken dat het reactieproduct van 4-methylftaalzuur anhydride en dibutylamine een apolaire stof is.

De interne standaard van ftaalzuuranhydride is dus gemeten in alleen chloroform. Bij beide interne standaarden is te concluderen dat de verhouding 1:3 al een overmaat was en dat alle interne standaard volledig is omgezet tot reactieproduct. Tevens is ook bij beide te zien dat de reactieproducten de dibutylamine protoneren. De spectra zijn te zien in bijlage 3.

Wat verder opviel aan de metingen van IS FA en IS HHFA is dat er meer pieken waren dan voorspeld. Deze pieken zijn afkomstig van de cis en trans mogelijkheden van de interne standaarden en de reactieproducten. Dit omdat IS HHFA al in een mix van cis en trans kwam.

6.1.1.5 Samenvattend

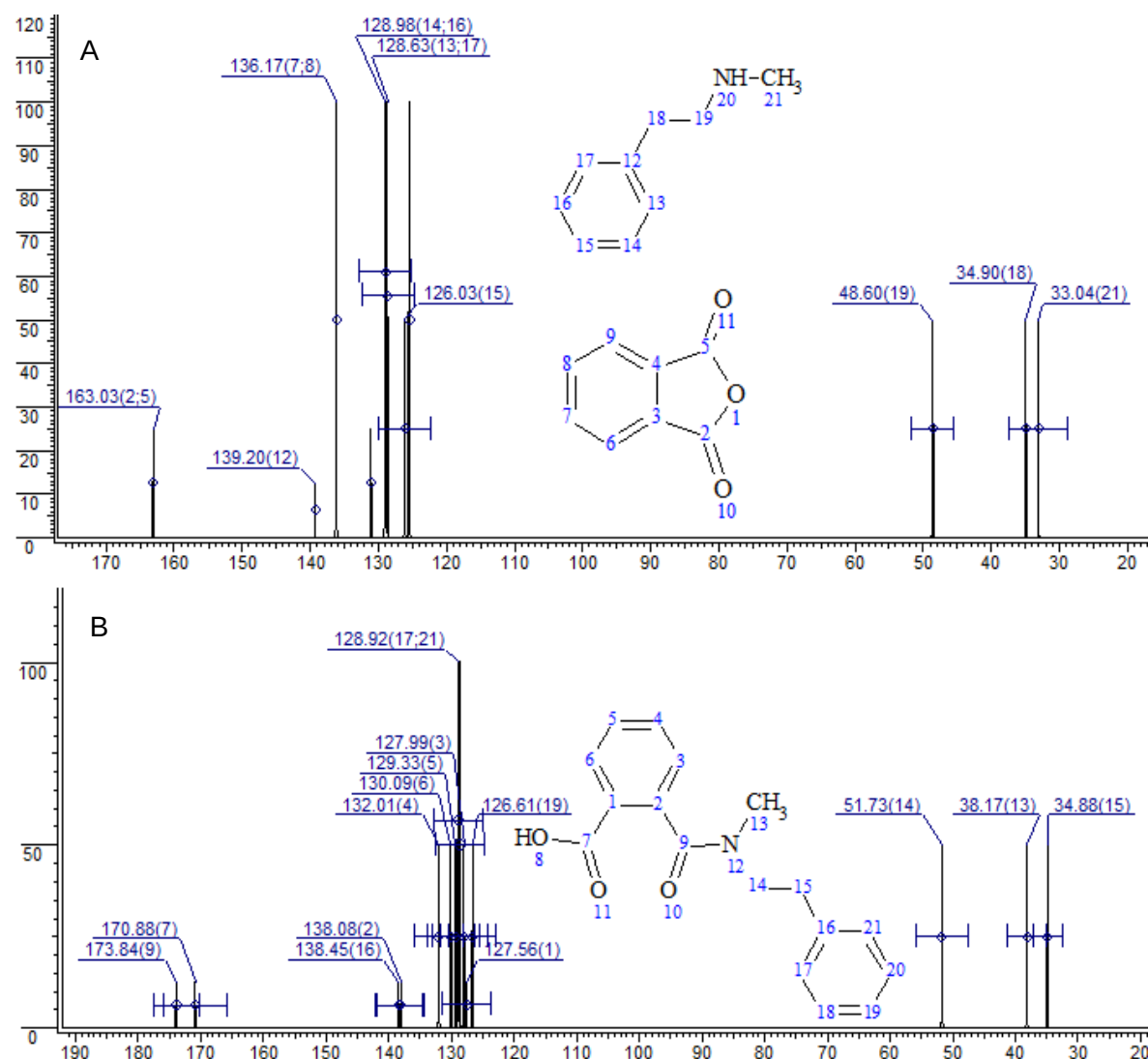
Het doel was om een methode te ontwikkelen om anhydriden te derivatiseren met dibutylamine. Uit al deze metingen is te concluderen dat alle reacties onmiddellijk bij kamertemperatuur plaatsvinden. Wanneer een overmaat aan dibutylamine wordt toegevoegd worden alle anhydride volledig omgezet tot reactieproduct. Deze overmaat wordt bereikt bij de verhouding 1:3. Verder ontstond bij elke derivatie het te verwachten reactieproduct.

6.1.2 Derivatiseren met N-methyl-fenethylamine

Nadat het derivatiseren met dibutylamine succesvol was werd zoals weergegeven in de beslisboom in figuur 7 gederivatiseerd met N-methyl-fenethylamine.

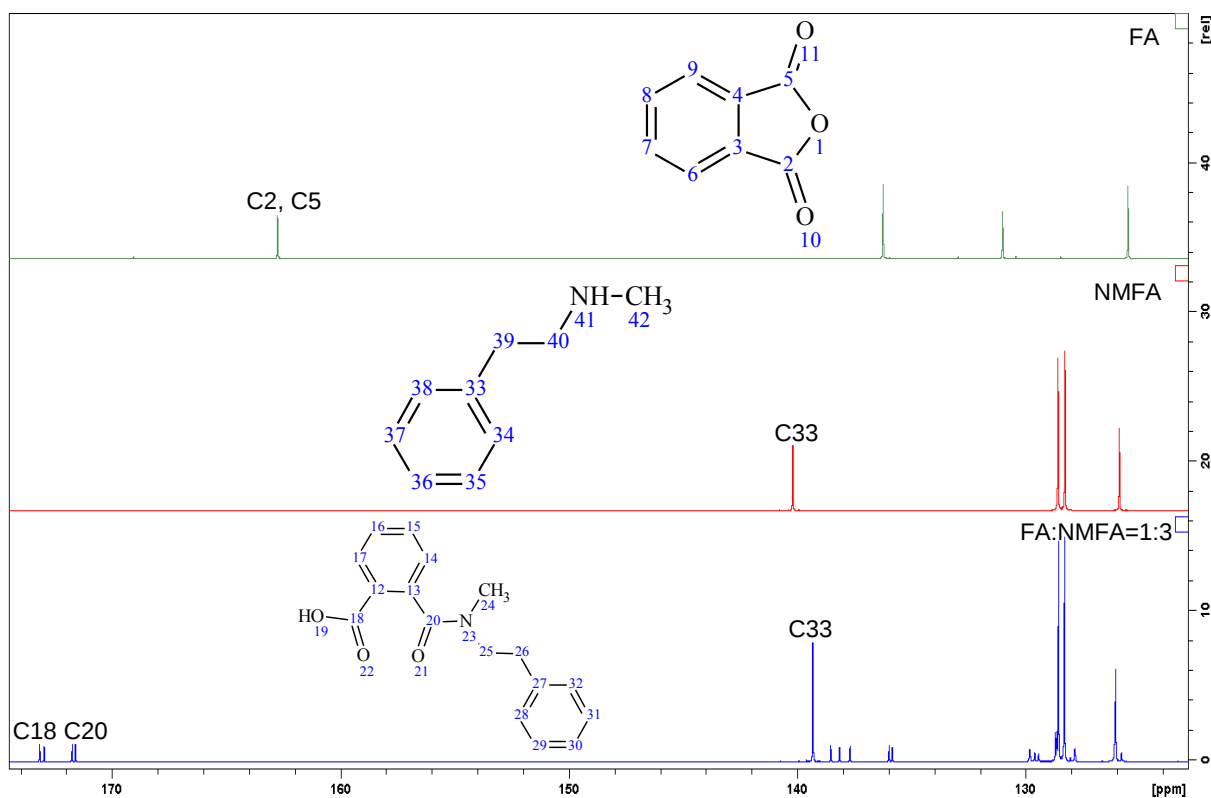
6.1.2.1 Ftaalzuuranhydride

De verwachte ^{13}C spectra van het derivatiseren met ftaalzuuranhydride en N-methyl-fenethylamine zijn te zien in figuur 13.



Figuur 13: Voorspelde ^{13}C -NMR spectra van de uitgangsubstanties (A) en van het reactieproduct (B). Waarbij de x-as de chemical shift in ppm is en de y-as de intensiteit. Hierbij geven de blauwe lijnen bij de pieken de betrouwbaarheidsinterval weer van de voorspelde chemical shift.

Bij alle metingen werd bij het toevoegen van de N-methyl-fenethylamine waargenomen dat warmte vrij kwam. Dit houdt in dat ook het derivatiseren met N-methyl-fenethylamine meteen verliep bij kamertemperatuur. Hierdoor is dus geen nader onderzoek gedaan bij hogere temperaturen en naar de derivatie in verloop van tijd.



Figuur 14: ^{13}C spectra van FA:NMFA=1:3 (blauw), NMFA (rood) en FA (groen).

In figuur 14 zijn de ^{13}C -NMR van FA:NMFA=1:3, NMFA en FA te zien. Hieruit is te concluderen dat een overmaat aan N-methyl-fenethylamine was toegevoegd. Dit zorgde ervoor dat alle ftaalzuuranhydride is omgezet tot reactieproduct. Met behulp van figuur 13 is te zien dat de gemeten ftaalzuuranhydride overeenkomt met het voorspelde spectrum en dat het verwachte reactieproduct, spectrum B, is gesynthetiseerd. Dit is vooral te zien bij de pieken rond de 170 ppm in figuur 14 afkomstig van het reactieproduct koolstof 18 en 20.

6.1.2.2 Hexahydroftaalzuuranhydride

Ook bij het derivatiseren van hexahydroftaalzuuranhydride met N-methyl-fenethylamine kwam warmte vrij. Deze derivatie verliep dus ook bij kamertemperatuur en er is dus geen nader onderzoek gedaan naar andere temperaturen en tijdsduur.

Uit de gemeten spectra en de voorspelde spectra, te zien en besproken in bijlage 4, is te concluderen dat een overmaat aan NMFA was toegevoegd en dat alle HHFA is gereageerd tot het verwachte reactieproduct.

6.1.2.3 Trimellietzuuranhydride

Trimellietzuuranhydride werd gederivatiseerd in de verhoudingen 1:3, 1:4 en 1:5. Echter kwamen alle drie de metingen met elkaar overeen en werd dus alleen gekeken naar de verhouding 1:3. Ook bij deze derivatie reacties ontstond warmte wanneer de N-methyl-fenethylamine werd toegevoegd.

Met de uitwerkingen van de resultaten in bijlage 4 is te concluderen dat alle trimellietzuuranhydride is gederivatiseerd en dat er een overmaat aan N-methyl-fenethylamine was toegevoegd. Verder komt het gemeten spectra ook overeen met het verwachten reactieproduct. Dit bevestigt dat het verwachte reactieproduct is gesynthetiseerd.

6.1.2.4 Interne standaarden

Net als bij de rest werd ook bij de interne standaarden warmte waargenomen na het toevoegen van de N-methyl-fenethylamine.

Bij het derivatiseren van 4-methylftaalzuur anhydride is uit de resultaten, verwerkt in bijlage 4, te concluderen dat de interne standaard van ftaalzuuranhydride is weg gereageerd en dat een overmaat aan NMFA is gebruikt. Eveneens wordt bevestigd dat het verwachte reactieproduct is ontstaan. Echter zijn er wel meer pieken gemeten dan verspeld dit komt door de cis en trans mogelijkheden van het reactieproduct die niet voorspeld kunnen worden door ACD/Labs. Dit omdat IS HHFA al in een mix van cis en trans kwam.

Te concluderen uit de derivatie met hexahydro-4-methylftaalzuur anhydride, te zien in bijlage 4, is dat een overmaat NMFA is toegevoegd waardoor alle interne standaard is weg gereageerd. Tevens is ook te bevestigen dat het verwachte reactieproduct is gevormd.

6.1.2.5 Samenvattend

Het doel was om een methode te ontwikkelen voor het derivatiseren van de anhydriden met N-methyl-fenethylamine. Uit deze derivaties met N-methyl-fenethylamine is te concluderen dat deze meteen reageerden bij het toevoegen bij kamertemperatuur. Wanneer een overmaat aan N-methyl-fenethylamine wordt toegevoegd worden alle anhydride gesynthetiseerd tot reactieproduct. Deze overmaat is bij een verhouding 1:3. Verder waren alle verwachte reactieproducten gesynthetiseerd.

6.2 LC-Q-TOF-MS

Met behulp van de beslissing te zien in de beslisboom in figuur 7 zijn dibutylamine en N-methyl-fenethylamine gemeten met de LC-Q-TOF-MS. De resultaten hiervan zijn in de volgende paragrafen besproken.

6.2.1 Dibutylamine

In de komende paragrafen zijn de resultaten besproken van de reactieproducten gemaakt met dibutylamine en die verkregen zijn met de LC-Q-TOF-MS.

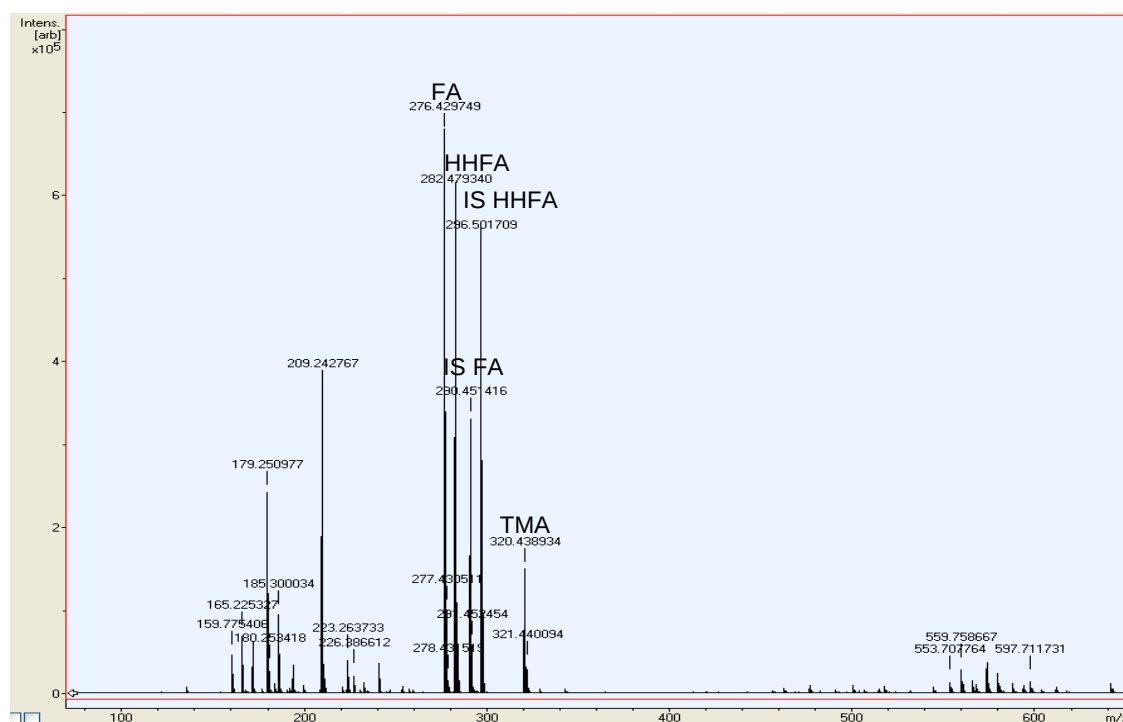
6.2.1.1 MS optimalisatie

Als eerst werden de MS instellingen geoptimaliseerd met een mengsel van anhydriden en dibutylamine die samen de reactieproducten maakten. De instellingen waren optimaal wanneer het MS signaal van de reactieproducten het hoogste waren. Dit zodat de ionisatie van de reactieproducten optimaal waren. De optimale instellingen zijn te zien in tabel 5.

Tabel 5: Resultaten optimale MS instellingen voor de reactieproducten gemaakt met dibutylamine.

Parameters	Optimale instelling
Collision energy	0,0 eV
Collision RF	150,0 Vpp
Transfer time	60,0 μ s
Pre pulse storage	10,0 μ s

Het MS spectrum wat met deze instellingen is bepaald is weergegeven in figuur 15.



Figuur 15: MS spectrum van reactieproducten gemaakt met dibutylamine.

In figuur 15 is te zien dat alle reactieproducten zichtbaar zijn in het MS spectra. De molaire massa's zijn te zien in bijlage 6 echter omdat in negatieve mode is gemeten gaat één H van de molaire massa af.

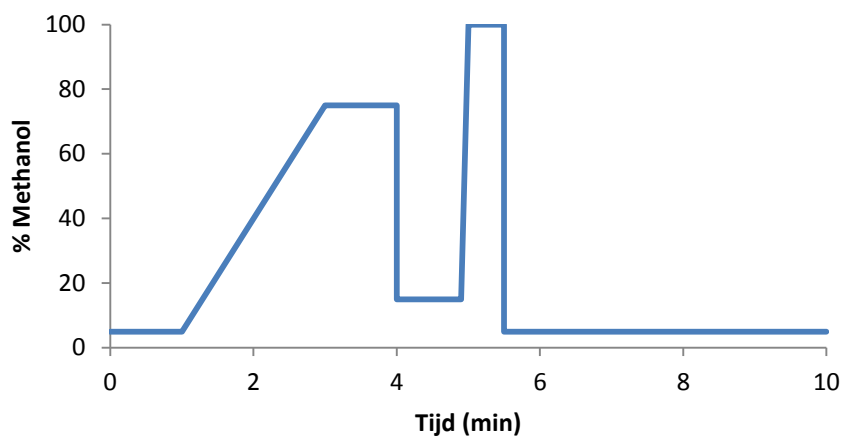
6.2.1.2 Gradiënt optimalisatie

Met de geoptimaliseerde MS instellingen van tabel 5 is de gradiënt geoptimaliseerd. Met “trial and error” is het volgende gradiënt gevonden, zie tabel 6.

Tabel 6: Optimale gradiënt van het scheiden van de reactieproducten van dibutylamine. *zie bijlage 6 voor de gradiënt curves.

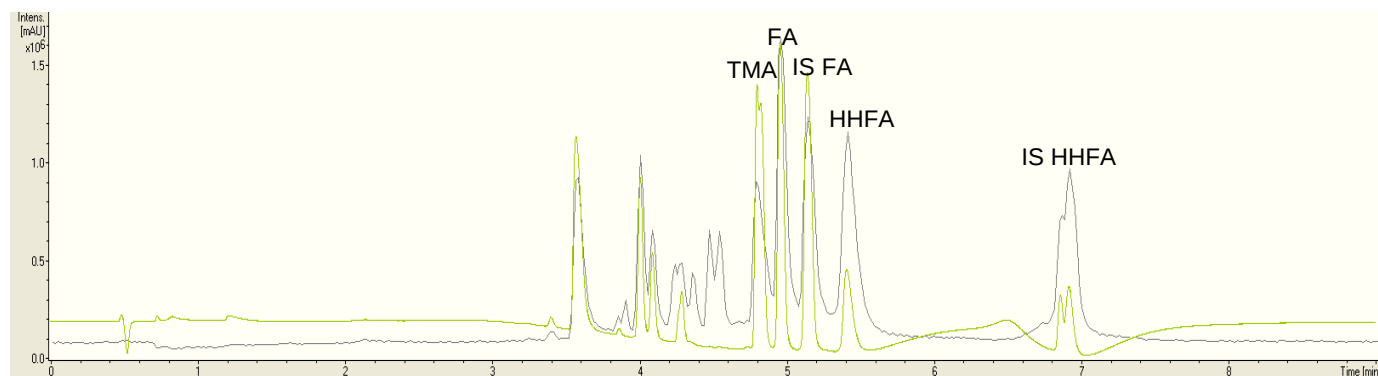
Tijd (min)	Water + 0,01% MZ (%)	Methanol (%)	Curve*
0,0	95	5	-
1,0	95	5	6
3,0	25	75	6
4,0	85	15	11
4,9	85	15	11
5,0	0	100	11
5,5	95	5	11
10,0	95	5	11

Met behulp van de gradiënt curves zit het gradiënt er als volgt uit, zie figuur 16.



Figuur 16: Weergave van de optimale gradiënt van de reactieproducten van dibutylamine.

Uit de optimale gradiënt kwam het volgende chromatogram, zie figuur 17. De identificatie is gedaan met behulp van de MS-spectra.



Figuur 17: Chromatogram van de gescheiden reactieproducten van dibutylamine met het geoptimaliseerde gradiënt. Hierbij is de groene lijn van de totale ionmassa en de grijze lijn van de UV-detector bij 220 nm.

In het chromatogram in figuur 17 is te zien dat de pieken van de reactieproducten van elkaar gescheiden. De scheiding was hoofdzakelijk op basis van polariteit waarbij de polaire verbindingen zoals TMA als eerst van de kolom af kwamen. In het chromatogram zijn zowel met MS als bij UV de reactieproducten waargenomen. Dit betekent dat ook gemeten kan worden met alleen een UV-detector bij 220 nm. Verder is te zien dat de piek van IS HHFA een dubbele piek is. Dit komt doordat er een cis en trans mix is gebruikt voor het maken van de reactieproduct van IS HHFA, daarom zijn deze cis en trans mogelijkheden ook terug te zien in het chromatogram.

6.2.2 N-methyl-fenethylamine

In de komende paragrafen zijn de resultaten besproken verkregen met de reactieproducten van NMFA.

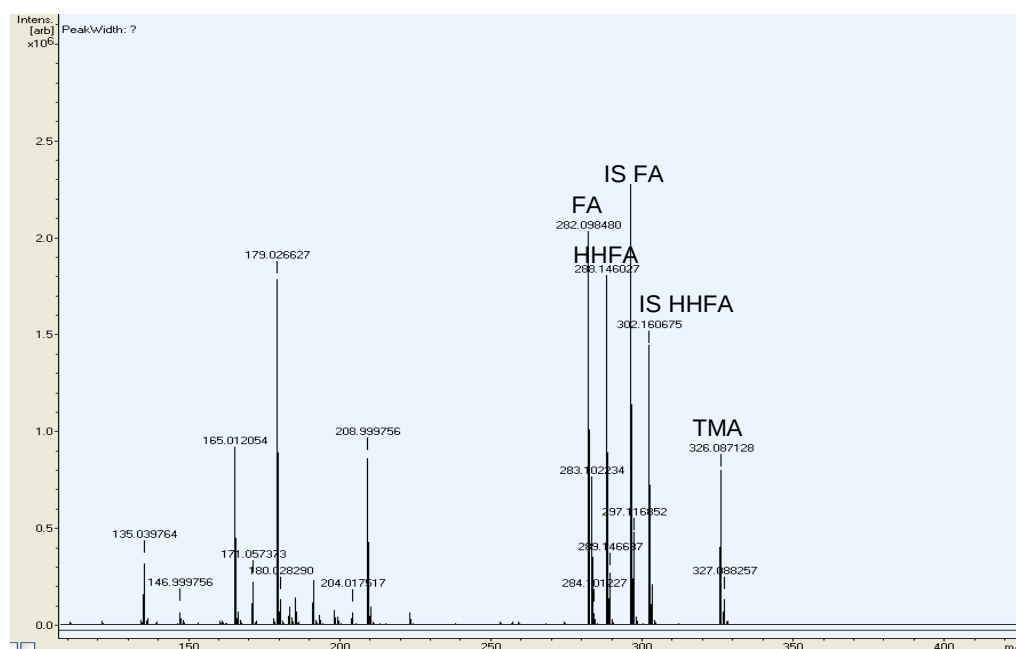
6.2.2.1 MS optimalisatie

Als eerst werden de optimale MS instellingen voor de reactieproducten met NMFA bepaald. De optimale MS instellingen hiervoor zijn er als volgt uit, zie tabel 7.

Tabel 7: Resultaten optimale MS instellingen voor de reactieproducten gemaakt met N-methyl-fenethylamine.

Parameters	Optimale instelling
Collision energy	3,0 eV
Collision RF	200,0 Vpp
Transfer time	25,0 μ s
Pre pulse storage	10,0 μ s

Het MS spectrum met de optimale instellingen is weergegeven in figuur 18.



Figuur 18: MS spectrum van reactieproducten gemaakt met N-methyl-fenethylamine.

Uit figuur 18 is te concluderen dat alle reactieproducten te zien zijn in het MS spectrum. In bijlage 7 zijn de molaire massa's van de reactieproducten te zien. Ook hier moet er één H ervan af, omdat er in negatieve mode is gemeten.

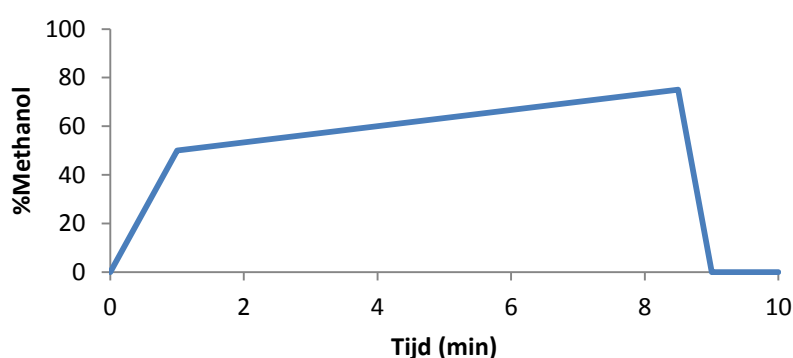
6.2.2.2 Gradiënt optimalisatie

De optimale MS instellingen uit tabel 7 zijn gebruikt om de gradiënt te optimaliseren. Dit optimaliseren is gedaan met “trail and error”. Het best behaalde gradiënt is te zien in tabel 8.

Tabel 8: Meest optimale gradiënt van het scheiden van reactieproducten van N-methyl-fenethylamine.
*zie bijlage 6 voor de gradiënt curves.

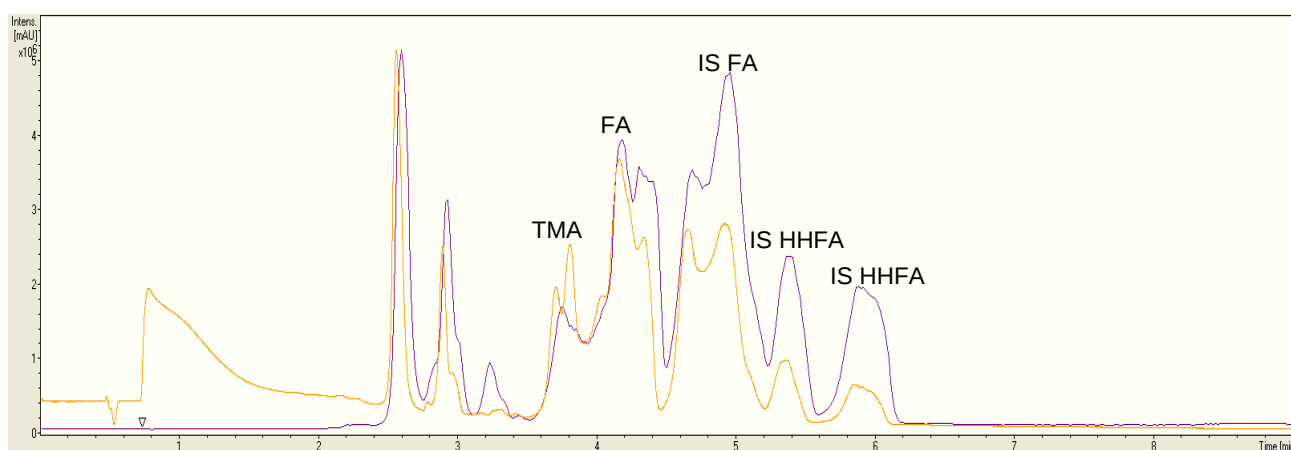
Tijd (min)	Water + 0,01% MZ (%)	Methanol (%)	Curve*
0,0	100	0	-
1,0	50	50	6
8,5	25	75	6
9,0	100	0	11

Met behulp van de gradiënt curves in tabel 8 zie de gradiënt als volgt uit, zie figuur 19.



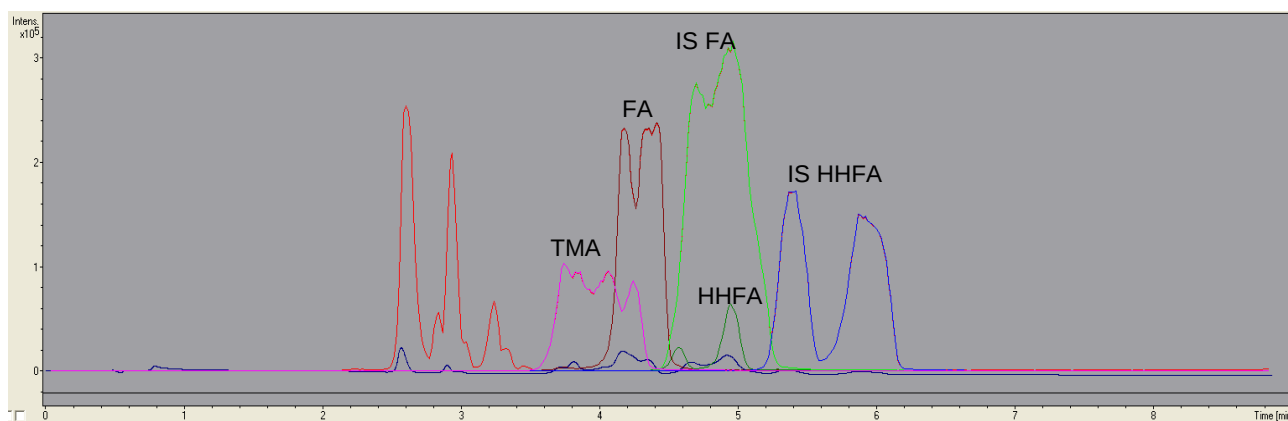
Figuur 19: Weergave van de gradiënt van de reactieproducten van N-methyl-fenethylamine.

Met het gradiënt te zien in tabel 8 en figuur 19 is het volgende gemeten, zie figuur 20.



Figuur 20: Chromatogram van de gescheiden reactieproducten van N-methyl-fenethylamine met het meest optimale gradiënt. Hierbij is de paarse lijn van de totale ionmassa en de gele lijn van de UV-detector bij 220 nm.

In figuur 20 is te zien dat de reactieproducten niet goed basislijn gescheiden zijn. Ook is te zien dat er twee pieken zijn voor IS HHFA dit komt omdat die reactieproduct met een mix van cis en trans is gemaakt en deze geven beide een piek. Verder is er geen piek voor het reactieproduct van HHFA. Echter zoals verwacht zijn de reactieproducten van N-methyl-fenethylamine te meten met de UV-detector bij een golflengte van 220 nm.



Figuur 21: Geselecteerde ionmassa's van de reactieproducten van N-methyl-fenethylamine. Hierbij is de rode lijn van de totale ionmassa, donker rood is van FA, donker groen is van HHFA, licht groen is van IS FA, blauw is van IS HHFA en roze is van TMA.

In figuur 21 zijn de geselecteerde ion massa's van de reactieproducten van NMFA te zien. Hier is te zien dat het reactieproduct van HHFA onder de piek van het reactieproduct van ISFA valt. Verder is weergegeven dat TMA en FA met elkaar overlappen.

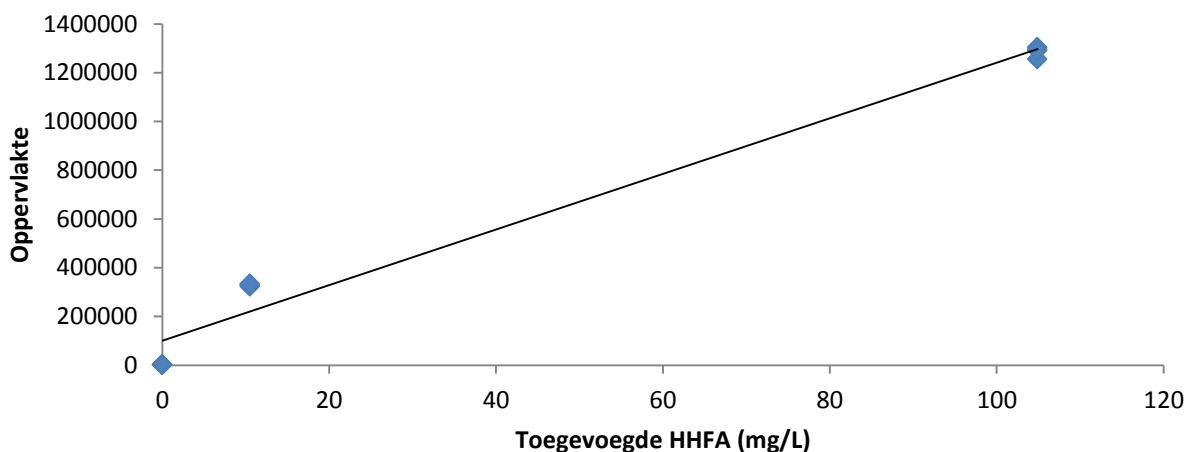
De gradiënt waarmee is gemeten was het beste verkregen gradiënt met methanol en water. Echter zoals te zien in figuur 21 zijn de reactieproducten niet goed gescheiden. Vanwege tijdstekort is daarom besloten om niet door te gaan met NMFA, maar met DBA aangezien hier wel een goede scheiding was verkregen en ook gemeten kan worden met de UV-detector. Verder wordt voor mogelijk verder onderzoek aangeraden om de gradiënt van NMFA te optimaliseren door niet alleen met methanol en water te scheiden, maar ook met acetonitril. Dit omdat acetonitril meer apolair is dan methanol [20].

6.2.3 Vrije anhydride monomeren

Zoals te zien in het flowschema in figuur 8 wordt na het optimaliseren met harsen gemeten. Het doel is om met behulp van interne standaarden en standaard additie methode werden de vrije anhydride monomeren bepaald en werden de matrixeffecten onderzocht.

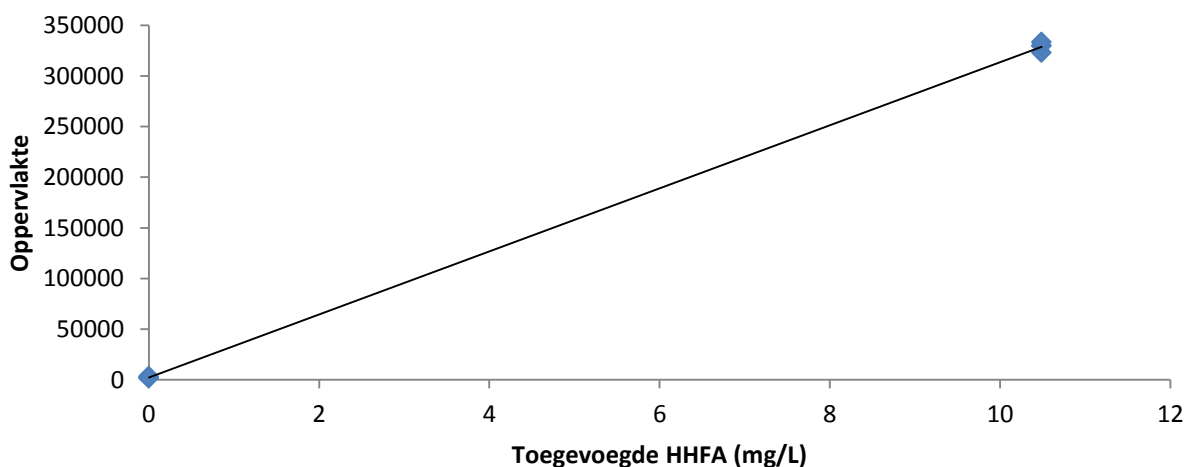
6.2.3.1 Standaard additie methode

De SAM werd uitgevoerd door een blanco in duplo te spiken met 10 mg/L en 100 mg/L reactieproducten. Deze werden samen met een blanco gemeten in duplo. Deze gemeten punten zijn in figuur 22 weergegeven.



Figuur 22: SAM trendlijn van het alkyd met HHFA inclusieve 100 mg/L. Waarbij de oppervlakte als functie is van de toegevoegde HHFA in mg/L. $y=100298(\pm 77708)+11413(\pm 1277)x$; $s_{y/x}=93632$; $n=12$; $R^2=0,9754$; $BI=95\%$

Wat op valt aan de gemeten punten in figuur 22 is dat ze niet lineair zijn. Dit wordt ondersteunt door de hoge standaardfout ($S_{y/x}$) en de correlatiecoëfficiënt (R^2) die zo dicht mogelijk bij de één moet zijn, wat hier niet het geval is. Dit komt omdat het punt 100 mg/L buiten het lineaire gebied valt. Hiervoor is gekozen om de punten gemeten bij 100 mg/L weg te laten. De trendlijn die daar uit komt is te zien in figuur 23.



Figuur 23: SAM trendlijn van het alkyd met HHFA exclusieve 100 mg/L. Waarbij de oppervlakte als functie is van de toegevoegde HHFA in mg/L. $y=2345(\pm 3860)+31130(\pm 521)x$; $S_{y/x}=3155$; $n=8$; $R^2=0,9997$; $BI=95\%$

De trendlijn in figuur 23 loopt nu meer lineair dit is te zien aan de lagere $S_{y/x}$ en de R^2 die dichterbij één ligt. Echter komt deze lineariteit omdat het twee meetpunten zijn. Deze lineariteit is ook terug te zien bij de andere anhydride. De ruwe data van de andere anhydride en monsters zijn te zien in bijlage 8. Om tijdnoed is gekozen om hiermee verder te gaan, maar voor een vervolg onderzoek wordt geadviseerd om de lineariteit van de standaard additie methode te bepalen door meer punten te meten.

Met behulp van de trendlijn gemaakt van de twee meetpunten zijn de vrije anhydride monomeren berekend. De concentratie vrije anhydride monomeren werd bepaald door de trendlijn door te laten lopen totdat de oppervlakte nul is. Dit werd als volgt berekend. Een voorbeeldberekening is te zien in bijlage 9.

$$C_{monster} = \frac{\text{Snijpunt trendlijn}}{\text{Richting trendlijn}}$$

De berekende vrije anhydride monomeren met de standaard additie methode van alle monsters is te zien in tabel 9. Zie bijlage 10 voor de berekening van de standaarddeviatie.

Tabel 9: Gemeten vrije anhydride monomeren en standaarddeviatie in de monsters met SAM in mg/L.

Monster	HHFA (mg/L)	FA (mg/L)	TMA (mg/L)
Alkyd	0,075 ± 0,125	0,051 ± 0,121	0,052 ± 0,596
Polyester	0,055 ± 1,457	0,042 ± 0,674	0,094 ± 0,885
Acrylaat	0,056 ± 1,142	0,043 ± 1,465	0,223 ± 2,129

Wat op valt in tabel 9 is dat alle standaarddeviatie groter zijn dan de gemeten waarden. Dit houdt in dat er geen vrije anhydride in de alkyd- en polyesterharsen zaten, wat betekent dat alle anhydride gebruikt bij het maken van het polymeer waren gereageerd tot polymeer. De gemeten waarde kwamen door matrix effecten. In de harsen zitten dus afbraakproducten met dezelfde ionmassa's als de reactieproducten. Verder zijn ook anhydride gemeten in het acrylaat. Vooral de TMA waarden van het acrylaat is in vergelijking met de rest hoog. Dit komt ook door matrix effecten aangezien in het acrylaat geen anhydriden zitten.

Verder liggen de gemeten vrije anhydride monomeren met SAM onder de norm van het Ecolabel wat 0,01% HHFA dus 100 mg/L HHFA. Tevens liggen de hoeveelheden vrije anhydride monomeren onder de vrije zuuranhydride monomeren waarden. Voor de polyester was dit 12 mg/L vrije HHFA zuur en voor het alkyd was dit 3 mg/L vrije HHFA zuur en de vrije TMA zuur laag onder limiet van detectie van 4 mg/L. Echter voor een goede kwantificatie moet de methode geoptimaliseerd en gevalideerd worden.

6.2.3.2 Interne standaard

De vrije anhydride monomeren werd ook bepaald met behulp van interne standaarden. Voor HHFA was de interne standaard hexahydro-4-methylftaalzuuranhydride (IS HHFA) en 4-methylftaalzuuranhydride (IS FA) was de interne standaard voor FA en TMA. De concentratie vrije anhydride monomeren werd berekend door eerst de responsfactor te berekenen met de monsters waarbij 10 mg/L IS en reactieproducten was toegevoegd. Er is voor de 10 mg/L gekozen omdat deze een betere lineariteit heeft dan de 100 mg/L, zie paragraaf 6.2.3.1 standaard additie methode. Met deze responsfactor werd de concentratie van het monster berekend met behulp van de gemeten blanco's. De formules voor deze berekeningen zijn hieronder te zien.

$$\text{Responsfactor} = \frac{C_{\text{monster}} \times S_{\text{IS}}}{C_{\text{IS}} \times S_{\text{monster}}}$$

$$C_{\text{monster}} = \frac{\text{Responsfactor} \times S_{\text{monster}} \times C_{\text{IS}}}{S_{\text{IS}}}$$

Hierbij is C de concentratie en S het signaal in dit geval het oppervlakte van de piek. Hieronder zijn de voorbeeldberekeningen te zien. Een voorbeeldberekening is te zien in bijlage 11.

Dit is voor de twee duplo's berekend en hiervan zijn de gemiddelde berekend. De berekende gemiddelde en standaarddeviaties zijn te zien in tabel 10. De berekening van de standaarddeviatie en een voorbeeld berekening zijn te zien in bijlage 11.

Tabel 10: Gemeten vrije anhydride monomeren en standaarddeviatie in de monsters met IS in mg/L.

Monster	HHFA (mg/L)	FA (mg/L)	TMA (mg/L)
Alkyd	0,051 ± 0,034	0,038 ± 0,012	0,034 ± 0,009
Polyester	0,037 ± 0,016	0,045 ± 0,012	0,073 ± 0,054
Acrylaat	0,192 ± 0,290	0,071 ± 0,051	0,187 ± 0,040

De gemeten vrije anhydride monomeren van tabel 10 zijn lager dan de eerder gemeten vrije zuuranhydride monomeren te zien in tabel 9. Verder zijn de standaarddeviaties gemeten met IS lager dan gemeten met SAM. Eveneens zijn met de IS de standaarddeviatie niet hoger dan de gemeten vrije anhydride. Hierdoor wordt geadviseerd voor nader onderzoek door te gaan met de interne standaarden. Deze methode is ook gunstiger, omdat het minder arbeidsintensief is.

Tevens zijn de gemeten vrije anhydride monomeren gemeten met IS lager dan de gemeten vrije zuuranhydride monomeren. Voor de polyester was dit 12 mg/L vrije HHFA zuur en voor het alkyd was dit 3 mg/L vrije HHFA zuur en de vrije TMA zuur laag onder limiet van detectie van 4 mg/L. Verder liggen alle gemeten vrije anhydride monomeren onder de normen van het Ecolabel wat 0,01% is voor HHFA ofwel 100 mg/L. Echter moet voor echte kwantificatie de methode geoptimaliseerd en gevalideerd worden.

Verder zijn hogere concentratie gemeten in het acrylaat. Dit komt door de matrix effecten, wat betekend dat er afbraakproducten afkomstig zijn van het acrylaat met dezelfde ionmassa's als de reactieproducten.

7 Conclusie en aanbevelingen

Het doel van het onderzoek was een methode te ontwikkelen om de hoeveelheid vrije anhydride monomeren te bepalen in polyester- en alkydharsen met behulp van derivatisering en LC-Q-TOF-MS.

Uit het derivatiseren is te concluderen dat de anhydriden derivatiseren bij kamertemperatuur. Dit is met zowel dibutylamine als met N-methyl-fenethylamine wanneer het in overmaat wordt toegevoegd. Een overmaat is wanneer de verhouding anhydriden en dibutylamine of N-methyl-fenethylamine 1:3 is.

Bij het meten met de LC-Q-TOF-MS was geen optimaal gradiënt gevonden voor de reactieproducten gemaakt met N-methyl-fenethylamine. Echter was wel een optimaal gradiënt gevonden voor de reactieproducten van dibutylamine er was dus besloten om met dibutylamine door te gaan. Verder waren de reactieproducten van de anhydriden met dibutylamine te meten met de UV-detector. Daarom wordt geadviseerd om de methode met dibutylamine te optimaliseren.

De vrije anhydride monomeren zijn bepaald met behulp van een standaard additie methode en interne standaarden. Het identificeren met beide methode is gelukt hiermee is de methode ontwikkeling voor het bepalen van vrije anhydride monomeren in polyester- en alkydharsen gelukt en is het principe aangetoond. Echter moeten de methode eerst geoptimaliseerd en gevalideerd worden voordat ermee gekwantificeerd kan worden. Hierdoor word aanbevolen om de methode met de interne standaard te optimaliseren en te valideren aangezien deze minder tijdrovend is dan de standaard additie methode.

Verder wordt aangeraden om de methode te testen op een LC met alleen en UV-detector. Dit aangezien niet elk laboratorium van AkzoNobel een LC-Q-TOF-MS heeft.

8 Referenties

- [1] https://www.akzonobel.com/nl/over_ons/ ; geraadpleegd op: 27-11-2015
- [2] Site: www.sigmaaldrich.com; gezocht op CAS: 85-44-9; geraadpleegd op: 30-10-2015
- [3] Site: www.sigmaaldrich.com; gezocht op CAS: 85-42-7; geraadpleegd op: 30-10-2015
- [4] Site: www.sigmaaldrich.com; gezocht op CAS: 552-30-7; geraadpleegd op: 18-1-2016
- [5] Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen; Cyclic acid anhydrides; Health Council of the Netherlands; p. 9-17; ISBN 978-90-5549-782-9; 2010
- [6] Nico van Beelen; Residual hexahydrophthalic acid and other acids in alkyd and polyester resins; *Technical memorandum AkzoNobel*; p. 1-10; 2015
- [7] http://u-of-o-nmr-facility.blogspot.co.uk/2007/12/how-can-i-get-quantitative-13-c-nmr.html?_sm_aui=i0VrS0qqfBM3DMDq ; geraadpleegd op: 15-3-2016
- [8] Anton Schotman; The reaction of isocyanates with carboxylic acid and its application to polymer synthesis; Hendrix Volharding Nijmegen B.V.; 1993
- [9] Nico van Beelen; Residual monomers in various alkyds; *Technical memorandum AkzoNobel*; p. 1-5; 2016
- [10] Mehmet Gumustas, Sevinc Kurbanoglu, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan; UPLC versus HPLC on Drug Analysis: Advantageous, Applications and Their Validation Parameters; *Chromatogram*; **Volume 76**; p. 1365-1366; 10.1007/s10447-013-2477-8; 2013
- [11] Micheal P. Balogh; The Mass Spectrometry Primer; Waters; 2009
- [12] http://www.waters.com/webassets/cms/events/docs/advances_in_uplc_systems_chemistries_application_biosimilars.pdf ; geraadpleegd op: 15-3-2016
- [13] <http://www.bris.ac.uk/nerclsmf/techniques/hplcms.html> ; geraadpleegd op: 20-11-2015
- [14] Bruker Daltonics; *micrOTOF-Q 1.2 User Manual*; **version 1.2**; Bruker; februari 2008
- [15] <https://www.agilent.com/en-us/newsletters/accessagilent/2014/may/ims6560?cid=9628> ; geraadpleegd op: 23-11-2015
- [16] <http://filestore.aqa.org.uk/resources/chemistry/AQA-7404-7405-TN-MASS-SPECTROMETRY.PDF> ; geraadpleegd op: 4-12-2015
- [17] <http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/solvents/chloroform-center.html> ; geraadpleegd op: 18-12-2015
- [18] <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/85449.pdf> ; geraadpleegd op: 31-3-2016
- [19] <http://www.echa.europa.eu/documents/10162/6a9bf645-3e36-4540-b9b8-48da3afb8245> ; geraadpleegd op: 31-2-2016
- [20] <http://www.chemical-ecology.net/java/solvents.htm> ; geraadpleegd op: 19-1-2016

9 Bijlage

9.1 Bijlage 1: Vrije zuuranhydride monomeren

9.1.1 Experimenteel

9.1.1.1 Materiaal

9.1.1.1.1 Apparatuur

- UPLC-Q-TOF-MS
 - Quaternary Solvent Manager UPLC Waters Aquity H
 - Sample manager FTN UPLC Waters Aquity
 - PDA eλ Detector Water Aquity
 - Kolom Agilent ZORBAX RRHD SB-Aq 2,1x50 mm 1,8 μm
 - MicroTOF-Q II Bruker
 - Directe infusie kdScientific

9.1.1.1.2 Chemicaliën

- Alkyd AkzoNobel
- Trans-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid 95% Sigma Aldrich CAS: 2305-32-0
- 1,2,4-benzene tricarboxylic acid ≥99% Sigma Aldrich CAS: 528-44-9
- Ftaalzuur 98% Sigma Aldrich CAS: 88-99-3
- Water HiPerSolv CHROMANORM VWR CAS: 7732-18-5
- Methanol Fluka LC-MS ChromaSolv CAS: 67-56-1
- THF HiPerSolv CHROMANORM VWR 99,70% CAS: 109-99-99
- Mierenzuur ≥ 88,0% Sigma Aldrich CAS: 64-18-6
- Acetonitril HiPerSolv CHROMANORM VWR 99,9% CAS: 75-05-8

9.1.1.2 Werkwijze

Voor het meten van de vrije anhydride monomeren werden de vrije zuuranhydride monomeren gemeten in het alkyd. Dit werd gedaan met behulp van een kalibratiereeks. Voor de stock oplossing werd tussen de 0,02 en 0,04 g ftaalzuur, trans-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid en 1,2,4-benzene tricarboxylic acid afgewogen in een 100 mL maatkolf. Hieraan werd 25 μL mierenzuur, 1 mL water en 50 mL THF toegevoegd. Vervolgens werd de maatkolf aangevuld met acetonitril. De stock oplossing moest vervolgens een half uur laten staan. Hierna werd de kalibratiereeks gemaakt door de volgende volumes toe te voegen aan een 25 mL maatkolf: 5; 2; 1; 0,5; 0,2; 0,1; 0,05 mL. De maatkolven werden aangevuld met een 50:50 THF acetonitril oplossing.

Vervolgens werden het monster gemaakt. Hiervoor werd tussen de 0,15 en 0,20 g alkyd afgewogen in een 25 mL maatkolf. Deze maatkolf werd daarna aangevuld met THF.

Er was gemeten met de geoptimaliseerde MS instellingen te zien in paragraaf 4.2.1. Verder werd met een eerder bepaald gradiënt gemeten waarbij de flow 0,3 mL/min was, zie tabel 11.

Tabel 11: Gradiënt voor het meten van vrije zuuranhydride. *zie bijlage 3 voor de gradiënt curves.

Tijd (min)	Water + 0,01% MZ (%)	Methanol (%)	THF (%)	Curve*
0,0	95	5	0	-
1,0	95	5	0	6
4,9	0	100	0	6
5,0	0	0	100	11
6,0	0	100	0	11
6,5	95	5	0	11
10,0	95	5	0	11

Voor de kalibratiereeks werd 1 µL geïnjecteerd en voor de monsters was dit 1, 5, 10, 20 en 50 µL. Zowel de monsters als kalibratiereeks werd in duplo gemeten. De kalibratiereeks werd voor en na de monsters gemeten. Waarbij de laagste standaarden van de kalibratiereeks eerst werden gemeten.

9.1.2 Resultaten en discussie

De resultaten van het meten van de vrije zuuranhydride in het alkyd monster is te zien in tabel 12.

Tabel 12: Resultaten vrije zuuranhydride in het alkyd monster. *LOD van TMA is 4,0 mg/L.

Monster	HHFA zuur (mg/L)	TMA zuur (mg/L)*
Alkyd	3,0	<LOD

Uit tabel 12 is op te merken dat er 3,0 mg/L HHFA zuur zit in het alkyd. De gemeten vrije TMA zuren liggen onder het limit van detectie die 4,0 mg/L is. [9]

[9] Nico van Beelen; Residual monomers in various alkyds; *Technical memorandum AkzoNobel*; p. 1-5; 2016

9.2 Bijlage 2: Risico-inventarisatie

Acetonitril

Symbolen: Brandgevaarlijk, schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Trek besmetten schoenen en kleren uit en wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Acrylaat

Symbolen: Brandgevaarlijk, schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Trek besmetten schoenen en kleren uit en wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Alkyd

Symbolen: N.v.t..

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Trek besmetten schoenen en kleren uit en wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Chloroform

Symbolen: Giftig, lange termijn gezondheidsschadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Chromium(III)acetylacetonaat

Symbolen: Schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Dibutylamine

Symbolen: Bijtend, giftig, brandgevaarlijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Dimethylsulfoxide-D6

Symbolen: N.v.t.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Spoel ogen met water als voorzorgsmaatregel.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Ftaalzuuranhydride:

Symbolen: Bijtend, schadelijk, lange termijn gezondheidsschadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Hexahydroftaalzuuranhydride:

Symbolen: Bijtend, schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Hexahydro-4-methylftaalzuur anhydride

Symbolen: Bijtend, lange termijn gezondheidsschadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Methanol

Symbolen: Brandgevaarlijk, giftig, lange termijn gezondheidsschadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Trek besmetten schoenen en kleren uit en wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

4-Methylftaalzuur anhydride

Symbolen: Schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Mierenzuur

Symbolen: Brandgevaarlijk, giftig, bijtend.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Trek besmetten schoenen en kleren uit en wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

N-methyl-fenethylamine

Symbolen: Bijtend, schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Polyester

Symbolen: N.v.t..

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Trek besmetten schoenen en kleren uit en wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Tertahydrofuraan

Symbolen: Brandgevaarlijk, lange termijn gezondheidsschadelijk, schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Trimellietzuuranhydride:

Symbolen: Bijtend, schadelijk, lange termijn gezondheidsschadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Water

Symbolen: N.v.t..

Bij inademing: Bij ademstilstand kunstmatige ademhaling toepassen.

Bij aanraking met de huid: N.v.t..

Bij aanraking met de ogen: N.v.t..

Bij inslikken: N.v.t..

Zoutzuur

Symbolen: Bijtend, schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

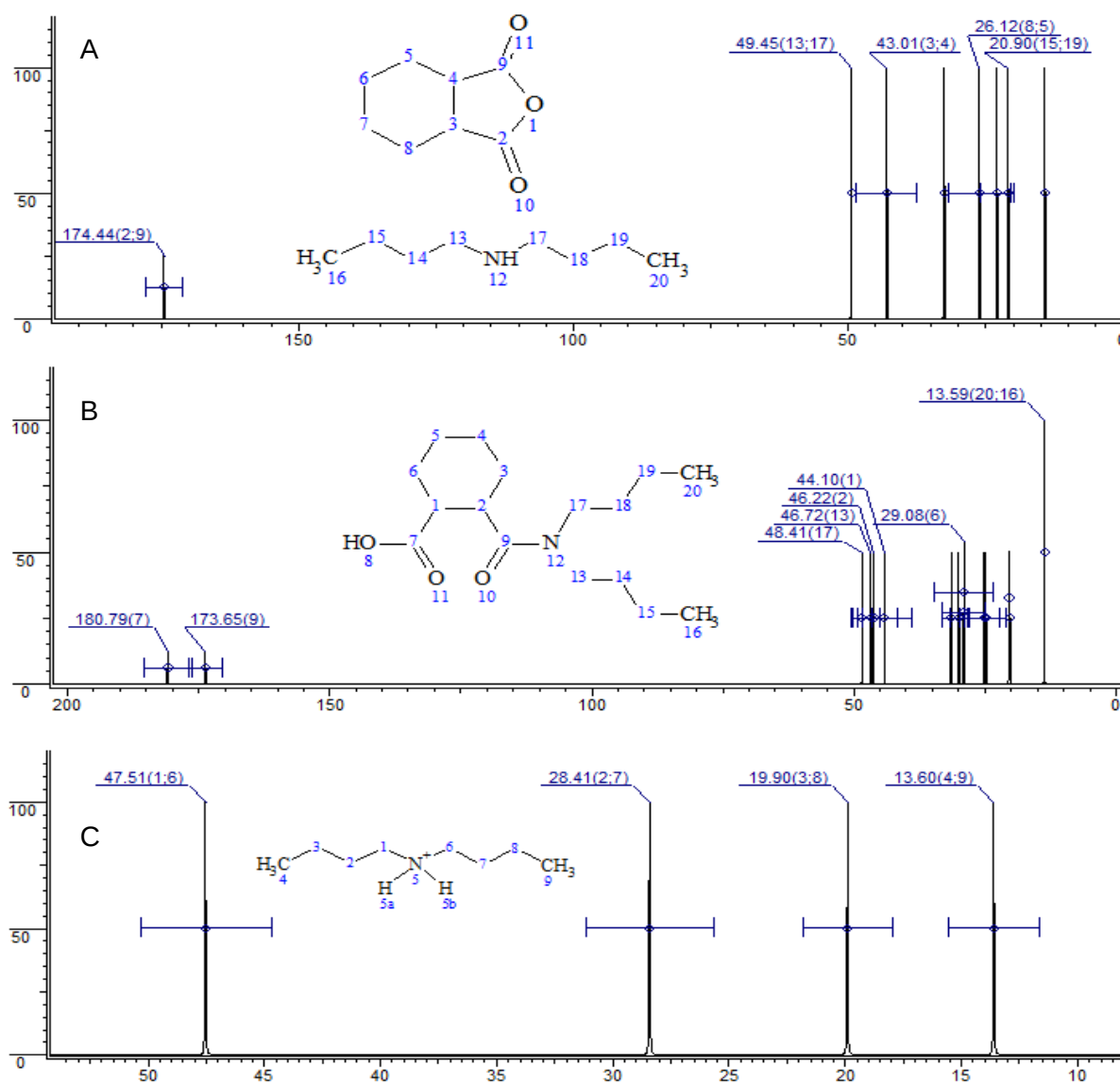
Bij inslikken: Mond spoelen met water.

[21] <http://www.sigmaaldrich.com/nederland.html> ; 2-5-2016

9.3 Bijlage 3: derivatiseren met dibutylamine

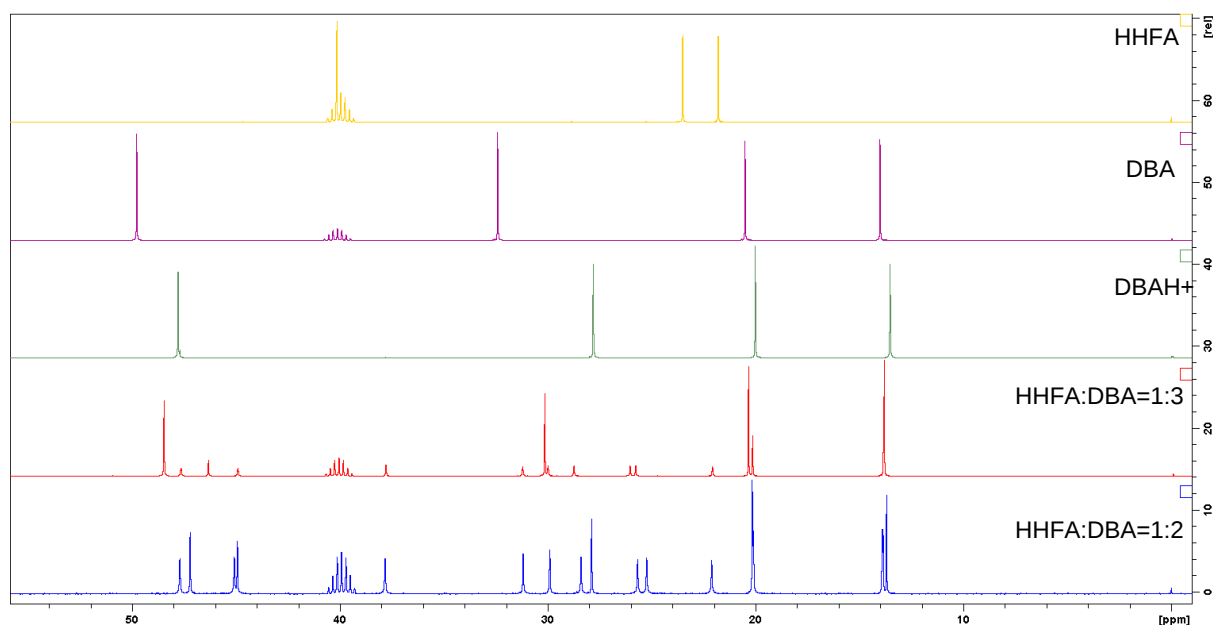
9.3.1 Hexahydroftaalzuuranhydride

De verwachten spectra van de derivatisatie van hexahydroftaalzuur zijn te zien in figuur 24.



Figuur 24: Voorspelde ^{13}C -NMR spectra volgens ACD/Labs van de uitgangsubstantie (A), het reactieproduct (B) en van het geprotoneerde dibutylamine (C). Waarbij de x-as de chemical shift in ppm is en de y-as de intensiteit. Hierbij geven de blauwe lijnen de betrouwbaarheidsinterval weer van de voorspelde chemical shift.

Ook hier werd waargenomen dat warmte ontstond bij het toevoegen van dibutylamine. Ook werd waargenomen dat er zelfs een gas vrij kwam. Dit was waarschijnlijk chloroform wat verdampt bij 60,5°C [17].



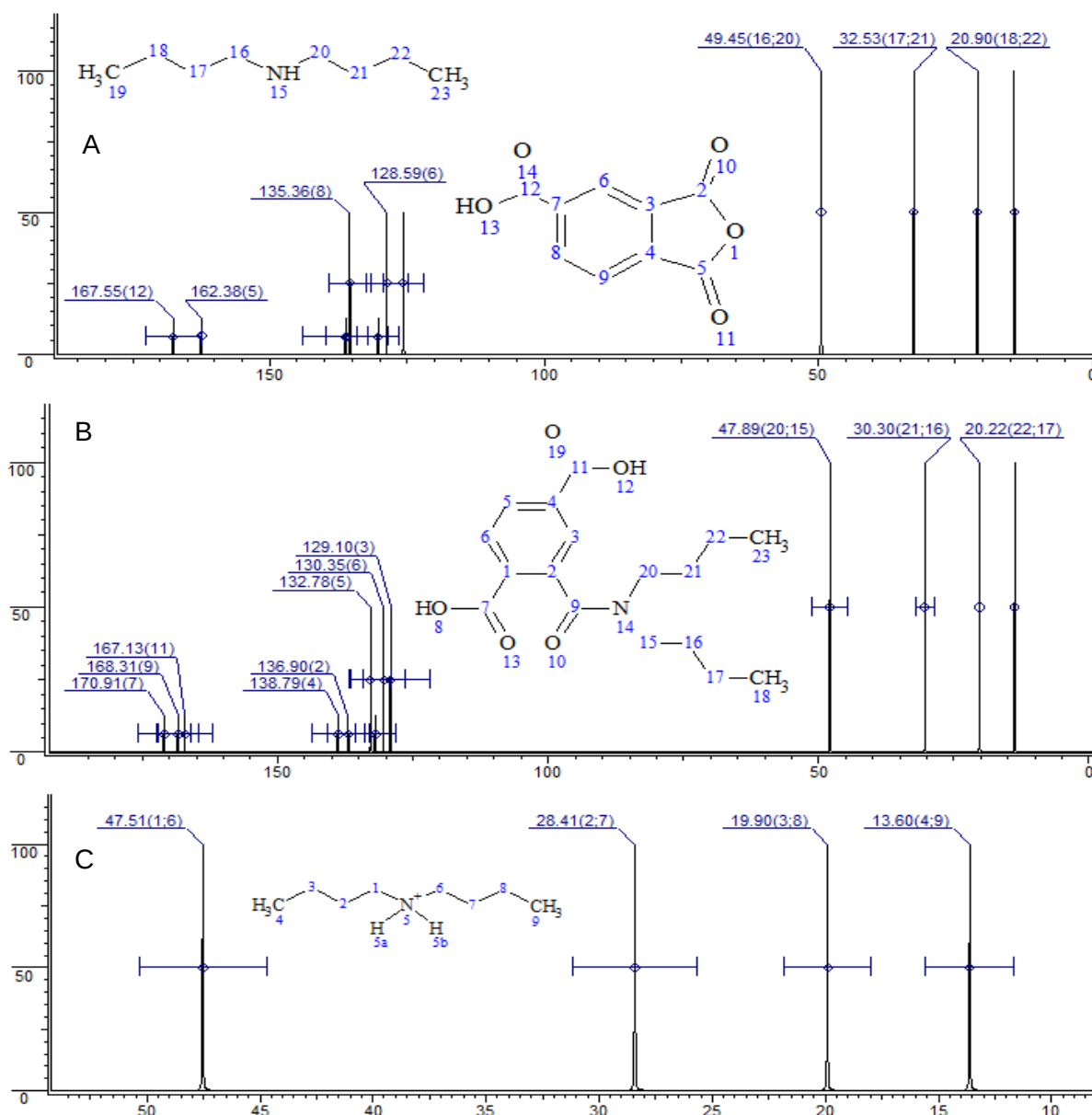
Figuur 25: ^{13}C spectra van HHFA:DBA=1:2 (blauw), HHFA:DBA=1:3 (rood), DBAH+ (groen) DBA (paars) en HHFA (geel).

Te zien in figuur 25 is dat de pieken van HHFA niet overeen komen met de twee gemeten verhoudingen. De pieken van HHFA komen echter wel overeen met spectrum A in figuur 24. Hieruit is te concluderen dat HHFA al bij een verhouding van 1:2 weg reageert.

Ook is te zien dat de chemical shift van DBA niet overeenkomen met de chemical shift van verhoudingen 1:2 en 1:3. Echter komen de pieken van het geprotoneerde DBA wel overeen met de twee verschillende verhoudingen. Het geprotoneerde DBA komt ook overeen met het voorspelde spectra, zie figuur 24 spectrum C. Verder is uit figuur 24 spectrum B te concluderen dat het reactieproduct daadwerkelijk gevormd is bij verhouding 1:2 en 1:3. Dit bevestigt dat het reactieproduct de overige dibutylamine heeft geprotoneerd.

9.3.2 Trimellietzuuranhydride

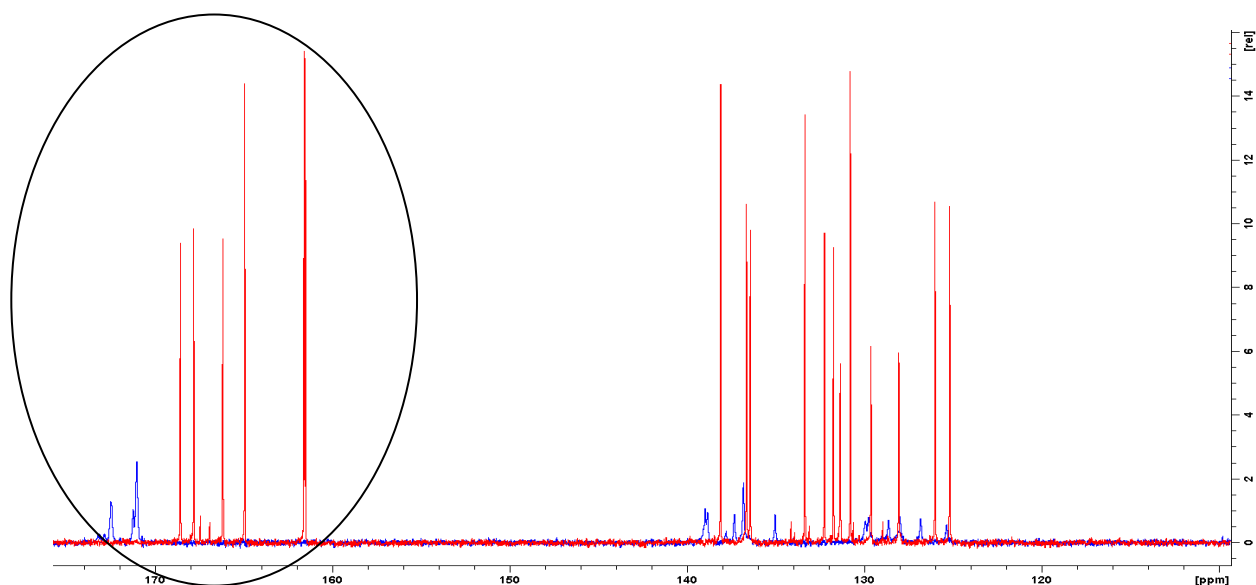
De voorspelde spectra van het derivatiseren van trimellietzuuranhydride en dibutylamine zijn weergegeven in figuur 26.



Figuur 26: Voorspelde ^{13}C -NMR spectra volgens ACD/Labs van de uitgangsubstantie (A), het reactieproduct (B) en van het geprotoneerde dibutylamine (C). Waarbij de x-as de chemical shift in ppm is en de y-as de intensiteit. Hierbij geven de blauwen lijnen bij de pieken de betrouwbaarheidsinterval weer van de voorspelde chemical shift.

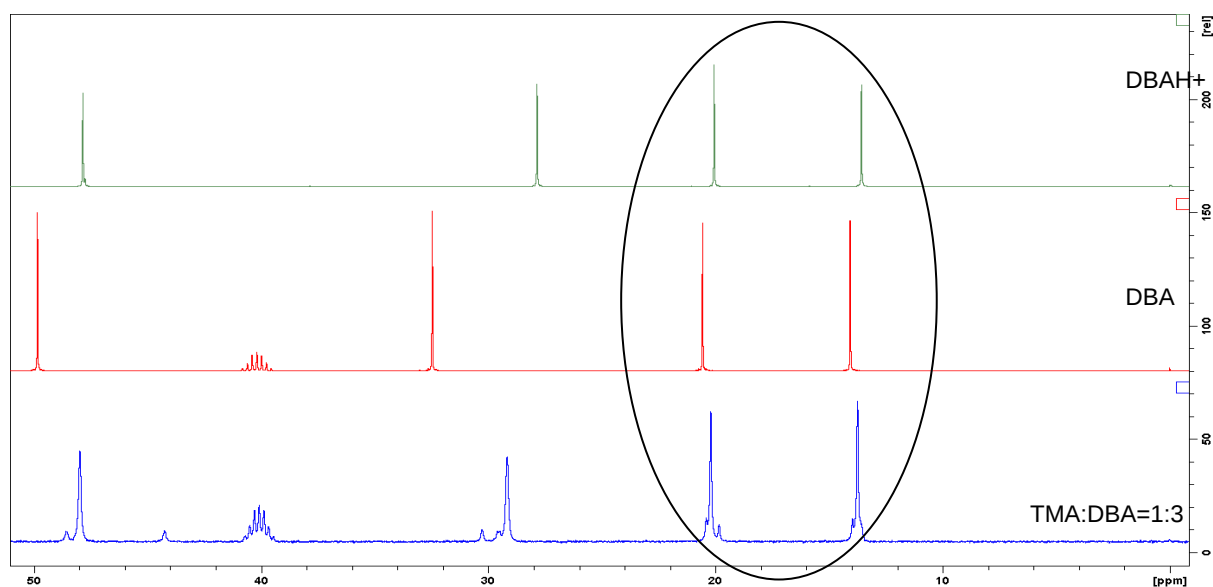
Bij het toevoegen van de dibutylamine gaf dit ook warmte.

Omdat de TMA:DBA verhoudingen 1:3, 1:4 en 1:5 allemaal hetzelfde spectra gaven wordt alleen TMA:DBA=1:3 besproken.



Figuur 27: ^{13}C spectra van TMA:DBA=1:3 (blauw) en TMA (rood).

Wat op valt in figuur 27 bij de omcirkelde pieken is dat TMA niet overeenkomt met het spectrum van TMA:DBA=1:3. Met behulp van figuur 26 spectrum B is ook te zien dat het spectrum van TMA:DBA=1:3 overeenkomt met de voorspelde pieken van het verwachte reactieproduct. Te concluderen is dat alle TMA was gederivatiseerd.



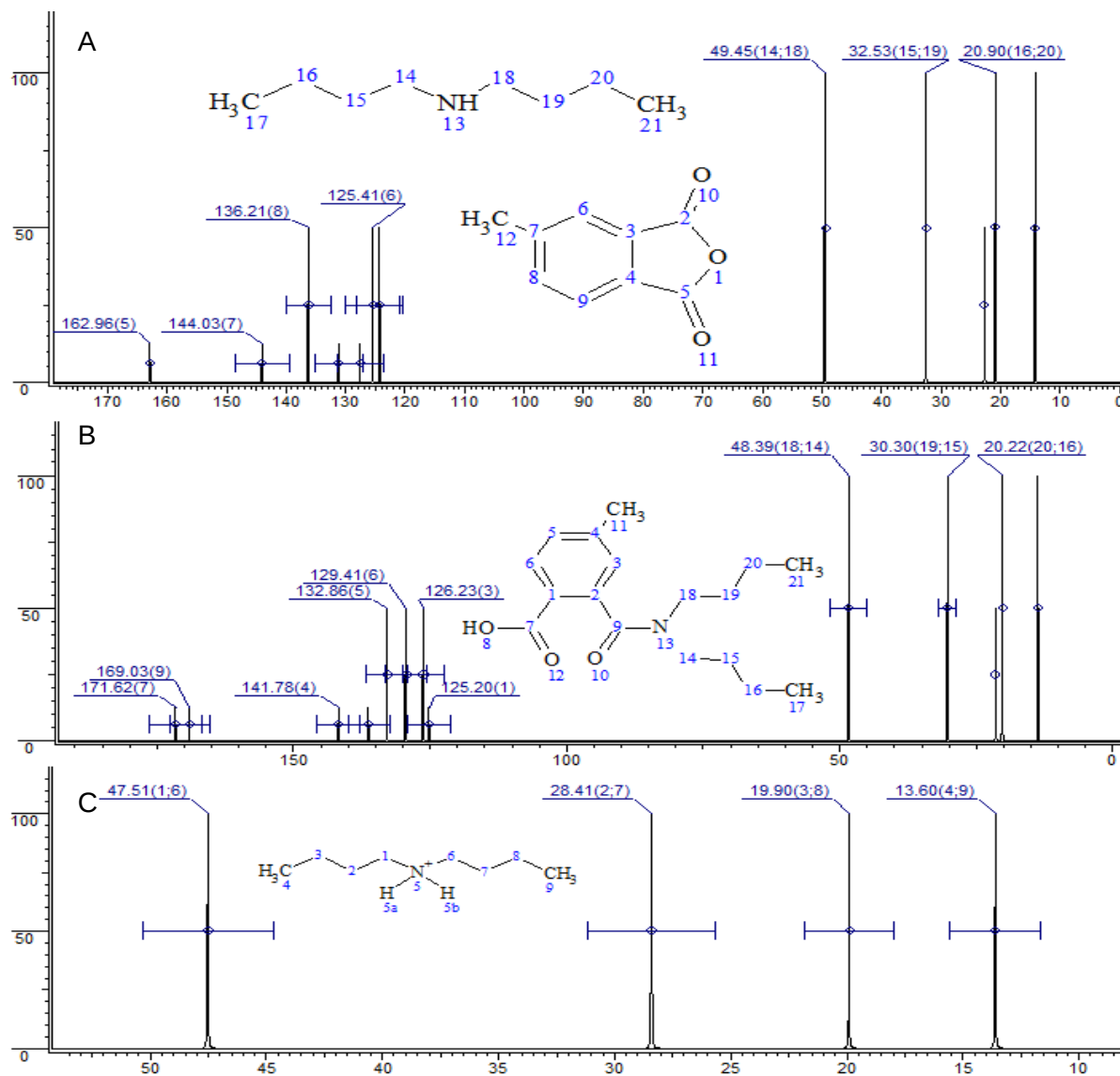
Figuur 28: ^{13}C spectra van TMA:DBA=1:3 (blauw) DBA (rood) en DBAH+ (groen).

In figuur 28 is te zien dat zowel dibutylamine als geprotoneerd dibutylamine aanwezig zijn in TMA:DBA=1:3. De gemeten dibutylamine en geprotoneerde dibutylamine komen ook overeen met figuur 26 spectra A en C. Dit laat zien dat de verhouding 1:3 al een overmaat dibutylamine was.

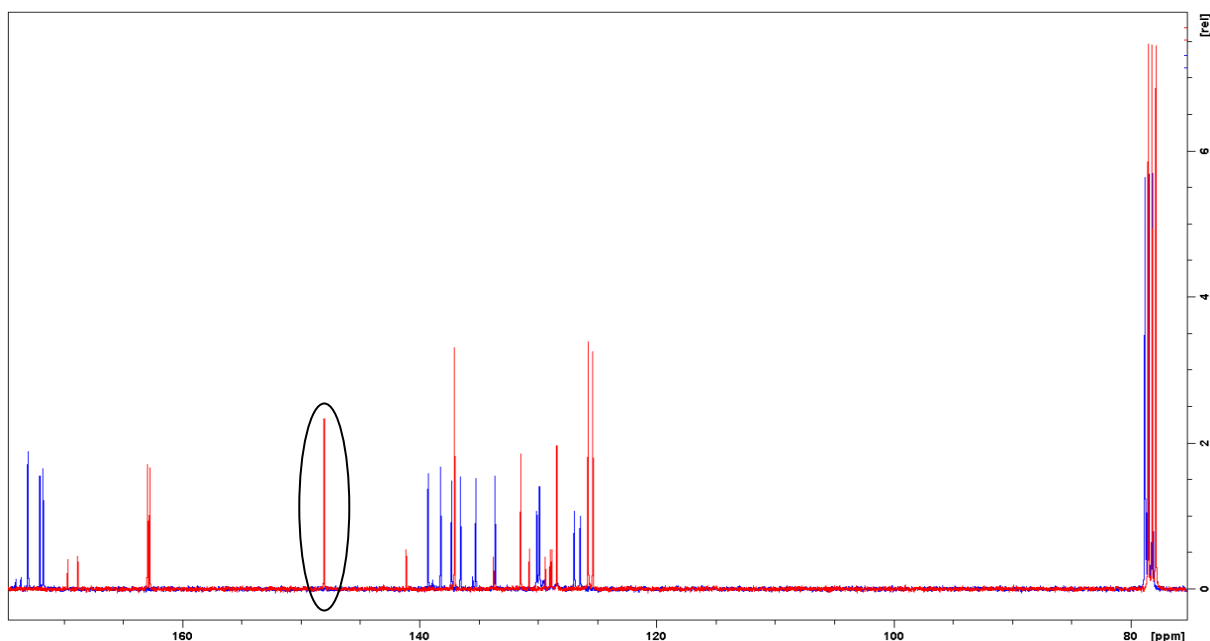
9.3.3 Interne standaarden

De interne standaarden werden gederivatiseerd met dibutylamine dit gaf ook warmte wanneer de dibutylamine werd toegevoegd.

De verwachten spectra voor het derivatiseren van de interne standaard van ftaalzuuranhydride is te zien in figuur 29.

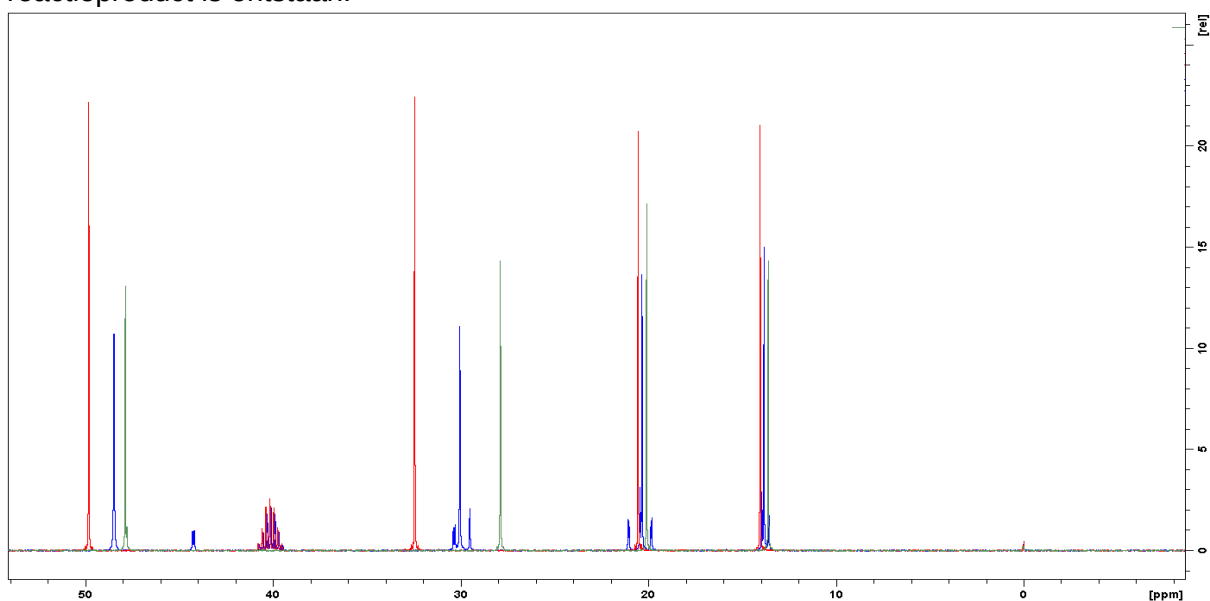


Figuur 29: Voorspelde ^{13}C -NMR spectra volgens ACD/Labs van de uitgangsubstantie (A), het reactieproduct (B) en van het geprotoneerde dibutylamine (C). Waarbij de x-as de chemical shift in ppm is en de y-as de intensiteit. Hierbij geven de blauwen lijnen bij de pieken de betrouwbaarheidsinterval weer van de voorspelde chemical shift.



Figuur 30: ^{13}C spectra van IS FA:DBA=1:3 (blauw) en IS FA (rood).

Bij de omcirkelde piek is goed te zien dat IS FA volledig is gederivatiseerd. Deze piek is afkomstig van koolstof 7, zie figuur 29 spectrum A. Met figuur 29 is te zien dat het verwachte reactieproduct is ontstaan.



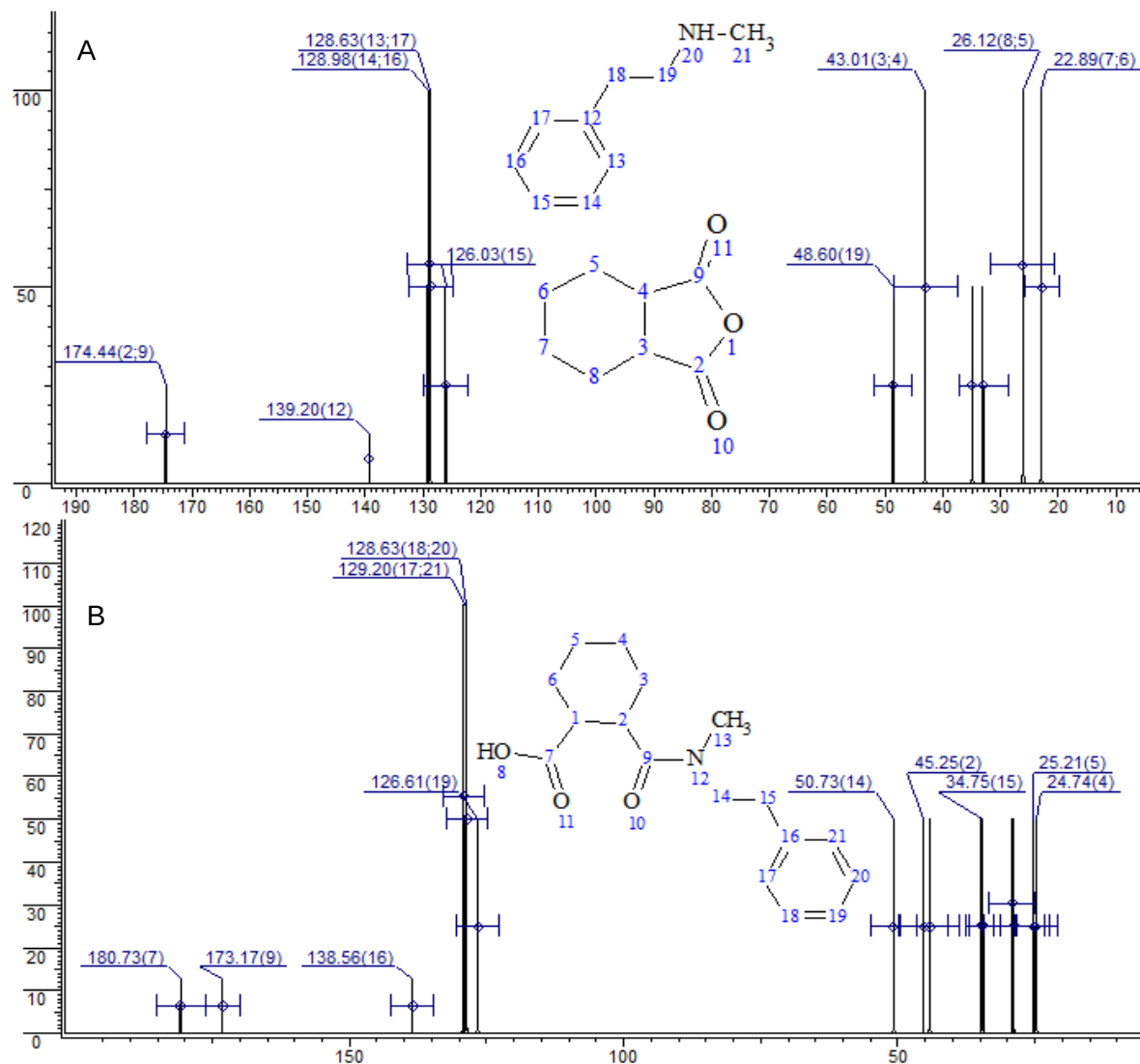
Figuur 31: ^{13}C spectra van IS FA:DBA=1:3 (blauw), DBA (rood) en DBAH+ (groen).

De ^{13}C -NMR spectra van IS FA:DBA=1:3, DBA en DBAH+ zijn te zien in figuur 31. Deze spectra komen ook goed overeen met de voorspelde spectra in figuur 29. In figuur 31 vooral rond de chemical shift van 30 ppm is te zien dat zowel dibutylamine en het geprotoneerde dibutylamine in de gederivatiseerd interne standaard zit. Er is te concluderen dat de verhouding 1:3 al een overmaat dibutylamine was.

9.4 Bijlage 4: Derivatiseren met N-methyl-fenethylamine

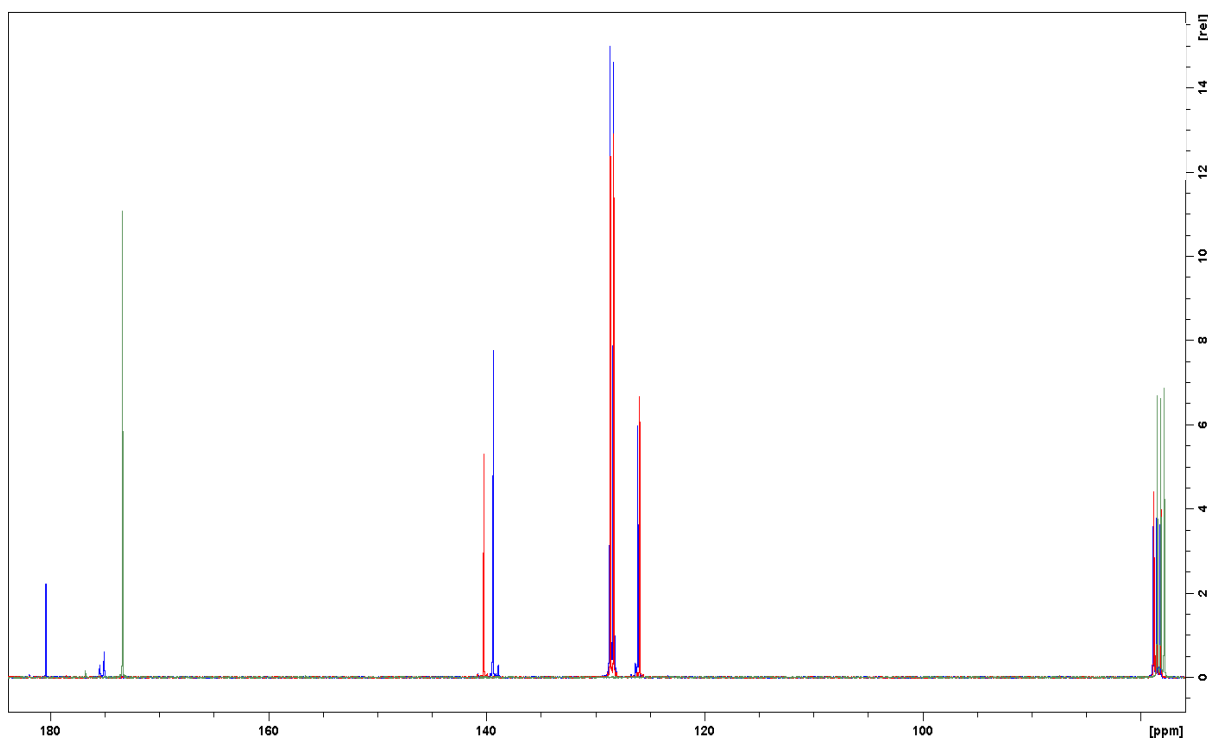
9.4.1 Hexahydroftaalzuuranhydride

De voorspelde ^{13}C spectra van de uitgang producten en het reactieproduct van deze derivatie is te zien in figuur 32.



Figuur 32: Voorspelde ^{13}C -NMR spectra volgens ACD/Labs van de uitgang producten (A) en van het reactieproduct (B). Waarbij de x-as de chemical shift in ppm is en de y-as de intensiteit. Hierbij geven de blauwen lijnen bij de pieken de betrouwbaarheidsinterval weer van de voorspelde chemical shift.

Ook hier werd na het toevoegen van de N-methyl-fenethylamine warmte waargenomen. Deze derivatie verliep dus ook meteen bij kamertemperatuur en er is geen nader onderzoek gedaan naar andere temperaturen en tijdsduur.

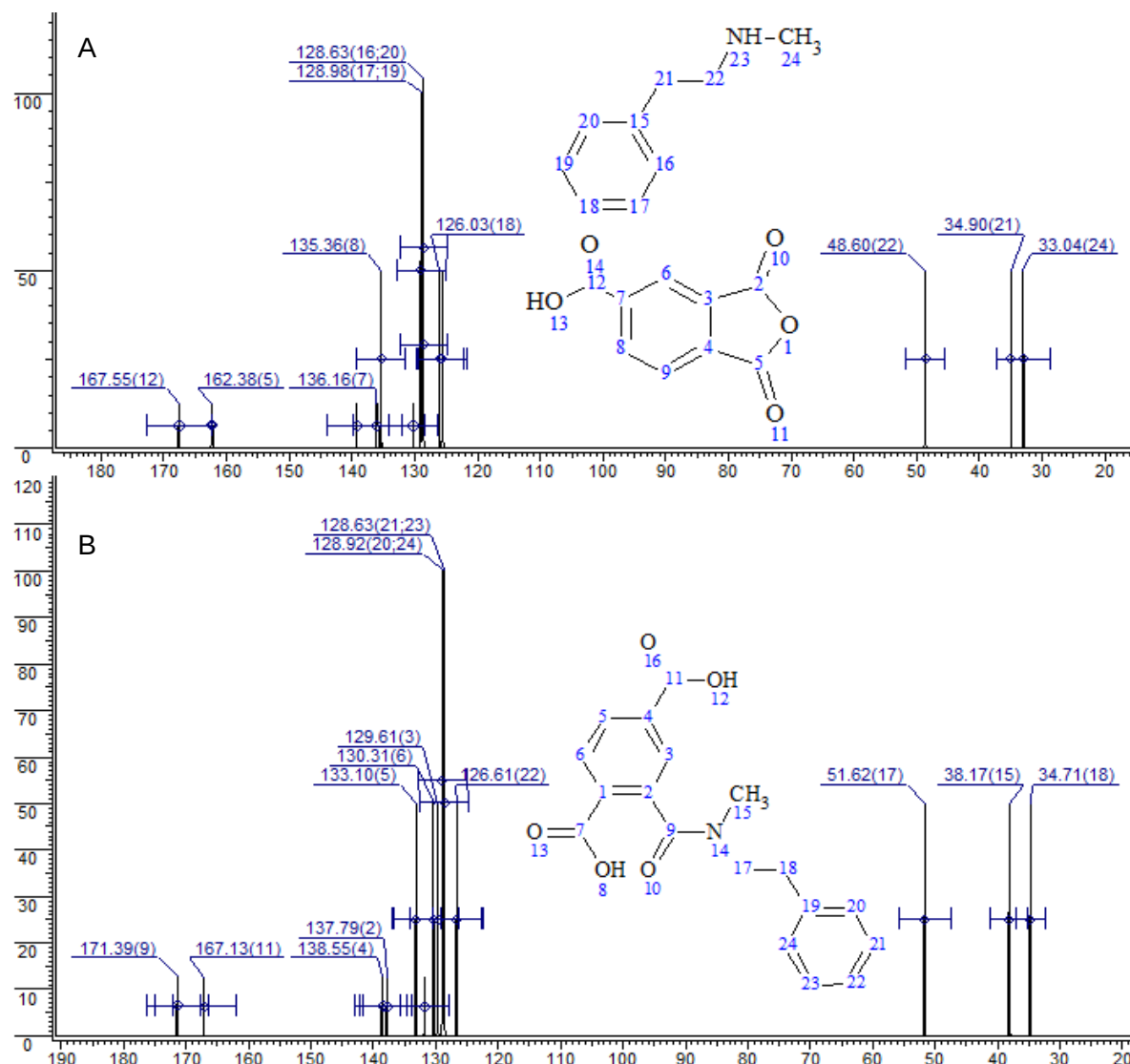


Figuur 33: ^{13}C -NMR spectra van HHFA:NMFA=1:3 (blauw), NMFA (rood) en HHFA (groen).

De gemeten ^{13}C spectra van HHFA:NMFA=1:3, NMFA en HHFA zijn te zien in figuur 33. Uit figuur 33 en figuur 32 is te concluderen dat door de overmaat NMFA alle HHFA was gederivatiseerd tot reactieproduct. Aan de chemical shift van ongeveer 180 ppm en het voorspelde spectrum B koolstof 7 in figuur 32 is te bevestigen dat het verwachte reactieproduct ook daadwerkelijk is ontstaan.

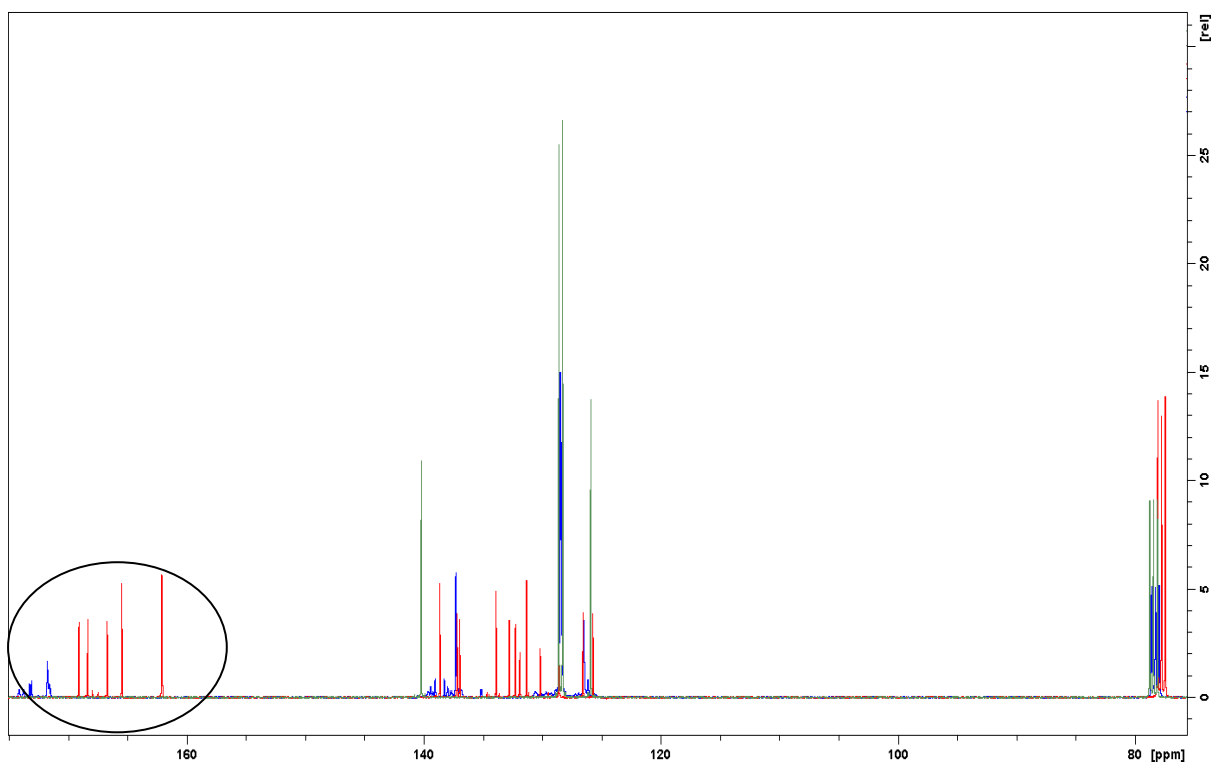
9.4.2 Trimellietzuuranhydride

Bij het derivatiseren van trimellietzuuranhydride en N-methyl-fenethylamine waren de volgende spectra verwacht, zie figuur 34.



Figuur 34: Voorspelde ^{13}C -NMR spectra volgens ACD/Labs van de uitgangsubstantie (A) en van het reactieproduct (B). Waarbij de x-as de chemical shift in ppm is en de y-as de intensiteit. Hierbij geven de blauwen lijnen bij de pieken de betrouwbaarheidsinterval weer van de voorspelde chemical shift.

Trimellietzuuranhydride werd met de volgende verhoudingen gederiviseerd 1:3, 1:4 en 1:5. Echter kwamen alle drie de metingen met elkaar overeen en werd er dus alleen gekeken naar de verhouding 1:3. Ook bij deze derivatie reacties ontstond er warmte wanneer de N-methyl-fenethylamine werd toegevoegd.



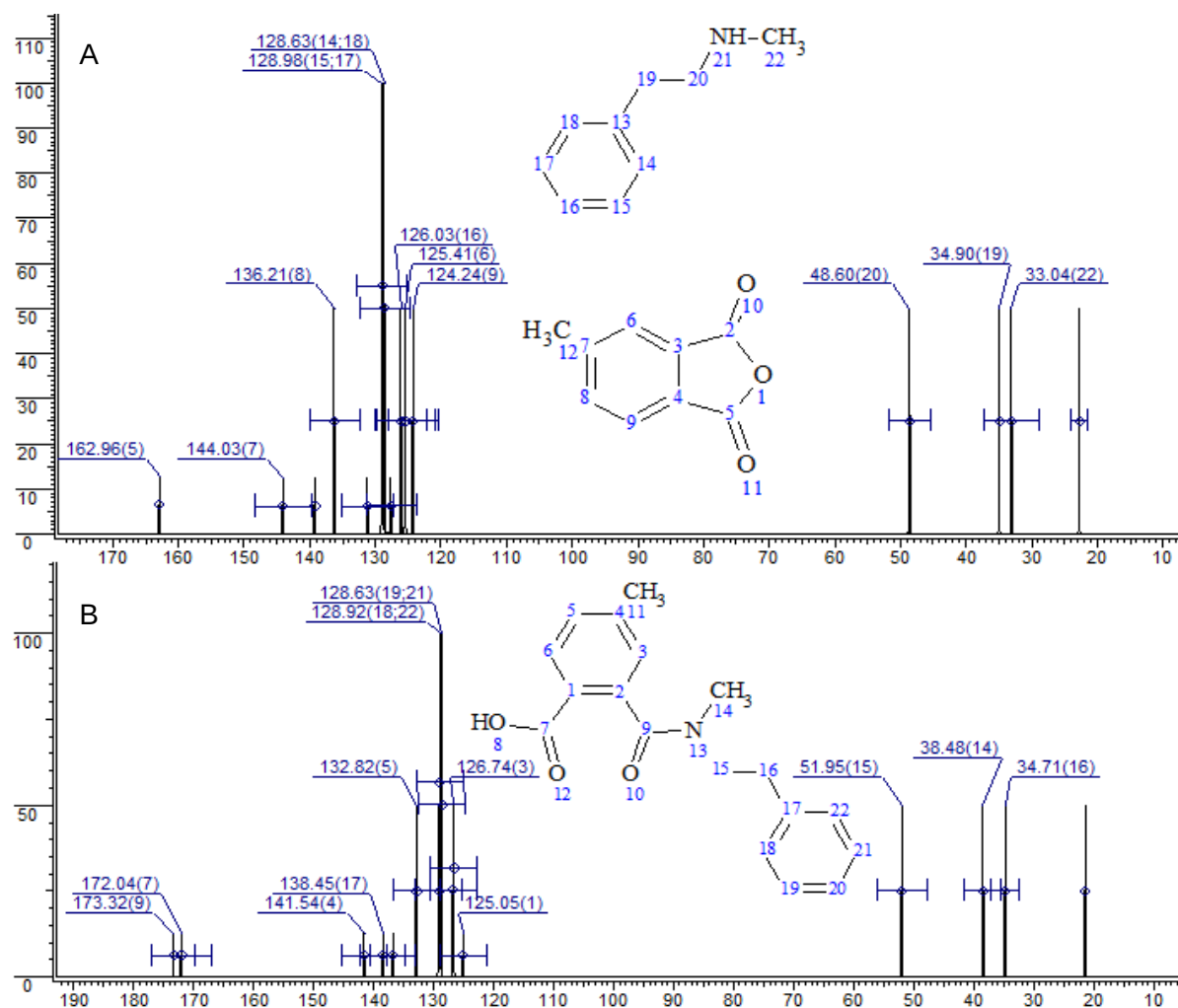
Figuur 35: ^{13}C -NMR spectra van TMA:NMFA=1:3 (blauw), TMA (rood) en NMFA (groen).

Uit de omcirkelde pieken in figuur 35 is te concluderen dat alle trimellietzuuranhydride was gederivatiseerd. Door de overige pieken in het spectrum is te zien dat dit komt door de overmaat N-methyl-fenethylamine. Samen met figuur 34 spectrum B koolstof 9 is te zien dat de pieken van TMA;NMFA=1:3 rond de 180 ppm overeenkomen met het voorspelde spectrum. Dit bevestigt dat het verwachten reactieproductie is gevormd.

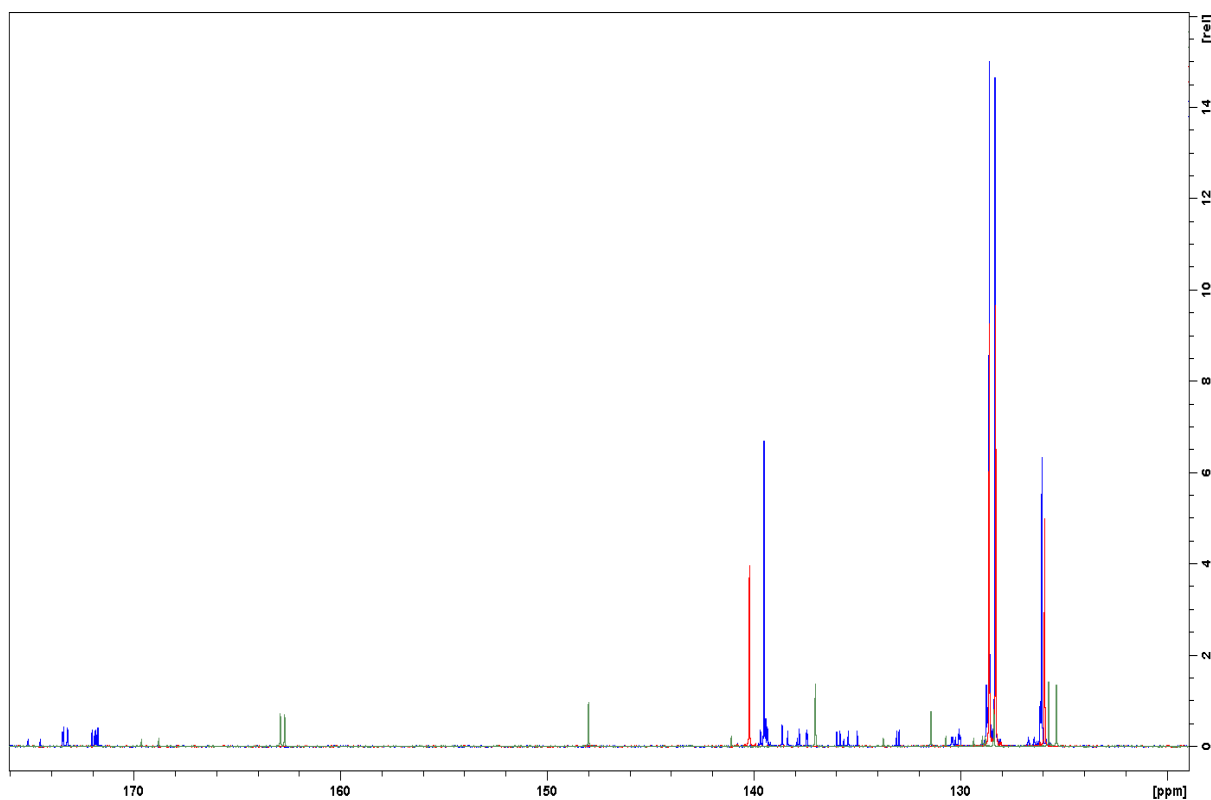
9.4.3 Interne standaarden

Ook bij de interne standaarden werd waargenomen dat wanneer de N-methyl-fenethylamine werd toegevoegd dat er warmte ontstond.

De ^{13}C spectra van de uitgangproducten en reactieproduct van het derivatiseren van 4-methylftaalzuur anhyride en N-methyl-fenethylamine zijn weergegeven in figuur 36.



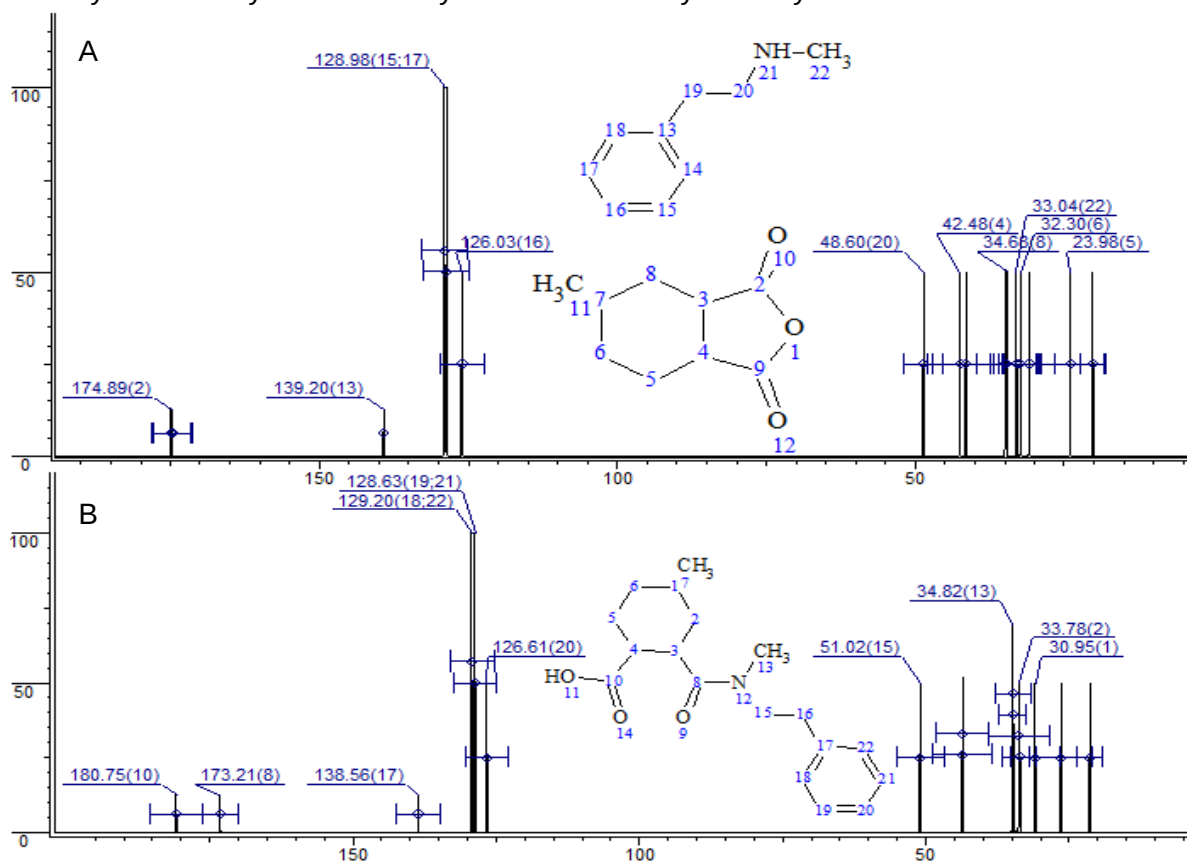
Figuur 36: Voorspelde ^{13}C -NMR spectra volgens ACD/Labs van de uitgangproducten (A) en van het reactieproduct (B). Waarbij de x-as de chemical shift in ppm is en de y-as de intensiteit. Hierbij geven de blauwen lijnen bij de pieken de betrouwbaarheidsinterval weer van de voorspelde chemical shift.



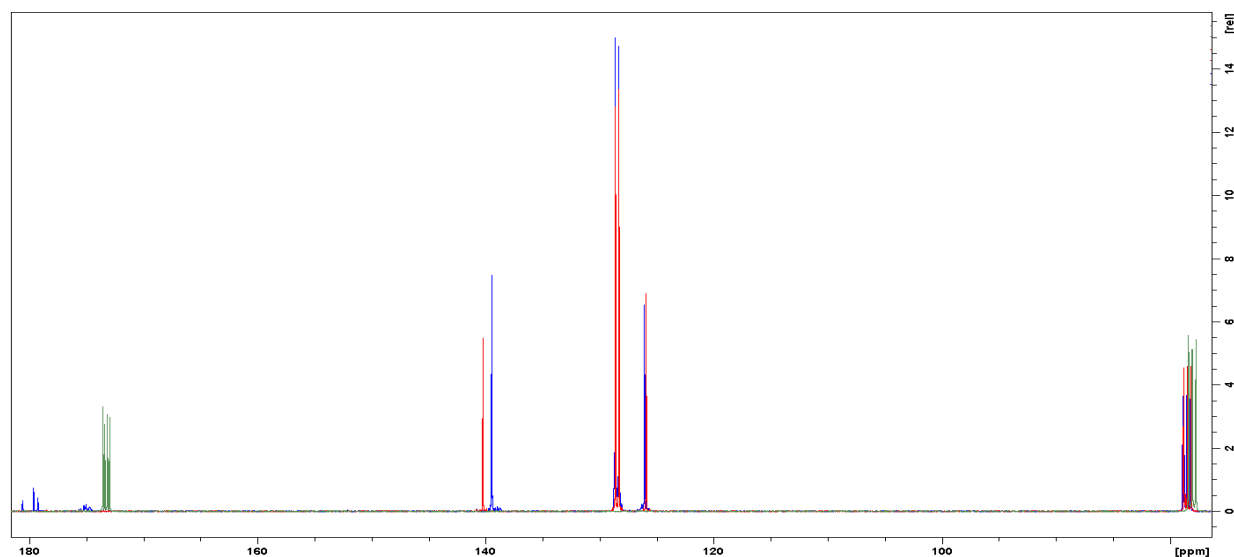
Figuur 37: ^{13}C -NMR spectra van IS FA:NMFA=1:3 (blauw), NMFA (rood) en IS FA (groen).

In figuur 37 is samen met figuur 36 te zien dat de interne standaard van ftaalzuuranhydride is weg gereageerd tot reactieproduct door de overmaat N-methyl-fenethylamine. Vooral aan de pieken met een chemical shift hoger dan 170 ppm, afkomstig van het reactieproduct koolstof 7 en 9, is goed te zien dat het verwachte reactieproduct is gesynthetiseerd.

In figuur 38 zijn de verwachte ^{13}C -NMR spectra weergegeven van het derivatiseren van hexahydro-4-methylftaalzuur anhydride met N-methyl-fenethylamine.



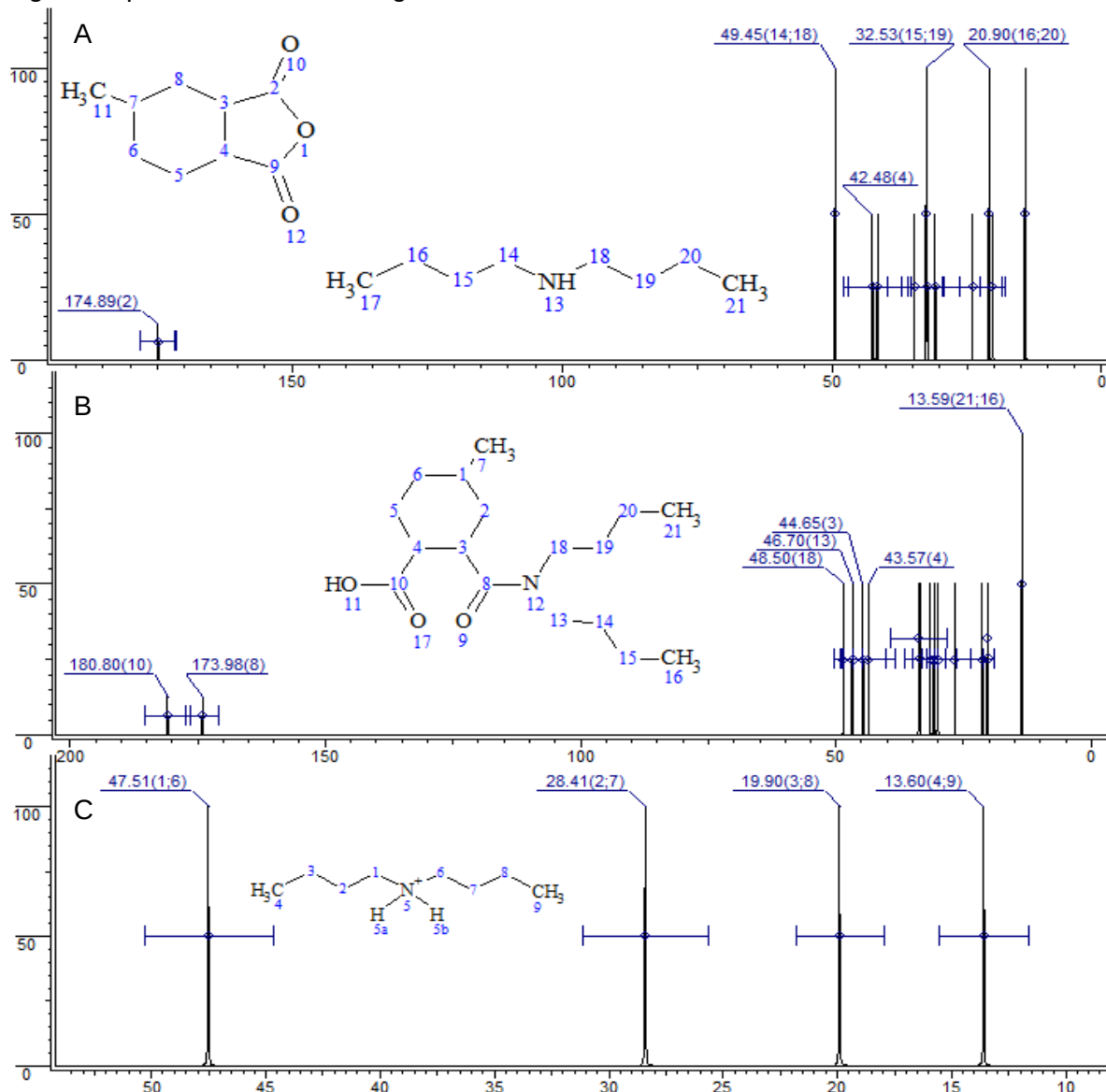
Figuur 38: Voorspelde ^{13}C -NMR spectra volgens ACD/Labs van de uitgangsubstanties (A) en van het reactieproduct (B). Waarbij de x-as de chemical shift in ppm is en de y-as de intensiteit. Hierbij geven de blauwen lijnen bij de pieken de betrouwbaarheidsinterval weer van de voorspelde chemical shift.



Figuur 39: ^{13}C -NMR spectra van IS HHFA:NMFA=1:3 (blauw), NMFA (rood) en IS HHFA (groen).

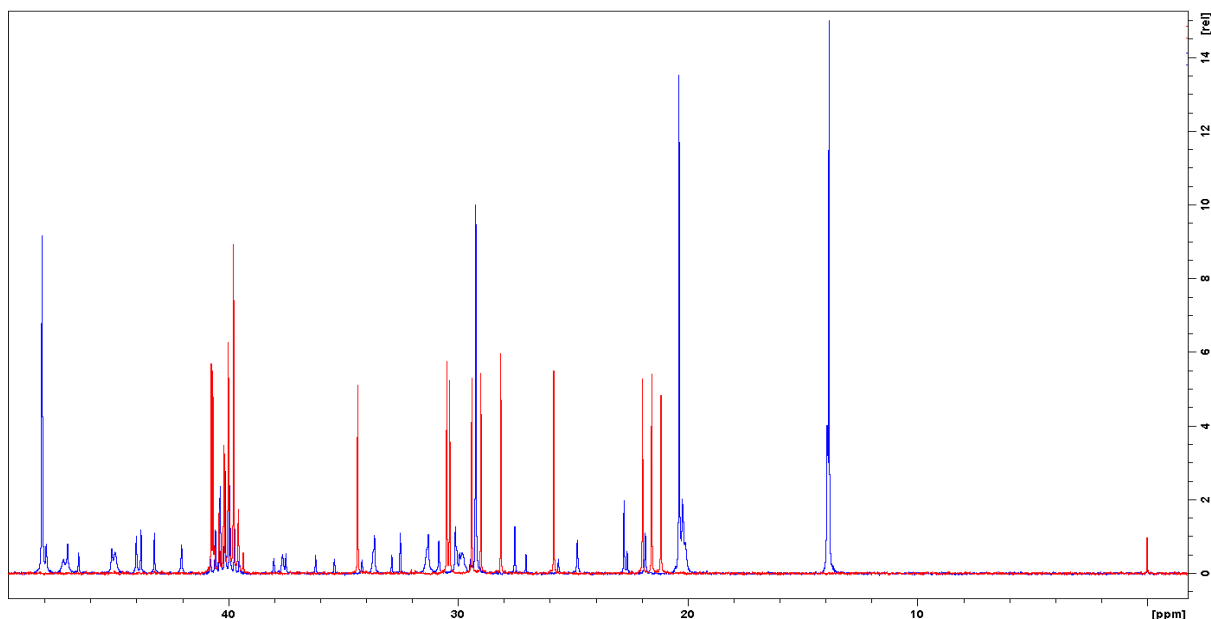
Wat waar te nemen is uit figuur 39 is dat er een overmaat NMFA is toegevoegd en dat de interne standaard is weg gereageerd. Verder is er samen met figuur 38 spectrum B te concluderen dat het verwachte reactieproduct is gevormd. Dit door de gevormde pieken rond de 180 ppm afkomstig van het reactieproduct koolstof 10.

Bij het derivatiseren van de interne standaard van hexahydroftaalzuuranhydride werden de volgende spectra verwacht, zie figuur 40.



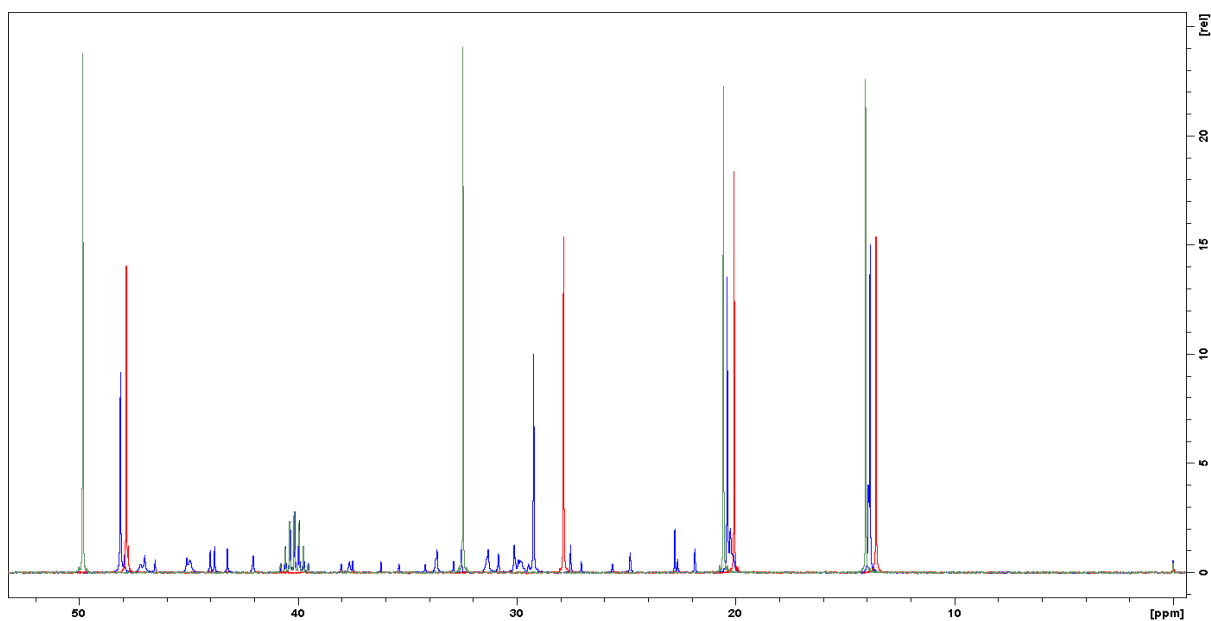
Figuur 40: Voorspelde ^{13}C -NMR spectra volgens ACD/Labs van de uitgang producten (A), het reactieproduct (B) en van het geprotoneerde dibutylamine (C). Waarbij de x-as de chemical shift in ppm is en de y-as de intensiteit. Hierbij geven de blauwen lijnen bij de pieken de betrouwbaarheidsinterval weer van de voorspelde chemical shift.

De metingen van IS HHFA:DBA=1:2 en IS HHFA:DBA=1:3 waren precies hetzelfde daarom is er alleen naar IS HHFA:DBA=1:3 gekeken.



Figuur 41: ¹³C-NMR spectra van IS HHFA:DBA=1:3 (blauw) en IS HHFA (rood).

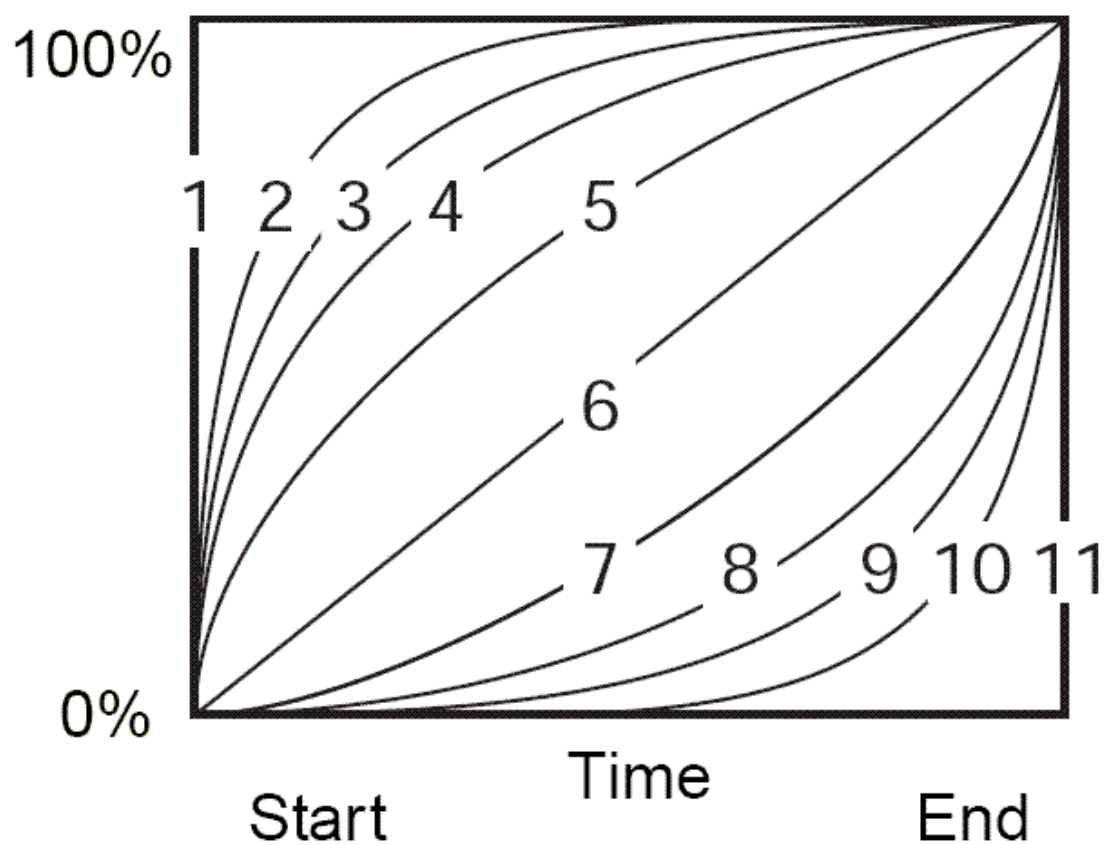
In figuur 41 is waar te nemen dat alle interne standaard van hexahydroftaalzuuranhydride was weg gereageerd



Figuur 42: ¹³C-NMR spectra van IS HHFA:DBA=1:3 (blauw), DBAH+ (rood) en DBA (groen).

In figuur 42 is te zien dat het geprotoneerde dibutylamine overeenkomt met IS HHFA:DBA=1:3. Verder komen de pieken van dibutylamine niet overeen dus alle dibutylamine die was toegevoegd was geprotoneerd door het reactieproduct.

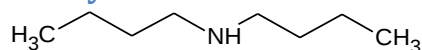
9.5 Bijlage 5: Gradiënt curves



Figuur 43: Gradiënt curves. [22]

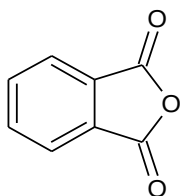
[22] <http://www.hplc.cz/Teorie/gradient.html> ; 12-4-2016

9.6 Bijlage 6: Molaire massa's uitgangsubstanten en reactieproducten met dibutylamine



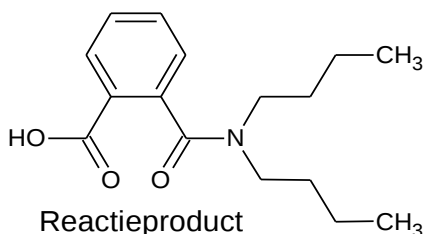
Dibutylamine

Monoisotopic Mass = 129.15175 Da



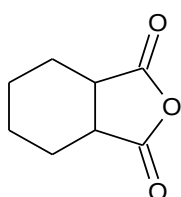
Ftaalzuur anhydride (PA)

Monoisotopic Mass = 148.016044 Da



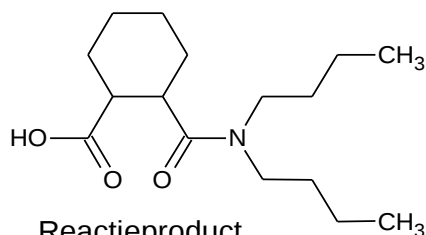
Reactieproduct

Monoisotopic Mass = 277.167794 Da



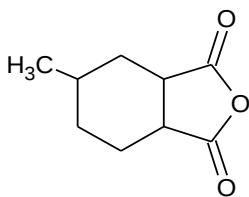
Hexahydroftaalzuur anhydride (HHPA)

Monoisotopic Mass = 154.062994 Da



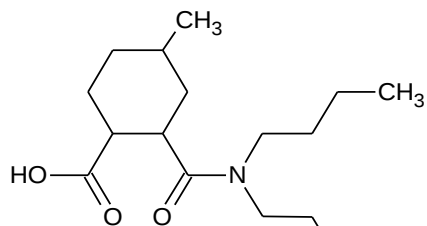
Reactieproduct

Monoisotopic Mass = 283.214744 Da



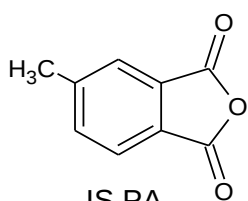
IS HHPA

Monoisotopic Mass = 168.078644 Da



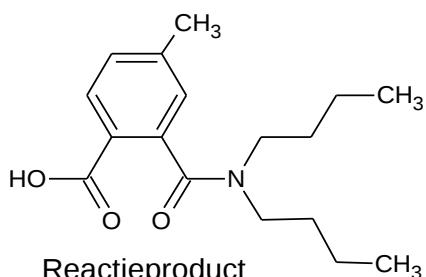
Reactieproduct

Monoisotopic Mass = 297.230394 Da



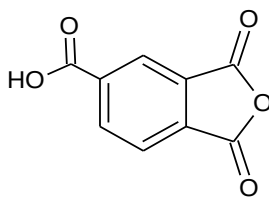
IS PA

Monoisotopic Mass = 162.031694 Da



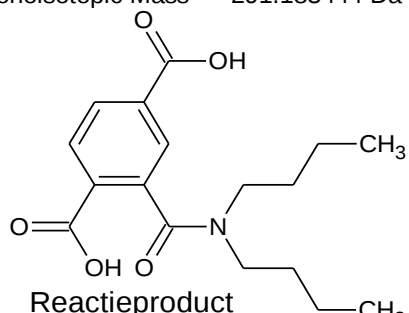
Reactieproduct

Monoisotopic Mass = 291.183444 Da



Trimellitic anhydride (TMA)

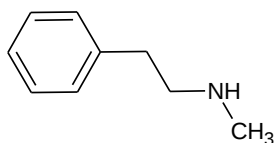
Monoisotopic Mass = 192.005873 Da



Reactieproduct

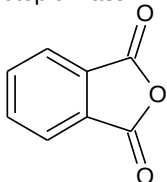
Monoisotopic Mass = 321.157623 Da

9.7 Bijlage 7: Molaire massa's uitgangsubstanten en reactieproducten met N-methyl-fenethylamine



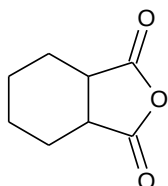
N-methyl-fenethylamine (NMFA)

Monoisotopic Mass = 135.104799 Da



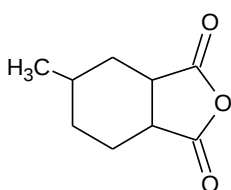
Ftaalzuur anhydride (PA)

Monoisotopic Mass = 148.016044 Da



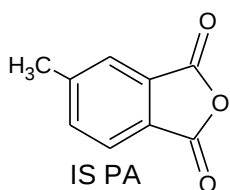
Hexahydroftaalzuur anhydride (HHPA)

Monoisotopic Mass = 154.062994 Da



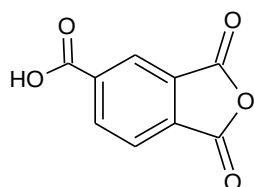
IS HHPA

Monoisotopic Mass = 168.078644 Da



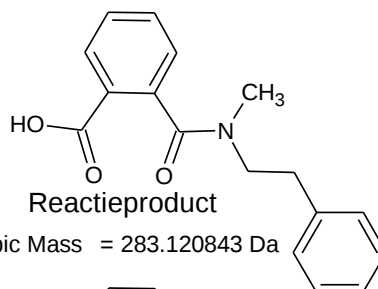
IS PA

Monoisotopic Mass = 162.031694 Da



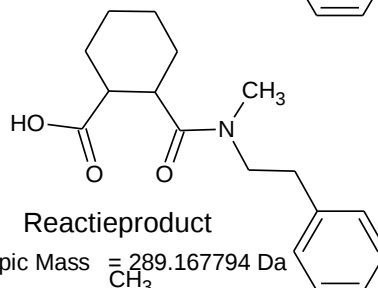
Trimellitic anhydride (TMA)

Monoisotopic Mass = 192.005873 Da



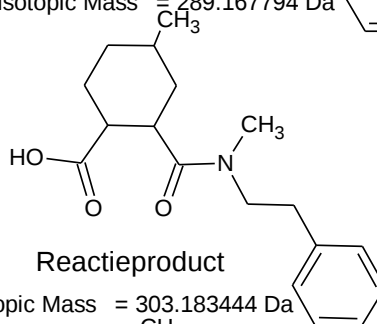
Reactieproduct

Monoisotopic Mass = 283.120843 Da



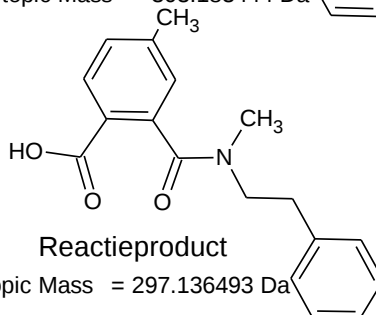
Reactieproduct

Monoisotopic Mass = 289.167794 Da



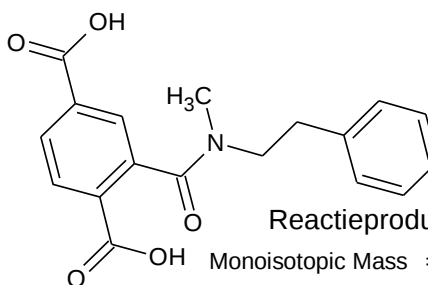
Reactieproduct

Monoisotopic Mass = 303.183444 Da



Reactieproduct

Monoisotopic Mass = 297.136493 Da



Reactieproduct

Monoisotopic Mass = 327.110673 Da

9.8 Bijlage 8: Ruwe data standaard additie methode

Hieronder is de ruwe data te zien gemeten voor de standaard additie methode.

Tabel 13: Ruwe data gemeten in het alkyd met SAM.

Monster	HHFA (mg/L)	Oppervlakte HHFA	FA (mg/L)	Oppervlakte FA	TMA (mg/L)	Oppervlakte TMA
Alkyd 100	104,88	1303707	102,96	1303707	139,52	611920
Alkyd 100	104,88	1295117	102,96	1295117	139,52	606500
Alkyd 100	104,88	1255193	102,96	1255193	139,52	631844
Alkyd 100	104,88	1291685	102,96	1291685	139,52	625753
Alkyd 10	10,488	322755	10,296	322755	13,952	180035
Alkyd 10	10,488	329819	10,296	329819	13,952	189500
Alkyd 10	10,488	329572	10,296	329572	13,952	180699
Alkyd 10	10,488	333194	10,296	333194	13,952	199588
Alkyd Blanco	0	1967	0	2125	0	1059
Alkyd Blanco	0	2547	0	1281	0	922
Alkyd Blanco	0	3451	0	1076	0	396
Alkyd Blanco	0	1417	0	1950	0	427

Tabel 14: Ruwe data gemeten in het polyester met SAM.

Monsters	HHFA (mg/L)	Oppervlakte HHFA	FA (mg/L)	Oppervlakte FA	TMA (mg/L)	Oppervlakte TMA
Polyester 100	104,88	719149	102,96	1597939	139,52	619777
Polyester 100	104,88	732591	102,96	1602616	139,52	626089
Polyester 100	104,88	741307	102,96	1690670	139,52	627673
Polyester 100	104,88	726054	102,96	1681169	139,52	619921
Polyester 10	10,488	140369	10,296	341528	13,952	174834
Polyester 10	10,488	162837	10,296	354860	13,952	178169
Polyester 10	10,488	173769	10,296	303319	13,952	152772
Polyester 10	10,488	120614	10,296	310909	13,952	160279
Polyester Blanco	0	1548	0	875	0	1933
Polyester Blanco	0	298	0	1642	0	1062
Polyester Blanco	0	560	0	2268	0	839
Polyester Blanco	0	720	0	589	0	626

Tabel 15: Ruwe data gemeten in het acrylaat met SAM.

Monsters	HHFA (mg/L)	Oppervlakte HHFA	FA (mg/L)	Oppervlakte FA	TMA (mg/L)	Oppervlakte TMA
Acrylaat 100	104,88	655169	102,96	1192937	139,52	581752
Acrylaat 100	104,88	651570	102,96	1168786	139,52	588255
Acrylaat 100	104,88	956038	102,96	1748011	139,52	740158
Acrylaat 100	104,88	957087	102,96	1773549	139,52	758814
Acrylaat 10	10,488	129197	10,296	299722	13,952	149572
Acrylaat 10	10,488	105116	10,296	280429	13,952	143380
Acrylaat 10	10,488	138039	10,296	369181	13,952	192840
Acrylaat 10	10,488	139591	10,296	398562	13,952	200539
Acrylaat Blanco	0	1140	0	1885	0	2159
Acrylaat Blanco	0	630	0	1028	0	2641
Acrylaat Blanco	0	532	0	2305	0	2814
Acrylaat Blanco	0	425	0	371	0	3197

9.9 Bijlage 9: Voorbeeldberekening standaard additie methode

Met de standaard additie methode zijn de concentraties met de volgende formule berekend.

$$C_{monster} = \frac{\text{Snijpunt trendlijn}}{\text{Richting trendlijn}}$$

In tabel 16 zijn de meetwaarden van HHFA in het alkyd te zien.

Tabel 16: Meetwaarden HHFA in alkyd.

Monsters	HHFA toegevoegd (mg/L)	HHFA oppervlakte
Alkyd 10	10,488	322755
Alkyd 10	10,488	329819
Alkyd 10	10,488	329572
Alkyd 10	10,488	333194
Alkyd blanco	0	1967
Alkyd blanco	0	2547
Alkyd blanco	0	3451
Alkyd blanco	0	1417
Snijpunt	2345	
Richting	31130	

Met de waarden in tabel 16 is de voorbeeld berekening hieronder gedaan.

$$C_{monster} = \frac{2345}{31130} = 0,075 \text{ mg/L}$$

9.10 Bijlage 10: Berekening standaarddeviatie standaard additie methode

Om de standaarddeviatie van de monsters te berekenen moet eerst de standaarddeviatie van x (S_{x0}) worden berekend. Dit wordt met de onderstaande formule gedaan.

$$S_{x0} = \frac{S_{y/x}}{b} \times \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(y_0 - \bar{y})^2}{b^2 \sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

Hierbij is $S_{y/x}$ de standaardfout, b is richting van de lijn, n is de aantal waarnemingen van de lijn, y_0 is de gemiddelde y van het gemeten monster in dit geval is y_0 dus nul, $\bar{y}$ is y gemiddelde van de lijn, x_i is de x waarde, $\bar{x}$ is x gemiddelde van de lijn.

Na het berekenen van de S_{x0} moet de fout er nog in. Dit wordt gedaan door S_{x0} te delen door de t-waarden. De t-waarden kan opgezocht worden in een tabellenboek hierbij is de vrijheidsgraden n-2 en tweezijdig.

Zie hieronder de voorbeeldberekening. In tabel 17 zijn de gebruikte meetwaarden te zien. Deze zijn van het alkyd.

Tabel 17: Meetwaarden HHFA van alkyd.

Monster	HHFA toegevoegd (mg/L)	HHFA oppervlakte	$(x_i - \bar{x})^2$
Alkyd 10	10,488	322755	27,500
Alkyd 10	10,488	329819	27,500
Alkyd 10	10,488	329572	27,500
Alkyd 10	10,488	333194	27,500
Alkyd blanco	0	1967	27,500
Alkyd blanco	0	2547	27,500
Alkyd blanco	0	3451	27,500
Alkyd blanco	0	1417	27,500
Gemiddelde	5,244	165590	
Som			219,996
Richting	31129,83		
n	8		
$S_{y/x}$	3155,393		

Met de meetwaarden uit tabel 17 en de eerder genoemde formule is het volgende berekend.

$$S_{x0} = \frac{3155}{31129} \times \sqrt{\frac{1}{8} + \frac{(0-165590)^2}{31129^2 \times 219}} = 0,051 \text{ mg/L}$$

Om vervolgens een betrouwbaarheidsinterval van 95% in te krijgen werd S_{x0} gedeeld door de t-waarden. Deze is in dit geval 2,45 hieruit volgt.

$$\frac{0,051}{2,45} = 0,0208 \text{ mg/L}$$

0,0208 mg/L is dus de standaarddeviatie van de gemeten HHFA waarden van het alkyd wat 0,075 mg/L was deze concentratie was met behulp van de standaard additie methode berekend.

9.11 Bijlage 11: Voorbeeldberekeningen interne standaard

De concentraties van de vrije anhydride monomeren gemeten met de interne standaard methode zijn met de volgende formule berekend.

$$Responsfactor = \frac{C_{monster} \times S_{IS}}{C_{IS} \times S_{monster}}$$

$$C_{monster} = \frac{Responsfactor \times S_{monster} \times C_{IS}}{S_{IS}}$$

Als voorbeeld wordt de HHFA waarden in het alkyd genomen. De gemeten waarden voor de responsfactor en de berekende responsfactor zijn weergegeven in tabel 18.

Tabel 18: Meetwaarden van HHFA en IS HHFA in alkyd voor het berekenen van de responsfactor.

Monsters	HHFA toegevoegd (mg/L)	HHFA oppervlakte	IS HHFA toegevoegd (mg/L)	IS HHFA oppervlakte	Responsfactor
Alkyd 10	10,488	322755	11,322	97376	0,279
Alkyd 10	10,488	329819	11,322	105433	0,296
Alkyd 10	10,488	329572	11,322	100292	0,282
Alkyd 10	10,488	333194	11,322	108794	0,302
Gemiddelde					0,290

De responsfactor is als volgt berekend.

$$Responsfactor = \frac{10,488 \times 97376}{11,322 \times 32275} = 0,279$$

Vervolgens is het gemiddelde genomen van de berekende responsfactoren. Met dit gemiddelde is de concentratie HHFA berekend, zoals voor gedaan hieronder.

$$C_{monster} = \frac{0,290 \times 667 \times 5,442}{38171} = 0,051 \text{ mg/L}$$

De gemeten waarden en de berekende HHFA zijn te zien in tabel 19.

Tabel 19: meetwaarden van HHFA en IS HHFA in alkyd voor het berekenen van HHFA.

Monsters	HHFA oppervlakte	IS HHFA toegevoegd (mg/L)	IS HHFA oppervlakte	Berekende HHFA (mg/L)
Alkyd IS	667	5,442	38171	0,028
Alkyd IS	2360	5,442	43811	0,085
Alkyd IS	2300	5,442	48484	0,075
Alkyd IS	486	5,442	47608	0,016
Gemiddelde				0,051

9.12 Bijlage 12: Berekening standaarddeviatie interne standaard

De standaarddeviatie van de monsters gemeten met een interne standaard is met de volgende formule berekend.

$$\text{Standaarddeviatie} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{(n - 1)}}$$

Hierbij is x de gemeten waarde in mg/L en n is hoe vaak de meting is gedaan, in dit geval vier. Zie hieronder de voorbeeld berekening met de waarden uit tabel 20.

Tabel 20: Meetwaarden HHFA van alkyd.

Monster	HHFA (mg/L)	$(x - \bar{x})^2$
Alkyd IS	0,028	0,0005
Alkyd IS	0,085	0,0012
Alkyd IS	0,075	0,0006
Alkyd IS	0,016	0,0012
Gemiddelde	0,051	
Som		0,0035

$$\text{Standaarddeviatie} = \sqrt{\frac{0,0035}{(4 - 1)}} = 0,034 \text{ mg/L}$$

0,034 mg/L is dus de standaarddeviatie van de gemeten HHFA waarden in het alkyd wat gemiddeld 0,051 mg/L is.

9.13 Bijlage 13: Werkplan

Door: Cosette de Vries

AkzoNobel Performance Coatings VR R&D Analytical Service Group

Rijksstraat 31

2170 BA Sassenheim

071-3083096

Stagebegeleider: Drs. Nico van Beelen

Afstudeerstage periode: 1 december t/m 1 juli

Paraaf:



Hogeschool Leiden

Zernikedreef 11

2333 CK Leiden

Afdeling: Applied Science

opleiding: Chemie

specialisatie: Analytische Chemie

Stagebegeleider: Dr. Karsten Kaspers

10.1.1 Lijst met afkortingen

APCI	Atmospheric pressure chemical ionization
DOSY	Diffusion-ordered spectroscopy
ESI	Electrospray ionization
FA	Formic acid
GC	Gas chromatography
HPA	Hexahydrophthalic anhydride
HPLC	High performance liquid chromatography
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation
MS	Mass spectrometry
NMR	Nuclear magnetic resonance
PA	Phthalic anhydride
Q	Quadrupole
THF	Tetrahydrofuran
TOF	Time of flight
UPLC	Ultra performance liquid chromatography

10.1.2 Inleiding

10.1.2.1 Achtergrond

AkzoNobel is een Nederlands multinational bedrijf dat zich bezig houdt met verven, lakken, coatings en speciale chemicaliën. AkzoNobel vindt duurzaamheid erg belangrijk en heeft daardoor ook een leidende positie in op het gebied van duurzaamheid [1]. Hierdoor is AkzoNobel ook altijd op zoek naar meer duurzame en milieuvriendelijkere oplossingen. Dit is ook het geval met dit onderzoek.

Anhydriden zoals ftaalzuur anhydride (PA) en hexahydroftaalzuur anhydride (HHPA) worden in grote hoeveelheden gebruikt in alkyd- en polyesterharsen die weer veel gebruikt worden in coatings en verven. Deze coatings en verven worden ook gemaakt bij AkzoNobel. Na het synthetiseren van de alkyd- en polyesterharsen blijft er een onbekende hoeveelheid vrije anhydride monomeren over. Zowel ftaalzuur anhydride als hexahydroftaalzuur anhydride zijn gevaarlijke stoffen [2, 3], daarom moet het bekend zijn hoeveel hiervan in het uiteindelijke product zit. De hoeveelheid HHPA in het eindproduct bepaald welk label er op gaat. Als in het eindproduct meer dan 0,1% HHPA zit dan gaat er een EU208 label op. Dit EU208 label houdt in dat het product kan zorgen voor een allergische reactie. Het Ecolabel mag pas op het eindproduct als er minder dan 0,01% HHPA in zit. Omdat AkzoNobel streeft naar duurzaamheid gaat de voorkeur uit naar het Ecolabel. Ook om marketing redenen gaat de voorkeur uit naar het Ecolabel. Daarom wil AkzoNobel dat er minder dan 0,01% HHPA in het eindproduct zitten. [4]

Het is mogelijk om de vrije anhydride monomeren in alkyd- en polyesterharsen te identificeren en te kwantificeren met de GC-MS en LC-Q-TOF-MS. Echter bij AkzoNobel Sassenheim kwamen de vrije hexahydroftaalzuur anhydride hoeveelheden gemeten met de GC-MS te hoog uit. Dit kwam waarschijnlijk door de hoge temperatuur van de injector [4]. Dit probleem komt niet voor bij de LC-Q-TOF-MS en daarom gaat dit onderzoek over het analyseren van het aantal vrije anhydride monomeren in alkyd harsen en polyesters met behulp van LC-Q-TOF-MS.

Echter om de vrije anhydride monomeren te kunnen meten met de LC-Q-TOF-MS moeten ze eerst gederivatiseerd worden. Dit omdat eerder bepaald is dat de anhydriden in het eluens van de omgekeerde fase omgezet worden in zuren [4]. Dat komt door het water in het water/methanol/mierenzuur gradiënt wat de anhydriden hydrolyseert in zuren.

10.1.2.2 Doel

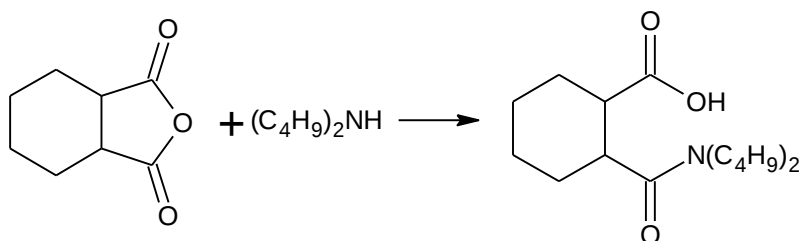
Het aantal vrije anhydride monomeren bepalen in een polyester- en alkydhars met behulp van derivatisering en LC-Q-TOF-MS.

10.1.2.3 Principe

10.1.2.3.1 Derivatiseren

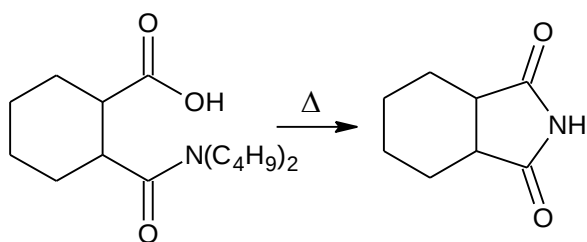
Het doel van het derivatiseren is om een methode te ontwikkelen waarbij de vrije anhydriden worden gederiviseerd, maar niet de veresterde anhydriden van de hars.

Het derivatiseren wordt eerst gedaan met een standaard opgelost in chloroform-D met chromium(III)acetylacetonate in de NMR bij een temperatuur van kamertemperatuur tot 50°C. Deze standaarden zijn zuiver hexahydroftaalzuur anhydride en ftaalzuur anhydride. Het derivatiseren wordt gedaan met dibutylamine, zie figuur 1 voor de derivatisatie van hexahydroftaalzuur anhydride met dibutylamine.



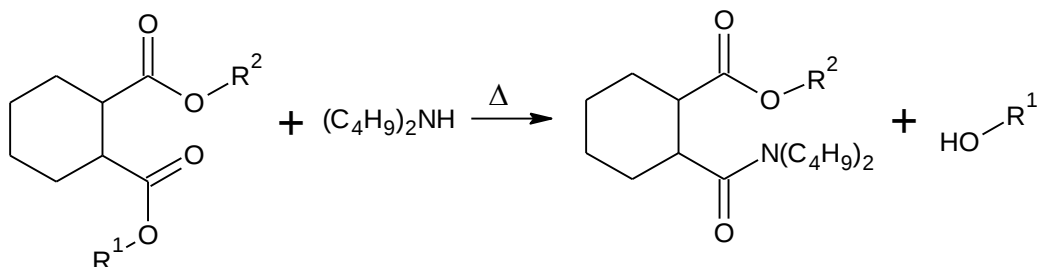
Figuur 44: Derivatisatie van hexahydroftaalzuur anhydride met dibutylamine.

Omdat dibutylamine wordt gebruikt is de temperatuur tussen kamertemperatuur en 50°C anders wordt de gevormde amide omgezet tot een imide, zie figuur 2. Deze reactie is ongewenst voor de analyse.



Figuur 45: Thermische afbraak van het gevormde amide naar imide.

Ook wordt bij een hogere temperatuur de veresterde anhydriden die aan het polymeer vast zitten gederiviseerd door middel van aminolyse, zie figuur 3. Dit is niet de bedoeling want dan worden niet alleen de vrije anhydride monomeren gemeten, maar ook de veresterde anhydride van het polymeer.



Figuur 46: Aminolyse van estergroepen.

Voor het volgen van de derivatisering wordt NMR gebruikt. Dit wordt gedaan door eerst een proton spectrum te meten met 8 scans om vervolgens een ^{13}C spectrum op te nemen van 200 scans. Daarna wordt een DOSY of HSQC opgenomen om zo in totaal één uur bezig te zijn met meten. Dit meten wordt vervolgens een paar keer herhaald zodat er elk uur een proton en ^{13}C -NMR wordt opgenomen. Zo kan het derivatiseren goed geobserveerd worden. Door op deze manier het derivatiseren bij verschillende temperaturen en verhoudingen in de gaten te houden kan er onderzocht worden welke temperatuur en verhouding anhydride/dibutylamine het beste is om mee te derivatiseren.

Als het derivatiseren met dibutylamine lukt dan wordt er gederiviseerd met N-methyl-fenethylamine. Dit omdat er dan gemeten kan worden met UPLC-UV. Dit zou gunstiger zijn, omdat niet elk lab van AkzoNobel een LC-Q-TOF-MS heeft.

Wanneer het derivatiseren met dimethylamine en N-methyl-fenethylamine niet lukt dan wordt er gekeken om te gaan derivatiseren met isocyanaat [5].

10.1.2.3.2 Zijreacties kwantificeren met LC-Q-TOF-MS

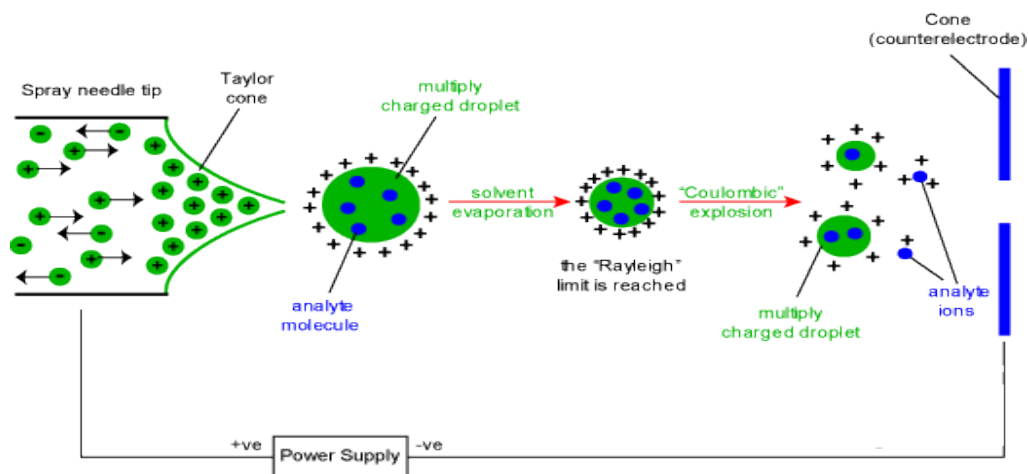
Wanneer de goede derivaat, temperatuur en verhouding voor het derivatiseren bekend is kan er onderzoek gedaan worden naar de zijreacties met behulp van de LC-Q-TOF-MS. Dit wordt met de LC-Q-TOF-MS gedaan, omdat de concentraties te laag zijn om te kwantificeren met de NMR. Het is nodig om de zijreacties te kwantificeren om zo achter de hoeveelheid vrije anhydride monomeren te komen. Het doel hiervan is dan ook om de zijreacties van het derivatiseren te kwantificeren met behulp van de LC-Q-TOF-MS.

Er zijn twee verschillende veelgebruikte technieken in de vloeistofchromatografie, namelijk high performance liquid chromatography (HPLC) en ultra performance liquid chromatography (UPLC). Bij AkzoNobel Sassenheim wordt gebruik gemaakt van de UPLC.

Het verschil tussen HPLC en UPLC is dat bij UPLC de kolom stationaire fase deeltjes bevatten waarvan de deeltjesgrootte ($2,5\ \mu\text{m}$) kleiner is ten opzichte van de HPLC waar de deeltjesgrootte van de kolom $5\ \mu\text{m}$ is. De deeltjes van UPLC kolommen zijn meestal silica met C18. Deze kleinere deeltjesgrootte van de UPLC zorgt voor een beter scheiding. Voor deze kleinere deeltjesgrootte is er ook een hogere druk nodig, daarom heeft de UPLC het vermogen om naar een hogere druk te gaan dan een HPLC. Door deze hoge druk en kleinere kolom deeltjesgrootte heeft de UPLC een aanzienlijke kortere analysetijd en minder piekverbreding door de hogere schotelgetallen. Hierdoor heeft de UPLC een hogere resolutie in vergelijking met de HPLC. [6, 7]

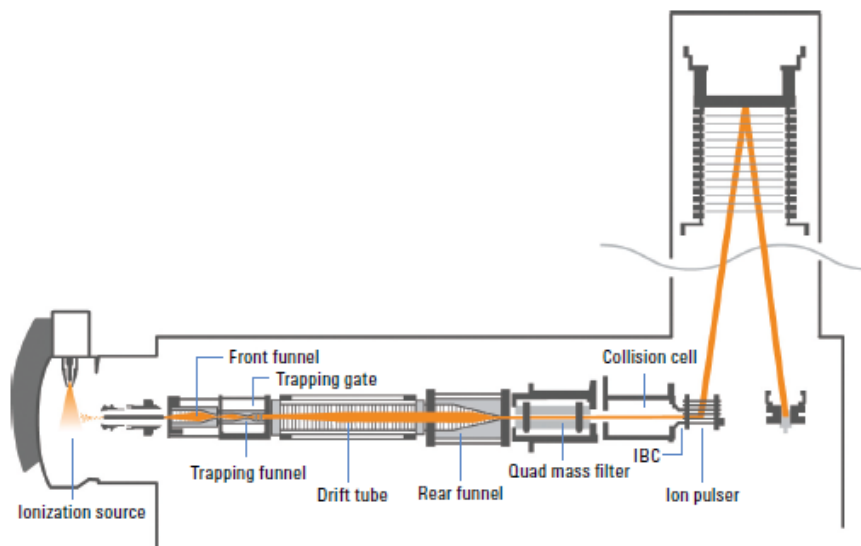
Voordat de vloeistof van de UPLC de Q-TOF-MS ingaat moet het eerst geïoniseerd worden. De twee meest gebruikte ionisatie technieken zijn electrospray ionisation (ESI) en atmospheric pressure chemical ionization (APCI). Bij AkzoNobel Sassenheim wordt de ESI gebruikt. Dit is gunstig voor het onderzoek omdat de ESI verwarmt het monster niet in tegenstelling tot APCI. Hierdoor worden de veresterde anhydride en het polymeer niet omgezet in ongewenste moleculen.

De ESI is een techniek waarbij het monster uit een naald komt die onder een spanning van zo'n 2,5 tot 4 kV staat. Deze spanning zorgt voor geladen druppels, zie figuur 5. Vervolgens verdampt het oplosmiddel uit de druppel waardoor de druppel kleiner wordt totdat de oppervlakte spanning van de druppel de lading niet meer aan kan, dit is ook wel bekend als de Rayleigh limiet. Als de Rayleigh limiet is bereikt spat de druppel uit één door de coulombs kracht. Dit proces herhaalt zich totdat het geladen analiet overblijft. [8, 9]



Figuur 47: Schematische weergave van het vormen van ionen met ESI. [8]

Nadat de vloeistof is geïoniseerd gaan de ionen de Q-TOF-MS in waar de ionen worden gescheiden op basis van het massa tot lading ratio (m/z). De Q-TOF-MS is schematische weergegeven in figuur 6.



Figuur 48: Schematische weergaven van een Q-TOF-MS. [10]

Wanneer de geïoniseerde vloeistof binnen komt wordt het monster met behulp van allerlei "funnels" gebundeld naar de quadrupole. Met de funnels wordt zo veel mogelijk oplosmiddel en drooggas gescheiden van het analiet. Vervolgens wordt in de quadrupole, in figuur 6, aangeduid als "quad mass filter", de geselecteerde massa's door gelaten. Daarna komen deze geselecteerde massa's aan in de "collision cell" waar de ionen worden opgebroken in kleine ion fragmenten met behulp van een botsingsgas. Dit botsingsgas kan bijvoorbeeld stikstof, helium of argon zijn.

Hierna gaan de ion fragmenten door naar de TOF waar de fragmenten bij de pulser als het waren in de driftbuis geschoten worden. Vervolgens worden de geladen massafragmenten gereflecteerd en gemeten door de detector. Door het “vliegen” van de fragmenten ontstaat een scheiding van de geladen massafragmenten. Deze scheiding komt door de m/z . Een lagere m/z waarde komt namelijk eerder aan bij de detector dan een hogere m/z waarde. Wanneer er bijvoorbeeld massa's zijn van 300 en 600 met allebei een lading van één dan komt de massa van 300 eerder aan bij de detector. Echter wanneer de massa van 600 een lading van twee heeft dan komen ze tegelijkertijd bij de detector aan omdat de m/z van beide 300 zijn [11]. Hierdoor moet er rekening gehouden worden met meerdere ladingen, echter wordt dit probleem niet verwacht bij het meten van de harsen.

Ook wordt de tijd gemeten van hoe lang de ion fragmenten “vliegen”. Met deze gemeten tijd kan de massa nauwkeurig bepaald worden. Hierdoor is de Q-TOF een goede manier om stoffen goed te scheiden en massa's nauwkeurig te bepalen om hiermee de stoffen te kunnen identificeren. [7, 9]

Met behulp van de nauwkeurig bepaalde massa's en interne standaarden kunnen de zijreacties van het derivatiseren geobserveerd en gekwantificeerd worden. De interne standaard voor ftaalzuur anhydride is 4-methylftaalzuur anhydride de interne standaard en voor hexahydroftaalzuur anhydride is dit hexahydro-4-methylftaalzuur anhydride.

10.1.2.3.3 Kwantificeren van de vrije anhydride monomeren met LC-Q-TOF-MS

Voordat alle vrije anhydride worden bepaald, worden eerst zowel de vrije anhydride monomeren als de vrij zuren van de veresterde anhydride van het polymeer gemeten. Om dit te bepalen wordt een alkyd- en polyesterhars gemeten met de LC-MS-Q-TOF met een water/THF/FA eluens. Hierdoor is de totale concentratie anhydriden bekend. Dit is handig om te weten wanneer de vrije anhydride worden bepaald, want dit kan nooit meer zijn dan de totale concentratie anhydriden.

Het meten van de vrije anhydride monomeren wordt gedaan met een kalibratielij. Ook worden er een interne standaarden toegevoegd. Naast dit wordt de accuratie getest door aan twee monsters een bekende hoeveelheid anhydride toe te voegen.

10.1.2.3.4 Validatie

Wanneer er nog voldoende tijd over is na het kwantificeren van de vrije anhydride monomeren dan kan ook een stuk validatie worden gedaan. Dit kan worden gedaan door de precisie van de methode te bepalen.

10.1.3 Planning

Hieronder een globale tijdplanning van het uitvoeren van het onderzoek en het schrijven van de scriptie. Hierbij wordt het gene dat tussen haakjes staat als extra gedaan. Dit omdat ik in totaal 10 maanden in plaats van 9 maanden stage loop bij AkzoNobel. Het extra werk wordt echter niet opgenomen in de scriptie.

December	kennis maken met apparatuur en methode en derivatiseren standaarden
Januari	derivatiseren en kwantificeren zijreacties en schrijven van resultaten
Februari	kwantificeren zijreacties en vrije anhydride en schrijven van resultaten
Maart	kwantificeren vrije anhydride en schrijven van resultaten
April	stoppen met nieuwe data verzamelen en schrijven scriptie
Mei	scriptie afmaken
Juni	scriptie inleveren (methode optimaliseren en mogelijke precisie bepaling)

Verder moeten de interne standaarden besteld worden. Dit wil ik graag in november gaan bestellen. De gevaren van de stoffen staan in bijlage 1. In bijlage 2 is het belangrijkste artikel te lezen.

Als het derivatiseren langer duurt dan verwacht dan wordt er vooral geconcentreerd op het kunnen analyseren van de vrije anhydride monomeren in alkyd harsen. Er moet in ieder geval gemeten worden met de LC-Q-TOF-MS.

Naast dat ik van plan ben om in april en mei aan de scriptie te schrijven wil ik ook na elke stap alles op schrijven en pas door te gaan met de volgende stap tot dat alles goed is opgeschreven. Dit zou dan voor niet zo veel stress zorgen aan het einde van het onderzoek.

10.1.3.1 Indeling scriptie

- Voorblad
- Titelblad
- Samenvatting (in het Engels)
- inhoudsopgave
- Inleiding
 - Achtergrond
 - Doel
 - Principe
 - Derivatiseren
 - LC-Q-TOF-MS
- Experimenteel
 - Materiaal
 - Methode
 - Derivatiseren
 - LC-Q-TOF-MS
- Resultaten en discussie
 - Derivatiseren
 - LC-Q-TOF-MS
- Conclusie
 - Aanbeveling
- Referenties
- Bijlage

10.1.4 Referenties

- [1] https://www.akzonobel.com/nl/over_ons/ ; 27-11-2015
- [2] <http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=GB&language=en&productNumber=320064&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Fsial%2F320064%3Flang%3Den> ; 30-10-2015
- [3] <http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=GB&language=en&productNumber=52570&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Fsial%2F52570%3Flang%3Den> ; 30-10-2015
- [4] Nico van Beelen; Residual hexahydrophthalic acid and other acids in alkyd and polyester resins; *Technical memorandum AkzoNobel*; p. 1-10; 2015
- [5] Anton Schotman; The reaction of isocyanates with carboxylic acid and its application to polymer synthesis; Hendrix Volharding Nijmegen B.V.; 1993
- [6] Mehmet Gumustas, Sevinc Kurbanoglu, Bengi Uslu, Sibel A. Ozkan; UPLC versus HPLC on Drug Analysis: Advantageous, Applications and Their Validation Parameters; *Chromatogram*; **Volume 76**; p. 1365-1366; 10.1007/s10447-013-2477-8; 2013
- [7] Micheal P. Balogh; The Mass Spectrometry Primer; Waters; 2009
- [8] <http://www.bris.ac.uk/nerclsmsf/techniques/hplcms.html> ; 20-11-2015
- [9] Bruker Daltonics, *micrOTOF-Q 1.2 User Manual*, **version 1.2**, Bruker, februari 2008,
- [10] <https://www.agilent.com/en-us/newsletters/accessagilent/2014/may/ims6560?cid=9628> ; 23-11-2015
- [11] <http://filestore.aqa.org.uk/resources/chemistry/AQA-7404-7405-TN-MASS-SPECTROMETRY.PDF> ; 4-12-2015

10.1.5 Bijlage

10.1.5.1 Bijlage 1: Risico-inventarisatie

Ftaalzuur anhydride

Symbolen: Bijtend, schadelijk, lange termijn gezondheidsschadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Hexahydroftaalzuur anhydride

Symbolen: Bijtend, schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

4-Methylftaalzuur anhydride

Symbolen: Schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Hexahydro-4-methylftaalzuur anhydride

Symbolen: Bijtend, lange termijn gezondheidsschadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Tertahydrofuran

Symbolen: Brandgevaarlijk, lange termijn gezondheidsschadelijk, schadelijk.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Methaanzuur

Symbolen: Brandgevaarlijk, giftig, bijtend.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Trek besmetten schoenen en kleren uit en wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Gronding spoelen met veel water voor 15 minuten.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

Dimethyl sulfoxide

Symbolen: N.v.t.

Bij inademing: Slachtoffer in frisse lucht brengen.

Bij aanraking met de huid: Wassen met zeep en veel water.

Bij aanraking met de ogen: Spoel ogen met water als voorzorgsmaatregel.

Bij inslikken: Mond spoelen met water.

10.1.5.2 Bijlage 2: Residual hexahydrophthalic acid and other acids in alkyd and polyester resins