



Università
Ca' Foscari
Venezia

Dipartimento di Scienze Molecolari e Nanosistemi
Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologie Sostenibili

Tesi di Laurea

—

Ca' Foscari
Dorsoduro 3246
30123 Venezia

Alchilazione dell'isosorbitolo attraverso la chimica dei dialchil carbonati

Relatore: Prof. Fabio Aricò

Correlatore: Dr. Mattia Annatelli

Laureando: Davide Dalla Torre
Matricola 851196

Anno Accademico 2019/2020

“The only easy day was yesterday”

“L'unico giorno facile era ieri”

- Motto Navy Seal USA -

INDICE

Abbreviazioni	1
1. Introduzione	3
1.1 Bioraffineria: il concetto di economia circolare	3
1.1.1 La Biomassa.....	4
1.1.2 Tipologie di bioraffineria	6
1.1.3 <i>Bio-Based Platform Chemicals</i>	10
1.2 Dialchil carbonati: elettrofili bidentati	12
1.2.1 Il dimetilcarbonato	12
1.2.2 Processi di sintesi industriale	13
1.2.3 Caratteristiche dei DACs: elettrofili bidentati	14
1.2.4 Reattività del DMC.....	15
1.3 D-sorbitolo e isosorbitolo	15
1.3.1 Applicazioni commerciali dell'isosorbitolo	17
1.3.2 Vie sintetiche del D-sorbitolo e isosorbitolo da monosaccaridi	18
1.3.3 Sintesi del DMI	21
1.3.4 Sintesi One-Pot del DMI dal D-sorbitolo.....	24
2. Scopo del progetto di Tesi	26
3. Risultati e discussione	27
3.1 Metilazione dell'isosorbitolo promossa da una base organica azotata	27
3.1.1 Sintesi del dimetil isosorbitolo: ottimizzazione del processo sintetico	27
3.1.2 Metilazione degli epimeri: isoiditolo e isomannitolo.....	30
3.1.3 Sintesi del dimetil isosorbitolo: intermedi di reazione	32
3.1.4 Sintesi del dimetil isosorbitolo: andamento di reazione.	35
3.1.5 Sintesi del dimetil isosorbitolo: il ruolo del catalizzatore	39
3.1.6 Sintesi del dimetil isosorbitolo: reazione <i>One-pot</i>	45

3.2 Alchilazione dell'isosorbitolo promossa da catalizzatori acidi	47
3.2.1 Sintesi del dietil isosorbitolo: catalisi acida	47
3.2.2 Sintesi del dietil isosorbitolo: ottimizzazione del processo sintetico	49
3.2.3 Sintesi del dimetil isosorbitolo in catalisi acida: andamento di reazione	52
3.2.4 Sintesi di dialchil isosorbitolo con DACs a catena più lunga	56
4. Conclusioni	58
5. Parte sperimentale	60
5.1 Strumentazione, reagenti e solventi	60
5.2 Sintesi in piccola scala del dimetil isosorbitolo e dei suoi epimeri	61
5.2.1 Reazione di sintesi del dimetil isosorbitolo (Tabella 3.5, #1)	61
5.2.2 Reazione di sintesi del dimetil isoiditolo (Tabella 3.7, #1)	61
5.2.3 Reazione di sintesi del dimetil isomannitolo (Tabella 3.7, #2)	62
5.3 Sintesi in grande scala del dimetil isosorbitolo e dei suoi epimeri	62
5.3.1 Reazione di sintesi del dimetil isosorbitolo (Tabella 3.5, #4)	62
5.3.2 Reazione di sintesi del dimetil isoiditolo (Tabella 3.7, #3)	62
5.3.3 Reazione di sintesi del dimetil isomannitolo (Tabella 3.7, #4)	63
5.4 Reazione <i>One-pot</i> sintesi del dimetil isosorbitolo (Tabella 3.10, #1)	63
5.5 Sintesi degli intermedi della reazione di metilazione dell'isosorbitolo	63
5.5.1 Sintesi del dimetossicarbonil isosorbitolo – DCI	63
5.5.2 Sintesi dei monometossicarbonil derivati dell'isosorbitolo – MCI-1 e MCI-2	64
5.5.3 Sintesi dei monometil derivati dell'isosorbitolo – MMI-1 e MMI-2	65
5.5.4 Sintesi del monometossicarbonil metil isosorbitolo – MCMI-1	65
5.5.5 Sintesi del monometossicarbonil metil isosorbitolo – MCMI-2	66
5.6 Decarbossilazione del dimetossicarbonil isosorbitolo (Tabella 3.9, #1)	66
5.7 Sintesi dell' <i>N,N</i> -dimetilpirrolidinio metilcarbonato	66
5.8 Reazioni di sintesi di dialchil isosorbitoli	67

5.8.1 Sintesi del dietil isosorbitolo in piccola scala (Tabella 3.16, #1)	67
5.8.2 Sintesi del dietil isosorbitolo in grande scala (Tabella 3.16, #4)	67
5.8.3 Sintesi del dipropil isosorbitolo in piccola scala	68
5.9 Reazioni di sintesi dei solventi carbonati	68
5.9.1 Sintesi del dipropilcarbonato	68
5.9.2 Sintesi del diallilcarbonato	69
5.9.3 Sintesi del dibutilcarbonato	69
6. Appendice	70
6.1 Tabelle aggiuntive	70
6.2 Prodotti ed intermedi sintetizzati	72
6.3 Spettri NMR.....	74
6.4 Articolo	74

Abbreviazioni

Bioraffineria di prima generazione	BR1
Bioraffineria di seconda generazione	BR2
Bioraffineria di terza generazione	BR3
Ciclopentil metil etere	CPME
<i>Conventional Biorefineries</i>	CBR
Dialchil carbonati	DACs
Diallilcarbonato	DAIC
Diallil isosorbitolo	DAI
1,4-diazabicyclo [2.2.2] ottano	DABCO
1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene	DBU
Dibutilcarbonato	DBC
Dibutil isosorbitolo	DBI
Dietilcarbonato	DEC
Dietil isosorbitolo	DEI
Dietossicarbonil isosorbitolo	DC _{Et} I
4-dimetilamminopiridina	DMAP
Dimetilcarbonato	DMC
Dimetil isoiditolo	DMli
Dimetil isomannitolo	DMIm
Dimetil isosorbitolo	DMI
Dimetossicarbonil isosorbitolo	DCI
Dipropilcarbonato	DPC
Dipropil isosorbitolo	DPI
<i>Green Biorefineries</i>	GBR
<i>Lignocellulose Feedstock</i>	LCF
<i>Lignocellulosic Biorefinery</i>	LCB
<i>Marine Biorefineries</i>	MBR
2-metiltetraidrofurano	2-MeTHF
Monoetil isosorbitolo	MEI
Monoetossicarbonil etil isosorbitolo	MCE _{Et} I
Monoetossicarbonil isosorbitolo	MCEI
Monometil isosorbitolo	MMI
Monometossicarbonil isosorbitolo	MCI

Monometossicarbonil metil isosorbitolo	MCMi
<i>N</i> -metilpirrolidina	NMPy
<i>N,N</i> - dimetilpirrolidinio metilcarbonato	DMPyC
<i>Thermo-Chemical Biorefineries</i>	TCBR
1,5,7-Triazabicyclo [4.4.0] dec-5-ene	TBD
<i>Triglyceride Biorefinery</i>	TGB
<i>Two Platform Concept Biorefinery</i>	TPCBR
<i>Sugar and Starchy Biorefinery</i>	SSB
γ -Valerolattone	GVL
<i>Whole Crop Biorefineries</i>	WCBR

1. Introduzione

1.1 Bioraffineria: il concetto di economia circolare

L'interesse verso le risorse rinnovabili nasce dalla consapevolezza che la domanda di materie prime, a prescindere dall'esaurimento di quelli di origine fossile, continuerà a crescere a fronte di diversi fattori collegati fra loro quali:

- Aumento della popolazione mondiale;
- Maggiore richiesta sul mercato di combustibili per il trasporto di merci e persone;
- Incremento delle emissioni di agenti inquinanti nell'ambiente.

Oltre a questi aspetti, l'esaurimento dei giacimenti petroliferi, le attuali problematiche ambientali, sociali ed economiche hanno spinto la comunità Scientifica verso lo sviluppo di soluzioni innovative per la sostituzione di risorse fossili con risorse rinnovabili.¹

In questo contesto, fonti alternative di energia quali l'energia idroelettrica, eolica e fotovoltaica, nonché l'utilizzo di biomassa come fonte di carbonio, stanno significativamente influenzando il mercato mondiale.² Il conseguente impiego poi di materie prime alternative al petrolio, l'intensificarsi della produzione di biocarburanti e la necessità di valorizzare i co-prodotti che si formano durante i processi di sintesi dei *Bio-Based Platform Chemicals*, hanno portato alla nascita di un nuovo tipo di economia, la **Green Economy**.³

Su quest'onda, nel 2007 la International Energy Agency (IEA) Bioenergy – un'organizzazione nata nel 1978 in seno all'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE), ha introdotto il concetto di **Bioraffineria** (Task 42): "La Bioraffineria è la trasformazione sostenibile della biomassa in una vasta gamma di prodotti commerciali (alimenti, mangimi, prodotti chimici) ed energetici (combustibili, energia e calore)".⁴

Il fine di una bioraffineria è di trasformare composti di origine naturale in prodotti utili alla società sfruttando delle tecnologie e dei processi che permettano di ricavare il maggior numero possibile di precursori riducendo al minimo gli sprechi: *high-value low volume* (HVLV) e *low-value high-volume* (LVHV) *products*.⁹ L'obiettivo finale auspicato consiste nel completo distacco da un'industria incentrata sui combustibili fossili come materie prime a favore di un'industria più sostenibile basata sull'utilizzo di risorse rinnovabili, capace di rispettare il principio dell'economia circolare, Figura 1.1.⁵

¹ E.Loiseau, L.Saikkku, R.Antikainen, N. Droste, B.Hansjürgens, K.Pitkänen, P.Leskinen, P.Kuikman, M.Thomsen, *Journal of Cleaner Production*, **2016**, *15*, 361– 371

² A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2411 – 2502.

³ R.J. van Putten, J.C. van der Waal, E. de Jong, C.B. Rasrendra, H. J. Heeres, J.G. de Vries, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 1499–1597.

⁴ IEA Bioenergy – Task 42 Biorefinery

⁵ a) M.F. Patrick et al., *Bioresour. Technol.*, **2010**, *101*, 8915–8922; b) R. Luque et al., *Energy Environ. Sci.*, **2008**, *1*, 542–564; c) S.T. Ahmed et al., *Mol. Catal.*, **2019**, *49*, 95–110; d) L. Filiciotto, R. Luque, *Curr. Green Chem.*, **2018**, *5*, 47–59; e) W.A. Obermeier et al., *Nat. Clim. Change*, **2017**, *7*, 137–141; f) https://ec.europa.eu/research/bioeconomy/pdf/ec_bioeconomy_strategy_2018.pdf; g) P. McKendry, *Bioresour. Technol.*, **2002**, *83*, 37–46.

Finora l'economia mondiale si è basata su un modello lineare di tipo "produzione – consumo – smaltimento", dove ogni prodotto è inesorabilmente destinato ad arrivare al "fine vita". L'economia circolare invece si basa sull'idea di estendere il ciclo di vita dei prodotti, contribuendo in questo modo alla riduzione degli scarti legati all'aumento sempre più consistente dei rifiuti prodotti dall'uomo e dai processi di lavorazione delle industrie tradizionali. Una volta che il prodotto ha esaurito la sua funzione, secondo quest'idea, i materiali di cui è composto vengono reintrodotti, laddove è possibile, nella catena di produzione, diminuendo in questo modo lo sfruttamento delle risorse naturali del nostro pianeta.



Figura 1.1 Concetto di economia circolare

Nonostante questa necessità di cambiamento, la maggior parte delle sostanze chimiche e dei polimeri (circa 300 milioni di tonnellate l'anno) sono ancora sintetizzate a partire da materie prime fossili. Infatti, ad oggi la bioraffineria non è supportata da una adeguata tecnologia e da una efficienza di processo; ne risulta che spesso i processi che impiegano risorse rinnovabili abbiano costi di manutenzione, produzione e lavorazione dei *Bio-Based Products* più elevati rispetto agli equivalenti prodotti della petrolraffineria.⁶

Inoltre, bisogna evidenziare che la petrolchimica ha come unica fonte il petrolio (miscela di idrocarburi); la bioraffineria, invece, ricopre una vastità di fonti rinnovabili e conseguentemente di diverse famiglie di composti chimici (carboidrati, lipidi, proteine). I processi chimici che permetterebbero di trasformare le risorse rinnovabili in combustibili, polimeri e intermedi di reazione sono complessi e ancora in fase di studio e di sviluppo.

1.1.1 La Biomassa

In tutto il mondo si stanno compiendo piccoli ma significativi passi per passare dall'odierna economia centrata sui combustibili fossili verso un'economia più sostenibile basata sull'impiego di risorse rinnovabili; per raggiungere questo obiettivo è necessario intensificare la produzione di *Bio-Based Products* sfruttando al meglio ogni componente della biomassa. Ad oggi questi prodotti vengono già sintetizzati in grande scala, tuttavia, a causa della eterogeneità della materia prima, la quale richiede specifici trattamenti preliminari, si osserva un incremento significativo degli scarti e un costo molto elevato del prodotto finale.

Per abbattere i costi di mercato è necessario valorizzare gli scarti di produzione e impiegarli, per esempio, in ambito energetico per la produzione di combustibili, energia e calore. Gli scarti di lavorazione possono

⁶ Raschka A., Carus M. **2012** Industrial material use of biomass Basic data for Germany, Europe and the world.28 app.

essere anche utilizzati per la produzione di alimenti, come la vanillina ottenuta dal trattamento della cellulosa, o mangimi, come già accade in alcune bioraffinerie.⁷

Infine, una svolta significativa sarebbe riuscire ad integrare un impianto di bioraffineria con un petrolchimico già esistente; per questo fine è importante conoscere nel dettaglio le differenze e le possibili analogie tra i due diversi *starting materials*: petrolio e biomassa (Tabella 1.1).

Tabella 1.1 Confronto tra petrolio e biomassa

Petrolio	Biomassa
Materia prima omogenea	Materia prima eterogenea
Giacimenti limitati sulla Terra	Diffusa su tutta la superficie terrestre
Basso contenuto di ossigeno	Alto contenuto di ossigeno
Presenza di Zolfo	Presenza di Sali inorganici
Trattamenti chimici	Trattamenti chimici e biochimici
Processi di lavorazione omogenei	Processi di lavorazione eterogenei
Molti prodotti chimici intermedi	Pochi prodotti chimici intermedi

Il **petrolio greggio** è una materia prima che possiamo definire omogenea, si presenta come un liquido denso ed è estratto in zone specifiche e limitate della Terra. Inoltre, è costituito principalmente da idrocarburi a basso contenuto di ossigeno e con tracce di zolfo. I processi di lavorazione del greggio sono molto simili e questo permette di ottenere un insieme di prodotti a basso costo e dall'alto valore aggiunto.

Tra tutte le materie naturali di origine rinnovabile, **la biomassa** è quella che ha destato maggiore interesse poiché è tra le poche fonti di carbonio disponibile in grande quantità, oltre al petrolio e al carbon fossile. Con il termine biomassa si indicano tutte le risorse rinnovabili che possono produrre energia oppure essere convertire in composti chimici di interesse industriale.⁸

Questa definizione abbraccia qualsiasi sostanza di matrice organica, vegetale o animale; è quindi necessario sottolineare che, la produzione di materie prime destinata alla realizzazione di *Bio-Based chemicals* non deve in alcun modo competere con quella destinata al fabbisogno umano.

La biomassa è onnipresente sul nostro pianeta e - sebbene sia soggetta a stagionalità e condizioni climatiche - può essere coltivata. Rispetto al petrolio, la biomassa poi è una materia prima eterogenea (Figura 1.2): è costituita da carboidrati (75%), lignina (20%) e in piccola parte anche da proteine, acidi grassi, terpeni alcaloidi e acidi nucleici (5%);¹⁵ inoltre possiede un alto contenuto di ossigeno e di sali inorganici.

Tra le diverse tipologie di biomasse, quella lignocellulosica (o legnosa) incorpora nella sua struttura la maggior quantità di potenziali substrati di interesse: i carboidrati. La biomassa legnosa è il materiale grezzo composito e robusto più diffuso sulla Terra, è costituita da polimeri dall'elevato peso molecolare e tra questi, quelli più significativi, sono la cellulosa, l'emicellulosa e la lignina.

⁷ Kamm, B., P. Gruber, M. Kamm [ed.]. *Biorefineries – Industrial Process and Products*. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.

⁸ M. Lancaster, *Green Chemistry, an introductory text*, RSC Publishing, 2010, pag. 174 – 175.

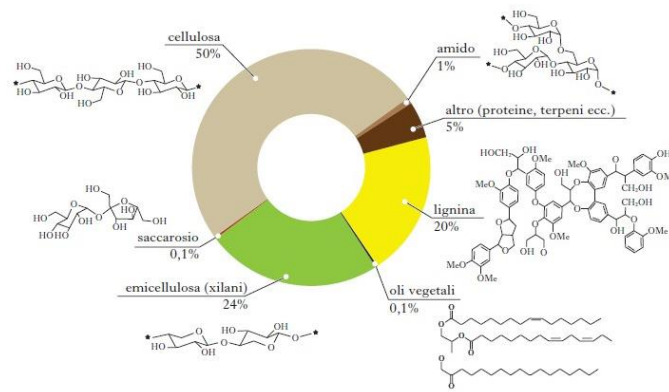


Figura 1.2 Composizione della Biomassa

Per quanto riguarda i processi produttivi, le bioraffinerie sono più settoriali rispetto alle raffinerie e dipendono dalla materia prima di partenza e dal *Bio-Based Product* desiderato che si vuole ottenere.⁹ Le bioraffinerie possono essere inoltre classificate in base ai metodi di lavorazione dei diversi *starting materials* impiegati nel ciclo produttivo.

1.1.2 Tipologie di bioraffineria

Le bioraffinerie sono classificate in tre differenti modi:

- Stato dell'implementazione tecnologica;
- Modello;
- Materie prime, *platform chemicals*, processi e prodotti.

Facendo riferimento allo **stato dell'implementazione tecnologica**, una bioraffineria può essere suddivisa in tre sottocategorie:¹⁰

- Bioraffineria di prima generazione - BR1
- Bioraffineria di seconda generazione - BR2
- Bioraffineria di terza generazione - BR3

Le **bioraffinerie di prima generazione – BR1** utilizzano come materia prima biomassa di origine agricola o forestale (zucchero, amido, olio vegetale o grassi animali). Caratteristiche della BR1 sono: la bassa flessibilità ed integrazione nel mondo del mercato mondiale per la sintesi di un solo prodotto, l'elevato consumo di colture alimentari destinate principalmente al fabbisogno umano con la conseguente concorrenza tra cibo e materie prime necessarie alla bioraffineria stessa (problema etico) ed infine, il deterioramento della qualità del suolo dovuto alla coltura intensiva di questi *starting materials*. Esempi, di BR1 sono le bioraffinerie che producono biodiesel a partire da oli vegetali oppure bioetanolo da mais e grano.¹¹

⁹ Cherubini F, The biorefinery concept: using biomass instead of oil for producing energy and chemicals. *Energy Convers Manage* 51:1412–1421,2010

¹⁰ B. Kamm, M. Kamm, *Appl Microbiol Biotechnol*, **2004**, 64,137–145.

¹¹ S.N. Naik, V.V. Goud, P.K. Rout, A.K. Dalai, *Renew Sustain Energy*, **2010**, 14, 578–597.

La **bioraffineria di seconda generazione - BR2** utilizza come materia prima biomassa lignocellulosica (scarti e residui di agricoltura, silvicoltura e industria). Rispetto alla BR1, la BR2 ha una maggiore flessibilità perché - pur utilizzando una sola materia di origine naturale - è in grado di ottenere diversi prodotti. Inoltre, la BR2 presenta una ridotta dipendenza dalle colture alimentari, ne consegue un abbattimento dei costi di produzione. Esempi di BR2, sono bioraffinerie che producono biocarburanti, come biodiesel e bioetanolo, a partire da biomassa lignocellulosica.

Infine, alla **terza generazione - BR3** appartengono le bioraffinerie più avanzate. La BR3 ha un ottimo grado di flessibilità in quanto permette di sintetizzare prodotti diversi a partire da materie prime differenti (scarti e residui organici provenienti dalla agricoltura e/o dai consumi), sfruttando metodi di trattamento specifici in base alle esigenze. La BR3 grazie a questa sua particolarità è in grado di fornire valore aggiunto al materiale di scarto risolvendo in questo modo la delicata problematica legata al trattamento dei rifiuti. Infine, dal momento che la materia prima su cui poggia la BR3 sono scarti organici, non è in competizione con gli usi tradizionali della biomassa. Un particolare esempio di BR3 sono le raffinerie che impiegano la CO₂ atmosferica, attraverso un processo di fissazione del carbonio ad opera di cellule microbiche, per produrre combustibili rinnovabili (biodiesel) e prodotti chimici.¹²

A seconda del **modello** invece le bioraffinerie possono essere ulteriormente suddivise in altre sette sottocategorie; il punto di riferimento di questa ulteriore classificazione è la bioraffineria convenzionale (**Conventional Biorefinery - CBR**). Il processo di produzione della CBR è focalizzato sulla sintesi di un solo prodotto mentre gli scarti di lavorazione non vengono ulteriormente impiegati e/o riciclati.¹³ Un esempio è l'industria dello zucchero in Colombia, dove a partire dalla canna da zucchero è possibile ottenere zucchero, etanolo ed elettricità.¹⁴ L'estensione del concetto CBR ha fornito una base per l'evoluzione degli altri modelli di bioraffineria (Tabella 1.2).

Tabella 1.2. Evoluzione del concetto di CBR.

Modello di bioraffineria	Descrizione
<i>Conventional Biorefineries – CBR</i> (Bioraffineria convenzionale)	Basata su industrie esistenti come zucchero, amido, oli vegetali, mangimi, alimenti, pasta di legno e carta e industria chimica (petrolifera)
<i>Green Biorefineries – GBR</i> (Bioraffineria Verde)	Utilizza biomassa umida (erba verde e colture verdi)
<i>Whole Crop Biorefineries – WCBR</i> (Bioraffineria a coltura intera)	Utilizza la macinazione a secco di biomasse (mais e frumento)
<i>Ligno-Cellulosic Feedstock Biorefineries – LCFBR</i> (Bioraffineria ligno-cellulosica)	Basata sul frazionamento di biomassa lignocellulosica (cellulosa, emicellulosa e lignina)
<i>Marine Biorefineries – MBR</i> (Bioraffineria marina)	Utilizza biomassa marina (microalghe e macroalghe)

¹² L.Bathia, R.K.Bacchetti, V.K. Garlapati, A.K. Chandel, *Biomass Conv. Bioref*, **2020**.

¹³ V. Aristizábal-Marulanda, C. A. C. Alzate, *Biofpr*, **2018**, 13, 789-808

¹⁴ <https://asud.net/inizia-in-colombia-il-processo-ai-corteros/>

<i>Two Platform Concept Biorefineries – TPCBR</i> (bioraffineria a doppia piattaforma)	Considera due <i>platform chemicals</i> come zucchero e syngas. Gli zuccheri sono ricavati per frazionamento di cellulosa ed emicellulosa mentre il syngas dalla lignina grazie a processi termochimici
<i>Thermo-Chemical Biorefineries – TCBR</i> (Bioraffineria Termo-Chimica)	Basata su diverse tecnologie (pirolisi, gassificazione, ecc.)

La **bioraffineria verde** (*Green Biorefinery* - GBR) utilizza materie prime naturali non trattate come erba, piante verdi o colture verdi. La Lavorazione di quest'ultime, attraverso un processo di frazionamento, permette di ricavare:

- una parte fibrosa che contiene cellulosa, amido e pigmenti colorati - tutti componenti che possono essere a loro volta utilizzati per la produzione di composti chimici, combustibili;
- una porzione liquida di colore verde ricca di sostanze nutrienti quali proteine, amminoacidi, acidi organici e sostanze organiche minerali.

In una **bioraffineria a coltura intera** (*whole-crop biorefinery* - WCBR), l'intero raccolto (grano, mais e segale) viene trattato e lavorato per ottenere i prodotti finali. Il processo iniziale prevede una prima separazione meccanica delle varie componenti che saranno poi trattate in maniera differente. Ad esempio, dalla lavorazione del mais è possibile estrarre l'amido che, a seguito di un processo di idrolisi, fornisce un substrato molto importante per la produzione di vari prodotti chimici: il glucosio.¹⁵

Nella **bioraffineria ligno-cellulosica** (*Ligno-Cellulosic Feedstock Biorefineries* - LCFBR), la biomassa legnosa, proveniente dagli scarti di lavorazione del settore agroforestale e dalle filiere del legno, viene pulita e scomposta nelle tre frazioni che la compongono - cellulosa, emicellulosa e lignina - attraverso pretrattamenti chimici o enzimatici.¹⁶ Successivamente le tre componenti vengono lavorate in maniera specifica tenendo in considerazione la differente composizione e le loro proprietà strutturali.

La **bioraffineria a doppia piattaforma** (*Two Platform Concept Biorefinery* - TPCBR) è suddivisa in due parti:¹⁷

- *Sugar platform*, che prevede la fermentazione degli zuccheri estratti dalla biomassa.
- *Thermo-chemical* o *Syngas platform*, che sfrutta i processi termochimici per convertire la matrice solida della materia prima in syngas.

I **processi di conversione** invece hanno come obiettivo quello di trasformare la materia prima in energia e/o prodotti: questi possono essere classificati in diverse categorie: termochimici, biochimici, chimici e meccanici (in Tabella 1.3 sono riportate alcune tecniche).

¹⁵ T. Sudhakar, L. Tao, M. Gonzales, *Clean Technologies and Environmental Policy*, **2018**, 20, 1615-1630.

¹⁶ Tyson, K. S.; Bozell, J.; Wallace, R.; Petersen, E.; Moens, L. Biomass oil analysis: research needs and recommendations. NREL Technical Report.

¹⁷ Willke, T.; Vorlop, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, 66, 131-142.

Tabella 1.3. Tipologie di processi di conversione.

Tipologia	Tecnica	Descrizione
Termochimico	Combustione	Conversione termica della biomassa in presenza di un ossidante (O ₂) per produrre CO ₂ e H ₂ O
	Pirolisi	La biomassa è sottoposta a una temperatura compresa tra 300 - 600 °C in assenza di ossigeno per ottenere carbone, gas leggeri e <i>bio-oil</i>
	Gasificazione	La biomassa è sottoposta ad elevate temperature (> 700 °C), in presenza di una piccola quantità di ossigeno, per generare <i>syngas</i>
Biochimico	Fermentazione	Vengono utilizzati microorganismi per trasformare i substrati in prodotti riutilizzabili (alcoli, acidi organici).
	Digestione Anaerobica	La biomassa è soggetta a decomposizione per opera di batteri in assenza di ossigeno per ottenere come prodotti principali i biogas
Chimico	Processo catalitico	Processo nel quale interviene un reagente in quantità catalitica
	Idrogenazione	Reazione tra H ₂ e un altro composto per ottenere biomolecole
	Ossidazione	Reazione tra O ₂ e un altro composto per ottenere biomolecole
	<i>Pulping</i>	Processo che prevede la formazione di una polpa
	Esterificazione	Principale processo per la sintesi di biodiesel, dove NaOH viene usato come catalizzatore; gli oli vegetali vengono trasformati nei corrispondenti esteri degli acidi grassi
Meccanico	Pretrattamento	Processo che prevede il condizionamento della biomassa per la successiva trasformazione in prodotto ad alto valore aggiunto
	Separazione	Processo che prevede la separazione del composto chimico d'interesse dal resto della miscela
	Distillazione	Processo di separazione che prevede la separazione del composto chimico da una miscela in base alle differenti temperature di evaporazione

Infine, una bioraffineria può essere classificata in base alle **materie prime adoperate**, ai **platform chemicals sintetizzati**, alla **tipologia di processo utilizzato** e ai **prodotti finali ricavati dalla biomassa di partenza**. Le materie prime sono il punto di partenza per una bioraffineria e la loro fornitura deve essere rinnovabile e regolare nel tempo. Queste - utilizzate come fonte di carbonio - possono provenire da diversi settori come ad esempio quello agricolo, ma la principale suddivisione che viene effettuata è la distinzione tra:

- Residui di biomassa: racchiude tutti quei sottoprodotti provenienti dalla lavorazione della biomassa e presentano un notevole potenziale energetico.
- Colture energetiche dedicate: piante che non producono cibo e vengono coltivate esclusivamente per la produzione di energia.

I **platform chemicals** (composti piattaforma) rappresentano il collegamento tra materia prima di partenza e i prodotti finali. Queste molecole sono di grande importanza in quanto possono essere funzionalizzate facilmente per ottenere prodotti ad alto valore aggiunto.

Infine, a seconda del prodotto finale della bioraffineria si distingue tra:

- Bioraffineria energetica - *Energy-driven biorefinery*. I prodotti sono utilizzati soprattutto per il loro contenuto energetico, dove i prodotti principali sono biocarburanti, energia elettrica e calore.

- Bioraffineria orientata al prodotto - *Product-driven biorefinery*. I prodotti non vengono utilizzati per ricavare energia ma sono importanti intermedi di reazione per la chimica fine, sintesi di polimeri o resine, biomateriali e fertilizzanti.

Come abbiamo visto quindi la biomassa, a differenza del petrolio, è una materia prima molto complessa ne consegue quindi una classificazione altrettanto articolata delle bioraffinerie (Figura 1.3).

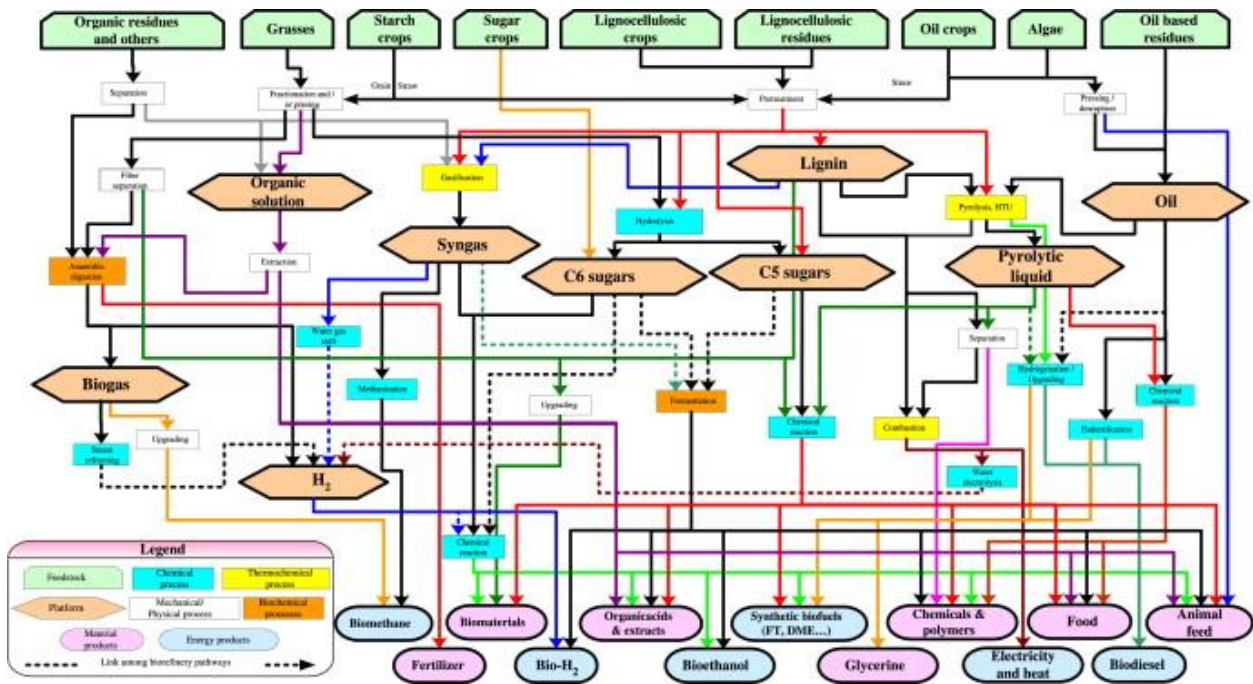


Figura 1.3 Sistema di classificazione delle bioraffinerie (IEA Bioenergy Task 42)

Sebbene questo sistema di classificazione sia molto complesso, ha permesso il confronto tra le diverse tecniche utilizzate nella lavorazione della biomassa portando ad un graduale miglioramento dei processi, pensati sempre nel rispetto della sostenibilità ambientale fronteggiando, nello stesso tempo, il crescente fabbisogno di energia e di prodotti dovuti all’aumento della popolazione.

1.1.3 Bio-Based Platform Chemicals

Lo sviluppo di processi industriali incentrati sulla preparazione di tutti quei prodotti definiti come “*Bio-Based Chemicals*”, punti di partenza poi per la produzione di *Bio-Based Solvents* o prodotti commerciabili¹⁸, ha avuto la sua origine in tempi recenti. Dati recenti hanno registrato che, ad oggi, la loro produzione a livello mondiale, insieme a quella di polimeri di origine naturale (escludendo i bio-carburanti), si aggira attorno alle 50 milioni di tonnellate/anno, valore nettamente inferiore rispetto alla produzione di materiali derivanti dall’industria petrolchimica la quale ammonta a 330 milioni di tonnellate.¹⁹ Si stima però che la produzione dei *Platform Chemicals* potrebbe raggiungere i 113 milioni di tonnellate entro il 2050, rappresentando il 38% dell’intera produzione di sostanze chimiche organiche.¹⁹

¹⁸ IEA Bioenergy Task42, Bio-Based Chemicals: a 2020 Update, 2020.

¹⁹ F.Cherubini, *Energy Conversion and Management*, **2010**,51, 1412– 1421.

I **Bio-Based Platform Chemicals** sono quindi molecole provenienti dalla biomassa aventi uno o più gruppi funzionali che possono essere facilmente funzionalizzati dando vita ad una libreria di derivati dalle più disparate applicazioni, quali monomeri per la sintesi di biopolimeri, biocarburanti o intermedi di reazione per composti di interesse industriale.²⁰ Nel 2004, il dipartimento di energia degli Stati Uniti d'America (DOE) ha redatto la lista dei *Top 10 Bio-Based Platform Chemicals* di maggiore interesse; lista che è stata poi rivista nel 2010 ed incrementata a 15 composti (Figura 1.4).²¹

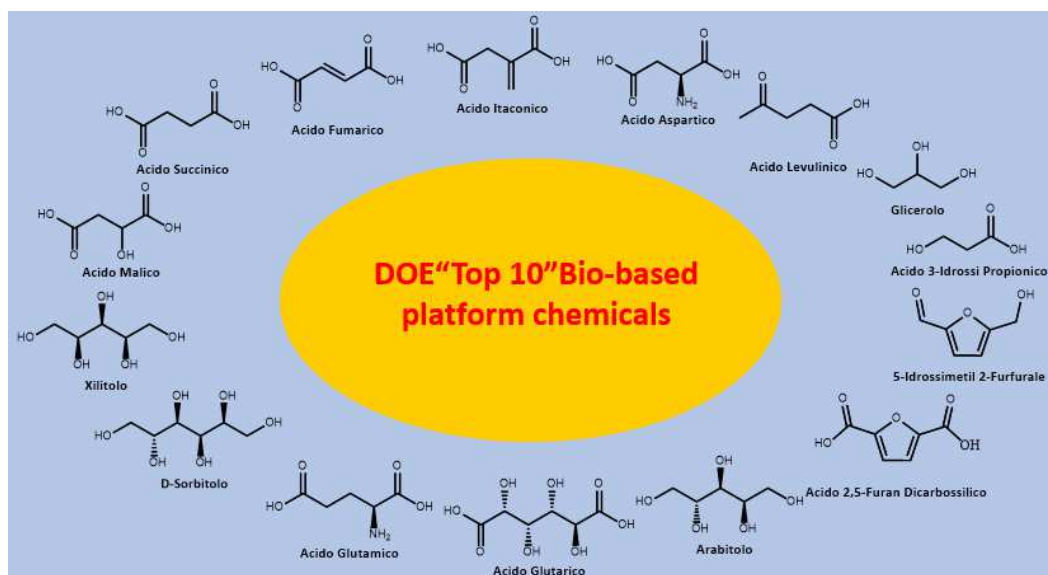


Figura 1.4 Bio – Based Platform Chemicals di maggiore interesse

Una serie di potenziali candidati ottenuti dai carboidrati sono i composti furanici come il 5-idrossimetilfurfurale (HMF), definito il “Gigante dormiente”, il furfurale (FAL) ottenuto dall’emicellulosa oltre che l’acido levulinico (LA) ottenuto dalla successiva disidratazione dell’HMF. In questa lista sono inclusi anche l’acido citrico ricavato dalla spremitura dei limoni e lo xilitolo un carboidrato a cinque atomi di carbonio; da annoverare poi il D-sorbitolo largamente utilizzato anche come dolcificante. Da quest’ultimo in particolare, attraverso una semplice reazione di doppia ciclizzazione, viene sintetizzato l’isosorbitolo oggetto di studio di questo progetto di tesi e a sua volta considerata una molecola piattaforma per le sue numerose applicazioni.

Un esempio di derivati dei *Bio-based platform chemicals* sono i **Bio-Based Solvents**; solventi nei quali almeno il 20% del carbonio proviene da risorse non fossili: questi provengono direttamente o vengono sintetizzati a partire da materiali naturali, come la biomassa.²² Esempi di *Bio-Based Solvents* (Figura 1.5) includono il biometanolo e il bioetanolo ottenuti dalla lavorazione degli scarti vegetali; il ciclopentilmetiletere (**CPME**), il 2-metiltetraidrofurano (**2-MeTHF**) o il γ -valerolattone (**GVL**), sintetizzabili a partire dall’acido adipico o dai derivati dell’acido levulinico, il dimetilcarbonato (**DMC**) e l’etilen carbonato

²⁰ J.C.S. Ruiz, R. Luque, A.S. Escibano, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5266 – 5281.

²¹ C.K. Yamakawa, F. Qin, S.I. Mussatto, *Biomass and Bioenergy*, **2018**, *119*, 54–60.

²² M. Bandres, P. de Caro, S.T. Roux, M.E. Borredon, *C. R. Chimie*, **2011**, *14*, 636 – 637.

(EC). Un altro esempio è il dimetil isosorbitolo (DMI), ottenuto mediante reazione di doppia ciclizzazione dal D-sorbitolo e successiva metilazione degli ossidril dell'isosorbitolo.

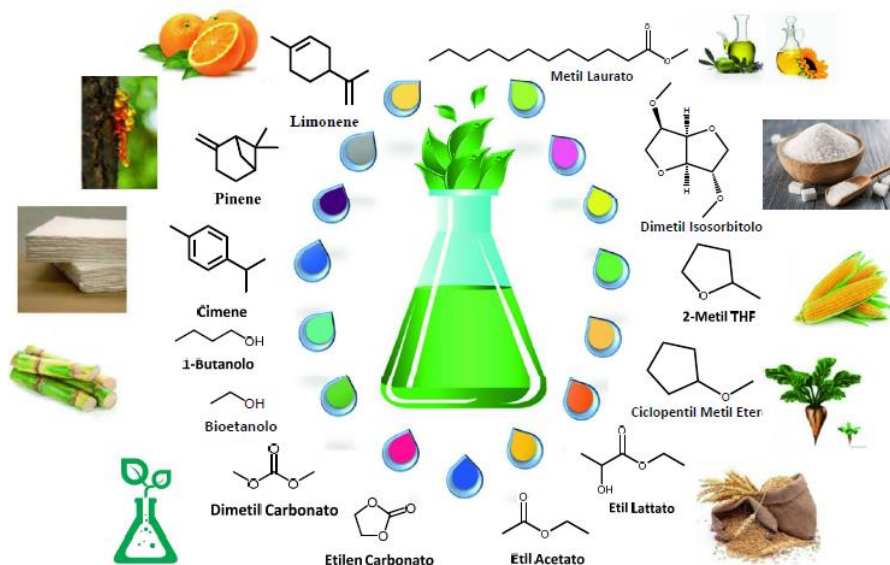


Figura 1.5 Alcuni Bio-Based Solvents di maggior interesse

1.2 Dialchil carbonati: elettrofili bidentati

1.2.1 Il dimetilcarbonato

Un altro aspetto di notevole interesse nell'ambito della *Green Chemistry* prevede la sostituzione, ove possibile, di composti tossici e dannosi, sia per l'uomo che per l'ambiente, come gli alogenuri alchilici CH_3X ($\text{X} = \text{Cl}, \text{B}, \text{I}$), il dimetilsolfato (DMS) e il fosgene (COCl_2), ancora oggi ampiamente utilizzati rispettivamente come reagenti metilanti (CH_3X e DMS) e metossicarbonilanti (fosgene). Questi composti possono essere, in alcuni casi, sostituiti da alternative *Green* (composti che possiedono una ridotta tossicità) come, ad esempio, il dimetilcarbonato (DMC), capostipite della famiglia dei dialchil carbonati (DACs), Figura 1.6.²³

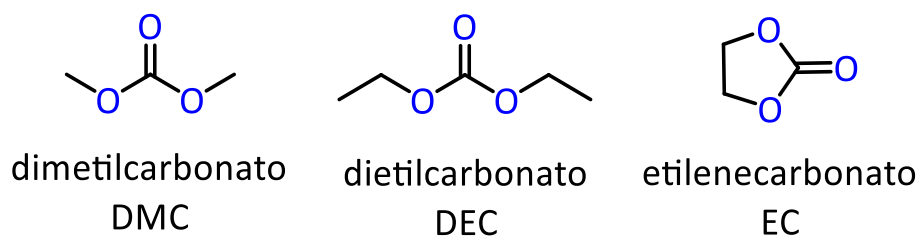


Figura 1.6 Dialchilcarbonati (DACs) a catena più corta

Il dimetilcarbonato (DMC, Tabella 1.4) è l'estere metilico dell'acido carbonico. È un liquido incolore e, sebbene sia classificato come infiammabile, non è tossico. Grazie a queste caratteristiche il DMC può essere adoperato senza particolari precauzioni in quanto non è irritante né per contatto né per inalazione e in aggiunta non è dannoso per l'ambiente.⁸ Il DMC, insieme agli altri dialchil carbonati (DACs), è classificato

²³ P. Tundo, M. Selva, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 706 – 707.

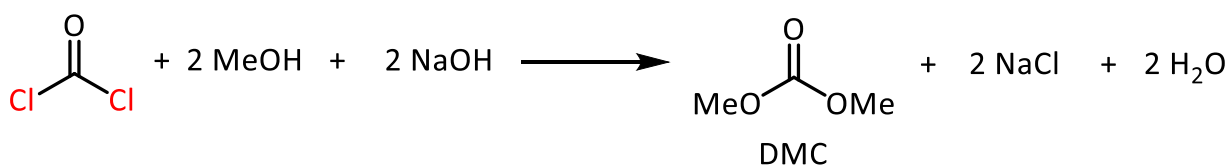
come reagente e solvente *green* e gli unici sottoprodotti di reazione che si possono formare sono metanolo ed eventualmente CO₂, a differenza dei comuni reagenti metilanti e metossicarbonilanti (CH₃X - DMS e fosgene) i cui sali inorganici devono essere opportunamente smaltiti.²⁴

Tabella 1.4 Proprietà chimico-fisiche del DMC.

M.p. (°C)	4.6
B.p. (°C)	90.3
Densità (kg/m ³)	1.07
Viscosità (m ² /s)	0.625
Costante dielettrica (C ² /N*m ⁻¹)	3.087
Solubilità H ₂ O (g/100 g)	13.9
Miscela Azeotropica	Con acqua, alcol e idrocarburi

1.2.2 Processi di sintesi industriale

Le proprietà chimiche e la reattività dei DACs sono note da tempo e i primi processi sintetici industriali del DMC risalgono alla metà degli anni '50 del secolo precedente. La prima via sintetica è stata brevettata nel 1955 e prevedeva l'utilizzo di due reagenti: il fosgene e il metanolo (Schema 1.1).²⁵



Schema 1.1 Sintesi DMC via fosgene

A causa della tossicità del fosgene, questo tipo di processo industriale venne abbandonato nei primi anni Ottanta quando l'Enichem e l'UBE brevettarono la prima sintesi *green* del DMC²⁶ tramite la reazione di carbonilazione ossidativa del metanolo impiegando sali di rame come catalizzatori (Schema 1.2 – Eq. 1a). Nonostante il DMC venisse prodotto in buona resa e l'unico co-prodotto osservato fosse l'acqua, l'utilizzo di sali di rame (CuCl), come catalizzatore, portava inevitabilmente alla formazione in tracce di HCl (Schema 1.2 – Eq. 1b).

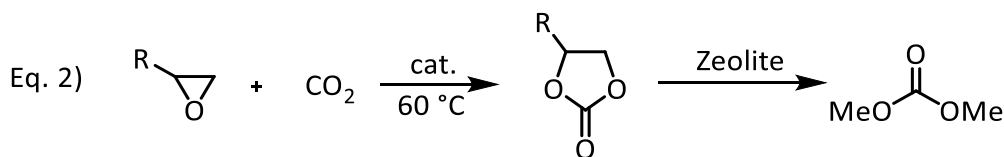
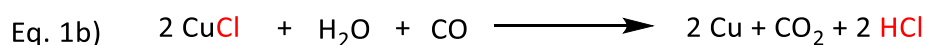
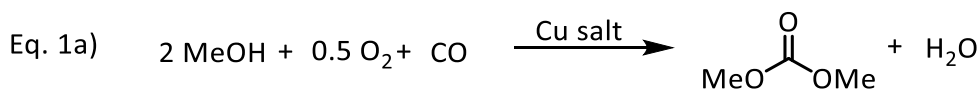
Oggi, il processo più utilizzato a livello industriale per la sintesi dei DACs è quello brevettato dalla Asahi Kasei Chemicals Corporation in Cina. Questa metodologia sintetica include due passaggi: il primo è una reazione di inserzione di anidride carbonica negli epossidi con l'utilizzo di MgO come catalizzatore per ottenere un carbonato ciclico (Schema 1.2 – Eq.2). Successivamente, viene condotta una reazione di transesterificazione catalizzata da zeoliti; ad esempio nel caso del DMC si impiega il metanolo come alcol (Schema 1.2 – Eq. 2).²⁷

²⁴ P. Tundo, L. Rossi, A. Loris, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2219 – 2220.

²⁵ Monsanto Chem.Co. Patent US2770639, 1955.

²⁶ a) U. Romano, F. Rivetti, N. Di Muzio, US patent 4, **1979**, 318, 862; b) K. Nisihira, K. Mizutare, S. Tanaka (UBE Industries, Japan), EP Patent Appl.425, 197

²⁷ Asahi Kasei Chemicals Corporation, WO2007/34669A1, 2007.



Schema 1.2 Sintesi del DMC (Eq. 1a) via carbonilazione ossidativa, (Eq. 2) via inserzione di CO₂ negli epossidi.

Seguendo questo approccio sintetico, che prevede l'impiego di reagenti e composti non tossici, si evita la formazione della miscela azeotropica MeOH/DMC (7:3 in peso, b.p. 70 °C) tipica delle altre vie sintetiche che, oltre a rendere difficile il recupero del DMC dalla miscela, risulta molto costosa. Questo comporta un abbattimento dei prezzi di vendita sul mercato mondiale (0.70 €/litro) oltre ad una significativa diminuzione nell'emissione di composti organici volatili nell'atmosfera (VOCs).²⁸

1.2.3 Caratteristiche dei DACs: elettrofili bidentati

Il DMC è un elettrofilo bidentato in grado di comportarsi da agente metossicarbonilante o metilante, a seconda delle condizioni di reazione e del nucleofilo selezionato.²⁹ La capacità alchilante e metossicarbonilante del DMC e dei suoi derivati può essere spiegata mediante la teoria *Hard-Soft Acid-Base* di Pearson (HSAB),³⁰ secondo la quale un elettrofilo *hard* reagisce preferibilmente con un nucleofilo *hard*, mentre un elettrofilo *soft* reagisce con un nucleofilo *soft*. Si deve tuttavia tener presente che la distinzione tra le specie *hard* e *soft* è basata su osservazioni empiriche, Tabella 1.5.

Tabella 1.5 Differenze tra le specie chimiche *Hard* – *Soft*.

Hard	Soft
Bassa polarizzabilità	Alta polarizzabilità
Piccole dimensioni	Grandi dimensioni
Alta densità di carica	Bassa densità di carica
Alto stato di ossidazione	Basso stato di ossidazione

Di conseguenza applicando la teoria HSAB, nel DMC è possibile identificare tre centri elettrofili, Figura 1.7:³¹

- Due centri *soft* (i carboni alchilici ibridizzati sp³).
- Un centro *hard* (il carbonio carbonilico ibridizzato sp²).

²⁸ F. Wang, N. Zhao, F. Xiao, W. Wei, Y. Sun. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2007, 46 (26), 8975

²⁹ Tundo, M. Selva. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 706

³⁰ R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533-3534.

³¹ P. Tundo, L. Rossi, A. Loris, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2219 – 2220.

Il gruppo carbonilico è il sito più *hard* in quanto ha piccole dimensioni e alta densità di carica per la presenza di tre atomi di ossigeno, mentre i due gruppi metilici sono siti elettrofili più *soft* in quanto più polarizzati e di grandi dimensioni.

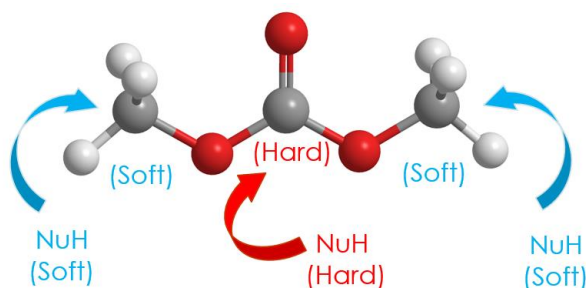
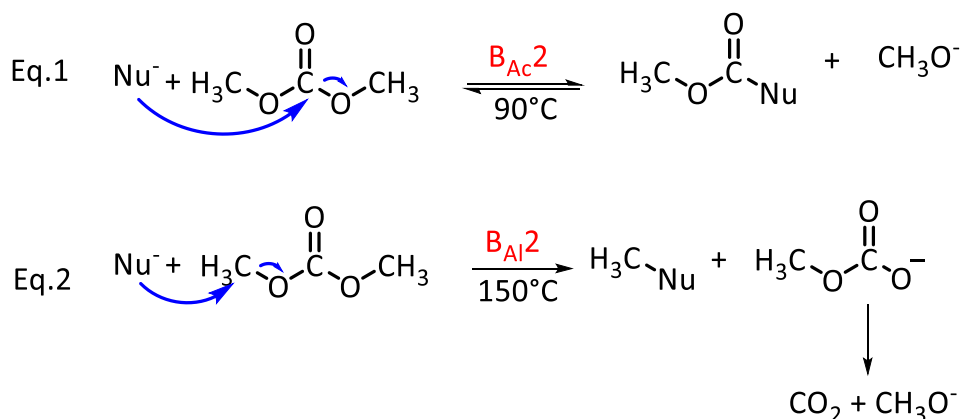


Figura 1.7 Siti *Hard* – *Soft* nel DMC

1.2.4 Reattività del DMC

La reattività del DMC è fortemente influenzata dalle condizioni di reazione ed in particolare dalla temperatura che possono portare, anche a seconda del nucleofilo impiegato, a due meccanismi differenti. Il DMC alla temperatura di riflusso ($T \sim 90\text{ }^{\circ}\text{C}$) e in presenza di un nucleofilo *hard* si comporta da agente metossicarbonilante e la reazione procede attraverso un meccanismo di tipo $B_{Ac}2$ (sostituzione nucleofila bimolecolare, base catalizzata) con attacco al carbonio carbonilico; la reazione è di equilibrio e di conseguenza sotto controllo termodinamico (Schema 1.3, eq. 1)

Per sfruttare invece la capacità metilante del DMC è necessario operare a temperature ($T \sim 150\text{ }^{\circ}\text{C}$) e pressioni più elevate ed in presenza di un nucleofilo *soft*. La reazione è irreversibile (Schema 1.3, eq. 2), quindi sotto controllo cinetico, e procede attraverso un meccanismo $B_{Al}2$ (sostituzione nucleofila bimolecolare, base catalizzata) con attacco al carbonio alchilico.



Schema 1.3 Meccanismo di reazione del DMC, (Eq. 1) metossicarbonilazione, (Eq. 2) metilazione

1.3 D-sorbitolo e isosorbitolo

Il 1,4:3,6-dianidro-D-glucitolo o D-sorbitolo (Figura 1.8), è uno zucchero di origine naturale, presente in bacche e frutti selvatici dai quali è stato isolato per la prima volta nel 1872.³² La produzione del D-sorbitolo

³² F. Aricò, *Science Direct*, 2020, 21, 82-88

in larga scala iniziò attorno al 1950 in quanto impiegato come umettante in cosmetologia e come sostituto del D-glucosio e del D-fruttosio in pasticceria. Attualmente il mercato globale di D-sorbitolo è di 800 kt/anno, metà delle quali prodotta in Cina, con una domanda annuale in crescita del 2-3%.³³

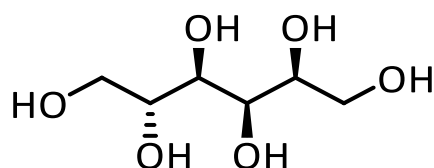
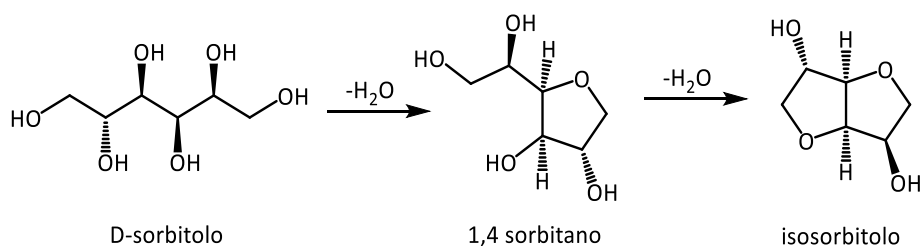


Figura 1.8 D-sorbitolo

L'interesse per questa molecola nasce dal fatto che il D-sorbitolo presenta tutte le caratteristiche tipiche dei *Bio-Based Platform Chemicals* in termini di sostenibilità, applicazioni e valore di mercato.⁴⁴ Inoltre il processo di disidratazione del D-sorbitolo porta alla formazione di due derivati ciclici: il sorbitano (mono-anidrosorbitolo) e l'isosorbitolo (dianidrosorbitolo), che hanno entrambi acquisito una grande importanza a livello commerciale e possono essere utilizzati per sintetizzare numerosi intermedi e prodotti di interesse industriale (Schema 1.4).³⁴



Schema 1.4 Reazione di disidratazione del D-sorbitolo

L'isosorbitolo ha una particolare struttura a forma di V (*V-shape*) con un angolo tra i due cicli tetraidrofuranici di circa 120°. I quattro ossigeni incorporati nella struttura sono in posizione β tra loro e questo conferisce all'isosorbitolo una peculiare ed elevata reattività soprattutto se confrontata con quella dei comuni alcoli secondari.³⁵ Inoltre, i gruppi ossidrilici in posizione 2 e 5 presentano configurazioni differenti: l'idrossile in posizione 2, diretto verso l'interno della struttura, viene etichettato come *endo* mentre l'idrossile in posizione 5, orientato verso l'esterno della molecola, è indicato come *exo* (Figura 1.9).

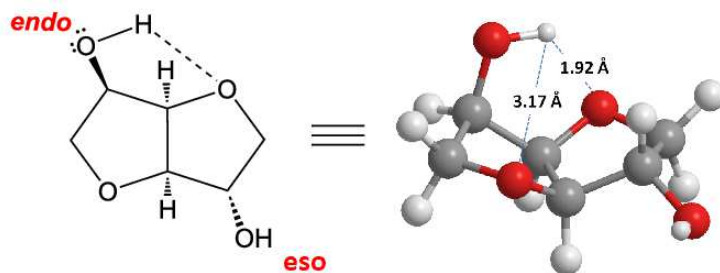


Figura 1.9 Configurazione dell'isosorbitolo

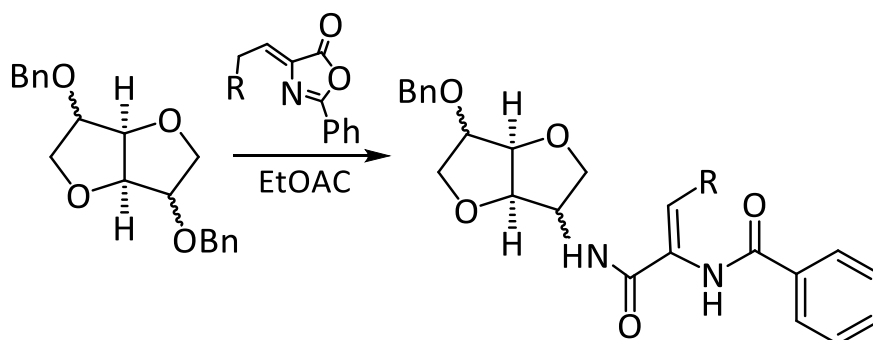
³³ J.J. Bozell, G.R. Petersen, *Green Chem*, **2012**, 12,539–554.

³⁴ J. Li, A. Spina, J.A. Moulijn, *Catal. Sci. Technol.*, **2013**, 3,1540–1546.

³⁵ Flèche G, Huchette M: Isosorbide. Preparation, properties and chemistry. *Starch Staerke* 1986, 38:26–30.

In ambito farmaceutico, l'isosorbitolo viene utilizzato come intermedio per la sintesi dell'isosorbitolo-5-mononitrato (IS-5-MN), isosorbitolo-2-mononitrato (IS-2-MN) e l'isosorbitolo di nitrato (ISDN), noti vasodilatatori per il trattamento di malattie cardiache croniche come l'*angina pectoris*.³⁸

Recenti studi hanno dimostrato come i peptidomimetici - molecole sintetizzate artificialmente che presentano la stessa attività biologica dei peptidi di origine naturale – che incorporano all'interno della loro struttura l'isosorbitolo, possono essere utilizzati come inibitori della serina proteasi presente nel virus responsabile della trasmissione di diverse malattie veneree con l'epatite C (Schema 1.5).³⁹



Schema 1.5 Esempio di sintesi di un peptidomimetico con isosorbitolo.

Infine, deve essere menzionato il dimetil isosorbitolo (**DMI**), uno dei più semplici derivati dell'isosorbitolo; questa molecola è largamente impiegata come solvente *Green* e, grazie all'elevato punto di ebollizione (b.p 93 -95 °C a 0.10 mm Hg; 235-237 °C a 760 mm Hg), è stato studiato come possibile sostituto di solventi più tossici come il dimetilsolfossido (DMSO), la dimetilformammide (DMF) e la dimetilacetammide (DMA). Il **DMI** inoltre trova applicazione nell'ambito della cosmesi come agente umettante per preservare il prodotto della disidratazione e come idratante per prevenire la secchezza della pelle.⁴⁰

1.3.2 Vie sintetiche del D-sorbitolo e isosorbitolo da monosaccaridi

Molti degli studi che sono stati pubblicati in merito alla sintesi del D-sorbitolo si focalizzano su monosaccaridi, in particolare sul D-glucosio come reagente di partenza. Da un punto di vista economico e ambientale, è interessante evidenziare i processi che sfruttano come materia prima i polisaccaridi, nel caso specifico la cellulosa.⁴¹ La cellulosa ha una limitata solubilità in quasi tutti i solventi organici e i legami glicosidici che la caratterizzano sono difficili da scindere, per cui il suo impiego per la sintesi del D-sorbitolo è alquanto complesso.⁴²

Questo processo di sintesi si compone di due passaggi: il primo *step* prevede la conversione della cellulosa in glucosio attraverso un'idrolisi acida, il secondo *step* consiste in una reazione di idrogenazione del D-

³⁸ U. Abshagen U, S. Spoer-Radun, *Eur J Clin Pharmacol*, **1981**, *19*, 423–429.

³⁹ AC. Portela, TG Barro, CH. Lima, LR. Dias, A. de Azevedo, CL Dantas, R. Mohana-Borges, GT Ventura, S. Pinheiro, EMF Muri, *Bioorg Med Chem Lett*, **2017**, *27*, 3661–3665.

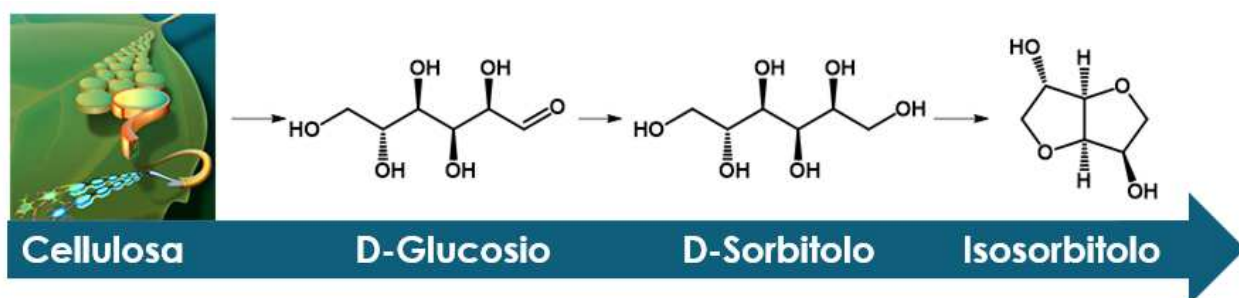
⁴⁰ Windisch M, Wieland H: Deodorant comprising dimethyl isosorbide. April 3, 2013. EP2574329.

⁴¹ S. Van de Vyver, J. Geboers, P.A. Jacobs, B.F. Sels, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 82–94.

⁴² J. Geboers, S. Van de Vyver, K. Carpentier, K. de Blochouse, P. Jacobs, B. Sels, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3577–3579.

glucosio (Schema 1.6).⁴³ Un catalizzatore opportuno per questa conversione deve possedere siti acidi per la reazione di idrolisi acida e siti metallici per la reazione di idrogenazione. Diversi catalizzatori bifunzionali con queste caratteristiche sono stati investigati, tra cui i liquidi ionici, anche se la solubilità dei polisaccaridi in questi è molto bassa e la loro reale tossicità non è ancora stata dimostrata.⁴⁴

Nonostante la continua ricerca per una sintesi diretta dalla cellulosa, il D-sorbitolo viene sintetizzato ancora oggi su scala industriale mediante un primo passaggio di depolimerizzazione chemocatalitico dei polisaccaridi seguito da idrogenazione del glucosio.⁴⁵



Schema 1.6 Conversione della cellulosa in isosorbitolo

Il processo di **sintesi dell'isosorbitolo** dal D-sorbitolo invece, come descritto in precedenza, prevede una doppia reazione di disidratazione attraverso la formazione di un intermedio l'1,4 sorbitano (Schema 1.4).

Nel 1968 Fleche e i suoi collaboratori pubblicarono un primo studio per la sintesi dell'isosorbitolo utilizzando acido solforico come catalizzatore; la reazione era condotta a 130 °C in un reattore discontinuo con una resa finale del 70%. Nonostante una resa accettabile, il processo prevedeva l'utilizzo di una grande quantità di acido solforico e la separazione del prodotto finale dall'ambiente di reazione era molto complicata poiché richiedeva l'ausilio di altri solventi.⁴⁶

Gli studi successivi si focalizzarono invece nell'individuare catalizzatori eterogenei meno tossici e facilmente recuperabili quali ossidi misti, fosfati o solfati ossidi, resine solfoniche e catalizzatori bimetallici. È stata inoltre condotta un'ampia ricerca sull'impiego di zeoliti che, rispetto ai catalizzatori utilizzati in precedenza, sono termicamente stabili e resistenti alle alte temperature. Tuttavia, le zeoliti non sono specie catalitiche molto efficienti per questa reazione di disidratazione e le rese ottenute non hanno mai presentato valori superiori al 60 %.⁴⁷

Recentemente il gruppo di Fukuoka invece è riuscito ad ottenere l'isosorbitolo con rese superiori al 76 % mediante l'impiego della zeolite H β che presenta un rapporto Si/Al del 75 %, senza l'ausilio di un solvente. Tale reazione è stata condotta ad una temperatura di 127 °C e il catalizzatore impiegato può essere filtrato,

⁴³ V. Jollet, F. Chambon, F. Rataboul, A. Cabiac, C. Pinel, E. Guillon, N. Essayem, *Green Chem.* **2009**, *11*, 2052–2060.

⁴⁴ I.A. Ignatyev, C. Van Doorslaer, P. G.N. Mertens, K. Binnemans, D.E. De Vos, *ChemSusChem* **2010**, *3*, 91–96.

⁴⁵ F. Aricò, P. Tundo, *Beilstein J.Org.Chem.*, **2016**, *12*, 2256 - 2266

⁴⁶ G. Flèche, M. Huchette, *Starch/Staerke* **1986**, *38*, 26–30.

⁴⁷ K.M. Moore, A.J. Sanborn, P. Bloom, U.S. Patent U.S. 7.439.352, Oct 21, 2008.

rigenerato e riutilizzato fino a cinque volte prima che diminuisca la sua capacità catalitica;⁴⁸ nonostante questa metodologia sia una delle più promettenti è comunque necessario la purificazione e la separazione dell'isosorbitolo dalla miscela di reazione.

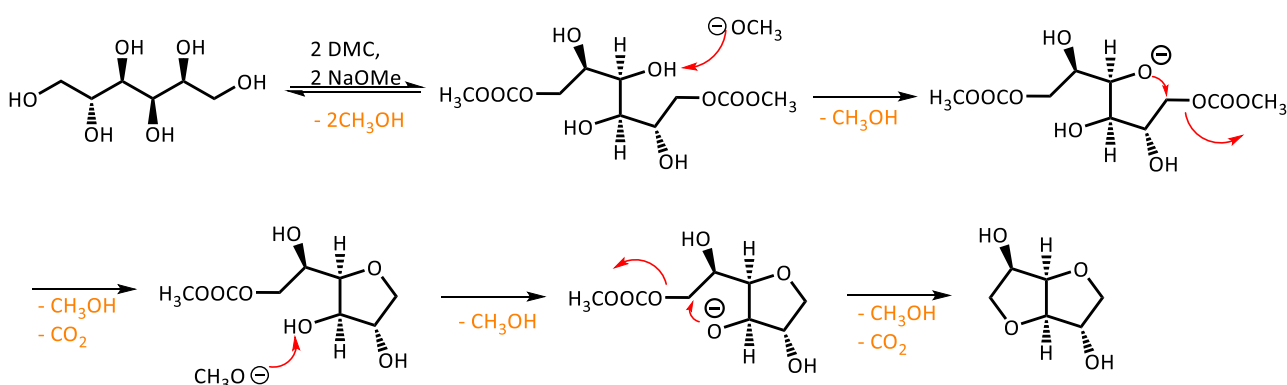
Il gruppo di ricerca all'interno del quale è stato svolto questo progetto di tesi ha sviluppato un approccio differente per la sintesi dell'isosorbitolo impiegando il DMC (Tabella 1.6). La reazione tra D-sorbitolo e DMC è stata condotta in presenza di una base forte alla temperatura di riflusso del DMC (90°C); l'isosorbitolo è stato ottenuto con una resa pressoché quantitativa. Il vantaggio di questa sintesi è che il prodotto finale è facilmente recuperabile mediante semplice filtrazione ed evaporazione del DMC in eccesso che può essere eventualmente recuperato. Tuttavia, per garantire la conversione del D-sorbitolo in isosorbitolo è necessario usare il NaOMe in largo eccesso (Tabella 1.6, #2).

Tabella 1.6 Sintesi dell'Isosorbitolo attraverso la chimica del DMC^a

#	Catalizzatore (eq.mol)	Solvente	DMC (eq.mol)	t (h)	isosorbitolo (%)	Resa ^b (%)
1	NaOMe (2.0)	MeOH	4	8	80	64
2	NaOMe (4.0)	MeOH	8	8	98	76
3	DBU (1.0)	MeOH	8	7	100	98
4	DBU (0.25)	MeOH	8	7	100	98
5	DBU (0.05)	MeOH	8	24	100	98

^a Condizioni di reazione: D-Sorbitolo 2g (1 eq); temperatura di riflusso; conversione quantitativa del substrato di partenza; ^b Resa isolata.

La necessità di impiegare una così grande quantità di base può essere attribuita alla complessità della reazione di doppia ciclizzazione che richiede 2 equivalenti di base per ogni anello che si viene a formare. Il meccanismo di reazione proposto (Schema 1.7) include infatti due reazioni di metossicarbonilazione (B_{AC2}) seguite da due ciclizzazioni intramolecolari (B_{A12}).⁴⁹



Schema 1.7 Meccanismo di reazione per la sintesi dell'isosorbitolo con DMC

⁴⁸ Kobayashi, H.; Yokoyama, H.; Feng, B.; Fukuoka, A. *Green Chem.* 2015, 17, 2732–2735.

⁴⁹ F. Aricò, P. Tundo, A. Maranzana, G. Tonachini, *ChemsusChem*, **2012**, 5, 1578-1586

Per evitare l'impiego del catalizzatore in quantità sovra stechiometrica sono state testate diverse basi, tra queste il 1,8-diazobicyclo [5.4.0] undec-7-ene (DBU) che ha dimostrato una maggiore reattività nei confronti del substrato. Il DBU può essere utilizzato in quantità catalitica (Tabella 1.6, #3-5) e porta alla formazione quantitativa dell'isosorbitolo nell'arco di sei ore. Il prodotto è recuperato in forma cristallina senza la necessità di ulteriori processi di purificazione.

1.3.3 Sintesi del DMI

Nonostante il grande interesse e le numerose applicazioni del **DMI** anche a livello industriale (Paragrafo 1.3.1), le procedure di sintesi di questo solvente *Green* presenti in letteratura sono un numero esiguo. Al giorno d'oggi, il derivato metilato dell'isosorbitolo (**DMI**) viene ancora sintetizzato mediante l'impiego di agenti metilanti tossici come il dimetilsolfato o alogenuri alchilici.⁵⁰

Degli studi condotti al fine di ridurre l'utilizzo di reagenti tossici, hanno visto l'impiego di metanolo e l'etanolo – per la sintesi rispettivamente del **DMI** e del **DEI** – in presenza di diversi catalizzatori come i sali di potassio dell'acido 12-tungsto-fosforico, zeoliti e catalizzatori a base di zirconia.⁵¹ La conversione dell'isosorbitolo è stata in tutti i casi buona (fino al 78%), mentre la selettività verso **DMI** e **DEI** è stata rispettivamente del 24 e del 34%.

In un altro approccio, l'1,2-dimetossietano è stato utilizzato come reagente e solvente per l'eterificazione dell'isosorbitolo, riscaldando la soluzione a 150 ° C in presenza di eteropoliacidi.⁵² Tra questi l'acido 12-acido fosfotungstico ($H_3PW_{12}O_{40}$) si è dimostrato il miglior catalizzatore portando ad una conversione quasi quantitativa del reagente di partenza e una selettività verso il **DMI** dell'80%. Il catalizzatore è stato riciclato tre volte, sebbene il prodotto non sia mai stato isolato dalla miscela di reazione.

Il **DMI** infine è stato sintetizzato, con una resa modesta (54%), senza l'ausilio di solventi impiegando metilfosfati come agenti metilanti in presenza di ferro trifilato come acido di Lewis a 100 °C.⁵³

Una via sintetica alternativa rispetto a quanto riportato in letteratura prevede l'impiego di reagenti metilanti meno tossici come il DMC (Paragrafo 1.2).

Come sopra riportato, in presenza di un generico nucleofilo, il DMC agisce da agente metilante a temperature superiori ai 150 °C e pressioni elevate (meccanismo di tipo di $B_{Al}2$),⁵⁴ mentre a temperatura di riflusso (90 °C), il DMC invece si comporta da agente metossicarbonilante (meccanismo $B_{Ac}2$). In presenza di alcoli primari invece la metilazione con DACs procede in due step: in un primo momento si ha la formazione di un intermedio metossicarbonilato che successivamente decarbossila perdendo CO_2 ; la conversione in

⁵⁰ a) P. Fuertes and V. Wiatz, WO 2007/096511 A1, 2007; b) A. East, M. Jaffe, Y. Zhang, L. H. Catalani, US2008/0021209 A1, 2008; c) S. Chatti, M. Bortolussi and A. Loupy, *Tetrahedron* 2001, **57**, 4365-4370; d) S. Chatti, M. Bortolussi and A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* 2001, **41**, 3367–3370.

⁵¹ M. Ibert, N. Essayem, C. Feche, and A. Perrard, US9321783, 2016

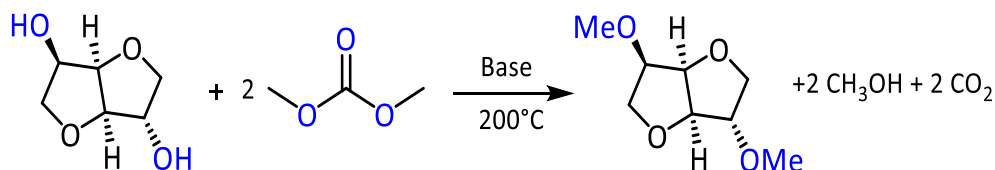
⁵² P. Che, F. Lu, X. Si and J. Xu, *RSC Adv.* 2015, **5**, 24139–24143.

⁵³ M.-C. Duclos, A. Herbinski, A.-S. Mora, E. Méta y and M. Lemaire, *ChemSusChem* 2018, **11**, 547 – 551.

⁵⁴ P.Tundo, M. Selva, A. Perosa, S. Memoli, *J. Org. Chem.* **2002**, **67**, 1071.

questo caso è quantitativa sebbene richiede temperature di 180-200 °C. Con alcoli più ingombrati (secondari e terziari) la conversione non è mai quantitativa e si ha la formazione di sottoprodotti dovuti alla reazione di eliminazione – maggiormente favorita.⁵⁵

Rispetto a quanto detto, i due gruppi idrossilici dell'isosorbitolo rappresentano un caso eccezionale; pur essendo infatti degli alcoli secondari, vengono facilmente metilati, ed in maniera quantitativa, alla temperatura di riflusso del DMC (90 °C) in presenza di una base forte (Schema 1.8). Questo risultato è stato attribuito all'effetto anchimerico dei quattro ossigeni dell'isosorbitolo che sono tutti in β tra di loro.



Schema 1.8 Sintesi del dimetil isosorbitolo (DMI)

Questo aspetto è particolarmente significativo se si considera i) la loro diversa reattività e ii) tutti i possibili prodotti che si possono formare (Figura 1.12) a seguito della reazione con il DMC che includono metossicarbonil derivati (**MCI-1** e **MCI-2**), metossicarbonil metil derivati (**MCFMI-1** e **MCFMI-2**), un dimetossicarbonil derivato (**DCI**) e tre metil derivati (**MMI-1**, **MMI-2** e **DMI**).

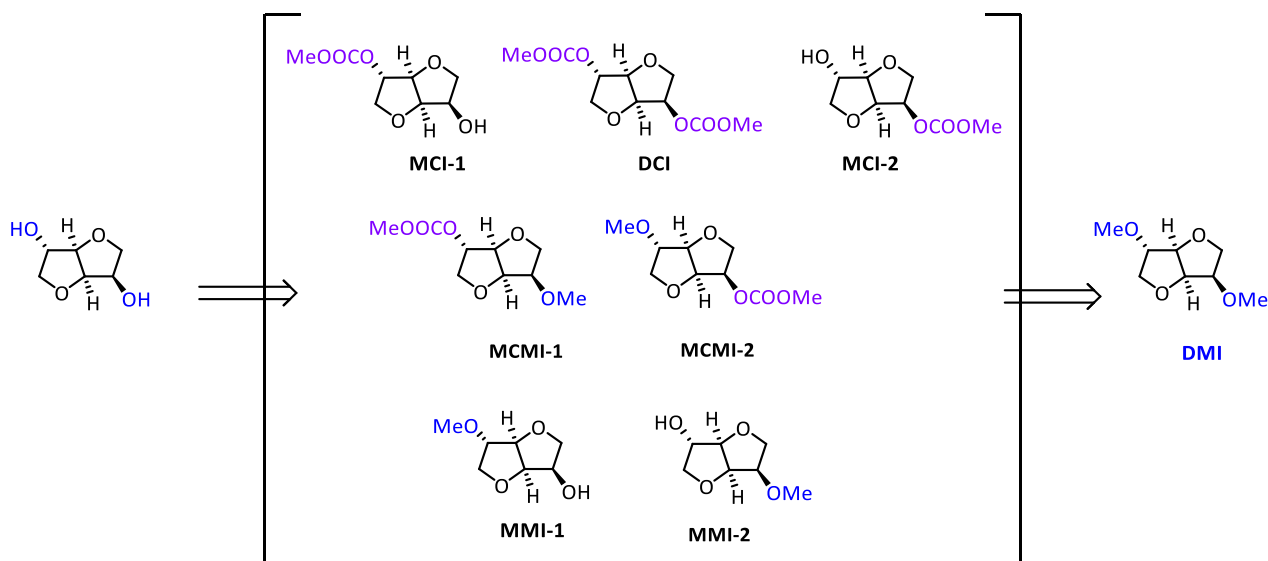


Figura 1.12 metossicarbonil e metil derivati dell'isosorbitolo

Diverse basi sono state testate al fine di determinare il miglior catalizzatore per la reazione e le condizioni di reazione sono state ottimizzate per ottenere il **DMI** in alta resa. I primi studi sono stati condotti utilizzando basi deboli (Tabella 1.7, #1,2) che non hanno portato alla formazione del prodotto metilato favorendo invece la formazione dei composti metossicarbonilati (**MCI-1**, **MCI-2** e **DCI**). Con l'impiego di basi

⁵⁵ P. Tundo, S. Memoli, D. H_rault, K. Hill, *Green Chem.*, **2004**, 6, 609–612.

forti (Tabella 1.7, #3,4), il **DMI** è presente con rese del 40% che aumenta incrementando il quantitativo di base (Tabella 1.7, #5,6).⁵⁶

È stato poi osservato che il metossicarbonil metil derivato **MCMI-1** si forma in quantità maggiore rispetto al metossicarbonil metil derivato **MCMI-2** (Tabella 1.7, #3-5), questo sembra suggerire che il gruppo ossidrilico in posizione *endo* sia molto più reattivo verso la reazione di metilazione rispetto al gruppo OH in posizione *eso*. La maggiore reattività dell'ossidrile in posizione *endo* è stata attribuita al legame idrogeno intramolecolare che si viene a formare tra questo OH e l'ossigeno del ciclo tetraidrofuranico in posizione β (Figura 1.9).⁶⁰

Dai dati riportati va poi evidenziato che l'intermedio mono metossicarbonilico **MCI-1** è sempre presente in maggiore quantità rispetto a **MCI-2** (Tabella 1.7, #1-2); tenendo sempre in considerazione la diversa reattività dei due gruppi idrossili, questo suggerisce che l'ossidrile *eso* viene metossicarbonilato più facilmente rispetto a quello *endo*. Per confermare questa ipotesi, il gruppo di ricerca in cui è stato svolto questo progetto di tesi, ha condotto la reazione di metossicarbonilazione sui due epimeri dell'isosorbitolo (Figura 1.10), l'isomannitolo (entrambi gli -OH in *endo*) e l'isoiditolo (entrambi gli -OH in *eso*). Impiegando l'isomannitolo come reagente di partenza, si è osservato che la reazione procede più lentamente rispetto alla conversione dell'isoiditolo nel corrispondente prodotto metossicarbonilato; questo a conferma di quanto ipotizzato. La reattività osservata è stata spiegata tenendo in considerazione il maggiore ingombro sterico del gruppo *endo* rispetto al gruppo *eso* che viene quindi metossicarbonilato più velocemente.⁵⁷

Tabella 1.7 Reazioni tra isosorbitolo e DMC in ambiente basico^a

#	Base (eq.mol)	Metossicarbonil derivati			Metossicarbonil metil derivati		Metil derivati		
		MCI-1	MCI-2	DC	MCMI-1	MCMI-2	MMI-1	MMI-2	DMI
1	K ₂ CO ₃ (1.5)	30	7	59	2	0	0	0	0
2	Cs ₂ CO ₃ ^b	19	4	73	3	1	0	0	0
3	NaOMe (1.5)	0	1	6	30	12	11	6	26
4	t-BuOK (1.5)	0	0	0	37	18	2	2	40
5	NaOMe (2)	1	1	11	36	8	1	1	42
6	NaOMe (3)	0	0	0	0	0	0	0	100

^a Isosorbitolo/DMC 1:50 eq; Condizioni di reazione: 20h, 1 atm, 90°C; ^b 1 w/w

Studi successivi sono stati condotti al fine di ridurre la quantità di base, utilizzando sempre DMC come reagente e solvente. Le reazioni sono state condotte in autoclave a temperature differenti testando diverse tipologie di catalizzatori. L'impiego di K₂CO₃ in quantità stechiometrica (Tabella 1.8, #1), nonostante la totale conversione dell'isosorbitolo, ha dimostrato una selettività verso il **DMI** solamente del 9% mentre

⁵⁶ P. Tundo, F. Aricò, G. Gauthier, L. Rossi, A. E. Rosamilia, H. S. Bevinakatti, R. L. Sievert, C. P. Newman, *ChemSusChem*, **2010**, *3*, 566.

⁵⁷ F. Aricò, S. Evaristo, P. Tundo; *Sor-Chem*, **2014**

aumentando la temperatura di esercizio (200 °C), la selettività è aumentata fino al 57%, (Tabella 1.8, #2). Risultati simili si sono osservati, nelle medesime condizioni, utilizzando t-BuOK, (Tabella 1.8, #3-4).

Infine, è stato testato un catalizzatore eterogeneo anfotero come l'idrotalcite KW2000 ($Mg_{0.7}Al_{0.3}O_{1.15}$) che può essere recuperato ed eventualmente riciclato. Nelle condizioni sopra descritte, la selettività verso il **DMI** è quasi pressoché quantitativa sia a 180 °C che a 200 °C (Tabella 1.8, #5-7); selettività simili sono state osservate anche quando la reazione è stata condotta per solo 8 ore (Tabella 1.8, #6).⁶¹

Tabella 1.8 Reazioni tra isosorbitolo e DMC in autoclave in presenza di differenti basi/catalizzatori^a

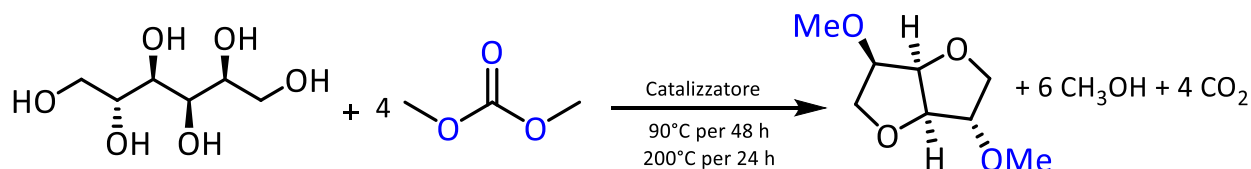
#	Catalizzatore (eq.mol)	Temp. (°C)	Press. (bar)	Selettività (GC/MS) %						
				MMI-1	DMI	MMI-2	MCI-1	MCM1 1-2	MCI-2	DCI
1	K ₂ CO ₃ (1.0)	180	8	7	9	10	5	55	2	11
2	K ₂ CO ₃ (1.0)	200	12	4	57	7	0	29	0	0
3	t-BuOK (1.5)	180	9	13	23	13	2	48	0	1
4	t-BuOK (1.5)	200	12	5	55	6	0	34	0	0
5	KW2000 ^b	180	11	1	83	3	0	12	0	0
6 ^c	KW2000 ^b	200	20	0	86	2	0	12	0	0
7	KW2000 ^b	200	20	0	91	2	0	7	0	0

^a Isosorbitolo/DMC 1:50 eq; Condizioni di reazione: 24h, Conversione 100%; ^b 100% w/w, ^c Tempo di reazione 8h

Uno degli svantaggi di questa strategia sintetica è che l'idrotalcite deve essere calcinata prima di essere utilizzata a 400 °C per almeno 5 ore per eliminare l'acqua interstiziale presente nella struttura.

1.3.4 Sintesi One-Pot del DMI dal D-sorbitolo

Negli studi condotti in precedenza per la sintesi dell'isosorbitolo, il DMC è stato utilizzato sia come agente metilante, sia come molecola sacrificale per la reazione di ciclizzazione del D-sorbitolo. Studi successivi hanno sfruttato queste proprietà per sintetizzare in un unico stadio (reazione *One-Pot*) il dimetil isosorbitolo a partire dal D-sorbitolo (Schema 1.9).



Schema 1.9 Sintesi *One-pot* del DMI

In un primo momento sono stati testati come catalizzatori basi deboli (K₂CO₃), basi forti (NaOMe e t-BuOK), basi azotate (Et₃N, DMAP, DBU e TBD) e catalizzatori eterogenei (Al₂O₃, KW2000). Le reazioni sono state condotte in autoclave, per 24 ore alla temperatura di 180 °C e, in tutti i casi, ad eccezione delle reazioni con allumina basica e metossido di sodio, è stata osservata la presenza del prodotto metilato in un intervallo compreso dal 2 al 24%. Una resa così bassa è stata attribuita alla complessità del meccanismo.

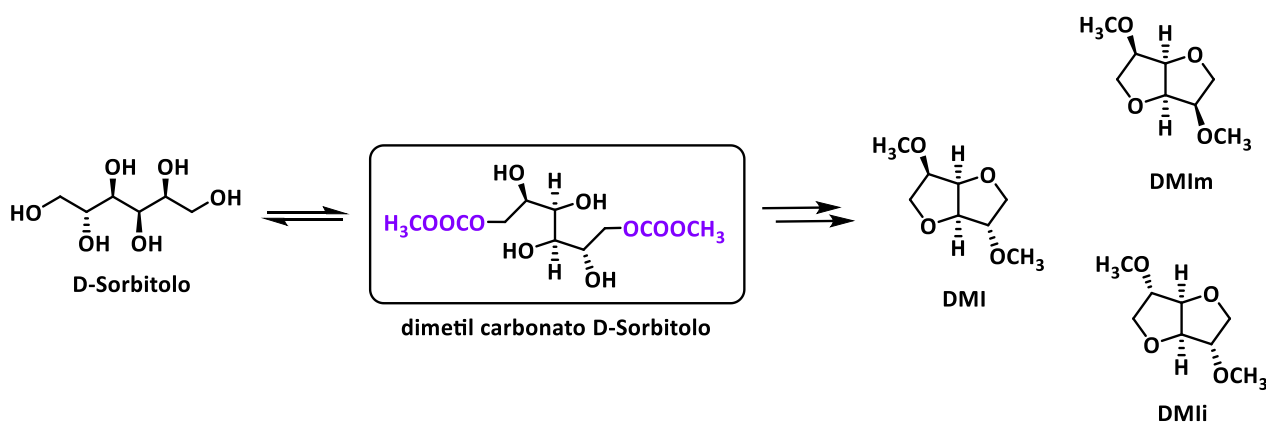
Per la diretta conversione da D-sorbitolo a **DMI**, il substrato deve subire una doppia reazione di metossicarbonilazione seguita da una doppia alchilazione intramolecolare (Schema1.7) per formare l'isosorbitolo e infine la metilazione di entrambi i gruppi ossidrilici in posizione 2 e 5 con lo scopo di ottenere il **DMI**. Per favorire quindi il processo di formazione dell'isosorbitolo, la reazione è stata condotta a 90 °C per 48 ore e successivamente scaldata a 200 °C per ulteriori 24 ore. Queste condizioni di reazione hanno permesso di ottenere rese più alte e il TDB si è dimostrato il catalizzatore migliore tra quelli investigati (Tabella 1.9, #2).

Tabella 1.9 Reazione *One-Pot* sintesi del **DMI**^a

#	Base	Temp. °C	Pres Bar	DMI %	DMIm %	DMli %
1	Et ₃ N	90/200	85	60	14	26
2	TDB	90/200	26	69	14	17
3	DBU	90/200	58	59	19	22
4 ^c	KW2000 ^b	90/200	50	41	0	0

^a Condizioni di reazione: D-Sorbitolo: DMC: Catalizzatore 1:50:1; ^b 100% w/w; ^c È stata osservata la presenza di MMI-1 (16 %), MMI-2 (11 %), MCMI-1 e MCMI-2 (32 %)

In alcuni esperimenti (Tabella 1.9, #1-3), è stata osservata anche la presenza di dimetil isomannitolo e di dimetil isoiditolo probabilmente dovuti a reazioni di epimerizzazione che si verificano a temperature elevate (Schema 1.10).⁵⁸



Schema 1.10 Formazione del dimetil carbonato del D-sorbitolo

⁵⁸ F. Aricò, A. S. Aldoshin, P. Tundo, *ChemSusChem*, **2017**, 10, 53 – 57

2. Scopo del progetto di Tesi

Lo scopo del seguente studio di tesi è l'impiego di metodi alternativi per la funzionalizzazione di un derivato della biomassa, l'isosorbitolo e dei suoi epimeri (isomannitolo e isoiditolo). L'isosorbitolo - generalmente sintetizzato attraverso la ciclizzazione del D-sorbitolo, derivato idrogenato del D-glucosio - è un substrato interessante che possiede una struttura rigida e due funzionalità ossidriliche legate a carboni chirali che presentano una diversa reattività. Data la possibilità di ricavare il D-sorbitolo e l'isosorbitolo dalla biomassa e, in considerazione dell'interesse industriale di numerosi loro derivati (monomeri per polimeri, composti farmaceutici, solventi green), questi composti sono annoverati tra le dieci molecole piattaforma di origine rinnovabile (*Bio-Based Platform Chemicals*) dal Dipartimento di Energia degli Stati Uniti (DOE).

La prima parte dello studio di tesi è incentrato sulla reazione di sintesi del dimetil isosorbitolo (**DMI**) a partire dall'isosorbitolo e dimetilcarbonato (DMC) in presenza di un catalizzatore organico azotato. L'idea è quella di ottimizzare le condizioni di reazione in piccola scala (catalizzatore, tempo, temperatura, solvente, etc) per poi eventualmente testarle in grande scala. Per approfondire la conoscenza della reazione di metilazione si intende sviluppare una strategia sintetica (non necessariamente *Green*) per isolare i sette intermedi di reazione che si formano nella conversione dell'isosorbitolo in **DMI** per poter, successivamente, condurre uno studio relativo all'andamento della reazione di metilazione.

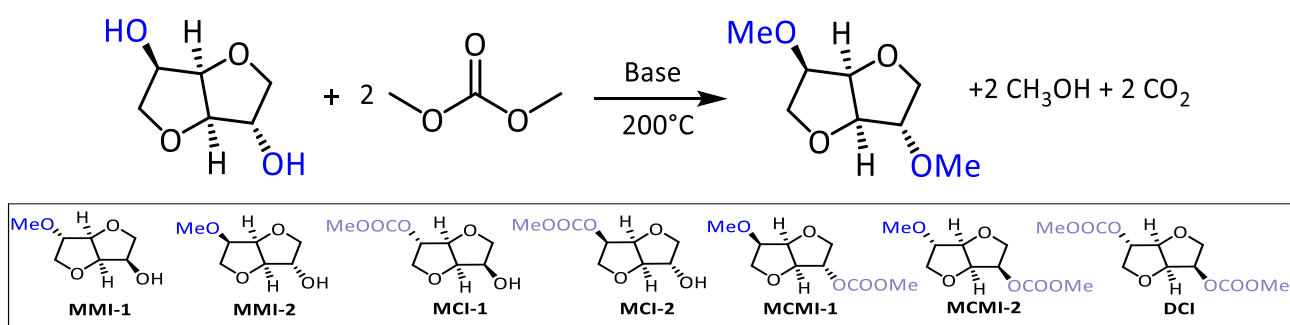
Nella seconda parte di questo progetto di tesi invece la stessa reazione di sintesi del **DMI** verrà studiata in presenza di un catalizzatore acido. In questo caso verranno testati catalizzatori sia omogeni che eterogenei e quindi facilmente recuperabili quali Amberlyst-15, puroliti, zeoliti e idrotalici (catalizzatori anfoteri). L'ottimizzazione del processo sintetico (catalizzatore, tempo, temperatura, solvente, etc) in questo caso è stata condotta impiegando il DEC come reagente e solvente *Green* dapprima su piccola scala e poi su quantità maggiori per ottenere il dietil isosorbitolo (**DEI**). Ottimizzate le condizioni di reazione infine diversi dialchil carbonati verranno testati per la preparazione di dialchil isosorbitoli. Infine, anche in questa seconda parte del progetto di tesi si intende studiare l'andamento di reazione relativo alla sintesi del **DMI** per poter confrontarlo con quello determinato in catalisi basica evidenziando eventuali similitudini e differenze.

3. Risultati e discussione

3.1 Metilazione dell'isosorbitolo promossa da una base organica azotata

3.1.1 Sintesi del dimetil isosorbitolo: ottimizzazione del processo sintetico

La reazione di sintesi del dimetil isosorbitolo (**DMI**) è stata precedentemente studiata dal gruppo di ricerca presso il quale è stato condotto il seguente studio di tesi e, come visto, sono stati testati catalizzatori sia omogenei, come il metossido di sodio (NaOMe), che eterogenei come l'idrotalcite KW2000. In questo progetto di tesi si è deciso di investigare la sintesi del **DMI** (Schema 3.1) impiegando il chimismo del DMC in combinazione con l'attività catalitica di una base azotata, quest'ultime infatti si sono dimostrate efficaci nel promuovere la reattività dei carbonati organici.



In prima istanza sono state testate diverse basi azotate nella reazione di metilazione dell'isosorbitolo (Tabella 3.1): le reazioni sono state condotte in autoclave a pressione autogena, alla temperatura di 200 °C per 12 ore in presenza di DMC impiegato come solvente e reagente (Paragrafo 1.2).

Tabella 3.1 Valutazione dell'attività catalitica di diverse basi azotate per la sintesi del **DMI**^a

#	Base	P bar	Selettività GC-MS %					
			MMI-1	DMI	MMI-2	MCI 1-2	MCFMI 1-2	DCI
1	-	15	1	1	1	30	31	35
2	Piridina	15	19	20	11	0	49	0
3	DBU	15	13	51	0	0	34	0
4	DABCO	15	8	54	0	0	38	0
5	TBD	15	5	78	0	0	17	0
6	NMPy	17	2	98	0	0	0	0
7	Et ₃ N	15	5	95	0	0	0	0
8	DMAP	13	6	94	0	0	0	0

^a Condizioni di reazione. isosorbitolo: DMC: Base azotata 1.0 g: 30 mL: - g (1.0: 50.0: 0.5 eq.mol); Conversione: 100%; Temperatura: 200 °C, Tempo: 12 ore

Un primo esperimento è stato condotto in assenza di catalizzatore (Tabella 3.1, #1); si è osservata una conversione pressoché quantitativa del reagente di partenza, tuttavia, il **DMI** è presente solo in tracce nella

miscela di reazione mentre i prodotti metossicarbonilati - **MCI 1-2**, **MCMI 1-2** e **DCI** - sono presenti in quantità maggiore. Nelle reazioni successive è stata aggiunta alla miscela una delle basi azotate selezionate per questo studio. Nel caso della piridina (Tabella 3.1, #2), la selettività verso il **DMI** è stata solamente del 20%; con DBU (Tabella 3.1, #3) e DABCO (Tabella 3.1, #4) invece la selettività verso il prodotto metilato è del 50%. Una maggiore quantità del prodotto desiderato è stata osservata impiegando come base azotata il TDB (Tabella 3.1, #5).

Organocatalizzatori che incorporano ammine alifatiche meno ingombrate stericamente come la trietilammina (Tabella 3.1, #7), la DMAP (Tabella 3.1, #8) e la *N*-metilpirrolidina – NMPy – (Tabella 3.1, #6) si sono dimostrati i più efficienti; in particolare la NMPy ha portato alla formazione del DMI con una selettività del 98%.

Tra le basi azotate selezionate la NMPy è stata quindi identificata come la migliore; le condizioni di reazione sono state quindi ottimizzate variando quantità di catalizzatore, temperatura e tempo di reazione. È inoltre interessante notare che l'attività del catalizzatore non sembra correlata alla sua basicità, il valore di pKa della NMPy (pKa = 18.42) è infatti inferiore a quello del TBD (pKa = 26.02) e del DBU (pKa = 24.31).

In uno studio successivo la reazione è testata diminuendo la quantità di NMPy impiegata (Tabella 3.2). La riduzione della quantità di *N*-metilpirrolidina ha determinato una minore selettività verso il prodotto desiderato (Tabella 3.2, #2-3); dimezzando ulteriormente la quantità di catalizzatore (Tabella 3.2, #4) si osserva una selettività verso il **DMI** del 67% e una quantità maggiore di prodotti metossicarbonil metil derivati **MCMI 1-2**. Si è quindi concluso che 0.5 eq. mol di base sia la quantità ottimale per la sintesi del **DMI** in queste condizioni di reazione.

Tabella 3.2 Ottimizzazione della reazione di metilazione dell'isosorbitolo: quantità di catalizzatore^a

#	NMP eq. mol	Selettività GC-MS%					
		MMI-1	DMI	MMI-2	MCI 1-2	MCMI 1-2	DCI
1	0.5	2	98	0	0	0	0
2	0.4	6	89	0	0	5	0
3	0.35	5	90	0	0	5	0
4	0.25	13	67	2	0	18	0

^a Condizioni di reazione. isosorbitolo: DMC: NMPy 1.0 g: 30 mL: - g (1.0: 50.0: - eq.mol); Conversione: 100%; Temperatura: 200 °C, Tempo: 12 ore; Pressione: 15 bar

Nelle reazioni successive è stata variata la temperatura di reazione. Una prima prova è stata condotta alla temperatura di 180 °C (Tabella 3.3, #1); via GC-MS si è osservata la totale conversione del substrato di partenza e una selettività verso il **DMI** dell'81%. Molto probabilmente anche temperature inferiori a 200 °C favoriscono la metilazione dell'isosorbitolo, tuttavia, richiedono un tempo di reazione maggiore. Al contrario la reazione condotta a 220 °C (Tabella 3.3, #3) ha portato all'eterificazione quantitativa dell'isosorbitolo anche quando il tempo di reazione viene dimezzato a sole 6 ore (Tabella 3.3, #4).

Tabella 3.3 Ottimizzazione della reazione di metilazione dell'isosorbitolo: temperatura^a

#	Temp	P	Selettività GC-MS%					
	°C		Bar	MMI-1	DMI	MMI-2	MCI1-2	MCM11-2
1	180	11	6	81	0	0	13	0
2	200	15	2	98	0	0	0	0
3	220	20	1	99	0	0	0	0
4 ^b	220	24	1	99	0	0	0	0

^a Condizioni di reazione. isosorbitolo: DMC: NMPy 1.0 g: 30 mL: 0.29 g (1.0: 50.0: 0.5 eq.mol); Conversione: 100%; Tempo: 12 ore; ^b Tempo: 6 ore.

Nonostante la conversione a 220 °C dopo 6 ore sia pressoché quantitativa si è deciso di continuare ad operare alla temperatura di 200 °C (Tabella 3.3, #2) per ovviare alla maggiore formazione di umine osservate nella reazione condotta a maggiore temperatura.

Nelle prove successive, è stato preso in esame il tempo di reazione (Tabella 3.4). Dopo 6 ore di reazione (Tabella 3.4, #1) la conversione dell'isosorbitolo è stata quantitativa e la selettività dell'85%; risultati simili si sono osservanti a 8 ore (Tabella 3.4, #2) mentre un lieve incremento di selettività è stato notato dopo 10 e 12 ore (Tabella 3.4, #3-4). In definitiva la reazione condotta a 12 ore è stata quella che ha portato al miglior risultato (Tabella 3.4, #4).

Studi preliminari sono stati condotti anche con quantità ridotte di DMC (12 eq. mol) in presenza di un co-solvente (Tabella 6.1 in Appendice). L'idea dietro questo studio è di ampliare lo scopo della reazione ad altri dialchil carbonati non disponibili in commercio che potrebbero essere impiegati solo come reagenti (anche se pur sempre impiegati in eccesso). Tuttavia, nessuno dei solventi selezionati (CH₃CN, Diossano, 2-MeTHF, GVL, Esano, CPME) è risultato altrettanto efficiente come il DMC.

Tabella 3.4 Ottimizzazione della reazione di metilazione dell'isosorbitolo: tempo^a

#	Tempo	P	Selettività GC-MS%					
	h		Bar	MMI-1	DMI	MMI-2	MCI1-2	MCM11-2
1	6	16	3	85	0	0	12	0
2	8	18	4	85	0	0	11	0
3	10	17	4	92	0	0	4	0
4	12	15	2	98	0	0	0	0

^a Condizioni di reazione. isosorbitolo: DMC: NMPy 1.0 g: 30 mL: 0.29 g (1.0: 50.0: 0.5 eq.mol); Conversione: 100%; Temp: 200 °C

Impiegando le condizioni di reazioni ottimali – quantità NMPy 0.5 eq. mol; temperatura 200 °C; tempo 12 ore – così determinate, sono state condotte delle prove preliminari di metilazione dell'isosorbitolo su scala maggiore (Tabella 3.5). Al fine di evitare l'impiego di una quantità eccessiva di solvente/reagente rispetto alla capienza dell'autoclave, la quantità di DMC è stata ridotta a 18 eq. mol (Tabella 3.5, #2-4). Le analisi via GC-MS delle relative miscele di reazioni ottenute impiegando 3, 5 e 10 grammi di isosorbitolo hanno dimostrato che le quantità di **DMI** ottenute (92-99%) non differiscono di molto da quelli delle esperienze

precedentemente condotte. In conclusione, le condizioni di reazione ricavate dagli studi condotti fino a questo momento, riassunte in Tabella 3.6, si sono dimostrate quelle ottimali anche su quantità maggiori.

Tabella 3.5 Ottimizzazione della reazione di metilazione dell'isosorbitolo: quantità di isosorbitolo^a

#	Isosorbitolo g	DMC eq.mol	P bar	Selettività GC-MS %					Resa isolata	
				MMI-1	DMI	MMI-2	MCI1-2	MCMI1-2	DCI	%
1	1	50	15	2	98	0	0	0	0	85 ^b
2	3	18	20	1	99	0	0	0	0	85 ^b
3	5	18	22	1	99	0	0	0	0	75 ^b
4	10	18	31	8	92	0	0	0	0	65 ^c

^a Condizioni di reazione. Quantità di NMPy: 0.5 eq.mol, Conv: 100%; T: 200 °C, t: 12 ore ^b Colonna cromatografica ^c Distillazione

In questo progetto di tesi è stato inoltre studiato il problema della purificazione del dimetil isosorbitolo dalla miscela di reazione. Il **DMI** ottenuto da reazioni su piccola scala (Tabella 3.5, #1-3) è stato recuperato mediante colonna cromatografica su gel di silice (Rf= 0.8; fase eluente etere:esano 7:3); per ridurre invece l'impiego di solventi organici nelle reazioni su scala maggiore (Tabella 3.5, #4) il **DMI** questo è stato isolato mediante distillazione a pressione ridotta (T(ext) = 110 °C, T(vapori) = 64 °C – 70 °C, P = 40 mbar) e la resa isolata è del 65%. In entrambi i casi il dimetil isosorbitolo si presenta come un liquido trasparente con sfumature giallo paglierino. La resa inferiore ottenuta tramite distillazione può essere attribuita alla perdita di prodotto nell'apparecchiatura; molto probabilmente eseguendo la distillazione su scala più ampia, questa metodologia di purificazione risulterà più efficiente.

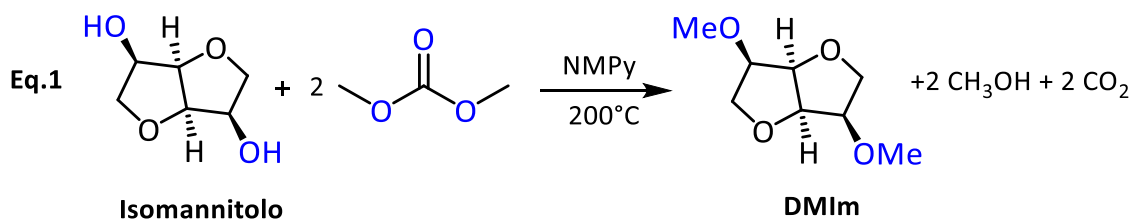
Tabella 3.6 Condizioni ottimali per la sintesi del dimetil isosorbitolo^a

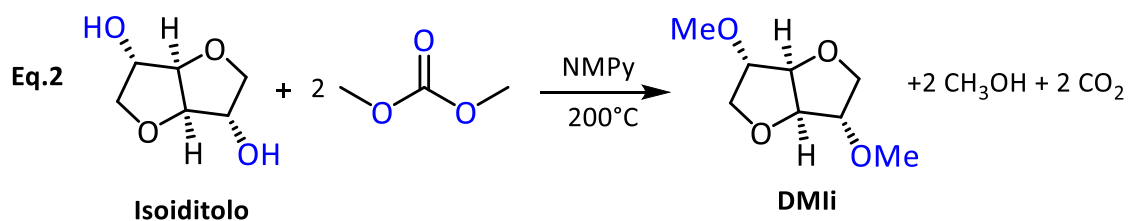
Reagenti			Condizioni di reazione		Resa Isolata (%)	
Isosorbitolo (eq.mol)	DMC (eq.mol)	NMPy (eq.mol)	Temp (°C)	Tempo (ore)	Colonna cromatografica	Distillazione
1.0	50.0	0.5	200	12	85	65

^a Reazione condotta in autoclave.

3.1.2 Metilazione degli epimeri: isoiditolo e isomannitolo

Le reazioni di metilazione dei due epimeri dell'isosorbitolo (Schema 3.2) sono state condotte adoperando le condizioni descritte in Tabella 3.6 – considerate come le condizioni di reazione ottimizzate.





Schema 3.2 Sintesi del dimetil isomannitolo (Eq.1) e dimetil isoiditolo (Eq.2)

Test iniziali sono stati condotti su un grammo dei due carboidrati ciclici: in entrambi i casi la conversione del substrato di partenza è stata quantitativa così come la selettività verso il dimetil isoiditolo - **DMli** (Tabella 3.7, #1) e quasi quantitativa verso il dimetil isomannitolo - **DMIm**: quest'ultima è del 94% (Tabella 3.7, #2).

Il dimetil isoiditolo è stato recuperato con una resa dell'34% (Tabella 3.7, #1) mediante colonna cromatografica su gel di silice ($R_f = 0.3$) la cui fase eluente è una miscela di etere/esano (1:1) e si presenta come un liquido trasparente con sfumature giallo paglierino. Il dimetil isomannitolo invece è stato isolato con una resa del 42% (Tabella 3.7, #2) a seguito di una colonna cromatografica su gel di silice ($R_f = 0.4$) la cui fase eluente è una miscela di etere/esano (6:4) ed è un solido di colore ambra. In seguito, le reazioni sono state condotte su quantità maggiori (Tabella 3.7, #3,4); il **DMli** e il **DMIm** sono stati recuperati mediante distillazione sottovuoto. I prodotti finali sono stati ottenuti in forma pura con rese simili a quelle osservate mediante colonna cromatografia che si sono rivelate però inferiori a quanto aspettato.

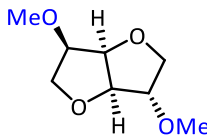
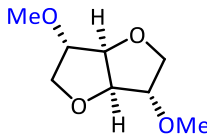
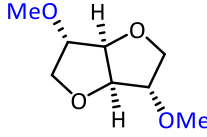
Tabella 3.7 Reazioni di metilazione dell'isoiditolo e isomannitolo^a

#	Reagente	Quantità g	P bar	MM ^b	Selettività GC-MS %				Resa isolata
					DM ^c	MC ^d	MCM ^e	DC ^f	%
1	Isoiditolo	1	14	0	100	0	0	0	34 ^g
2	Isomannitolo	1	14	6	94	0	0	0	42 ^g
3	Isoiditolo	5	20	0	100	0	0	0	36 ^h
4	Isomannitolo	5	16	5	95	0	0	0	38 ^h

^a Condizioni di reazione. Quantità di NMPy: 0.5 eq.mol; Conversione: 100%; Temperatura: 200 °C, Tempo: 12 ore, ^bMonometil derivato, ^cDimetil derivato, ^dMonometossicarbonil derivato, ^e Monometossicarbonil metil derivato, ^f Dimetossicarbonil derivato rispetto all'epimero di partenza; ^g Resa dopo colonna cromatografica ^h Resa dopo distillazione sottovuoto

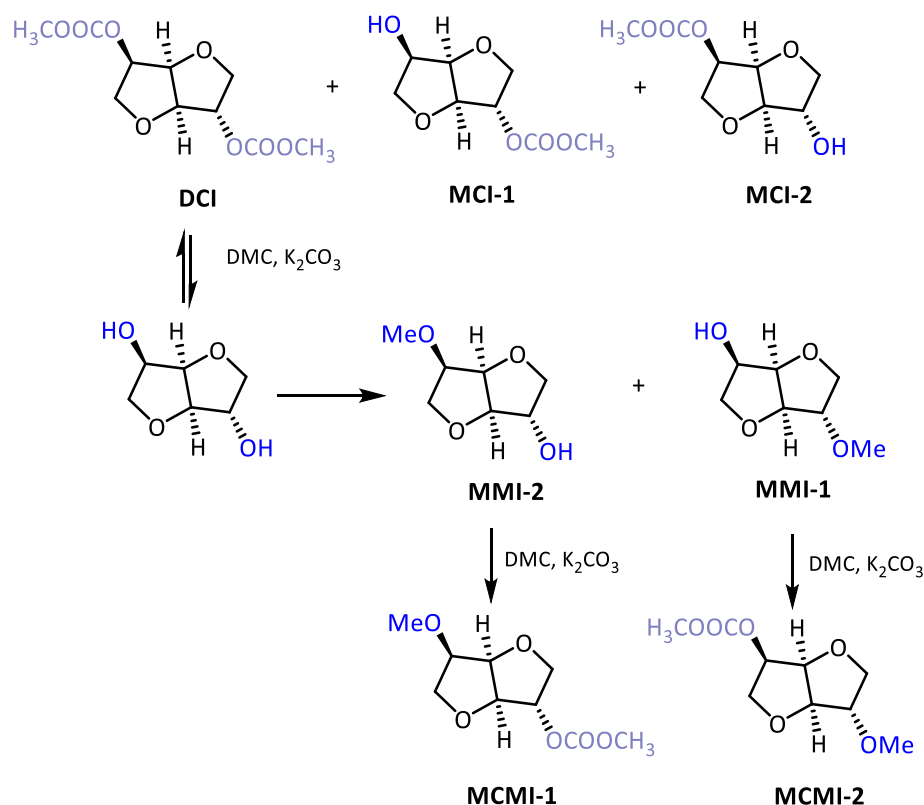
Va tuttavia sottolineato che il processo di distillazione del dimetil isomannitolo ($T_{\text{ext}} = 150$ °C, $T_{\text{vapori}} = 64$ °C – 70 °C, $p = 40$ mbar) è meno efficace rispetto a quello impiegato per recuperare il dimetil isoiditolo ($T_{\text{ext}} = 110$ °C, $T_{\text{vapori}} = 64$ °C – 70 °C, $p = 40$ mbar). Il **DMIm**, infatti, si presenta con un solido e di conseguenza quando i vapori raggiungono le zone fredde dell'apparato di distillazione tendono immediatamente a solidificare bloccando in questo modo il processo causando una significativa perdita del prodotto pulito.

Tabella 3.8 Principali caratteristiche chimico-fisiche dei tre epimeri

Epimero	Formula	Proprietà Chimico-Fisiche
Dimetil isosorbitolo		Stato: liquido Colore: trasparente MW: 174.19 g/mol bp: 236 – 240 °C a 760 mmHg
Dimetil isoiditolo		Stato: liquido Colore: trasparente MW: 174.19 g/mol bp: 236 – 240 °C a 760 mmHg
Dimetil isomannitolo		Stato: solido Colore: Ambra MW: 174.19 g/mol bp: 236 – 240 °C a 760 mmHg mp: 75 - 76 °C a 760 mmHg

3.1.3 Sintesi del dimetil isosorbitolo: intermedi di reazione

La metilazione dell'isosorbitolo mediante l'impiego di DMC può portare alla formazione di sette intermedi di reazione per la diversa configurazione e reattività dei due gruppi ossidrilici presenti. In questo progetto di tesi, per la prima volta, tutti e sette gli intermedi di reazione sono stati isolati attraverso un'opportuna strategia sintetica (Schema 3.3). Gli intermedi di reazione metilati e metossicarbonilati sono quindi stati caratterizzati tramite spettroscopia ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta (Appendice – 6.3 Spettri). La numerazione adottata per identificare i vari intermedi tiene conto del tempo di ritenzione osservato durante l'analisi Gas-Cromatografica delle miscele di reazione.



Schema 3.3 Reazioni di sintesi dei vari intermedi di reazione

Mediante la reazione di metossicarbonilazione dell'isosorbitolo è stato possibile sintetizzare il dimetossicarbonil isosorbitolo (**DCI**); questo è stato isolato come composto puro⁵⁹ tramite colonna cromatografica su gel di silice ($R_f = 0.5$) la cui fase eluente è una miscela di diclorometano/metanolo (99:1).

I due intermedi monometossicarbonilati (**MCI-1** e **MCI-2**) sono stati ottenuti per reazione dell'isosorbitolo con una soluzione diluita di DMC in acetonitrile in presenza di una quantità stechiometrica di K_2CO_3 . Successivamente i due composti sono stati separati tramite colonna cromatografica ($R_{f_{MCI-1}} = 0.3$, $R_{f_{MCI-2}} = 0.2$) la cui fase eluente è una miscela di esano/etilacetato (7:3).

I due derivati monometilati (**MMI-1** e **MMI-2**) sono stati isolati dalle miscele di reazione precedentemente condotte in questo progetto di tesi tramite colonna su gel di silice ($R_{f_{MMI-1}} = 0.5$, $R_{f_{MMI-2}} = 0.3$) la cui fase eluente è una miscela di diclorometano/metanolo (97:3).

Infine, sono stati sintetizzati gli ultimi due composti (**MCMI-1** e **MCMI-2**) attraverso una reazione di metossicarbonilazione impiegando come substrati di partenza i due monometil derivati **MMI 1-2** isolati in precedenza. I prodotti **MCMI-1** e **MCMI-2** sono stati recuperati in resa quantitativa senza necessità di ulteriore purificazione.



Figura 3.1 Da sinistra: MMI-1 (soluzione), DMI, MMI-2 (soluzione), MCI-1, MCI-2, MCMI-1 (soluzione), MCMI-2 (soluzione), DCI

Per confermare le strutture proposte gli spettri 1H NMR degli intermedi monometilati (**MMI-1** e **MMI-2**) e dei monometossicarbonil metil derivati (**MCMI-1** e **MCMI-2**) sono stati confrontati rispettivamente con quelli del dimetil isoiditolo e dimetil isomannitolo (Figura 3.2).

⁵⁹ F. Aricò, P. Tundo, *Beilstein J. Org.Chem.*, **2016**, *12*, 2256-2266

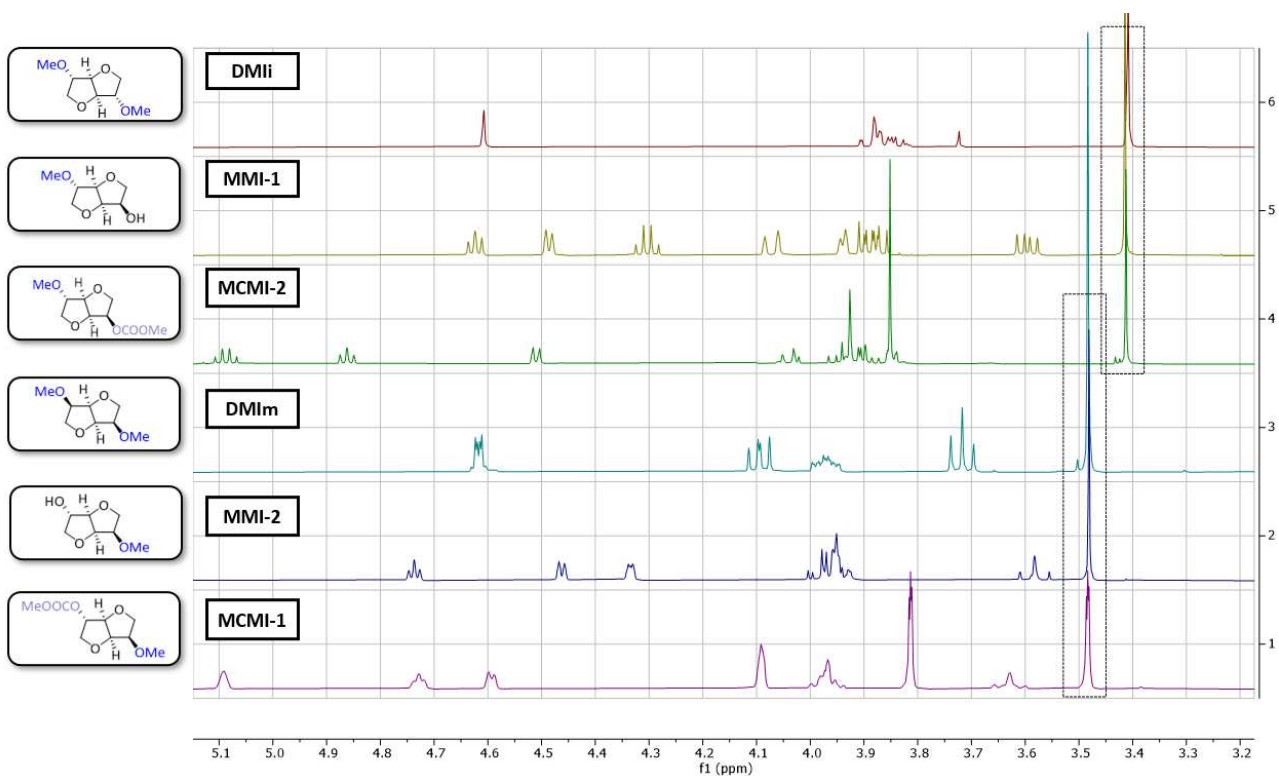


Figura 3.2 Confronto spettri ^1H NMR **MMI-1**, **MCMi-2** e **MMI-2**, **MCMi-1** con **DMii** e **DMIm**

Il segnale relativo al gruppo metilico del **MMI-1** e **MCMi-2** è perfettamente sovrapponibile con il picco osservato nello spettro del **DMii**; lo stesso è verificato con gli intermedi **MMI-2** e **MCMi-1** rispetto al **DMIm**. Nel caso di **MMI-1** e **MCMi-2** il metile quindi è in posizione *eso* mentre negli intermedi **MMI-2** e **MCMi-1** è in posizione *endo*.

Nel caso dei due intermedi monometossicarbonilati (**MCI-1** e **MCI-2**) il segnale relativo al metossicarbonile è stato confrontato con lo stesso nei monometossicarbonil metil derivati (**MCMi-1** e **MCMi-2**) – Figura 3.3. La sovrapposizione di questi segnali conferma che nell'intermedio **MCI-1** il gruppo metossicarbonile si trova in posizione *eso* mentre è in posizione *endo* nell'intermedio **MCI-2**.

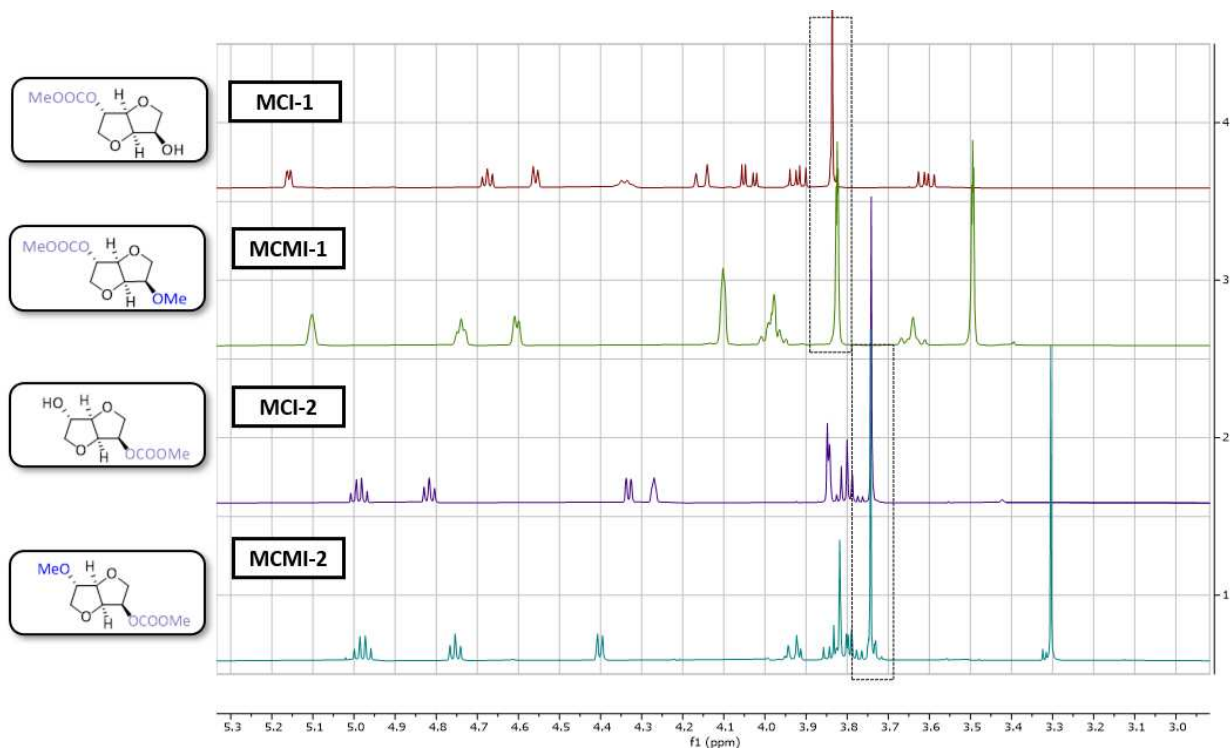


Figura 3.3 Confronto spettri ^1H NMR MCI-1, MCMI-2 e MCI-2, MCMI-2

L'isolamento e la corretta identificazione dei vari intermedi di reazione che si formano durante la metilazione dell'isosorbitolo hanno permesso di ottenere maggiori informazioni sull'andamento della reazione (Paragrafo 3.1.4).

3.1.4 Sintesi del dimetil isosorbitolo: andamento di reazione.

La peculiare struttura a V (*V-Shaped*) assieme alla configurazione dei due gruppi idrossili in posizione β rispetto agli ossigeni dei due anelli tetraidrofuranici, conferiscono all'isosorbitolo una reattività particolare e unica. Come riportato nel paragrafo 1.3.2, i due -OH pur essendo degli alcoli secondari, vengono facilmente metilati, ed in maniera quantitativa. In considerazione di tutti questi aspetti nonché della doppia reattività del DMC come elettrofilo, non deve stupire la complessità della reazione di eterificazione dell'isosorbitolo e la formazione di otto possibili prodotti di reazione (Figura 1.12).

Per ottenere ulteriori informazioni in merito all'insolita reattività del substrato di partenza è stato studiato l'andamento della reazione e i dati ricavati mediante analisi GC-MS (Tabella 6.2 – in appendice) sono stati elaborati e riportati in un grafico selettività percentuale verso i prodotti – asse delle ordinate – contro tempo – asse delle ascisse (Grafico 3.1). Sull'asse delle ordinate è inoltre riportata, sempre in forma percentuale, la quantità di isosorbitolo ancora presente nella miscela di reazione. Diversi esperimenti sono stati condotti nelle migliori condizioni di reazione trovate (Tabella 3.6) e monitorati nel tempo (0-12 ore). Il tempo di reazione zero è stato convenzionalmente fissato quando l'autoclave raggiunge la temperatura di 200 °C. Tuttavia, poiché l'isosorbitolo ha dimostrato di reagire con il DMC anche a temperature più basse, sono stati condotti tre esperimenti aggiuntivi riscaldando la miscela a 140, 160 e 180 °C. Queste

temperature sono state raggiunte a 30, 20 e 10 minuti prima del tempo zero di reazione e sono riportate nel grafico 3.1 con valori negativi (-0.50, -0.33 e -0.16 ore, rispettivamente). Tutti gli esperimenti sono stati condotti separatamente anziché eseguire il campionamento in un singolo studio e ciascuna reazione è stata ripetuta due volte per confermare l'affidabilità dei risultati.

Da quanto osservato, la conversione dell'isosorbitolo è molto veloce e pressoché quantitativa già prima di raggiungere i 200 °C. La maggior selettività verso i composti carbonati conferma che il DMC a basse temperature si comporta da agente metossicarbonilante nei confronti del nucleofilo di partenza.

Al raggiungimento dei 200 °C la selettività verso il dimetil isosorbitolo è del 15%, mentre i due intermedi mono metilati sono presenti in maggiore quantità; gli unici intermedi carbonati ancora presenti all'interno dell'autoclave sono di due **MCM1 1-2**. I valori relativi ai vari intermedi, registrati allo scorrere del tempo, presentano il classico andamento gaussiano.

Dopo 8 ore di reazione è stata osservata la presenza solamente degli intermedi metilati infine, nelle ultime 4 ore della reazione (8-12 h), la selettività verso il **DMI** raggiunge lentamente le alte rese registrati negli studi condotti in precedenza.

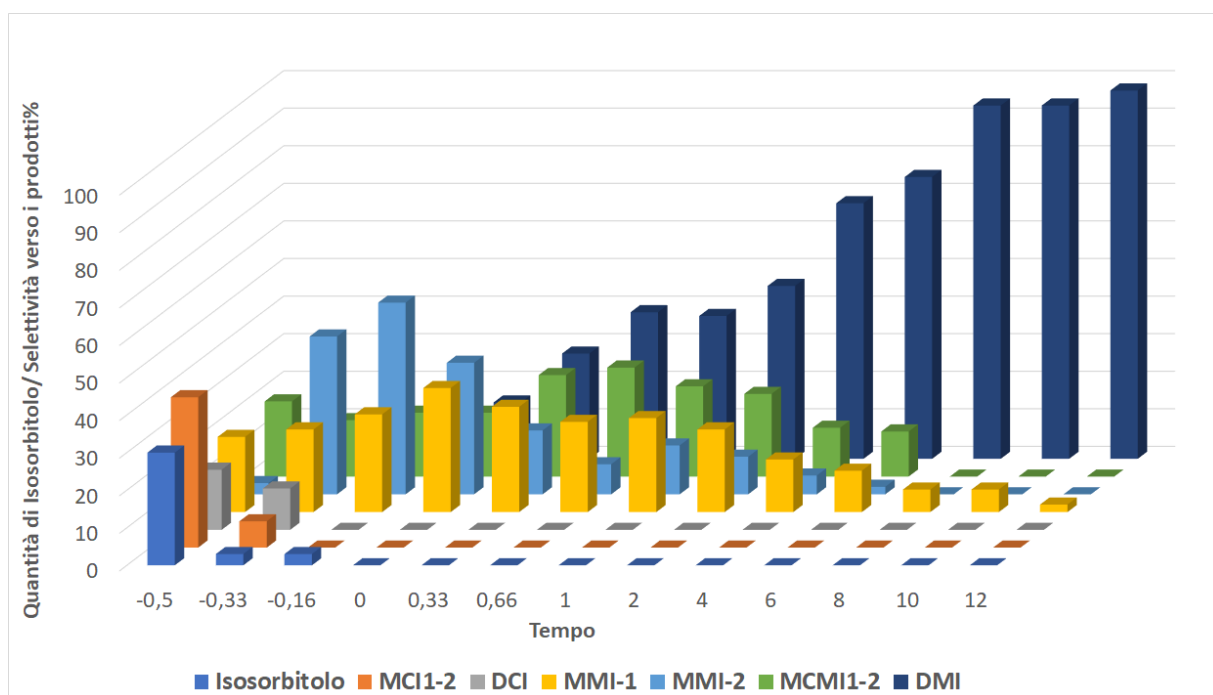
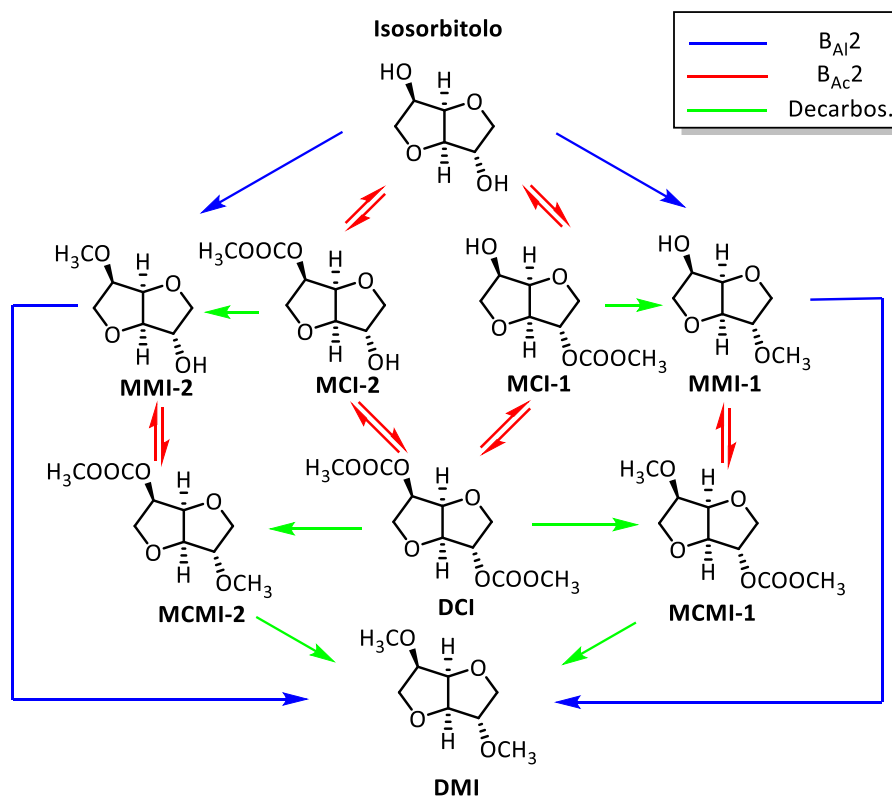


Grafico 3.1 Andamento di reazione - Formazione del **DMI** nel tempo in catalisi basica

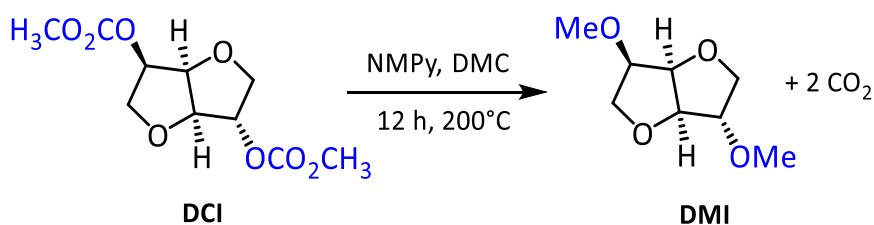
È interessante notare che l'intermedio **MMI-2** si è formato in quantità maggiore e più rapidamente dell'**MMI-1** probabilmente a fronte della maggiore reattività dell'ossidrilile *endo* verso la reazione di metilazione. **MMI-2** oltre ad essere presente in maggiore quantità nelle prime ore di reazione è anche quello più reattivo, nella miscela studiata dopo 8 ore non è più presente a differenza del **MMI-1** che è ancora presente in tracce dopo 12 ore.

In base a questi dati e al decorso di reazione osservato è possibile ipotizzare la coesistenza di tre diverse reazioni: la metossicarbonilazione tramite un meccanismo di tipo B_{AC}2, la metilazione tramite meccanismo B_{AI}2 e decarbossilazione. Pertanto, la formazione dei derivati metilati dell'isosorbitolo (**MMI 1-2** e **DMI**) può avvenire tramite reazione di metilazione diretta mediante meccanismo B_{AI}2 o per decarbossilazione di monomeri metossicarbonilati (**MCI1-2**, **MCM11-2** e **DCI**) – Schema 3.4. In letteratura, la decarbossilazione dei DACs è stata ampiamente riportata come via percorribile per ottenere DACs simmetrici e asimmetrici, tuttavia richiede temperature elevate e la presenza di un opportuno catalizzatore.⁶⁰



Schema 3.4 Possibili andamenti di reazioni

Per confermare l'incidenza della reazione della decarbossilazione sull'andamento della reazione sono state condotte quindi alcune reazioni a partire dal dimetossicarbonil isosorbitolo - **DCI** (Schema 3.5).



Schema 3.5 Reazione di decarbossilazione del **DCI**

In un primo momento il **DCI**, precedentemente sintetizzato, è stato posto a reagire con NMPy in DMC (Tabella 3.9, #1); le analisi GC-MS del grezzo di reazione hanno evidenziato una totale conversione del reagente di partenza ed una selettività dell'86% verso il dimetil isosorbitolo.

⁶⁰ P. Tundo, F. Arico, A. E. Rosamilia and S. Memoli, *Green Chem.*, 2008, **10**, 1182.

Tabella 3.9 Reazione di decarbossilazione del **DCI** in catalisi basica^a

#	Solvente ^b	P	Conv	Selettività GC-MS %				
				Bar	%	MMI-1	DMI	MMI-2
1	DMC	20	100	6	86	0	0	8
2	2-MeTHF	15	100	23	6	67	4	0
3	Esano	16	3	100	0	0	0	0
4	Acetonitrile	16	100	35	4	59	0	0
5	CPME	6	100	36	5	59	0	0

^a Condizioni di reazione. Quantità di DCI: Solvente: NMPy 1.8 g: 30 mL: 0.29 g (1.0: - : 0.5 eq.mol), Temperatura:200 °C, Tempo: 12 ore; ^b Tutte le reazioni sono state condotte con 30 mL di solvente

Da quanto osservato in questa prima reazione, è stato deciso di condurre diversi esperimenti, monitorando nel tempo (0-12 ore) la conversione del **DCI** nel prodotto desiderato (**DMI**). I dati ricavati mediante analisi GC-MS (Tabella 6.3 - in appendice) sono poi stati elaborati e riportati in un grafico, selettività percentuale verso i prodotti – asse delle ordinate – contro tempo – asse delle ascisse (Grafico 3.2). Sull’asse delle ordinate è inoltre riportata, sempre in forma percentuale, la quantità di dimetossicarbonil isosorbitolo ancora presente nella miscela di reazione. Il tempo di reazione zero è stato convenzionalmente fissato quando l'autoclave ha raggiunto la temperatura di 200 ° C.

Tuttavia, anche in questo caso, il **DCI** ha già iniziato a convertirsi a temperature più basse per cui sono stati condotti tre esperimenti aggiuntivi riscaldando la miscela a 140, 160 e 180 ° C. Queste temperature sono state raggiunte a 30, 20 e 10 minuti prima del tempo zero di reazione e sono riportate con valori negativi (-0,50, -0,33 e -0,16 ore, rispettivamente); inoltre tutti gli esperimenti sono stati condotti separatamente anziché eseguire il campionamento in un singolo studio.

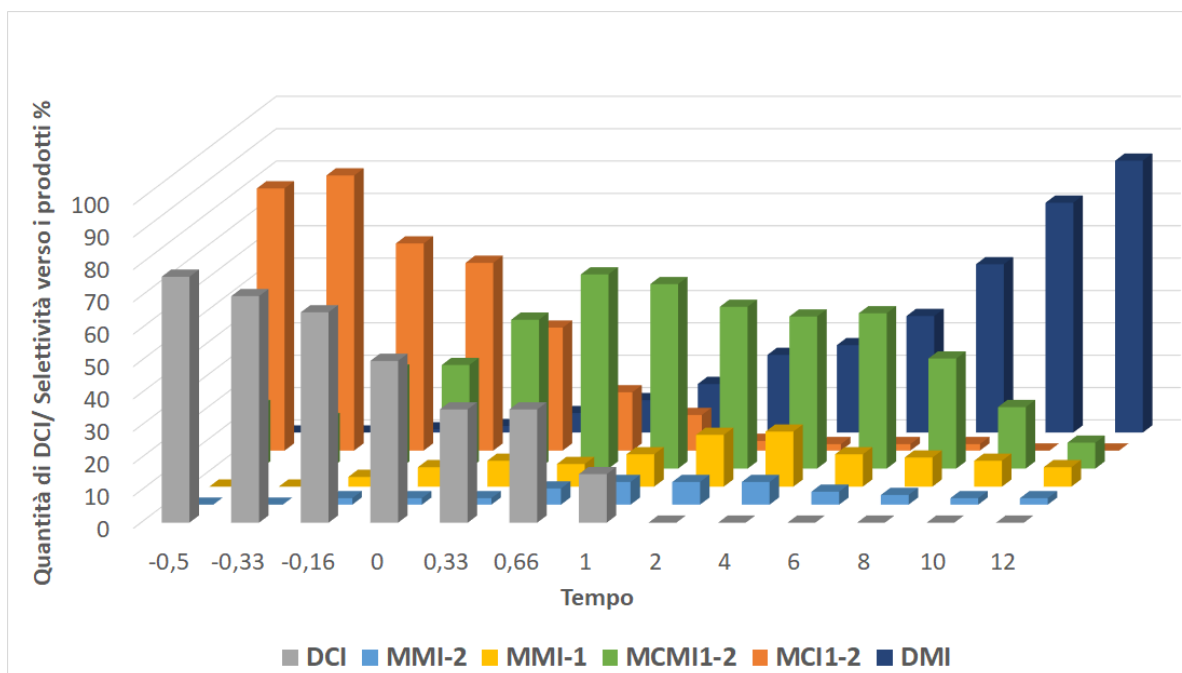


Grafico 3.2 Andamento di reazione - Decarbossilazione del DC

Confrontando la conversione dell'isosorbitolo (Grafico 3.1) e del dimetossicarbonil isosorbitolo (Grafico 3.2) si evince che il primo si converte molto più velocemente del secondo in quanto la totale conversione del **DCI** si osserva dopo un'ora di reazione a 200 °C.

A temperature inferiori ai 200 °C gli intermedi monometossicarbonil derivati (**MCI1-2**) e monometossicarbonil metil derivati (**MCM11-2**) sono presenti in grande quantità mentre gli intermedi metilati sono presenti solo in tracce. È interessante notare la presenza degli intermedi **MCI1-2** che sono inizialmente presenti in maggiore quantità rispetto ai monometossicarbonil metil derivati (**MCM11-2**) e agli intermedi metilati. Questo può essere attribuito alla natura termodinamica della transcarbonatazione nonché alla eventuale presenza di piccole quantità di acqua nei reagenti o nel dimetilcarbonato.

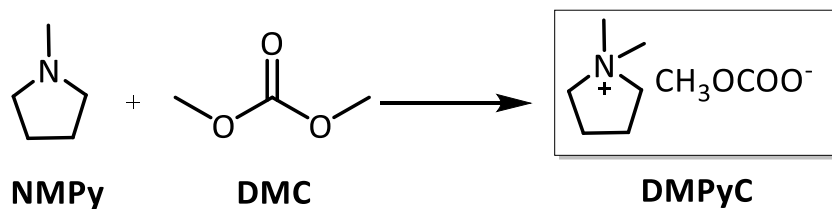
Per tutta la reazione i composti monometilati sono presenti solo in tracce, mentre i monometossicarbonil metil derivati (**MCM11-2**) presentano il tipico andamento gaussiano.

Sebbene l'andamento di reazione osservato sembri suggerire che la decarbossilazione del **DCI** sia una componente fondamentale nella formazione di **DMI**, non si può escludere che il dimetil isosorbitolo si sia formato tramite la reazione di equilibrio di $B_{Ac}2$ seguita dalla metilazione diretta di $B_{Al}2$ dei gruppi idrossilici. In questa prospettiva, la decarbossilazione del **DCI** è stata testata senza DMC; al suo posto sono stati impiegati diversi solventi organici quali: 2-MeTHF (Tabella 3.9, #2), esano (Tabella 3.9, #3), acetonitrile (Tabella 3.9, #4) e CPME (Tabella 3.9, #5). In tutti gli esperimenti condotti si ha la totale conversione del dimetossicarbonil isosorbitolo; fa eccezione il caso dell'esano, solvente apolare, in cui la reazione non ha luogo probabilmente a causa di problemi di solubilità.

Quanto osservato sebbene sembri confermare che la decarbossilazione del **DCI** sia una delle tre reazioni che portano alla sintesi del dimetil isosorbitolo, non spiega la presenza maggioritaria dei monometil derivati; il **DMI** è infatti presente solo in tracce in tutti gli esperimenti condotti. Si potrebbe ipotizzare che la presenza di una piccola quantità di acqua (o metanolo) nel catalizzatore o nel solvente possa portare ad una reazione di idrolisi con la formazione degli intermedi monometilati (**MMI-1 e MMI-2**) e monometossicarbonilati (**MCI 1-2**). Per comprendere meglio questi risultati, è stato necessario indagare il ruolo dell'*N*-metilpirrolidina (NMPy) nella sintesi della **DMI**.

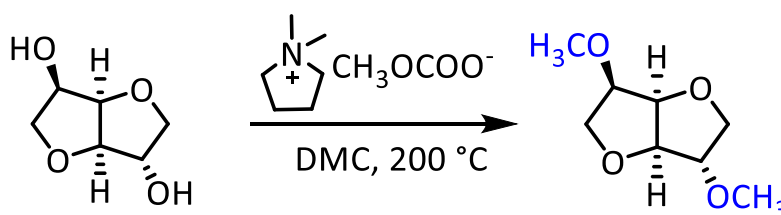
3.1.5 Sintesi del dimetil isosorbitolo: il ruolo del catalizzatore

L'impiego del DMC in largo eccesso come reagente e solvente della reazione, la presenza dell'atomo di azoto all'interno dell'anello pirrolidinico e le condizioni di reazione (alta temperatura e alta pressione) descritte in Tabella 3.6, ci hanno portato ad ipotizzare che anche il catalizzatore possa subire una reazione di metilazione con la conseguente formazione di un sale d'ammonio quaternario *N,N*-dimetilpirrolidinio metilcarbonato - **DMPyC** (Schema 3.6). Per avvalorare questa ipotesi sono stati compiuti diversi esperimenti qui di seguito riportati.



Schema 3.6 Metilazione dell'*N*-metilpirrolidina

In un primo momento il sale d'ammonio ipotizzato è stato sintetizzato seguendo una procedura riportata in letteratura.⁶¹ Il sale così ottenuto, fortemente igroscopico, è stato posto a reagire con l'isosorbitolo in autoclave (Schema 3.7) nelle condizioni ottimizzate riportate in Tabella 3.6. Le analisi GC-MS del grezzo di reazione sono in linea con quanto osservato negli studi precedenti: si osserva infatti una conversione quantitativa del reagente di partenza e una selettività del 94% verso il dimetil isosorbitolo.



Schema 3.7 Eterificazione dell'isosorbitolo catalizzata da DMPyC

I risultati ottenuti in questo primo esperimento sembrano indicare che l'*N*-metilpirrolidina subisca anch'essa una reazione di metilazione e che all'interno dell'autoclave si abbia la formazione di un sale d'ammonio quaternario; per confermare questa ipotesi, si è investigato la formazione del sale di pirrolidinio nelle nostre condizioni di reazione in assenza di isosorbitolo.

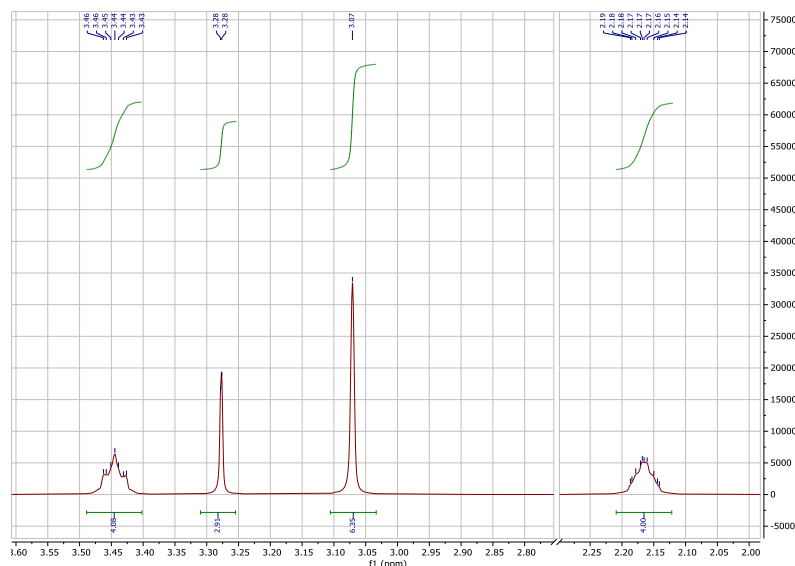


Figura 3.4 Spettro ¹H NMR dell'*N,N*-dimetilpirrolidinio metilcarbonato

In questo caso l'*N*-metilpirrolidina e il DMC sono stati posti a reagire in autoclave alla temperatura di 200 °C per 12 ore; raffreddata la soluzione ed eliminato il solvente in eccesso è stato recuperato un solido bianco.

⁶¹ C. Chiappe, A. Sanzone, P.J. Dyson, *GreenChem*, **2011**, *13*, 1437-1441

L'analisi ^1H NMR (Figura 3.5, #2) presenta tuttavia un unico segnale a 3.15 ppm mentre i segnali dell'*N,N*-dimetilpirrolidinio metilcarbonato (Figura 3.5, #1) sono completamente assenti; risultati simili sono stati osservati a temperature inferiori quali 180 °C (Figura 3.5, #3) e 160 °C (Figura 3.5, #4). Tuttavia, quando la reazione è stata condotta a 140 °C, il solido recuperato presenta, all'analisi spettroscopia NMR, (Figura 3.5, #5) gli stessi segnali del composto di riferimento, confermandone la presenza.

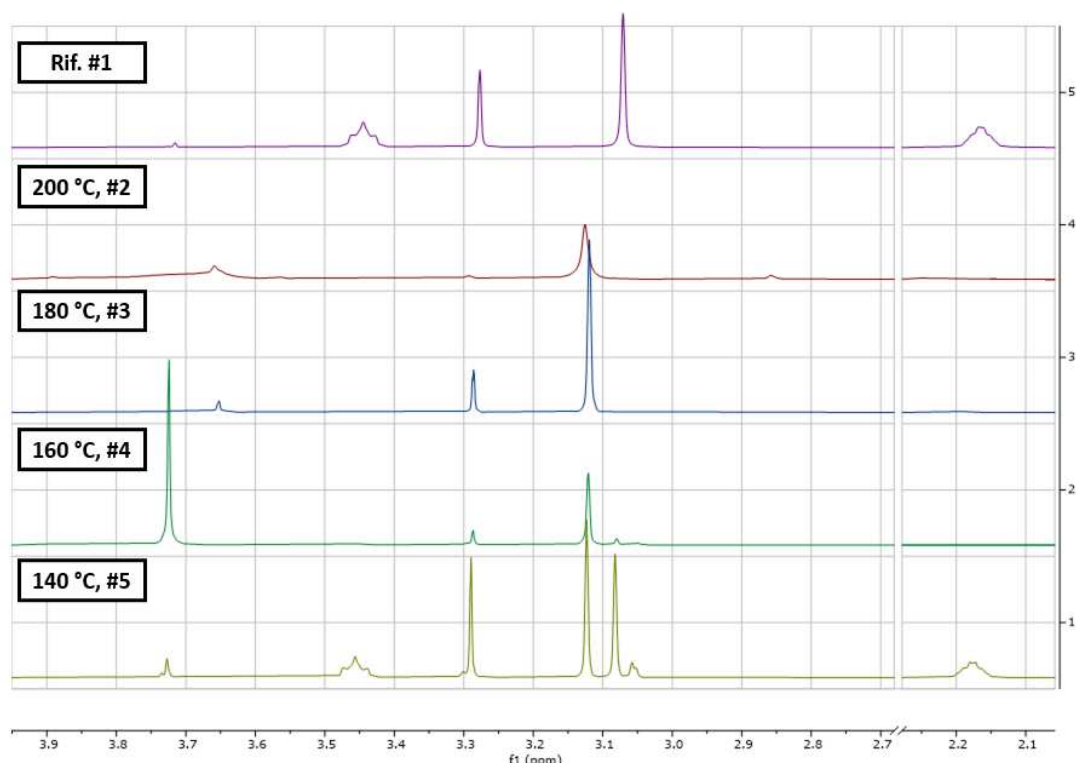


Figura 3.5 Spettri ^1H NMR dell'*N,N*-dimetilpirrolidinio metilcarbonato a T differenti

Con i dati ottenuti è stata quindi confermata la presenza del sale di pirrolidinio **DMPyC** nella miscela della reazione sebbene questo composto si degradi a temperature superiori di 140 °C. A conferma di quanto ipotizzato, sono state condotte una serie di analisi termogravimetriche mediante l'utilizzo di un calorimetro a scansione differenziale (DSC). I grafici ottenuti tramite analisi calorimetrica DSC sono quindi riportati in un unico grafico in Figura 3.6.

La curva di colore blu rappresenta la variazione del flusso di calore dell'*N,N*-dimetilpirrolidinio metilcarbonato rispetto al campione di riferimento; i valori negativi indicano sottrazione di calore dall'ambiente circostante e di conseguenza il processo osservato è endotermico. Il picco a temperatura attorno ai 100 °C rappresenta il processo di evaporazione dell'acqua contenuta nel composto che, come precedentemente riportato, è fortemente igroscopico. Tuttavia, il picco di maggiore interesse è quello compreso tra i 150 °C e i 250 °C relativo al passaggio dallo stato solido a quello liquido. Dall'intersezione delle due rette – la verde rappresenta la linea di base, mentre la rossa è relativa alla curva del cambiamento di fase – è stato possibile di determinare la temperatura di fusione del liquido ionico in questione: 160.2 °C.

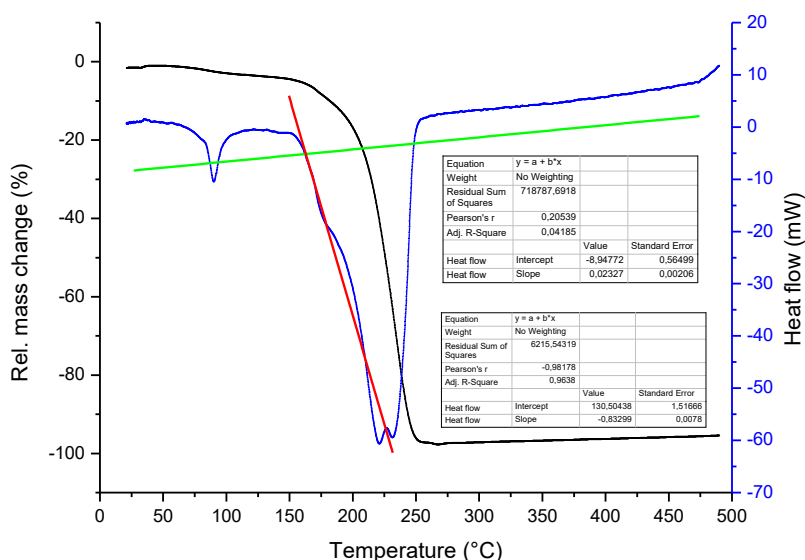


Figura 3.6 Tracciato DSC dell'*N,N*-dimetilpirrolidinio metilcarbonato

La curva di colore nero invece descrive la variazione percentuale della massa del campione in relazione all'aumento di temperatura: man mano che questa aumenta si ha una repentina perdita di peso. Nel nostro caso specifico, il **DMPyC** inizia lentamente a perdere peso in un range compreso tra i 150 °C e i 160 °C per poi deteriorarsi completamente a temperature superiori ai 250 °C. L'analisi termogravimetrica ha quindi confermato quanto osservato tramite spettroscopia ¹HNMR: all'interno del nostro ambiente di reazione si ha la metilazione dell'*N*-metilpirrolidina, la formazione del sale d'ammonio quaternario e la sua successiva lenta degradazione.

Ulteriori analisi sono state condotte per capire cosa accade al catalizzatore nel corso delle 12 ore di reazione prima della sua scomparsa dall'ambiente di reazione. La miscela ottenuta dalla reazione tra NMPy e DMC è stata quindi analizzata mediante uno spettrometro di massa ad alta risoluzione equipaggiato con una sorgente di tipo ESI (Electrospray), il cromatogramma e l'analisi dei vari frammenti osservati sono riportati in Figura 3.7.

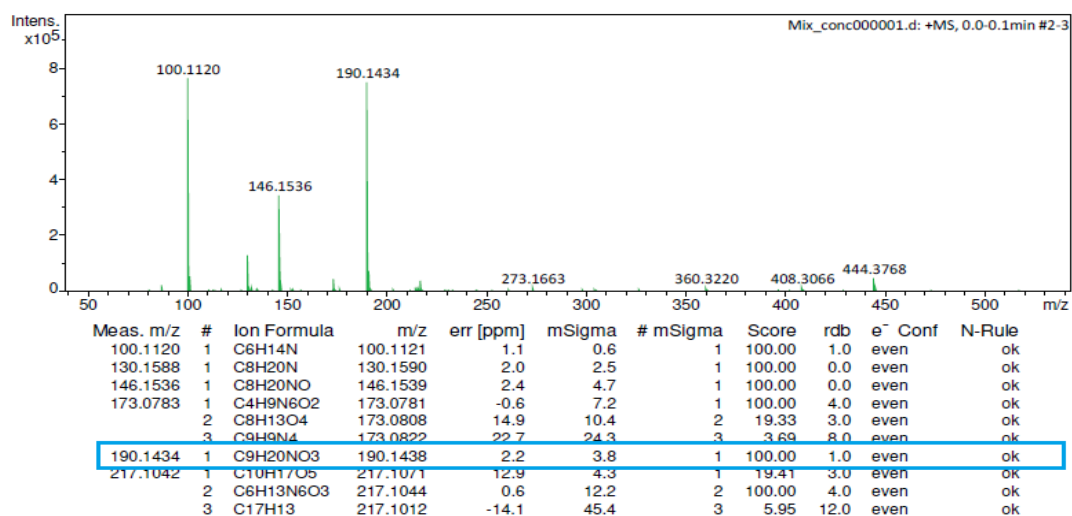
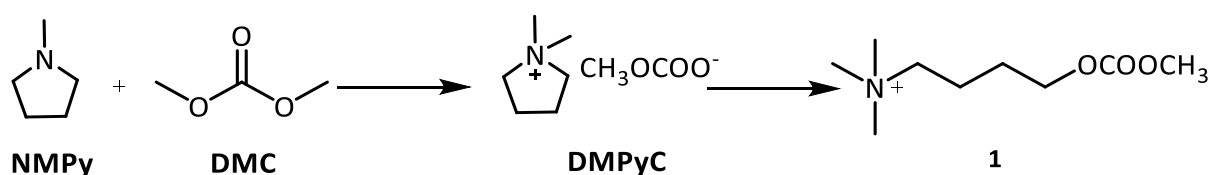


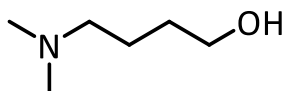
Figura 3.7 Analisi Masa Esatta

Il picco di maggiore interesse tra quelli rilevati è relativo al composto con peso molecolare 190.1434 e formula bruta $C_9H_{20}NO_3$. L'ipotesi più plausibile, tenendo in considerazione quanto ricavato dall'analisi spettroscopica, è che in un primo momento si formi l'*N,N*-dimetilpirrolidinio metilcarbonato (**DMPyC**), il quale con l'aumentare della temperatura vada incontro ad una apertura di anello con la formazione di una specie lineare che poi viene metilata per formare l'*N,N,N*-trimetilbutil-1-ammino-4-metossicarbonato **1** (Schema 3.8, #1). Questo composto ha infatti formula bruta $C_9H_{20}NO_3$; inoltre, la formazione di composti di simile struttura è stata precedentemente riportata in letteratura a fronte di studi condotti su sali di pirrolidinio e la loro stabilità in ambiente basico.⁶² Nel nostro caso la base che porta all'apertura dello ione pirrolidinio può essere sia lo ione metossicarbonilato che lo ione metossido derivato dalla sua decomposizione.



Schema 3.8 Conversione della specie catalitica

Per quanto riguarda l'ipotesi che il **DMPyC** possa incorrere nell'apertura di anello la reazione di metilazione dell'isosorbitolo è stata condotta, nelle stesse condizioni descritte in tabella 3.6, impiegando come catalizzatore il 4-dimetilamminobutanolo (Figura 3.8)

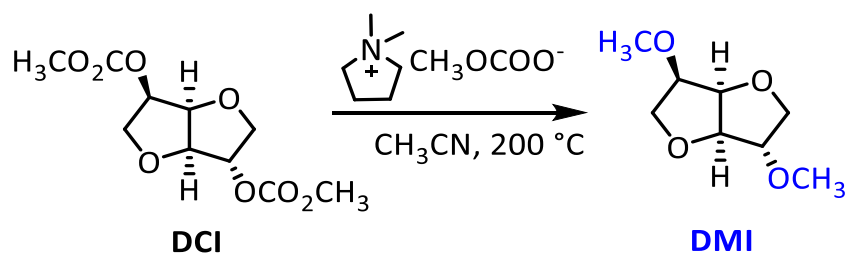


1Figura 3.8 4-dimetilamminobutanolo

Le analisi GC-MS del grezzo di reazione, mediante l'impiego di **1** come catalizzatore, sono concordi con quelle precedentemente riportate (Conversione quantitativa dell'isosorbitolo e Selettività del 96% verso il **DMI**) a conferma di quanto fino ad ora ipotizzato.

Per concludere lo studio del catalizzatore il **DMPyC** è stato inoltre impiegato come catalizzatore in una reazione di decarbossilazione del **DCI** (Schema 3.9) usando l'acetonitrile come solvente. Analisi via GC-MS della miscela di reazione mostrano una conversione del 100% del **DCI** e una selettività verso il **DMI** del 45 %; **MMI-1** e **MMI-2** sono presenti al 46% e 9% rispettivamente.

⁶² F. Gu, H. Dong, Y. Li, Z. Sun, and F. Yan, *Macromolecules*, 2014, **47**, 6740–6747.



Schema 3.9 Decarbossilazione del **DCI** catalizzata da **DMPyC**

Questo risultato spiega quanto osservato in Tabella 3.9: in assenza di DMC, l’NMPy reagisce prima con **DCI** per formare il sale d’ammonio che poi decarbossilerà le frazioni metossicarbonato residue dando principalmente derivati **MMI**. La reazione condotta in presenza del **DMPyC** non solo conferma ulteriormente che la decarbossilazione è una delle reazioni che portano alla formazione del **DMI**, ma sottolinea anche che le specie catalitiche più attive sono sali di ammonio quaternari. Il fatto che la decarbossilazione del **DCI** non sia quantitativa in presenza di **DMPyC** può essere attribuito alla complessità del meccanismo di reazione globale dove, molto probabilmente, questa reazione contribuisce solo in parte alla formazione di **DMI** che è supportata anche dalla metilazione diretta tramite meccanismo B_{A12} . Infine, questo risultato spiega anche perché basi più forti quali DBU e TBD siano meno efficienti del NMPy nel catalizzare la metilazione dell’isosorbitolo. Infatti, molto probabilmente il fattore discriminante nell’efficienza del catalizzatore non è la basicità bensì la nucleofilicità necessaria per la formazione del sale di ammonio quaternario, il vero catalizzatore della reazione.

Gli studi condotti fino a questo momento sembrano indicare che il **DMPyC**, o l’eventuale sale di ammonio quaternario che si forma dalla sua apertura, siano le due specie catalitiche nella eterificazione dell’isosorbitolo. Partendo da questa ipotesi e dai risultati ottenuti durante questo studio è stato ipotizzato un meccanismo di reazione per ognuna delle reazioni che prendono parte alla formazione del **DMI**: i) la metilazione via B_{A12} ; ii) la metossicarbonilazione via B_{Ac2} e iii) la decarbossilazione. La Figura 3.9 riporta i relativi possibili meccanismi di reazioni considerando come catalizzatore un generico sale di ammonio quaternario.

Probabilmente nelle **reazioni di metossicarbonilazione e di metilazione** c’è un effetto di cooperazione della specie cationica (attivazione del DMC) e anionica (attivazione dell’isosorbitolo) nell’attivare l’isosorbitolo e il dimetil carbonato. Un meccanismo simile è già stato suggerito in letteratura per la carbossimetilazione dell’isosorbitolo catalizzata da DABCO.⁶³

Per quanto riguarda la **reazione di decarbossilazione**, si può presumere la formazione un tipico intermedio a quattro membri con conseguente eliminazione di CO_2 già riportato nei processi di pirolisi dei DACs.⁶⁴

⁶³ José R. Ochoa-Gómez, L. Lorenzo-Ibarreta, C. Diñeiro-García and O. Gómez-Jiménez-Aberasturi, *RSC Adv.*, 2020, **10**, 18728-18739

⁶⁴ P. Tundo, F. Arico, A. E. Rosamilia, S. Memoli, *Green Chem.*, 2008, **10**, 1182

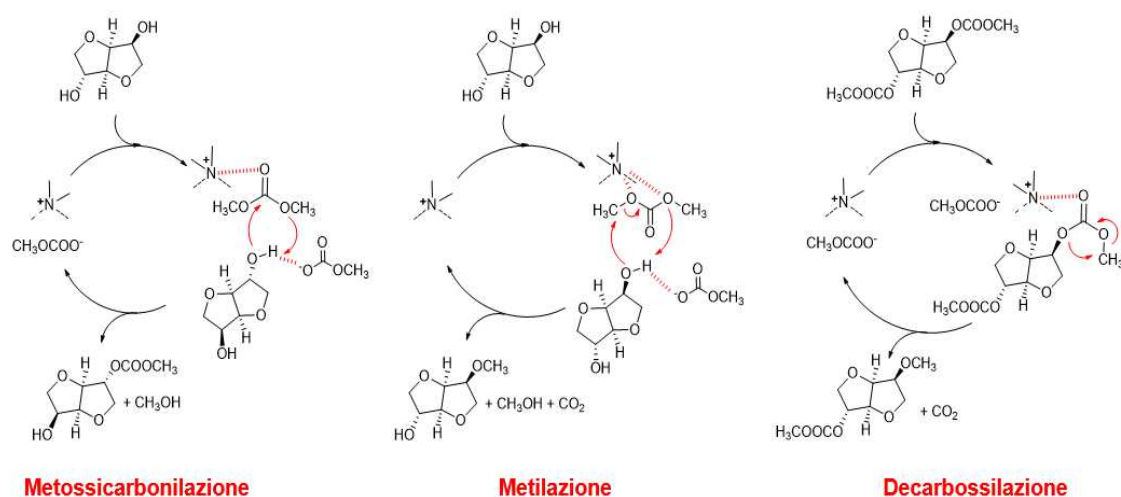
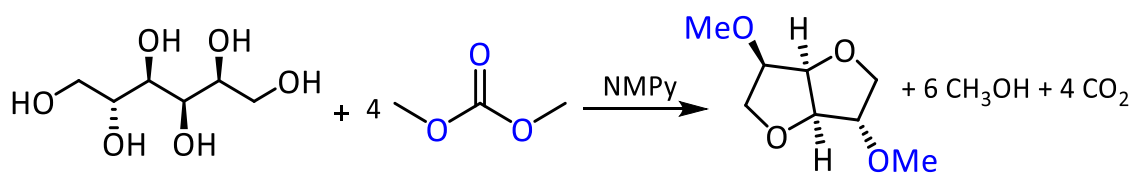


Figura 3.9 Possibili meccanismi di metossicarbonilazione, metilazione e decarbossilazione dell'Isosorbitolo e dei suoi derivati.

3.1.6 Sintesi del dimetil isosorbitolo: reazione *One-pot*

La reazione *One-pot* per la sintesi del dimetil isosorbitolo a partire dal D-sorbitolo è stata già studiata dal gruppo di ricerca nel quale è stato svolto questo progetto di tesi e discussa nel paragrafo 1.3.4. Impiegando le stesse condizioni di reazione già ottimizzate, è stata testata la reattività dell'NMPy verso questo processo sintetico (Schema 3.10), nello specifico si è impiegato:

- Come rapporto molare DMC: Base: D-sorbitolo 50.0: 1.0: 1.0 eq. mol
- Temperatura di reazione: 90 °C per 48 ore quindi 200 °C per 24 ore.



Schema 3.10 Sintesi *one-pot* del DMI

Le analisi GC-MS del grezzo di reazione hanno evidenziato la totale conversione del D-sorbitolo e una selettività del 100% verso il DMI (Tabella 3.10, #1). L'*N*-metilpirrolidina svolge la sua azione catalitica sia per la reazione di doppia ciclizzazione che per la successiva metilazione dell'isosorbitolo formatosi *in situ*; inoltre non è stato osservato alcun prodotto di epimerizzazione invece presenti quando la reazione è stata condotta in studi precedenti con TBD (Tabella 3.10, #3). Il **DMI** è stato isolato come puro con una resa dell'53 % mediante una colonna cromatografica su gel di silice ($R_f = 0.8$) la cui fase eluente è una miscela di etere/esano (7:3).

In uno studio successivo, la reazione di ciclizzazione/metilazione è stata condotta per 20 ore direttamente alla temperatura di 200 °C (Tabella 3.10, #2); anche in questo caso il D-sorbitolo è stato completamente convertito tuttavia la selettività verso il **DMI** è solamente del 55%.

Si può quindi concludere che per ottenere una selettività maggiore nei confronti del prodotto metilato è necessario un tempo maggiore rispetto alle 20 ore (Tabella 3.10, #2). Tuttavia, la reazione di doppia ciclizzazione e conseguente metilazione dell'isosorbitolo risulta più efficace in presenza dell'NMPy rispetto alle basi testate negli studi precedenti che portavano ad una selettività del DMI nella miscela di reazione del 70 % (Tabella 3.10, #3).

Tabella 3.10 Sintesi *One-pot* del dimetil isosorbitolo^a

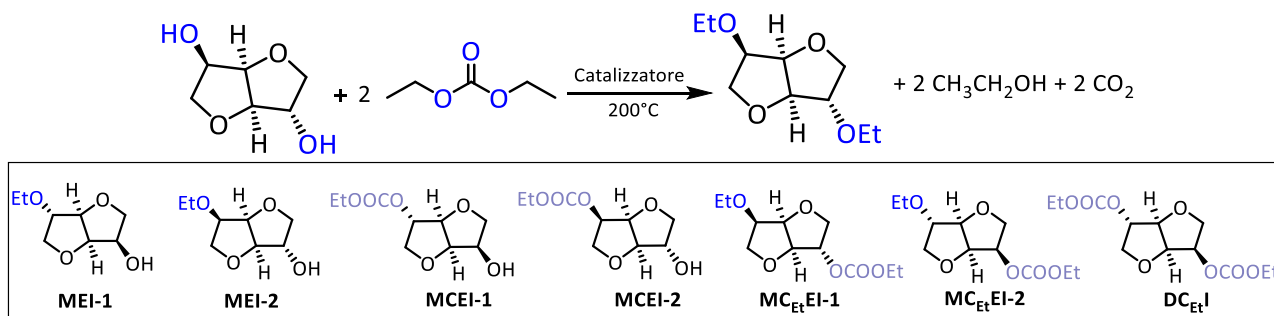
#	P	Selettività GC-MS %					
		Bar	MMI-1	DMI	MMI-2	MCI 1-2	MCMi 1-2
1	30	---	100	---	---	---	---
2	20	22	55	7	---	5	11
3 ^b	26	---	69 ^c	---	---	---	---

^a Condizione di reazione. D-sorbitolo: NMPy: DMC 2.0 g: 0.93 g: 50 g (1.0: 1.0: 50 eq.mol); Conversione: 100% ^b Condizione di reazione. D-sorbitolo: TBD: DMC 2.0 g: 1.54 g: 50 g (1.0: 1.0: 50 eq.mol) ^c È stata osservata epimerizzazione: 14% DMIm e 17% DMli

3.2 Alchilazione dell'isosorbitolo promossa da catalizzatori acidi

3.2.1 Sintesi del dietil isosorbitolo: catalisi acida

Studi preliminari condotti in ambiente basico impiegando le condizioni ottimali riportate in Tabella 3.6 si sono dimostrati inefficienti nella sintesi di dialchil isosorbitoli impiegando dialchil carbonati differenti dal DMC. In particolare, nel caso studio della sintesi del dietil isosorbitolo (**DEI**) tramite reazione dell'isosorbitolo con dietilcarbonato in presenza di NMPy, il prodotto non è stato mai osservato se non in tracce. Gli scarsi risultati ottenuti ci hanno indirizzato verso lo studio di nuovi catalizzatori ed in particolare catalizzatori acidi sia eterogeni (Tabella 3.11, #1-11) che omogenei (Tabella 3.11, #12-15) sono stati presi in esame (Tabella 3.11).



Schema 3.11 Sintesi del dietil isosorbitolo (**DEI**)

Una prima reazione è stata condotta in presenza di Amberlyst-15 (Tabella 3.11, #1), una resina a scambio ionico funzionalizzata con gruppi solfonici; dalle analisi GC-MS è stata osservata la totale conversione dell'isosorbitolo e una selettività del 56% verso il prodotto etilato.

Risultati migliori rispetto all'Amberlyst-15 sono stati ottenuti mediante l'impiego di puroliti (Tabella 3.11, #2-4): la selettività in questi casi verso il **DEI** è sempre stata del 70%. Le puroliti, così come l'Amberlyst-15, sono delle resine polimeriche solfoniche a scambio ionico e vengono classificate, in base alle dimensioni dei pori e al numero di siti acidi, mediante un codice alfa-numerico⁶⁵; nel nostro caso CT275DR (Tabella 3.11, #3) si è dimostrata la purolite migliore tra quelle testate.

Nelle reazioni successive è stata investigata la capacità catalitica di diverse tipologie di idrotalciti quali KW2000 (Tabella 3.11, #5), KW500 (Tabella 3.11, #6) e l'idrotalcite Mg/Al – 1:3- (Tabella 3.11, #7). Le idrotalciti sono delle argille anioniche costituite da una struttura lamellare ottaedrica composta da metalli bi e trivalenti (come Mg²⁺ e Al³⁺). Su ciascuna lamella sono presenti cariche positive neutralizzate da anioni intercalati nello spazio interlamellare. Questa struttura conferisce all'idrotalcite caratteristiche di catalizzatore anfotero con siti acidi e basici.⁶⁶ Prima dell'utilizzo questi catalizzatori sono stati calcinati in muffola a 400 °C per circa 12 ore per rimuovere l'acqua interstiziale intrappolata nella struttura ottaedrica.

⁶⁵ <https://www.purolite.com/product/ct275>

⁶⁶ R. Sheldon, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, 2007

In tutti i casi studiati, ad eccezione dell'idrotalcite KW500, la conversione del reagente di partenza è quantitativa, tuttavia, la selettività verso il dietil isosorbitolo è sempre stata inferiore al 20%.

Un'altra famiglia di catalizzatori eterogeni è quella delle zeoliti (Tabella 3.11, #8-9). Le zeoliti, la cui formula generale è $M_{x/n}[(AlO_2)_x(SiO_2)_y]mH_2O$, sono dei minerali naturali appartenenti alla famiglia dei silicoalluminati e la loro struttura ha origine dall'unione di più unità sodalitiche collegate mediante le facce esagonali.⁶⁷ Nel caso della zeolite USY – conversione 100% e selettività verso DEI 52% – il rapporto SiO_2/AlO_2 è 1:30.⁶⁸

Tabella 3.11 Impiego di catalizzatori acidi nell'etilazione dell'isosorbitolo^a

#	Catalizzatore	Temp °C	Tempo h	P Bar	Conv %	Selettività GC-MS %					
						MEI-1	DEI	MEI-2	MCEI 1-2	MC _{Et} EI 1-2	DC _{Et} I
1	Amberlyst-15	200	6	40	100	26	56	0	9	9	0
2	CT269DR	200	6	15	100	28	62	0	3	7	0
3	CT275DR	200	6	65	100	17	68	0	13	2	0
4	PD206	200	6	40	100	22	63	1	0	4	0
5	KW2000 ^b	200	6	6	100	25	21	2	0	52	0
6	KW500 ^b	200	6	6	91	8	6	0	23	32	31
7 ^b	Idrotalcite ^d	200	6	5	100	0	2	0	33	24	41
8	USY ^b	200	6	15	100	14	52	6	1	27	0
9	Zeolite ^b	200	6	8	0	0	0	0	0	0	0
10	Allumina H ⁺	200	6	5	0	0	0	0	0	0	0
11 ^b	Allumina H ⁺	200	6	5	0	0	0	0	0	0	0
12 ^c	AlCl ₃	140	24	0	89	0	0	0	48	12	40
13 ^c	Acido Ossalico	140	24	0	0	0	0	0	0	0	0
14 ^c	Acido Solforico	140	24	0	55	0	0	0	67	0	23
15 ^e	BF ₃ O(Et) ₂	200	12	10	100	4	2	2	32	32	28

^a Condizioni di reazione. isosorbitolo: DEC: catalizzatore 0.5 g: 50 mL: 0.5 g (1.0: 120.0 eq.mol: 100% w/w), ^b Calcinata a 400 °C per dodici (12) ore, ^c Condizioni di reazione. isosorbitolo: DEC: catalizzatore 0.5 g: 50 mL: - g (1.0: 120.0: 0.5 eq.mol), reazione condotta a 1 atm, ^d Rapporto Mg/Al 1:3 ^e Condizioni di reazione. isosorbitolo: DEC: BF₃O(Et)₂ 0.5 g: 50 mL: 0.42 mL (1.0: 120.0: 1.0 eq.mol)

L'allumina acida (Tabella 3.11, #10-11) è stata impiegata sia senza pretrattamento termico che dopo esser stata calcinata in muffola alla temperatura di 400 °C per 12 ore; in entrambi i test condotti non è stata osservata alcuna conversione dell'isosorbitolo.

Data l'impossibilità di essere impiegato all'interno di un'autoclave d'acciaio, la reazione con il tricloruro di alluminio è stata condotta a pressione atmosferica, alla temperatura di riflusso del DEC; le analisi GC-MS del grezzo di reazione hanno evidenziato una conversione dell'89% e una selettività elevata verso i prodotti

⁶⁷ L'unità sodalitica è una unità strutturale tipica delle zeoliti, a forma di ottaedro tronco, ai cui vertici si trovano gli atomi di silicio e di alluminio che occupano i centri dei tetraedri AlO_4 e SiO_4 , elementi costitutivi basilari di ogni zeolite.

⁶⁸ E. Passaglia, Zeoliti naturali, Zeoliti e loro applicazioni, Arvan, 2008

etossicarbonilati (**MCEI 1-2**, **MC_{Et}EI 1-2**, **DC_{Et}I**), tuttavia non si è osservata la formazione del **DEI**.

La reazione di etilazione dell'isosorbitolo è stata condotta in presenza di altri catalizzatori omogenei quali acido ossalico (Tabella 3.11, #13), acido solforico (Tabella 3.11, #14) e trifluoro borano dietil etere (Tabella 3.11, #15). Nel caso dell'acido ossalico non vi è stata la conversione del reagente di partenza; con l'acido solforico invece questa è del 55% mentre è quantitativa con BF₃O(Et)₂ tuttavia il **DEI** è presente – in tutti questi esperimenti - solo in tracce (2%). In conclusione, tra tutti i catalizzatori studiati, le puroliti, e in particolare la CT275DR, si sono dimostrate le più efficienti per la reazione di alchilazione dell'isosorbitolo.

3.2.2 Sintesi del dietil isosorbitolo: ottimizzazione del processo sintetico

L'ottimizzazione della sintesi del dietil isosorbitolo è stata quindi investigata valutando l'influenza di parametri quali: quantità di catalizzatore (Tabella 3.12), quantità di solvente (Tabella 3.13), temperatura (Tabella 3.14) e tempo (Tabella 3.15); individuate le condizioni ottimali, la reazione è stata poi condotta su quantità maggiori di isosorbitolo (Tabella 3.16).

In uno primo studio si è intervenuti sulla quantità di catalizzatore impiegata. Partendo dalle condizioni utilizzate per determinare la miglior specie catalitica per questa reazione (Tabella 3.12, #2), è stata aumentata la quantità di purolite (Tabella 3.12, #1); questo ha comportato ad un incremento significativo della pressione (95 bar) dovuto alla formazione in grandi quantità di dietil etere (sottoprodotto della reazione) e ad un significativo crollo della selettività (37%) verso il **DEI**.

Al contrario quando la quantità del catalizzatore è stata diminuita fino al 25% in peso, la selettività verso il **DEI** si è attestata intorno all'80% (Tabella 3.12, #3-5). Riducendo ulteriormente il quantitativo di purolite (Tabella 3.12, #6-7) la conversione dell'isosorbitolo non è più quantitativa come nei casi precedentemente studiati. Dai dati registrati, il 25 % in peso di CT275DR si è dimostrata la quantità ottimale di catalizzatore: conversione quantitativa del reagente di partenza e selettività dell'80% verso il prodotto alchilato.

Tabella 3.12 Sintesi del dietil isosorbitolo: quantità di catalizzatore^a

#	CT275DR w/w %	P bar	Conv %	Selettività GC-MS %					
				MEI-1	DEI	MEI-2	MCEI 1-2	MC _{Et} EI 1-2	DC _{Et} I
1	150 %	95	100	13	37	0	50	0	0
2	100 %	65	100	17	68	0	13	2	0
3	75%	60	100	15	73	0	10	2	0
4	50%	40	100	13	80	0	7	0	0
5	25%	20	100	18	80	0	2	0	0
6	10%	5	85	39	43	18	0	0	0
7	5%	5	70	31	41	28	0	0	0

^a Condizioni di reazione. isosorbitolo: DEC: CT275DR 0.5 g; 50 mL: - g (1.0: 120.0: - eq. mol); Temperatura: 200 °C; Tempo: 6 ore.

Nelle reazioni successive i valori di temperatura e tempo sono stati mantenuti costanti mentre è stata variata la quantità di DEC impiegata (Tabella 3.13). Diminuendo la quantità di dietilcarbonato, i valori di conversione e di selettività rimangono pressoché costanti (Tabella 3.13, #2-4). In accordo con uno dei dodici principi della *Green Chemistry* che prevede la riduzione dei solventi da impiegare nelle reazioni è stato così stabilito che la quantità di DEC ottimale per queste condizioni è di 25 mL (Tabella 3.13, #4).

Tabella 3.13 Sintesi del dietil isosorbitolo: quantità di solvente^a

#	DEC		Selettività GC-MS %					
	mL	P bar	MEI-1	DEI	MEI-2	MCEI 1-2	MC _{Et} EI 1-2	DC _{Et} I
1	50	20	18	80	0	2	0	0
2	40	30	13	83	0	4	0	0
3	30	20	15	83	0	2	0	0
4	25	25	13	84	0	3	0	0

^a Condizioni di reazione. isosorbitolo: DEC: CT275DR 0.5 g; - mL: 0.125 g (1.0 eq.mol: - eq.mol: 25% w/w); Conversione: 100%
Tempo: 6 ore; Temperatura: 200 °C

Negli studi successivi è stata variata la temperatura di reazione, mantenendo il tempo fisso a 6 ore. In un primo esperimento, la temperatura di esercizio è stata impostata a 180 °C (Tabella 3.14, #1): mediante l'analisi GC-MS si osserva la totale conversione del substrato di partenza e una selettività verso il **DEI** del 57%. È stato quindi ipotizzato che temperature inferiori richiedano tempi di reazioni maggiori. Aumentando invece la temperatura 220 °C i valori di conversione e di selettività (Tabella 3.14, #3) sono perfettamente confrontabili con quelli ottenuti a 200 °C (Tabella 3.14, #2). È stato così stabilito che la temperatura di esercizio per ottenere un'elevata selettività verso il **DEI** sia di 200 °C (Tabella 3.14, #2).

Tabella 3.14 Sintesi del dietil isosorbitolo: temperatura^a

#	Temp		Selettività GC-MS %					
	°C	P bar	MEI-1	DEI	MEI-2	MCEI 1-2	MC _{Et} EI 1-2	DC _{Et} I
1	180	5	30	57	13	0	0	0
2	200	25	13	84	0	3	0	0
3	220	30	10	81	0	9	0	0

^a Condizioni di reazione. isosorbitolo: DEC: CT275DR 0.5 g; 25 mL: 0.125 g (1.0 eq.mol: 60.0 eq.mol: 25% w/w); Conversione: 100%;
Tempo: 6 ore

Nelle prove successive, è stato studiato l'effetto del tempo di reazione sull'etilazione dell'isosorbitolo (Tabella 3.15). Già dopo 4 ore di reazione (Tabella 3.15, #1) la conversione del substrato di partenza è risultata quantitativa e la selettività dell'64%; i valori di conversione e selettività rimangono invece pressoché costanti se la reazione viene condotta in 6 ore (Tabella 3.15, #2), 8 ore (Tabella 3.15, #3) 10 ore (Tabella 3.15, #4) e 12 ore di reazione (Tabella 3.15, #5). In quest'ultimo caso si è notato una lieve inflessione della resa del prodotto voluto.

Tabella 3.15 Sintesi del dietil isosorbitolo: tempo^a

#	Tempo h	P bar	Selettività GC-MS %					
			MEI-1	DEI	MEI-2	MCEI 1-2	MC _{EtE} 1-2	DC _{EtI}
1	4	20	26	64	8	0	0	0
2	6	25	13	84	0	3	0	0
3	8	15	14	84	0	2	0	0
4	10	15	16	81	0	3	0	0
5	12	25	17	74	0	9	0	0

^a Condizioni di reazione. isosorbitolo: DEC: CT275DR 0.5 g: 25 mL: 0.125 g (1.0 eq.mol: 60.0 eq.mol: 25% w/w); Conversione: 100%; Temperatura: 200 °C

Infine, utilizzando le condizioni di reazioni ottimali determinate (0.5 g isosorbitolo, 25 ml DEC, 25% w/w CT275DR – Temperatura: 200 °C; Tempo: 6 h), è stato studiato lo scale-up della reazione di etilazione dell'isosorbitolo fino a 3 grammi (Tabella 3.16). Analisi GC-MS delle miscele di reazione hanno dimostrato che la conversione del reagente di partenza è quantitativa in tutti i casi mentre i valori di selettività sono leggermente inferiori (Tabella 3.16, #2-4) rispetto alla reazione condotta in piccola quantità (Tabella 3.16, #1).

Tabella 3.16 Sintesi del dietil isosorbitolo: quantità di isosorbitolo^a

#	Isosorbitolo g	P bar	Selettività GC-MS %						Resa isolata %
			MEI-1	DEI	MEI-2	MCEI 1-2	MC _{EtE} 1-2	DC _{EtI}	
1	0.5	25	13	84	0	3	0	0	75 ^b
2	1	40	23	73	0	4	0	0	---
3	2	75	23	71	0	6	0	0	---
4	3	105	21	74	0	5	0	0	31 ^c

^a Condizioni di reazione. Quantità di CT275DR: 25 % w/w; Conversione: 100%; Temperatura: 200 °C; Tempo: 6 ore; ^b Dopo colonna cromatografica; ^c Dopo distillazione sottovuoto

Il dietil isosorbitolo, recuperato con una resa dell'75% (Tabella 3.16, #1) mediante colonna cromatografica su gel di silice (Rf= 0.6; fase eluente diclorometano/metanolo 98/2), si presenta come un liquido trasparente con una lieve colorazione gialla. Per ridurre l'impiego di solventi organici impiegati nei processi di purificazione, il DEI è stato inoltre distillato a pressione ridotta ($T_{(ext)} = 170$ °C, $T_{(vapori)} = 105$ °C – 110 °C, $p = 40$ mbar) e la resa isolata è del 31%, (Tabella 3.16, #4) molto probabilmente a causa della perdita di prodotto nell'apparato di distillazione; reazioni fatte su scala maggiore dovrebbero dare risultati migliori. In conclusione, le condizioni di reazione ricavate dagli studi condotti in precedenza, riassunte in Tabella 3.17, si sono dimostrate quelle ottimali anche su quantità maggiori.

Tabella 3.17 Condizioni ottimali per la sintesi del dietil isosorbitolo^a

Reagenti			Condizioni di reazione		Resa Isolata (%)	
Isosorbitolo (eq.mol)	DEC (eq.mol)	CT275DR (% w/w)	Temp (°C)	Tempo (ore)	Colonna cromatografica	Distillazione
1.0	60.0	25	200	6	75	31

^a Reazione condotta in autoclave.

La purolite impiegata per le reazioni di alchilazione dell'isosorbitolo può essere facilmente recuperata attraverso una filtrazione e, una volta lavata con metanolo, può essere riciclato e riutilizzato nuovamente; i risultati ottenuti dopo una serie di ricicli sono riportati in Tabella 3.18.

Tabella 3.18 Sintesi del dietil isosorbitolo: riciclo del catalizzatore^a

#	Riciclo	P bar	Conv %	Selettività GC-MS %					
				MEI-1	DEI	MEI-2	MCEI 1-2	MC _{Et} EI 1-2	DC _{Et} I
1	-	20	100	14	80	0	6	0	0
2	1	10	97	28	49	22	1	0	0
3	2	10	70	43	22	31	4	0	0
4 ^b	-	8	56	34	28	30	8	0	0

^a Condizioni di reazione. Quantità di CT275DR: 25 % w/w, Temperatura: 200 °C, Tempo: 6 ore ^b Catalizzatore rigenerato con H₂SO₄

Dopo il primo riciclo l'analisi GC-MS della miscela di reazione ha evidenziato una conversione pressoché quantitativa del reagente di partenza ma la selettività verso il dietil isosorbitolo è diminuita in maniera significativa mentre è aumentata verso i due monoetil derivati. (Tabella 3.18, #2). Il successivo esperimento di riciclo della purolite ha portato ad una ulteriore diminuzione della selettività verso il **DEI** fino al 22% (Tabella 3.18, #3). Infine, il catalizzatore è stato immerso in una miscela di metanolo e acido solforico per rigenerare i siti acidi della purolite, tuttavia, la conversione è di poco superiore al 55% e la selettività verso il prodotto di interesse attorno al 30% (Tabella 3.18, #4).

3.2.3 Sintesi del dimetil isosorbitolo in catalisi acida: andamento di reazione

L'etilazione dell'isosorbitolo in ambiente acido è il primo esempio in cui il **DEI** è stato ottenuto in alta resa impiegando carbonati organici. Questo ci ha spinto ad investigare anche la metilazione dell'isosorbitolo in ambiente acido sulla quale sono già riportati in letteratura e in questo studio di tesi molti dati.

Una reazione preliminare, per verificare la fattibilità del processo sintetico anche con il DMC, è stata condotta in autoclave impiegando la purolite CT275DR (Tabella 3.19, #1) e le condizioni di reazione ottimizzate per la sintesi del **DEI**. Dalle analisi del grezzo di reazione, è stata osservata una conversione quantitativa dell'isosorbitolo e una selettività verso il **DMI** del 75%.

Tabella 3.19 Sintesi del dimetil isosorbitolo in catalisi acida^a

#	Catalizzatore	Temp	Tempo	P	Conv	Selettività GC-MS %					
		°C	h	bar	%	MMI-1	DMI	MMI-2	MCI 1-2	MCFI 1-2	DCI
1	CT275DR	200	6	30	100	19	75	6	---	---	---

^a Condizioni di reazione. isosorbitolo: DMC: CT275DR 0.5 g: 25 mL: 0.125 g (1.0: 90.0 eq.mol: 25% w/w),

Per completezza con i dati riportati nella sezione 3.2.4 e nel Grafico 3.1 è stato studiato l'andamento della reazione di sintesi del **DMI** in ambiente acido e i valori registrati mediante analisi GC-MS (Tabella 6.4 – in appendice) sono stati elaborati e riportati in un grafico selettività percentuale verso i prodotti – asse delle ordinate – contro tempo – asse delle ascisse (Grafico 3.3). Sull'asse delle ordinate è inoltre riportata in forma percentuale, la quantità di isosorbitolo ancora presente nella miscela di reazione. Il tempo di reazione zero è stato convenzionalmente fissato quando l'autoclave ha raggiunto la temperatura di 200 ° C. Come già riportato nel precedente grafico sull'andamento di reazione in presenza dell'*N*-metilpirrolidina, anche in questo caso sono stati condotti tre esperimenti aggiuntivi riscaldando la miscela a 140, 160 e 180 °C. Queste temperature sono state raggiunte a 30, 20 e 10 minuti prima del tempo zero di reazione e sono riportate nel grafico 3.3 con valori negativi (-0,50, -0,33 e -0,16 ore, rispettivamente); inoltre tutti gli esperimenti sono stati condotti separatamente anziché eseguire il campionamento in un singolo studio.

In ambiente acido la reazione di metilazione procede più velocemente rispetto a quanto osservato in presenza di una base azotata, infatti, dopo soli 20 minuti di reazione, la selettività verso il **DMI** è del 45%; per ottenere un valore confrontabile nell'altro caso studio riportato in questa tesi è necessario attendere almeno 2 ore dall'inizio della reazione.

Analizzando l'andamento della curva relativa alla formazione del **DMI**, impiegando la purolite come catalizzatore, è stato osservato un andamento costituito da uno spiccato incremento iniziale seguito da un aumento del **DMI** più lento, ma costante nel tempo. I valori di selettività tendono poi a crescere nelle quattro ore successive raggiungendo il valore massimo di selettività dopo 6 ore, al 75%.

Anche in condizioni acide, la metilazione degli ossidrilici dell'isosorbitolo segue lo stesso andamento osservato in catalisi basica: l'**MMI-2**, che presenta l'idrossile in posizione *endo*, si forma e si converte più velocemente rispetto al **MMI-1** con l'ossidrile in posizione *eso*. Osservando il Grafico 3.3, si notano dei valori di selettività dei monometossicarbonil derivati (**MCI 1-2**) e monometossicarbonil metil derivati (**MCFI 1-2**) molto bassi, il che porterebbe a ipotizzare che in queste condizioni la reazione di metossicarbonilazione e decarbossilazione siano meno favorite rispetto alla reazione di metilazione.

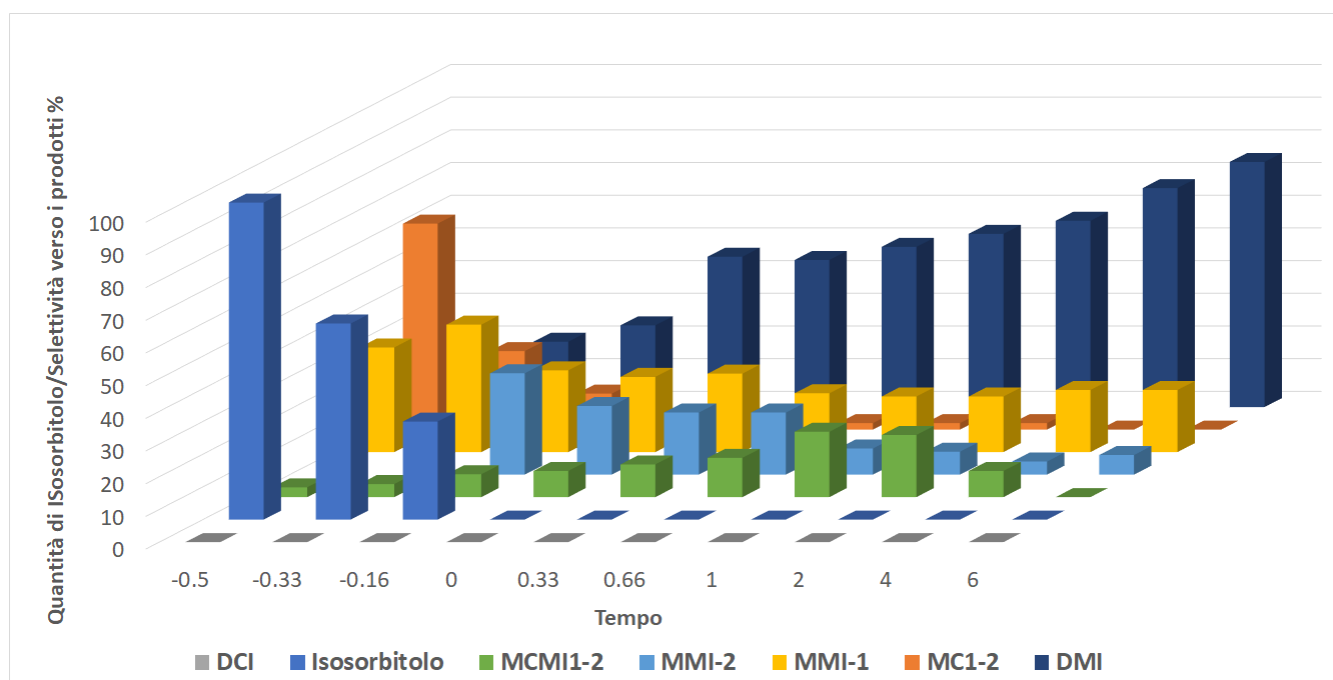


Grafico 3.3 Andamento di reazione - Formazione del DMI nel tempo in catalisi acida

Per confermare questa ipotesi è stata studiata la decarbossilazione del **DCI**, intermedio nella sintesi del **DMI**, in catalisi acida. In un primo momento il **DCI** è stato posto a reagire con la purolite CT275DR in DMC (Tabella 3.20, #1); le analisi GC-MS del grezzo di reazione hanno evidenziato una conversione del 15% del reagente di partenza ed una selettività dell'8% verso il dimetil isosorbitolo.

Tabella 3.20 Reazione di decarbossilazione del **DCI** in catalisi acida^a

#	Solvente ^b	P Bar	Conv %	Selettività GC-MS %				
				MMI-1	DMI	MMI-2	MCI 1-2	MCM1 1-2
1	DMC	30	15	4	8	2	50	36
2	2-MeTHF	20	0	---	---	---	---	---
3	Acetonitrile	15	23	2	2	2	60	34

^a Condizioni di reazione. Quantità di DCI: Solvente: CT275DR 0.5 g: 0.125 g (1.0 eq mol: 25% w/w), Temperatura: 200 °C, Tempo: 6 ore ^b Tutte le reazioni sono state condotte con 25 mL di solvente.

Questi risultati sembrano avallare un minore coinvolgimento della reazione di decarbossilazione nella formazione del **DMI**. Sono stati quindi compiuti ulteriori studi in diversi solventi organici quali: 2-MeTHF e acetonitrile (Tabella 3.20, #2-3). Nel primo caso non vi è stata alcuna conversione del **DCI** mentre in acetonitrile questa è stata del 23%. Questi dati confermano che in ambiente acido la decarbossilazione partecipa solo in piccola parte alla metilazione dell'isosorbitolo.

Per avere un quadro più completo, si è deciso anche di studiare la reazione di metossicarbonilazione dell'isosorbitolo in catalisi basica impiegando l'*N*-metilpirrolidina come catalizzatore ed in catalisi acida con la purolite CT275DR alla temperatura di riflusso del dimetilcarbonato per sei ore. Per ciascuna reazione sono stati effettuati cinque prelievi, rispettivamente a 0, 1, 2, 4 e 6 ore, e la miscela analizzata attraverso

spettroscopia ^1H NMR; gli spettri così ottenuti sono stati poi confrontati con quelli relativi ai vari intermedi metossicarbonilati (**MCI-1**, **MCI-2** e **DCI**) isolati in questo progetto di tesi.

In ambiente basico è stata osservata la conversione quasi quantitativa dell'isosorbitolo già al raggiungimento della temperatura di riflusso della reazione (Figura 3.10, #1-2). Inoltre, l'analisi spettroscopica ha evidenziato i segnali caratteristici dell'intermedio monometossicarbonilato **MCI-1**; un'ulteriore conferma del fatto che il gruppo ossidrilico con configurazione *exo* è quello che viene metossicarbonilato prima per ragioni di ingombro sterico (Figura 3.10, #2-3).

In ambiente acido, allo stesso tempo precedentemente descritto, sono stati osservati solamente i segnali caratteristici del reagente di partenza.

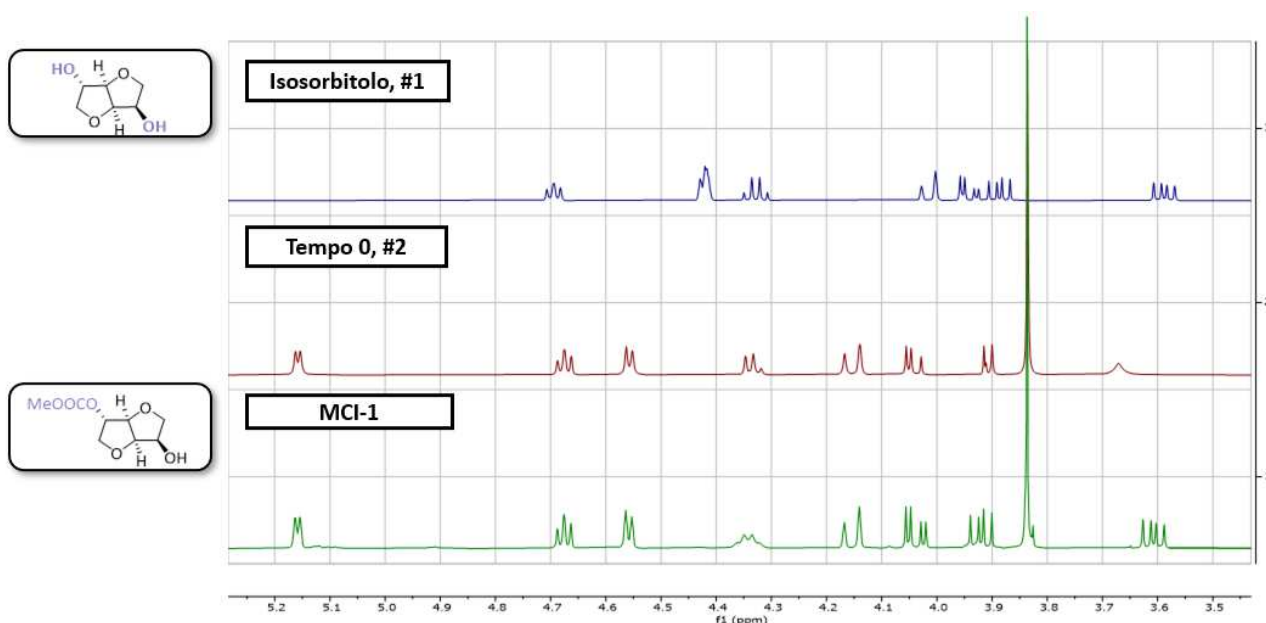


Figura 3.10 Spettri ^1H NMR in catalisi basica al tempo 0

Con il secondo prelievo, dopo un'ora di reazione, in catalisi basica si osservano i segnali dei due intermedi monometossicarbonil derivati (**MCI-1** e **MCI-2**) insieme a quelli caratteristici del **DCI** (Figura 3.11, #2). La selettività verso gli **MCI-1** e **MCI-2** nelle successive cinque ore di reazione decresce contemporaneamente con l'aumento dei segnali relativi al **DCI** (Figura 3.11, #3-5).

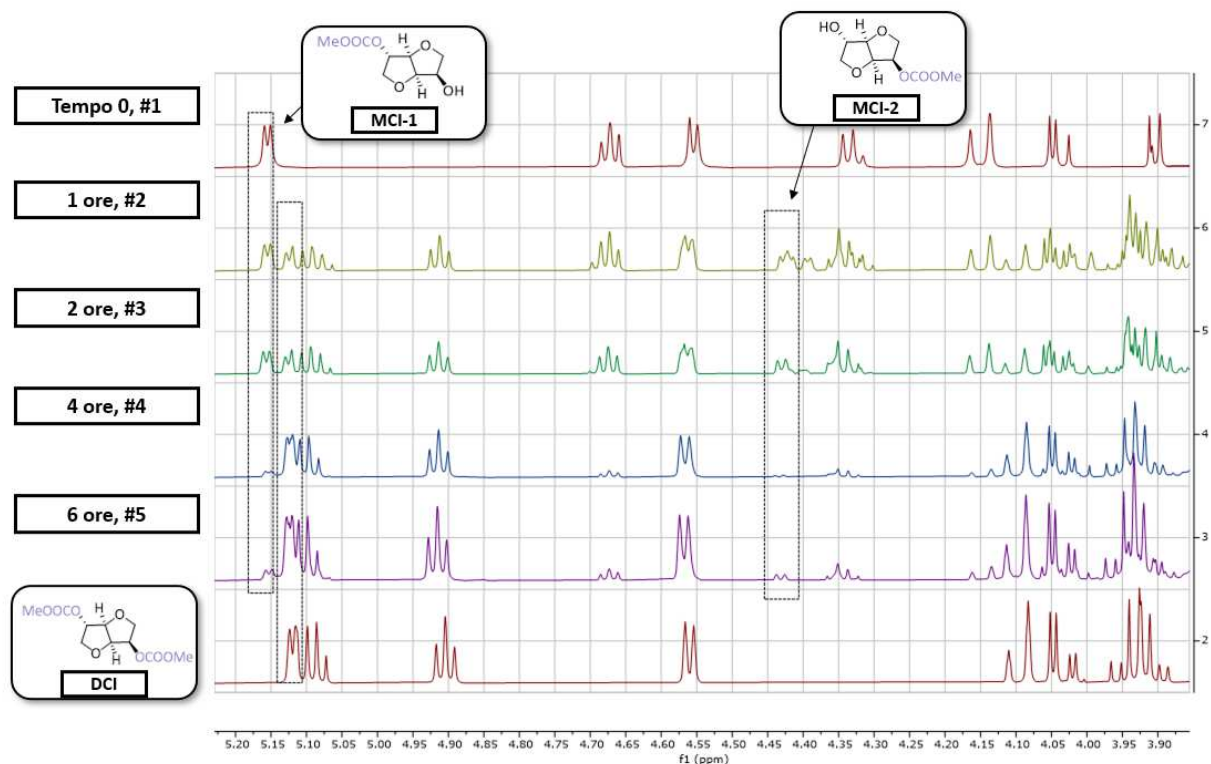
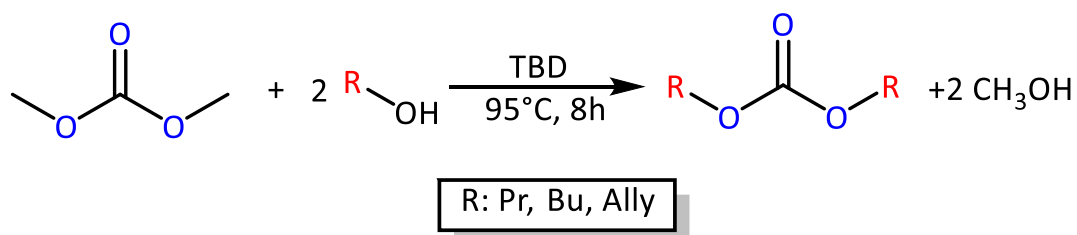


Figura 3.11 Spettri ^1H NMR in catalisi basica a tempi differenti

L'impiego invece della purolite CT275DR come catalizzatore per la reazione in questione non ha portato alla formazione del prodotto desiderato e nel corso delle 6 ore sono sempre stati osservati i segnali del reagente di partenza. I risultati ottenuti impiegando l'NMPy come catalizzatore confermano che la reazione di metossicarbonilazione e di decarbossilazione partecipano alla formazione del dimetil isosorbitolo. Di contro, in ambiente acido, l'assenza dell'intermedio dimetossicarbonilato e l'impossibilità di sintetizzarlo, hanno evidenziato che le reazioni di metossicarbonilazione e decarbossilazione sono meno favorite. Ulteriori studi sul meccanismo di reazione in ambiente acido sono in essere.

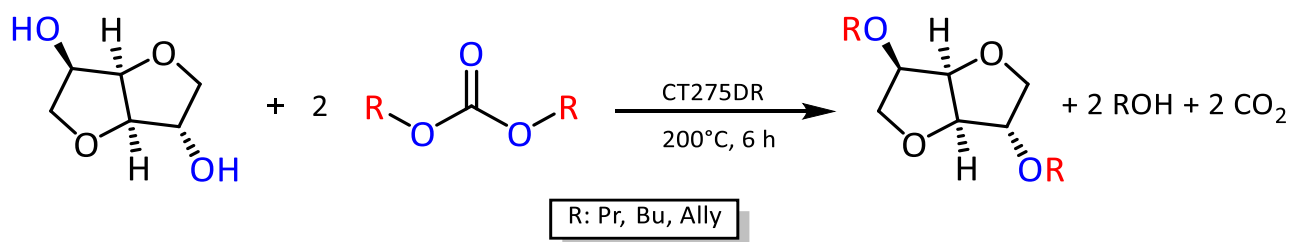
3.2.4 Sintesi di dialchil isosorbitolo con DACs a catena più lunga

Nell'ultima parte di questo progetto di tesi, DACs a catena più lunga sono stati impiegati per la funzionalizzazione dell'isosorbitolo. I reagenti in questione, rispettivamente dipropilcarbonato, dibutilcarbonato e diallilcarbonato, sono stati sintetizzati impiegando una nuova metodologia sintetica (Schema 3.12). In un pallone a due colli sono infatti stati posti a reagire dimetilcarbonato e il corrispettivo alcol impiegando come catalizzatore il TBD in quantità catalitica (0.01 eq. mol). La reazione è stata condotta alla temperatura di riflusso del DMC per 8 ore in presenza di un leggero flusso d'azoto. I DACs sintetizzati sono quindi stati recuperati mediante distillazione a pressione ridotta: il **DPC** con una resa del 56%, il **DAIC** del 50% ed infine il **DBC** del 62%.



Schema 3.12 Sintesi di DACs a catena più lunga

Le migliori condizioni individuate per la sintesi del **DEI**, riportate in Tabella 3.17, sono quindi state impiegate per studiare, in via preliminare, la sintesi di dialchil isosorbitoli a catena più lunga (Schema 3.13); tuttavia i risultati ottenuti non sono stati soddisfacenti. Il dipropil isosorbitolo (**DPI**) è stato recuperato con una resa del 12 % mediante colonna cromatografica su gel di silice ($R_f = 0.58$; fase eluente DCM:MeOH 99:1) e si presenta come un liquido trasparente con sfumature di colore giallo paglierino. Le analisi del grezzo di reazione invece del diallil isosorbitolo (**DAI**) e del dibutil isosorbitolo (**DBI**) hanno evidenziato la formazione dei rispettivi prodotti dialchilati in percentuali troppo basse da potere recuperare i singoli mediante colonna cromatografica. Inoltre, in tutti e tre i casi studiati non è stata osservata la totale conversione del substrato di partenza.



Schema 3.13 Funzionalizzazione Isosorbitolo con DACs

Al momento sono in corso ulteriori studi per determinare le condizioni di reazione ottimali per la preparazione di questi nuovi derivati dell'isosorbitolo e per isolare i corrispettivi prodotti alchilati in quantità maggiori.

4. Conclusioni

Questo progetto si è incentrato su uno dei 15 *Bio-Based Platform Chemicals* di maggiore interesse: l'isosorbitolo, facilmente sintetizzabile attraverso una reazione di doppia disidratazione dal D-sorbitolo. La peculiare struttura a V (*V-Shape*) assieme alla diversa configurazione dei due ossidrili, rispettivamente in posizione *endo* ed *eso*, conferiscono a questa molecola una reattività particolare di grande interesse.

Il **DMI**, molecola attorno alla quale è stato centrato questo progetto di tesi, è largamente impiegata come solvente *Green* per la sostituzione di composti più tossici come DMSO e DMF; inoltre trova applicazione nell'ambito della cosmesi come agente umettante.

Nella prima parte dello studio sono state ottimizzate le condizioni di reazione per la sintesi del dimetil isosorbitolo quali tipologia e quantità di catalizzatore, temperatura e tempo. L'*N*-metilpirrolidina (NMPy; 0.5 eq. mol rispetto all'isosorbitolo) si è dimostrata il miglior catalizzatore quando la reazione è stata condotta a 200 °C per 12 ore e il **DMI** è stato recuperato con una resa quasi quantitativa (85%). Successivamente, queste condizioni di reazione sono state testate su una maggiore quantità di substrato di partenza (fino a 10 grammi) e sui due epimeri dell'isosorbitolo: l'isoiditolo e l'isomannitolo entrambi ottenuti in buona resa.

L'impiego del DMC come reagente e solvente di reazione per la sintesi del **DMI** può portare alla formazione di 7 diversi intermedi (**MMI 1-2**, **MCI 1-2**, **MCMi 1-2**, **DCI**); in questo studio, per la prima volta, tutti questi intermedi di reazione sono stati sintetizzati e isolati come puri. Questo ha permesso di ottenere maggiori informazioni sull'andamento della reazione che procede attraverso tre possibili reazioni i) metossicarbonilazione (B_{Ac2}); ii) metilazione (B_{Al2}) e iii) decarbossilazione.

Studi condotti sulla decarbossilazione del **DCI** e sul ruolo della *N*-metilpirrolidina (NMPy) nella sintesi della **DMI** hanno portato alle seguenti conclusioni:

- Nelle condizioni di reazioni studiate e in presenza di DMC l'*N*MPy si converte in un sale d'ammonio (*N,N*-dimetilpirrolidinio metilcarbonato - **DMPyC**) che successivamente decompone con la conseguente apertura dell'anello piridinico e la formazione di una ammina lineare che può a sua volta portare ad un composto del tipo *N,N,N*-trimetilbutil-1-ammino-4-metossicarbonato.
- Il **DMPyC** sintetizzato in accordo con quanto riportato in letteratura e impiegato come catalizzatore della reazione di metilazione è efficiente quanto l'*N*MPy.
- Il 4-dimetilamminobutanolo, precursore del *N,N,N*-trimetilbutil-1-ammino-4-metossicarbonato porta anch'esso alla formazione del **DMI** in alta resa, confermando l'ipotesi che il **DMPyC** possa incorrere nell'apertura di anello.
- Il **DMPyC** impiegato come catalizzatore in una reazione di decarbossilazione del **DCI** è risultato più efficiente della stessa NMPy. Questo risultato conferma che la decarbossilazione è una delle reazioni che

portano alla formazione del **DMI** e che le specie catalitiche più attive sono cationi di tetraalchilammonio coadiuvati dal carbanione metossicarbonato (o eventualmente metossidico).

Infine, l'**NMPy** è stata impiegata come catalizzatore nella reazione *one-pot* di sintesi del **DMI** a partire dal D-sorbitolo. Anche in questo caso è stata osservata la totale conversione del reagente di partenza e una selettività del 100% verso il prodotto di metilato; questo è stato poi recuperato tramite colonna cromatografica con una resa dell'85%.

Lo studio condotto sulla sintesi del **DMI** tramite l'*N*-metilpirrolidina è parte integrante di un articolo scientifico accettato dalla rivista *Catalysis Science & Technology* – DOI: 10.1039/D1CY00465D. (Appendice - 6.4 Articolo).

Nella seconda parte di questo progetto di tesi, le condizioni determinate in catalisi basica sono state adottate per la funzionalizzazione dell'isosorbitolo con DACs e nello specifico con il dietilcarbonato (DEC) tuttavia i risultati ottenuti sono stati deludenti. La reazione di etilazione è stata quindi studiata in ambiente acido che si è rilevato essere più efficiente per questo tipo di reazione. L'ottimizzazione del processo sintetico (catalizzatore, tempo, temperatura, solvente, etc) in questo caso è stata condotta impiegando il DEC come reagente e solvente *Green* dapprima su piccola scala e poi su quantità maggiori per ottenere il dietil isosorbitolo (**DEI**). Tra tutti i catalizzatori studiati la purolite CT275DR (25% w/w) si è dimostrata la più efficiente (Temperatura 200 °C, Tempo 6h) e il prodotto finale è recuperato con una resa del 75%. Studi preliminari sono stati condotti anche su una maggiore quantità di substrato di partenza (fino a 3 grammi). In tutti i casi studiati i valori ottenuti hanno confermato quanto osservato precedentemente.

Le condizioni acide si sono dimostrate efficienti anche per la sintesi del **DMI** e in questo caso è stato studiato l'andamento di reazione per investigare le differenze con quanto precedentemente osservato in presenza della **NMPy**. In ambiente acido la reazione di metilazione avviene più velocemente rispetto all'ambiente basico in presenza di una base azotata. I valori di selettività dei monometossicarbonil derivati (**MCI 1-2**) e monometossicarbonil metil derivati (**MCMI 1-2**) sono molto bassi rispetto a quelli osservati in ambiente basico. I risultati ottenuti dalle reazioni di decarbossilazione del **DCI** in catalisi acida hanno evidenziato un minore coinvolgimento delle reazioni di metossicarbonilazione e di decarbossilazione nella formazione del **DMI**. Tuttavia, per comprendere l'andamento di reazione in catalisi acida saranno sicuramente necessari ulteriori studi.

L'ultima parte di questo studio di tesi aveva il fine di impiegare le condizioni di reazione ottimizzate in ambiente acido per la sintesi di una famiglia di dialchil isosorbitoli tramite il chimismo di dialchilcarbonati a catena più lunga quali: dipropilcarbonato, diallilcarbonato e dibutilcarbonato, tuttavia, solamente il dipropil isosorbitolo è stato recuperato con una resa del 12%. Ulteriori studi sono in corso per determinare le condizioni ottimali anche per questi composti.

5. Parte sperimentale

5.1 Strumentazione, reagenti e solventi

Tutti i reagenti e solventi sono stati acquistati presso la ditta Sigma-Aldrich ed utilizzati senza ulteriori purificazioni.

L'idrotalcite KW2000, l'idrotalcite KW500, l'allumina acida, la zeolite USY e l'idrotalcite Mg/Al (1:3) sono state calcinate in muffola a 400 °C per 12h; l'Amberlyst-15 invece è stata usata come tale.

Le reazioni ad alta pressione sono state condotte usando un'autoclave in acciaio inossidabile dalla capacità di 220 mL, dotata di termocoppia e di un termostato per il controllo della temperatura. Il sistema è stato riscaldato mediante un fornello coibentato sotto agitazione magnetica.

Le reazioni a pressione atmosferica invece sono state svolte in bagno ad olio di silicone, alla temperatura di reazione necessaria.

Le reazioni sono state monitorate mediante l'utilizzo di un GC-MS Agilent Technologies (GC System 6890 N; Agilent Technologies Mass Selective Detector 5973) con colonna di silice (HP-5MS). I composti sono stati iniettati tramite micro-siringa Hamilton (10 µL).

Gli spettri ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY ed HECTOR sono stati registrati tramite uno spettrofotometro Bruker 400 MHz in CDCl_3 e CD_3OD .

Gli Spettri della Massa esatta sono stati registrati tramite Bruker compact QTOF, acquisiti in full scan in polarità positiva con una risoluzione di massa di $R=30000$. La calibrazione dello strumento è stata condotta utilizzando una soluzione di cluster di formiato di sodio e i dati sono stati elaborati in modalità HPC. L'acquisizione è stata condotta in modalità full scan nell'intervallo da 50 a 500 m/z. con un flusso di gas secco di 4l/min a 180 °C. La formula ionica di ogni composto è stata calcolata mediante il programma Smart Formula presente all'interno del software Bruker, utilizzando 4mDa come *mass confidence* e considerando il rapporto del pattern isotopico.

REAZIONI CONDOTTE IN CATALISI BASICA

5.2 Sintesi in piccola scala del dimetil isosorbitolo e dei suoi epimeri

5.2.1 Reazione di sintesi del dimetil isosorbitolo (Tabella 3.5, #1)

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire isosorbitolo (1.00 g, 6.84 mmol, 1.0 eq. mol), *N*-metilpirrolidina (0.29 g, 3.41 mmol, 0.5 eq.mol) e DMC (30 mL, 0.35 mol, 50.0 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200 °C per 12 h registrando una pressione di 20 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il grezzo di reazione concentrato al rotavapor. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Per ottenere il prodotto pulito è necessaria una colonna su gel di silice ($R_f = 0.8$) la cui fase eluente è una miscela di etere:esano 7:3.

Il **DMI** è stato isolato con una resa dell'85 % (1.0 g) e si presenta come un liquido trasparente con sfumature giallo paglierino.

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta.

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 4.64 (t,1H), 4.54 (d,1H), 3.89-3.88 (m,4H), 3.85 (m,1H), 3.61-3.53 (m,1H), 3.49 (s,3H), 3.40 (s,3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 85.87, 81.75, 79.88, 72.98, 69.72, 58.17, 57.11

GC- MS m/z calcolato $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ 174.09, trovata 174.09

Massa esatta calcolata per $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4+\text{H}]^+$ 175.0965 m/z , trovata $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4+\text{H}]^+$ 175.0967 m/z

5.2.2 Reazione di sintesi del dimetil isoiditolo (Tabella 3.7, #1)

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire isoiditolo (1.00 g, 6.84 mmol, 1.0 eq. mol), *N*-metilpirrolidina (0.29 g, 3.41 mmol, 0.5 eq. mol) e DMC (30 mL, 0.35 mol, 50.0 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200 °C per 12 h registrando una pressione di 20 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il grezzo di reazione concentrato al rotavapor. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Per ottenere il prodotto pulito è necessaria una colonna su gel di silice ($R_f = 0.3$) la cui fase eluente è una miscela di etere:esano 1:1.

Il **DMi** si presenta come un liquido trasparente con sfumature giallo paglierino ed è stato recuperato con una resa dell'34 % (0.40 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR e GC-MS.

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 4.61 (s,2H), 3.91-3.83 (m, 6H), 3.40 (s,6H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 85.11, 84.93, 71.85, 57.22

GC- MS m/z calcolato C₈H₁₄O₄ 174.09, trovata 174.09

5.2.3 Reazione di sintesi del dimetil isomannitolo (Tabella 3.7, #2)

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire isomannitolo (1.00 g, 6.84 mmol, 1.0 eq. mol), *N*-metilpirrolidina (0.29 g, 3.41 mmol, 0.5 eq. mol) e DMC (30 mL, 0.35 mol, 50 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200 °C per 12 h registrando una pressione di 20 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il grezzo di reazione concentrato al rotavapor. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Per ottenere il prodotto pulito è necessaria una colonna su gel di silice (R_f = 0.4) la cui fase eluente è una miscela di etere:esano 6:4.

Il **DMIm** si presenta come un solido di colore ambra ed è stato recuperato con una resa dell'42 % (0.50 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ¹H, ¹³C NMR, DEPT, COSY, HECTOR e GC-MS.

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ ppm = 4.53 (m,2H), 4.01 (t,2H), 3.90 (m,2H), 3.63 (t,2H), 3.40 (s,6H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 81.98, 80.29, 70.95, 58.31

GC- MS m/z calcolato C₈H₁₄O₄ 174.09, trovata 174.09

5.3 Sintesi in grande scala del dimetil isosorbitolo e dei suoi epimeri

5.3.1 Reazione di sintesi del dimetil isosorbitolo (Tabella 3.5, #4)

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire isosorbitolo (10.00 g, 68.42 mmol, 1.0 eq. mol), *N*-metilpirrolidina (2.91 g, 34.41 mmol, 0.5 eq. mol) e DMC (100 mL, 1.18 mol, 18 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200 °C per 12 h registrando una pressione di 31 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il grezzo di reazione concentrato al rotavapor. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Il prodotto pulito è stato ottenuto mediante distillazione sottovuoto (T_(ext) = 110 °C, T_(vapori) = 64–70 °C, p = 40 mbar) con una resa del 65% (7.73 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ¹H, ¹³C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta.

5.3.2 Reazione di sintesi del dimetil isoiditolo (Tabella 3.7, #3)

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire isoiditolo (5.0 g, 34.21 mmol, 1.0 eq. mol), *N*-metilpirrolidina (1.45 g, 17.02 mmol, 0.5 eq. mol) e DMC (50 mL, 0.59 mol, 18 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200 °C per 12 h registrando una pressione di 20 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il grezzo di reazione concentrato al

rotavapor. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Il prodotto pulito è stato ottenuto mediante distillazione sottovuoto ($T_{\text{ext}} = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{vapori}} = 64\text{-}70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p = 40\text{ mbar}$) con una resa del 36% (4.28 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR e GC-MS.

5.3.3 Reazione di sintesi del dimetil isomannitolo (Tabella 3.7, #4)

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire isomannitolo (5.00 g, 34.21 mmol, 1.0 eq. mol), *N*-metilpirrolidina (1.45 g, 17.02 mmol, 0.5 eq. mol) e DMC (50 mL, 0.59 mol, 18 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200 °C per 12 h registrando una pressione di 31 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il grezzo di reazione concentrato al rotavapor. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Il prodotto pulito è stato ottenuto mediante distillazione sottovuoto ($T_{\text{ext}} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{vapori}} = 64\text{-}70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p = 40\text{ mbar}$) con una resa del 38% (4.52 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR e GC-MS.

5.4 Reazione *One-pot* sintesi del dimetil isosorbitolo (Tabella 3.10, #1)

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire D-sorbitolo (2.0 g, 10.97 mmol, 1.0 eq. mol), *N*-metilpirrolidina (0.93 g, 10.97 mmol, 1.0 eq. mol) e DMC (47 mL, 0.54 mol, 50 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 90 °C per 48 h registrando una pressione di 5 bar; in seguito la temperatura è stata portata a 200 °C per 24 h. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il grezzo di reazione concentrato al rotavapor. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Per ottenere il prodotto pulito è necessaria una colonna su gel di silice ($R_f = 0.8$) la cui fase eluente è una miscela di etere:esano 7:3. Il **DMI** è stato recuperato con una resa dell'53 % (1.02 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta.

5.5 Sintesi degli intermedi della reazione di metilazione dell'isosorbitolo

5.5.1 Sintesi del dimetossicarbonil isosorbitolo – DCI

In un pallone a due colli da 250 mL su cui è montato il Dean-Stark e il refrigerante, vengono posti a reagire isosorbitolo (5.0 g, 34.21 mmol, 1.0 eq. mol), DMC (90 mL, 0.10 mol, 30.0 eq. mol) e K_2CO_3 (0.95 g, 6.80 mmol, 0.2 eq. mol) sotto agitazione magnetica alla temperatura di riflusso di 90 °C per 6 h. Nella prima ora di reazione attraverso il Dean-Stark vengono allontanati dall'ambiente di reazione 20 mL di metanolo

(sottoprodotto della reazione di alcossicarbonilazione) e di seguito aggiunti altri 20 mL di DMC fresco. Alla fine, la miscela è stata filtrata tramite un filtro a pieghe ed evaporato il solvente (DMC) residuo al rotavapor.

Per ottenere il prodotto pulito è necessaria una colonna su gel di silice ($R_f = 0.5$) la cui fase eluente è una miscela di diclorometano:metanolo 99:1. Il **DCI** si presenta come un solido di colore bianco ed è stato recuperato con una resa dell'52 % (4.66 g).

Il **DCI** è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta.

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.13-5.12 (m,1H), 5.10-5.08 (t,1H), 4.92-4.89 (t,1H), 4.57-4.56 (d,1H), 4.12-4.02 (m,2H), 3.97-3.89 (m,2H), 3.84 (s,3H), 3.83 (s,3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 155.12, 154.80, 85.89, 81.24, 80.85, 76.77, 73.26, 70.48, 55.15, 55.10

GC- MS m/z calcolato $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8$ 262.06, trovata 262.06

Massa esatta calcolata per $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8+\text{H}]^+$ 263.0761 m/z, trovata $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8+\text{H}]^+$ 263.0766m/z

5.5.2 Sintesi dei monometossicarbonil derivati dell'isosorbitolo – MCI-1 e MCI-2

In un pallone da 50 mL vengono posti a reagire isosorbitolo (1.00 g, 6.84 mmol, 1.0 eq. mol), K_2CO_3 (0.95 g, 6.84 mmol, 1.0 eq. mol) e DMC (2.88 mL, 34.20 mmol, 5.0 eq. mol) in acetonitrile (20 mL, 0.38 mol, 55.0 eq.mol) sotto agitazione magnetica alla temperatura di riflusso di 80 °C per 42 h. Al termine della reazione la miscela viene filtrata su filtro a pieghe, l'acetonitrile e il DMC non reagito vengono evaporati tramite rotavapor.

Per ottenere i prodotti pulito è necessaria una colonna su gel di silice ($R_{f\text{MCI-1}} = 0.3$, $R_{f\text{MCI-2}} = 0.2$) la cui fase eluente è una miscela di esano:etilacetato 7:3.

Il **MCI-1** si presenta come un solido di colore bianco ed è stato recuperato con una resa del 33 % (0.49 g); il

MCI-2 si presenta come un solido bianco ed è stato recuperato con una resa dell'16 % (0.23 g).

Entrambi i prodotti sono stati analizzati tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta.

- monometossicarbonil isosorbitolo **MCI-1**

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.17-5.15 (m,1H), 4.68 (t,1H), 4.57-4.55 (m,1H), 4.35 (m,1H), 4.17-4.14 (dd,1H), 4.06-4.02 (dd,1H), 3.94-3.90 (m,1H), 3.80 (s,3H), 3.63-3.59 (m,1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 154.75, 85.40, 81.98, 81.59, 73.67, 73.30, 72.28, 55.14

GC- MS m/z calcolato $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_6$ 204.06, trovata 204.06

Massa esatta calcolata per $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_6+\text{H}]^+$ 205.0707 m/z, trovata $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_6+\text{H}]^+$ 205.0706 m/z

- monometossicarbonil isosorbitolo **MCI-2**

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.11-5.07(m,1H), 4.93-4.91 (t,1H), 4.44-4.43 (d,1H), 4.38-4.36 (m,1H), 3.95 (m,2H), 3.93-3.86 (m,2H), 3.84 (s,3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 155.21, 88.39, 80.46, 76.96, 76.26, 75.70, 70.41, 55.10

GC- MS m/z calcolato $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_6$ 204.06, trovata 204.06

Massa esatta calcolata per $[C_8H_{12}O_6+H]^+$ 205.0720 m/z, trovata $[C_8H_{12}O_6+H]^+$ 205.0717 m/z

5.5.3 Sintesi dei monometil derivati dell'isosorbitolo – MMI-1 e MMI-2

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire dimetossicarbonil isosorbitolo (1.81 g, 6,87 mmol, 1.0 eq. mol), *N*-metilpirrolidina (0.29 g, 3.40 mmol, 0.5 eq. mol) e 2-MeTHF (30 mL, 297.44 mmol, 50.0 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200 °C per 12 h registrando una pressione di 15 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il grezzo di reazione concentrato al rotavapor. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Per ottenere i prodotti puliti è necessaria una colonna su gel di silice ($R_{fMMI-1} = 0.5$, $R_{fMMI-2} = 0.3$) la cui fase eluente è una miscela di diclorometano:metanolo 97:3.

Il **MMI-1** si presenta come un liquido di colore giallo intenso ed è stato recuperato con una resa dell'35 % (0.39 g); il **MMI-2** si presenta come un liquido di colore giallo paglierino ed è stato recuperato con una resa dell'15 % (0.16 g)

Entrambi i prodotti sono stati analizzati tramite 1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta.

- monometil isosorbitolo **MMI-1**

1H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ ppm = 4.53 (t,1H), 4.40 (d,1H), 4.21 (m,1H), 4.01-3.97 (m,1H), 3.85 (dd,1H), 3.84-3.77 (m,2H), 3.53-3.49 (m,1H), 3.32 (s,3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 85.63, 85.47, 81.71, 73.65, 73.00, 72.21, 57.20

GC- MS m/z calcolato $C_7H_{12}O_4$ 160.07, trovata 160.07

Massa esatta calcolata per $[C_7H_{12}O_4+H]^+$ 161.0808 m/z, trovata $[C_7H_{12}O_4+H]^+$ 161.0812 m/z

- monometil isosorbitolo **MMI-2**

1H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ ppm = 4.67 (t,1H), 4.40-4.38 (m,1H), 4.27-4.25 (m,1H), 3.92-3.85 (m,4H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.41 (s,3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 88.38, 81.82, 79.80, 76.83, 75.92, 70.00, 58.28

GC- MS m/z calcolato $C_7H_{12}O_4$ 174.09, trovata 174.09

Massa esatta calcolata per $[C_7H_{12}O_4+H]^+$ 161.0808 m/z, trovata $[C_7H_{12}O_4+H]^+$ 161.0807 m/z

5.5.4 Sintesi del monometossicarbonil metil isosorbitolo – MCMI-1

In un pallone da 25 mL vengono posti a reagire monometil isosorbitolo **MMI-2** (0.20 g, 1.25 mmol, 1.0 eq. mol), K_2CO_3 (0.35 g, 2.50 mmol, 2.0 eq. mol) in DMC (7.5 mL, 89.10 mmol, 72.0 eq. mol) sotto agitazione magnetica alla temperatura di riflusso di 90 °C per 24 h. Dopo un giorno, è stato aggiunto 1.0 eq. mol di K_2CO_3 (0.17 g, 1.25 mmol) e scaldato per ulteriori 24 h. Al termine della reazione la miscela viene filtrata su filtro a pieghe e il DMC non reagito evaporato tramite rotavapor. **MCMI-1** è stato recuperato puro in resa quantitativa (0.23 g) e si presenta come un liquido trasparente.

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta.
 ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.10-5.08 (m,1H), 4.74-4.72 (t,1H), 4.60-4.58 (m,1H), 4.10-4.09 (t,2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.8 (s,3H), 3.66-3.62 (m,1H), 3.49-3.48 (s,3H).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 154.80, 86.18, 81.75, 81.66, 80.27, 73.45, 70.12, 58.31, 55.05
GC- MS m/z calcolato $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6$ 218.07, trovata 218.07
Massa esatta calcolata per $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6+\text{H}]^+$ 219.0863 m/z, trovata $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6+\text{H}]^+$ 219.0869 m/z

5.5.5 Sintesi del monometossicarbonil metil isosorbitolo – MCM1-2

In un pallone da 25 mL vengono posti a reagire monometil isosorbitolo **MMI-1** (0.20 g, 1.25 mmol, 1.0 eq. mol), K_2CO_3 (0.35 g, 2.50 mmol, 2.0 eq. mol) in DMC (7.5 mL, 89.10 mmol, 72.0 eq.mol) sotto agitazione magnetica alla temperatura di riflusso di 90 °C per 24 h. Al termine della reazione la miscela viene filtrata su filtro a pieghe e il DMC non reagito evaporato tramite rotavapor. **MCM1-2** è stato recuperato puro in resa quantitativa (0.23 g) e si presenta come un liquido trasparente.

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta.
 ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.00-4.96 (m,1H), 4.77-4.74 (t,1H), 4.41-4.40 (d,1H), 3.94-3.91 (m,1H), 3.86-3.83 (m,4H), 3.80 (s,3H), 3.30 (s,3H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 155.17, 85.90, 85.78, 80.59, 76.97, 72.86, 70.16, 57.04, 55.08
GC- MS m/z calcolato $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6$ 218.07, trovata 218.07
Massa esatta calcolata per $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6+\text{H}]^+$ 219,0863 m/z, trovata $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6+\text{H}]^+$ 219.0870 m/z

5.6 Decarbossilazione del dimetossicarbonil isosorbitolo (Tabella 3.9, #1)

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire dimetossicarbonil isosorbitolo - **DCI** (1.79 g, 6.83 mmol, 1.0 eq. mol), NMPy (0.29 g, 3.40 mmol, 0.5 eq. mol) e DMC (30 mL, 0.35 mol 50.0 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200°C per 12 h registrando una pressione autogena di 20 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il DMC non reagito evaporato tramite rotavapor. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

5.7 Sintesi dell'*N,N*-dimetilpirrolidinio metilcarbonato

L'*N,N*-dimetilpirrolidinio metilcarbonato è stato sintetizzato secondo la procedura precedentemente riportata in letteratura.⁶⁹ La caratterizzazione del composto è consistente con la struttura e con quanto riportato in letteratura.

^1H NMR (400 MHz D_2O) δ ppm = 3.45 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (s,6H), 2.17 (m, 4H).

⁶⁹ C. Chiappe, A. Sanzone and P.J. Dysonb, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1437-1441.

^{13}C NMR (100 MHz, D₂O) δ ppm = 160.2, 66.8, 51.6, 48.8, 21.6.

REAZIONI CONDOTTE IN CATALISI ACIDA

5.8 Reazioni di sintesi di dialchil isosorbitoli

5.8.1 Sintesi del dietil isosorbitolo in piccola scala (Tabella 3.16, #1)

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire isosorbitolo (0.5 g, 3.42 mmol, 1.0 eq. mol), CT275DR (0.125 g, 25% w/w) e DEC (25 mL, 0.20 mmol, 60.0 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200 °C per 6 h registrando una pressione di 20 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il DEC in eccesso allontanato mediante distillazione sottovuoto. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Per ottenere il prodotto pulito è necessaria una colonna su gel di silice ($R_f = 0.6$) la cui fase eluente è una miscela di diclorometano:metanolo 98:2.

Il **DEI** si presenta come un liquido trasparente con una lieve colorazione gialla ed è stato recuperato con una resa del 75 % (0.52 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta.

^1H NMR (400 MHz CDCl₃) δ ppm = 4.65-4.63 (t,1H), 4.53-4.51 (m,1H), 4.04-3.93 (m,5H), 3.80-3.7 (m,1H), 3.63-3.52 (m,4H), 1.29-1.21 (m,6H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 86.45, 84.32, 80.23, 80.16, 73.50, 69.69, 66.14, 65.10, 15.35, 15.29

GC- MS m/z calcolato C₁₀H₁₈O₄ 202.12, trovata 202.12

Massa esatta calcolata per [C₁₀H₁₈O₄+H]⁺ 203.1278 m/z, trovata [C₁₀H₁₈O₄+H]⁺ 203.1282 m/z

5.8.2 Sintesi del dietil isosorbitolo in grande scala (Tabella 3.16, #4)

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire isosorbitolo (3.0 g, 20.5 mmol, 1.0 eq. mol), CT275DR (0.725 g, 25% w/w) e DEC (150 mL, 1.2 mol, 60.0 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200 °C per 6 h registrando una pressione di 105 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il DEC in eccesso allontanato mediante distillazione sottovuoto. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Il prodotto pulito è stato ottenuto mediante distillazione sottovuoto ($T_{\text{ext}} = 170$ °C, $T_{\text{vapori}} = 105 - 110$ °C, $p = 40$ mbar) con una resa del 31% (7.73 g).

Il **DEI** si presenta come un liquido con una lieve colorazione gialla ed è stato recuperato con una resa del 31 % (1.29 g). Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HECTOR, GC-MS e Massa Esatta.

5.8.3 Sintesi del dipropil isosorbitolo in piccola scala

In una tipica reazione condotta in autoclave sono stati posti a reagire isosorbitolo (0.5 g, 3.42 mmol, 1.0 eq. mol), CT275DR (0.125 g, 25% w/w) e DPC (25 mL, 0.1 mol, 50 eq. mol). La miscela è stata quindi scaldata alla temperatura di 200 °C per 6 h registrando una pressione di 20 bar. Dopo essere stata raffreddata a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e il DPC in eccesso allontanato mediante distillazione sottovuoto. Una piccola quantità della miscela è stata disciolta in acetone e iniettata in GC/MS per determinare conversione e selettività.

Per ottenere il prodotto pulito è necessaria una colonna su gel di silice ($R_f = 0.58$) la cui fase eluente è una miscela di diclorometano:metanolo 99:1.

Il **DPI** si presenta come un liquido trasparente di colore giallo paglierino ed è stato recuperato con una resa del 12 % (0.010 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY e HECTOR.

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.01- 4.99 (m,1H), 4.63-4.61 (t,1H), 4.51- 4.50 (d,1H), 4.06 – 3.99 (m,4H), 3.97- 3.86 (m,2H), 3.59 – 3.53 (m,2H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 1.67 – 1.62 (m, 4H), 0.91 – 0.84 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 85.76, 81.65, 80.57, 80.23, 73.51, 72.63, 70.26, 70.02, 23.02, 21.97, 10.43, 10.16.

SINTESI DEI DIALCHIL CARBONATI

5.9 Reazioni di sintesi dei solventi carbonati

5.9.1 Sintesi del dipropilcarbonato

In un pallone a due colli da 250 mL munito di refrigerante, vengono posti a reagire dimetilcarbonato (30 mL, 356.3 mmol, 1.0 eq. mol), 1-propanolo (150 mL, 1.9 mol, 5.0 eq. mol) e TBD (0.49 g, 3.5 mmol, 0.01 eq. mol) sotto agitazione magnetica, in presenza di un leggero flusso d'azoto, alla temperatura di 95°C per 8 ore. Dopo 4 ore, viene montato il Dean-Stark per 2 ore e vengono allontanati dall'ambiente di reazione una miscela di 20 mL costituita da metanolo (sottoprodotto della reazione di alcossicarbonilazione) e 1-propanolo, di seguito aggiunti altri 20 mL di 1-propanolo fresco. Le restanti 2 ore di reazione vengono condotte senza Dean-Stark.

Il prodotto pulito è stato ottenuto mediante distillazione sottovuoto ($T_{\text{ext}} = 110 - 115$ °C, $T_{\text{vapori}} = 70 - 75$ °C, $p = 40$ mbar) con una resa del 56% (29.33 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H e ^{13}C NMR.

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 4.13-4.10 (t,4H), 1.75-1.68 (m,4H), 1.01-0.97 (t,6H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 155.46, 69.44, 22.04, 10.18

5.9.2 Sintesi del diallilcarbonato

In un pallone a due colli da 250 mL munito di refrigerante, vengono posti a reagire DMC (30 mL, 0.35 mol, 1.0 eq. mol), alcol allilico (123 mL, 1.8 mol, 5.0 eq. mol) e TBD (0.49 g, 3.52 mmol, 0.01 eq. mol) sotto agitazione magnetica, in presenza di un leggero flusso d'azoto, alla temperatura di 95 °C per 8 ore. Dopo 4 ore, viene montato il Dean-Stark per 2 ore e vengono allontanati dall'ambiente di reazione una miscela di 20 mL costituita da metanolo (sottoprodotto della reazione di alcossicarbonilazione) e alcol allilico, di seguito aggiunti altri 20 mL di alcol allilico fresco. Le restanti 2 ore di reazione vengono condotte senza Dean-Stark.

Il prodotto pulito è stato ottenuto mediante distillazione sottovuoto ($T_{\text{(ext)}} = 110 - 115$ °C, $T_{\text{(vapori)}} = 65$ °C - 70°C, $p = 40$ mbar) con una resa del 50% (25.31 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H e ^{13}C NMR.

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 6.01-5.91 (m,2H), 5.41-5.36 (m,2H), 5.31-5.28 (m,2H), 4.67-4.64 (d,4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm= 154.82, 131.37, 118.89, 68.48.

5.9.3 Sintesi del dibutilcarbonato

In un pallone a due colli da 250 mL munito di refrigerante, vengono posti a reagire DMC (30 mL, 0.35 mol, 1.0 eq. mol), 1-butanolo (150 mL, 1.6 mol, 5.0 eq. mol) e TBD (0.49 g, 3.52 mmol, 0.01 eq. mol) sotto agitazione magnetica, in presenza di un leggero flusso d'azoto, alla temperatura di 95 °C per 8 ore. Dopo 4 ore, viene montato il Dean-Stark per 2 ore e vengono allontanati dall'ambiente di reazione una miscela di 20 mL costituita da metanolo (sottoprodotto della reazione di alcossicarbonilazione) e 1-butanolo, di seguito aggiunti altri 20 mL di 1-butanolo fresco. Le restanti 2 ore di reazione vengono condotte senza Dean-Stark.

Il prodotto pulito è stato ottenuto mediante distillazione sottovuoto ($T_{\text{(ext)}} = 110 - 115$ °C, $T_{\text{(vapori)}} = 65-70$ °C, $p = 40$ mbar) con una resa del 62% (38.48 g).

Il prodotto risultante è stato analizzato tramite ^1H e ^{13}C NMR.

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 4.17-4.13 (t, 4H), 1.71-1.64 (m,4H), 1.47-1.38 (m,4H), 0.98-0.94 (t,6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm= 155.47, 67.72, 30.20, 18.93, 13.65

6. Appendice

6.1 Tabelle aggiuntive

Tabella 6.1 Impiego di co-solventi per la riduzione dell'impiego di DACs^a

#	Solvente eq.mol	P bar	Conv %	Selettività GC-MS %					
				MMI-1	DMI	MMI-2	MCI1-2	MCMII1-2	DCI
1	CH ₃ CN	20	100	35	62	3	0	0	0
2	Diossano	14	100	27	59	5	0	9	0
3	2-Me THF	16	100	19	56	4	0	21	0
4	GVL	14	98	30	41	7	22	0	0
5	Esano	20	100	3	69	0	0	28	0
6	CPME	10	100	25	48	15	0	12	0

^a Condizioni di reazione. Isosorbitolo: DMC: NMPy: Co-solvente 1.0 g: 7.5 mL: 0.29 g: 22.5mL (1.0: 12.0: 0.5: - eq.mol), Temperatura: 200 °C, Tempo: 12 ore

Tabella 6.2 Andamento di reazione – Formazione del DMI nel tempo^a

#	Temp °C	Tempo h	P Bar	Conv %	Selettività GC-MS %					
					MMI-1	DMI	MMI-2	MCI1-2	MCMII1-2	DCI
1	140	-30 min	0	70	20	1	3	38	20	16
2	160	-20 min	5	97	22	3	42	7	15	11
3	180	-10 min	10	97	26	6	51	0	17	0
4	200	0	16	100	33	15	35	0	17	0
5	200	20 min	16	100	28	28	17	0	27	0
6	200	40 min	16	100	24	39	8	0	29	0
7	200	1	16	100	25	38	13	0	24	0
8	200	2	16	100	22	46	10	0	22	0
9	200	4	16	100	14	68	5	0	13	0
10	200	6	16	100	11	75	2	0	12	0
11	200	8	16	100	6	94	0	0	0	0
12	200	10	16	100	6	94	0	0	0	0
13	200	12	15	100	2	98	0	0	0	0

^a Condizioni di reazione. Isosorbitolo: DMC: NMPy 1.0 g: 30 mL: 0.29 g (1.0: 50.0: 0.5 eq.mol)

Tabella 6.3 Andamento di decarbossilazione del DC in catalisi basica^a

#	Temp °C	Tempo h	P Bar	Conv %	Selettività GC-MS %				
					MMI-1	DMI	MMI-2	MCI1-2	MCM11-2
1	140	-30 min	0	24	0	0	0	81	19
2	160	-20 min	5	30	0	0	0	85	15
3	180	-10 min	8	35	3	1	2	64	30
4	200	0	10	50	6	2	2	58	32
5	200	20 min	15	65	8	6	2	38	46
6	200	40 min	15	65	7	10	5	18	60
7	200	1	12	85	10	15	7	11	57
8	200	2	15	100	16	24	7	3	50
9	200	4	15	100	17	27	7	2	47
10	200	6	15	100	10	36	4	2	48
11	200	8	15	100	9	52	3	2	34
12	200	10	15	100	8	71	2	0	19
13	200	12	15	100	6	84	2	0	8

^a Condizioni di reazione. Quantità di DC: DMC: NMPy 0.5 g: 30 mL: 0.08 g (1.0: 186: 0.5 eq.mol).

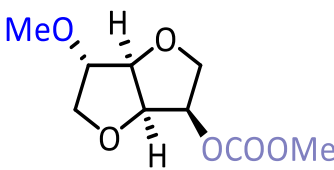
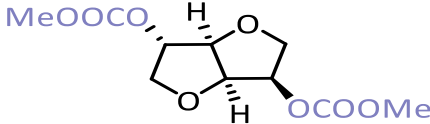
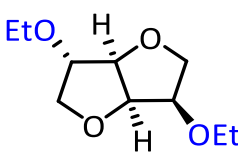
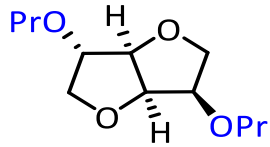
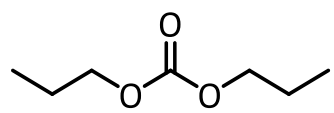
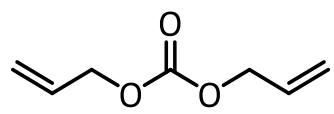
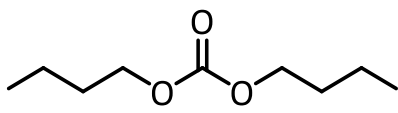
Tabella 6.4 Andamento di reazione – Formazione del DMI nel tempo in catalisi acida^a

#	Temp °C	Tempo h	P Bar	Conv %	Selettività GC-MS %					
					MMI-1	DMI	MMI-2	MCI1-2	MCM11-2	DCI
1	140	-30 min	5	3	32	0	2	63	3	0
2	160	-20 min	6	40	39	20	13	24	4	0
3	180	-10 min	10	70	25	25	31	11	7	0
4	200	0	20	100	23	46	21	2	8	0
5	200	20 min	20	100	24	45	19	2	10	0
6	200	40 min	25	100	18	49	19	2	12	0
7	200	1	32	100	17	53	8	2	20	0
8	200	2	30	100	17	57	7	2	19	0
9	200	4	60	100	19	67	4	0	8	0
10	200	6	45	100	19	75	6	0	0	0

^a Condizioni di reazione. Isosorbitolo: DMC: CT275DR 0.5 g: 25 mL: 0.125 g (1.0: 90.0 eq.mol: 25% w/w).

6.2 Prodotti ed intermedi sintetizzati

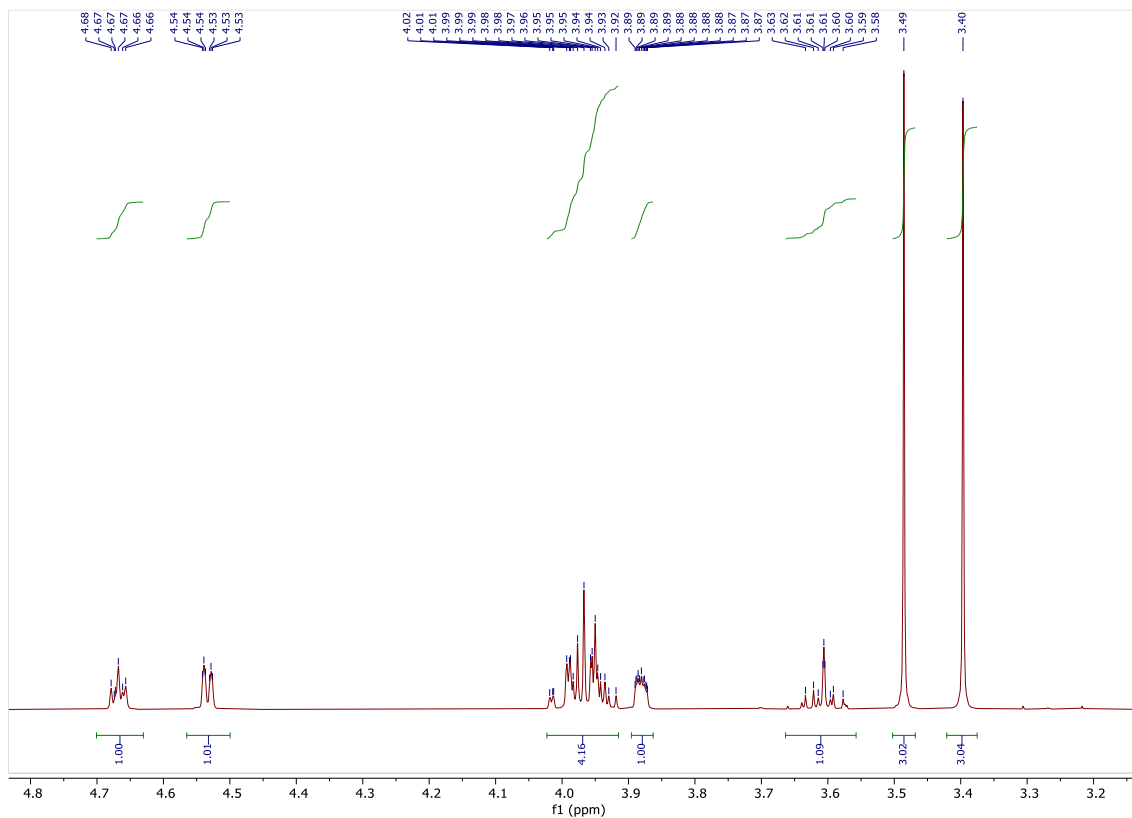
Abbreviazione	Nome Composto	Struttura
Reazioni condotte in catalisi basica		
DMI	Dimetil isosorbitolo	
DMli	Dimetil isoiditolo	
DMIm	Dimetil isomannitolo	
MMI-1	Monometil isosorbitolo	
MMI-2	Monometil isosorbitolo	
MCI-1	Monometossicarbonil isosorbitolo	
MCI-2	Monometossicarbonil isosorbitolo	
MCMi-1	Monometossicarbonil metil isosorbitolo	

Abbreviazione	Nome Composto	Struttura
MCFI-2	Monometossicarbonil metil isosorbitolo	
DCI	Dimetossicarbonil isosorbitolo	
Reazioni condotte in catalisi acida		
DEI	Dietil isosorbitolo	
DPI	Dipropil isosorbitolo	
Sintesi di Solventi Carbonati		
DPC	Dipropilcarbonato	
DAIC	Diallilcarbonato	
DBC	Dibutilcarbonato	

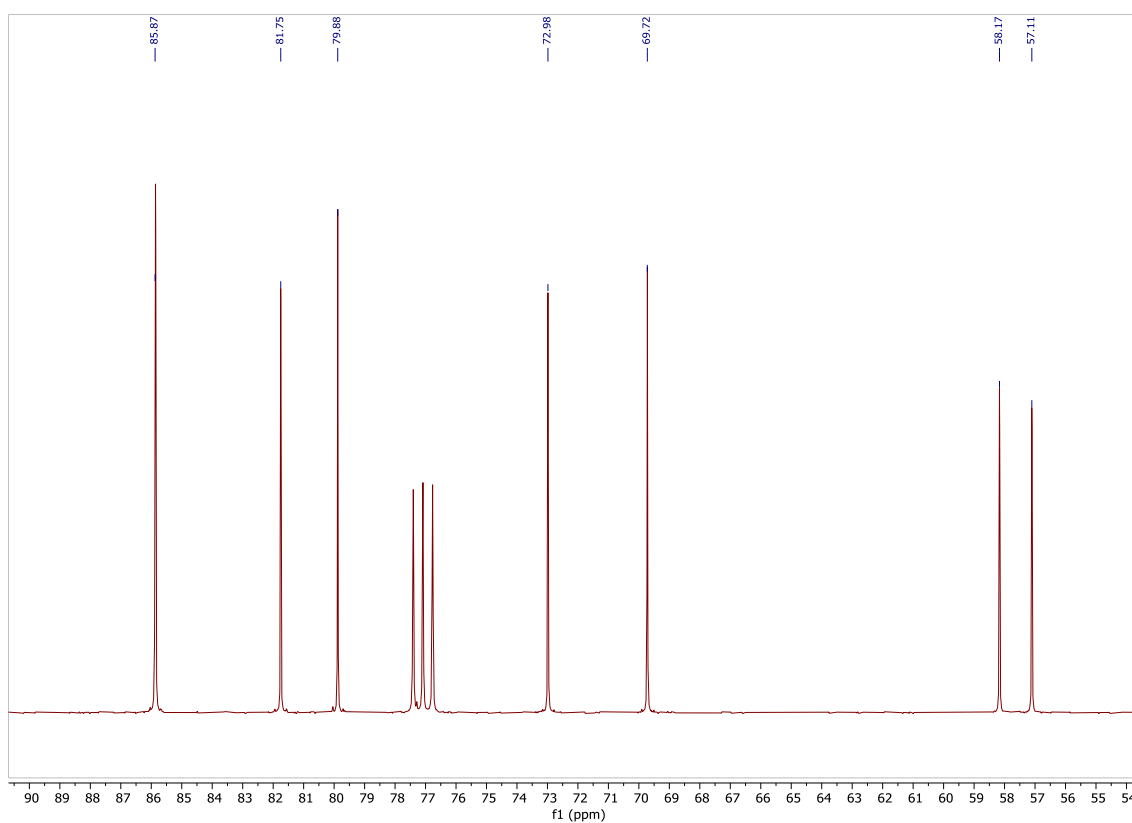
6.3 Spettri NMR

- Dimetil isorbitolo (DMI), (CDCl₃)

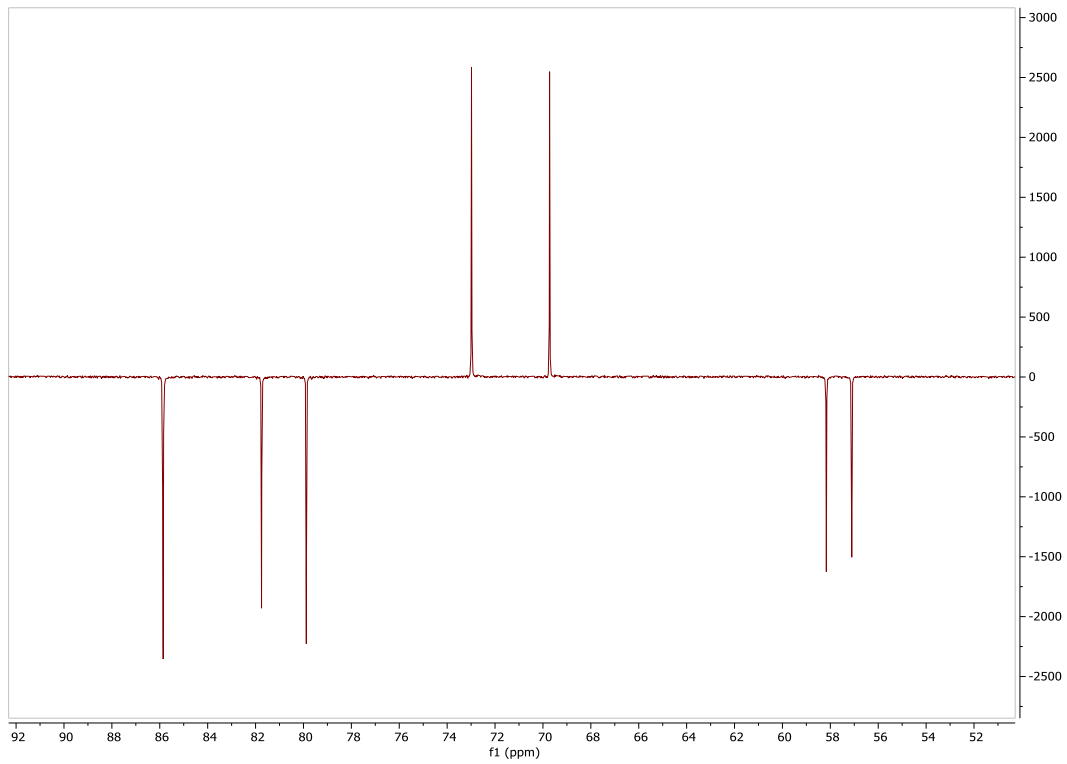
Spettro ¹H NMR



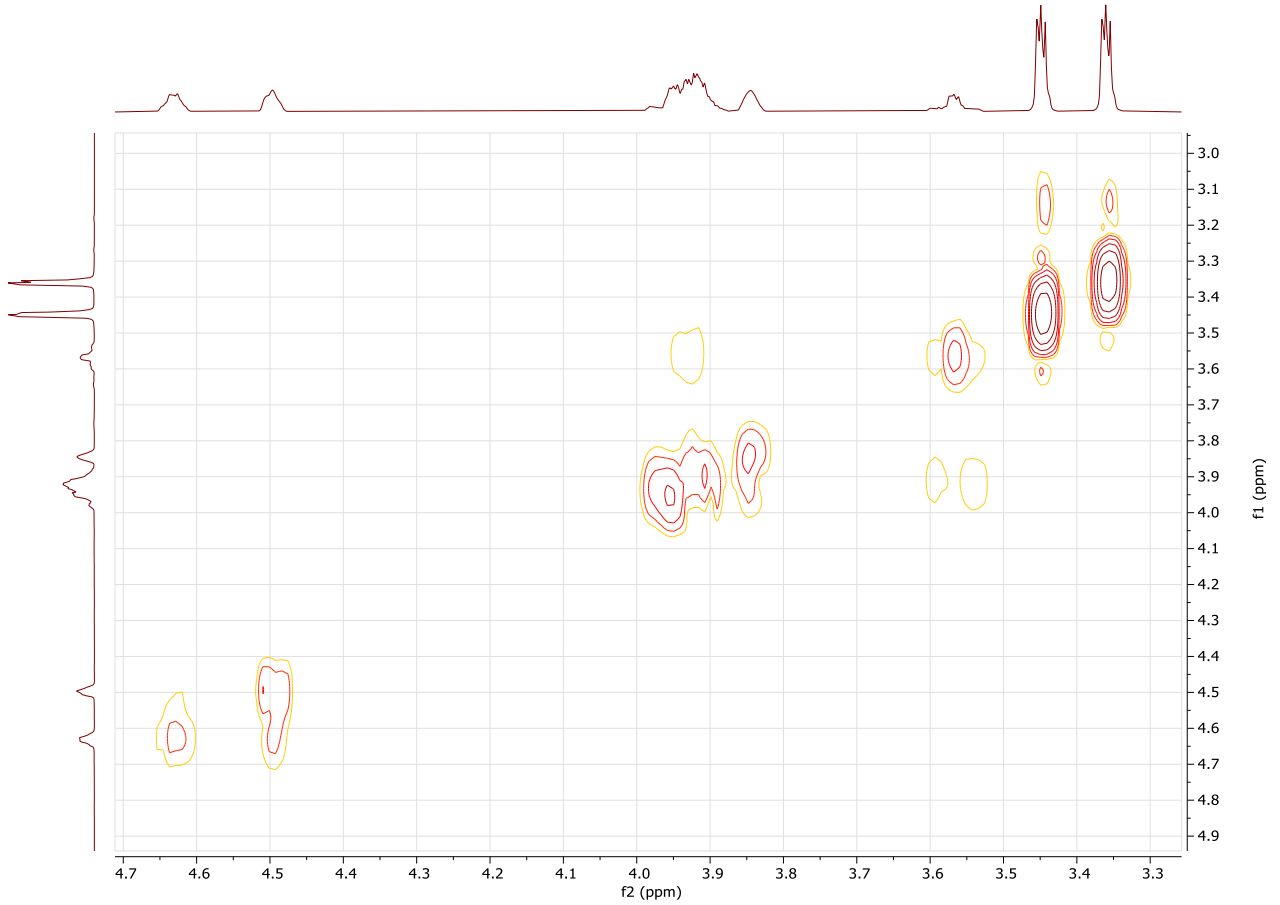
Spettro ¹³C NMR



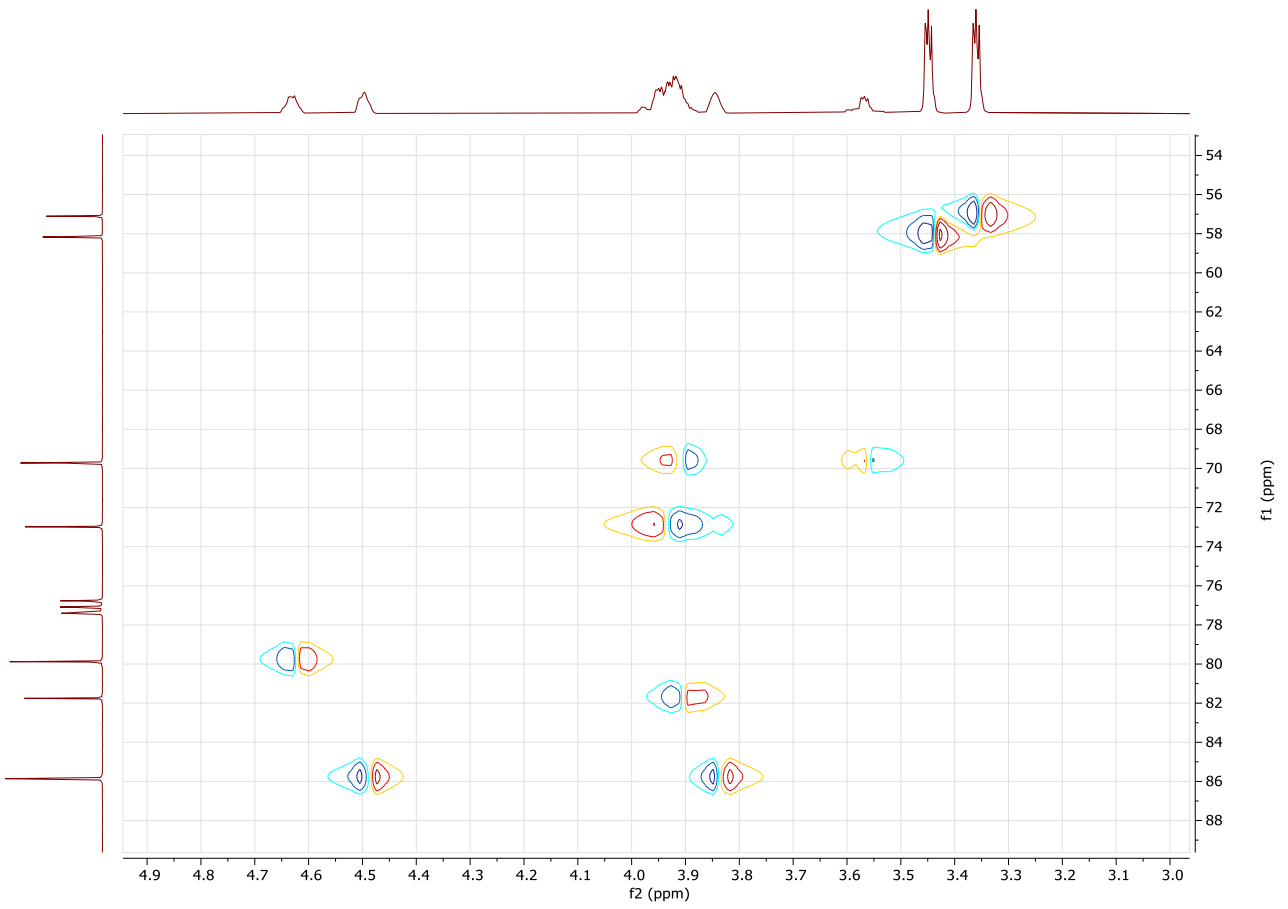
Spettro DEPT



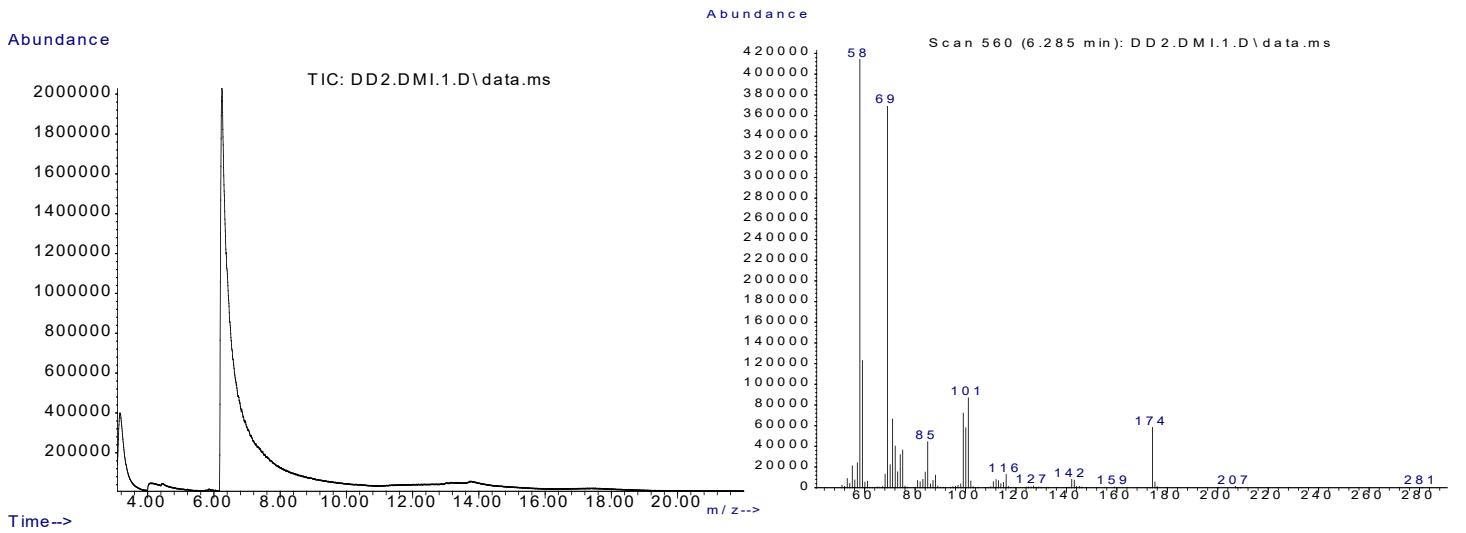
Spettro COSY



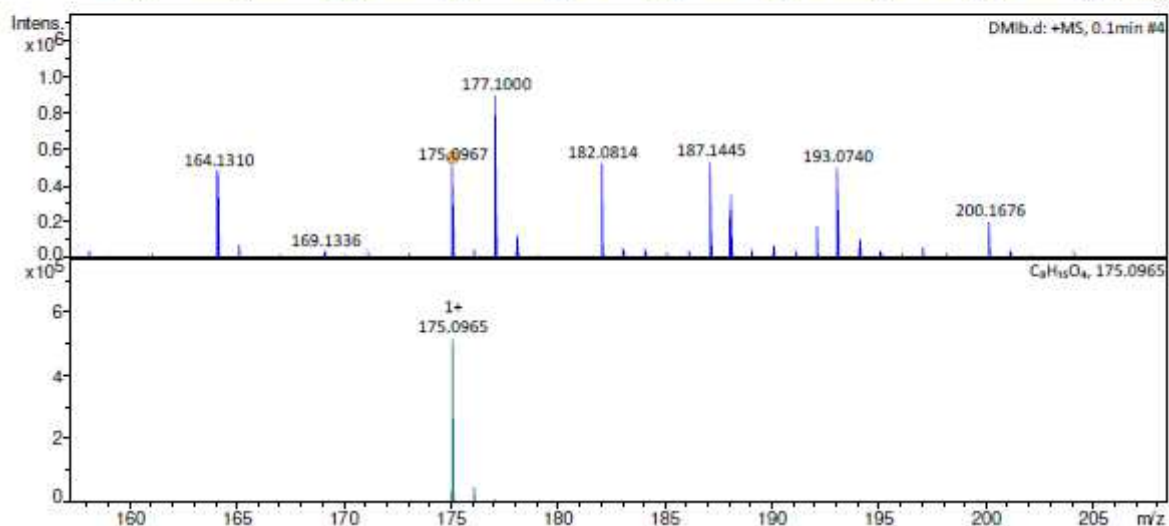
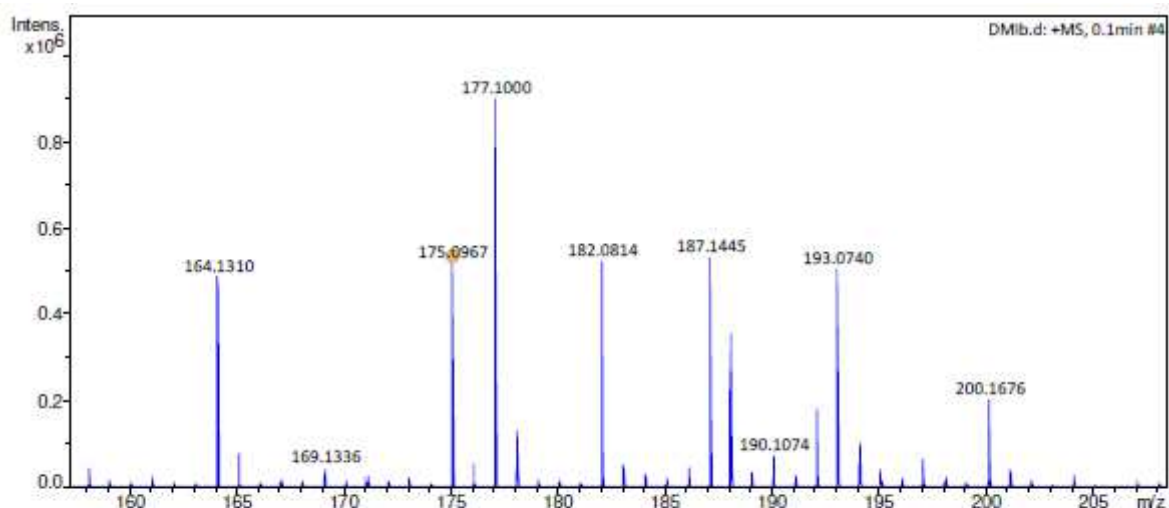
Spettro HECTOR



Analisi GC-MS Dimetil isosorbitolo (DMI)



Massa esatta Dimetil isosorbitolo (DMI)



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule
175.0967	1	C8H15O4	175.0965	-1.4	620.9	1	100.00	2.0	even		ok
	2	C4H11N6O2	175.0938	-16.7	623.7	2	7.88	3.0	even		ok
	3	C9H11N4	175.0978	6.3	624.5	3	25.71	7.0	even		ok

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Jack\Arico\281220\DMib.d
 Method DirectInfusion - MS - positive.m
 Sample Name DMib
 Comment

Acquisition Date 12/28/2020 1:18:26 PM

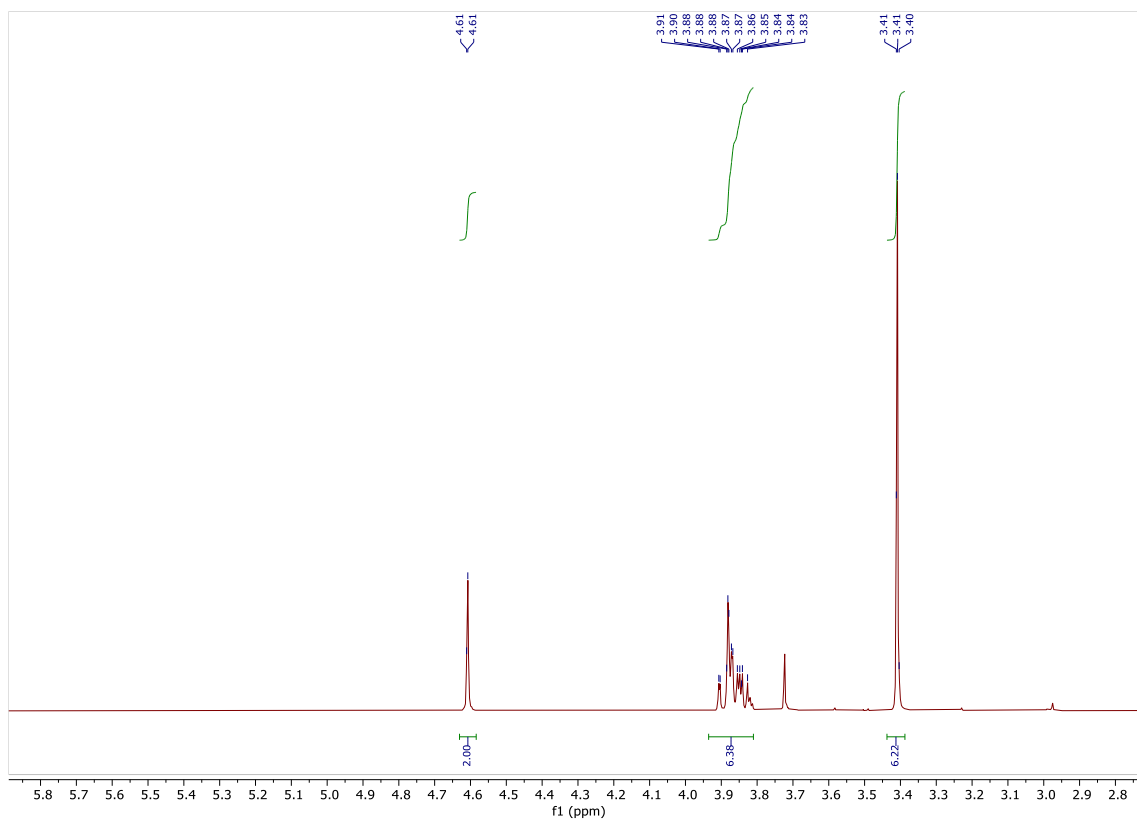
Operator Demo User
 Instrument compact 8255754.20209

Acquisition Parameter

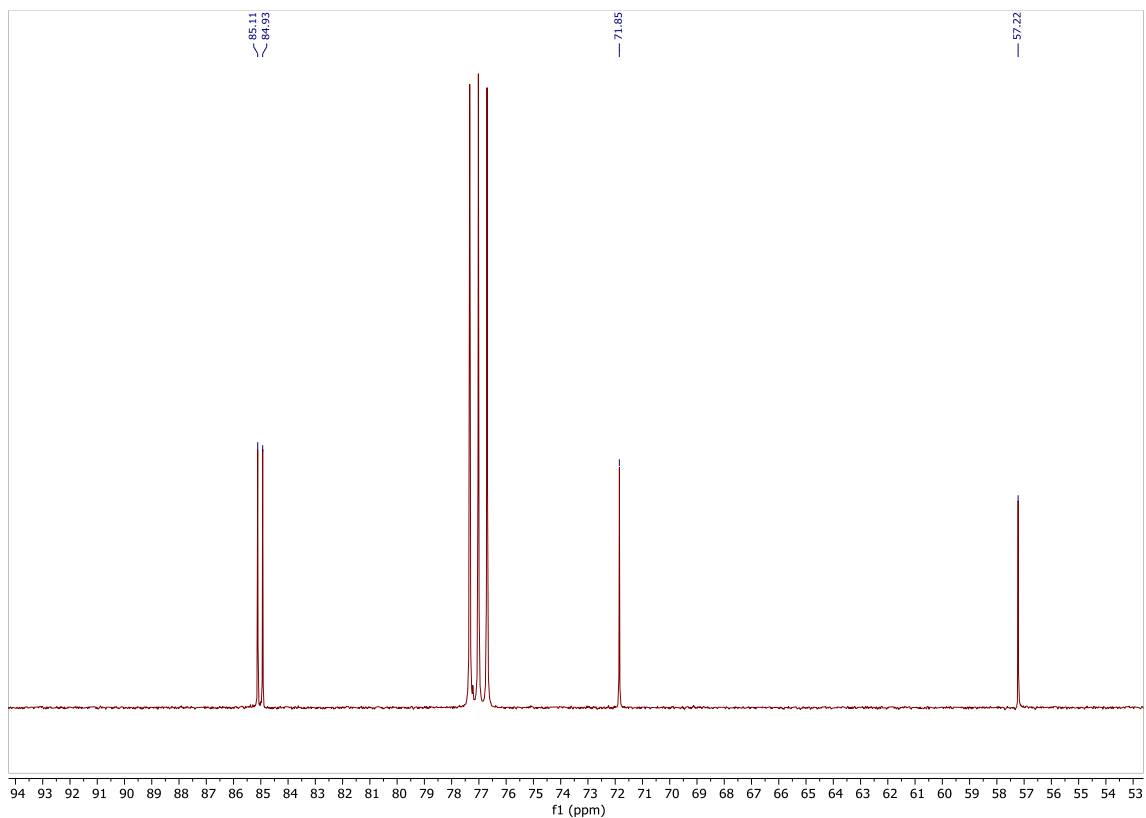
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	600 m/z	Set Collision Cell RF	650.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

- **Dimetil isosoiditolo (DMi), (CDCl₃)**

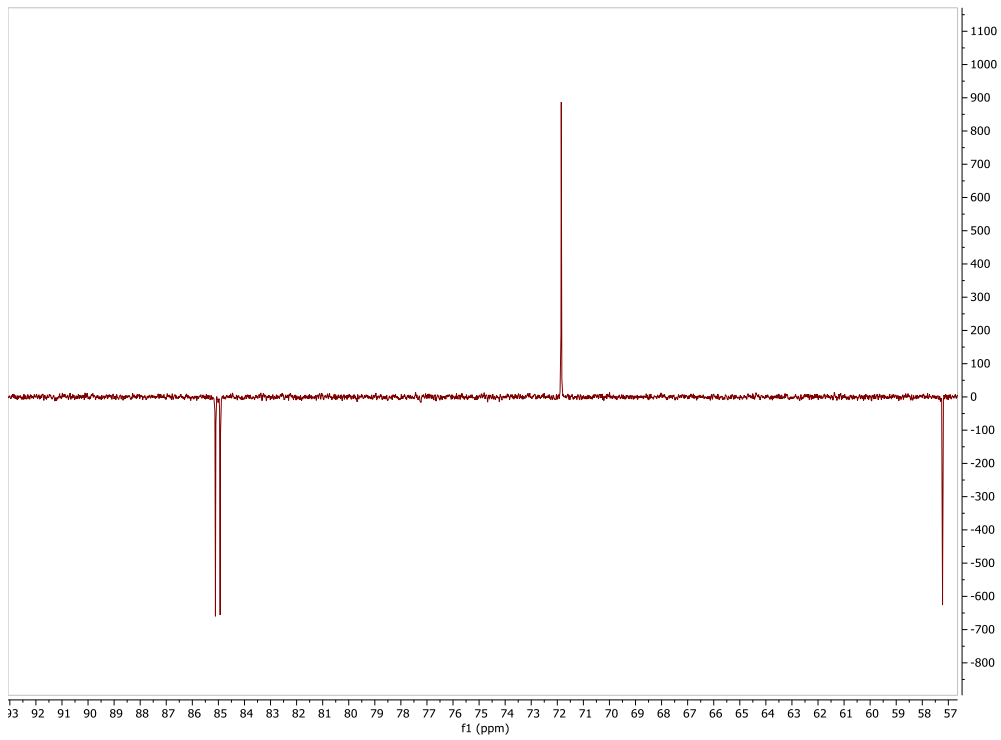
Spettro ¹H NMR



Spettro ¹³C NMR



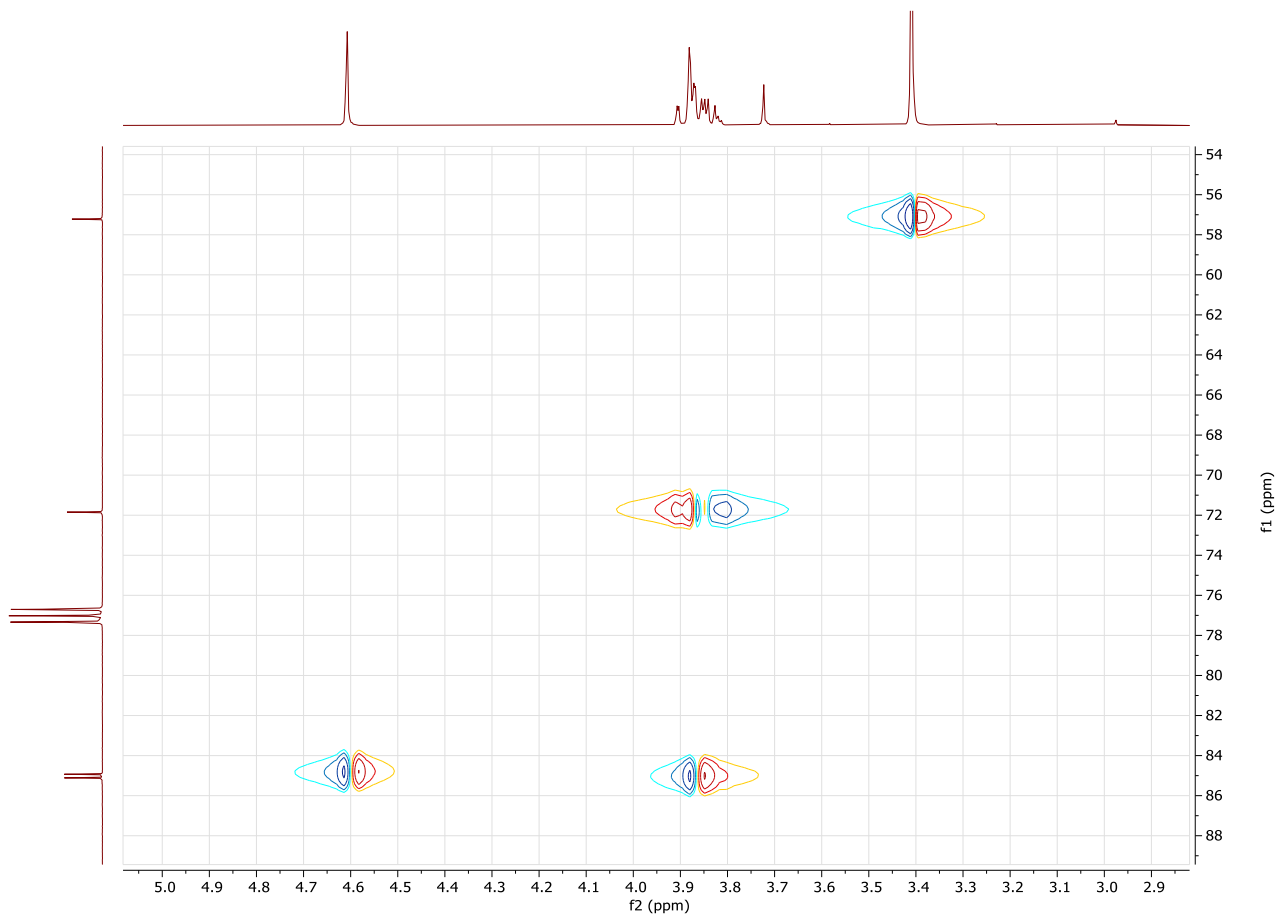
Spettro DEPT



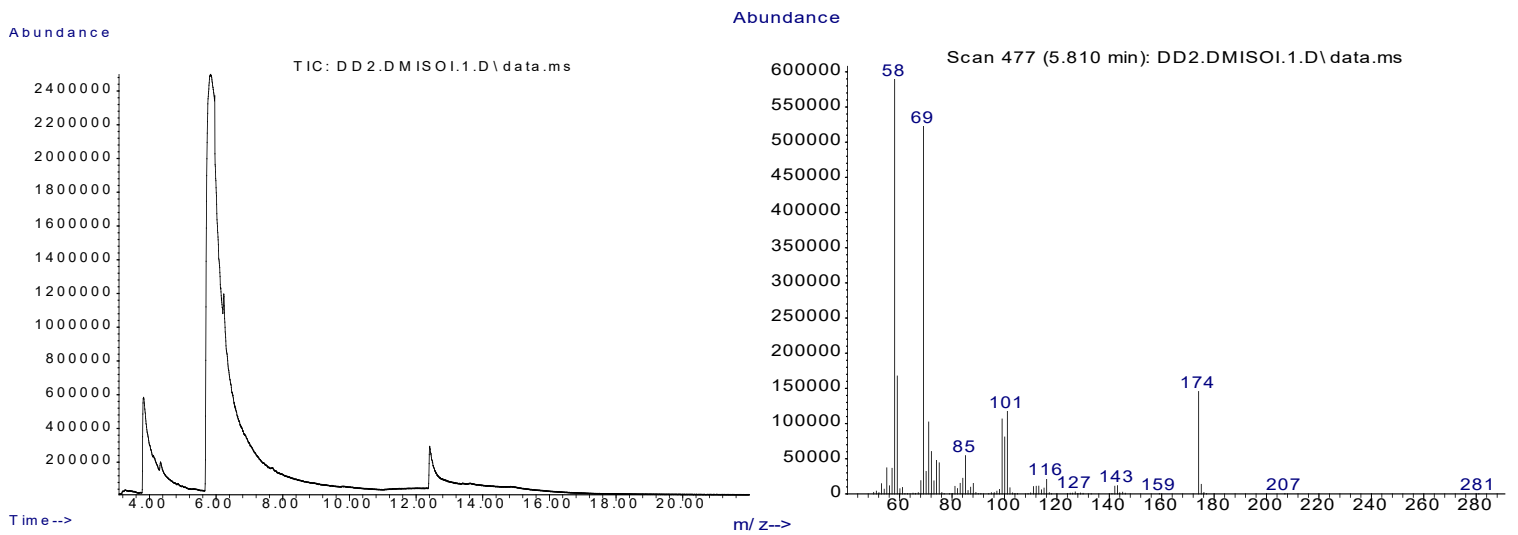
Spettro COSY



Spettro HECTOR

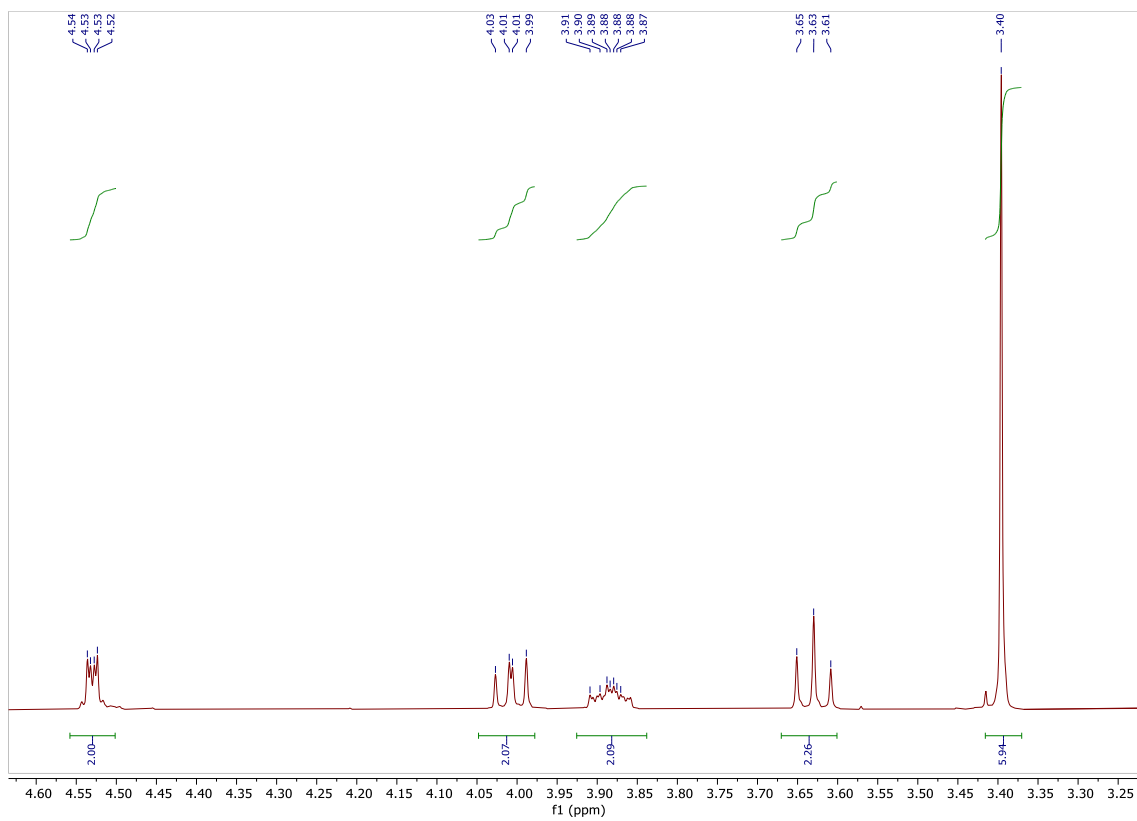


Analisi GC-MS Dimetil isoiditolo (DMi)

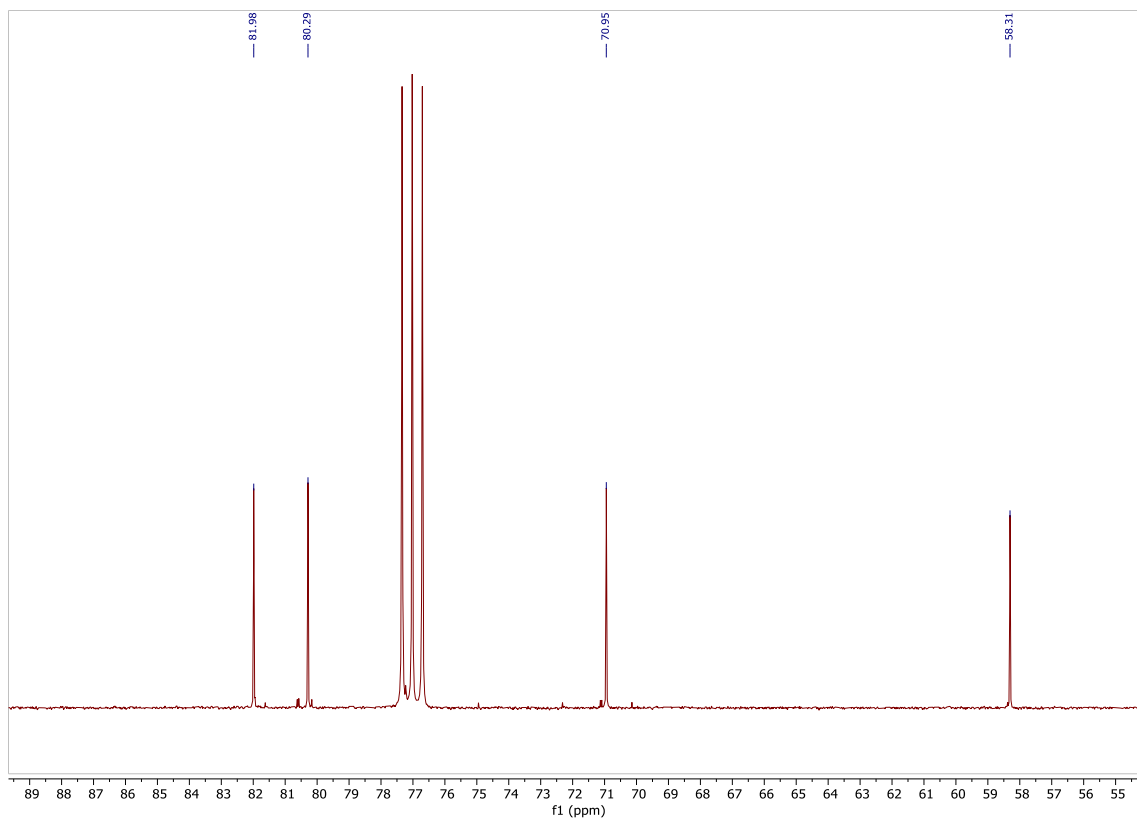


• Dimetil isosomannitolo (DMIm), (CDCl₃)

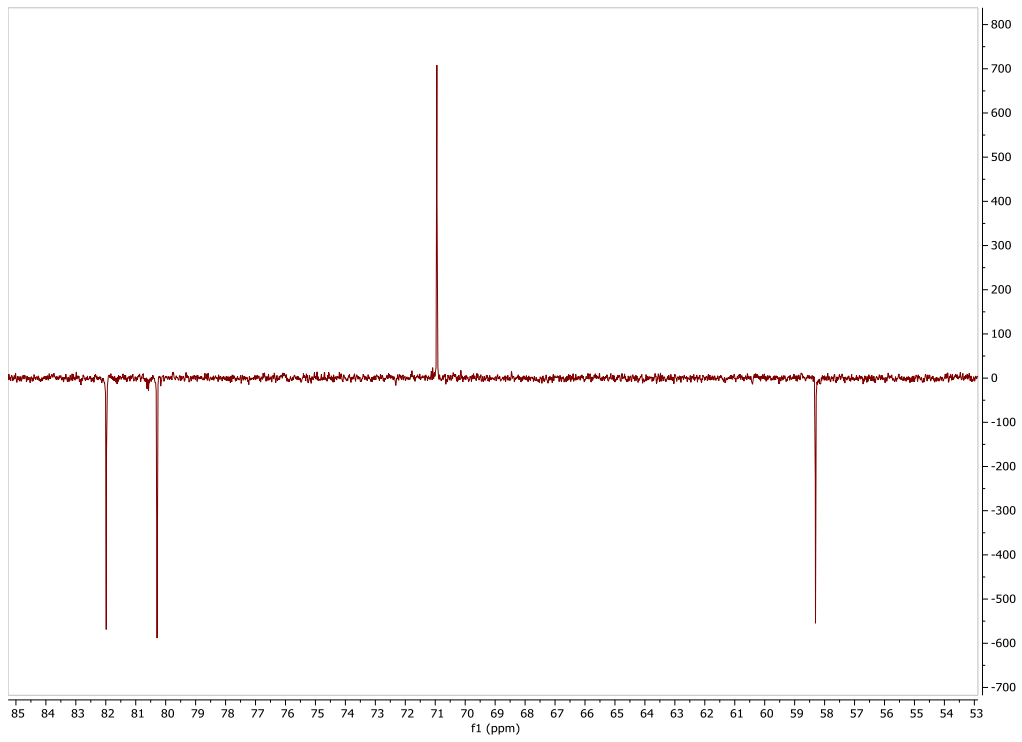
Spettro ¹H NMR



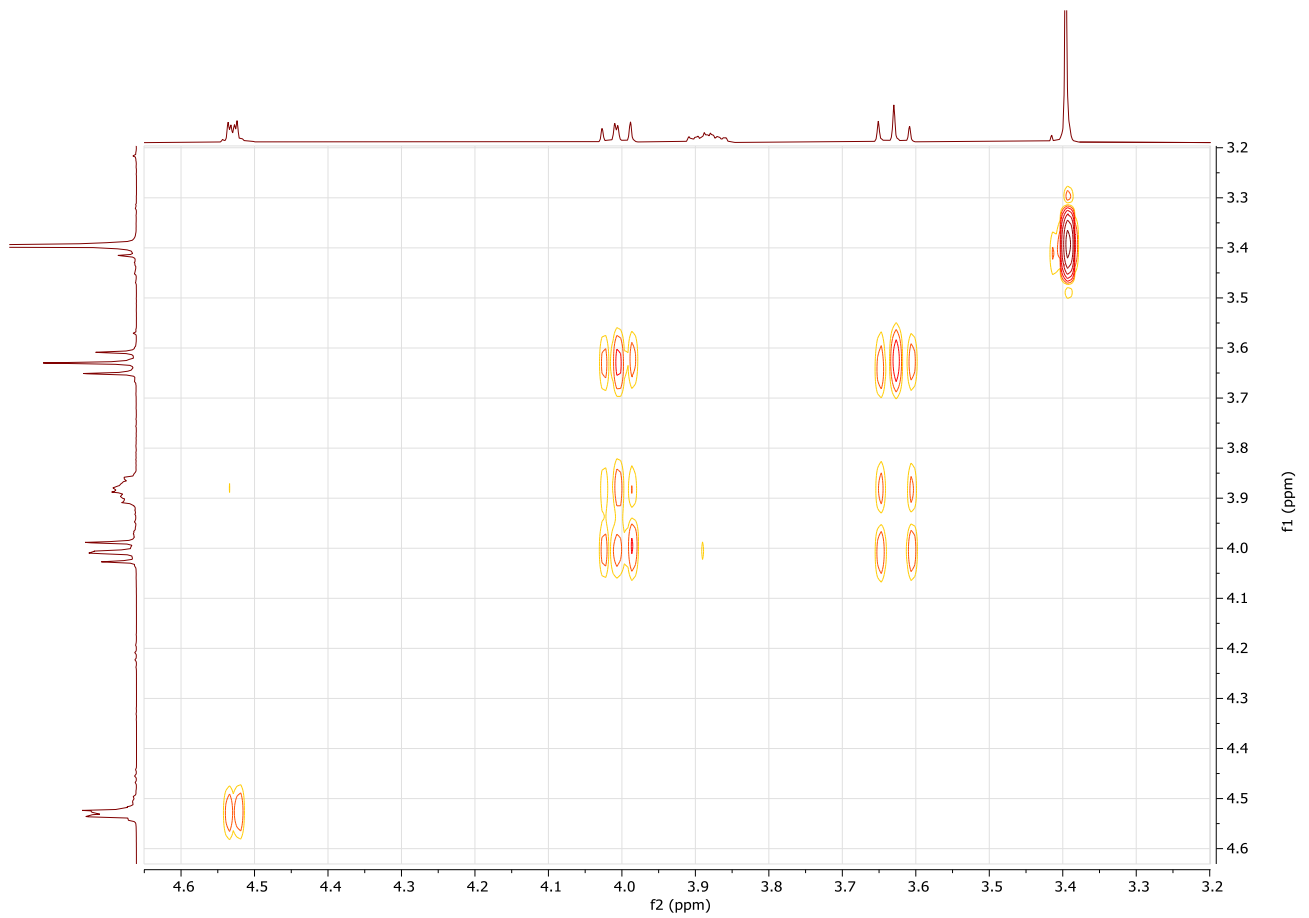
Spettro ¹³C NMR



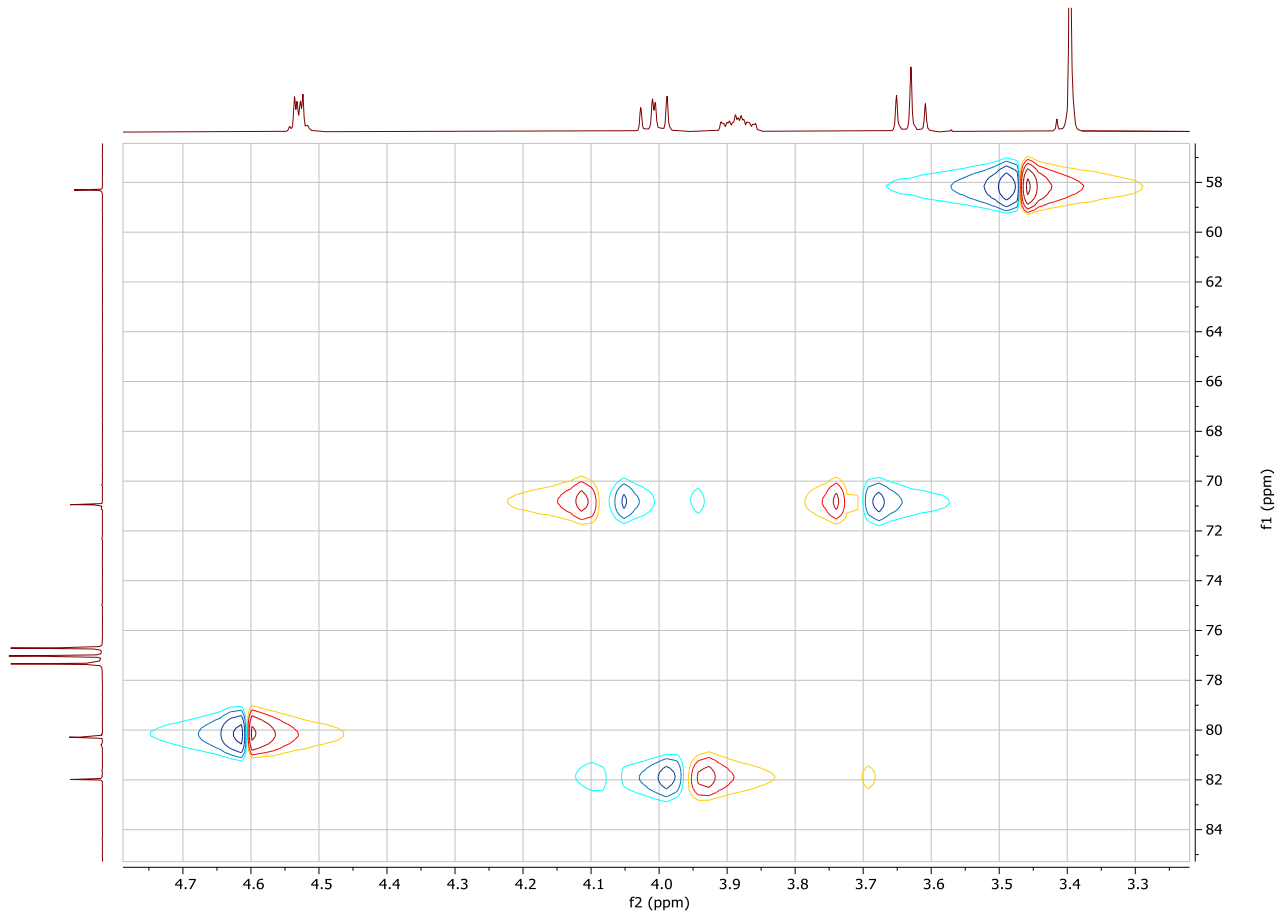
Spettro DEPT



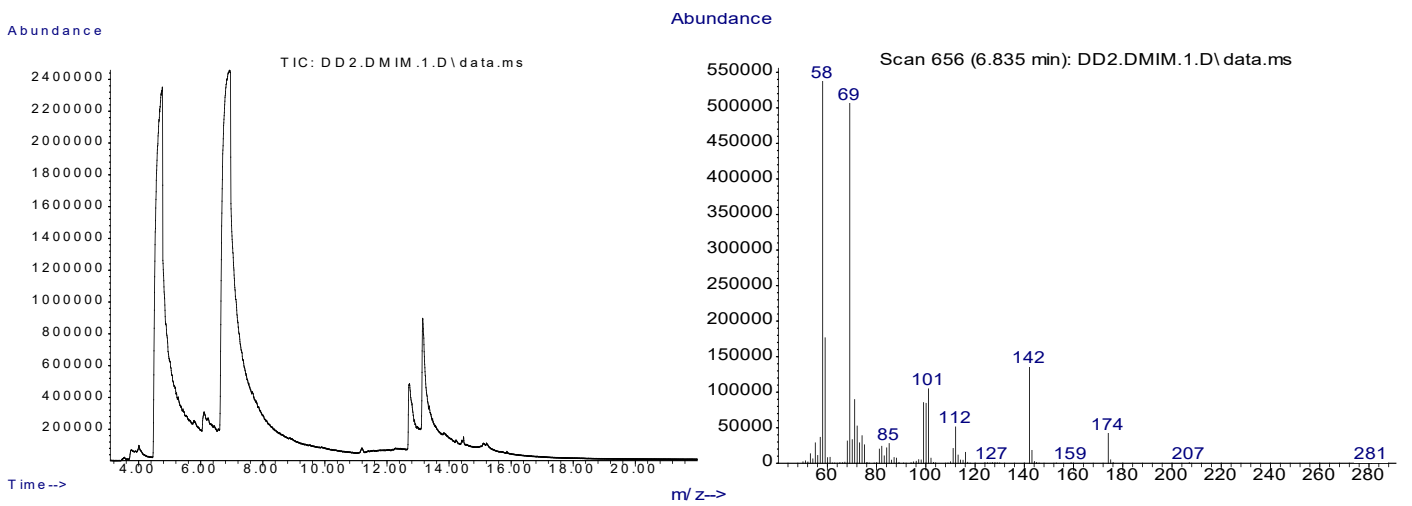
Spettro COSY



Spettro HECTOR

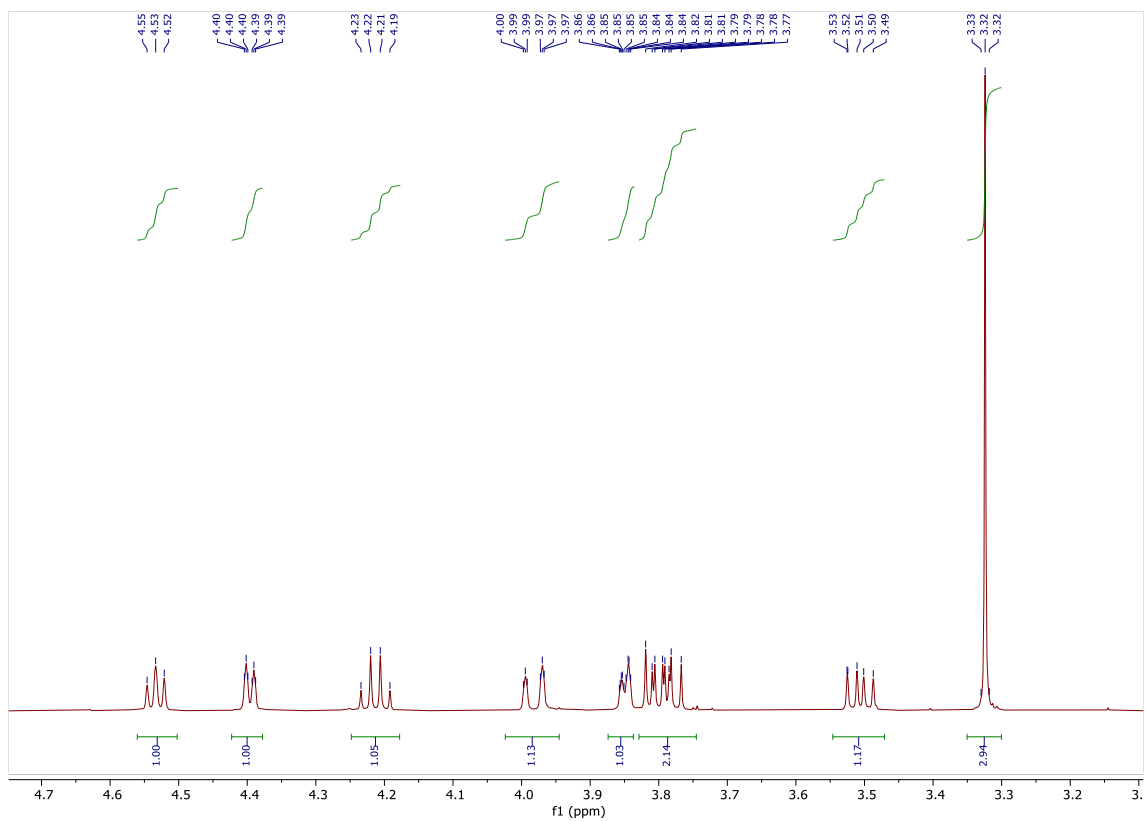


Analisi GC-MS Dimetil isomannitolo (DMIm)

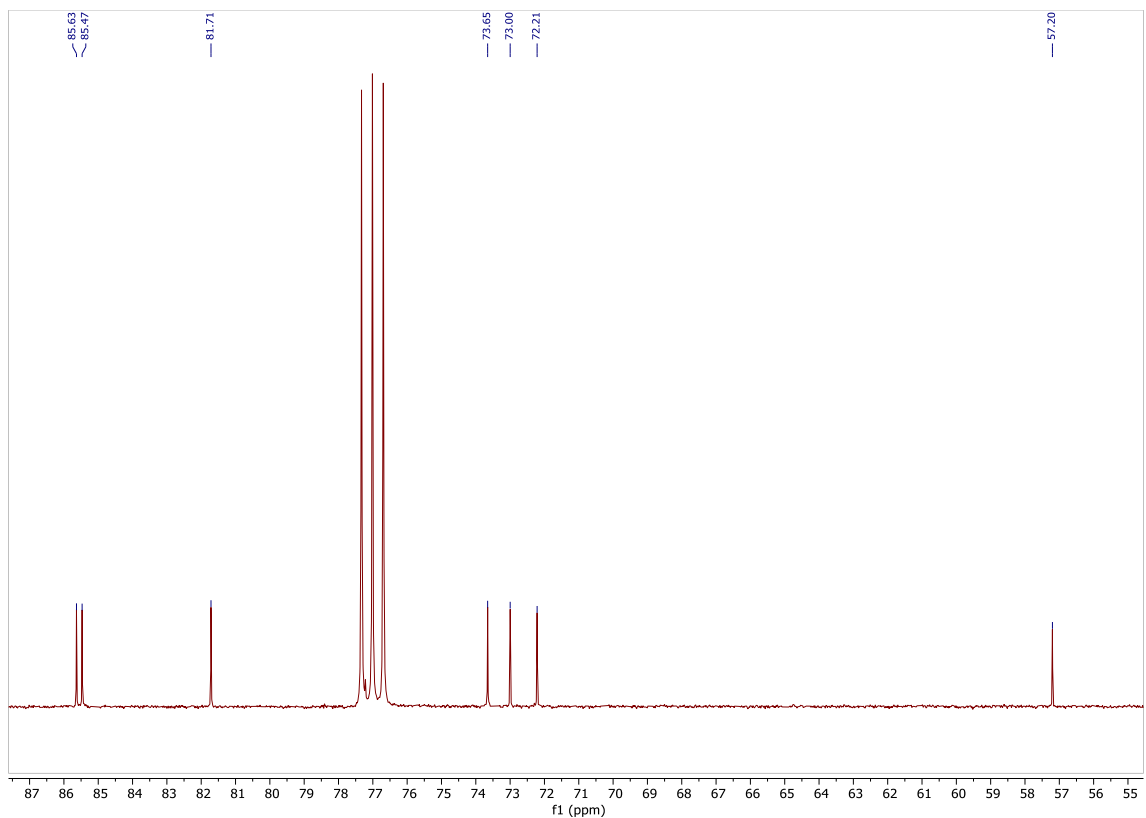


• **Monometil isorbitolo (MMI-1), (CDCl₃)**

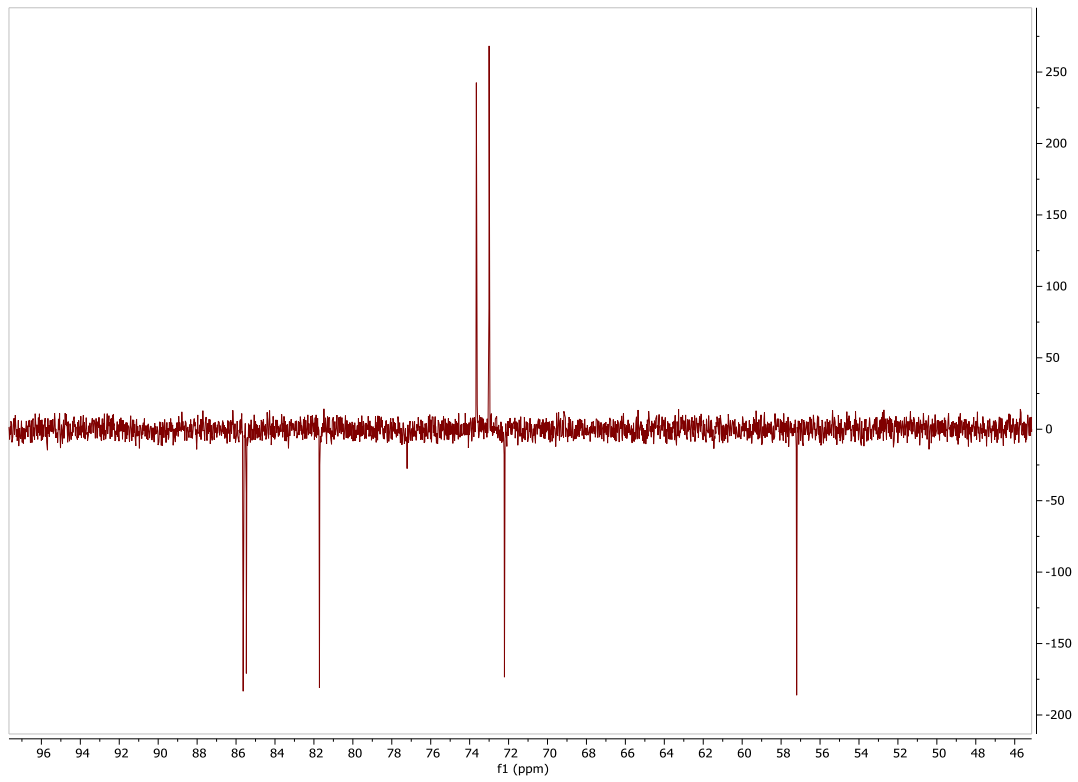
Spettro ¹H NMR



Spettro ¹³C NMR



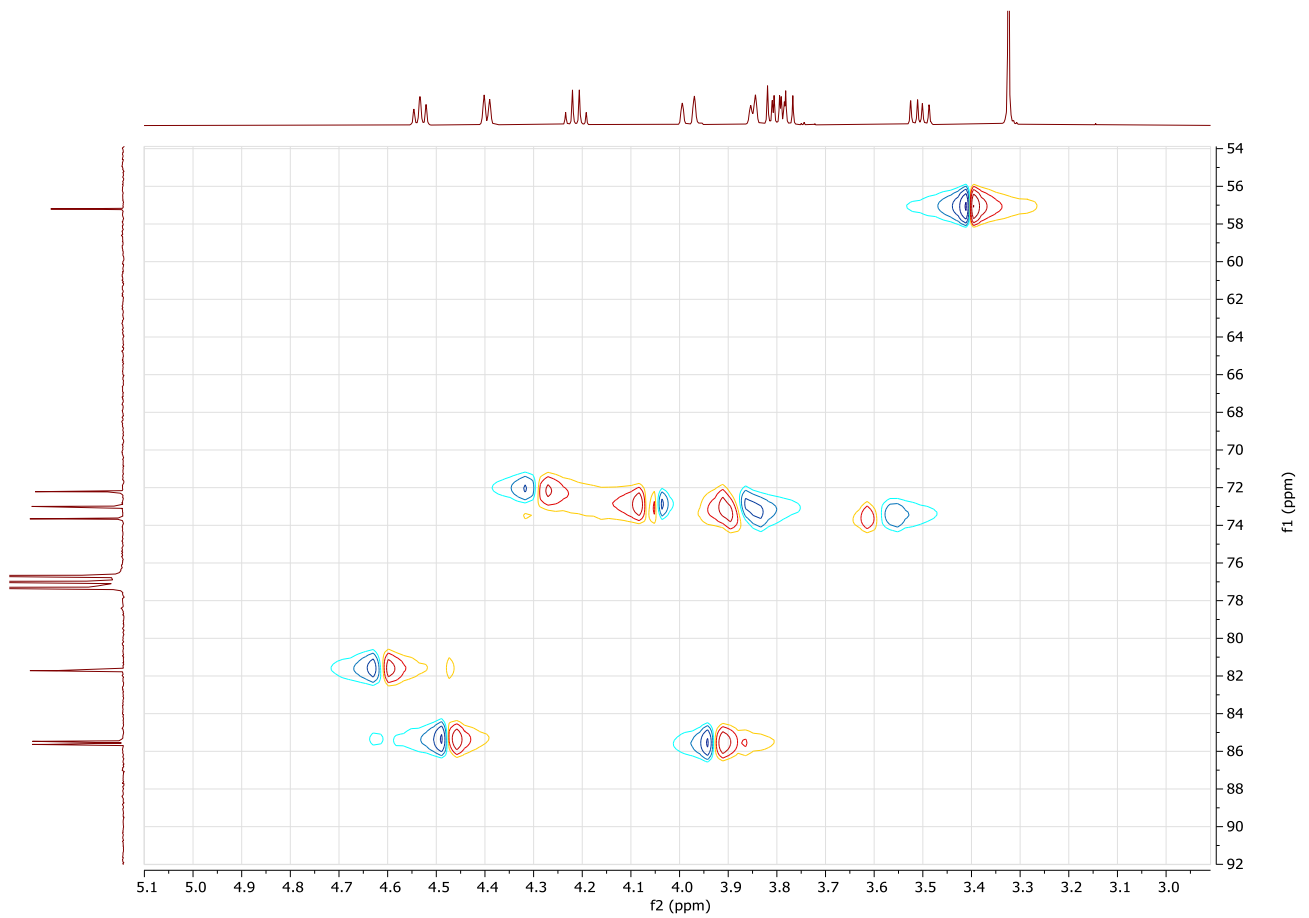
Spettro DEPT



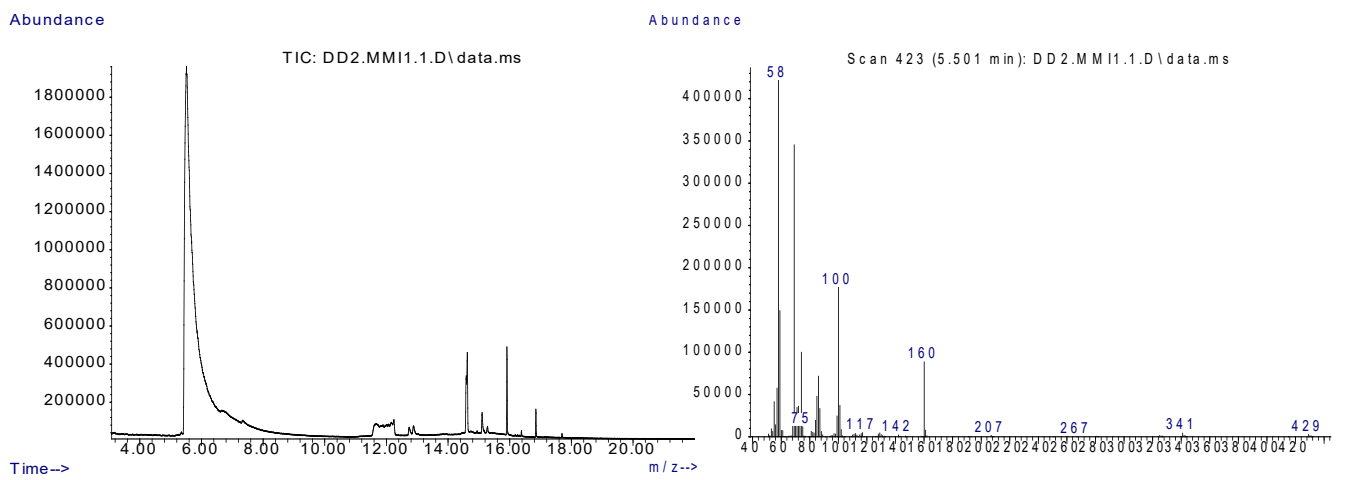
Spettro COSY



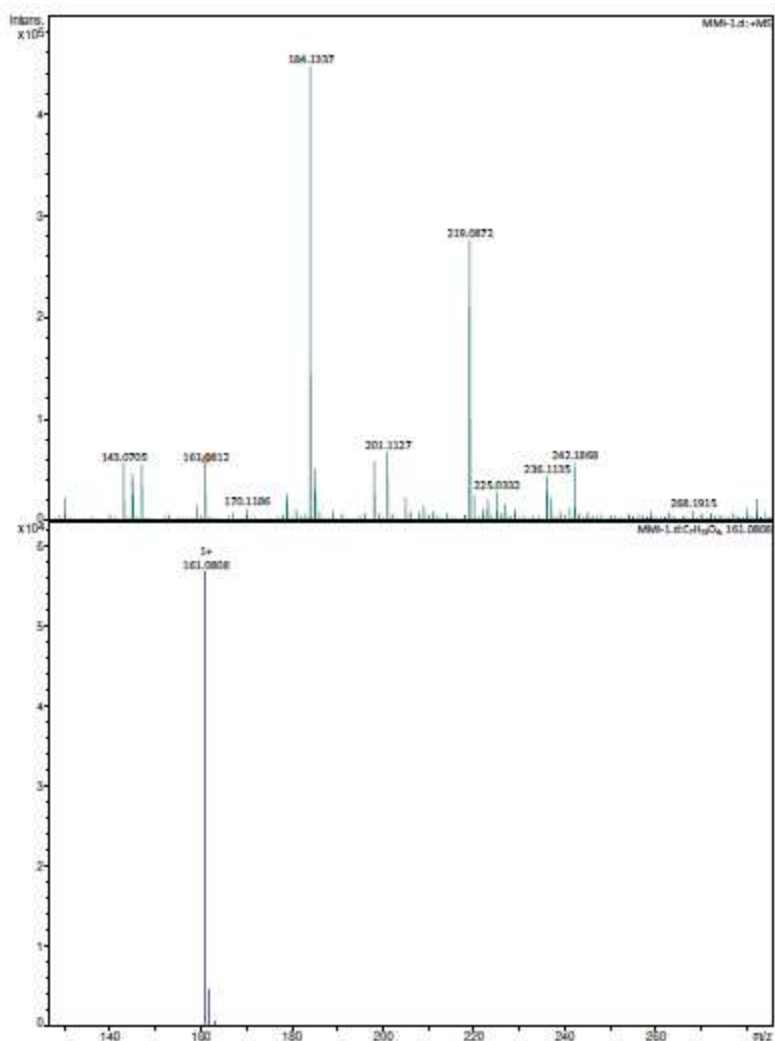
Spettro HECTOR



Analisi GC-MS Monometil isosorbitolo (MMI-1)



Massa esatta Monometil isosorbitolo (**MMI-1**)



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Cont	N-Rule
161.0612	1	C7H13O4	161.0608	-2.4	8.3	1	100.00	2.0	even		ok
	2	C3H9N6O2	161.0781	-19.1	11.8	2	13.79	3.0	even		ok
	3	C8H9N4	161.0822	5.9	21.5	3	57.73	7.0	even		ok

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Jack\Arico\281220\MMI-1.d
 Method DirectInfusion - MS - positive.m
 Sample Name MMI-1
 Comment

Acquisition Date 12/28/2020 1:01:50 PM

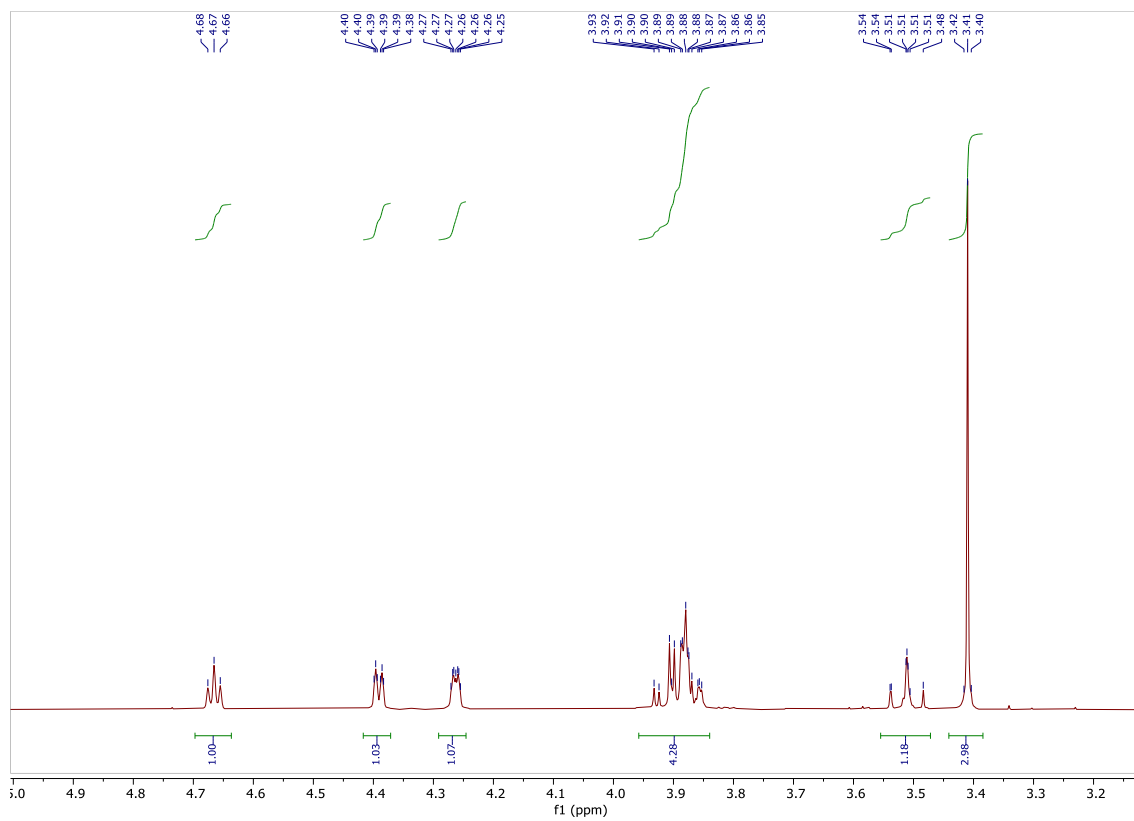
Operator Demo User
 Instrument compact 8255754.20209

Acquisition Parameter

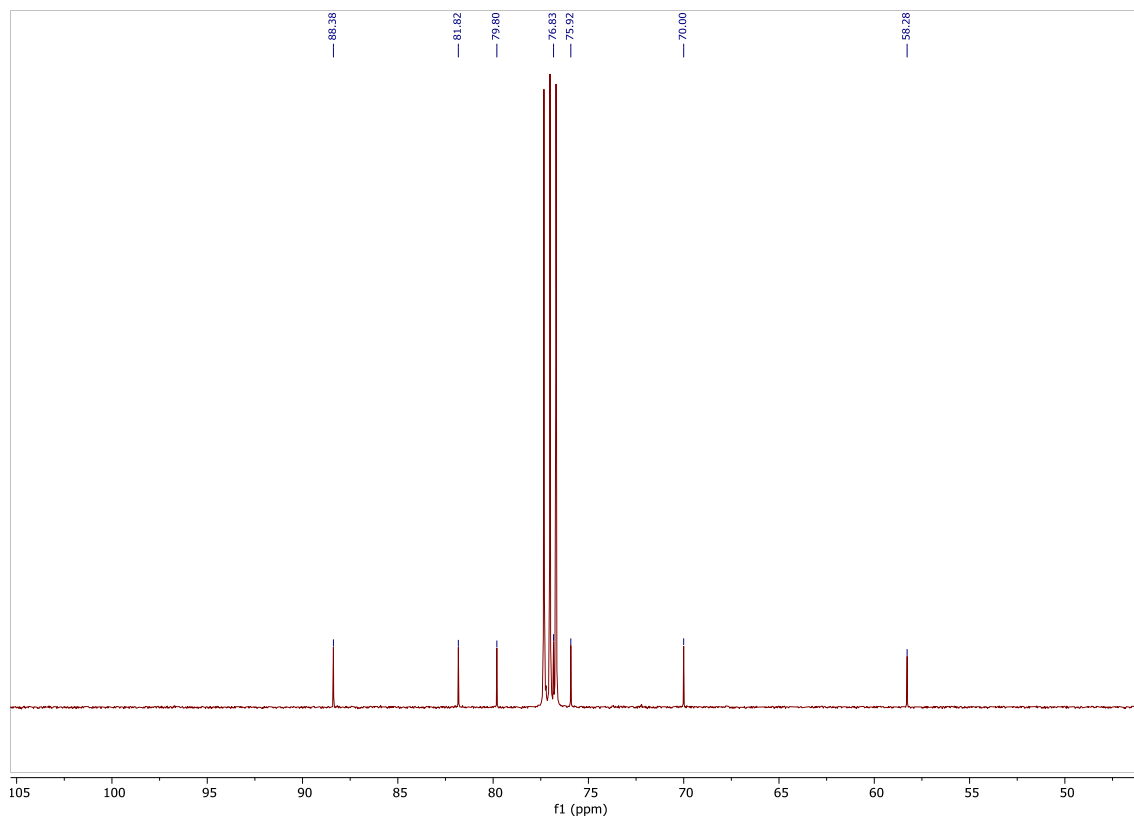
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	600 m/z	Set Collision Cell RF	650.0 Vpp	Set Diver Valve	Source

• **Monometil isosorbitolo (MMI-2), (CDCl₃)**

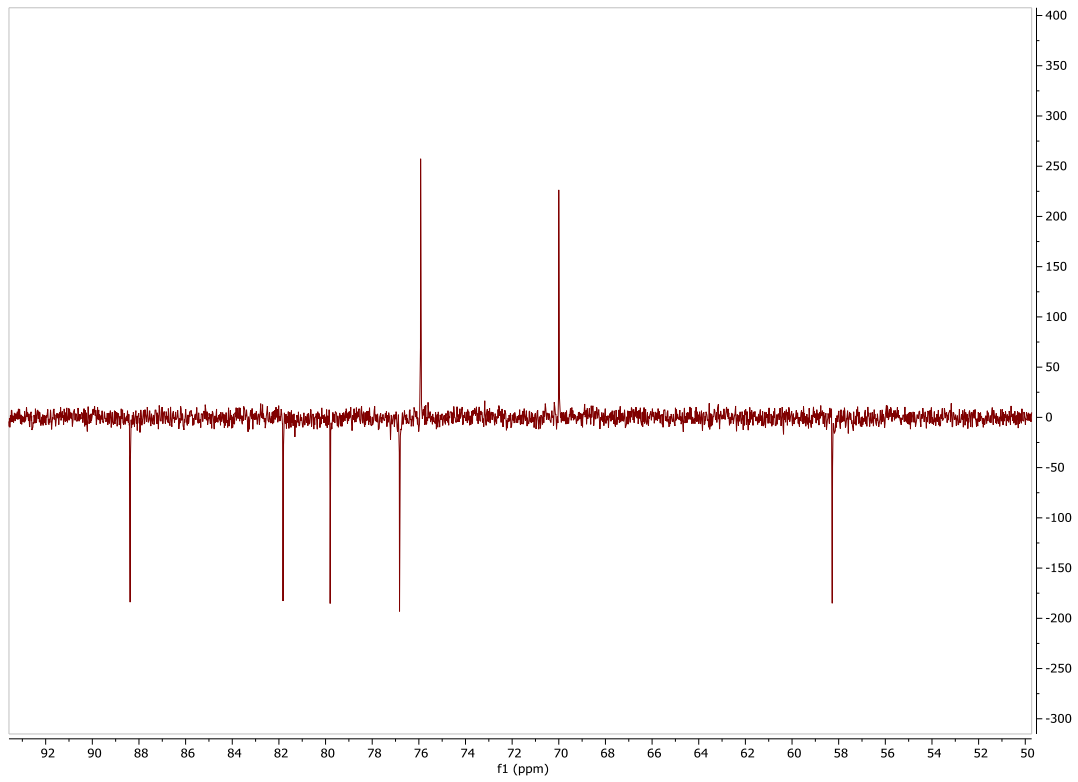
Spettro ¹H NMR



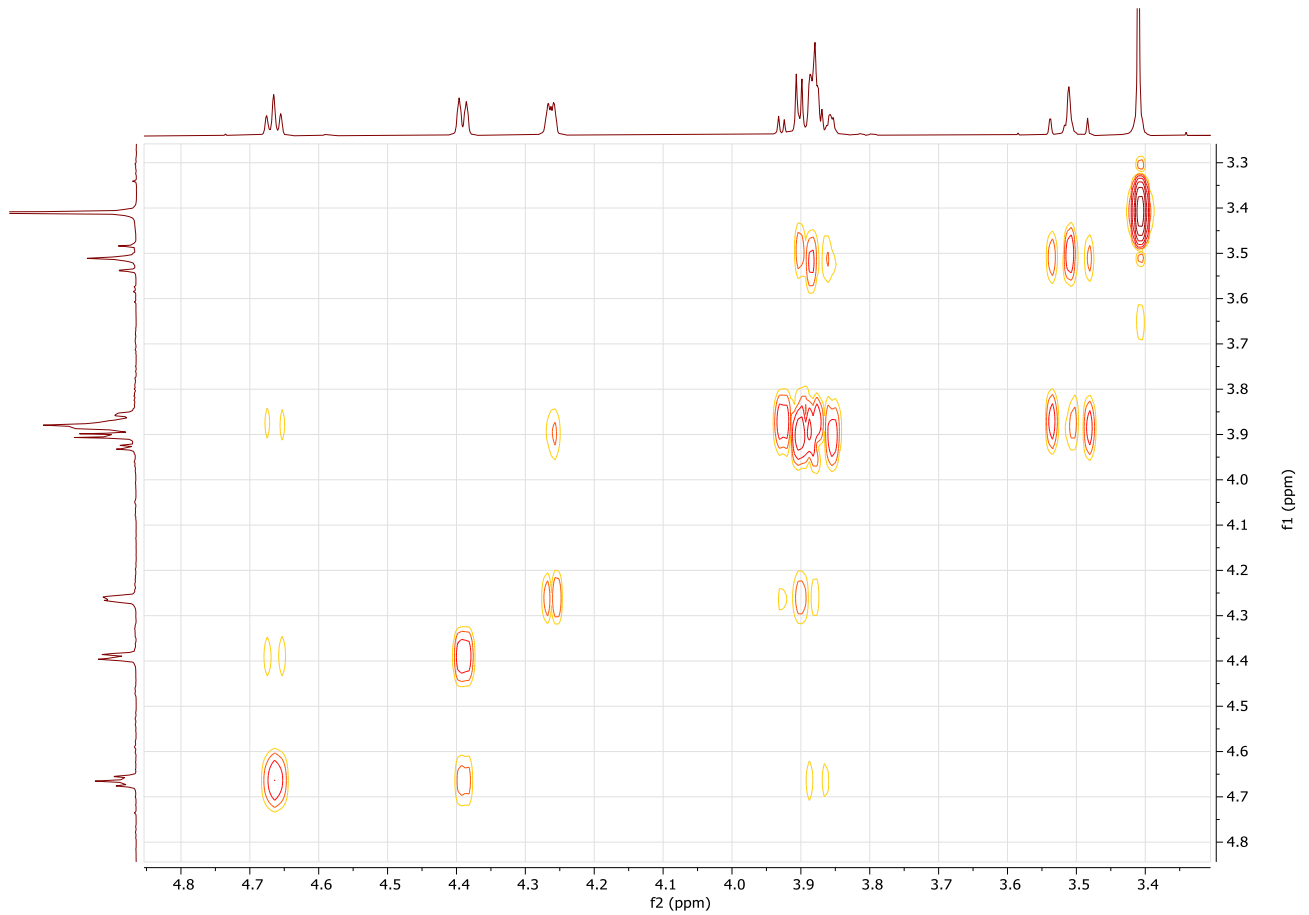
Spettro ¹³C NMR



Spettro DEPT



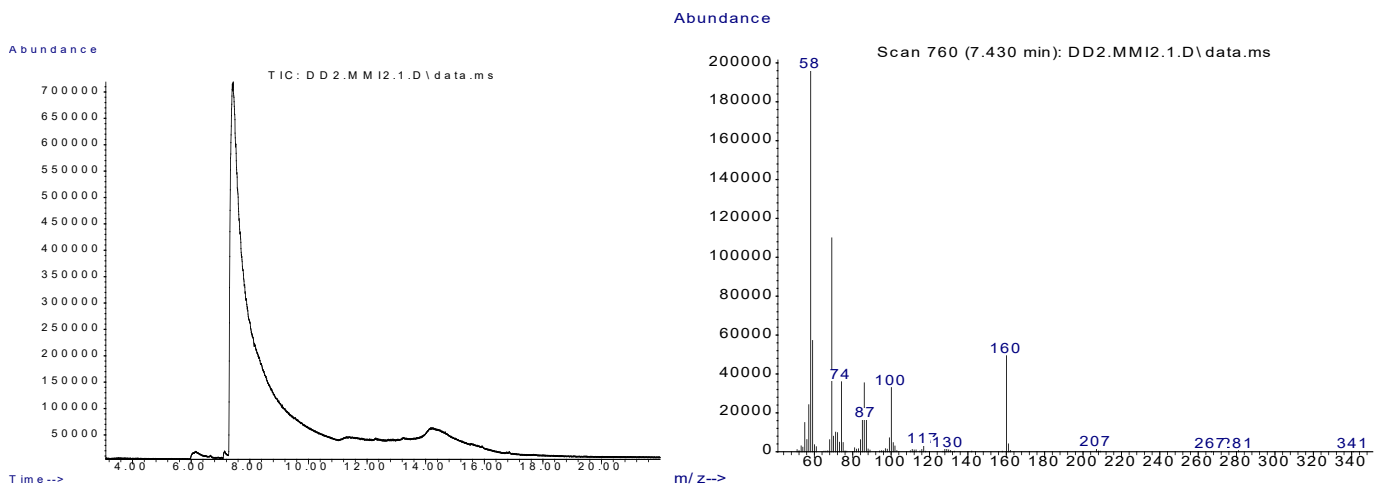
Spettro COSY



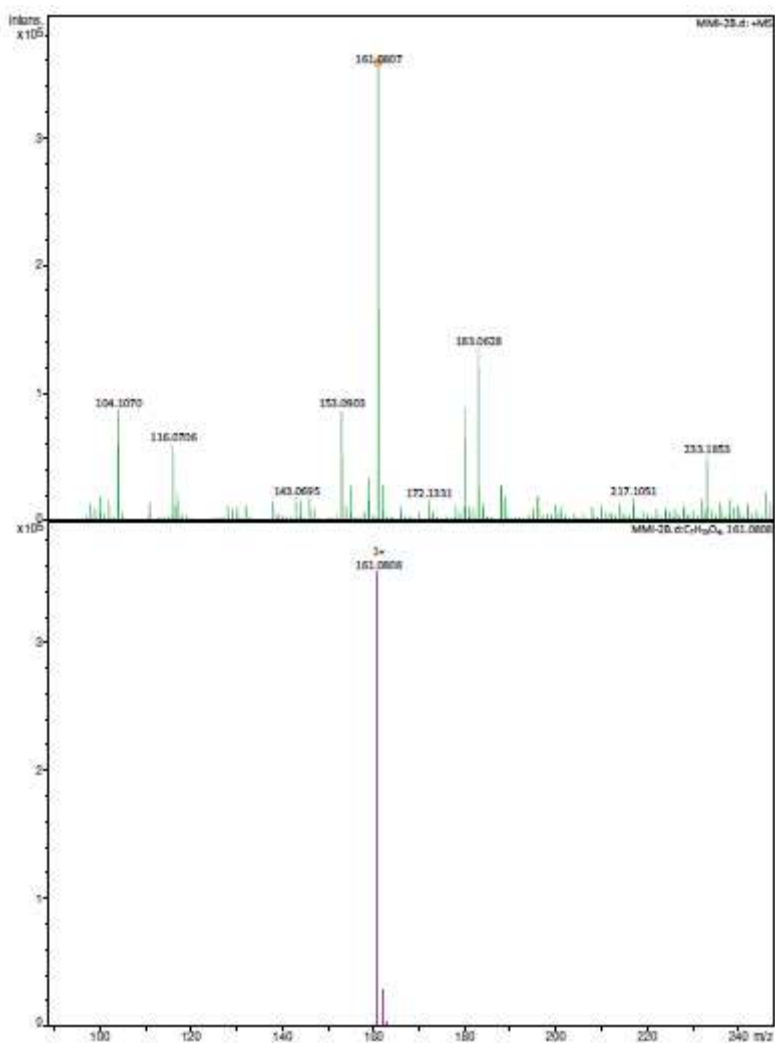
Spettro HECTOR



Analisi GC-MS Monometil isosorbitolo (MMI-2)



Massa esatta Monometil isosorbitolo (**MMI-2**)



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule
161.0807	1	C7H13O4	161.0808	0.6	1.6	1	100.00	2.0	even		ok
	2	C8H9N4	161.0822	9.0	12.6	2	40.33	7.0	even		ok
	3	C3H9N6O2	161.0781	-16.0	15.0	3	16.11	3.0	even		ok

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Jack\Arico\281220\MMI-2B.d
 Method DirectInfusion - MS - positive.m
 Sample Name MMI-2B
 Comment

Acquisition Date 12/28/2020 12:45:16 PM

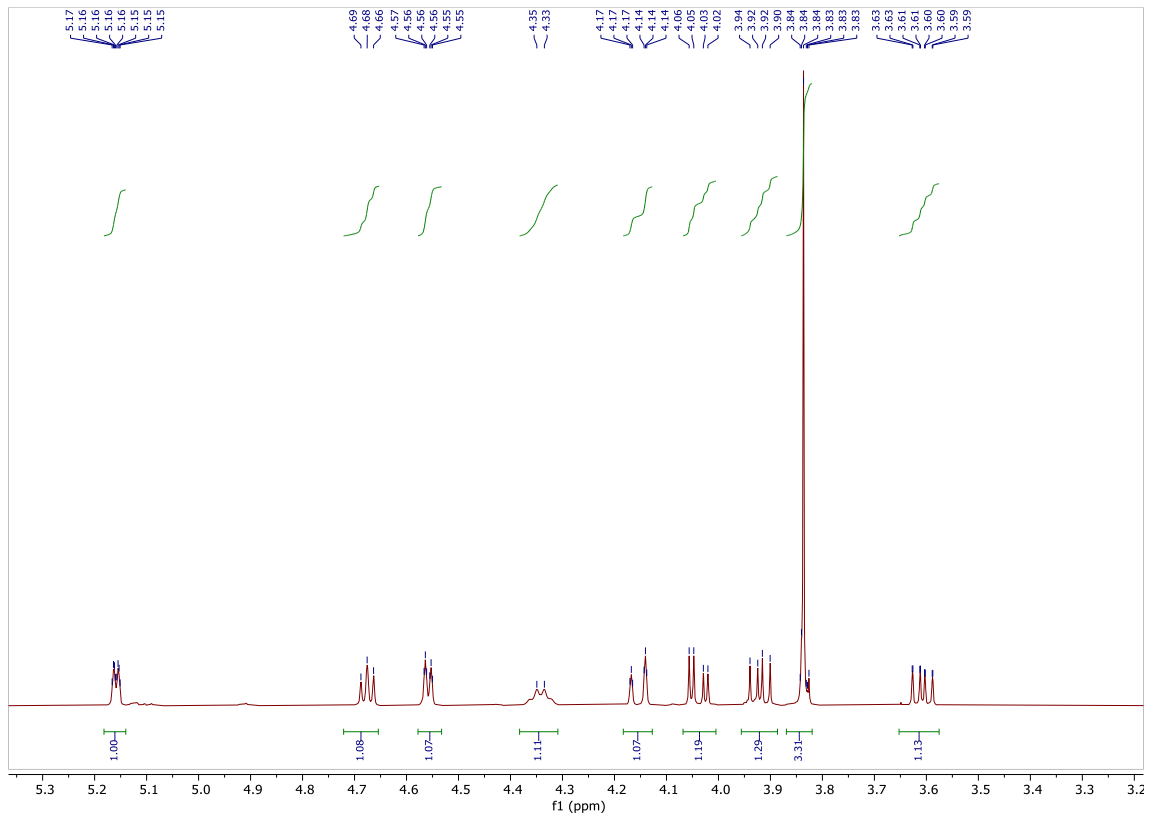
Operator Demo User
 Instrument compact 8255754.20209

Acquisition Parameter

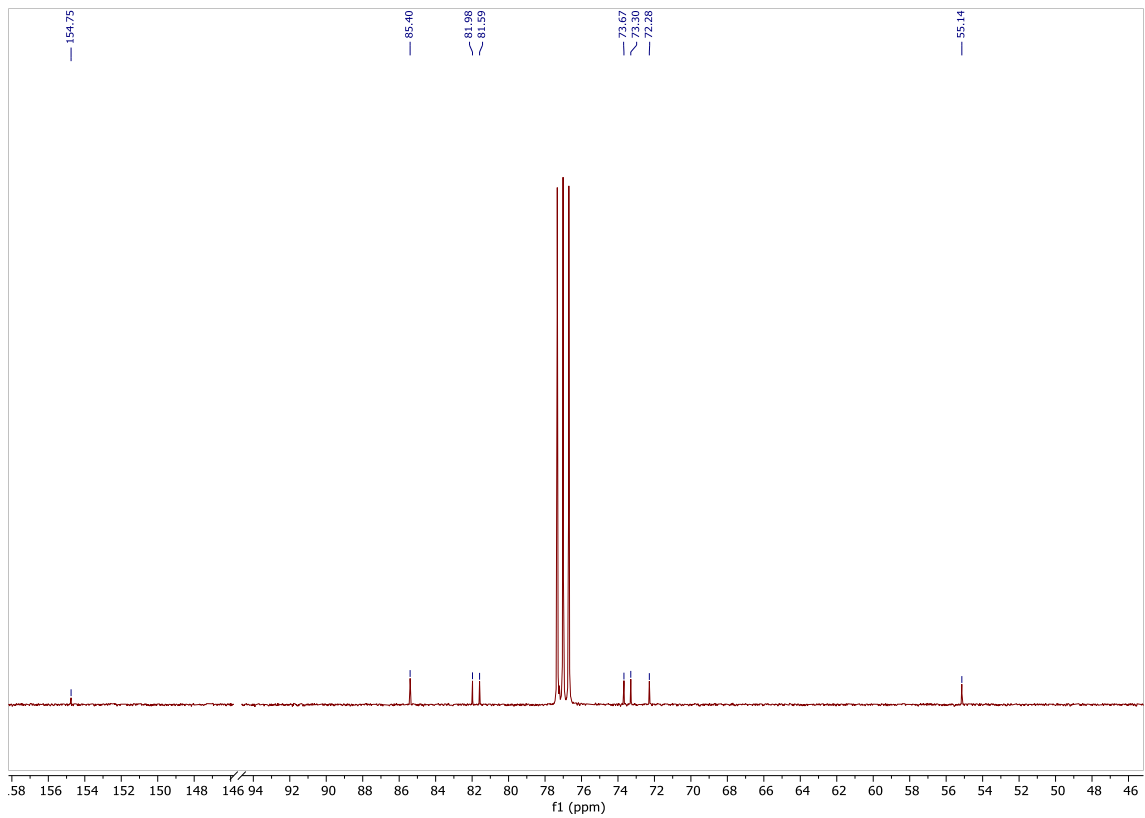
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	600 m/z	Set Collision Cell RF	650.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

- **Monometossicarbonil isosorbitolo (MCI-1), (CDCl₃)**

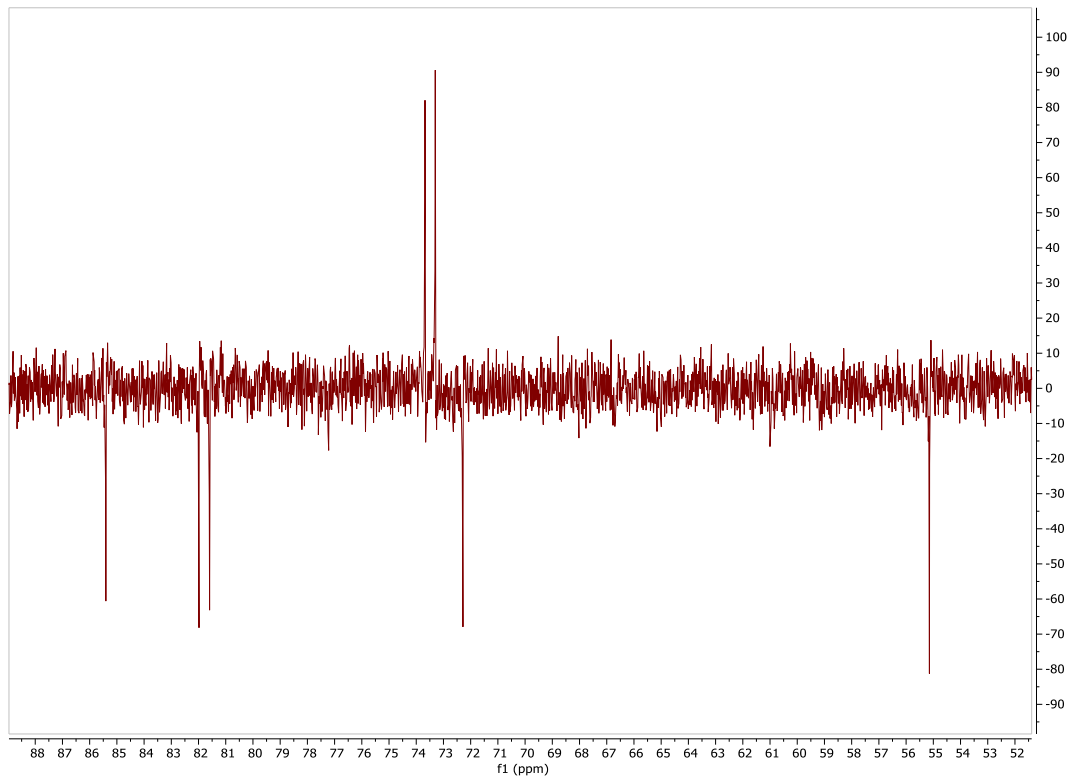
Spettro ¹H NMR



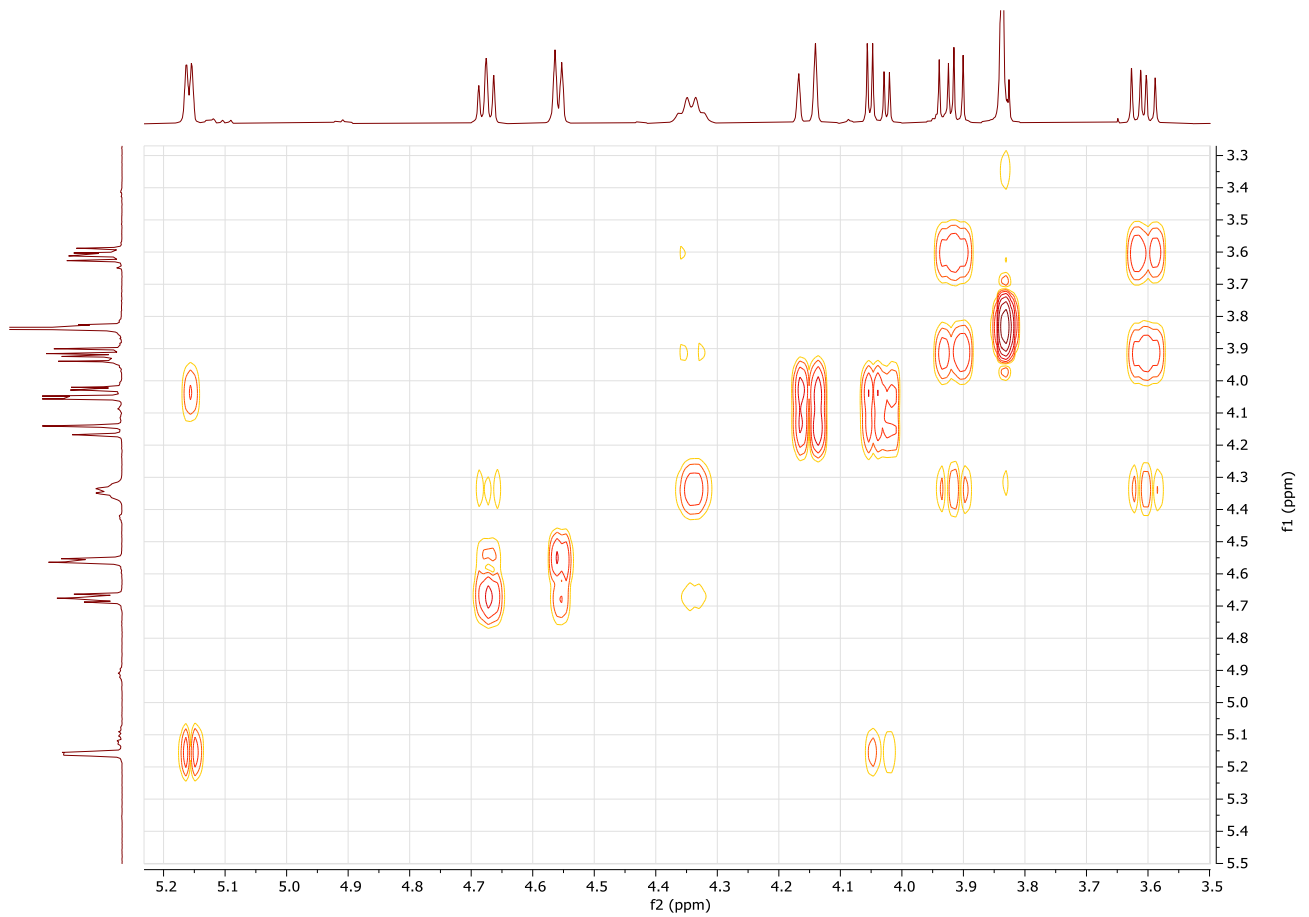
Spettro ¹³C NMR



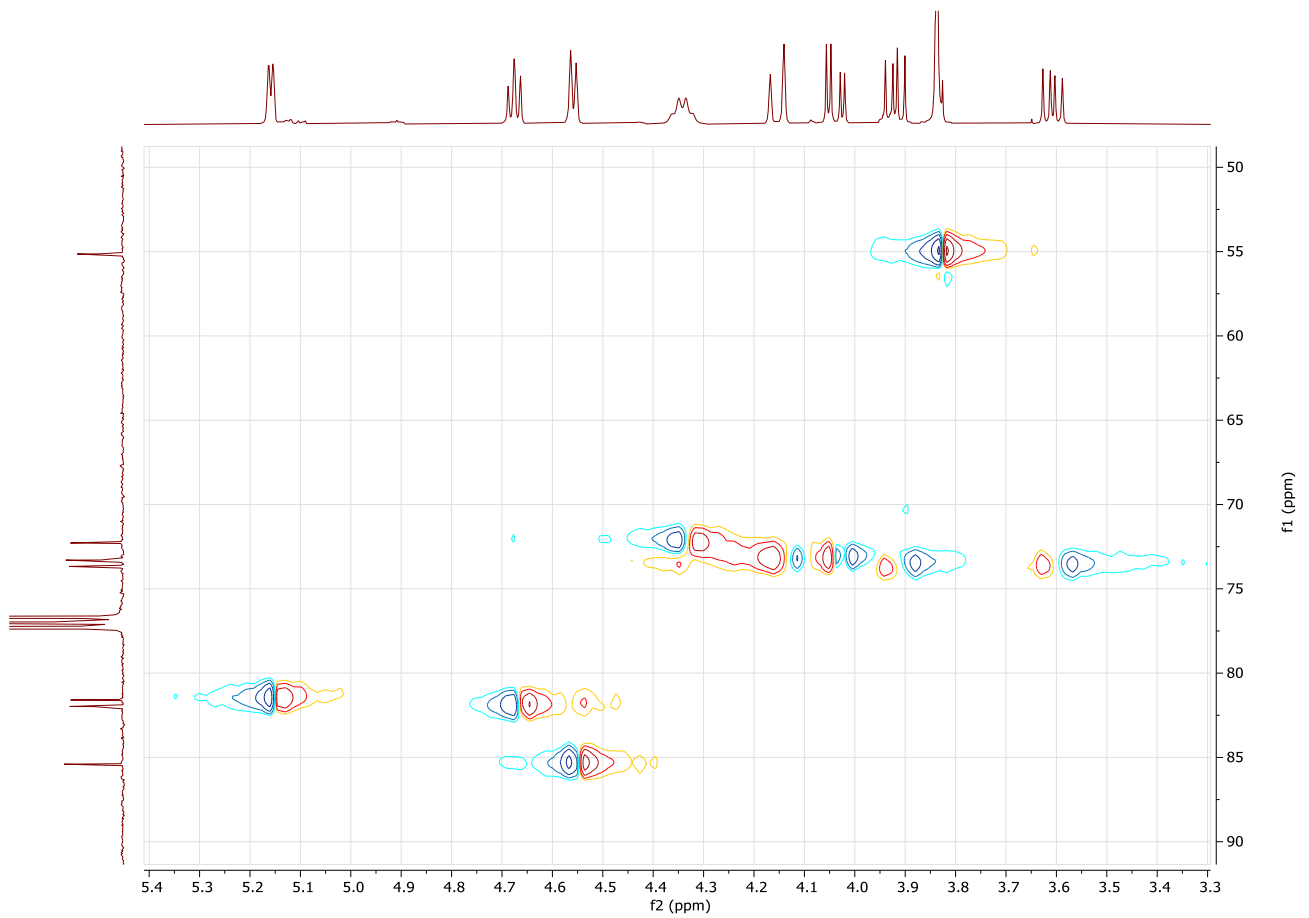
Spettro DEPT



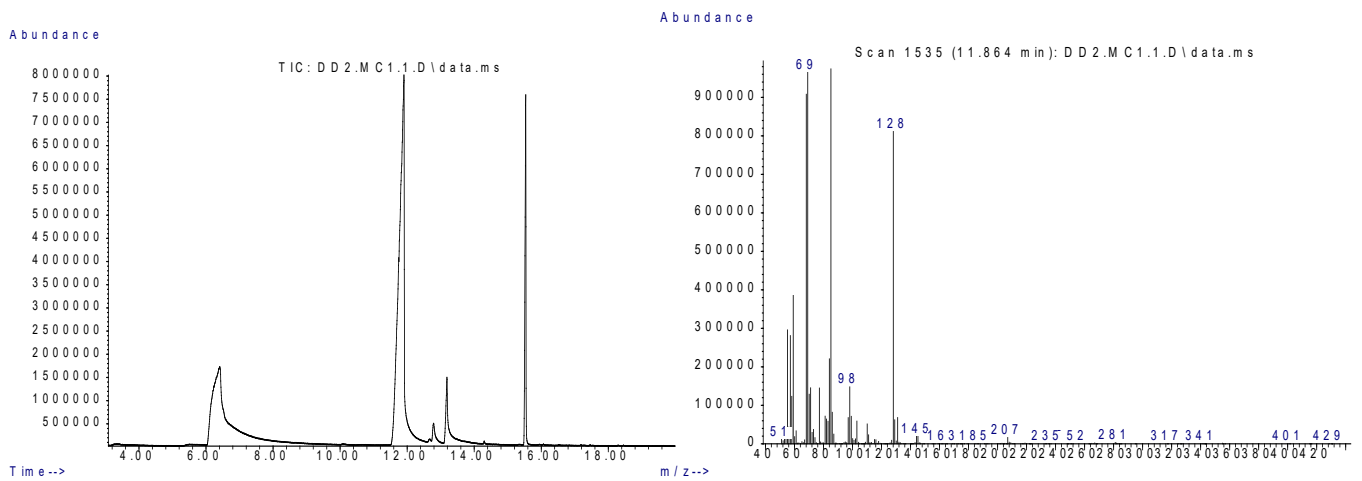
Spettro COSY



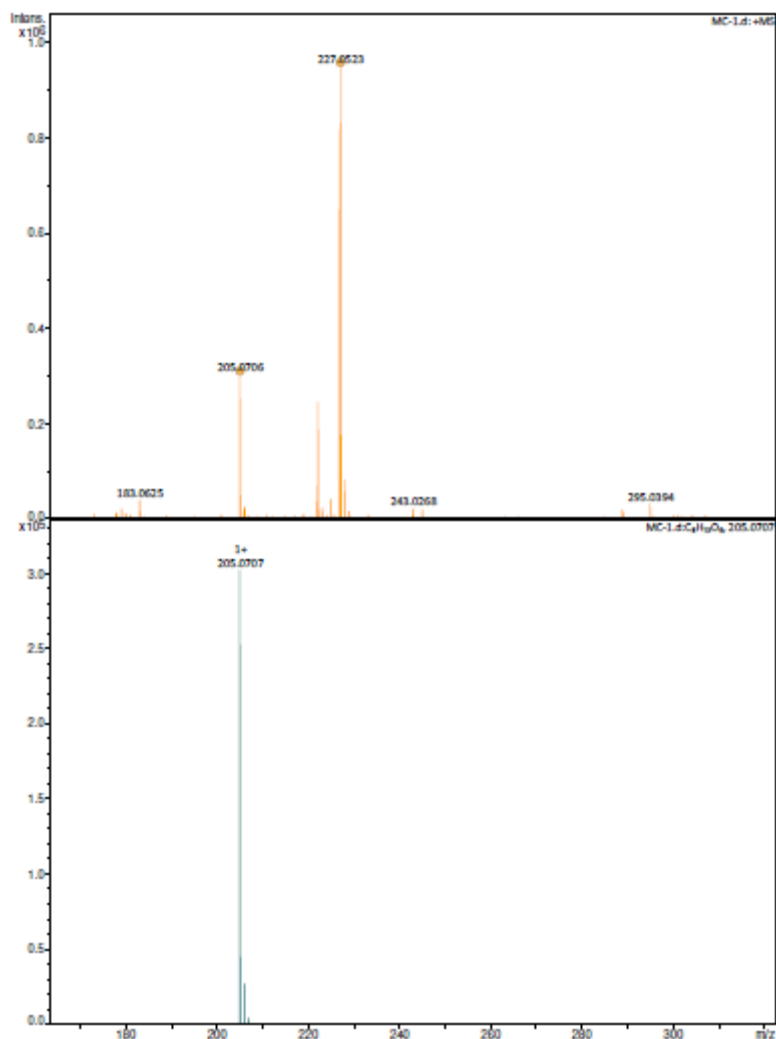
Spettro HECTOR



Analisi GC-MS Monometossicarbonil isosorbitolo (MCI-1)



Massa Esatta Monometossicarbonil isosorbitolo (MCI-1)



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule
205.0706	1	C8H13O6	205.0707	0.4	0.1	1	100.00	3.0	even		ok
	2	C5H5N10	205.0693	-6.2	6.9	2	48.09	9.0	even		ok
	3	C4H9N6O4	205.0680	-12.7	13.4	3	15.56	4.0	even		ok
	4	C9H9N4O2	205.0720	6.9	13.9	4	38.75	8.0	even		ok
227.0523	1	C8H12NaO6	227.0526	1.2	1.6	1	100.00	3.0	even		ok
	2	C5H4N10Na	227.0513	-4.7	7.8	2	60.24	9.0	even		ok
	3	C4H8N6NaO4	227.0499	-10.6	12.1	3	21.48	4.0	even		ok
	4	C9H8N4NaO2	227.0539	7.1	15.6	4	36.51	8.0	even		ok

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Jack\Arico\281220\MCI-1.d
 Method DirectInfusion - MS - positive.m
 Sample Name MCI-1
 Comment

Acquisition Date 12/28/2020 12:50:04 PM

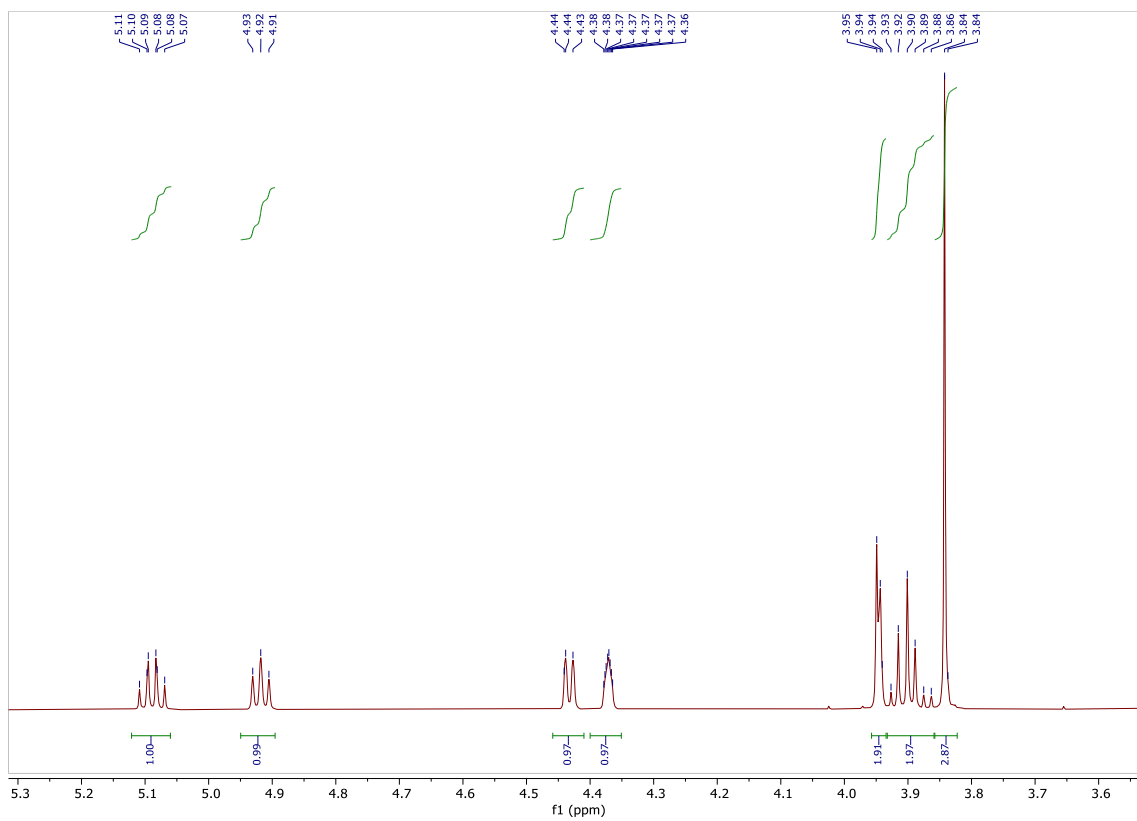
Operator Demo User
 Instrument compact 8255754.20209

Acquisition Parameter

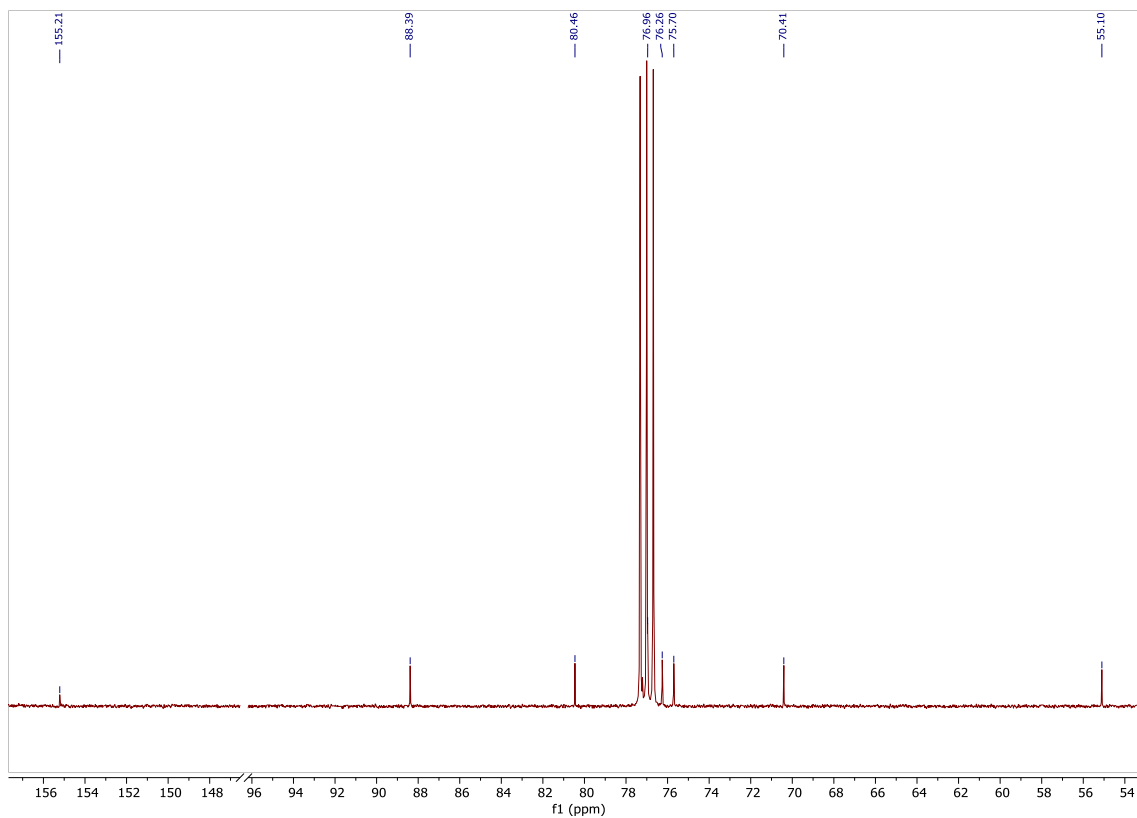
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	600 m/z	Set Collision Cell RF	650.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

- **Monometossicarbonil isosorbitolo (MCI-2), (CDCl₃)**

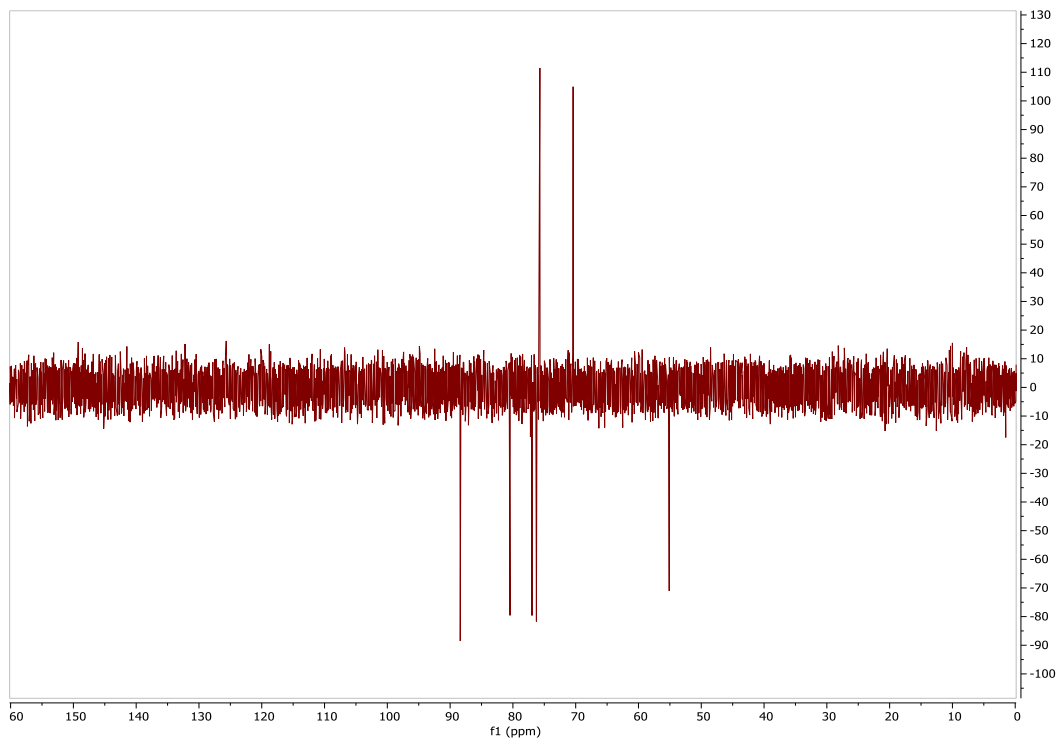
Spettro ¹H NMR



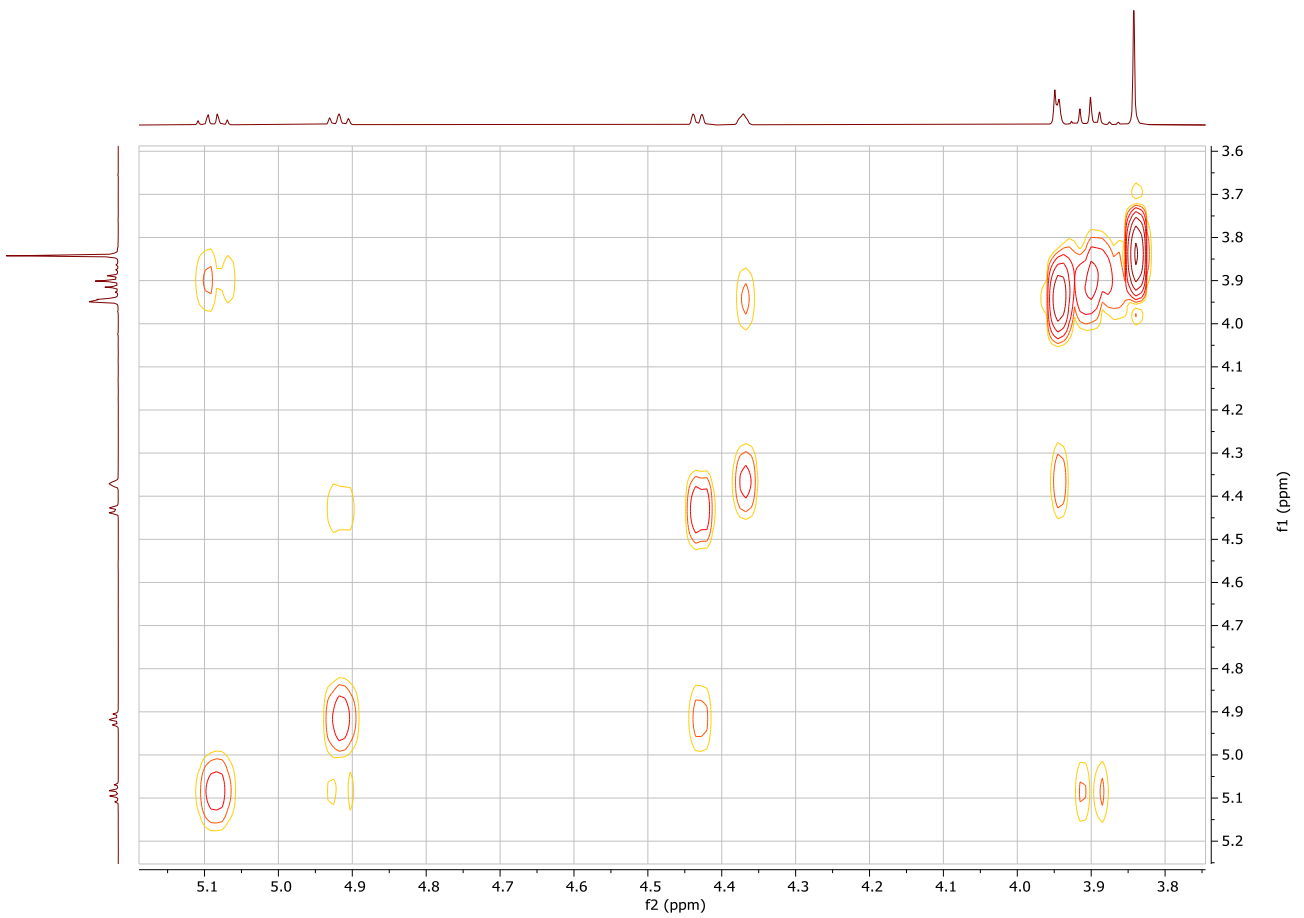
Spettro ¹³C NMR



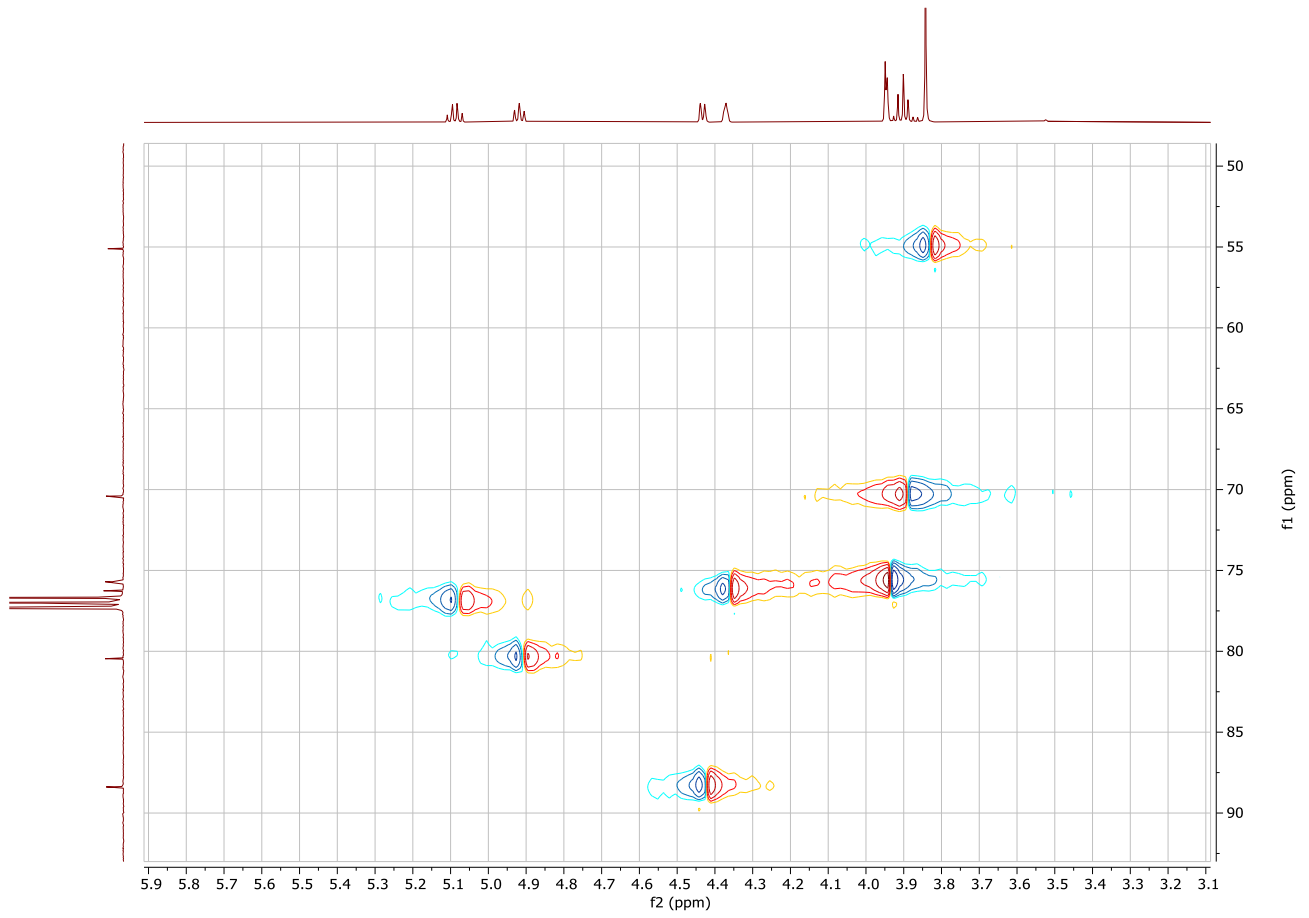
Spettro DEPT



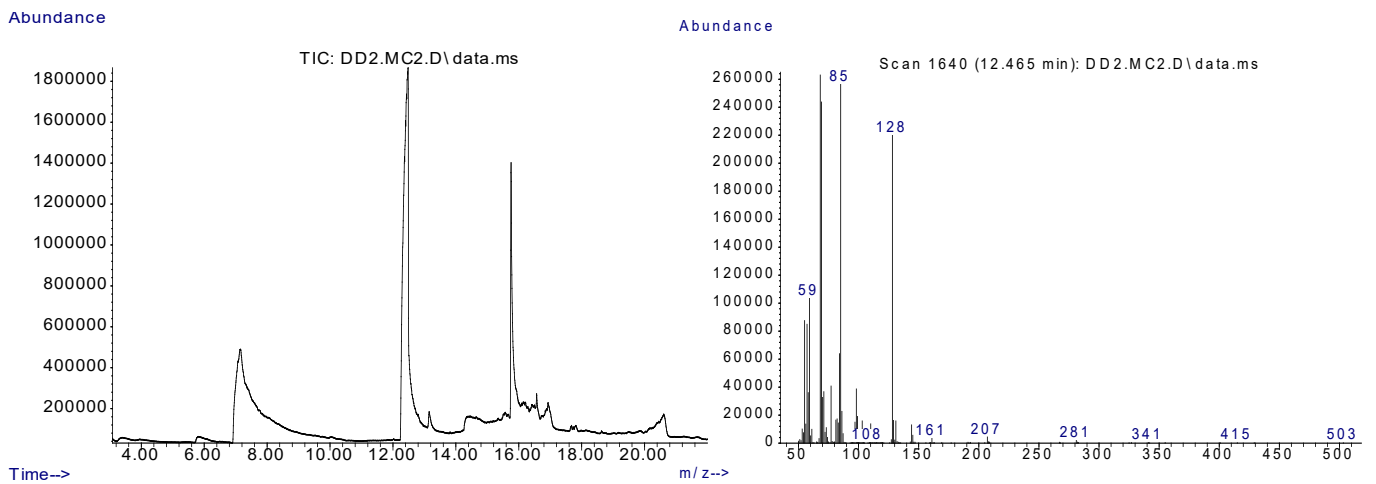
Spettro COSY



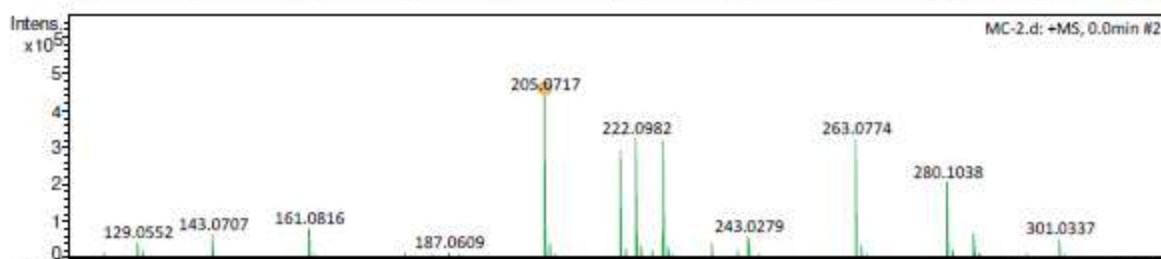
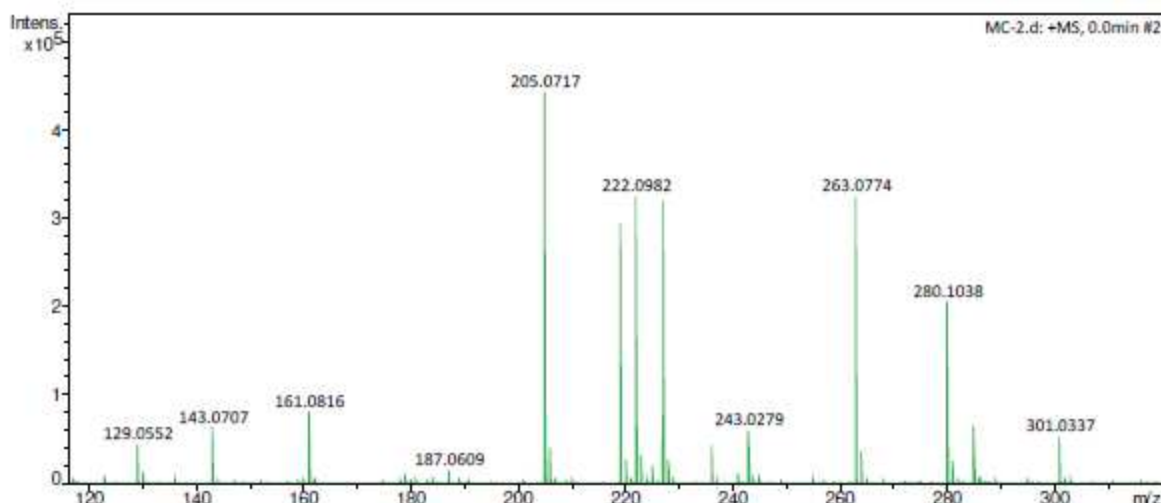
Spettro HECTOR



Analisi GC-MS Monometossicarbonil isosorbitolo (MCI-2)



Massa Esatta Monometossicarbonil isosorbitolo (MCI-2)



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule
205.0717	1	C8H13O6	205.0707	-5.2	0.4	1	84.50	3.0	even		ok
	2	C5H5N10	205.0693	-11.8	7.1	2	28.92	9.0	even		ok
	3	C9H9N4O2	205.0720	1.3	13.6	3	100.00	8.0	even		ok
	4	C4H9N6O4	205.0680	-18.3	13.8	4	6.81	4.0	even		ok

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Jack\Arico\281220\MC-2.d
 Method DirectInfusion - MS - positive.m
 Sample Name MC-2
 Comment

Acquisition Date 12/28/2020 1:07:27 PM

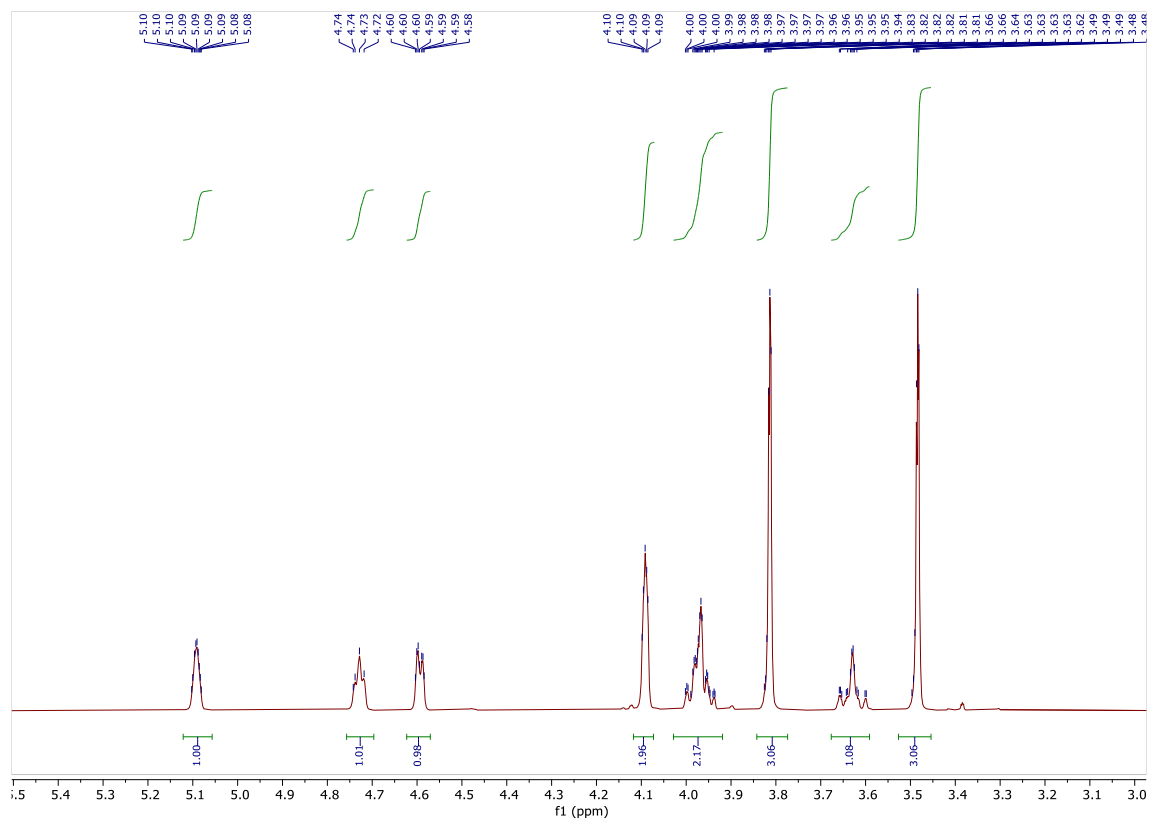
Operator Demo User
 Instrument compact 8255754.20209

Acquisition Parameter

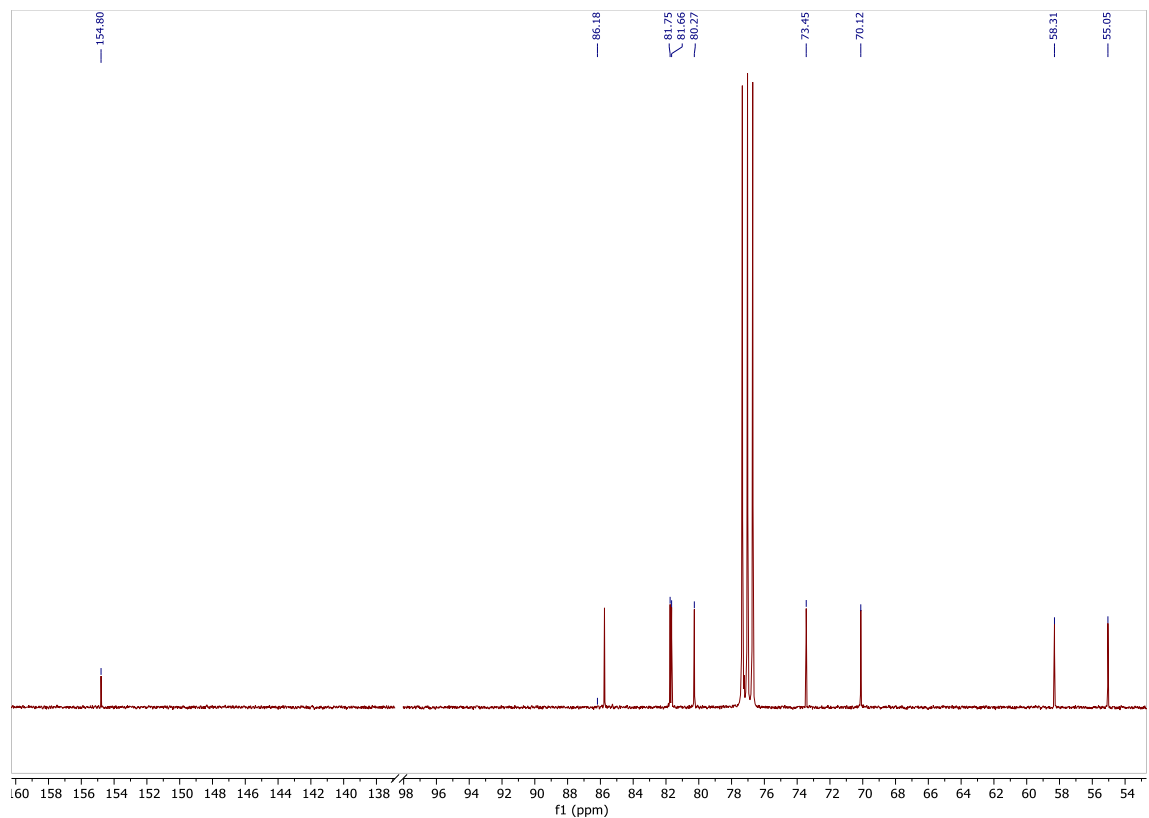
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	600 m/z	Set Collision Cell RF	650.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

- **Monometossicarbonil metil isosorbitolo (MCM1-1), (CDCl₃)**

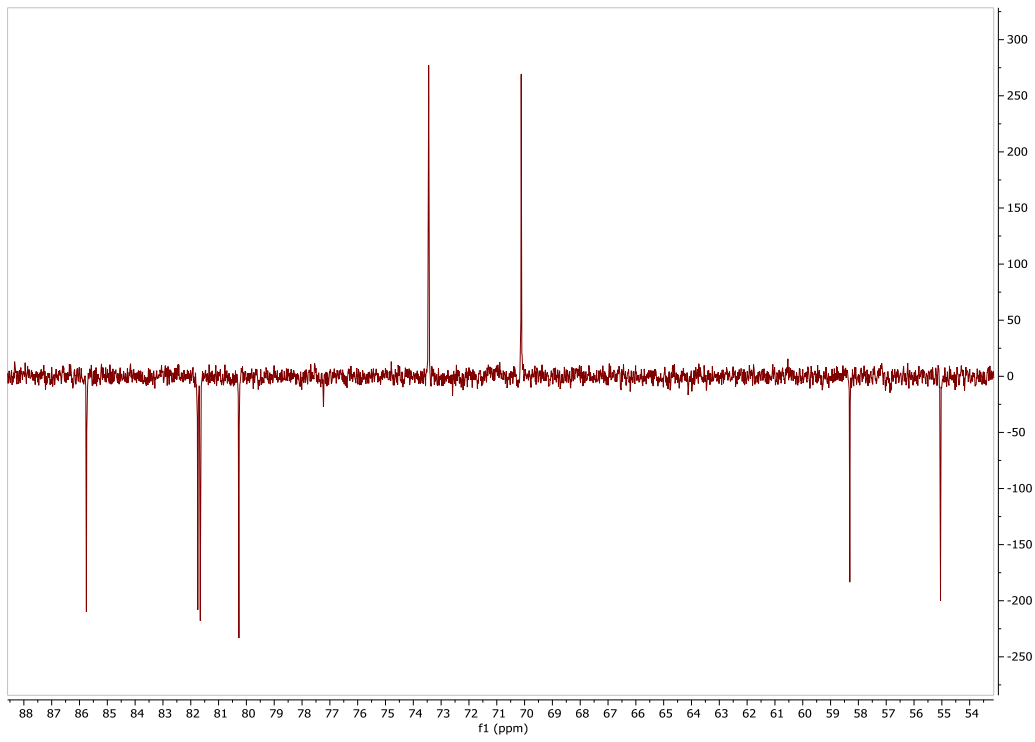
Spettro ¹H NMR



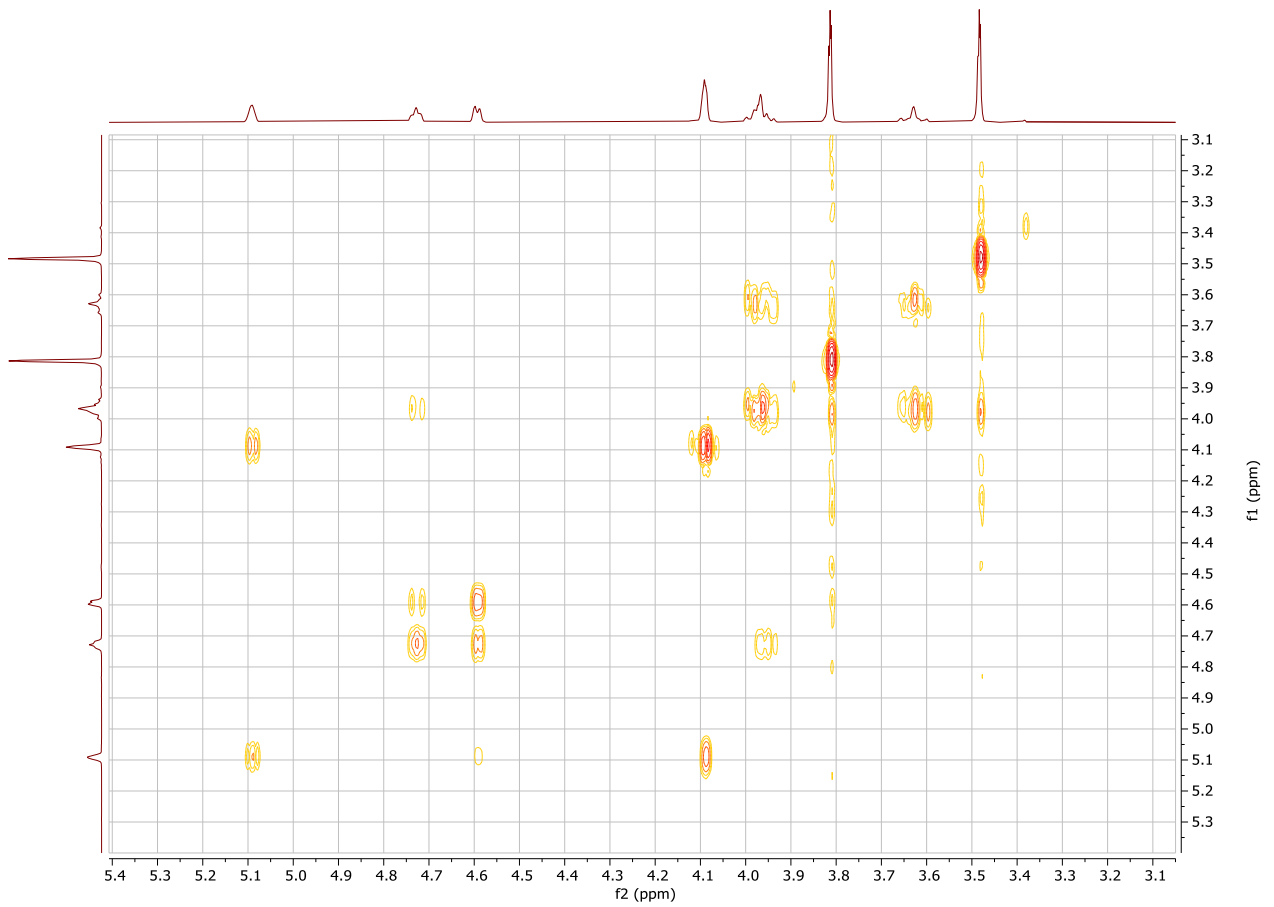
Spettro ¹³C NMR



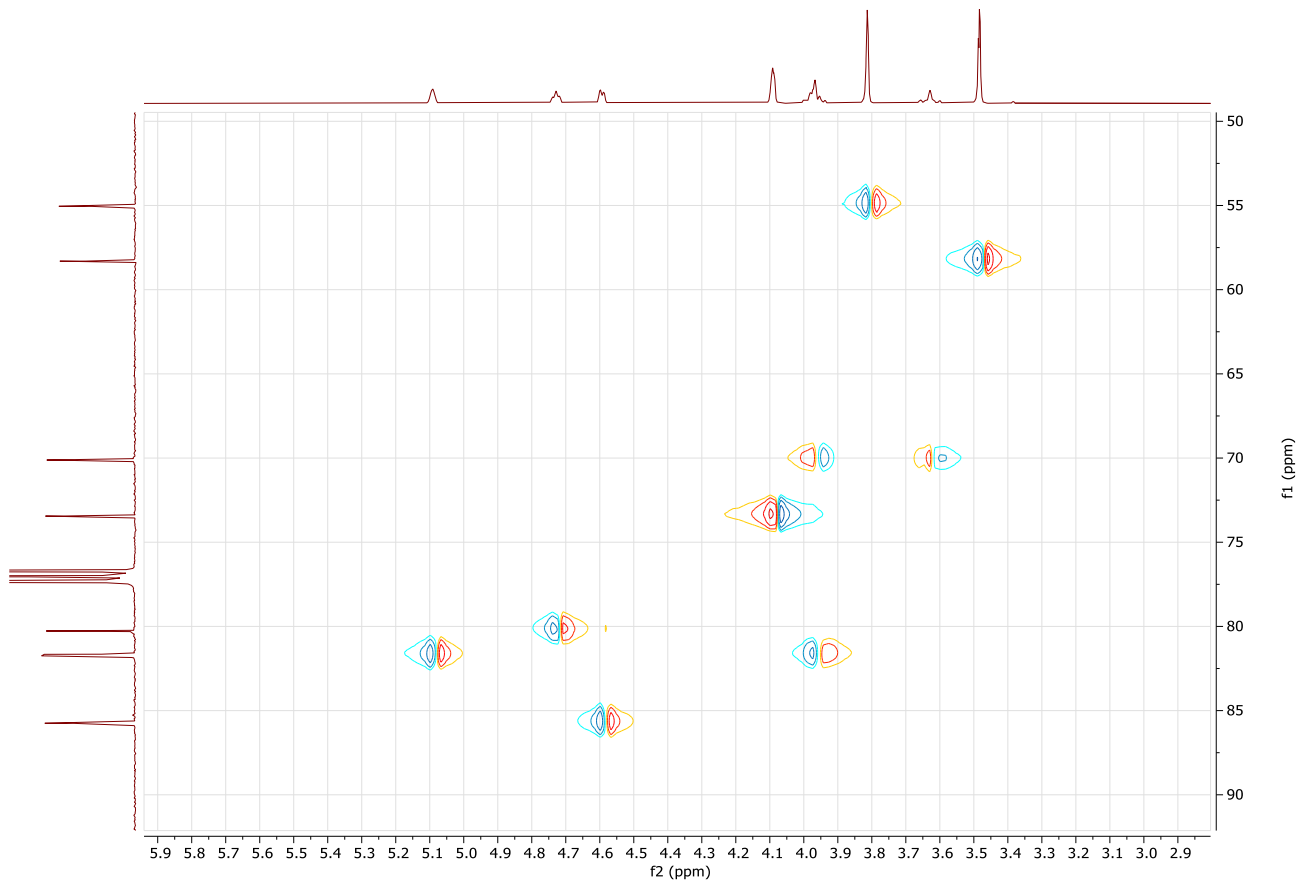
Spettro DEPT



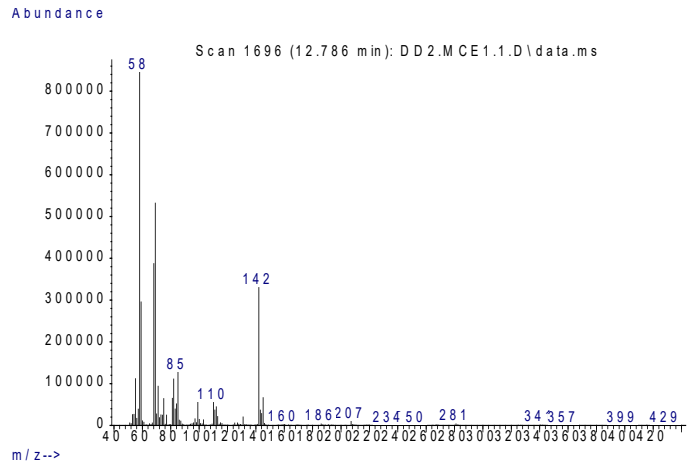
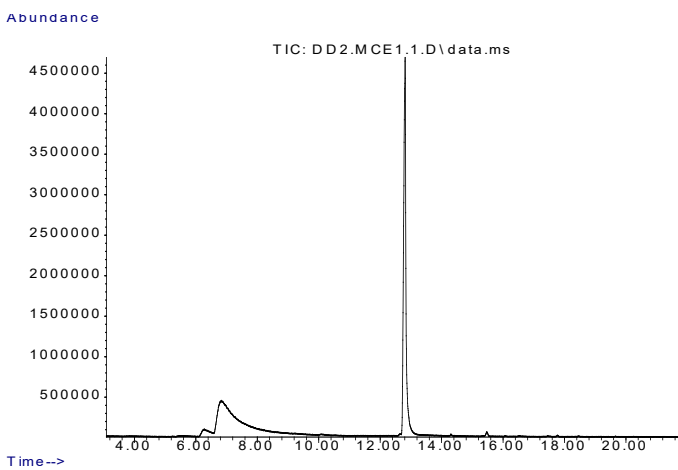
Spettro COSY



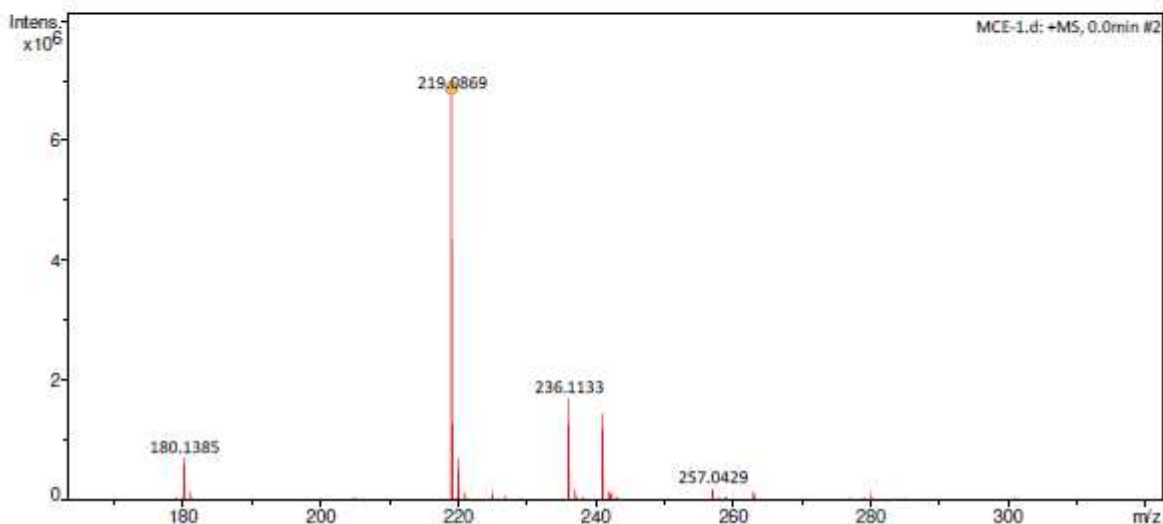
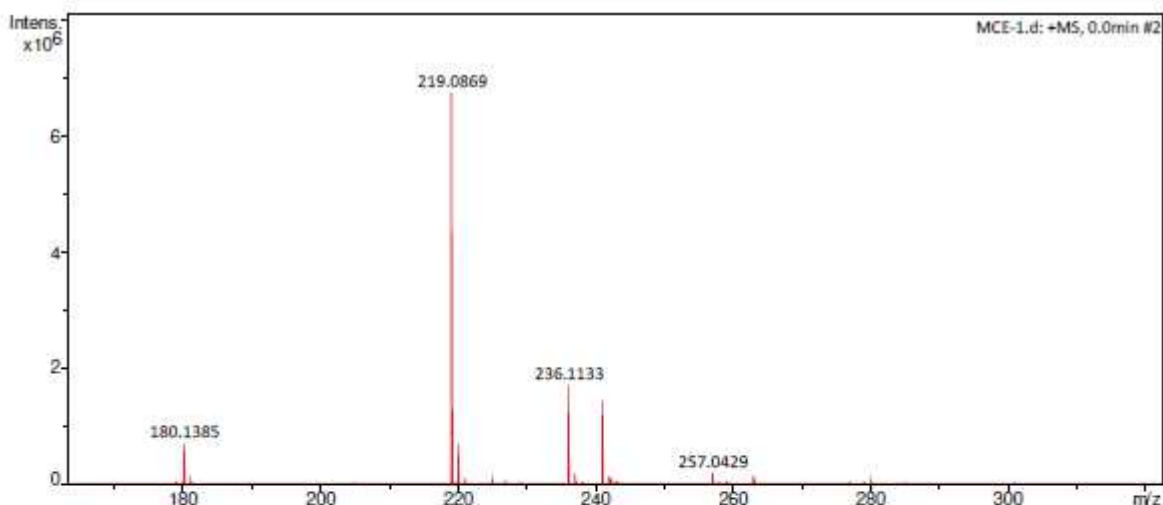
Spettro HECTOR



Analisi GC-MS Monometossicarbonil metil isosorbitolo (MCEMI-1)



Massa Esatta Monometossicarbonil metil isosorbitolo (MCE-1)



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdB	e ⁻ Conf	N-Rule
219.0869	1	C9H15O6	219.0863	-2.6	0.2	1	100.00	3.0	even	ok
	2	C6H7N10	219.0850	-8.7	6.8	2	38.98	9.0	even	ok
	3	C5H11N6O4	219.0836	-14.9	13.5	3	10.57	4.0	even	ok
	4	C10H11N4O2	219.0877	3.5	13.8	4	70.82	8.0	even	ok

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Jack\Arico\281220\MCE-1.d
 Method DirectInfusion - MS - positive.m
 Sample Name MCE-1
 Comment

Acquisition Date 12/28/2020 12:53:26 PM

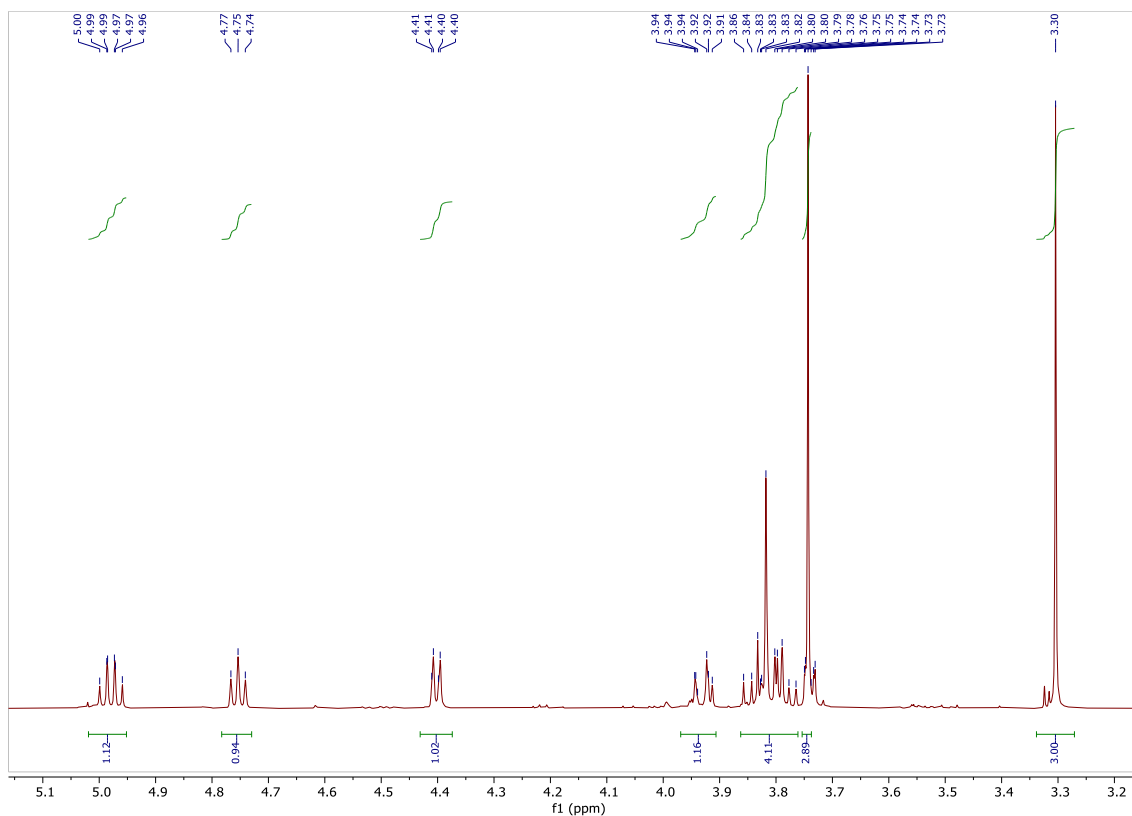
Operator Demo User
 Instrument compact 8255754.20209

Acquisition Parameter

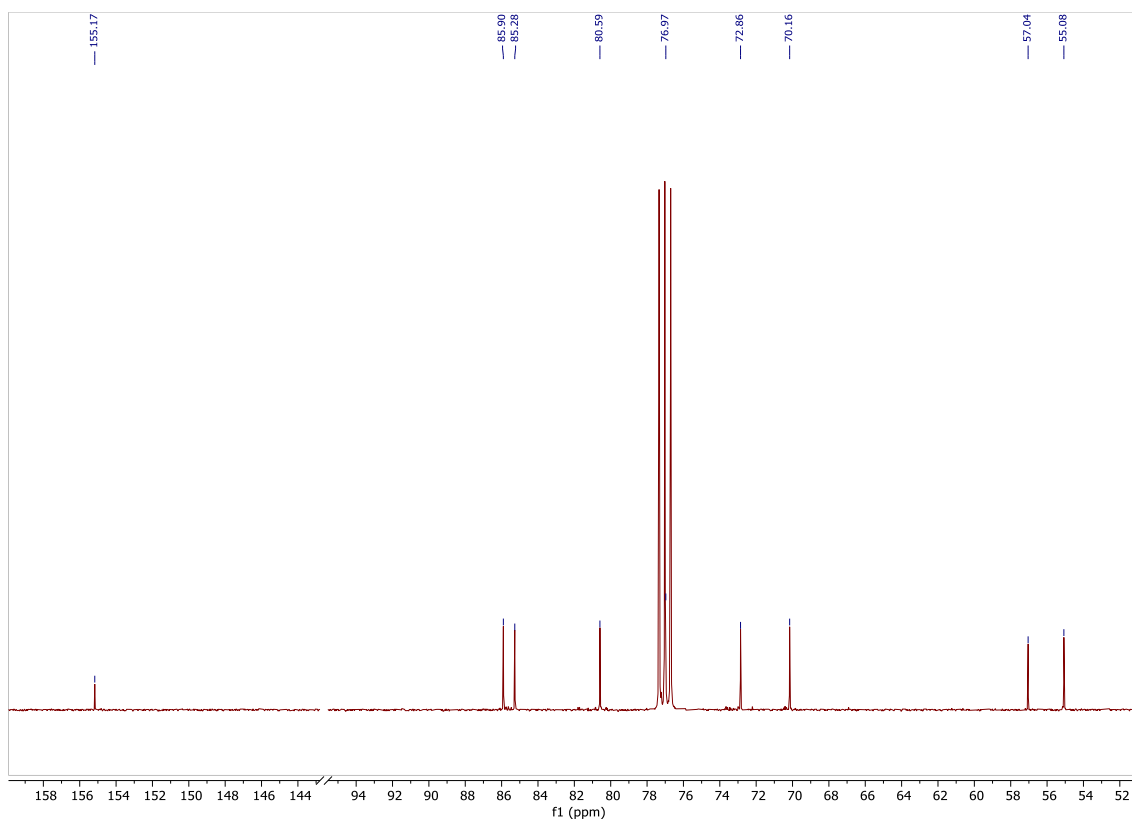
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	600 m/z	Set Collision Cell RF	650.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

• **Monometossicarbonil metil isosorbitolo (MCMi-2), (CDCl₃)**

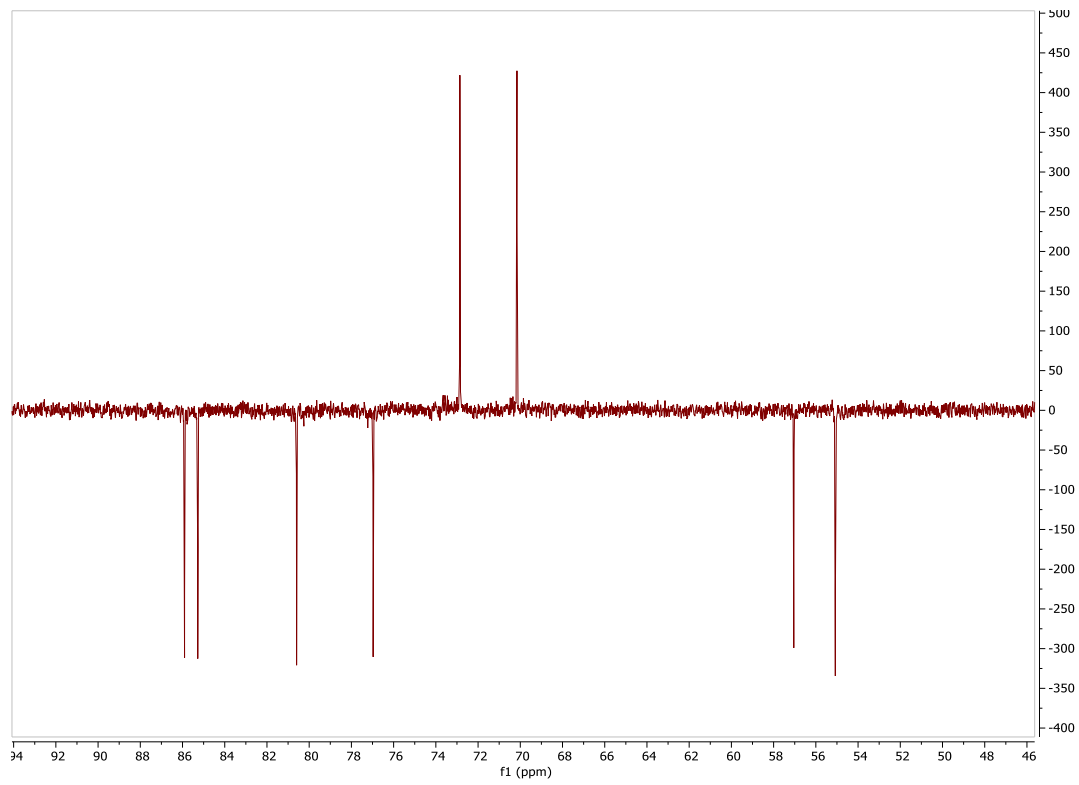
Spettro ¹H NMR



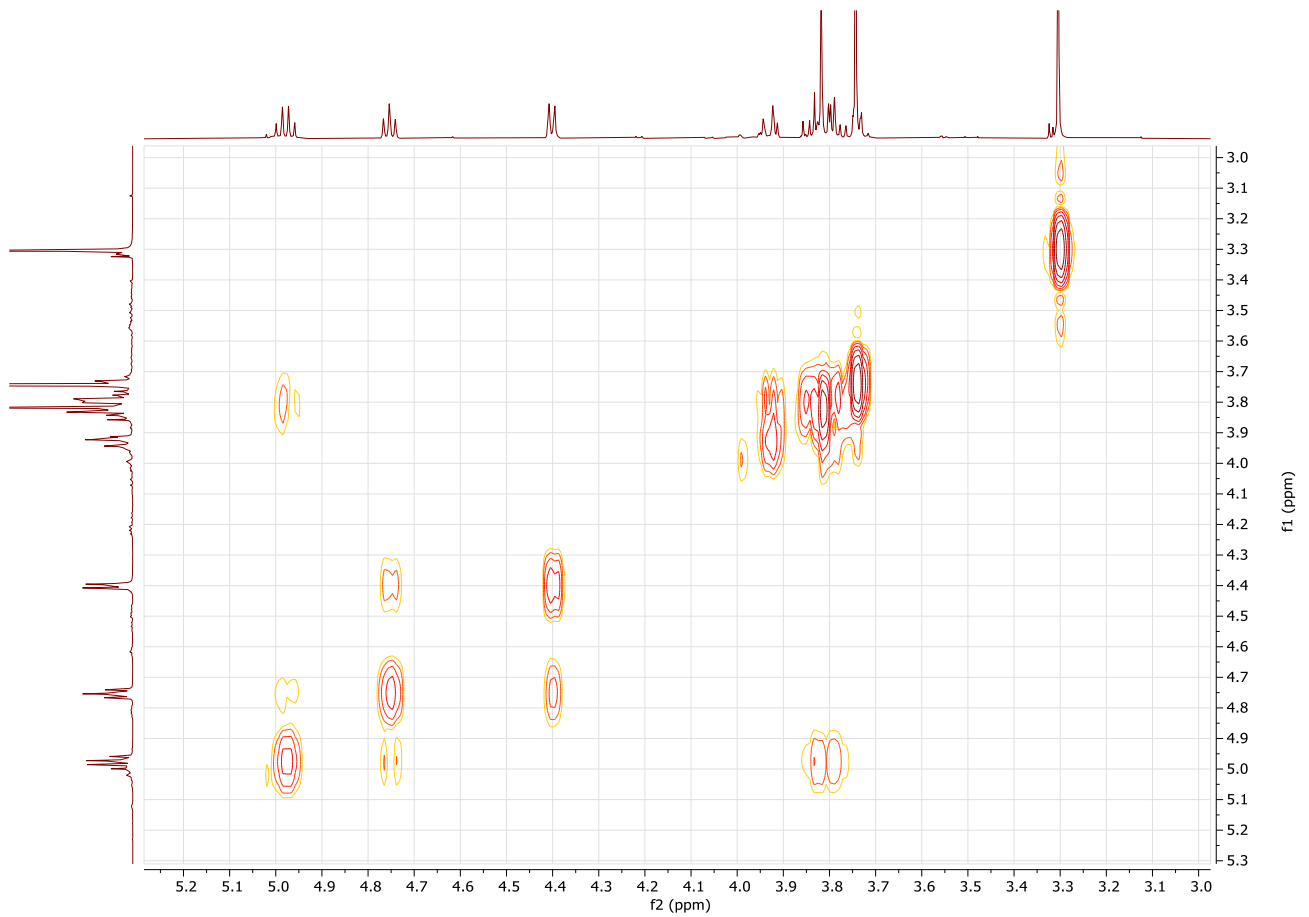
Spettro ¹³C NMR



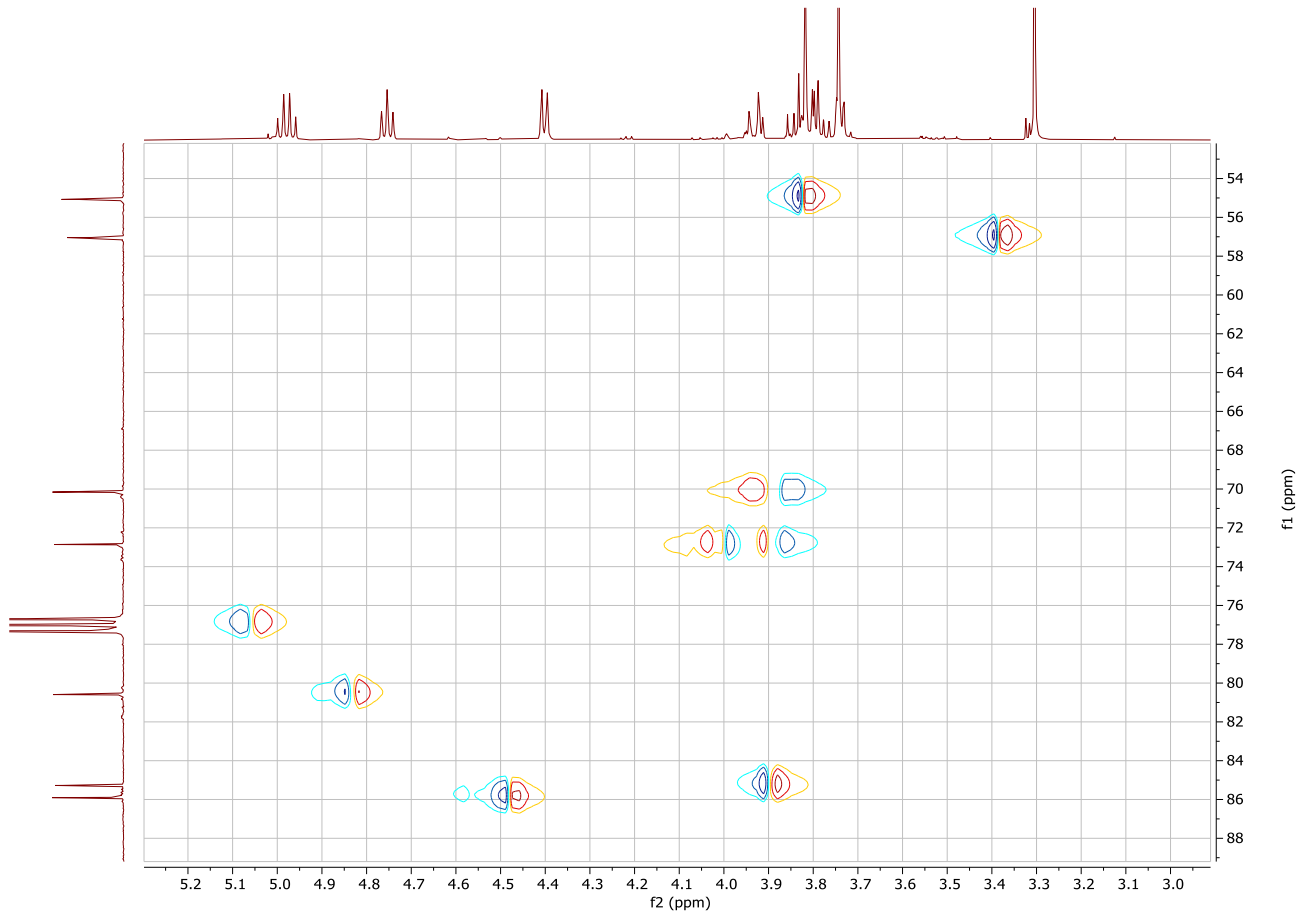
Spettro DEPT



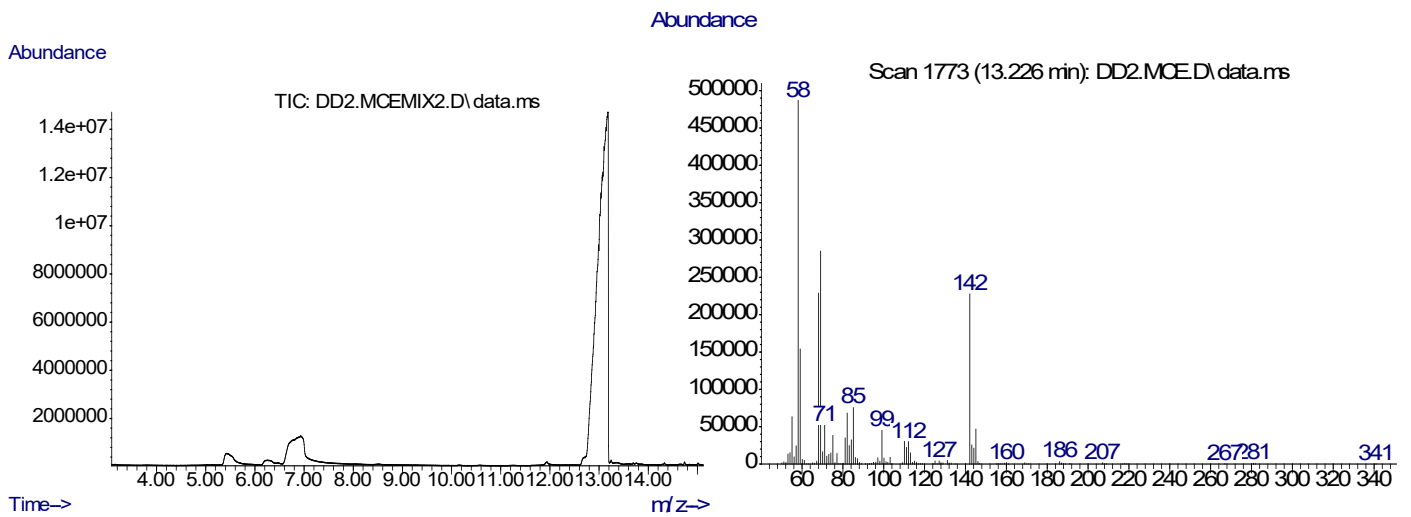
Spettro COSY



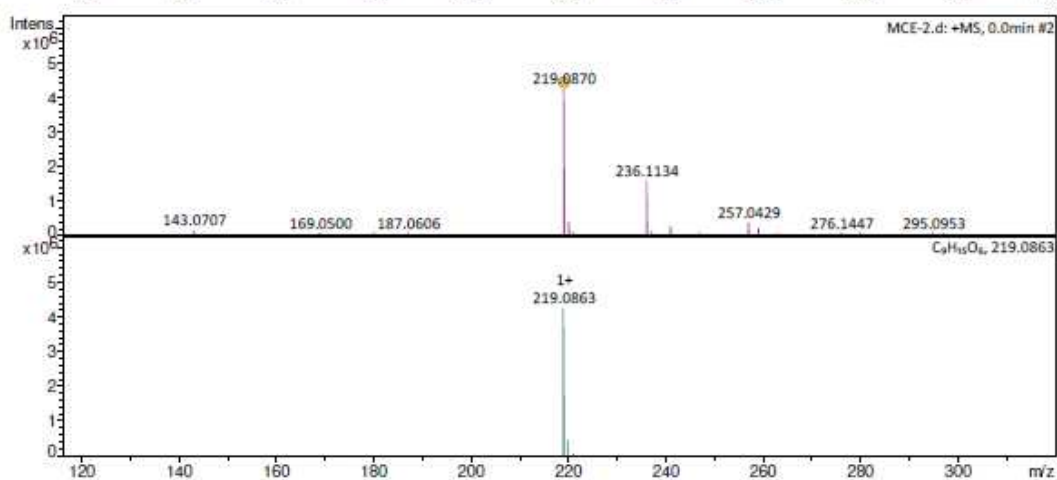
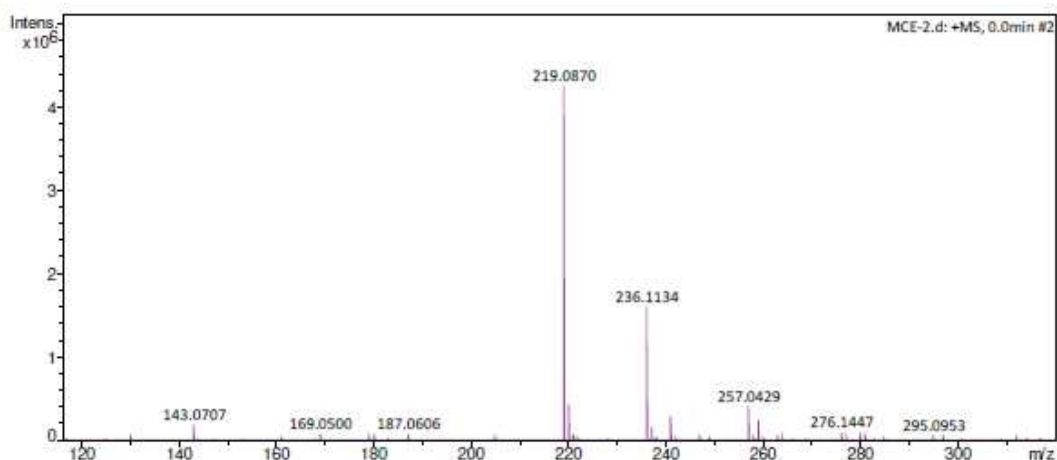
Spettro HECTOR



Analisi GC-MS Monometossicarbonil metil isosorbitolo (MCM1-2)



Massa Esatta Monometossicarbonil metil isosorbitolo (MCEI-2)



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdB	e ⁻ Conf	N-Rule
219.0870	1	C9H15O6	219.0863	-3.0	0.2	1	100.00	3.0	even	ok
	2	C6H7N10	219.0850	-9.1	6.8	2	38.18	9.0	even	ok
	3	C5H11N6O4	219.0836	-15.2	13.4	3	10.13	4.0	even	ok
	4	C10H11N4O2	219.0877	3.1	13.9	4	77.04	8.0	even	ok

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Jack\Arico\281220\MCE-2.d
 Method DirectInfusion - MS - positive.m
 Sample Name MCE-2
 Comment

Acquisition Date 12/28/2020 1:10:21 PM

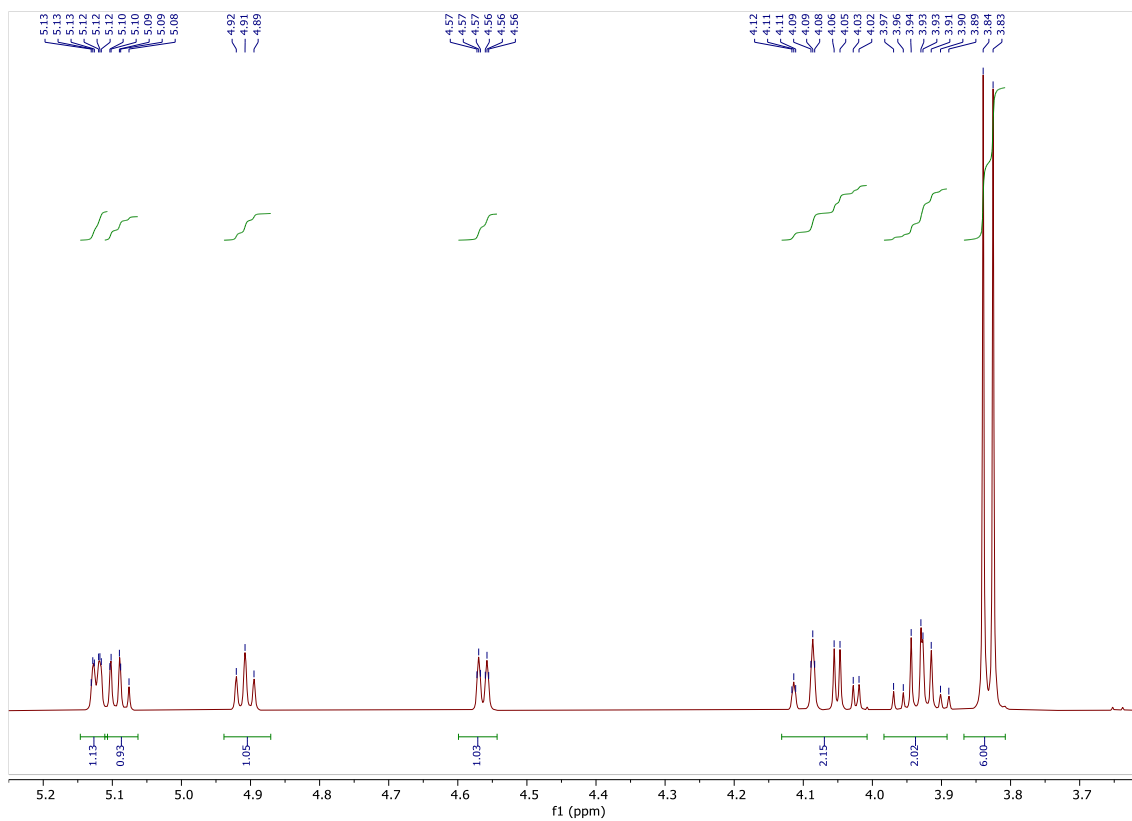
Operator Demo User
 Instrument compact 8255754.20209

Acquisition Parameter

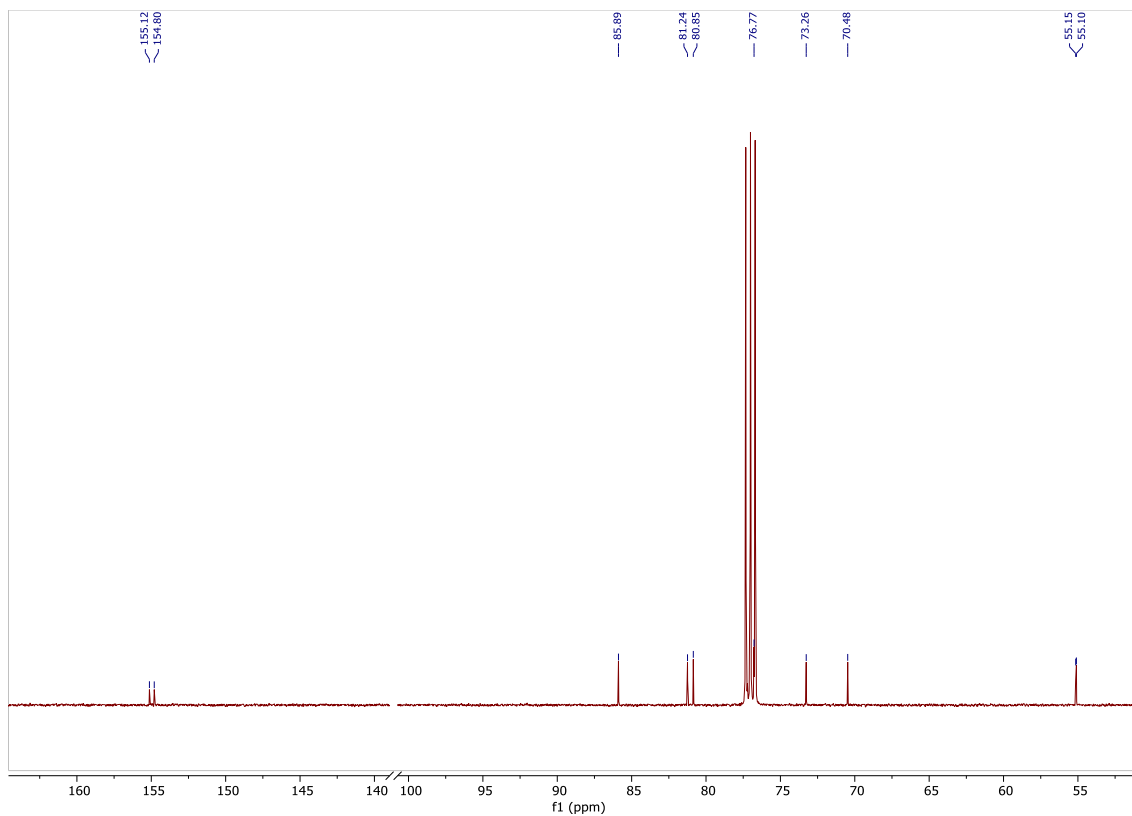
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	600 m/z	Set Collision Cell RF	650.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

- **Dimetossicarbonil isosorbitolo (DCI), (CDCl₃)**

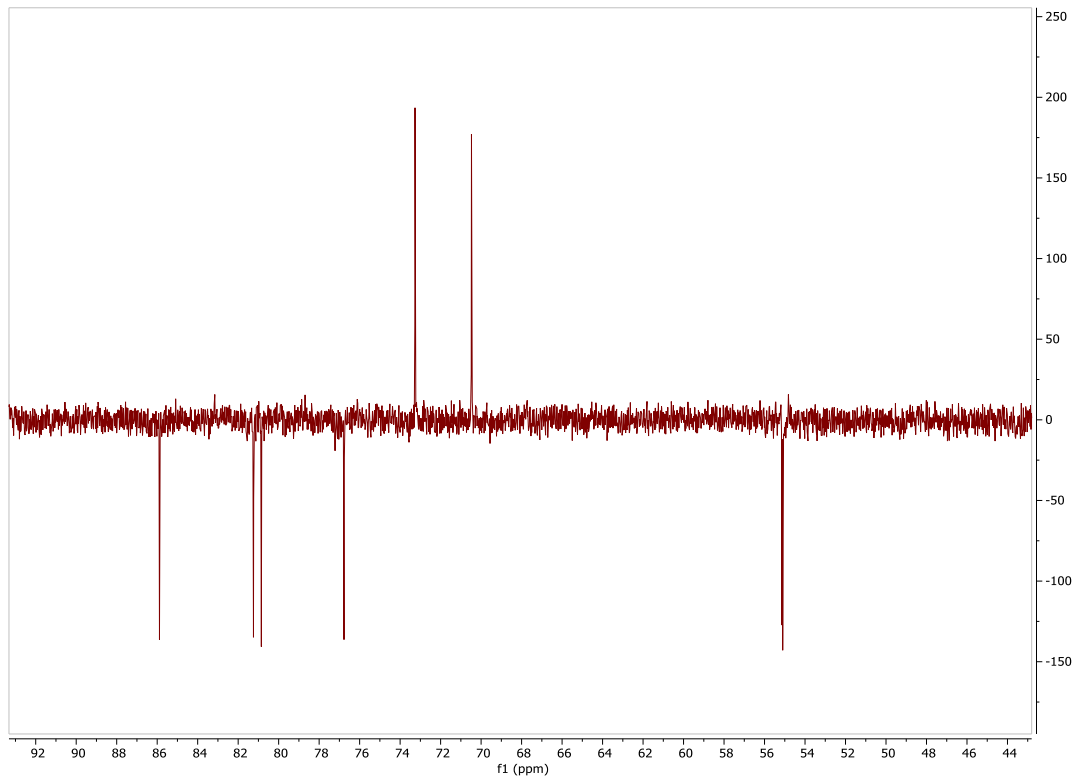
Spettro ¹H NMR



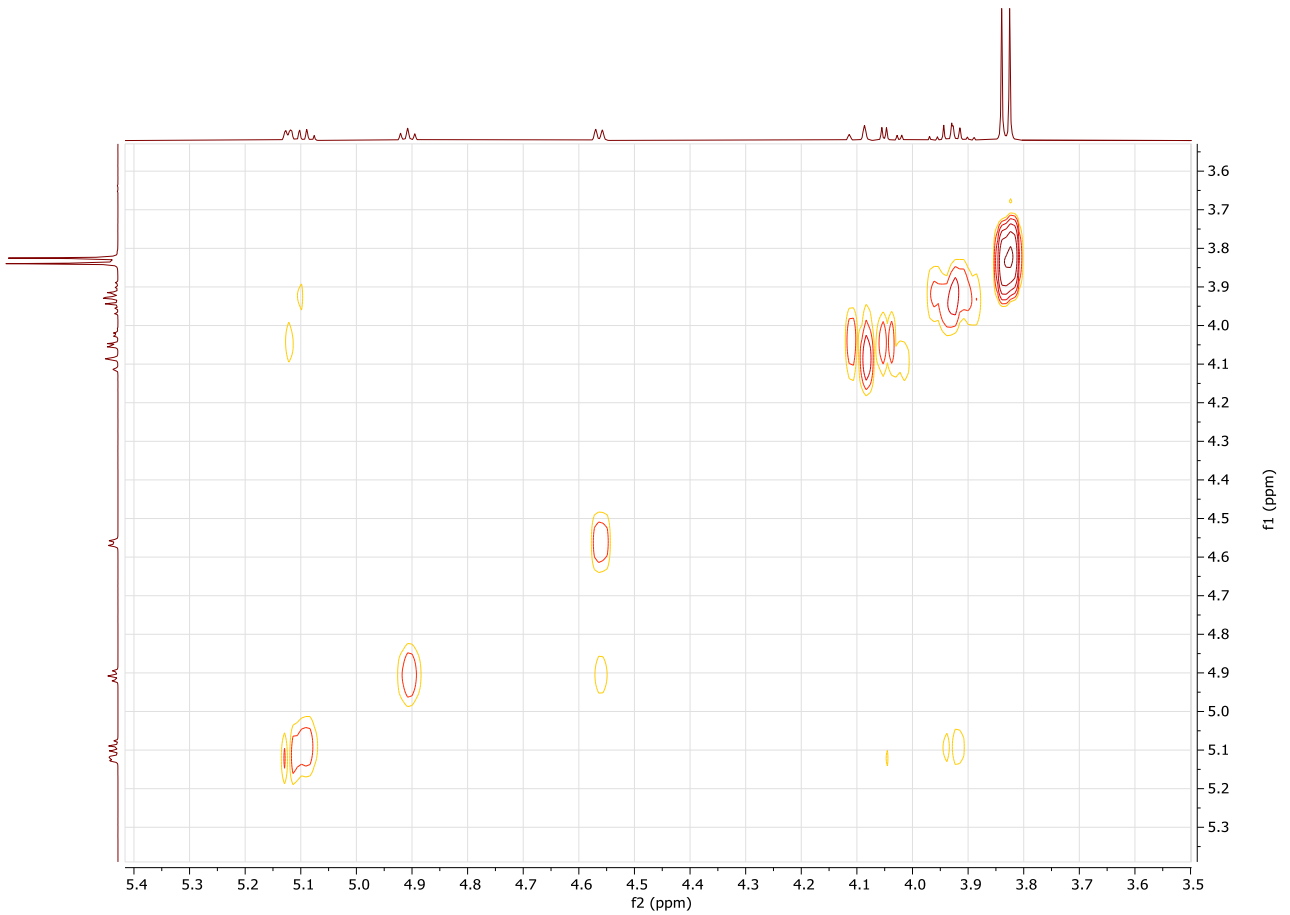
Spettro ¹³C NMR



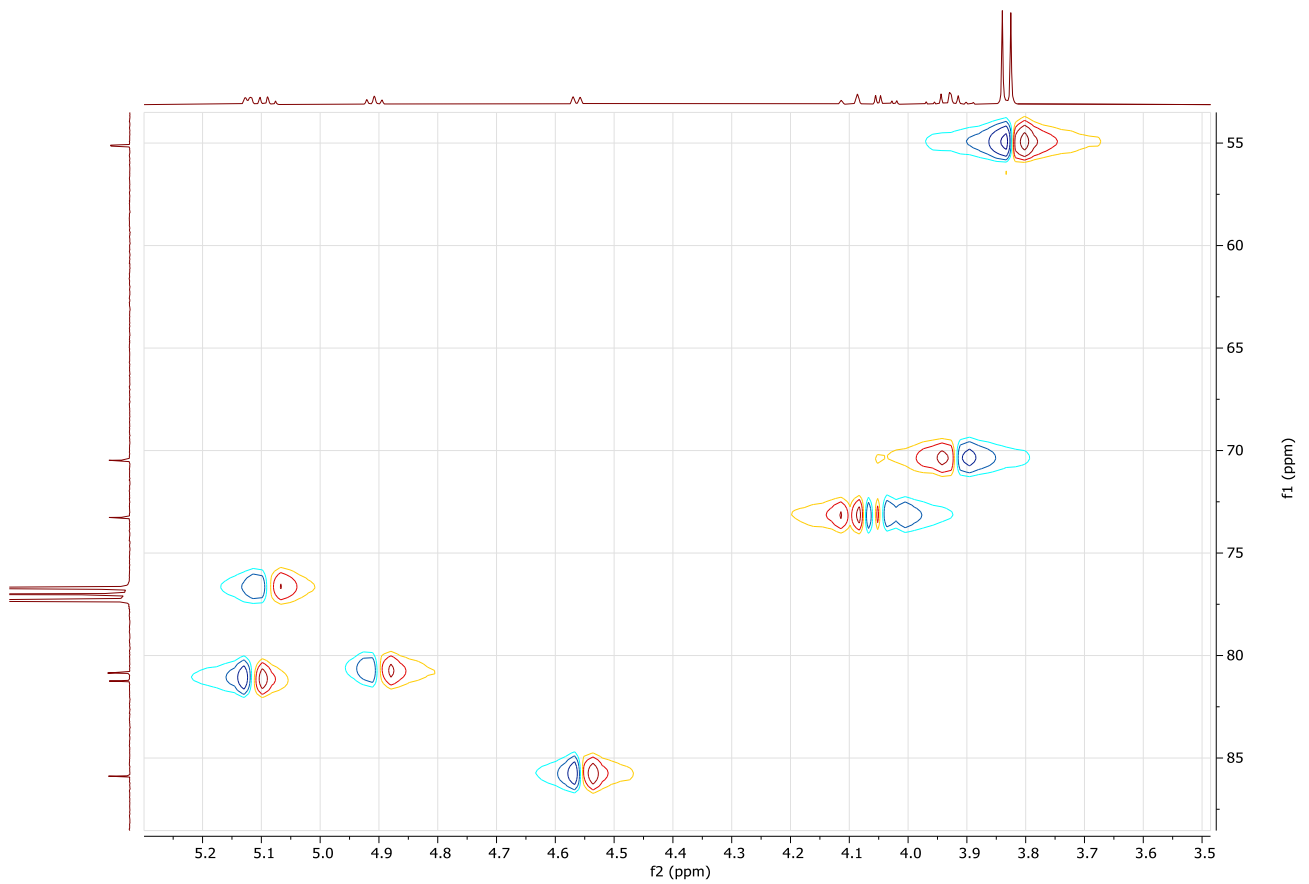
Spettro DEPT



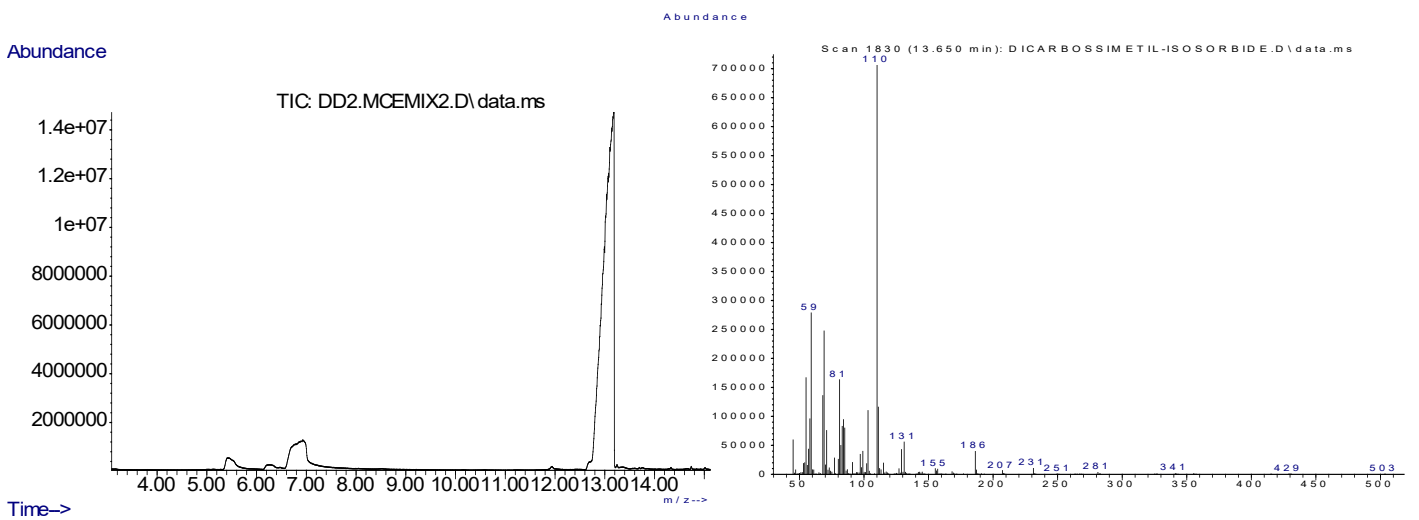
Spettro COSY



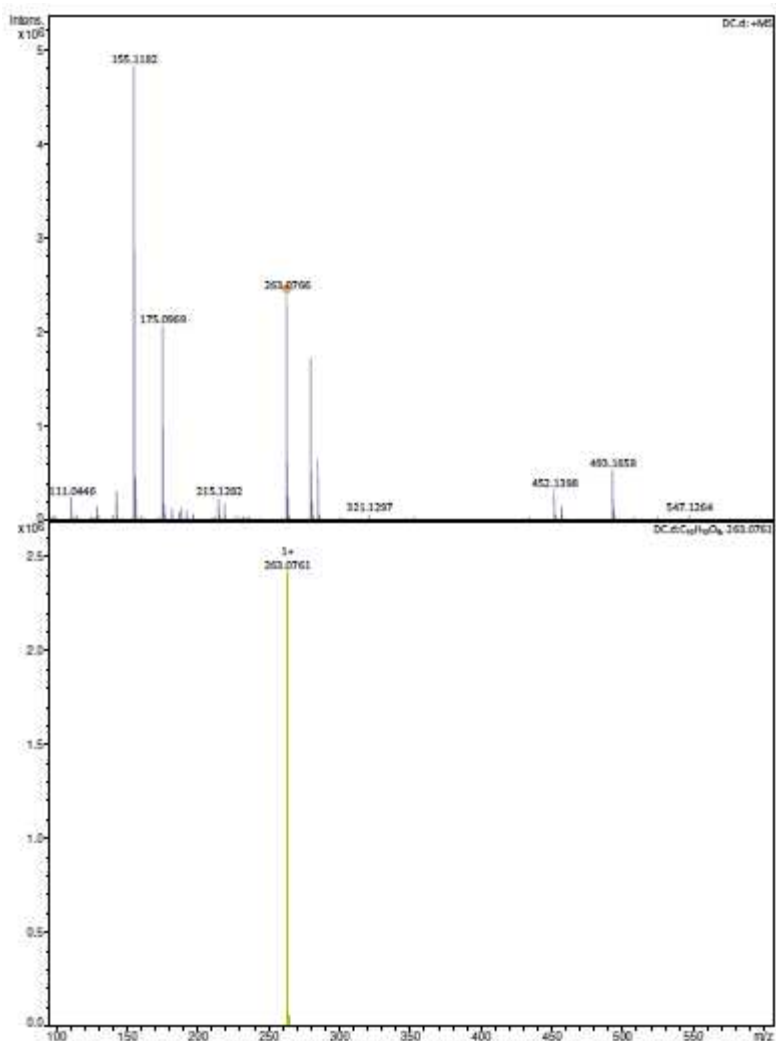
Spettro HECTOR



Analisi GC-MS Dimetossicarbonil isororbitolo (DCI)



Massa Esatta Dimetossicarbonil isosorbitolo (DCI)



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdB	e ⁻	Conf	N-Rule
263.0766	1	C10H15O8	263.0761	-1.7	0.1	1	100.00	4.0	even		ok
	2	C7H7N10O2	263.0748	-6.9	7.0	2	39.86	10.0	even		ok
	3	C6H11N6O6	263.0735	-11.9	13.4	3	11.20	5.0	even		ok
	4	C11H11N4O4	263.0775	3.4	14.0	4	62.77	9.0	even		ok
	5	C12H7N8	263.0788	8.4	27.8	5	18.86	14.0	even		ok

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Jack\Arico\281220\DC.d
 Method DirectInfusion - MS - positive.m
 Sample Name DC
 Comment

Acquisition Date 12/28/2020 1:23:28 PM

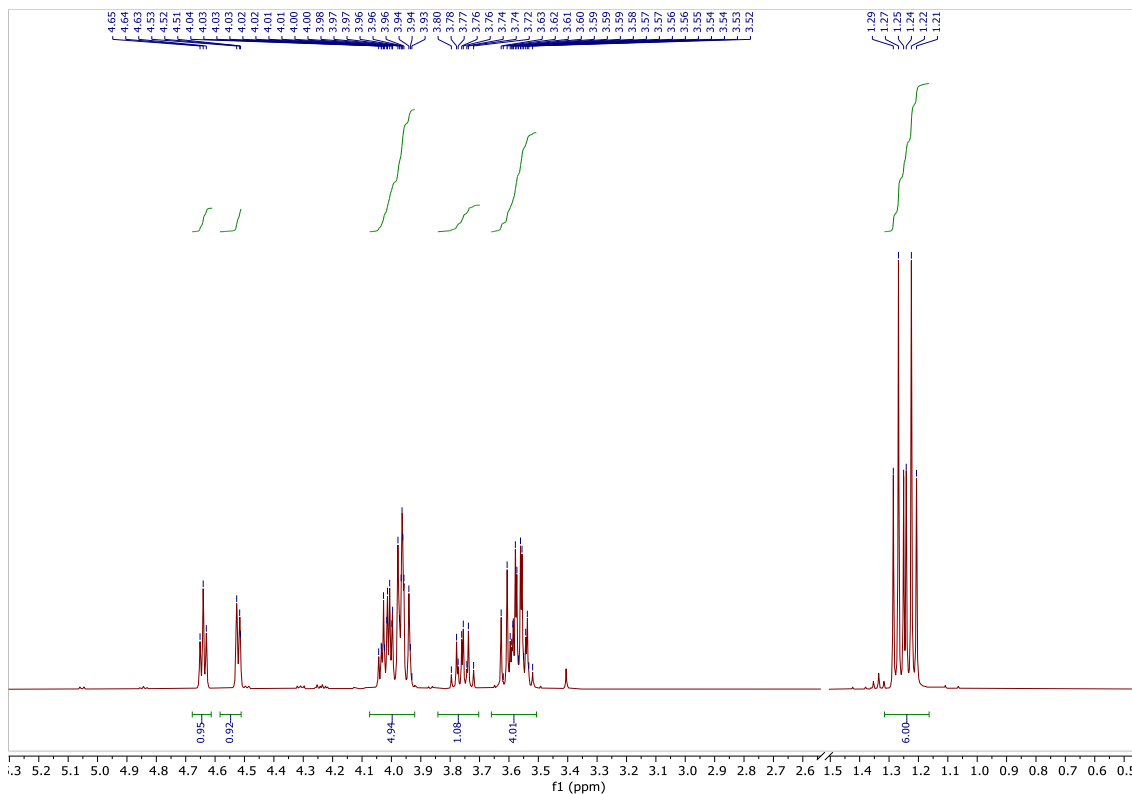
Operator Demo User
 Instrument compact 8255754.20209

Acquisition Parameter

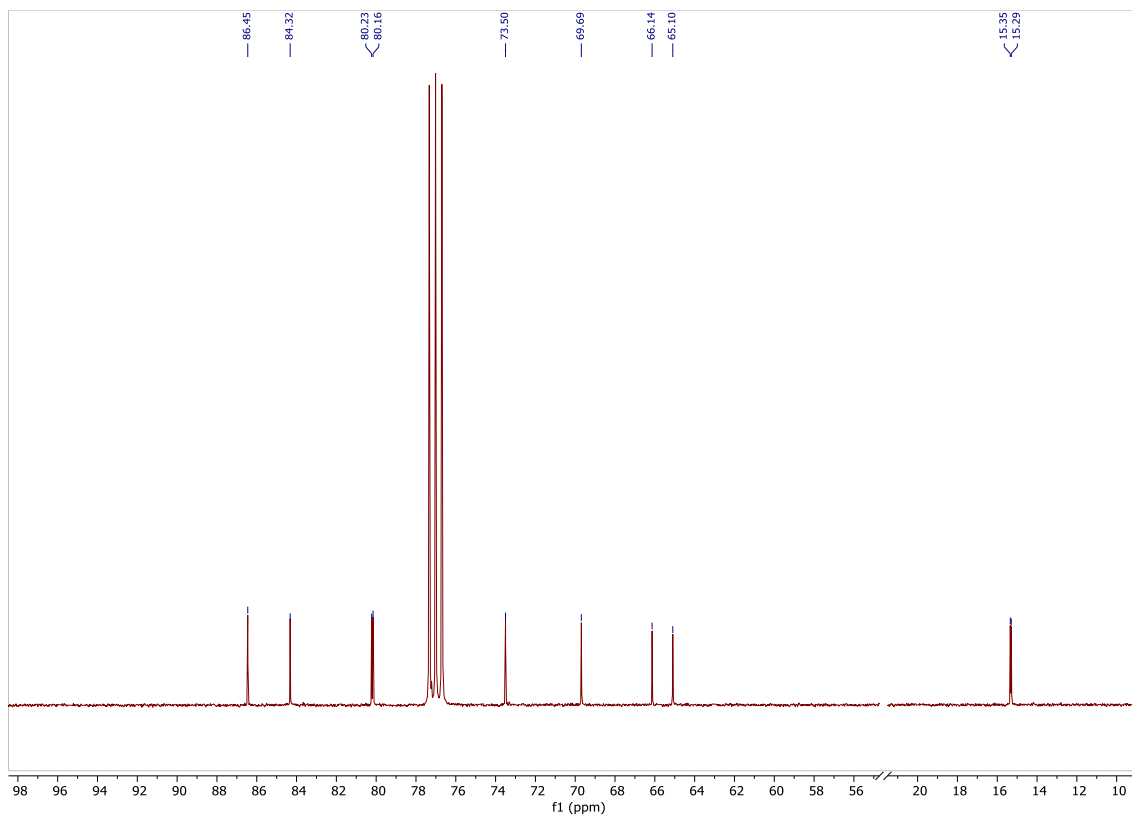
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	600 m/z	Set Collision Cell RF	650.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

- Dietil isorbitolo (DEI), (CDCl₃)

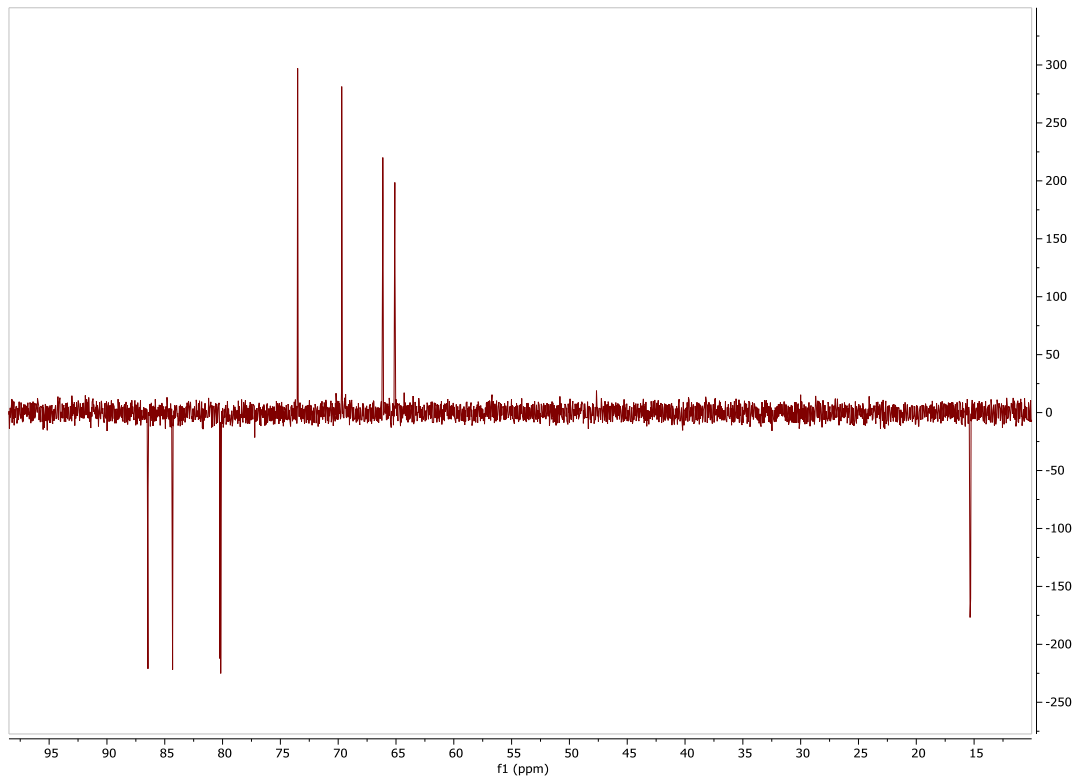
Spettro ¹H NMR



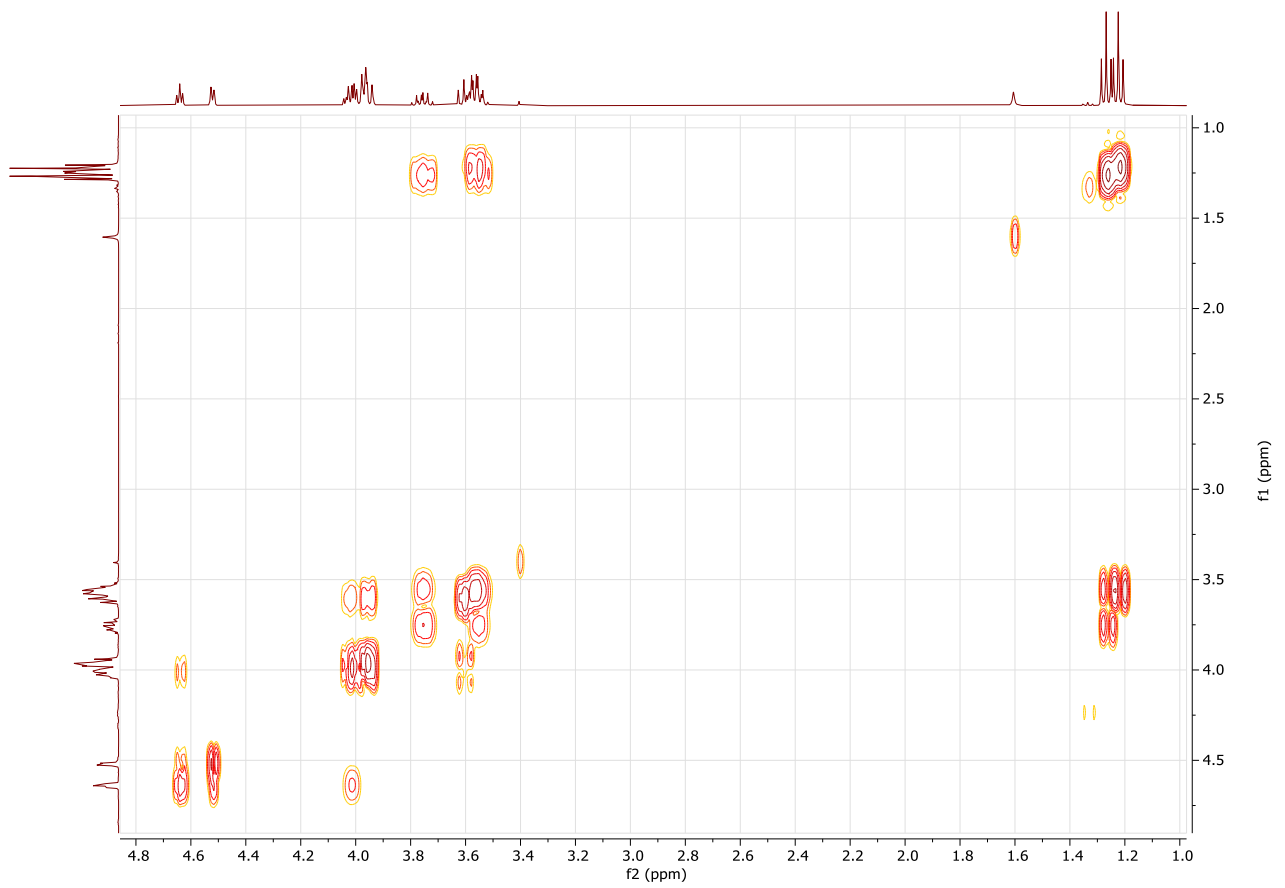
Spettro ¹³C NMR



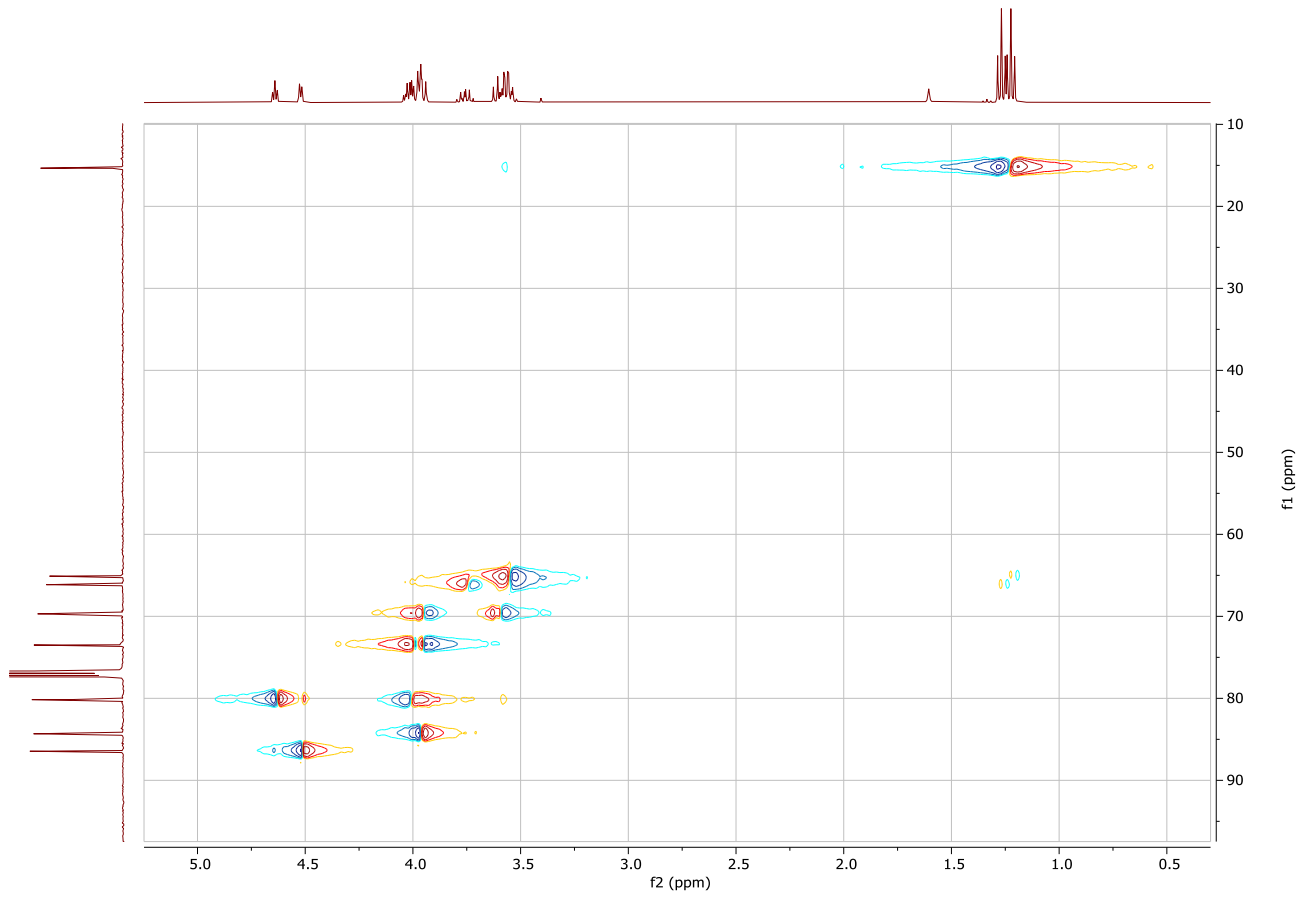
Spettro DEPT



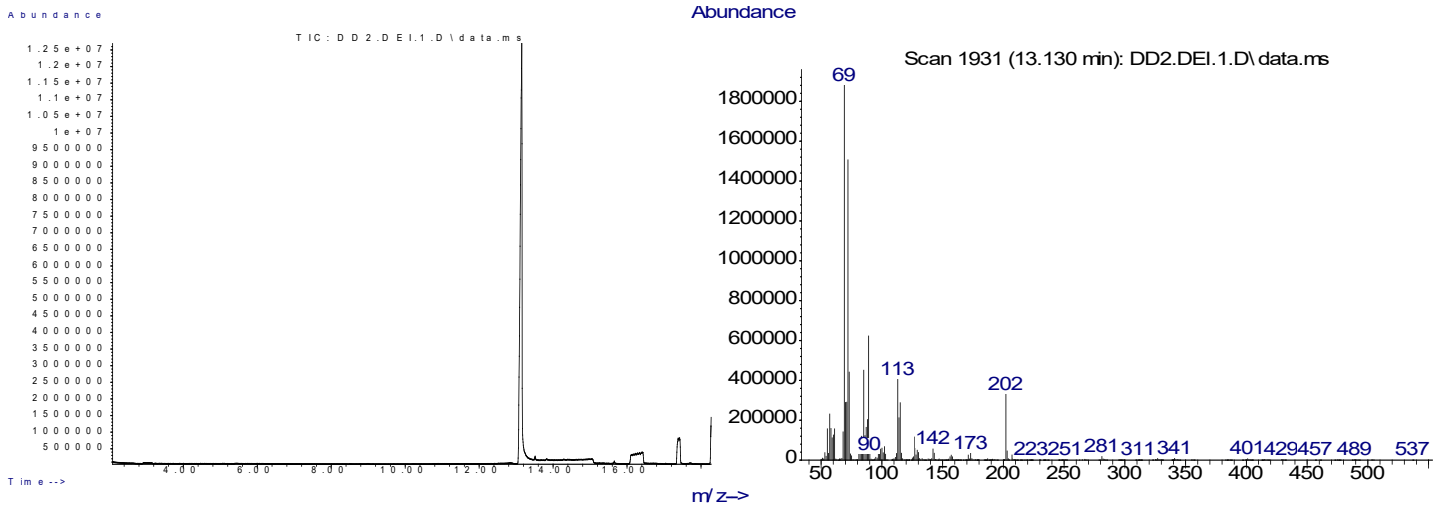
Spettro COSY



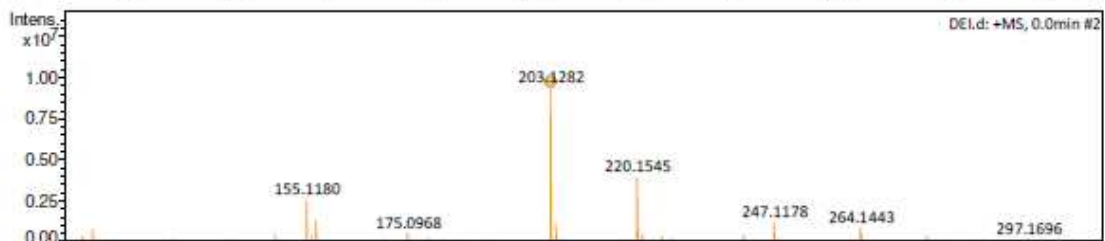
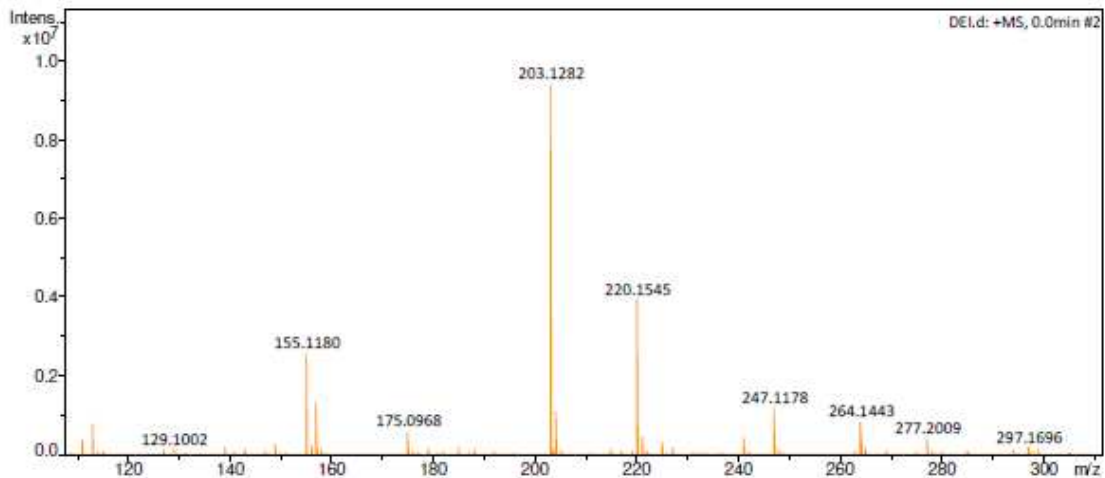
Spettro HECTOR



Analisi GC-MS Dietil isosorbitolo



Massa esatta Dietil isorbitolo



Meas. m/z	#	Ion Formula	m/z	err [ppm]	mSigma	# mSigma	Score	rdb	e ⁻	Conf	N-Rule
203.1282	1	C10H19O4	203.1278	-2.1	4.1	1	100.00	2.0	even		ok
	2	C11H15N4	203.1291	4.4	10.2	2	70.62	7.0	even		ok
	3	C6H15N6O2	203.1251	-15.4	17.6	3	11.12	3.0	even		ok

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Jack\Arico\281220\DEI.d
 Method DirectInfusion - MS - positive.m
 Sample Name DEI
 Comment

Acquisition Date 12/28/2020 1:26:34 PM

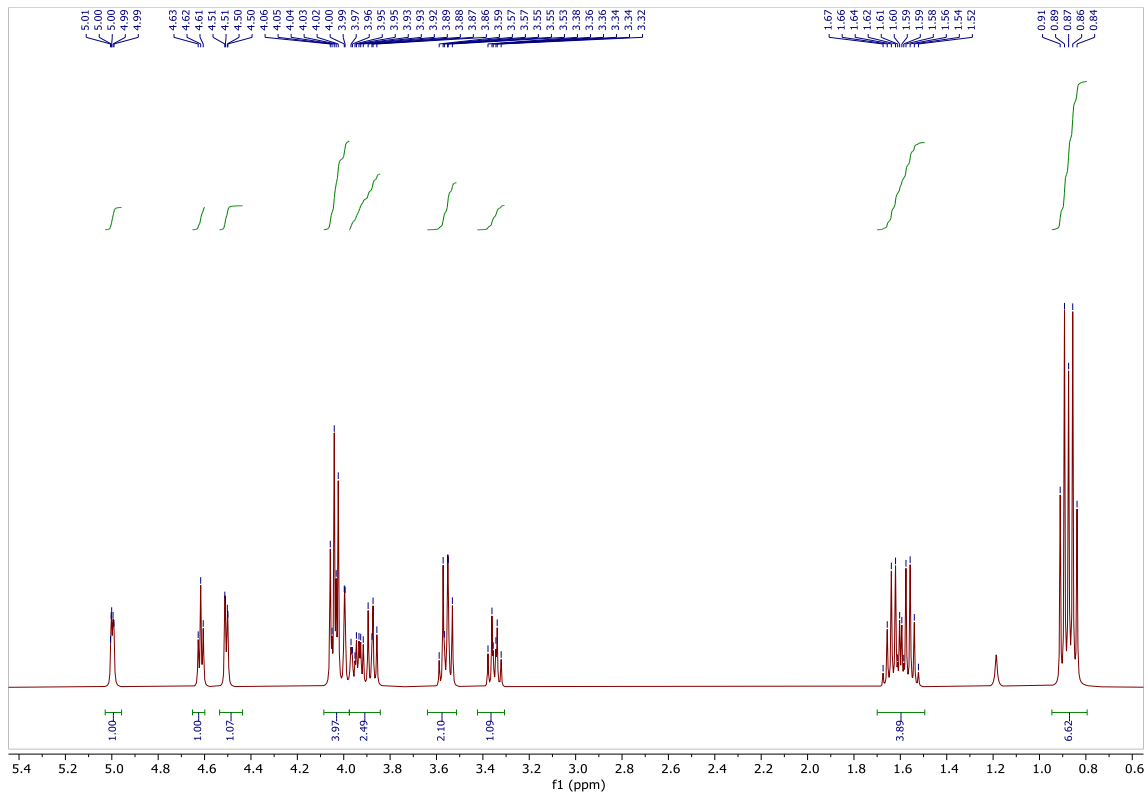
Operator Demo User
 Instrument compact 8255754.20209

Acquisition Parameter

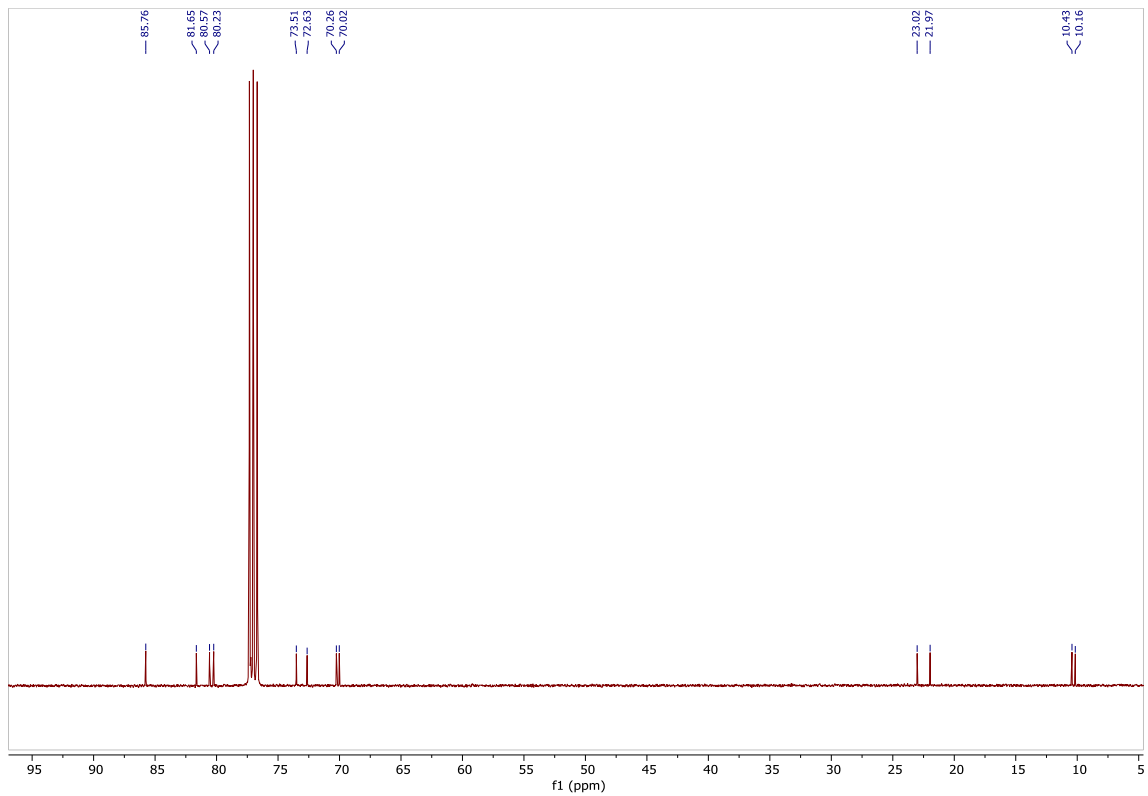
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	100 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	600 m/z	Set Collision Cell RF	650.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

- Dipropil isosorbitolo (DPI), (CDCl₃)

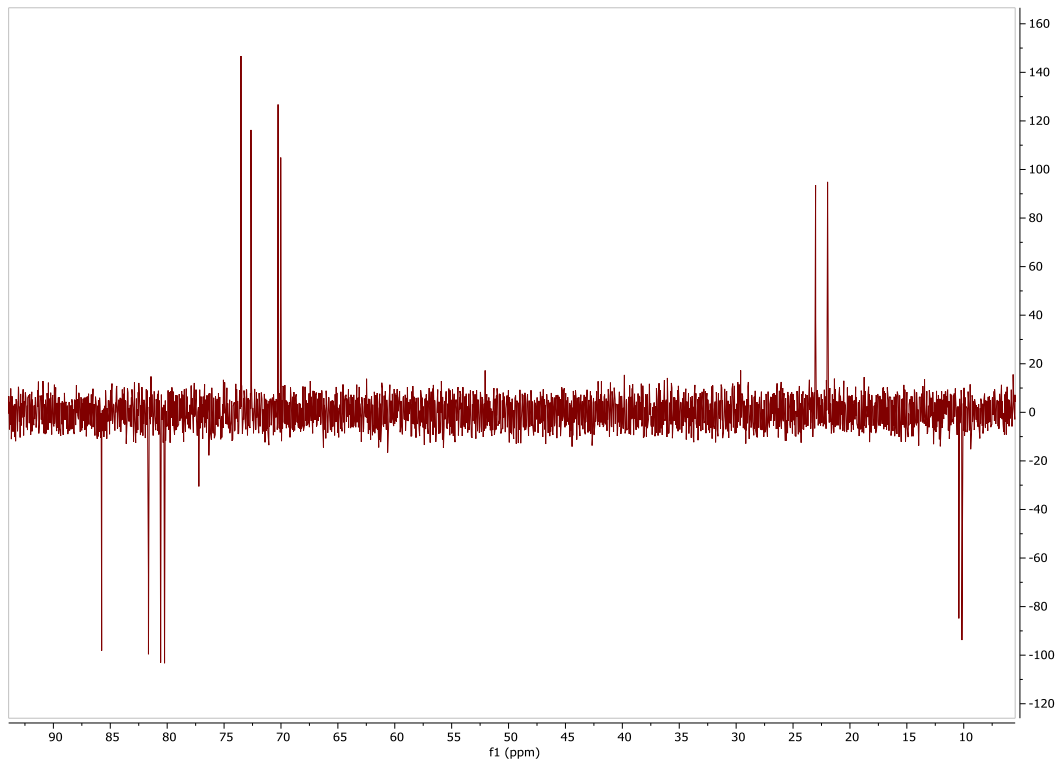
Spettro ¹H NMR



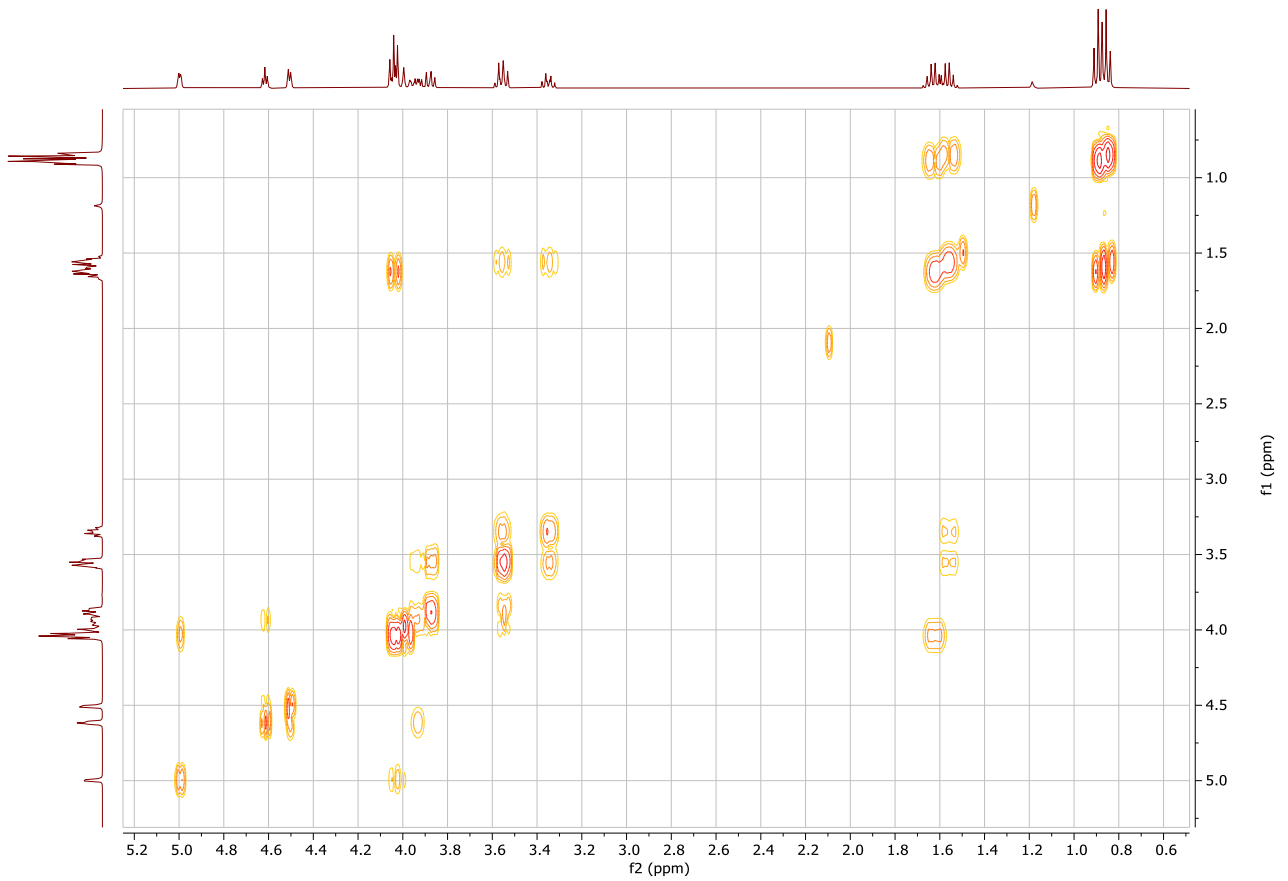
Spettro ¹³C NMR



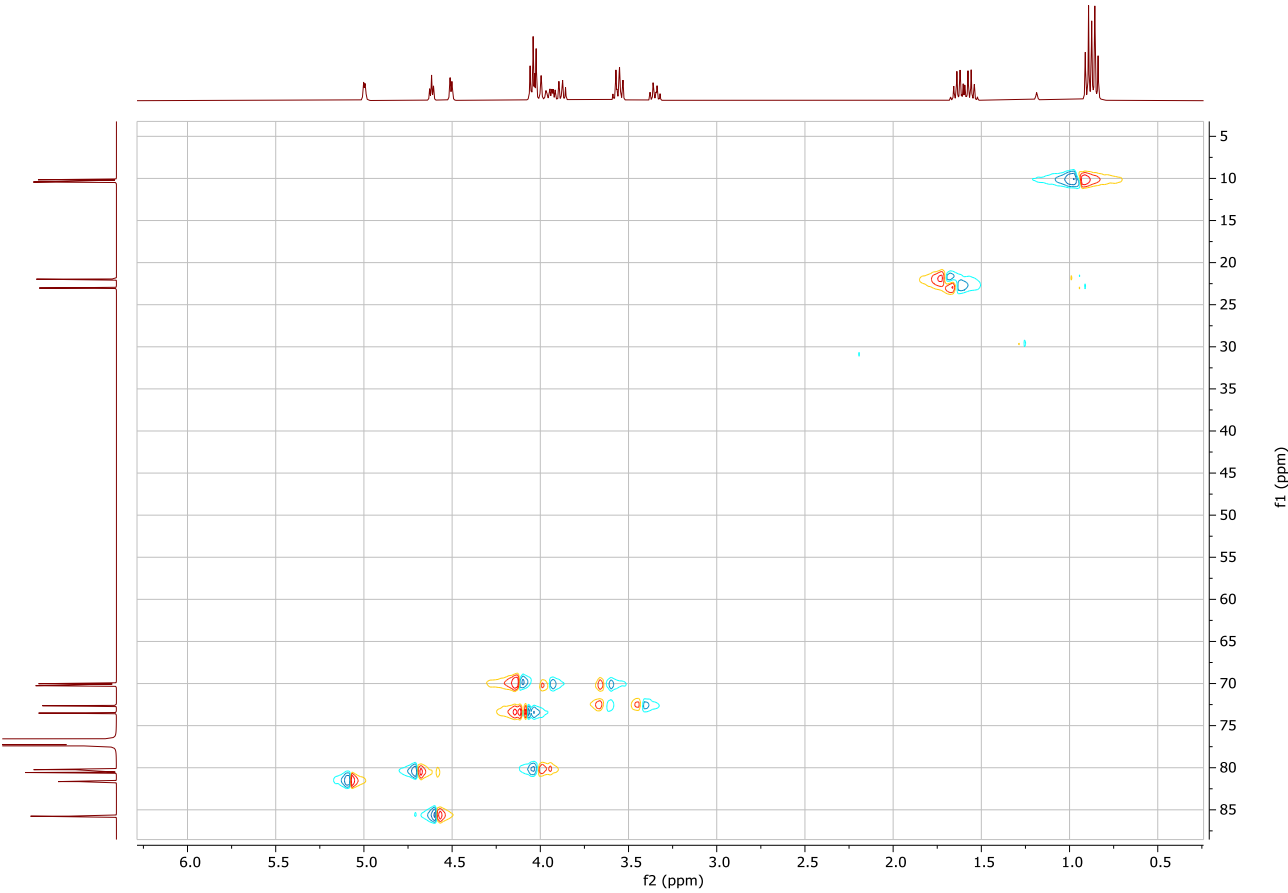
Spettro DEPT



Spettro COSY

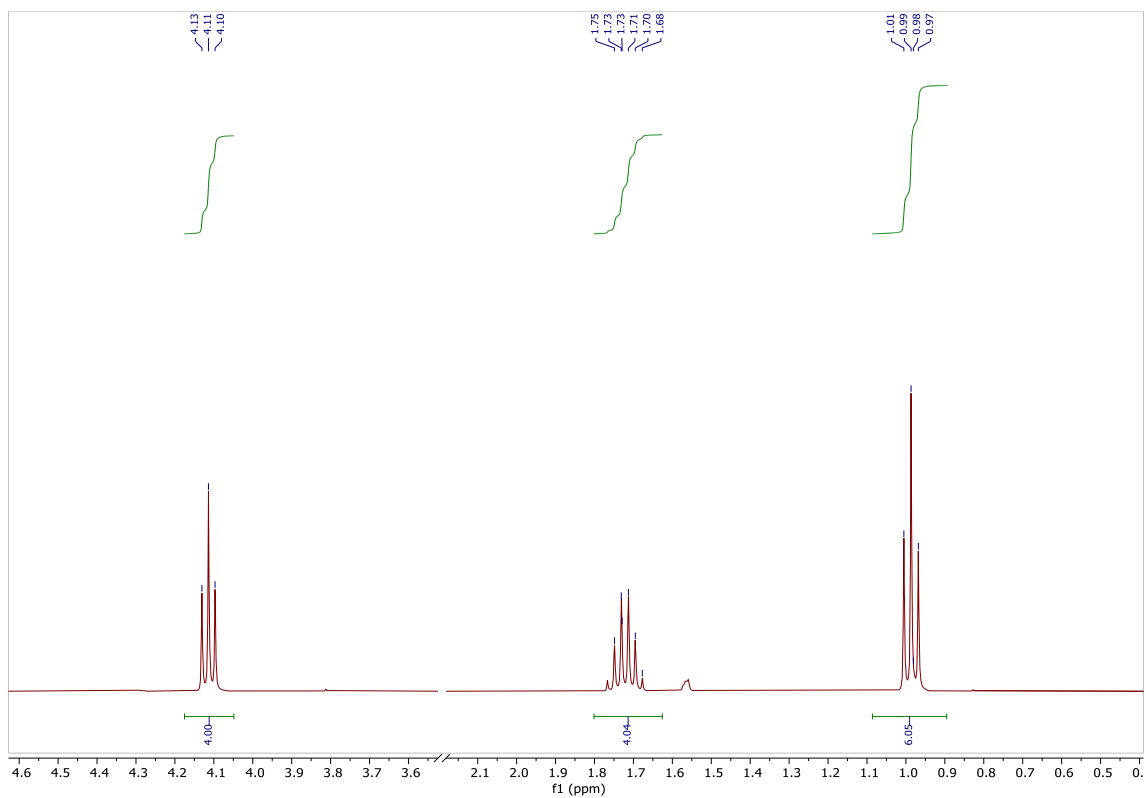


Spettro HECTOR

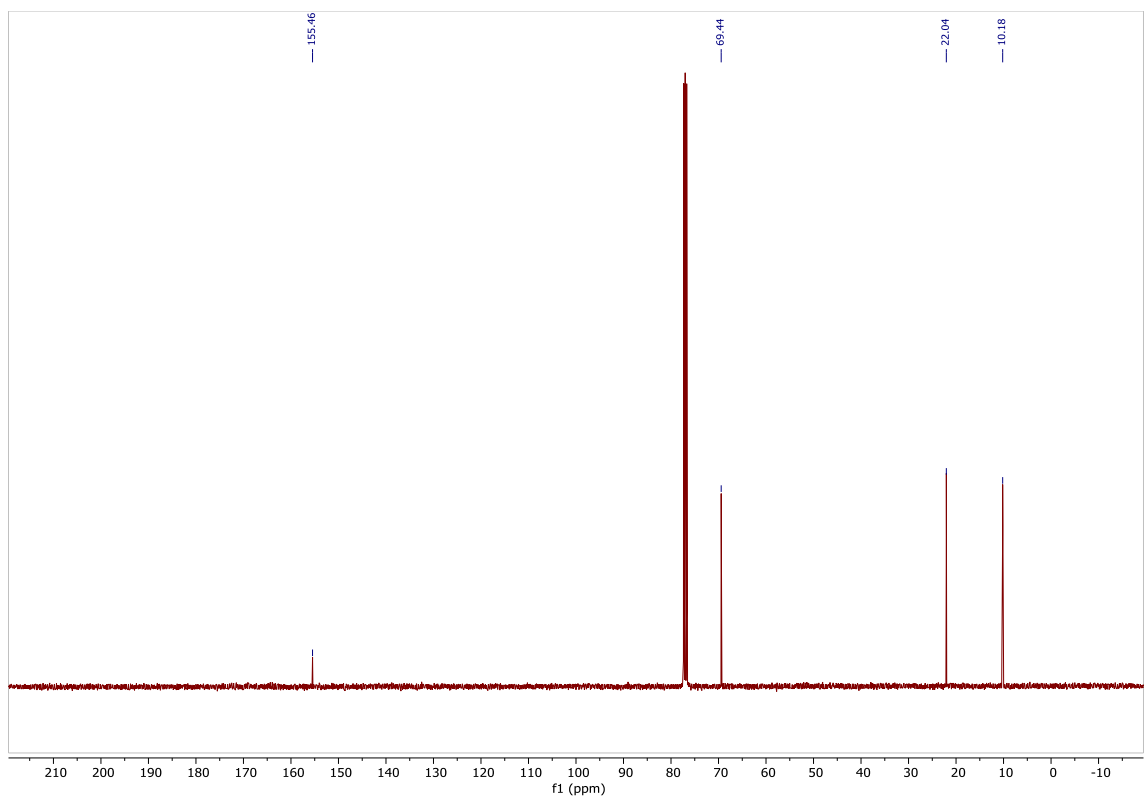


- **Dipropilcarbonato (DPC), (CDCl₃)**

Spettro ¹H NMR

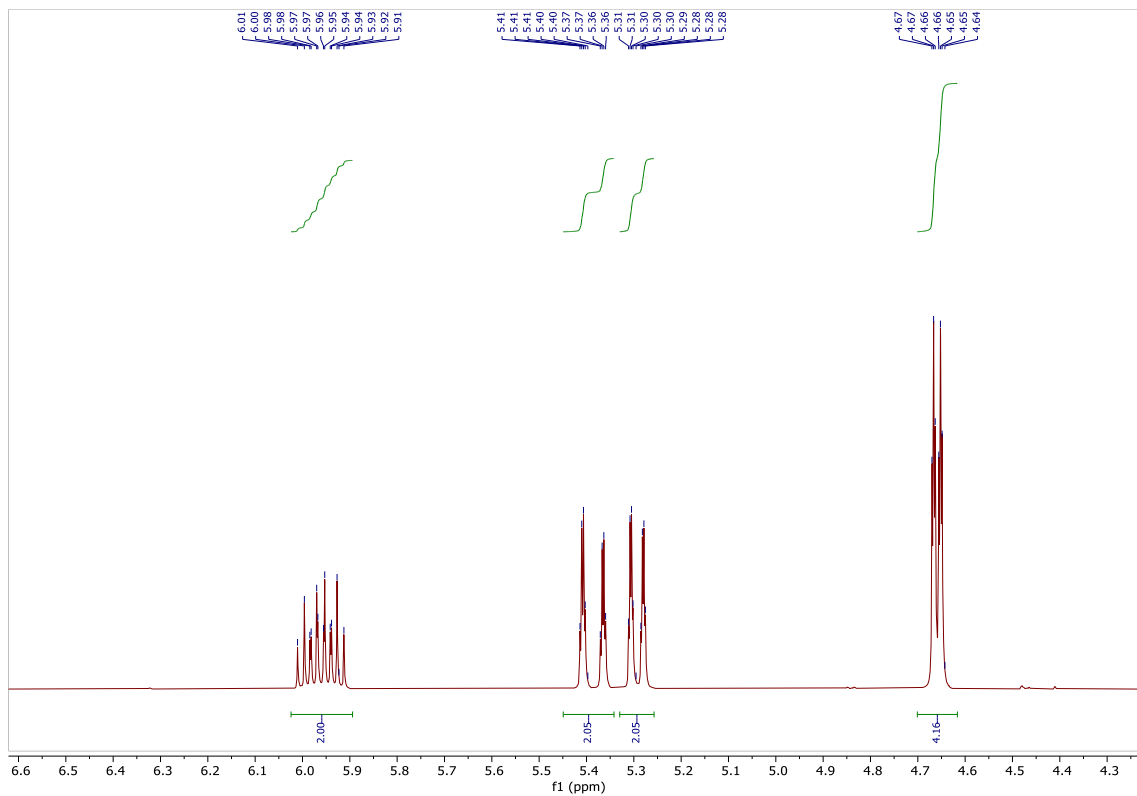


Spettro ¹³C NMR

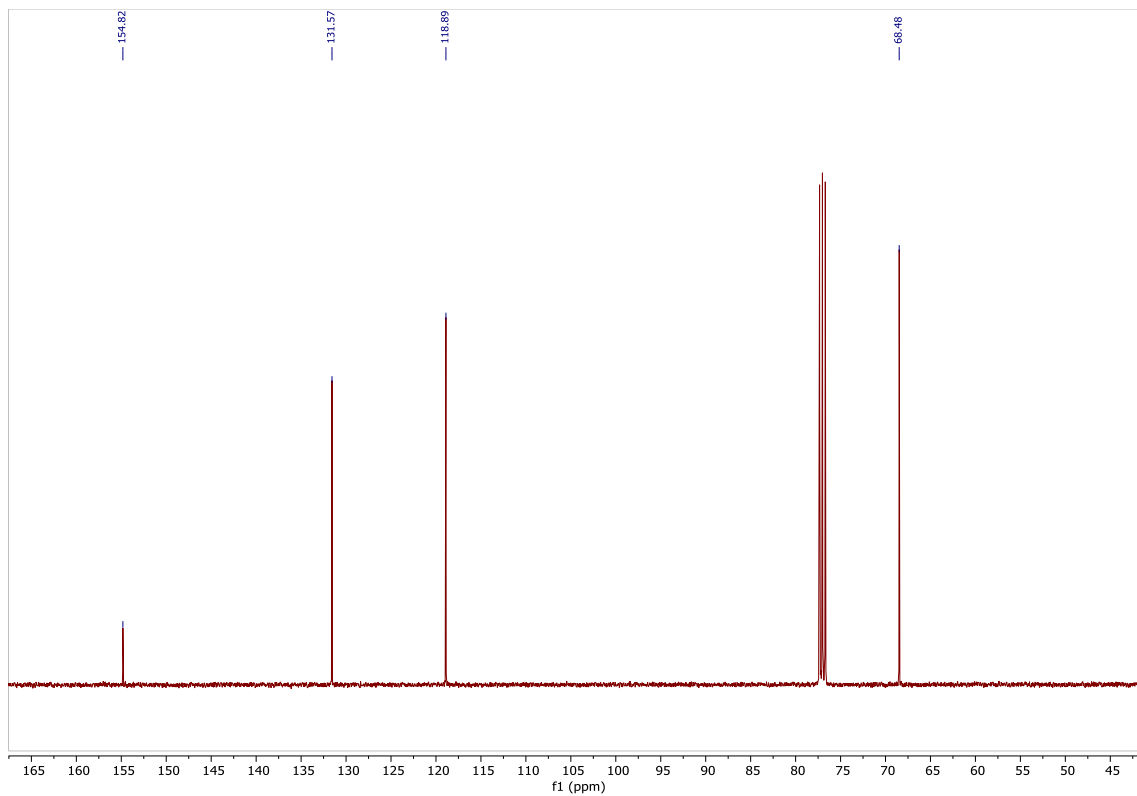


• Diallilcarbonato (DAIC), (CDCl₃)

Spettro ¹H NMR

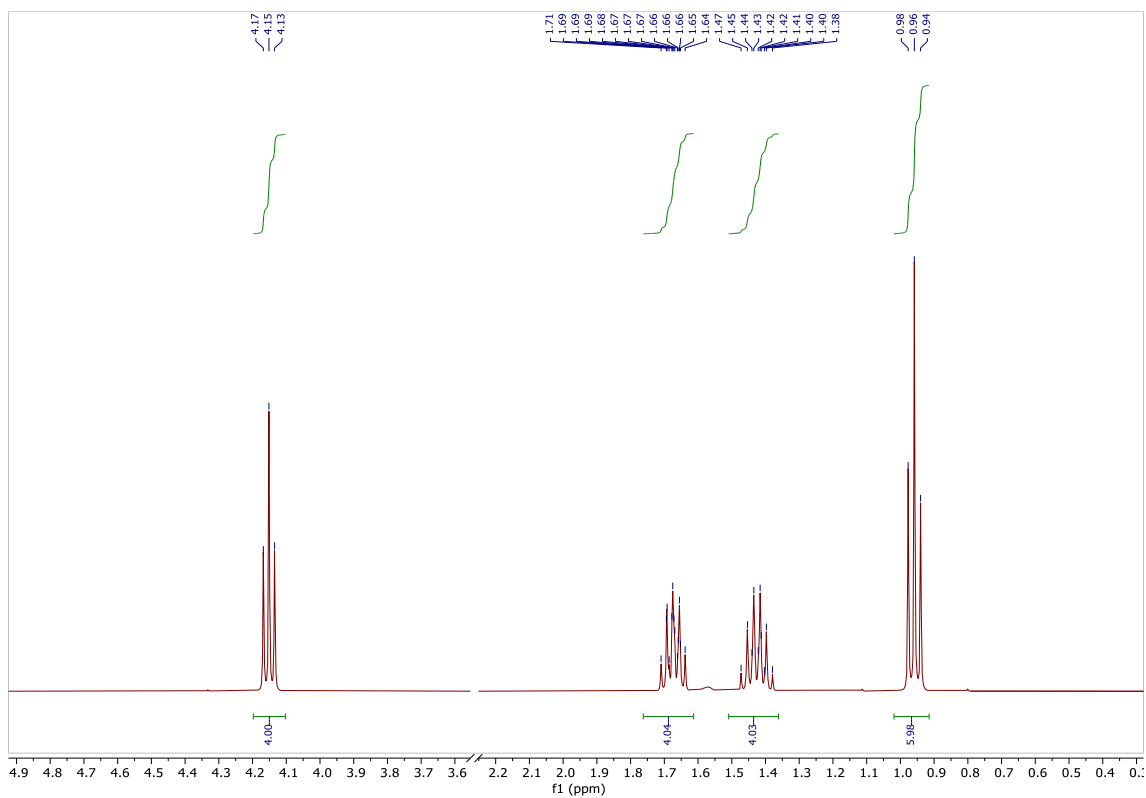


Spettro ¹³C NMR

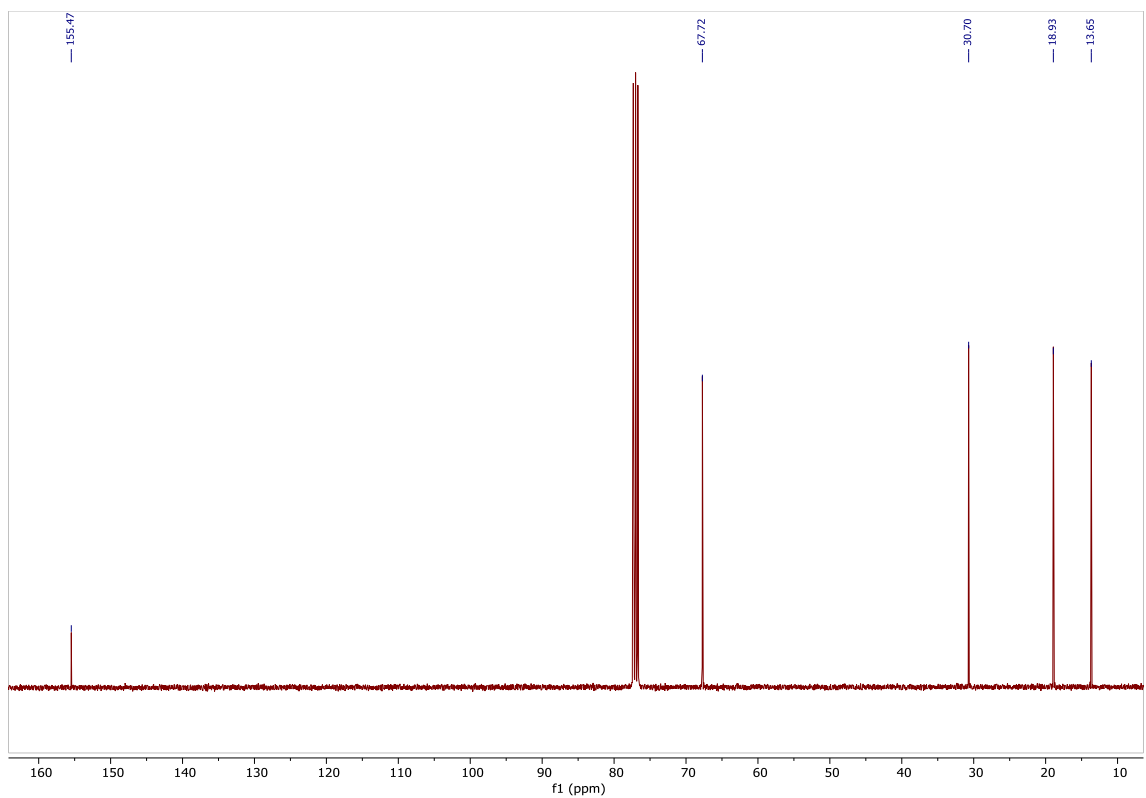


• Dibutilcarbonato (DBC), (CDCl₃)

Spettro ¹H NMR



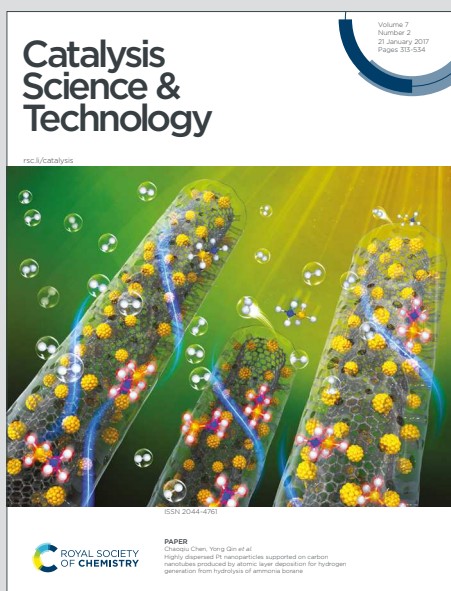
Spettro ¹³C NMR



Catalysis Science & Technology

Accepted Manuscript

This article can be cited before page numbers have been issued, to do this please use: M. Annatelli, D. Dalla Torre, M. Musolino and F. Aricò, *Catal. Sci. Technol.*, 2021, DOI: 10.1039/D1CY00465D.



This is an Accepted Manuscript, which has been through the Royal Society of Chemistry peer review process and has been accepted for publication.

Accepted Manuscripts are published online shortly after acceptance, before technical editing, formatting and proof reading. Using this free service, authors can make their results available to the community, in citable form, before we publish the edited article. We will replace this Accepted Manuscript with the edited and formatted Advance Article as soon as it is available.

You can find more information about Accepted Manuscripts in the [Information for Authors](#).

Please note that technical editing may introduce minor changes to the text and/or graphics, which may alter content. The journal's standard [Terms & Conditions](#) and the [Ethical guidelines](#) still apply. In no event shall the Royal Society of Chemistry be held responsible for any errors or omissions in this Accepted Manuscript or any consequences arising from the use of any information it contains.

ARTICLE

Dimethyl isosorbide via organocatalyst *N*-methyl pyrrolidine: scaling up, purification and concurrent reaction pathways

Mattia Annatelli,^a Davide Dalla Torre,^a Manuele Musolino^a and Fabio Aricò^{*,a}Received 00th January 20xx,
Accepted 00th January 20xx

DOI: 10.1039/x0xx00000x

Dimethyl isosorbide (DMI) is a well-known bio-based green replacement for conventional dipolar solvents such as dimethyl sulfoxide and dimethylformamide. The synthesis of DMI mainly relies on the etherification of the bio-based platform chemical isosorbide in the presence of basic or acid catalysts and by employing different alkylating agents. Among them, dimethyl carbonate (DMC) is considered one of the most promising for its good biodegradability and low toxicity. In this work, we report on a comprehensive investigation on high yielding methylation of isosorbide via DMC chemistry promoted by nitrogen organocatalyst *N*-methyl pyrrolidine (NMPy). Reaction conditions were optimized and then efficiently applied for the methylation of isosorbide epimers, isosorbide and isomannide, and for some preliminary scale-up tests (up to 10 grams of isosorbide). The purification of DMI from the reaction mixture was achieved by both column chromatography and distillation at reduced pressure. NMPy demonstrated to be an excellent catalyst also for the one-pot conversion of D-sorbitol into DMI. Furthermore, for the first time, all seven methyl and methoxycarbonyl intermediates observed in the etherification of isosorbide were synthesised, isolated and fully characterised. This has provided an insight on the concurrent reaction pathways leading to DMI and on the role played by NMPy in the methylation of isosorbide. Finally, the reaction mechanisms for the methylation, methoxycarbonylation and decarboxylation promoted by NMPy partaking in the conversion of isosorbide into DMI via DMC chemistry have been proposed.

1. Introduction

Non aqueous solvents - still mainly produced from fossil fuel sources - represent the vast majority of waste derived from organic syntheses, both at laboratory and industrial scale. The replacement of hazardous and toxic organic media with alternatives derived from renewables is a priority to realize more sustainable industrial processes.¹

Pharmaceutical companies, in particular, are highly affected by the use of organic solvents that are employed in the preparation and purification of active pharmaceutical ingredients.² By considering the extent of the issue, GlaxoSmithKline, Pfizer, AstraZeneca and Sanofi, have all established custom-made solvent guides that provide a quick tool to select greener alternative media.³

The viable replacement for polar aprotic and halogenated solvents is also highlighted as one of the Key Green Chemistry research areas from a pharmaceutical manufacturers' perspective.⁴

This ever-growing demand for green alternatives to petroleum-based solvents has spurred, in the last ten years, the exploitation of new bio-based reaction media. Ideally, a

biomass or waste derived solvent should encompass the required physical–chemical properties to guarantee reagents solubility in combination with low environmental impact, human health preservation, sustainable lifecycle and easy availability at competitive price.

Some relevant examples of bio-based green solvents include:

- Weak polar solvents as *p*-cymene, limonene, and terpinene;
- Intermediately polar solvents as 2-MeTHF, 2,2,5,5-tetramethyloxolane (TMO), glycerol, carbohydrates, gluconic acid and ethyl lactate;
- Strong polar solvents as γ -valerolactone, Cyrene™ and dimethyl isosorbide (DMI).

Compared to the abovementioned solvents, DMI (b.p. 236 °C), is a unique molecule due to its high polarity and water solubility that render it a good replacement for conventional dipolar media, such as dimethyl sulfoxide and dimethylformamide.

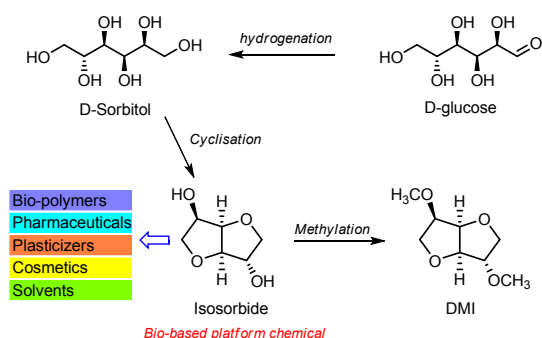
Dimethyl isosorbide is one of the simplest derivatives of well-known bio-based platform chemical isosorbide (Scheme 1), an anhydro sugar readily synthesised by D-sorbitol dehydration reaction.⁵ D-sorbitol has an estimated global market of 800 kt/year, thus isosorbide and consequently DMI are both easily available at relatively cheap price also in large-scale.

DMI has been efficiently used in Pd-catalysed cross-coupling reactions i.e., Suzuki–Miyaura, Mizoroki–Heck and Sonogashira reactions as substitute of hazardous solvents 1,4-dioxane and DMF.⁶ Besides, it was recently employed in the preparation of

^a Department of Environmental Sciences, Informatics and Statistics, University of Ca' Foscari, Campus Scientifico, via Torino 155, 30172 Venezia Mestre (IT); email: Fabio.arico@unive.it

Electronic Supplementary Information (ESI) available: [details of any supplementary information available should be included here]. See DOI: 10.1039/x0xx00000x

poly(vinylidene fluoride)- and poly(ether sulfone)-based membranes with a pore size in the range of ultrafiltration and microfiltration that render them ideal for applications in water treatment processes.⁷ **DMI** use in cosmetics and as efficient thinning agent were also described in the literature.⁸



Scheme 1. Isosorbide as bio-based platform chemical and DMI precursor.

Despite such wide interest, only a scarce number of synthetic procedures to dimethyl isosorbides are reported in the literature. Nowadays, main synthetic approaches to **DMI** are based on the reaction of isosorbide with alkylating agents including toxic halogen chemicals such as alkyl halide.⁹ Methanol and ethanol have been explored as viable reagents for the synthesis of **DMI** and diethyl isosorbide (DEI) in the presence of numerous catalysts, such as potassium salts of 12-tungsto-phosphoric acid, zeolites, zirconia-based catalysts.¹⁰ Isosorbide conversion was in all cases good (up to 78%), whereas selectivity toward **DMI** and DEI resulted only moderate (24 and 34% respectively).

In another approach, 1,2-dimethoxyethane was used as reagent and solvent for isosorbide etherification, by heating to 150 °C in the presence of heteropolyacids.¹¹ Among them 12-tungstophosphoric acid ($H_3PW_{12}O_{40}$) exhibited superior activity leading to almost quantitative conversion of isosorbide (> 90%) with **DMI** selectivity up to 80%. The catalyst was recycled three times, although the product was never isolated from the reaction mixture.

DMI was also prepared in moderate yield (54%) by solvent-free reaction of isosorbide with methylphosphates in the presence of iron triflate as Lewis acid at 100 °C.¹²

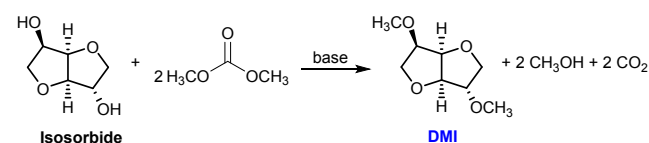
Dialkyl carbonates (DACs), well known green solvents and reagents,¹³ have been extensively investigated for the alkylation of isosorbide. The reaction of isosorbide with DMC is highly attractive as it combines the advantages of a bio-based starting material with a green solvent and reagent leading to a sustainable alternative for conventional dipolar solvents. In the methylation reaction via DMC chemistry (Scheme 2) two moles of DMC are consumed to form **DMI** along with the equivalent amount of CO_2 and MeOH as the only by-products formed.

It should be also mentioned that isosorbide has a peculiar V-shaped structure that incorporates four oxygens in β -position to each other, conferring to the molecule a high reactivity, which is atypical of secondary alcohols.¹⁴ The different configuration of the two hydroxyl groups, *endo* (-OH group in

the 2-position directed toward the V-shaped cavity) and *exo* (-OH in the 5-position pointing outside of cavity), combined with the reactivity of ambident electrophile DMC, render the synthesis of **DMI** complicated by the presence of numerous intermediates (Scheme 3) and yet captivating.

In previous investigations, the methylation of isosorbide was carried out at the reflux temperature of DMC (90 °C) in the presence of freshly prepared NaOMe; **DMI** was isolated as pure compound in quantitative yields, however a large amount of the strong base was required.¹⁵

In an alternative approach, isosorbide was reacted with DMC at high pressure in autoclave (at 200 °C) in the presence of hydrotalcite KW2000 ($Mg_{0.7}Al_{0.3}O_{1.15}$), (1:1 w/w ratio).¹⁶ **DMI** was recovered in high yield (ca. 90%) after purification via column chromatography, although, to ensure high activity of the catalyst, the hydrotalcite must be calcinated overnight at 400 °C to eliminate interstitial water.



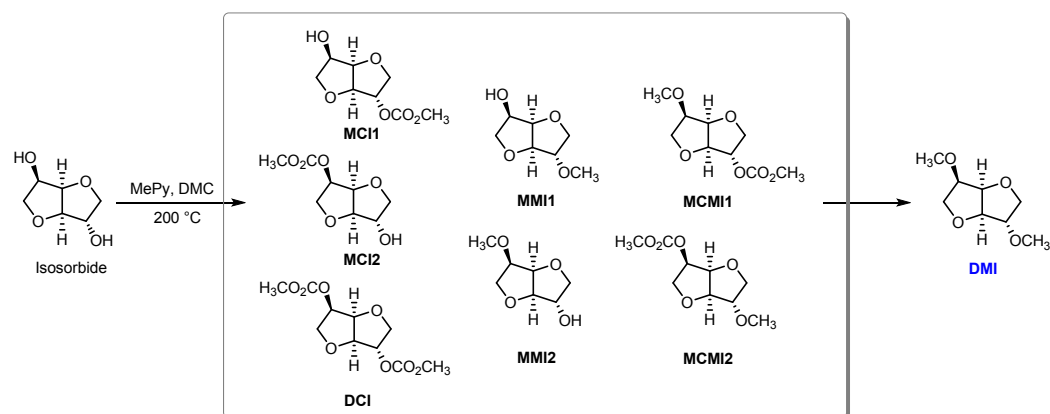
Scheme 2. DMI synthesis via DMC chemistry.

Few patents report additional investigations where **DMI** was synthesised via DMC chemistry in the presence of Brønsted bases at high temperature¹⁷ or employing alternative reaction conditions (MW irradiation);¹⁸ unfortunately these procedures were not described in detail.

Recently a one-pot procedure to **DMI** starting from D-sorbitol via DMC chemistry using nitrogen superbase 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD) as catalyst was also described. The reaction was carried out in an autoclave at high pressure and **DMI** was isolated in 70% yield.¹⁹

In this work we report on a systematic investigation on the methylation of isosorbide via DMC chemistry promoted by *N*-methyl pyrrolidine, that resulted the most efficient nitrogen organocatalysts among the ones investigated. Reaction conditions were first optimized to achieve quantitative conversion and selectivity towards **DMI** and then tested on isosorbide epimers, isomannide and isoidide. Preliminary scale-up experiments (5-10 grams of isosorbide) were also carried out and issues related to **DMI** purification addressed. *N*-methyl pyrrolidine was then tested in the one-pot direct conversion of D-sorbitol into **DMI** resulting more efficient than TBD used as preferred catalyst in previous investigations.¹⁸ Besides, for the first time, all the reaction intermediates (seven compounds) forming during the reaction of isosorbide with DMC have been isolated and fully characterised via a custom-built synthetic strategy. This has provided a clearer insight on the reaction pathways leading to **DMI** and on the role of NMPy as the catalyst. Finally, a mechanism for each concurrent reaction contributing to **DMI** formation, i.e., methylation, methoxycarbonylation and decarboxylation, has been proposed.

ARTICLE



Scheme 3. Methylation of isosorbide via DMC chemistry. The scheme outlines all the observed reaction intermediates.

2. Results and discussion

In this case study, the methylation of isosorbide was conducted in an autoclave by employing DMC as reagent and solvent in the presence of a nitrogen organocatalyst (Table 1). Scheme 3 reports all the seven reaction intermediates forming by the combined reactivities of isosorbide and DMC, i.e., mono- and di-methoxycarbonyl derivatives (**MCI1**, **MCI2** and **DCI**), mono methyl isosorbides (**MMI1** and **MMI2**) and methoxycarbonyl methyl products (**MCM11** and **MCM12**).[§]

Table 1. DMI via DMC chemistry and nitrogen organocatalysts.

#	Base	Selectivity %					
		MMI1	DMI	MMI2	MCI1 MCI2	MCM11 MCM12	DCI
1	-	1	1	1	30	31	35
2	TBD	5	78	0	0	17	0
3	DBU	13	51	0	0	34	0
4	DABCO	8	54	0	0	38	0
5	Pyridine	19	20	11	0	49	0
6	NMPy	2	98	0	0	0	0
7	Et ₃ N	5	95	0	0	0	0
8	DMAP	6	94	0	0	0	0

Isosorbide : DMC : catalyst 1.0 : 50.0 : 0.5 mol ratio. Reactions were conducted in autoclave at 200 °C. Pressure was 13-17 bar; isosorbide conversion was always quantitative. Conversion and selectivity were calculated via GC-MS.

A first experiment was carried out reacting isosorbide and DMC in the absence of a catalyst. The quantitative conversion of isosorbide was observed although most of the obtained products are methoxycarbonyl derivatives; some methylated products were also present in the reaction mixture.

When superbases 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD) and 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) were used, **DMI** formed in good to moderate selectivity respectively. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) showed modest result, meanwhile pyridine efficiency was quite poor. On the other hand, organocatalysts incorporating aliphatic, less sterically hindered amines such as *N*-methyl pyrrolidine (NMPy), triethyl amine and 4-dimethylaminopyridine (DMAP) resulted more efficient. In particular, NMPy led to the almost quantitative formation of **DMI** and it was selected as the preferred nitrogen organocatalyst.

Interestingly, the catalyst activity seems not related to its basicity as NMPy pKa value is lower than DBU and TBD, both less efficient in promoting isosorbide etherification.[‡]

Table 2. DMI: Optimization of the reaction conditions

	NMPy mol eq.	T °C	t h	Selectivity %			
				MMI1	DMI	MMI2	MCM11 MCM12
1	0.50	200	12	2	98	0	0
2	0.35	200	12	5	90	0	5
3	0.25	200	12	13	67	2	18
4	0.50	180	12	6	81	0	13
5	0.50	220	12	1	99	0	0
6	0.50	220	6	1	99	0	0
7	0.50	200	6	3	85	0	12
8	0.50	200	8	4	85	0	11
9	0.50	200	10	4	92	0	4

Isosorbide : DMC : 1.0 : 50.0 mol ratio; reactions were conducted in an autoclave. Pressure was about 13-17 bar. Isosorbide conversion was always quantitative. Selectivity and conversion were calculated via GC-MS.

Several experiments were then conducted to optimize the reaction conditions (Table 2). Attempts to reduce the amount of NMPy

resulted in lower **DMI** selectivity (#1-3; Table 2). By decreasing the reaction temperature to 180 °C, the methylation efficiency has been affected as well. On the other hand, when the reaction was performed at 220 °C, **DMI** formed in quantitative yield in only 6 hours (#5-6; Table 2). Methylations performed by reducing the reaction time were also less efficient in terms of **DMI** selectivity.

According to data collected, the best reaction conditions involved the heating of the reaction mixture to 200 °C for 12 h in the presence of 0.5 mol eq. of NMPy (#1; Table 2). In fact, the test carried out at 220 °C led to a dark brown mixture due to the presence of a certain amount of degraded material (#5-6; Table 2).

With the optimized reaction conditions in hand, some scale-up reactions were then performed (Table 3); the amount of the isosorbide was increased up to 10 grams. In all experiments (#1-4; Table 3) the selectivity toward **DMI** was always almost quantitative confirming the efficiency of the procedure.

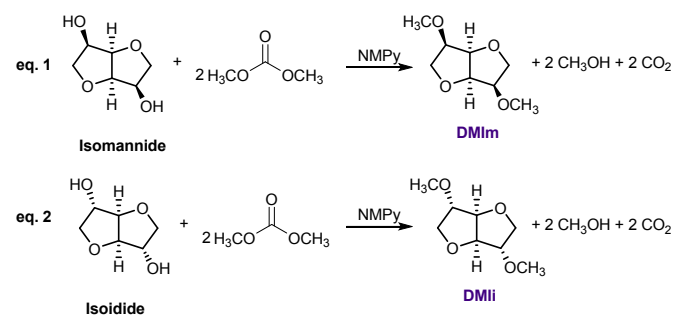
Table 3. DMI scaling-up syntheses

	Isosorbide G	Selectivity %			DMI yield %
		MMI1	DMI	MMI2	
1	1.0	2	98	0	85 ^a
2	3.0	1	99	0	85 ^a
3	5.0	1	99	0	75 ^a
4	10.0	8	92	0	65 ^b

Isosorbide: DMC : 1.0 : 50.0 mol ratio, 200 °C, 12 hours; reactions were conducted in autoclave. Selectivity was calculated via GC-MS. ^a Purification via column chromatography. ^b Purification via distillation.

The purification of dimethyl isosorbide from the reaction mixture was also addressed. **DMI** achieved from relatively small-scale reactions (#1-3; Table 3) was purified via column chromatography, meanwhile the larger scale reaction (#4; Table 3) was purified by distillation. In both cases **DMI** was recovered as transparent liquid; the lower yield achieved via distillation can be ascribed to product loss in the apparatus. Most likely, by performing the distillation in larger scale, it may result more efficient.

DMC was also recovered by quick distillation in all tests and reused in further experiments.



Scheme 4. Synthesis of dimethyl isosorbide (eq. 1), dimethyl isosorbide (eq. 2) via DMC chemistry in the presence of *N*-methylpyrrolidine.

Methylation of isosorbide epimers, isosorbide and isosorbide, was next investigated. Reactions were performed in an autoclave at 200 °C on one- and five-grams scale of the two anhydro sugars.[‡] Interestingly both dimethyl isosorbide (DMI) and dimethyl

isosorbide (DMI) were achieved in excellent selectivity (94-95%) confirming the robustness of this synthetic procedure.

Table 4. D-sorbitol direct conversion into DMI.

#	T °C	t h	P bar	Selectivity %			
				MMI1 MMI2	DMI	MCI1 MCI2	DCI
1 ^a	90/200	48/24	26	0	69	00	0
2	90/200	48/24	30	0	100 ^b	0	0
3	200	20	20	29	55	5	11

Isosorbide : DMC : NMPy 1.0 : 50.0 : 1.0 mol ratio; reactions were conducted in autoclave. Selectivity was calculated via GC-MS. ^a TBD was used as the catalyst;¹⁸ ^b Isolated yield via column chromatography was 55%; a certain amount of insoluble (degraded) material was present in the reaction mixture.

D-sorbitol one-pot conversion into **DMI** promoted by NMPy was also attempted. A first experiment was conducted according to our previously reported best reaction conditions.¹⁸ Thus, D-sorbitol was reacted with DMC in the presence of NMPy at 90 °C for 48 hours to ensure high yield cyclisation into isosorbide; then the temperature was risen to 200 °C for further 24 hours. As a result, **DMI** was the only product detected in the reaction mixture via GC-MS (#2; Table 4). By comparison with our previously reported experiment (#1; Table 4) **DMI** selectivity was higher and no epimerisation was observed, although a certain amount of degraded material was also present in the reaction mixture affecting the isolated yield (55%).

One-pot D-sorbitol conversion to **DMI** was then attempted at 200 °C for 20 hours without any temperature variation. In this trial **DMI** was still the main reaction product, but several other isosorbide derivatives were also present in the reaction mixture (#3; Table 4).

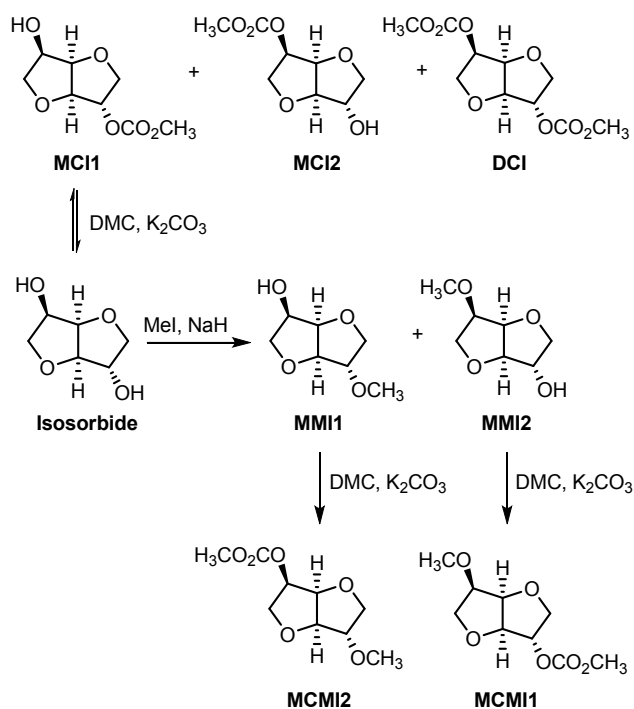
2.1 Concurrent reaction pathways leading to DMI, role of the catalyst and proposed reaction mechanisms.

From a mechanistic point of view, the methylation of isosorbide is quite complicated by numerous concomitant reaction pathways. In this scenario, the first issue to be addressed was to develop a strategic approach for the preparation of all seven methoxycarbonyl and methyl derivatives, which were observed as intermediates in the methylation of isosorbide (Scheme 5).⁵

The dimethoxycarbonyl isosorbide (**DCI**) was easily prepared in high yield by reaction of isosorbide with an excess of DMC in the presence of potassium carbonate. A Dean-Stark apparatus was set up to push the equilibrium toward **DCI** that was achieved in quantitative yield.

Monocarboxymethyl isosorbides **MCI1** and **MCI2**, reported in the literature as intermediates of isosorbide-based polycarbonate,²⁰ were previously either isolated in small amounts from complicated reaction mixture¹⁵ or more recently synthesised via DMC-mediated isosorbide transesterification in the presence of a task-specific

phosphonium ionic liquids.²¹ Herein, we developed a convenient synthesis to **MC11** and **MC12** by reacting isosorbide with a diluted solution of DMC in acetonitrile employing 1.0 mole eq. of potassium carbonate. Both products formed in moderate yields and were isolated as pure compounds via column chromatography. **MC11** was the major product (**MC11:MC12** ratio 2:1), inasmuch the methoxycarbonylation reaction of the less sterically hindered *exo* hydroxyl group was favoured.



Scheme 5. Synthetic strategy used for the preparation of methoxycarbonyl and methyl derivatives of isosorbide.

Monomethyl derivatives **MMI1** and **MMI2** have been scarcely reported in the literature. A typical synthetic approach for these derivatives relies on the selective acetylation of an isosorbide (*exo*) hydroxyl group followed by reaction with methyl halide and deprotection of the acetyl moiety.²² However, we discovered that a direct methylation of isosorbide in the presence of sub-stoichiometric amount of iodomethane (1 mol eq.) led to the formation of a reasonable amounts of the monomethyl derivatives. In the reaction mixture **MMI1** and **MMI2** were present in 1:4 mol ratio due to the strong hydrogen bond involving the *endo* hydroxyl group that renders it more reactive toward alkylation. Both monomethyl derivatives were isolated as pure compounds by purification via column chromatography.

Finally, **MCM1** and **MCM2** were synthesised in quantitative yield by methoxycarbonylation reaction of **MMI1** and **MMI2** via DMC chemistry.

All compounds depicted in Scheme 5 were fully characterised via (1D and 2D) NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry that confirmed the proposed structures. The identification of the stereoisomers was also supported by comparing NMR spectra of dimethyl and dimethoxycarbonyl

derivatives of isosorbide and isomannide available in our laboratory.

DOI: 10.1039/D1CY00465D

By having all the possible intermediates as pure compounds, the reaction pathway leading to DMI was further investigated (Figure 1). Several experiments were conducted in the best-found reaction conditions (#6; Table 1) and monitored over time (0-12h). The reaction time zero was conventionally fixed when the autoclave reached the temperature of 200 °C. However, as isosorbide already started reacting with DMC at lower temperatures (#1; Table 1), three extra experiments were conducted by heating the mixture to 120, 140 and 160 °C. These temperatures were reached at 30, 20 and 10 minutes before the reaction time zero and are reported in Figure 1 with negative values (-0.50, -0.33 and -0.16 hour, respectively).

All the experiments were conducted separately rather than performing sampling on a single trial and each reaction was repeated twice to confirm results reliability.[‡]

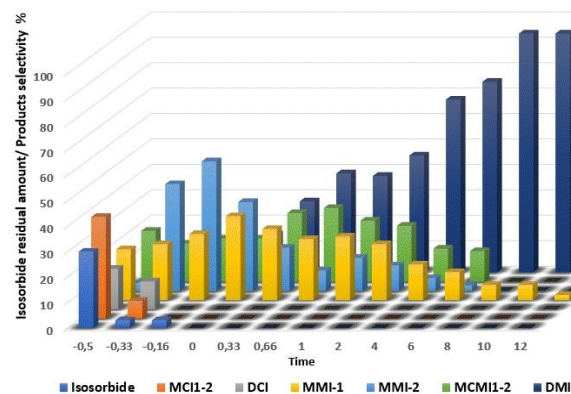


Figure 1. Methylation of isosorbide over time.[‡]

As expected, the conversion of isosorbide was already quantitative when the autoclave reached the 200 °C. **DCI** and the two monocarbonylmethyl derivatives **MC11** and **MC12**, once formed, were promptly converted in the other intermediates. **MMI2** formed in larger amount and more rapidly than **MMI1** due to higher reactivity of the *endo* hydroxyl group. Furthermore, **MMI1** resulted the less reactive derivatives as it was the only intermediate still present in the reaction mixture after 8 hours.

According to these data, in Figure 2 a comprehensive overview of all the possible concurrent reaction pathways leading to DMI via DMC chemistry is depicted. Three different reactions might take place: i) methoxycarbonylation via B_{Ac}2 mechanism; ii) methylation via B_{Al}2 mechanism and iii) decarboxylation (Figure 3). Thus, as an example, formation of isosorbide methyl derivatives **MMI1-2** and **DMI** may occur either via direct methylation reaction via B_{Al}2 mechanism or via decarboxylation of methoxycarbonyl monomers (**MC11-2**, **MCM11-2** and **DCI**).

In the literature, DACs decarboxylation has been extensively reported as viable route to achieve symmetrical and unsymmetrical DACs, however it required high temperature and the presence of a proper catalyst.²³

For the scope of our investigation some decarboxylation experiments were conducted by employing dimethoxycarbonyl isosorbide as reaction substrate (Figure 3; Table 5).

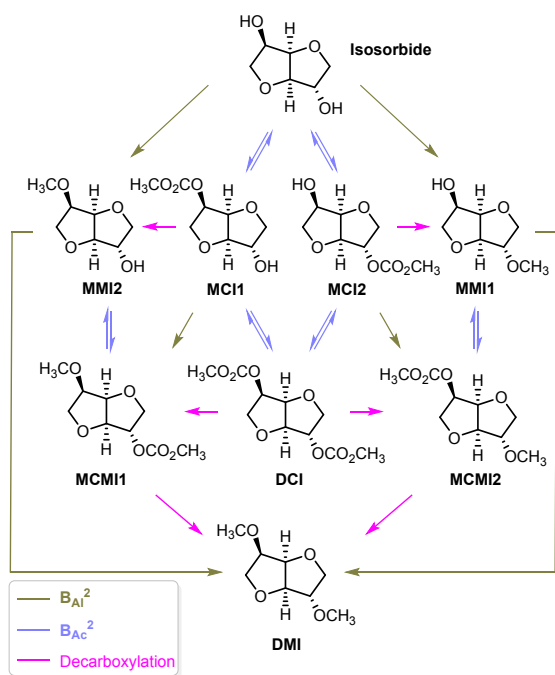


Figure 2. From isosorbide to DMI via DMC: possible reaction pathways.

When pure **DCI** was reacted with DMC at 200 °C and in the presence of NMPy, **DMI** was the major product observed. Figure 3 reports on the reaction pathway observed in the conversion of **DCI** into **DMI** (#1; Table 5).

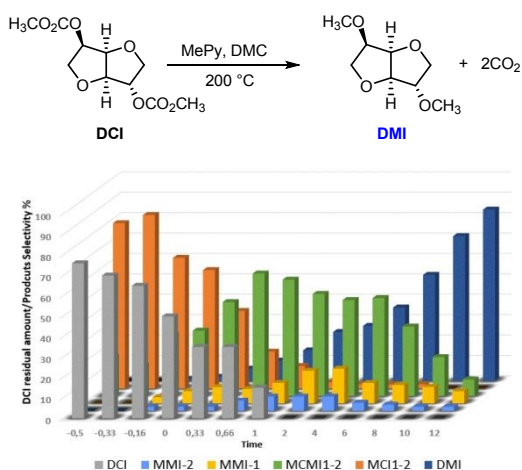


Figure 3. DCI decarboxylation reaction.

Data collected showed that monomethyl derivatives **MMI1-2** are present in trace, meanwhile **MCI1-2** formed rapidly in large amount, probably due to the existing thermodynamically driven equilibrium ($B_{Ac}2$ mechanism). After 12 hours small amounts of **MMI1** and **MCM1** derivatives are still present in the reaction mixture, even if **DMI** selectivity (84%) was comparable to the

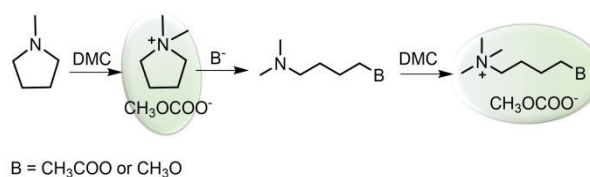
previously observed results. Although this experiment seems to suggest that the decarboxylation is partaking to the formation of **DMI**, it cannot be excluded that dimethyl isosorbide formed via $B_{Ac}2$ equilibrium reaction followed by $B_{Al}2$ direct methylation of the hydroxylic groups. In this view, **DCI** decarboxylation was tested without DMC employing 2-methyl tetrahydrofuran (2-MeTHF) and acetonitrile as reaction media (#2-3; Table 5). In both experiments, monomethyl derivatives **MMI1** and **MMI2** were the major products, while only traces of **DMI** were observed.

Table 5. DCI conversion into DMI.

#	Catalyst	Solvent	Selectivity %			
			MMI1	DMI	MMI2	Others
1	NMPy	DMC	6	86	0	8
2	NMPy	2-MeTHF	23	6	67	4
3	NMPy	CH ₃ CN	35	5	59	0
4	DMPyC	CH ₃ CN	46	45	9	0

Isosorbide: DMC : catalyst 1.0: 0.5 mol eq.in 30 mL of solvent; Temperature 200 °C, Autogenous pression 15-17 bar.

In order to better understand these results, the role of *N*-methylpyrrolidine in the synthesis of **DMI** needed to be disclosed. In our reaction conditions, the nitrogen atom of NMPy, can easily react as a nucleophile with DMC leading to a *N,N*-dimethylpyrrolidinium methylcarbonate (DMPyC). This compound was already reported in the literature and a sample was then prepared and collected for further study (Scheme 6).²⁴ The evidence of its presence in the etherification of isosorbide was confirmed by carrying out a test reaction between NMPy and DMC at 200 °C for 12 hours. Although NMPy resulted fully converted and DMPyC was present and observable up to 160 °C, NMR studies of the final reaction mixture (after 12 hours) showed the presence of other unforeseen products barely identifiable through spectra interpretation. Interestingly, a recent investigation on pyrrolidinium cations stability demonstrated that *N,N*-dimethyl pyrrolidinium ions are not stable in basic conditions at high temperature degrading via pyrrolidinium ring opening in a linear amine (Scheme 6).²⁵ In fact when a thermogravimetric analysis on freshly prepared pyrrolidinium methylcarbonate DMPyC was carried out, a slow degradation process was detectable starting at 160 °C.[‡] Most likely, in the adopted reaction conditions, the basic environment can be ascribed to the methoxycarbonate anion or to methoxide formed by its degradation. The so-formed trialkylamine can eventually methylate once again to the corresponding linear tetraalkyl ammonium ion (Scheme 6) that might also aid the methylation of isosorbide.



Scheme 6. Catalytic species promoting the methylation of isosorbide.

ARTICLE

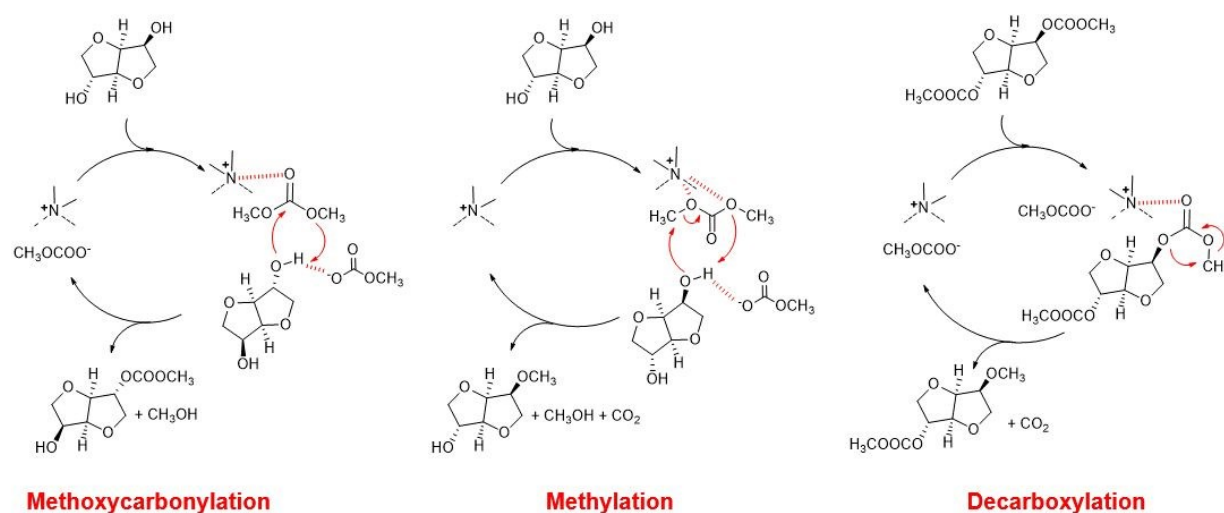
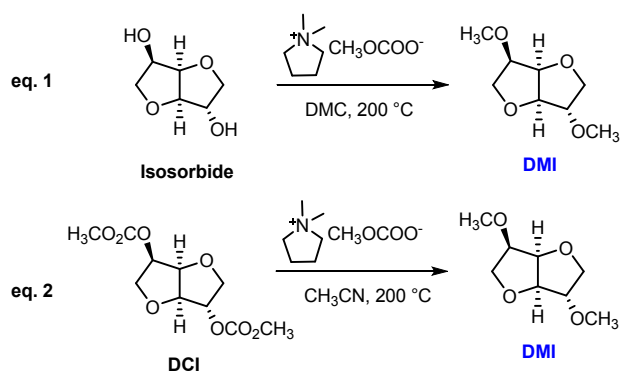


Figure 4. Possible reaction mechanisms for the methoxycarbonylation, methylation and decarboxylation of isosorbide and its derivatives.

As further proof, isosorbide was reacted with DMC in the presence of freshly prepared DMPyC (0.5 mol eq.) and indeed DMI was obtained in high yield (90 % yield), confirming the catalytic activity of the pyrrolidinium ion (eq. 1; Scheme 7). DMPyC was then tested in the conversion of **DCI** into **DMI** (eq. 2; Scheme 7) resulting more efficient than NMPy itself (#4; Table 5). The latter experiment was performed in CH₃CN in order to avoid any other concurrent reactions that might take place in the presence of DMC.



Scheme 7. Etherification of isosorbide catalysed by DMPyC (eq. 1); Decarboxylation of DCI catalysed by DMPyC.

This latter result clearly explained the data observed in the previous decarboxylation experiments (#1-3; Table 5). In the absence of DMC, NMPy first reacts with **DCI** to give the pyrrolidinium species that then promotes the decarboxylation of the residual methoxycarbonates moieties giving mostly **MMI** derivatives. The

reaction conducted in the presence of DMPyC not only confirmed that the decarboxylation is one of the concurrent reactions leading to **DMI**, but also outlined that the tetra alkyl ammonium species were the most active catalysts in the etherification of isosorbide. The evidence that the **DCI** decarboxylation was not quantitative in the presence of DMPyC accounts for the complexity of the overall reaction mechanism. Most probably, this reaction contributes only to some extent to **DMI** formation that is also supported by direct methylation via B_{Al}2 mechanism.

By considering these observations, a better understanding of the three reaction mechanisms partaking in the methylation of isosorbide was attained. Figure 4 reports the proposed mechanisms for the methoxycarbonylation, methylation and decarboxylation reactions contributing to the formation of **DMI**. As above mentioned, the most effective catalytic species are the quaternary ammonium salts eventually aided by the methyl carbonate anion. Most probably in the methoxycarbonylation and methylation reactions there is a cooperative effect of DMPyC cation and anion where the first activates DMC, while the latter acts as a base on isosorbide hydroxylic groups (Figure 4). In the literature, a similar mechanism was already reported for methoxycarbonylation of isosorbide catalysed by several nitrogen organocatalysts.²⁶

Regarding the decarboxylation reaction, it could be assumed that it is promoted mostly by the quaternary ammonium salts. The isosorbide methoxycarbonyl moiety most probably undergoes CO₂ elimination via a four-member intermediate that was already described as typical route for DACs pyrolysis.²³

3. Experimental

General

All reagents and solvents were purchased from Sigma Aldrich. The reactions were monitored through GC-MS (GC System 6890N; Agilent Technologies Mass Selective Detector 5973) with chromatography column (HP-5MS). Compounds were injected with micro-syringe Hamilton (10 μ L).

NMR spectra were recorded with Bruker 300 MHz and 400 MHz spectrometer, in CDCl_3 , CD_3OD and D_2O .

The high-pressure reactions were conducted in autoclave (capacity 220 mL) with thermocouple for the control of temperature and under magnetic stirring.

HR-MS spectra for have been acquired by means of Bruker compact QTOF with a mass resolution of 30000 in positive polarity mode. The mass calibration has been conducted using a sodium formate cluster's solution and the data have been processed in a HPC mode. The acquisition has been conducted in full scan mode in the range of 50 to 500 m/z , with a 4 l/min at 180 $^\circ\text{C}$ of source dry gas. The ion formula of each compound has been calculated with the Smart Formula tool within the Bruker software platform, using a 4 mDa of mass confidence and considering the isotopic pattern ratio.

Thermogravimetric analysis was recorded with INSEIS STA PT-1000, starting from 30 $^\circ\text{C}$ to 500 $^\circ\text{C}$ with a temperature ramp rate of 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, under nitrogen flow.

Synthesis of Dimethyl Isosorbide (#4; Table 1)

In a typical reaction in an autoclave, 1.00 g of isosorbide (6.84 mmol, 1.0 mol eq.) was reacted with 30 mL of dimethyl carbonate (0.35 mol, 50.0 mol eq.) in presence of 0.29 g of *N*-methyl pyrrolidine as base (3.41 mmol, 0.5 mol eq.), at 200 $^\circ\text{C}$ for 12 h. The autogenous pressure reached the value of 20 bar. After cooling, the reaction crude was filtered and concentrated under vacuum via rotavapor. The resulting mixture was analysed via GC-MS to evaluate conversion of the substrate and products selectivity.

DMI was obtained as pure via chromatographic column ($\text{Et}_2\text{O}/n$ -Hexane 7/3; $R_f = 0.80$). The pure compound was isolated as a light yellow liquid in 85% yield (1.01 g).

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 4.64 (t, 1H), 4.54 (d, 1H), 3.89-3.88 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 85.8, 81.7, 79.9, 72.9, 69.7, 58.1, 57.1. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4+\text{H}]^+$: 175.0965; found: 175.0967.

Synthesis of Dimethyl Isosorbide – large scale (#4; Table 3)

In a typical reaction in autoclave, 10.00 g of isosorbide (68.4 mmol, 1.0 mol eq.) was reacted with 100 mL of dimethyl carbonate (1.18 mol, 18.0 mol eq.) in presence of 2.91 g of *N*-methyl pyrrolidine as base (34.1 mmol, 0.5 mol eq.), at 200 $^\circ\text{C}$ for 12h. The autogenous pressure reached the value of 31 bar. After cooling, the reaction crude was filtered and analysed via GC-MS to evaluate conversion of the substrate and products selectivity. The product was obtained as pure via vacuum distillation ($T = 110$ $^\circ\text{C}$, $p = 40$ mbar ca.) as a yellowish liquid in 65% yield (7.73 g).

Synthesis of Dimethyl Isosorbide from Isosorbide (#2; Table 4)

In a typical reaction in autoclave, 2.00 g of D-sorbitol (10.97 mmol, 1.0 mol eq.) was reacted with 47 mL of dimethyl carbonate (0.55 mol, 50.0 mol eq.) in presence of 0.91 g of *N*-methyl pyrrolidine as base (10.91 mmol, 1.0 mol eq.), at 90 $^\circ\text{C}$ for 48 h then 200 $^\circ\text{C}$ for 24 h. After cooling, the reaction crude was filtered and concentrated via rotavapor. The resulting mixture was analysed via GC-MS to evaluate conversion of the substrate and products selectivity. The product was obtained as pure via chromatographic column in 55% yield (1.02 g).

Synthesis of Dimethyl Isoidide (DMIi)

In an autoclave, 1.00 g of isoidide (6.84 mmol, 1.00 mol eq.) was reacted with 30 mL of dimethyl carbonate (0.35 mol, 50.00 mol eq.) in presence of 0.29 g of *N*-methyl pyrrolidine as base (3.41 mmol, 0.50 mol eq.), at 200 $^\circ\text{C}$ for 12 h. The autogenous pressure reached the value of 20 bar.

After cooling, the reaction crude was filtered and concentrated under vacuum via rotavapor. The resulting mixture was analysed via GC-MS to evaluate conversion of the substrate and products selectivity.

The product was obtained as pure via chromatographic column ($\text{Et}_2\text{O}/n$ -Hexane 1/1; $R_f = 0.30$). The pure compound was isolated as a yellowish liquid.

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 4.61 (s, 2H), 3.91-3.83 (m, 6H), 3.40 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 85.1, 84.9, 71.8, 57.2.

Synthesis of Dimethyl Isomannide (DMI m)

In an autoclave, 1.00 g of isoidide (6.84 mmol, 1.0 mol eq.) was reacted with 30 mL of dimethyl carbonate (0.35 mol, 50.0 mol eq.) in presence of 0.29 g of *N*-methyl pyrrolidine as base (3.41 mmol, 0.5 mol eq.), at 200 $^\circ\text{C}$ for 12 h. The autogenous pressure reached the value of 20 bar.

After cooling, the reaction crude was filtered and concentrated under vacuum via rotavapor. The resulting mixture was analysed via GC-MS to evaluate conversion of the substrate and products selectivity.

The product was obtained as pure via chromatographic column ($\text{Et}_2\text{O}/n$ -Hexane 6/4; $R_f = 0.40$). The pure compound was isolated as an amber coloured solid.

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 4.53 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.40 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 81.9, 80.3, 70.9, 58.3.

Synthesis of Dicarboxymethyl Isosorbide (DCI)

In a 250 mL double-necked bottom round flask equipped with a Dena-Stark trap and condenser, 5 g of isosorbide (34.21 mmol, 1.0 mol eq.) was reacted with 90 mL of dimethyl carbonate (1.07 mol, 30.0 mol eq.) in presence of K_2CO_3 as base (0.95 g, 6.80 mmol, 0.2 mol eq.), at 90 $^\circ\text{C}$ for 6 h. After cooling, the reaction crude was filtered and concentrated under vacuum via rotavapor to achieve **DCI**.

A pure sample of **DCI** was obtained as via chromatographic column (DCM/MeOH 99/4; Rf = 0.50).

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.13-5.12 (m, 1H), 5.10-5.08 (t, 1H), 4.92-4.89 (t, 1H), 4.57-4.56 (d, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 155.1, 154.8, 85.9, 81.2, 80.8, 76.7, 73.2, 70.5, 55.1, 55.1. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8+\text{H}]^+$: 263.0761; found: 263.0766.

Synthesis of Monocarboxymethyl Isosorbides MCI1 and MCI2
Isosorbide (1.00 g, 6.84 mmol, 1.0 mol eq.), dimethyl carbonate (2.88 mL, 34.20 mmol, 5.0 mol eq.), K_2CO_3 (0.95 g, 6.84 mmol, 1.0 mol eq.) were reacted in 20 mL of acetonitrile, at 80 °C for 42 h. After cooling, the reaction crude was filtered and concentrated under vacuum via rotavapor. The products were obtained as pure via chromatographic column (n-Hexane / EtOAc 7/3; $\text{Rf}_{\text{MCI1}} = 0.3$, $\text{Rf}_{\text{MCI2}} = 0.2$).

The pure **MCI1** was isolated as a white solid in 33 % yield (0.49 g). ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.17-5.15 (m, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.17-4.14 (dd, 1H), 4.06-4.02 (dd, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 154.7, 85.4, 81.9, 81.6, 73.6, 73.3, 72.3, 55.1. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_6+\text{H}]^+$: 205.0707; found: 205.0706

The pure **MCI2** was isolated as a white solid in 16 % yield (0.23 g). ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.11-5.07 (m, 1H), 4.93-4.91 (t, 1H), 4.44-4.43 (d, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 155.2, 88.4, 80.4, 76.9, 76.3, 75.7, 70.4, 55.1. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_6+\text{H}]^+$: 205.0707; found: 205.0706

Synthesis of Monomethyl Isosorbides - MMI1 and MMI2

To a solution of D-Isosorbide (1.00 g, 6.84 mmol) in THF (30 mL), NaH 60% w/w (0.27 g, 6.84 mmol) was added under N_2 atmosphere. Then the mixture was cooled to 0 °C and a solution of CH_3I (0.43 mL, 6.84 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise within 15 min. The ice bath was removed, and the mixture was heated to 60 °C for 20 h under stirring. The mixture at this point appears as a clear orange solution. This solution was quenched with MeOH (2 mL) and concentrated under vacuum to give a crude product.

The products were obtained as pure via chromatographic column (DCM / MeOH 7/3; $\text{Rf}_{\text{MMI1}} = 0.3$, $\text{Rf}_{\text{MMI2}} = 0.2$).

The pure **MMI1** was isolated as a yellow oil in 35 % yield (0.39 g). ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 4.53 (t, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 85.6, 85.4, 81.7, 73.6, 73.0, 72.2, 57.2. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4+\text{H}]^+$: 161.0808; found: 161.0812

The pure **MMI2** was isolated as a pale-yellow oil in 15 % yield (0.16 g). ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 4.67 (t, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 88.4,

81.8, 79.8, 76.8, 75.9, 70.0, 58.3. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4+\text{H}]^+$: 161.0808; found: 161.0812. DOI: 10.1039/D1CY00465D

Synthesis of Monomethylcarboxy Methyl Isosorbide - MCMII1
MMI2 (0.20 g, 1.25 mmol, 1.0 mol eq.), dimethyl carbonate (7.50 mL, 89.10 mmol, 72.0 mol eq.), K_2CO_3 (0.35 g, 2.50 mmol, 2.0 mol eq.) were reacted at 90 °C for 24 h, in a 25 mL bottom round flask. After 24h, potassium carbonate (0.175 g, 1.25 mmol, 1.0 mol eq.) was added to mixture reaction and it was left for another 24 h. After cooling, the reaction crude was filtered and concentrated under vacuum via rotavapor. The product was obtained as pure without purification as a clear oil in 99% of yield (0.23 g). ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.10-5.08 (m, 1H), 4.74-4.72 (t, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.10-4.09 (t, 2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.49-3.48 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 154.8, 86.2, 81.7, 81.6, 80.3, 73.4, 70.1, 58.3, 55.0. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6+\text{H}]^+$: 219.0863; found: 219.0869.

Synthesis of Monomethylcarboxy Methyl Isosorbide - MCMII2
MMI1 (0.20 g, 1.25 mmol, 1.0 mol eq.), dimethyl carbonate (7.50 mL, 89.10 mmol, 72.0 mol eq.), K_2CO_3 (0.35 g, 2.50 mmol, 2.0 mol eq.) were reacted at 90 °C for 24 h, in a 25 mL bottom round flask. After 24 h, potassium carbonate (0.175 g, 1.25 mmol, 1.0 mol eq.) was added to mixture reaction and it was left for another 24 h. After cooling, the reaction crude was filtered and concentrated under vacuum via rotavapor. The product was obtained as pure without further purification as a clear oil in 99% of yield (0.23 g). ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ ppm = 5.00-4.96 (m, 1H), 4.77-4.74 (t, 1H), 4.41-4.40 (d, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 155.2, 85.9, 85.8, 80.6, 76.9, 72.9, 70.2, 57.0, 55.1. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6+\text{H}]^+$: 219.0863; found: 219.0869

Synthesis del N,N-dimethyl pyrrolidinium methylcarbonate

N,N-dimethyl pyrrolidinium methylcarbonate was prepared accordingly the procedure previously reported in the literature.²⁴

^1H NMR (400 MHz D_2O) δ ppm = 3.45 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 2.17 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ ppm = 160.2, 66.8, 51.6, 48.8, 21.6.

Decarboxylation of DCI

In a typical reaction in autoclave, 1.79 g of **DCI** (6.84 mmol, 1.00 mol eq.) was reacted with 30 mL of dimethyl carbonate (0.35 mol, 50.0 mol eq.) in presence of 0.29 g of N-methyl pyrrolidine as base (3.41 mmol, 0.5 mol eq.), at 200 °C for 12h. The autogenous pressure reached the value 20 bar.

After cooling, the reaction crude was filtered and concentrated via rotavapor. The resulting mixture was analysed via GC-MS to evaluate conversion of the substrate and products selectivity.

4. Conclusions

In this work, we have explored the activity of various nitrogen organocatalysts in the conversion of isosorbide into **DMI** via DMC chemistry. The reaction conditions for the etherification of isosorbide in the presence of NMPy have been optimized and efficiently employed in larger scale reaction, as well as, for the synthesis of dimethyl isomanide and dimethyl isoidide. Purification of **DMI** was achieved both by column chromatography and distillation.

A synthetic strategy was developed so to prepare all the seven methoxycarbonyl and methyl derivatives of isosorbide, intermediates forming during the methylation reaction. This approach has allowed to study in more detail the reaction pathway leading to **DMI**, which includes three concurrent reactions, i.e., methylation, methoxycarbonylation and decarboxylation. In particular, the investigation conducted on the less studied decarboxylation reaction of **DCI** showed that the most active catalytic species are the *N,N*-dimethyl pyrrolidinium methylcarbonate and eventually its tetraalkyl ammonium derivative formed via pyrrolidinium ring opening. This observation also explains why the catalyst basicity is not a prominent factor in promoting the methylation reaction. In fact, most probably it is the high NMPy nucleophilicity, promoting the pyrrolidinium formation, that has a predominant effect of the reaction outcome.

Finally, a reaction mechanism was proposed for each reaction involved in **DMI** formation. It is suggested that the anion and cation of the active specie *N,N*-dimethyl pyrrolidinium methylcarbonate both support isosorbide in the methoxycarbonylation and the methylation reaction by coordinating an hydroxyl moiety and the DMC oxygen atoms (cation). The decarboxylation reaction may be a typical four membered intermediate with CO₂ release, already reported in the literature for DAC pyrolysis reactions.

In conclusion this work represents a comprehensive investigation on isosorbide methylation via DMC chemistry that might open the way to further exploitation also on large scale reactions. In particular the use of continuous-flow in combination with an efficient catalytic system could be the key for the development of a more sustainable synthetic approach to **DMI** at industrial scale.

Author Contributions

Dr. Mattia Annatelli, Dr. Manuele Musolino and Davide Dalla Torre: investigation, data curation and some Conceptualization. Prof. F. Aricò: conceptualization, visualization and writing.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Organization for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW); Project Number L/ICA/ICB/218789/19.

Notes and references

View Article Online

DOI: 10.1039/D1CY00465D

† More Data reported in supplementary information.

‡ All the carboxymethyl and methyl derivatives of isosorbide have been identified according to their retention time in the GC-MS trace reported in the supplementary information.

- a) F. Gao, R. Bai, F. Ferlin, L. Vaccaro, M. Li and Y. Gu, *Green Chem.*, 2020, **22**, 6240–6257; b) A. Jordan, P. Stoy, and H. F. Sneddon, *Chem. Rev.* 2021, **121**, 3, 1582–1622.
- R. A. Sheldon, *Green Chem.*, 2017, **19**, 18–43
- a) K. Alfonsi, J. Colberg, P. J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. A. Johnson, H. P. Kleine, C. Knight, M. A. Nagy, D. A. Perry and M. Stefaniak, *Green Chem.*, 2008, **10**, 31–36; b) D. Prat, O. Pardigon, H. W. Flemming, S. Letestu, V. Ducandas, P. Isnard, E. Guntrum, T. Senac, S. Ruisseau, P. Cruciani and P. Hosek, *Org. Process Res. Dev.*, 2013, **17**, 1517–1525; c) L. J. Diorazio, D. R. J. Hose and N. K. Adlington, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2016, **20**, 760–773; d) C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster and H. F. Sneddon, *Green Chem.*, 2016, **18**, 3879–3890; e) J. Esteban, A. J. Vorholt and W. Leitner, *Green Chem.*, 2020, **22**, 2097–2128.
- M. C. Bryan, P. J. Dunn, D. Entwistle, F. Gallou, S. G. Koenig, J. D. Hayler, M. R. Hickey, S. Hughes, M. E. Kopach, G. Moine, P. Richardson, F. Roschangar, A. Steven and F. J. Weiberth, *Green Chem.*, 2018, **20**, 5082.
- F. Aricò, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* 2020, **21**, 82–88.
- a) A. Watson, K. Wilson, J. Murray, H. Sneddon and C. Jamieson, *Synlett*, 2018, **29**, 2293–2297; b) J. Sherwood, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2020, **16**, 1001–1005.
- F. Russo, F. Galiano, F. Pedace, F. Aricò and A. Figoli, *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2020, **8**, 659–668.
- M. Windisch and H. Wieland, EP2574329 April 3, 2013.
- a) P. Fuertes and V. Wiatz, WO 2007/096511 A1, 2007; b) A. East, M. Jaffe, Y. Zhang, L. H. Catalani, US2008/0021209 A1, 2008; c) S. Chatti, M. Bortolussi and A. Loupy, *Tetrahedron* 2001, **57**, 4365–4370; d) S. Chatti, M. Bortolussi and A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* 2001, **41**, 3367–3370.
- M. Ibert, N. Essayem, C. Feche, and A. Perrard, US9321783, 2016.
- P. Che, F. Lu, X. Si and J. Xu, *RSC Adv.* 2015, **5**, 24139–24143.
- M.-C. Duclos, A. Herbinski, A.-S. Mora, E. Métaf and M. Lemaire, *ChemSusChem* 2018, **11**, 547–551.
- P. Tundo, M. Musolino and F. Aricò, *Green Chem.* 2018, **20**, 28–85.
- G. Flèche and M. Huchette, *Starch Staerke* 1986, **38**, 26–30.
- P. Tundo, F. Aricò, G. Gauthier, L. Rossi, A. E. Rosamilia, H. S. Bevinakatti, R. L. Sievert and C. P. Newman, *ChemSusChem* 2010, **3**, 566–570.
- F. Aricò and P. Tundo, *Beilstein J. Org. Chem.* 2016, **12**, 2256–2266.
- K. Stensrud and P. Venkitasubramanian, WO2015/094716, 2015.
- J. S. Howard and A. J. Sanborn, WO12/015616 A1, 2015.
- F. Aricò, A. S. Aldoshin, and P. Tundo, *ChemSusChem* 2017, **10**, 53–57.
- a) W. Qian, X. Ma, L. Liu, L. Deng, Q. Su, R. Bai, Z. Zhang, H. Gou, L. Dong, W. Cheng, and F. Xu, *Green Chem.* 2020, **22**, 5357–5368; b) W. Qian, L. Liu, Z. Zhang, Q. Su, W. Zhao, W. Cheng, L. Dong, Z. Yang, R. Bai, F. Xu, Y. Zhang, and S. Zhang, *Green Chem.* 2020, **22**, 2488–2497.
- W. Qian, X. Tan, Q. Su, W. Cheng, F. Xu, L. Dong, and S. Zhang, *ChemSusChem* 2019, **12**, 1169–1178.
- a) D. Abenhaim, A. Loupy, L. Munnier, R. Tamion, F. Marsais, and G. Quéguiner, *Carbohydr. Res.* 1994, **261**, 255–266; b) A. L. Shaikh, A. S. Kale, Md. Abrar Shaikh, V. G. Puranik, and A. R. A. S. Deshmukh, *Tetrahedron* 2007, **63**, 3380–3388.

Journal Name

ARTICLE

- 23 P. Tundo, F. Arico, A. E. Rosamilia and S. Memoli, *Green Chem.*, 2008, **10**, 1182.
- 24 C. Chiappe, A. Sanzone and P.J. Dyson, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1437-1441.
- 25 F. Gu, H. Dong, Y. Li, Z. Sun, and F. Yan, *Macromolecules*, 2014, **47**, 6740–6747.
- 26 José R. Ochoa-Gómez, L. Lorenzo-Ibarreta, C. Diñeiro-García and O. Gómez-Jiménez-Aberasturi, *RSC Adv.*, 2020, **10**, 18728-18739.

View Article Online
DOI: 10.1039/D1CY00465D

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il prof. Fabio Aricò, relatore di questa tesi, per avermi dato la possibilità di lavorare nel suo gruppo di ricerca e per avermi aiutato in questo percorso conclusivo a conoscere un nuovo ramo della chimica. Desidero inoltre ringraziarla per la grande pazienza che ha avuto e la grande professionalità e competenza con cui è riuscito a spiegarmi ogni singolo passaggio. La ringrazio infine per il tempo che mi ha dedicato in laboratorio e in particolare quello che ha usato per correggere questa tesi e per scrivere l'articolo di cui sono co-autore.

Ringrazio il Dott. Mattia Annatelli, co-relatore di questo progetto di tesi, per gli innumerevoli consigli che mi ha dato in questi mesi in laboratorio e per la pazienza che ha avuto nell'ascoltare i miei dubbi e le mie richieste. Lo ringrazio poi per la sua professionalità e per la sua capacità di rendere il tempo trascorso dietro la cappa indimenticabile.

Ringrazio con tutto il cuore i miei genitori per avermi incoraggiato ogni singolo istante di questo lungo percorso di studi che è culminato con questo progetto di tesi, per essermi stati vicini non solo nei momenti felici e per avermi dato la possibilità di intraprendere la strada universitaria. Voglio inoltre ricordare i miei due angeli custodi che, sebbene non siano più fisicamente accanto a me, hanno sempre vegliato su di me in questo lungo percorso.

Desidero inoltre ringraziare la mia fidanzata Elena che mi è sempre stata accanto motivandomi a non mollare mai e sempre disponibile ad ascoltarmi e a consolarmi soprattutto nel periodo della pandemia. La sua forza e la sua determinazione mi hanno spinto a superare i miei limiti diventando la persona che sono oggi.

Voglio ringraziare il mio migliore amico Andrea, i miei compagni di corso e amici che hanno fatto parte di questi tre anni indimenticabili. Ultimi, ma sicuramente non meno importanti, i miei compagni e amici del CUS Venezia, tra tutti Caterina – Giovanna – Leo – Marika, i miei colleghi dello staff di Animazione del Vela Blu 2018 – Carmine, Marco, Martina e Jana ed in particolare Anthony che ha sempre creduto in me e mi ha dato la possibilità di esprimermi e fare un percorso di crescita che mi porterò dietro per tutta la mia vita.

Ad maiora semper

~ Davide ~