



Ministero delle Imprese e del Made in Italy

Ricevuta di presentazione

per

Brevetto per invenzione industriale

Domanda numero: 102023000015726

Data di presentazione: 26/07/2023

DATI IDENTIFICATIVI DEL DEPOSITO

Ruolo	Delegato
Depositante	Massimo Melchiorre
Data di compilazione	26/07/2023
Riferimento depositante	
Titolo	Catalizzatori a base di Fe(II) e Fe(III) per la reazioni di chetalizzazione di α -idrossiacidi
Carattere domanda	Ordinaria
Esenzione	NO
Accessibilità al pubblico	NO
Numero rivendicazioni	8
Autorità depositaria	

PRIVACY

Dichiaro di aver letto e compreso l'informativa sul trattamento dei dati personali trasmessi con il presente deposito, resa ai sensi dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 e pubblicata all'interno del presente portale, oltre che sul sito istituzionale della Direzione Generale per la Tutela della Proprieta' Industriale Ufficio Italiano Brevetti e Marchi del Ministero delle Imprese e del Made in Italy

RICHIEDENTE/I

Natura giuridica	Persona giuridica
Denominazione	ISUSCHEM S.R.L.
P.IVA/CF	09057101215
Tipo Società	societa' a responsabilita' limitata
Nazione sede legale	Italia
Comune sede legale	Napoli (NA)

Indirizzo	Piazza Carità
Civico	32
CAP	80134
Telefono	
Fax	
Email	
Pec	
Quota percentuale	100.0%

DOMICILIO ELETTIVO

Cognome/R.sociale	ISUSCHEM S.R.L.
Indirizzo	Piazza Carità 32
Cap	80134
Nazione	Italia
Comune	Napoli (NA)
Telefono	+393403469301
Fax	
Email\PEC	melchiorre.massimo@isuschem.it ma.melchiorre@pec.it

INVENTORI

Cognome	Nome	Nazione residenza
Melchiorre	Massimo	Italia
Benessere	Vincenzo	Italia
Cucciolito	Maria Elena	Italia
Esposito	Roberto	Italia
Ruffo	Francesco	Italia

CLASSIFICAZIONI

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
---------	--------	-------------	--------	-------------

C	01	G	49	
C	07	B	41	04
B	01	J	14	

NUMERO DOMANDE COLLEGATE

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

Tipo documento	Riserva	Documento
Riassunto	NO	Riassunto-signed.pdf hash: fc968ed30e13678ff8830973b9dd17a7
Rivendicazioni	NO	RIVENDICAZIONI-signed.pdf hash: 793bd1104993f876a6574d0d886ecb9e
Rivendicazioni in inglese	NO	CLAIMS-signed.pdf hash: 4c6a194d961f584f01b9a596a2f59ba9
Descrizione in italiano*	NO	Descrizione-signed.pdf hash: 06797af1cd708a169487c129ce1c49ba

DOVUTO

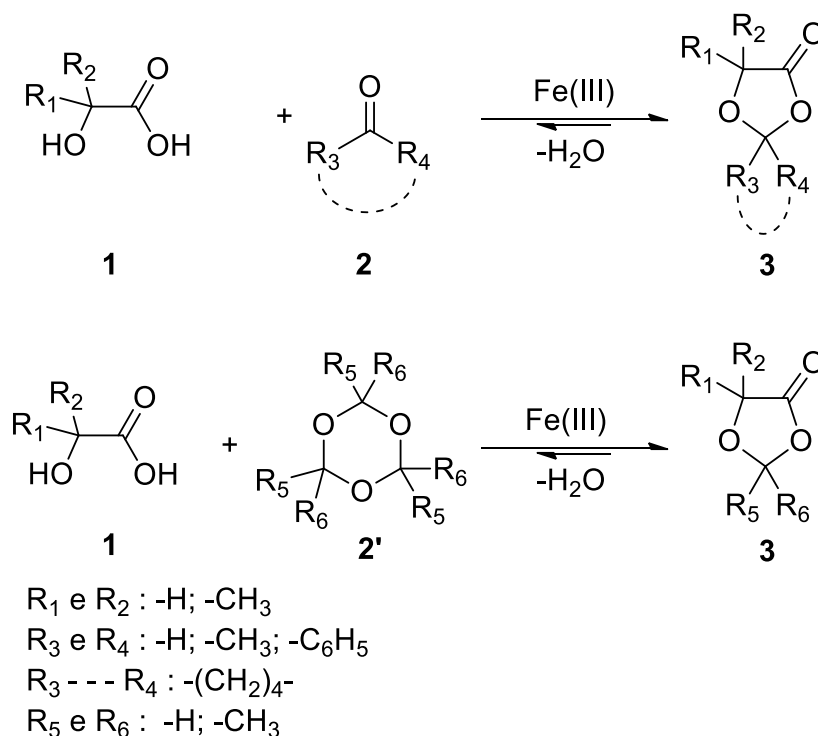
Gli importi indicati non tengono conto delle eventuali esenzioni applicabili

Importo Tasse:	€ 50,00
----------------	---------

NOTE

Riassunto

L'invenzione riguarda l'uso di sali a base di ferro(III), preferibilmente a base di ferro(III) perclorato ($\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$), quali catalizzatori per reazioni di chetalizzazione di α -idrossiacidi, la cui stechiometria è:



Il metodo include la chetalizzazione di α -idrossiacidi con R_1 e R_2 comprendenti un gruppo metilico o idrogeno (- CH_3 , -H) con aldeidi (o relativi trimeri nel caso di formaldeide e acetaldeide, rispettivamente paraformaldeide e paraldeide) o chetoni con R_3 e R_4 comprendenti idrogeno (-H), metile (- CH_3), fenile (- C_6H_5) o costituenti un ciclo a 5 termini (- $(\text{CH}_2)_4$ -), ottenendo i corrispettivi diossolano-derivati (DOX). Inoltre, data la sorprendente precipitazione di un sale di ferro insolubile nella miscela di reazione finale, il metodo include la rimozione stessa del catalizzatore a base di ferro tramite filtrazione e/o decantazione, e isolamento del prodotto tramite distillazione a pressione ridotta.

izione dell'invenzione industriale avente per titolo:

“Catalizzatori a base di Fe(II) e Fe(III) per la reazioni di chetalizzazione di α -idrossiacidi”

a nome: ISUSCHEM s.r.l.

di nazionalità Italiana

domiciliata in Piazza Carità n 32, 80134 Napoli

inventori: Massimo Melchiorre, Vincenzo Benessere, Maria Elena Cucciolito, Roberto Esposito, Francesco Ruffo

---000---

Campo tecnico dell'invenzione

La presente invenzione è relativa alla preparazione di chetali di α -idrossiacidi, dalla struttura generica 2,2-R₃,R₄-5,5-R₁,R₂-1,3-diossolan-4-one (DOX), Figura 1.

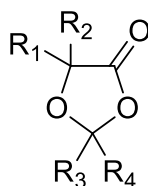


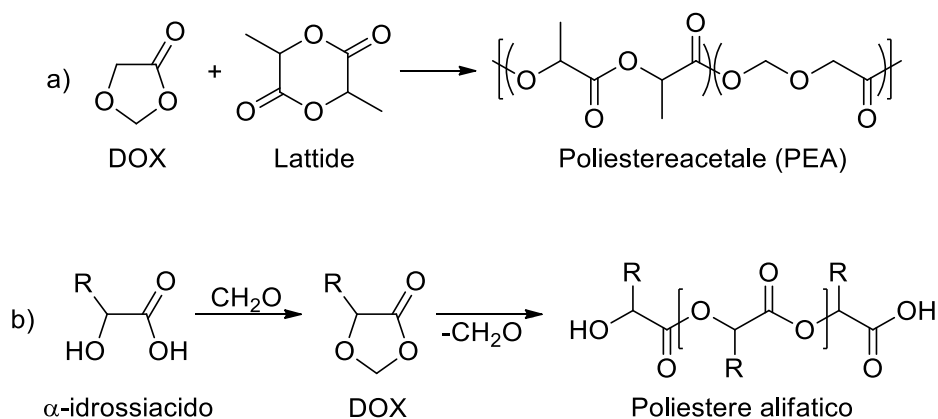
Figura 1. Struttura di generale DOX

In particolare, il metodo sviluppato consente la produzione di chetali tramite reazione di chetalizzazione fra un appropriato α -idrossiacido (e.g. acido glicolico, acido lattico) con R₁ e R₂ comprendenti un gruppo metilico o idrogeno (-CH₃, -H) con aldeidi (o relativi trimeri nel caso di formaldeide e acetaldeide, rispettivamente paraformaldeide e paraldeide) o chetoni con R₃ e R₄ comprendenti idrogeno (-H), metile (-CH₃), fenile (-C₆H₅) o costituenti un ciclo a 5 termini (-(CH₂)₄-), ottenendo i corrispettivi diossolano-derivati (DOX).

Il presente metodo impiega sali di ferro(II) e ferro(III), in particolare ferro(III) perclorato, come catalizzatori per la chetalizzazione tra α -idrossiacidi e aldeidi o chetoni. Il catalizzatore è introdotto come polvere nel sistema reagente e risulta inizialmente solubile. Terminata la reazione e ottenuto il chetale desiderato, si ottiene una miscela bifasica liquido/liquido. Aggiungendo piccoli volumi di acetone si ottiene un'unica fase liquida e si determina la sorprendente formazione di un composto insolubile a base di ferro. Il precipitato è facilmente allontanabile dall'ambiente di reazione tramite filtrazione. Il contenuto di ferro(III) nella soluzione risultante raggiunge valori dell'ordine delle 50-100 ppm. Dopo aver allontanato la fase volatile, il prodotto di interesse è infine ottenuto tramite distillazione a pressione ridotta.

Arte nota

I chetali degli α -idrossiacidi (1,3-diossolan-4-one - DOXs) sono considerati dei monomeri non-omopolimerizzabili e trovano applicazione nella scienza dei materiali per introdurre domini chetalici all'interno di polimeri (come l'acido polilattico – PLA) per modulare e migliorare alcune proprietà chimico-fisiche fra cui anche la biodegradabilità (Schema 1a).¹⁻² I DOXs possono anche essere impiegati per ottenere poliesteri alifatici tramite l'eliminazione di molecole volatili (es. formaldeide, acetaldeide, acetone). Tale approccio sintetico risulta essere particolarmente efficace quando i tipici monomeri per la polimerizzazione con apertura d'anello (dimeri ciclici degli α -idrossiacidi) sono difficilmente ottenibili (es. meso-mandelide) (Schema 1b).³⁻⁵ Recentemente i DOX hanno trovato applicazione come solventi anche nel settore dello storage energetico e come mezzo di reazione.⁶⁻⁷



Schema 1. a) esempio di copolimerizzazione di un DOX con lattidi; b) esempio di polimerizzazione di DOX tramite eliminazione di composti volatili.

I DOX sono prodotti tipicamente tramite reazioni di chetalizzazione a partire da un appropriato α -idrossiacido e un composto carbonilico (aldeide o chetone). Questa è una reazione di equilibrio che prevede la formazione di acqua come sottoprodotto, ed è tipicamente catalizzata da acidi di Brønsted. L'acido *p*-toluensolfonico (*p*-TsOH) è un efficace catalizzatore acido e, accoppiato con sistemi di rimozione dell'acqua dalla miscela di reazione (e.s. apparato Dean-Stark), consente di ottenere conversioni convenienti. Tuttavia, il suo impiego presenta degli svantaggi in quanto ha una forte azione corrosiva e non è compatibile con molti gruppi funzionali. Inoltre, la sua neutralizzazione o rimozione richiede spesso operazioni complesse, che prevedono l'aggiunta di basi e/o lavaggi con soluzioni acquose, producendo quindi reflui acquosi da smaltire.

Per semplificare la fase di rimozione del catalizzatore, si possono impiegare catalizzatori solidi di natura organica o inorganica, eterogenei nelle condizioni operative, in modo da poter essere separati tramite filtrazione.⁸⁻⁹ Tuttavia, i catalizzatori eterogenei spesso necessitano di temperature più elevate o di tempi di reazioni più lunghi, e sono soggetti a fenomeni di leaching o disattivazione.⁸ Inoltre, spesso nel caso di reazioni di equilibrio comprendenti la formazione di acqua come sottoprodotto, la conversione è inficiata dallo stabilirsi di equilibri all'interno delle particelle del solido.¹⁰

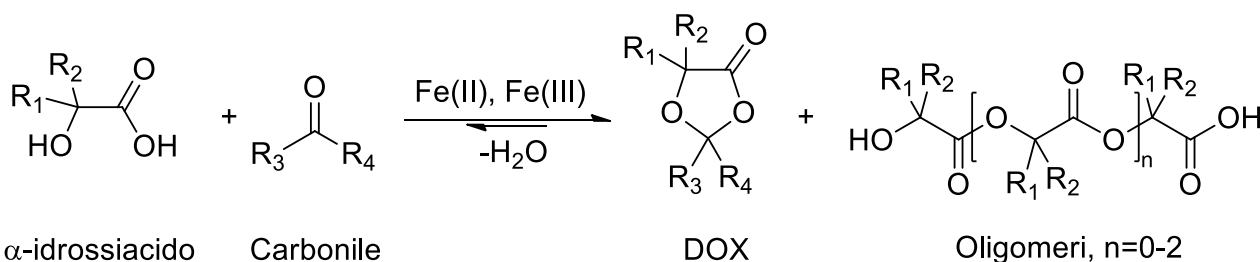
Un approccio differente è stato riportato nella patent US 8,263,788 B2, in cui sono utilizzati catalizzatori basici (e.g. alcossidi terziari) e setacci molecolari (4 Å), partendo dal rispettivo estere alifatico (C1-C4) dell' α -idrossiacido di interesse.¹¹ Tale metodo consente di impiegare reagenti incompatibili con reagenti acidi di Brønsted impiegando anche temperature più basse rispetto quelle generalmente applicate. Tuttavia, esso non semplifica la parte di rimozione del catalizzatore, ed è vincolato all'impiego di un estere dell' α -idrossiacido di interesse. Inoltre, impiegando un estere, la stechiometria di reazione prevede la formazione di un alcol con punto di ebollizione medio-basso (es. metanolo-butanol 65-117 °C), e quindi difficilmente separabile dal solvente di reazione impiegato.

Si rende necessario quindi trovare un catalizzatore attivo al punto di poter ottenere rese convenienti in tempi opportuni e condizioni blande (temperatura <80 °C), e che sia allo stesso tempo facilmente eliminabile dall'ambiente di reazione.

Sommario dell'invenzione

La presente invenzione è relativa all'uso di catalizzatori a base di ferro(III), più preferibilmente a base di ferro(III) perclorato, per la chetalizzazione di α -idrossiacidi (acido lattico, acido glicolico) con composti carbonilici (aldeidi o chetoni). Catalizzatori a base di ferro sono generalmente preferibili rispetto ad altri catalizzatori acidi di Brønsted grazie alla loro ampia disponibilità e a un profilo ecotossicologico generalmente migliore.¹² Il catalizzatore è introdotto come polvere nel sistema reagente. Al termine della reazione, la specie catalitica precipita sotto forma di un sale di ferro insolubile nella miscela di reazione. Tale circostanza consente di rimuovere facilmente la specie catalitica a base di ferro, inizialmente solubile nella miscela di reazione. Inoltre, il ferro(III) perclorato si è dimostrato maggiormente selettivo nella formazione del prodotto di interesse (DOX), rispetto alla oligomerizzazione dell' α -idrossiacido stesso (Schema 2).

Ulteriori oggetti dell'invenzione saranno evidenti dalla descrizione dettagliata dell'invenzione.



Schema 2. Stechiometria di chetalizzazione di α -idrossiacidi e di formazione di oligomeri come sottoprodotti.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Contrariamente a quanto accade nella reazione tra glicerolo e acetone,¹² si è sorprendentemente trovato che, utilizzando un sale di Fe(III) come catalizzatore per la reazione tra α -idrossiacidi (per esempio acido lattico, acido glicolico, acido mandelico, acido 2-idrossi-2-metilpropionico) e composti carbonilici C3-C6, lineari o ciclici di natura aldeidica o chetonica (per esempio paraformaldeide, paraldeide, benzaldeide, acetone, butanone ciclopentanone, cicloesانونe), è possibile separare un solido contenente ioni ferro interrompendo la reazione tramite l'aggiunta di acetone, in modo da rendere la concentrazione di ioni ferro nella miscela di reazione filtrata dell'ordine di 50-100 ppm.

Negli Esempi 1 - 6 è stata utilizzata la seguente procedura generale.

In un pallone munito di apparato Dean-Stark, si inseriscono consecutivamente le appropriate quantità di: α -idrossiacido, solvente, composto carbonilico, catalizzatore a base di ferro(II)/ferro(III). Il reattore è riscaldato fino al raggiungimento del punto di ebollizione della miscela di reazione, raggiungendo una temperatura interna compresa fra i 40-100 °C. Avviene la reazione riportata nello Schema 2. Con il progredire della reazione, si nota la contestuale formazione di acqua che viene gradualmente rimossa e raccolta a valle del sistema Dean Stark. Al termine del tempo desiderato, il sistema è lasciato raffreddare a temperatura ambiente e quenciato aggiungendo un'aliquota di acetone. In caso di formazione di un solido, la miscela viene filtrata e la frazione volatile rimossa a pressione ridotta. Il contenuto di ioni Fe(III) viene determinato tramite metodo fotometrico.¹³ La conversione e la resa sono calcolate tramite spettroscopia $^1\text{H-NMR}$. Il prodotto viene successivamente isolato tramite distillazione a 40-60 °C a pressione ridotta (10-20 mbar).

Esempio 1. Sintesi del 2,2,5-trimetil-1,3-diossolan-4-one

Prova 1.1: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 160 mmol di acetone (9.3 g; 12 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 12 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. Al termine della reazione sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e non si apprezza la formazione di alcun solido. Conversione 54 %, resa 41 %.

Prova 1.2: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 160 mmol di acetone (9.3 g; 12 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 12 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich), e 0.02 mmol di ferro(II) perclorato idrato (5 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. Al termine della reazione sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e non si apprezza la formazione di alcun solido. Conversione 61 %, resa 44 %.

Prova 1.3: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 160 mmol di acetone (9.3 g; 12 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 12 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich), e 0.02 mmol di ferro(III) cloruro esaidrato (5 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. Al termine della reazione sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e non si apprezza la formazione di alcun solido. Conversione 49 %, resa 30 %.

Prova 1.4: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 160 mmol di acetone (9.3 g; 12 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 12 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich), e 0.02 mmol di ferro(II) cloruro tetraidrato (4 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. Al termine della reazione sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e non si apprezza la formazione di alcun solido. Conversione 41 %, resa 25 %.

Prova 1.5: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 160 mmol di acetone (9.3 g; 12 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 12 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di acido *p*-toluensolfonico idrato (4 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. Al termine della reazione sono aggiunti

gradualmente 5 mL di acetone e non si apprezza la formazione di alcun solido. Conversione 45 %, resa 27 %.

Prova 1.6: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 80 mmol di acetone (4.6 g; 6 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 18 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. Al termine della reazione sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e non si apprezza la formazione di alcun solido. Conversione 83 %, resa 65 %.

Prova 1.7: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di acetone (2.3 g; 3 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 21 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. Al termine della reazione sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e si ottiene la contestuale precipitazione di un solido. La miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 76 %, resa 63 %. Il contenuto degli ioni Fe(III) in soluzione è determinata tramite metodo spettrofotometrico e risulta essere di 60 ppm. Il prodotto è stato successivamente isolato tramite distillazione a pressione ridotta (40-45 °C, 10 mbar) ottenendo una resa isolata del 58 %

Prova 1.8 Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di acetone (2.3 g; 3 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 21 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) cloruro esaidrato (5 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. Al termine della reazione sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e si ottiene la contestuale precipitazione di un solido. La miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 65 %, resa 51 %. Il contenuto degli ioni Fe(III) in soluzione è determinata tramite metodo spettrofotometrico e risulta essere di 58 ppm.

Prova 1.9: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di acetone (2.3 g; 3 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 21 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(II) perclorato idrato (5 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. Al termine della reazione sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e si ottiene la contestuale precipitazione di un solido. La miscela di reazione

viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 76 %, resa 62 %. Il contenuto degli ioni Fe(III) in soluzione è determinata tramite metodo spettrofotometrico e risulta essere di 196 ppm.

Esempio 2. Sintesi del 2,5-dimetil-1,3-diossolan-4-one

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di paraldeide (5.3 g; 5.3 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 18.7 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 47 %, resa 31 %. Rapporto diastereoisomeri 1:3.

Esempio 3. Sintesi del 5-metil-1,3-diossolan-4-one

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di triossano (3.6 g; fornito dalla Sigma Aldrich), 24 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.2 mmol di ferro(III) perclorato idrato (70 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 99 %, resa 77 %.

Esempio 4. Sintesi del 3-metil-1,4-diossapro[4.4]nonan-2-one

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di ciclopentanone (3.3 g; 3.5 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 20.5 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 62 %, resa 47 %.

Esempio 5. Sintesi del 5-metil-2-fenil-1,3-diossolan-4-one

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di benzaldeide (4.2 g; 4 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 20 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile

evaporata a pressione ridotta. Conversione 58 %, resa 45 %. Rapporto diastereoisomeri 1:2.5.

Esempio 6. Sintesi del 2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-one

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido glicolico (3 g; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di acetone (2.3 g; 3 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 21 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 63 %, resa 63 %.

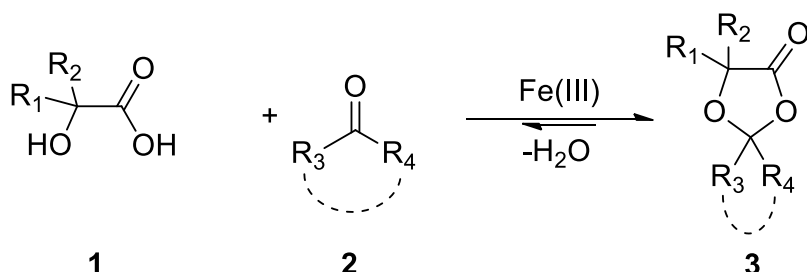
Riferimenti bibliografici

- [1]. Hyou, K.; Kanazawa, A.; Aoshima, S., "Cationic Ring-Opening Co- and Terpolymerizations of Lactic Acid-Derived 1,3-Dioxolan-4-ones with Oxiranes and Vinyl Ethers: Nonhomopolymerizable Monomer for Degradable Co- and Terpolymers." *ACS Macro Lett.*, **2019**, 8 (2), 128-133.
- [2]. Martin, R. T.; Camargo, L. P.; Miller, S. A., "Marine-degradable polylactic acid." *Green Chem.*, **2014**, 16 (4), 1768-1773.
- [3]. Cairns, S. A.; Schultheiss, A.; Shaver, M. P., "A broad scope of aliphatic polyesters prepared by elimination of small molecules from sustainable 1,3-dioxolan-4-ones." *Polym. Chem.*, **2017**, 8 (19), 2990-2996.
- [4]. Gazzotti, S.; Ortenzi, M. A.; Farina, H.; Silvani, A., "1,3-Dioxolan-4-Ones as Promising Monomers for Aliphatic Polyesters: Metal-Free, in Bulk Preparation of PLA." *Polymers*, **2020**, 12 (10), 2396.
- [5]. Xu, Y.; Perry, M. R.; Cairns, S. A.; Shaver, M. P., "Understanding the ring-opening polymerisation of dioxolanones." *Polym. Chem.*, **2019**, 10 (23), 3048-3054.
- [6]. Melchiorre, M.; Esposito, R.; Di Serio, M.; Abbate, G.; Lampasi, A.; Balducci, A.; Ruffo, F., "Lactic Acid-Based Solvents for Sustainable EDLC Electrolytes." *Energies*, **2021**, 14 (14), 4250.
- [7]. Melchiorre, M.; Budzelaar, P. H. M.; Cucciolito, M. E.; Esposito, R.; Santagata, E.; Ruffo, F., "1,3-Dioxolane compounds (DOXs) as biobased reaction media." *Green Chem.*, **2023**.
- [8]. Sirsam, R.; Hansora, D.; Usmani, G. A., "A Mini-Review on Solid Acid Catalysts for Esterification Reactions." *Journal of The Institution of Engineers (India): Series E*, **2016**, 97 (2), 167-181.
- [9]. Okada, M.; Sumitomo, H.; Atsumi, M., "Specific formation of a polymer containing five-membered oxalactone rings in the main chain in the cationic ring-opening polymerization of 6, 8-dioxabicyclo [3.2. 1] octan-7-one." *Macromolecules*, **1984**, 17 (9), 1840-1843.
- [10]. Lai, O. M.; Yusoff, M. S. A.; Lo, K.; Long, K.; Tan, C. P.; Tahiruddin, S.; Hashim, K. "Production of acylglycerol esters." US 2010/0256403 A1, **2010**.
- [11]. Brandenburg, J.; Dach, R.; Baltes, H. "Method for the production of 1,3-dioxolane-2-ones and carboxylic acid esters by means of transacylation in basic reaction conditions." US 8,263,788 B2, **2012**.
- [12]. Esposito, R.; Raucci, U.; Cucciolito, M. E.; Di Guida, R.; Scamardella, C.; Rega, N.; Ruffo, F., "Iron(III) Complexes for Highly Efficient and Sustainable Ketalization of Glycerol: A Combined Experimental and Theoretical Study." *ACS Omega*, **2019**, 4 (1), 688-698.

[13]. Melchiorre, M.; Lentini, D.; Cucciolito, M. E.; Taddeo, F.; Hmoudah, M.; Di Serio, M.; Ruffo, F.; Russo, V.; Esposito, R., "Sustainable Ketalization of Glycerol with Ethyl Levulinate Catalyzed by the Iron(III)-Based Metal-Organic Framework MIL-88A." *Molecules*, **2022**, 27 (21), 7229.

RIVENDICAZIONI

1. Processo catalitico di chetalizzazione per la sintesi di un chetale ciclico di un α -idrossiacido di formula generica **3** (2,2- R_3, R_4 -5,5- R_1, R_2 -1,3-dirossolan-4-one) per reazione fra un α -idrossiacido di formula generica **1**, con un composto carbonilico di formula generica **2**, in cui:



R_1 e R_2 : -H; -CH₃

R_3 e R_4 : -H; -CH₃; -C₆H₅

R_3 - - - R_4 : -(CH₂)₄-

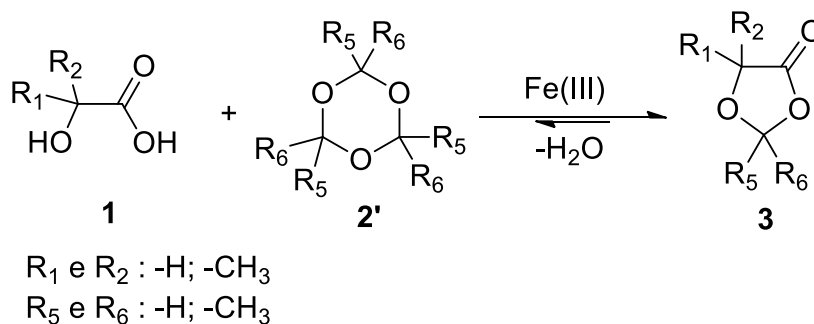
(i) R_1 e R_2 rappresentano idrogeno o un metile;

(ii) R_3 e R_4 rappresentano idrogeno, un metile, un fenile o una struttura ciclica (es. tetrametilene).

in cui il catalizzatore è un sale di ferro(III), preferibilmente ferro(III) perclorato ($Fe(ClO_4)_3$), e che consiste nelle seguenti cinque fasi consecutive:

- (i) fase di riscaldamento della miscela alla temperatura di riflusso del sistema di reazione, compresa fra 40 e 100 °C, più preferibilmente fra 50 e 60 °C;
- (ii) fase di reazione fra le specie impiegate alla temperatura di riflusso per un tempo compreso fra 4 e 24 h, durante le quali l'apparato sperimentale impiegato consente la continua rimozione dell'acqua prodotta;
- (iii) fase di quenching della reazione tramite l'aggiunta di un volume di acetone compreso fra il 10 e il 20 % in volume rispetto la miscela di reazione;
- (iv) fase di filtrazione della miscela di reazione per allontanare il catalizzatore insolubile;
- (v) f fase di evaporazione della frazione volatile e isolamento del prodotto tramite distillazione a pressione ridotta del grezzo di reazione ad un temperature compresa fra i 40-60 °C e una pressione compresa fra 10-20 mbar.

2. Processo catalitico di chetalizzazione per la sintesi di un chetale ciclico di un α -idrossiacido di formula generica **3** (2,2- R_5, R_6 -5,5- R_1, R_2 -1,3-dirossolan-4-one) per reazione fra un α -idrossiacido di formula generica **1**, con un trimero di un composto carbonilico di formula generica **2'**, in cui:



- (i) R₁ e R₂ rappresentano idrogeno o un metile;
- (ii) R₅ e R₆ rappresentano idrogeno o un metile.

in cui il catalizzatore è un sale di ferro(III), preferibilmente ferro(III) perclorato (Fe(ClO₄)₃), e che consiste nelle seguenti cinque fasi consecutive:

- (i) fase di riscaldamento della miscela alla temperatura di riflusso del sistema di reazione, compresa fra 40 °C e 100 °C, più preferibilmente fra 50 °C e 60 °C;
- (ii) fase di reazione fra le specie impiegate alla temperatura di riflusso per un tempo compreso fra 4 e 24 h, durante le quali l'apparato sperimentale impiegato consente la continua rimozione dell'acqua prodotta;
- (iii) fase di quenching della reazione tramite l'aggiunta di un volume di acetone compreso fra il 10 e il 20 % in volume rispetto la miscela di reazione;
- (iv) fase di filtrazione della miscela di reazione per allontanare il catalizzatore insolubile;
- (v) fase di evaporazione della frazione volatile e isolamento del prodotto tramite distillazione a pressione ridotta del grezzo di reazione ad un temperature compresa fra i 40-60 °C e una pressione compresa fra 10-20 mbar.

3. Processo catalitico secondo le rivendicazioni precedenti in cui il rapporto in moli fra l' α -idrossiacido **1** e il composto carbonilico **2** o **2'** è compreso fra 1:1 a 1:4.

4. Processo catalitico secondo le rivendicazioni precedenti in cui il rapporto in moli fra l' α -idrossiacido **1** e il catalizzatore a base di ferro(III) è compreso fra 1:0.05 e 1:0.0005, più preferibilmente fra 1:0.005 e 1:0.0005.

5. Processo catalitico secondo le rivendicazioni precedenti in cui il rapporto in volume fra il composto carbonilico e il co-solvente impiegato è compreso fra 1:1 e 0.25:0.75.

6. Processo catalitico secondo le rivendicazioni precedenti in cui dopo la fase di processo (iv) fase di filtrazione, il contenuto di ferro(III) nella miscela di reazione è dell'ordine di 50-100 ppm.

7. Processo secondo le rivendicazioni precedenti in cui è impiegato un α -idrossi acido, ad esempio: acido glicolico, acido lattico, acido mandelico, acido 2-idrossi-2-metilpropionico.

8. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui il composto carbonilico impiegato appartiene alla famiglia C1-C6 dei chetoni o aldeidi lineari, ramificati, ciclici o aromatici, ad esempio: formaldeide, triossano, paraldeide, acetaldeide, acetone, butanone, pentanone, ciclopentanone, cicloesanoone, benzaldeide, fenilacetone.



Ministero delle Imprese e del Made in Italy

DIREZIONE GENERALE SVILUPPO PRODUTTIVO E COMPETITIVITA'-
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

RAPPORTO DI RICERCA

Numero della domanda

IO 129739

IT 202300015726

DOCUMENTI CONSIDERATI DI RILIEVO			
Categoria	Citazione del documento con indicazione, se appropriata, delle parti rilevanti	Rivendicazioni rilevanti	CLASSIFICAZIONE DELLA DOMANDA (IPC)
X	IT 2020 0000 6766 A1 (CAPTOP SRL [IT]) 1 October 2021 (2021-10-01) * page 9; example 1 * -----	1-8	INV. B01J27/10 B01J27/128 C07D317/34 C07D317/72
X	MELCHIORRE MASSIMO ET AL: "1,3-Dioxolane compounds (DOXs) as biobased reaction media", GREEN CHEMISTRY, vol. 25, no. 7, 3 April 2023 (2023-04-03), pages 2790-2799, XP093150810, GB ISSN: 1463-9262, DOI: 10.1039/D3GC00227F * Scheme 1; Synthesis and characterization of solvents; page 2791 * & Melchiorre Massimo ET AL: "Supporting information 1,3-Dioxolane compounds (DOXs) as biobased reaction media", , 3 April 2023 (2023-04-03), pages 1-31, XP093150965, Retrieved from the Internet: URL:https://www.rsc.org/suppdata/d3/gc/d3gc00227f/d3gc00227f1.pdf [retrieved on 2024-04-12] * DOXs synthesis; page 3 - page 4 * ----- -/--	1-8	ADD. B01J31/02
			CAMPI TECNICI RICERCATI (IPC)
			B01J C07D
Questo rapporto di ricerca è stato redatto sulla base di tutte le rivendicazioni			
Munich		Data di completamento della ricerca 12 April 2024	Esaminatore Bork, Ana-Maria
CATEGORIA DEI DOCUMENTI CITATI			
X : di particolare rilevanza se considerato singolarmente Y : di particolare rilevanza se combinato con un altro documento della stessa categoria A : informazione generica O : divulgazione orale P : documento intermedio T : teoria o principio alla base dell'invenzione E : documento brevettuale antecedente, ma pubblicato dopo o alla data di deposito D : documento citato nella domanda L : documento citato per altre ragioni & : membro della stessa famiglia di brevetti, documento corrispondente			

1

EPO FORM 1503 07.08 (P04C74)



Ministero delle Imprese e del Made in Italy

DIREZIONE GENERALE SVILUPPO PRODUTTIVO E COMPETITIVITA'-
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

RAPPORTO DI RICERCA

Numero della domanda

IO 129739

IT 202300015726

DOCUMENTI CONSIDERATI DI RILIEVO			
Categoria	Citazione del documento con indicazione, se appropriata, delle parti rilevanti	Rivendicazioni rilevanti	CLASSIFICAZIONE DELLA DOMANDA (IPC)
X	CAIRNS STEFAN A. ET AL: "A broad scope of aliphatic polyesters prepared by elimination of small molecules from sustainable 1,3-dioxolan-4-ones", POLYMER CHEMISTRY, vol. 8, no. 19, 17 April 2017 (2017-04-17), pages 2990-2996, XP093151012, Cambridge ISSN: 1759-9954, DOI: 10.1039/C7PY00254H * figure 2 * * Monomer synthesis; page 2994, left-hand column, last paragraph - page 295, left-hand column, paragraph 1 *	1-8	
A	KÜÇÜK HATICE BASP: "Practical synthesis of 2,5-disubstituted 1,3-dioxolane-4-ones and highly diastereoselective cis-2,5-disubstituted 1,3-dioxolane-4-ones from [alpha]-hydroxy acids catalyzed by N-triflylphosphora", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 56, no. 41, 20 August 2015 (2015-08-20), pages 5583-5586, XP029265972, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2015.08.046 * Scheme 1; figure 1; tables 1-3 * * abstract *	1-8	CAMPI TECNICI RICERCATI (IPC)
Questo rapporto di ricerca è stato redatto sulla base di tutte le rivendicazioni			
Munich		Data di completamento della ricerca 12 April 2024	Esaminatore Bork, Ana-Maria
CATEGORIA DEI DOCUMENTI CITATI X : di particolare rilevanza se considerato singolarmente Y : di particolare rilevanza se combinato con un altro documento della stessa categoria A : informazione generica O : divulgazione orale P : documento intermedio T : teoria o principio alla base dell'invenzione E : documento brevettuale antecedente, ma pubblicato dopo o alla data di deposito D : documento citato nella domanda L : documento citato per altre ragioni & : membro della stessa famiglia di brevetti, documento corrispondente			

1

EPO FORM 1503 07.08 (P04C74)

**ALLEGATO AL RAPPORTO DI RICERCA
SULLA DOMANDA DI BREVETTO ITALIANO N.**

**IO 129739
IT 202300015726**

Questo allegato enumera i membri della famiglia di brevetti relativi a documenti brevettuali citati nel summenzionato rapporto di ricerca.
I membri sono indicati come da database dell'Ufficio Europeo dei Brevetti al **12-04-2024**
L'Ufficio Europeo dei Brevetti non si assume alcuna responsabilità per queste indicazioni, che vengono fornite a solo scopo informativo.

Documenti brevettuali citati nel rapporto di ricerca	Data di pubblicazione	Membri della famiglia di brevetti	Data di pubblicazione
IT 202000006766 A1	01-10-2021	NONE	



Ministero delle Imprese e del Made in Italy

DIREZIONE GENERALE SVILUPPO PRODUTTIVO E COMPETITIVITA'-
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

OPINIONE SCRITTA

N. dossier IO129739	Data di deposito (gg/mm/aa) 05.10.2023	Data di priorità (gg/mm/aa)	N. domanda IT202300015726
Classificazione Internazionale dei Brevetti (IPC) INV. B01J27/10 B01J27/128 C07D317/34 C07D317/72 ADD. B01J31/02			
Richiedente ISUSCHEM S.R.L.			

Questa opinione fornisce indicazioni riguardanti i seguenti elementi:

- ☒ Riquadro N. I Base dell'opinione
- ☐ Riquadro N. II Priorità
- ☐ Riquadro N. III Non-redazione di un'opinione a riguardo di novità, attività inventiva e applicazione industriale
- ☐ Riquadro N. IV Violazione del requisito d'unità dell'invenzione
- ☒ Riquadro N. V Dichiarazione motivata a riguardo di novità, attività inventiva o applicazione industriale; citazioni e spiegazioni giustificative della dichiarazione
- ☐ Riquadro N. VI Particolari documenti citati
- ☐ Riquadro N. VII Difetti particolari nella domanda
- ☒ Riquadro N. VIII Osservazioni particolari a riguardo della domanda

	Esaminatore Bork, Ana-Maria
--	--------------------------------

OPINIONE SCRITTA

IT202300015726

Riquadro N. I Base dell'opinione

1. Questa opinione è stata redatta sulla base delle ultime rivendicazioni depositate prima dell'inizio della ricerca nella tecnica anteriore.
2. Per quanto concerne eventuali sequenze di nucleotidi e/o amminoacidi descritte nella domanda, questa opinione è stata redatta sulla base di una lista di sequenze:
 - a. ☐ formante parte della domanda al momento del deposito della medesima
 - b. ☐ fornita successivamente alla data di deposito della domanda, al fine della ricerca di anteriorità
☐ accompagnata da una dichiarazione che le informazioni contenute nella lista di sequenze non vanno oltre quelle contenute nella domanda al momento del deposito
3. ☐ Per quanto concerne ogni eventuale sequenza di nucleotidi e/o amminoacidi descritta nella domanda, questa opinione è stata redatta nei limiti in cui un parere significativo possa essere espresso in mancanza di una lista di sequenze in formato conforme allo standard WIPO ST.26.
4. Note aggiuntive:

Riquadro N. V Dichiarazione motivata a riguardo di novità, attività inventiva o applicazione industriale; citazioni e spiegazioni giustificative della dichiarazione

1. 1. Dichiarazione

Novità (N)	Sì: Rivendicazioni 1-8
	No: Rivendicazioni
Attività inventiva (IS)	Sì: Rivendicazioni
	No: Rivendicazioni 1-8
Applicazione industriale (IA)	Sì: Rivendicazioni 1-8
	No: Rivendicazioni

2. 2. Citazioni e spiegazioni

si veda l'allegato

Riquadro N. VIII Osservazioni particolari a riguardo della domanda

si veda l'allegato

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1 IT 2020 0000 6766 A1 (CAPTOP SRL [IT]) 1 October 2021 (2021-10-01)
- D2 MELCHIORRE MASSIMO ET AL: "1,3-Dioxolane compounds (DOXs) as biobased reaction media",
GREEN CHEMISTRY, vol. 25, no. 7, 3 April 2023 (2023-04-03), pages 2790-2799,
XP093150810,
DOI: 10.1039/D3GC00227F

& Melchiorre Massimo ET AL: "Supporting information 1,3-Dioxolane compounds (DOXs) as biobased reaction media", 3 April 2023 (2023-04-03), pages 1-31, XP093150965
- D3 CAIRNS STEFAN A. ET AL: "A broad scope of aliphatic polyesters prepared by elimination of small molecules from sustainable 1,3-dioxolan-4-ones", POLYMER CHEMISTRY, vol. 8, no. 19, 1 January 2017 (2017-01-01), pages 2990-2996, XP093151012, DOI: 10.1039/C7PY00254H
- D4 KÜÇÜK HATICE BASP: "Practical synthesis of 2,5-disubstituted 1,3-dioxolane-4-ones and highly diastereoselective cis-2,5-disubstituted 1,3-dioxolane-4-ones from [alpha]-hydroxy acids catalyzed by N-triflylphosphora", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 56, no. 41, pages 5583-5586, XP029265972, DOI: 10.1016/J.TETLET.2015.08.046

2. The present application is directed to a process for the preparation of 1,3-dioxolan-4-one (of formula 3) from alpha-hydroxy acids (of formula 1) via reaction with a carbonyl compound (of formula 2 or 2'), characterized i.a., by the catalyst being an iron(III) salt and a quenching step by adding acetone, cf steps (i)-(v) as defined in claim 1, respectively claim 2.

3. Each of D1-D4 (see passages cited in the search report) discloses the preparation of 1,3-dioxolane-4-one from alpha-hydroxy acids and aldehydes/ketones, by refluxing the reaction mixture containing the catalyst, cooling the reaction mixture, filtration of the reaction crude and isolation of the product by distillation; as homogeneous (acid) catalyst p-toluenesulfonic acid (D1-D3), respectively N-triflylphosphoramidite (D4) are used, and as heterogeneous catalyst Amberlite (D1-D3).

Any of D1-D3 may be regarded as the closest prior art since disclosing the preparation of the same type of compounds, i.e. 1,3-dioxolane-4-one, and starting from similar reactants, i.e. alpha-hydroxy acids and aldehydes or ketones.

The process of present claim 1/claim 2 differs from these known preparation methods at least by using as catalyst an *Fe(III) salt*, and by quenching the reaction with acetone.

The examples of the application show the results (in terms of conversion and yield) of methods according to claim 1 (example 1, tests 1.1, 1.3, 1.6, 1.7 and 1.8; examples 4-6), respectively according to claim 2 (examples 2, 3), as well as of methods outside the present claims (example 1, tests 1.2, 1.4, 1.9 using Fe(II) salts, and test 1.5 using p-toluenesulfonic acid as catalysts).

The technical problem to be solved by the claimed subject-matter is regarded as the provision of an alternative process for preparing 1,3-dioxolan-4-ones of formula 3.

The solution is represented by the process as defined in claim 1, respectively in claim 2.

Despite the non-obviousness of the solution in view of the cited prior art, the presence of an inventive step cannot be acknowledged over the whole claimed scope. The examples show only processes in which the Fe(III) salt acting as catalyst is either *Fe(ClO₄)₃* or *FeCl₃*. However, claim 1/claim 2 defines the catalyst in a broader way, as 'an Fe(III) salt'. Due to this extreme broad definition, compounds with very different structures/properties are covered, which could not act in the same way as *Fe(ClO₄)₃*, respectively *FeCl₃*.

Thus, present claims 1-8 lack inventive step over the whole claimed scope.

Re Item VIII

Certain observations on the application

1. Claims 1, 2, 5, 7, 8 are not clear.

a. Claim 1 lacks clarity due to the definition of R3 and R4 as given under (ii) "R3 and R4 represent hydrogen, a methyl, a phenyl or *a cyclic structure* (e.g., tetramethylene)".

At the same time, R3 and R4 (as well as R1, R2) are already defined under the depicted reaction, which definition is clear.

It should be considered to delete the unclear definition under (ii), as well as the redundant definition under (i).

b. Dependent claim 5 defines a ratio with the "co-solvent", which co-solvent is not mentioned/defined in any of the previous claims.

c. Expressions like 'for example', 'e.g.', preferably' used in claims have no limiting effect on the scope of a claim; the features following any such expression are regarded as entirely optional.

c.1 Therefore, claim 1 / claim 2 covers any Fe(III) salt as catalyst.

c.2 Similar, dependent claim 7 is only directed to a "process according to the preceding claims in which an alpha-hydroxy acid is used", and thus redundant in view of independent claims 1 and 2 in which such a reactant is used.

It should be considered to replace 'for example' with 'selected from' in claim 7.

However, in such a case the alternative 'mandelic acid' should be deleted from the list since claim 1/ claim 2 does not defined any of R1, R2 as being phenyl.

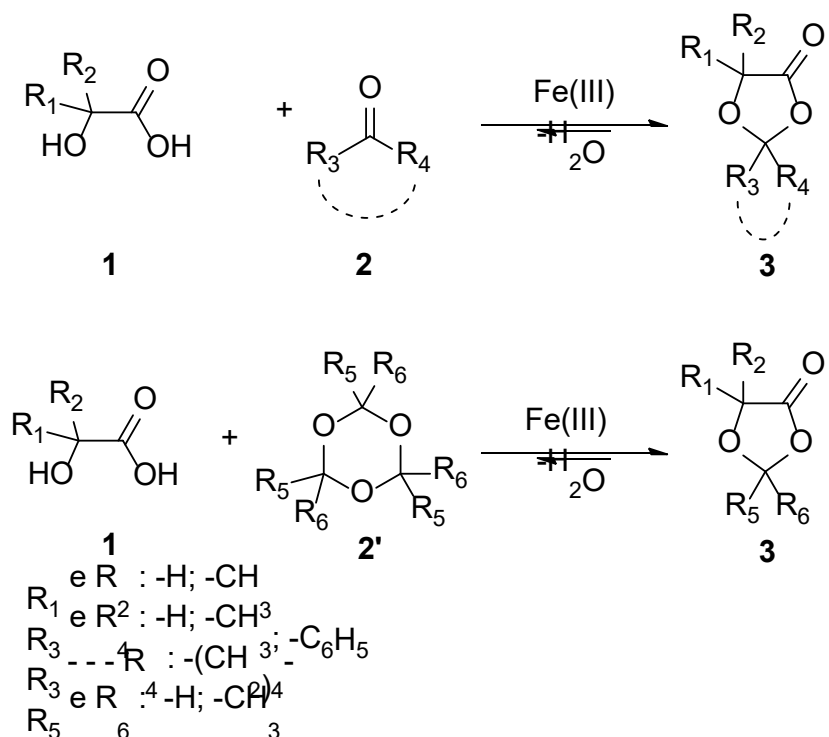
c.3 The same holds for claim 8, the specific listed carbonyl components are not limiting.

Should the expression 'for example' be replaced with 'selected from' in claim 8, the claim would like clarity since trioxane, cyclohexanone, paraldehyde, butanone, pentanone and phenylacetone correspond to carbonyl compounds not falling within the definition as given in present claim 1.

2. The subject-matter described in example 1, tests 1.2, 1.4, 1.9 (using an Fe(III) salt as catalyst), and test 1.5 (using p-toluenesulfonic acid as catalyst) does not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear.

Riassunto

L'invenzione riguarda l'uso di sali a base di ferro(III), preferibilmente a base di ferro(III) perclorato ($\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$) o ferro(III) cloruro (FeCl_3) nelle forme anidre o idrate, quali catalizzatori per reazioni di chetalizzazione di α -idrossiacidi, la cui stechiometria è:



Il metodo include la chetalizzazione di α -idrossiacidi con R₁ e R₂ comprendenti un gruppo metilico o idrogeno (-CH₃, -H) con aldeidi (o relativi trimeri nel caso di formaldeide e acetaldeide, rispettivamente paraformaldeide e paraldeide) o chetoni con R₃ e R₄ comprendenti idrogeno (-H), metile (-CH₃), fenile (-C₆H₅) o costituenti un ciclo a 5 termini (- (CH₂)₄-), ottenendo i corrispettivi diossolano-derivati (DOX). Inoltre, data la sorprendente precipitazione di un sale di ferro insolubile nella miscela di reazione finale, il metodo include la rimozione stessa del catalizzatore a base di ferro tramite filtrazione e/o decantazione, e isolamento del prodotto tramite distillazione a pressione ridotta.

zione dell'invenzione industriale avente per titolo:

“Catalizzatori a base di Fe(III) per la reazioni di chetalizzazione di α -idrossiacidi”

a nome: ISUSCHEM s.r.l.

di nazionalità Italiana

domiciliata in Piazza Carità n 32, 80134 Napoli

inventori: Massimo Melchiorre, Vincenzo Benessere, Maria Elena Cucciolito, Roberto Esposito, Francesco Ruffo

---000---

Campo tecnico dell'invenzione

La presente invenzione è relativa alla preparazione di chetali di α -idrossiacidi, dalla struttura generica 2,2- R_3 , R_4 -5,5- R_1 , R_2 -1,3-diossolan-4-one (DOX), Figura 1.

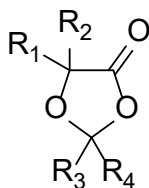


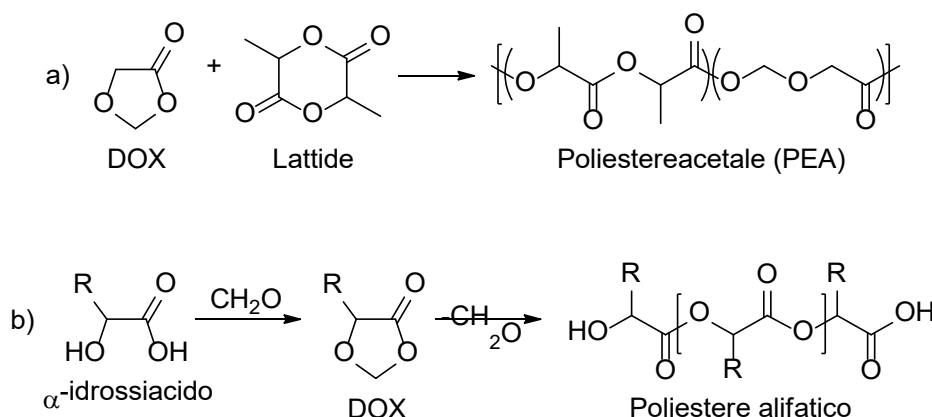
Figura 1. Struttura di generale DOX

In particolare, il metodo sviluppato consente la produzione di chetali tramite reazione di chetalizzazione fra un appropriato α -idrossiacido (e.g. acido glicolico, acido lattico) con R_1 e R_2 comprendenti un gruppo metilico o idrogeno ($-CH_3$, $-H$) con aldeidi (o relativi trimeri nel caso di formaldeide e acetaldeide, rispettivamente triossano e paraldeide) o chetoni con R_3 e R_4 comprendenti idrogeno ($-H$), metile ($-CH_3$), fenile ($-C_6H_5$) o costituenti un ciclo a 5 termini ($-(CH_2)_4-$), ottenendo i corrispettivi diossolano-derivati (DOX).

Il presente metodo impiega sali di ferro(III), più preferibilmente a base di ferro(III) perclorato o ferro(III) cloruro nelle forme anidre o idrate, come catalizzatori per la chetalizzazione tra α -idrossiacidi e aldeidi o chetoni. Il catalizzatore è introdotto come polvere nel sistema reagente e risulta inizialmente solubile. Terminata la reazione e ottenuto il chetale desiderato, si ottiene una miscela bifasica liquido/liquido. Aggiungendo piccoli volumi di acetone si ottiene un'unica fase liquida e si determina la sorprendente formazione di un composto insolubile a base di ferro. Il precipitato è facilmente allontanabile dall'ambiente di reazione tramite filtrazione. Il contenuto di ferro(III) nella soluzione risultante raggiunge valori dell'ordine delle 50-100 ppm. Dopo aver allontanato la fase volatile, il prodotto di interesse è infine ottenuto tramite distillazione a pressione ridotta.

Arte nota

I chetali degli α -idrossiacidi (1,3-diossolan-4-one - DOXs) sono considerati dei monomeri non-omopolimerizzabili e trovano applicazione nella scienza dei materiali per introdurre domini chetali all'interno di polimeri (come l'acido polilattico – PLA) per modulare e migliorare alcune proprietà chimico-fisiche fra cui anche la biodegradabilità (Schema 1a).¹⁻² I DOXs possono anche essere impiegati per ottenere poliesteri alifatici tramite l'eliminazione di molecole volatili (es. formaldeide, acetaldeide, acetone). Tale approccio sintetico risulta essere particolarmente efficace quando i tipici monomeri per la polimerizzazione con apertura d'anello (dimeri ciclici degli α -idrossiacidi) sono difficilmente ottenibili (es. meso-mandelide) (Schema 1b).³⁻⁵ Recentemente i DOX hanno trovato applicazione come solventi anche nel settore dello storage energetico e come mezzo di reazione.⁶⁻⁷



Schema 1. a) esempio di copolimerizzazione di un DOX con lattidi; b) esempio di polimerizzazione di DOX tramite eliminazione di composti volatili.

I DOX sono prodotti tipicamente tramite reazioni di chetalizzazione a partire da un appropriato α -idrossiacido e un composto carbonilico (aldeide o chetone). Questa è una reazione di equilibrio che prevede la formazione di acqua come sottoprodotto, ed è tipicamente catalizzata da acidi di Brønsted. L'acido *p*-toluensolfonico (*p*-TsOH) è un efficace catalizzatore acido e, accoppiato con sistemi di rimozione dell'acqua dalla miscela di reazione (e.s. apparato Dean-Stark), consente di ottenere conversioni convenienti. Tuttavia, l'impiego di acidi di Brønsted presenta degli svantaggi in quanto hanno una forte azione corrosiva e non sono compatibili con molti gruppi funzionali. Inoltre, la loro neutralizzazione o rimozione richiede spesso operazioni complesse, che prevedono l'aggiunta di basi e/o lavaggi con soluzioni acquose, producendo quindi reflui acquosi da smaltire.

Per semplificare la fase di rimozione del catalizzatore, si possono impiegare catalizzatori solidi di natura organica o inorganica, eterogenei nelle condizioni operative, in modo da poter essere separati tramite filtrazione.⁸⁻⁹ Tuttavia, i catalizzatori eterogenei spesso necessitano di temperature più elevate o di tempi di reazioni più lunghi, e sono soggetti a fenomeni di “*leaching*” o disattivazione.⁸ Inoltre, spesso nel caso di reazioni di equilibrio comprendenti la formazione di acqua come sottoprodotto, la conversione è inficiata dallo stabilirsi di equilibri all’interno delle particelle del solido.¹⁰

Un approccio differente è stato riportato nella patent US 8,263,788 B2, in cui sono utilizzati catalizzatori basici (e.g. alcossidi terziari) e setacci molecolari (4 Å), partendo dal rispettivo estere alifatico (C1-C4) dell’ α -idrossiacido di interesse.¹¹ Tale metodo consente di impiegare reagenti incompatibili con reagenti acidi di Brønsted impiegando anche temperature più basse rispetto quelle generalmente applicate. Tuttavia, esso non semplifica la parte di rimozione del catalizzatore, ed è vincolato all’impiego di un estere dell’ α -idrossiacido di interesse. Inoltre, impiegando un estere, la stechiometria di reazione prevede la formazione di un alcol con punto di ebollizione medio-basso (es. metanolo-butanolo 65-117 °C), e quindi difficilmente separabile dal solvente di reazione impiegato.

Si rende necessario quindi trovare un catalizzatore attivo al punto di poter ottenere rese convenienti in tempi opportuni e condizioni blande (temperatura <80 °C), e che sia allo stesso tempo facilmente eliminabile dall’ambiente di reazione.

Sommario dell’invenzione

La presente invenzione è relativa all’uso di catalizzatori a base di ferro(III), più preferibilmente a base di ferro(III) perclorato o ferro(III) cloruro nelle forme anidre o idrate, per la chetalizzazione di α -idrossiacidi (acido lattico, acido glicolico) con composti carbonilici (aldeidi o chetoni). Catalizzatori a base di ferro sono generalmente preferibili rispetto ad altri catalizzatori acidi di Brønsted grazie alla loro ampia disponibilità e a un profilo ecotossicologico generalmente migliore.¹² Il catalizzatore è introdotto come polvere nel sistema reagente. Al termine della reazione, la specie catalitica precipita sotto forma di un sale di ferro insolubile nella miscela di reazione. Tale circostanza consente di rimuovere facilmente la specie catalitica a base di ferro, inizialmente solubile nella miscela di reazione. Inoltre, il ferro(III) perclorato paragonato con l’acido *p*-TsOH si è dimostrato maggiormente selettivo nella formazione del prodotto di interesse (DOX), rispetto alla oligomerizzazione dell’ α -idrossiacido stesso (Schema 2).

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ \text{R}_1 - \text{C} - \text{C}(=\text{O})\text{OH} \\ | \\ \text{HO} \end{array} + \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}_3 - \text{C} - \text{R}_4 \end{array} \xrightarrow[\text{2H}_2\text{O}]{\text{Fe(III)}} \begin{array}{c} \text{R}_2 \quad \text{O} \\ | \quad // \\ \text{R}_1 - \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{O} \\ | \quad | \\ \text{R}_3 \quad \text{R}_4 \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}_1 \text{R}_2 \quad \text{O} \quad \text{R}_1 \text{R}_2 \\ | \quad // \quad | \quad // \\ \text{HO} - \text{C} \quad \text{C} - \text{O} - \text{C} \quad \text{C} - \text{OH} \\ || \quad || \quad || \quad || \\ \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \end{array} \\
 \alpha\text{-idrossiacido} \quad \text{Carbonile} \quad \quad \quad \text{DOX} \quad \quad \quad \text{Oligomeri, } n=0-2
 \end{array}$$


Negli Esempi 1 - 6 è stata utilizzata la seguente procedura generale e sistema di reazione. In un pallone munito di apparato Dean-Stark, si inseriscono consecutivamente le appropriate quantità di: α -idrossiacido, co-solvente, composto carbonilico, catalizzatore a base di ferro(III). Il reattore è riscaldato fino al raggiungimento del punto di ebollizione della miscela di reazione, raggiungendo una temperatura interna compresa fra i 40-100 °C. Avviene la reazione riportata nello Schema 2. Con il progredire della reazione, si nota la contestuale formazione di acqua che viene gradualmente rimossa e raccolta a valle del sistema Dean Stark. Al termine del tempo desiderato, il sistema è lasciato raffreddare a temperatura ambiente e la reazione arrestata aggiungendo un'aliquota di acetone. In caso di formazione di un solido, la miscela viene filtrata e la frazione volatile rimossa a pressione ridotta. Il contenuto di ioni Fe(III) viene determinato tramite metodo spettrofotometrico UV-Visibile.¹³ La conversione e la resa sono calcolate tramite spettroscopia ¹H-NMR. Il prodotto viene successivamente isolato tramite distillazione a 40-60 °C a pressione ridotta (10-20 mbar). Il sistema di reazione e la procedura sperimentale per l'Esempio 7 è invariata, salvo l'utilizzo di *p*-TsOH (Esempio 7) come catalizzatore. L'intento di quest'ultimo esempio è

quello di fornire un confronto diretto con lo stato dell'arte. I risultati ottenuti in termini di resa e conversione negli Esempi 1-6 risultano competitivi con i risultati ottenuti nell'Esempio 7.

Esempio 1. Sintesi del 2,2,5-trimetil-1,3-diossolan-4-one

Prova 1.1: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inserite 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 160 mmol di acetone (9.3 g; 12 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 12 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione è portata alla temperatura di riflusso e lasciata reagire per 4 h. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e non si apprezza la formazione di alcun solido. Conversione 54 %, resa 41 %.

Prova 1.2: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 160 mmol di acetone (9.3 g; 12 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 12 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich), e 0.02 mmol di ferro(III) cloruro esaidrato (5 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione è portata alla temperatura di riflusso e lasciata reagire per 4 h. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e non si apprezza la formazione di alcun solido. Conversione 49 %, resa 30 %.

Prova 1.3: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 80 mmol di acetone (4.6 g; 6.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 18 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione è portata alla temperatura di riflusso e lasciata reagire per 4 h. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e non si apprezza la formazione di alcun solido. Conversione 83 %, resa 65 %.

Prova 1.4: Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di acetone (2.3 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 21 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione è portata alla temperatura di riflusso e lasciata reagire per 4 h. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e si ottiene la contestuale precipitazione di un solido. La miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 76 %, resa 63 %. Il contenuto degli ioni Fe(III) in soluzione è determinata tramite metodo spettrofotometrico

e risulta essere di 60 ppm. Il prodotto è successivamente isolato tramite distillazione a pressione ridotta (40-45 °C, 10 mbar) ottenendo una resa isolata del 58 %

Prova 1.5 Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di acetone (2.3 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 21 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) cloruro esaidrato (5 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione è portata alla temperatura di riflusso e lasciata reagire per 4 h. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e si ottiene la contestuale precipitazione di un solido. La miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 65 %, resa 51 %. Il contenuto degli ioni Fe(III) in soluzione è determinata tramite metodo spettrofotometrico e risulta essere di 58 ppm.

Esempio 2. Sintesi del 2,5-dimetil-1,3-diossolan-4-one

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di paraldeide (5.3 g; 5.3 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 18.7 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione è portata alla temperatura di riflusso e lasciata reagire per 4 h. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone, la miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 47 %, resa 31 %. Rapporto diastereoisomeri 1:3.

Esempio 3. Sintesi del 5-metil-1,3-diossolan-4-one

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di triossano (3.6 g; fornito dalla Sigma Aldrich), 24 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.20 mmol di ferro(III) perclorato idrato (70 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione è portata alla temperatura di riflusso e lasciata reagire per 4 h. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone, la miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 99 %, resa 77 %.

Esempio 4. Sintesi del 3-metil-1,4-diossapiro[4.4]nonan-2-one

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di ciclopentanone (3.3 g; 3.5 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 20.5 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione è portata alla temperatura di riflusso e lasciata reagire per 4 h. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone, la miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 62 %, resa 47 %.

Esempio 5. Sintesi del 5-metil-2-fenil-1,3-diossolan-4-one

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di benzaldeide (4.2 g; 4.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 20 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. La miscela di reazione è portata alla temperatura di riflusso e lasciata reagire per 4 h. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone, la miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 58 %, resa 45 %. Rapporto diastereoisomeri 1:2.5.

Esempio 6. Sintesi del 2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-one

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido glicolico (3.0 g; fornito dalla Sigma Aldrich), 40 mmol di acetone (2.3 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 21 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di ferro(III) perclorato idrato (7 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente mescolati in un pallone da 50 mL. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone, la miscela di reazione viene filtrata e la frazione volatile evaporata a pressione ridotta. Conversione 63 %, resa 63 %.

Esempio 7. Sintesi del 2,2,5-trimetil-1,3-diossolan-4-one con acido *p*-toluensolfonico.

Nel sistema di reazione precedentemente descritto sono inseriti 40 mmol di acido lattico (3.6 g; 3.0 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 160 mmol di acetone (9.3 g; 12 mL; fornito dalla Sigma Aldrich), 12 mL di etere di petrolio (bp 40-60, fornito dalla Sigma Aldrich) e 0.02 mmol di acido *p*-toluensolfonico idrato (4 mg; fornito dalla Sigma Aldrich) e sono vigorosamente

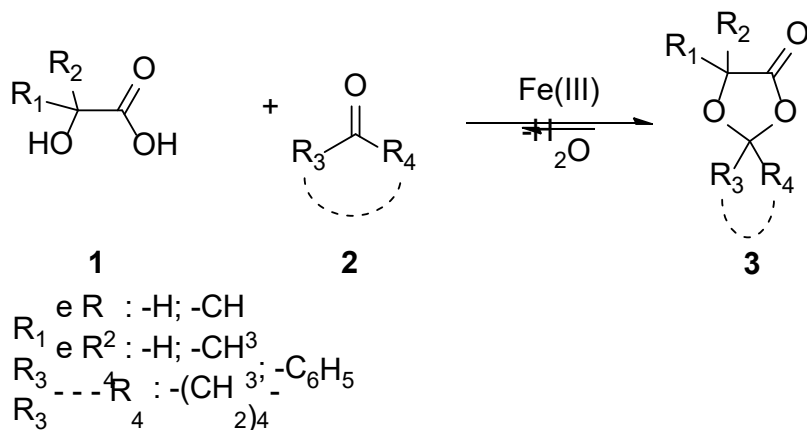
mescolati in un pallone da 50 mL. Terminata la reazione, sono aggiunti gradualmente 5 mL di acetone e non si apprezza la formazione di alcun solido. Conversione 45 %, resa 27 %.

Riferimenti bibliografici

- [1]. Hyou, K.; Kanazawa, A.; Aoshima, S., "Cationic Ring-Opening Co- and Terpolymerizations of Lactic Acid-Derived 1,3-Dioxolan-4-ones with Oxiranes and Vinyl Ethers: Nonhomopolymerizable Monomer for Degradable Co- and Terpolymers." *ACS Macro Lett.*, **2019**, 8 (2), 128-133.
- [2]. Martin, R. T.; Camargo, L. P.; Miller, S. A., "Marine-degradable polylactic acid." *Green Chem.*, **2014**, 16 (4), 1768-1773.
- [3]. Cairns, S. A.; Schultheiss, A.; Shaver, M. P., "A broad scope of aliphatic polyesters prepared by elimination of small molecules from sustainable 1,3-dioxolan-4-ones." *Polym. Chem.*, **2017**, 8 (19), 2990-2996.
- [4]. Gazzotti, S.; Ortenzi, M. A.; Farina, H.; Silvani, A., "1,3-Dioxolan-4-Ones as Promising Monomers for Aliphatic Polyesters: Metal-Free, in Bulk Preparation of PLA." *Polymers*, **2020**, 12 (10), 2396.
- [5]. Xu, Y.; Perry, M. R.; Cairns, S. A.; Shaver, M. P., "Understanding the ring-opening polymerisation of dioxolanones." *Polym. Chem.*, **2019**, 10 (23), 3048-3054.
- [6]. Melchiorre, M.; Esposito, R.; Di Serio, M.; Abbate, G.; Lampasi, A.; Balducci, A.; Ruffo, F., "Lactic Acid-Based Solvents for Sustainable EDLC Electrolytes." *Energies*, **2021**, 14 (14), 4250.
- [7]. Melchiorre, M.; Budzelaar, P. H. M.; Cucciolito, M. E.; Esposito, R.; Santagata, E.; Ruffo, F., "1,3-Dioxolane compounds (DOXs) as biobased reaction media." *Green Chem.*, **2023**.
- [8]. Sirsam, R.; Hansora, D.; Usmani, G. A., "A Mini-Review on Solid Acid Catalysts for Esterification Reactions." *Journal of The Institution of Engineers (India): Series E*, **2016**, 97 (2), 167-181.
- [9]. Okada, M.; Sumitomo, H.; Atsumi, M., "Specific formation of a polymer containing five-membered oxalactone rings in the main chain in the cationic ring-opening polymerization of 6, 8-dioxabicyclo [3.2. 1] octan-7-one." *Macromolecules*, **1984**, 17 (9), 1840-1843.
- [10]. Lai, O. M.; Yusoff, M. S. A.; Lo, K.; Long, K.; Tan, C. P.; Tahiruddin, S.; Hashim, K. "Production of acylglycerol esters." US 2010/0256403 A1, **2010**.
- [11]. Brandenburg, J.; Dach, R.; Baltes, H. "Method for the production of 1,3-dioxolane-2-ones and carboxylic acid esters by means of transacylation in basic reaction conditions." US 8,263,788 B2, **2012**.
- [12]. Esposito, R.; Raucci, U.; Cucciolito, M. E.; Di Guida, R.; Scamardella, C.; Rega, N.; Ruffo, F., "Iron(III) Complexes for Highly Efficient and Sustainable Ketalization of Glycerol: A Combined Experimental and Theoretical Study." *ACS Omega*, **2019**, 4 (1), 688-698.
- [13]. Melchiorre, M.; Lentini, D.; Cucciolito, M. E.; Taddeo, F.; Hmoudah, M.; Di Serio, M.; Ruffo, F.; Russo, V.; Esposito, R., "Sustainable Ketalization of Glycerol with Ethyl Levulinate Catalyzed by the Iron(III)-Based Metal-Organic Framework MIL-88A." *Molecules*, **2022**, 27 (21), 7229.

RIVENDICAZIONI

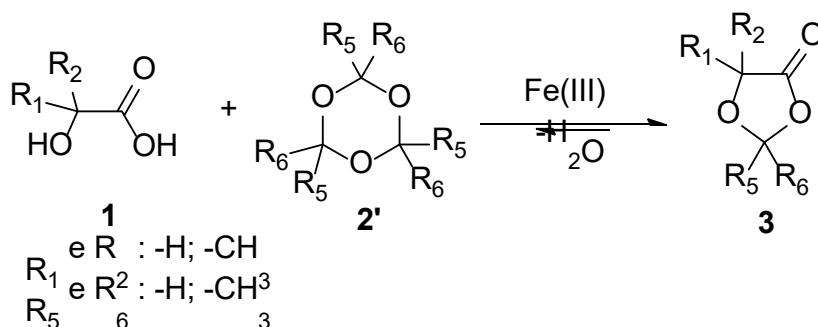
1. Processo catalitico di chetalizzazione per la sintesi di un chetale ciclico di un α -idrossiacido di formula generica **3** (2,2- R_3, R_4 -5,5- R_1, R_2 -1,3-dirossolan-4-one) per reazione fra un α -idrossiacido di formula generica **1**, con un composto carbonilico di formula generica **2**



utilizzando un co-solvente alifatico come mezzo di reazione, ferro(III) perclorato o ferro(III) cloruro, nelle loro rispettive forme idrate o anidre, come catalizzatore, e che consiste nelle seguenti cinque fasi consecutive:

- (i) fase di riscaldamento della miscela alla temperatura di riflusso del sistema di reazione, compresa fra 40 e 100 °C, più preferibilmente fra 50 e 60 °C;
- (ii) fase di reazione fra le specie impiegate alla temperatura di riflusso per un tempo compreso fra 4 e 24 h, durante le quali l'apparato sperimentale impiegato consente la continua rimozione dell'acqua prodotta;
- (iii) fase di arresto della reazione tramite l'aggiunta di un volume di acetone compreso fra il 10 e il 20 % in volume rispetto la miscela di reazione;
- (iv) fase di filtrazione della miscela di reazione per allontanare il catalizzatore insolubile;
- (v) fase di evaporazione della frazione volatile e isolamento del prodotto tramite distillazione a pressione ridotta del grezzo di reazione ad un temperature compresa fra i 40-60 °C e una pressione compresa fra 10-20 mbar.

2. Processo catalitico di chetalizzazione per la sintesi di un chetale ciclico di un α -idrossiacido di formula generica **3** (2,2- R_5, R_6 -5,5- R_1, R_2 -1,3-dirossolan-4-one) per reazione fra un α -idrossiacido di formula generica **1**, con un trimero di un composto carbonilico di formula generica **2'**,



utilizzando un co-solvente alifatico come mezzo di reazione, ferro(III) perclorato o ferro(III) cloruro, nelle loro rispettive forme idrate o anidre, come catalizzatore, e che consiste nelle seguenti cinque fasi consecutive:

- (i) fase di riscaldamento della miscela alla temperatura di riflusso del sistema di reazione, compresa fra 40 °C e 100 °C, più preferibilmente fra 50 °C e 60 °C;
- (ii) fase di reazione fra le specie impiegate alla temperatura di riflusso per un tempo compreso fra 4 e 24 h, durante le quali l'apparato sperimentale impiegato consente la continua rimozione dell'acqua prodotta;
- (iii) fase di arresto della reazione tramite l'aggiunta di un volume di acetone compreso fra il 10 e il 20 % in volume rispetto la miscela di reazione;
- (iv) fase di filtrazione della miscela di reazione per allontanare il catalizzatore insolubile;
- (v) fase di evaporazione della frazione volatile e isolamento del prodotto tramite distillazione a pressione ridotta del grezzo di reazione ad un temperature compresa fra i 40-60 °C e una pressione compresa fra 10-20 mbar.

3. Processo catalitico secondo le rivendicazioni precedenti in cui il rapporto in moli fra l' α -idrossiacido **1** e il composto carbonilico **2** o **2'** è compreso fra 1:1 a 1:4.

4. Processo catalitico secondo le rivendicazioni precedenti in cui il rapporto in moli fra l' α -idrossiacido **1** e il catalizzatore a base di ferro(III) è compreso fra 1:0.05 e 1:0.0005, più preferibilmente fra 1:0.005 e 1:0.0005.

5. Processo catalitico secondo le rivendicazioni precedenti in cui il co-solvente impiegato è un solvente alifatico, come ad esempio etere di petrolio, e il rapporto in volume fra il composto carbonilico e il co-solvente utilizzato è fra 1:1 e 1:7.

6. Processo catalitico secondo le rivendicazioni precedenti in cui dopo la fase di filtrazione (iv), il contenuto di ferro(III) nella miscela di reazione è dell'ordine di 50-100 ppm.

7. Processo secondo le rivendicazioni precedenti in cui è impiegato un α -idrossi acido scelto fra: acido glicolico, acido lattico, acido 2-idrossi-2-metilpropionico.

8. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui il composto carbonilico **2** impiegato appartiene alla famiglia dei chetoni o aldeidi lineari, ciclici o aromatici, scelti fra: formaldeide, acetaldeide, acetone, ciclopentanone, benzaldeide, fenilacetone.

9. Processo secondo la rivendicazione 2 in cui il composto carbonilico **2'** impiegato è una forma trimerica di aldeidi C1-C2, scelta fra: triossano, paraldeide.

**Massimo
Melchiorre**

CN = Melchiorre
Massimo
C = IT

Ministero delle Imprese e del Made in Italy
Dip. Mercato e tutela
Dir. Gen. per la proprietà industriale
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Via Molise, 19
000187 Roma RM

Alla cortese attenzione del Dirigente
Dott.ssa Loredana Guglielmetti

Napoli, il 14/05/2024

Vs. rif. AOO_PIT.REGISTRO UFFICIALE.U.0122109.24-04-2024
domanda di brevetto N° 102023000015726 (N° dossier IO129739)
a nome ISUSCHEM S.R.L.
depositata il 05.10.2023

Risposta a Ministeriale secondo l'Art. 173, comma 1 del CPI

Con la presente si fa riferimento alla domanda n. 102023000015726 depositata il 05.10.2023 ed alla rispettiva Comunicazione Ministeriale emessa in data 24.04.2024 nel corso del procedimento di esame.

Con la presente si depositano emendamenti alle rivendicazioni per soddisfare le obiezioni sollevate nell'Opinione di Brevettabilità (WO) allegata al Rapporto di Ricerca (RdR). Tali emendamenti sono pienamente supportati dal testo della domanda originariamente depositata e per questo non rappresentano motivo di revoca ai sensi dell'Art. 76, comma 1, lettera c), CPI.

Per pronto riscontro dell'Ufficio, si allegano una copia pulita e una emendata delle rivendicazioni, descrizione e riassunto.

Emendamenti

Le rivendicazioni sono state emendate tenendo in considerazione l'opinione dell'Esaminatrice (Riquadro N. V e VIII), e nel rispetto delle previsioni della Convenzione sul Brevetto Europeo.

- **La nuova rivendicazione 1**, corrispondente alla vecchia rivendicazione 1, è stata emendata. Gli emendamenti trovano base nella vecchia rivendicazione 1 e 5.
- **La nuova rivendicazione 2**, corrispondente alla vecchia rivendicazione 2, è stata emendata. Gli emendamenti trovano base nella vecchia rivendicazione 2 e 5.
- **La nuova rivendicazione 5**, corrispondente alla vecchia rivendicazione 5 è stata emendata. Gli emendamenti trovano base nella vecchia rivendicazione 5.
- **La nuova rivendicazione 7**, corrispondente alla vecchia rivendicazione 7 è stata emendata. Gli emendamenti trovano base nella vecchia rivendicazione 7.

- **La nuova rivendicazione 8**, corrispondente alla vecchia rivendicazione 8 è stata emendata. Gli emendamenti trovano base nella vecchia rivendicazione 8.
- **La nuova rivendicazione 9**, corrispondente alla vecchia rivendicazione 8, è stata emendata. Gli emendamenti trovano base nella vecchia rivendicazione 8.

Il **riassunto** e la **descrizione** della domanda in oggetto sono stati emendati al fine di risultare pienamente omogenei e conformi con le **nuove rivendicazioni 1-9**.

Nello specifico:

- Il **titolo** della presente domanda di brevetto è stato emendato. Il nuovo titolo, in accordo con le precedenti rivendicazioni 1-8 e le nuove rivendicazioni 1-9, non si riferisce più a catalizzatori a base di “Fe(II)”.
- Il precedente **Esempio 1. Prova 1.2** è stato **eliminato**.
- L’attuale **Esempio 1. Prova 1.2** trova fondamento nel precedente **Esempio 1. Prova 1.3**.
- Il precedente **Esempio 1. Prova 1.4** è stato **eliminato**.
- L’attuale **Esempio 1. Prova 1.3** trova fondamento nel precedente **Esempio 1. Prova 1.6**.
- L’attuale **Esempio 1. Prova 1.4** trova fondamento nel precedente **Esempio 1. Prova 1.7**.
- L’attuale **Esempio 1. Prova 1.5** trova fondamento nel precedente **Esempio 1. Prova 1.8**.
- Il precedente **Esempio 1. Prova 1.9** è stato **eliminato**.
- L’attuale **Esempio 7** trova fondamento nel precedente **Esempio 1. Prova 1.5**.

Emendamenti minori sono riportate nel corpo del **riassunto** e della **descrizione**.

Osservazioni sulla brevettabilità (riquadro V dell'opinione di brevettabilità).

Nell'Opinione di Brevettabilità (WO) allegata al Rapporto di Ricerca (RdR), l'Esaminatrice, sulla base dei documenti citati (**D1-D4**), non riconosce il requisito di attività inventiva per tutte le vecchie rivendicazioni 1-8.

L'Esaminatrice riconosce i requisiti di novità e applicabilità industriale per tutte le rivendicazioni 1-8.

I documenti citati nel RdR sono i seguenti:

D1 IT 2020 0000 6766 A1

D2 Melchiorre M. *et al.*, *Green Chem.*, **2023**, 25, 2790-2799 – DOI: 10.1039/D3GC00227F

D3 Cairns S. *et al.*, *Polym. Chem.*, **2017**, 8, 2990-2996 – DOI: 10.1039/C7PY00254H

D4 Küçük H. B., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 5583-5586 – DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.08.046

Nel seguito si argomenterà circa le obiezioni di attività inventiva.

Commenti

La presente invenzione

Il problema tecnico che deve essere risolto dall'oggetto rivendicato riguarda la proposta di un processo alternativo per la preparazione degli 1,3-dirossolan-4-oni di formula **3**.

La presente invenzione e le relative rivendicazioni riguardano appunto lo sviluppo di un processo catalitico per la sintesi di 1,3-dirossolan-4-one di formula **3**. Il processo in oggetto

concerne la chetalizzazione di un α -idrossiacido con un opportuno composto carbonilico promossa da un catalizzatore a base di ferro(III) ed in presenza di un co-solvente.

Il processo sviluppato prevede cinque fasi, fra cui in breve: (i) riscaldamento, (ii) reazione, (iii) arresto della reazione, (iv) filtrazione, (v) evaporazione e distillazione. Il processo oggetto della presente invenzione prevede l'impiego di catalizzatori a base di ferro(III), i quali al termine della fase (ii) e dopo la fase (iii) risultano insolubili nella miscela di reazione, raggiungendo una concentrazione di ioni ferro(III) fra 50-100 ppm. Nello specifico, i precursori catalitici oggetto della presente invenzione, così come specificato nelle nuove rivendicazioni 1 e 2, sono a base di ferro(III) perclorato e ferro(III) cloruro, nella forma idrata o anidra.

L'Arte nota citata e le obiezioni di mancanza di attività inventiva

D1 (IT 2020 0000 6766 A1): questo documento si riferisce all'impiego di soluzioni elettrolitiche organiche, contenenti il composto **5-metil-1,3-diossolan-4-one** come solvente per elettroliti impieganti in **condensatori a doppio strato elettrico** (Rivendicazione 1).

Nell'Esempio 1 sono riportate le sintesi dei seguenti diossolani:

- 2,2,5-trimetil-1,3-diossolan-4-one;
- 2,5-dimetil-1,3-diossolan-4-one;
- 5-metil-1,3-diossolan-4-one.

Quest'ultimi, possono essere rappresentati dal composto 1,3-diossolan-4-one di formula **3** della presente invenzione.

Le procedure impiegate, che prevedono l'utilizzo di un catalizzatore acido di Brønsted omogeneo (acido *p*-toluensolfonico – *p*-TsOH) o eterogeneo (Amberlite® IR-120), possono rappresentare la *closest prior art*.

D2 (Melchiorre M. et al., Green Chem., 2023, 25, 2790-2799 – DOI: 10.1039/D3GC00227F): questo documento si riferisce alla preparazione e l'impiego di composti di formula generica **1,3-diossolan-4-one** come **mezzi di reazioni chemo-catalitiche**. Nell'ambito dell'investigazione, sono riportate le procedure sintetiche per la preparazione dei seguenti diossolani:

- 2,2,5,5-tetrametil-1,3-diossolan-4-one;
- 2,2,5-trimetil-1,3-diossolan-4-one;
- 5,5-dimetil-1,3-diossolan-4-one;
- 2,5-dimetil-1,3-diossolan-4-one;
- 5-metil-1,3-diossolan-4-one;
- 5-fenil-1,3-diossolan-4-one.

Alcuni di quest'ultimi, possono essere rappresentati dal composto 1,3-diossolan-4-one di formula **3** della presente invenzione.

Le procedure impiegate, che prevedono l'utilizzo di un catalizzatore acido di Brønsted omogeneo (acido *p*-toluensolfonico – *p*-TsOH) o eterogeneo (Amberlite® IR-120), possono rappresentare la *closest prior art*.

D3 (Cairns S. et al., Polym. Chem., 2017, 8, 2990-2996 – DOI: 10.1039/C7PY00254H): questo documento si riferisce alla preparazione e l'impiego di composti di formula generica **1,3-diossolan-4-one** come **monomeri** o **co-monomeri** per la **sintesi di poliidrossialcanoati (PHA)** promossa da **catalizzatori MeAl(III)[salen]**. Nell'ambito dell'investigazione, sono riportate le procedure sintetiche per la preparazione dei seguenti diossolani:

- 2,2,5-trimetil-1,3-diossolan-4-one;

- 5-metil-1,3-diossolan-4-one;
- 5-*i*-propil-1,3-diossolan-4-one;
- 5-*n*-butil-1,3-diossolan-4-one;
- 5-*i*-butil-1,3-diossolan-4-one;
- 5-*t*-butil-1,3-diossolan-4-one;
- 5-cicloesil-1,3-diossolan-4-one;
- 5-fenil-1,3-diossolan-4-one;
- 2,2,-dimetil-5-fenil-1,3-diossolan-4-one;
- 1,3-diossolan-4-one.

Alcuni di questi, possono essere rappresentati dal composto 1,3-diossolan-4-one di formula **3** della presente invenzione.

Le procedure impiegate, che prevedono l'utilizzo di un catalizzatore acido di Brønsted omogeneo (acido *p*-toluensolfonico – *p*-TsOH), possono rappresentare la *closest prior art*.

D4 (Küçük H. B., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 5583-5586 – DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.08.046): questo documento si riferisce alla preparazione di composti di formula generica **1,3-diossolan-4-one** come **composti otticamente attivi**. Nell'ambito dell'investigazione, sono riportate le procedure sintetiche per la preparazione dei seguenti diossolani:

- *cis*-2-*i*-butil-5-fenil-1,3-diossolan-4-one;
- *cis*-2-cicloesil-5-fenil-1,3-diossolan-4-one;
- *cis*-2-*i*-propil-5-fenil-1,3-diossolan-4-one;
- *cis*-2-*t*-butil-5-fenil-1,3-diossolan-4-one;
- *cis*-2-*i*-butil-5-metil-1,3-diossolan-4-one;
- *cis*-2-cicloesil-5-metil-1,3-diossolan-4-one;
- *cis*-2-*i*-propil-5-metil-1,3-diossolan-4-one;
- *cis*-2-*t*-butil-5-metil-1,3-diossolan-4-one;

Nessuno di questi è pienamente rappresentato dal composto 1,3-diossolan-4-one di formula **3** della presente invenzione.

Le procedure impiegate, che prevedono l'utilizzo di un catalizzatore acido di Brønsted omogeneo (acido *N*-trifilfosforamide - NTPA), possono rappresentare lo stato dell'arte.

Attività inventiva

I documenti D1-D3, come suggerito dall'Esaminatrice, possono essere considerati la *closest prior art* per la presente invenzione in quanto impiegano un catalizzatore acido di Brønsted, omogeneo o eterogeneo, per promuovere la formazione di prodotti descrivibili dal composto 1,3-diossolan-4-one di formula **3** della presente invenzione.

Come riportato dalla stessa Esaminatrice (Riquadro N. V), la soluzione adottata nella presente invenzione non risulta ovvia considerando l'arte nota citata (documenti D1-D4). Tuttavia, gli esempi riportati che prevedono l'utilizzo di ferro(III) perclorato e ferro(III) cloruro, non sono sufficienti per sostenere lo step inventivo per le precedenti rivendicazioni indipendenti 1-2 che riportavano, “*il catalizzatore è un sale di ferro(III), preferibilmente ferro(III) perclorato*”, e quindi anche per precedenti rivendicazioni dipendenti 3-8.

Al fine di rendere le nuove rivendicazioni 1-9 pienamente supportate dagli esempi riportati, gli ingredienti catalitici oggetto della presente soluzione sono stati circoscritti a “*ferro(III) perclorato*” e “*ferro(III) cloruro*”

In base alla modifica effettuata e secondo il nostro parere, il problema relativo all'assenza di attività inventiva per le precedenti rivendicazioni 1-8 appare risolto da quanto rivendicato nelle rivendicazioni 1-9 emendate. Infatti, l'arte nota citata, né da sola né in combinazione, offre suggerimenti al tecnico del ramo, per definire il processo oggetto della presente invenzione che risolve il problema posto dai documenti D1-D4.

Pertanto, le nuove rivendicazioni così come emendate sono ritenute essere provviste del requisito dell'attività inventiva.

Per tutte le argomentazioni riportate sopra si ritiene che le rivendicazioni 1-9 come emendate soddisfino i requisiti di brevettabilità degli articoli 46, 48, 49 CPI.

Osservazioni particolari a riguardo della domanda (riquadro VIII dell'opinione di brevettabilità).

Riguardo le ulteriori osservazioni fornite dall'Esaminatrice, si fornisce un commento puntuale:

Commento 1.a: nella **nuova rivendicazione 1**, le definizioni (i) e (ii) di R1,R2 e R3,4 sono state cancellate come suggerito. Analogamente, le definizioni (i) e (ii) di R1,R2 e R5,6 nella **nuova rivendicazione 2** sono state cancellate.

Commento 1.b: nelle **nuove rivendicazioni 1 e 2** è adesso menzionata la presenza di un co-solvente, successivamente definito in dettaglio nella **nuova rivendicazione 5**.

Commento 1.c: nelle **nuove rivendicazioni 1, 2, 7, 8, e 9**, le espressioni “*per esempio*” e “*preferibilmente*” sono state sostituite con l'espressione “*scelto fra*”.

Commento 1.c1: nelle **nuove rivendicazioni 1 e 2** si riferiscono esclusivamente a sali di ferro(III) perclorato e ferro(III) cloruro nelle loro forme idrate o anidre.

Commento 1.c2: la **nuova rivendicazione 7** è stata modificata in accordo con le **nuove rivendicazioni 1 e 2**, rimuovendo l'*acido mandelico* dall'elenco riportato.

Commento 1.c3: per una maggiore chiarezza, la **vecchia rivendicazione 8** è stata suddivisa nelle **nuove rivendicazioni 8 e 9** relative ai composti di formula **2 e 2'**, rispettivamente subordinate alle **nuove rivendicazioni 1 e 2**. Nello specifico, i composti adesso elencanti nelle **nuove rivendicazioni 8 e 9**, sono completamente definiti nelle **nuove rivendicazioni 1 e 2**.

Commento 2: al fine di fornire una completa omogeneità fra la descrizione dell'invenzione e le relative rivendicazioni, le **prove 1.2 1.4 e 1.9 dell'esempio 1** in cui erano riportati test catalitici con sali a base di ferro(II) (ferro(II) perclorato e ferro(II) cloruro) sono stati cancellati. La precedente **prova 1.5 dell'esempio 1** è adesso riportata come il **nuovo esempio 7**, ed ha il solo scopo di fornire una comparazione diretta fra il processo proposto nella domanda in oggetto e lo stato dell'arte, rappresentato appunto dall'utilizzo di acido *p*-toluensolfonico come catalizzatore acido di Brønsted. L'intento di questo esempio è adesso esplicitamente riportato al termine del paragrafo “*Descrizione dettagliata dell'invenzione*”.

Conclusioni

Sulla base di quanto sopra esposto, si richiede a questo Spettabile Ufficio di voler riconoscere che l'intero set di rivendicazioni come emendato soddisfi i requisiti degli articoli 46, 48, 49 CPI e di voler pertanto procedere al rilascio del brevetto.

Nel caso in cui codesto Ufficio dovesse emettere un rilievo ai sensi dell'Art. 173(1) CPI, si richiede di avere un'altra possibilità di depositare argomentazioni e/o emendamenti ai sensi degli Art. 172(2), 172(3) o 173(7) CPI.

Con osservanza.

FIRMA 

All.: Copia emendata e copia pulita delle nuove rivendicazioni



Ministero delle Imprese e del Made in Italy

DIPARTIMENTO MERCATO E TUTELA
DIREZIONE GENERALE PER LA PROPRIETÀ INDUSTRIALE - UIBM

ATTESTATO DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda:

N. 102023000015726

TITOLARE/I: • ISUSCHEM S.R.L. 100.0%

DOMICILIO: ISUSCHEM S.R.L.
Piazza Carità 32
80134 Napoli

INVENTORE/I: • Melchiorre Massimo
• Benessere Vincenzo
• Cucciolito Maria Elena
• Esposito Roberto
• Ruffo Francesco

TITOLO: Catalizzatori a base di Fe(III) per la reazione di chetalizzazione di α -idrossiacidi

CLASSIFICA: B01J

DATA DEPOSITO: 05/10/2023

Roma, 27/10/2025

Il Dirigente
Loredana Guglielmetti