

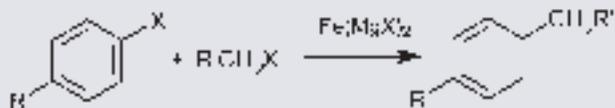


HIGHLIGHTS INNOVAZIONE

di Francesco Conti

Coupling semplificato di aril- e alchil-alogenuri

Il coupling di alogenuri arilici con alogenuri alchilici attraverso la reazione di Grignard continua ad essere uno dei pilastri fondamentali della sintesi organica. In questo ambito merita segnalare il risultato ottenuto da un gruppo di ricercatori dell'University of Cologne nella semplificazione della reazione di Grignard di cross-coupling di alchil- e arilalogenuri promossa da sali di Fe. L'approccio innovativo seguito da W.M. Czaplik, M. Mayer e A.J. Von Wangelin evita sia la preparazione separata di grandi volumi di composti organometallici di magnesio sia i maggiori costi ed i problemi di tossicità derivanti dall'utilizzo di catalizzatori di coupling a base di palladio e nichel. Secondo un procedimento tipico, FeCl_3 sciolto in tetraidrofurano, viene introdotto in un pallone contenente trucioli di magnesio. Dopo l'aggiunta di tetrametilendiammina, che ha la funzione di legante per stabilizzare gli intermedi organometallici, vengono introdotti i reagenti aril- e alchil-bromuro. La reazione è lasciata decorrere per tre ore alla temperatura di 0 °C e viene poi sottoposta a spegnimento per il recupero del prodotto. Secondo gli autori il Fe catalizza la formazione dei reagenti di Grignard e contribuisce alla formazione di $\text{Fe}(\text{MgX})_2$, considerato il vero catalizzatore di cross-coupling:



X = Cl, Br

Estendendo il procedimento a diverse combinazioni di composti arilici ed alchilici sono state osservate rese fino all'81% nei derivati corrispondenti. Secondo A.J. Von Wangelin la bassa velocità di formazione dei reagenti di Grignard in combinazione con l'alta velocità della reazione di coupling contribuiscono a rendere bassa la concentrazione degli intermedi organometallici del magnesio (*Chemical & Engineering News Dig. Edit.*, January 12, 2009; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, **48**, 607). Il procedimento studiato dal team citato può essere indubbiamente considerato come un progresso significativo verso la semplificazione delle reazioni di cross-coupling che hanno un forte interesse applicativo nella sintesi organica.

Sintesi enzimatica per metilmetacrilato

I processi di sintesi di metilmetacrilato (MMA) (produzione mondiale ca. 3 milioni di t/a) potrebbero arricchirsi in futuro di una via biotecnologica. T. Rohwerder e R. Müller, ricercatori dell'University di Duisburg-Esen e dell'Helmholtz Centre dell'Environmental Research di Leipzig, hanno infatti individuato un enzima, denominato 2-idrossibu-

tiril-CoA mutasi, che consente il passaggio da una struttura lineare C_4 alla corrispondente struttura ramificata ottenendo un precursore di MMA. Ciò grazie alla proprietà dell'enzima di isomerizzare intramolecolarmente il gruppo funzionale. Questa trasformazione avviene in condizioni anaerobiche:



Y = OH, SCoA

È stata inoltre identificata la sequenza del gene che produce tale enzima e questo potrebbe permettere di produrre un enzima da fonte ricombinante a costi contenuti o inserire tale sequenza nei microrganismi desiderati.

La trasformazione potrebbe avvenire secondo diverse modalità: a) usando acido 3-idrossibutirrico autoprodotta dall'opportuno microrganismo a partire da usuali fonti di nutrimento tipo glucosio e poi mettendosi in condizioni anaerobiche; b) aggiungendo alle cellule intere del microrganismo l'acido 3-idrossibutirrico, che viene immediatamente trasformato nel tioestere del coenzima A, e rapidamente passando in atmosfera di azoto per permettere l'isomerizzazione; c) usando l'enzima grezzo o immobilizzato, l'acido 3-idrossibutirrico ed alcuni altri componenti quali coenzima B12, coenzima A ed ATP. Infine l'acido 2-idrossi-2-metil carbossilico, così prodotto, è convertibile in MMA per semplice disidratazione.

La domanda di brevetto (WO 2007/110394 A2) copre le varie possibilità, esemplificandone alcune, e rivendica la protezione non solo del microrganismo usato ma anche delle sequenze che portano alla produzione di tale enzima, oltre ovviamente a rivendicazioni di processo.

L'invenzione è sicuramente innovativa e di grande potenziale interesse ma, come riconosciuto dai ricercatori tedeschi, il trasferimento della ricerca dalla fase di laboratorio ad un impianto pilota richiederà almeno 4 anni e una decina d'anni per la realizzazione del primo impianto industriale. Vale la pena di annotare che i due ricercatori hanno scoperto l'enzima nell'ambito di una ricerca di batteri capaci di biodegradare il metil-*t*-butil etere (*Appl. Environ. Microbiol.*, 2006, **72**, 4128). È apprezzabile e va riconosciuto loro il merito di aver saputo individuare da una ricerca applicata molto specifica ricadute in aree diverse di grande possibilità applicativa. Per questa scoperta Thore Rohwerder è stato scelto in una terna di candidati al premio europeo per la ricerca "Evonik" destinato a stimolare i giovani ricercatori ad assumersi i rischi del passaggio dal laboratorio al mercato.