



Rendiconti
Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
Memorie di Scienze Fisiche e Naturali
125° (2007), Vol. XXXI, P .II, t. I, pp. 251-528

RAFFAELE SALADINO *

Utilizzazione e Funzionalizzazione dei Componenti del Legno

Riassunto – Il legno rappresenta una fonte naturale rinnovabile per la produzione di prodotti della chimica fine, di farmaci e di composti di grande impiego industriale. In questo lavoro viene data una panoramica su alcune recenti acquisizioni per l'utilizzazione e la funzionalizzazione dei componenti principali del legno: gli estrattivi, la lignina e la cellulosa.

Abstract – Wood is a renewable source of fine-chemicals, drugs and commodities. Here we report advances and challenges on the valorisation process of the main wood's components: extractives, lignin and cellulose.

Parole chiave: Legno, cellulosa, estrattivi, lignina, catalisi, chimica verde.

Introduzione

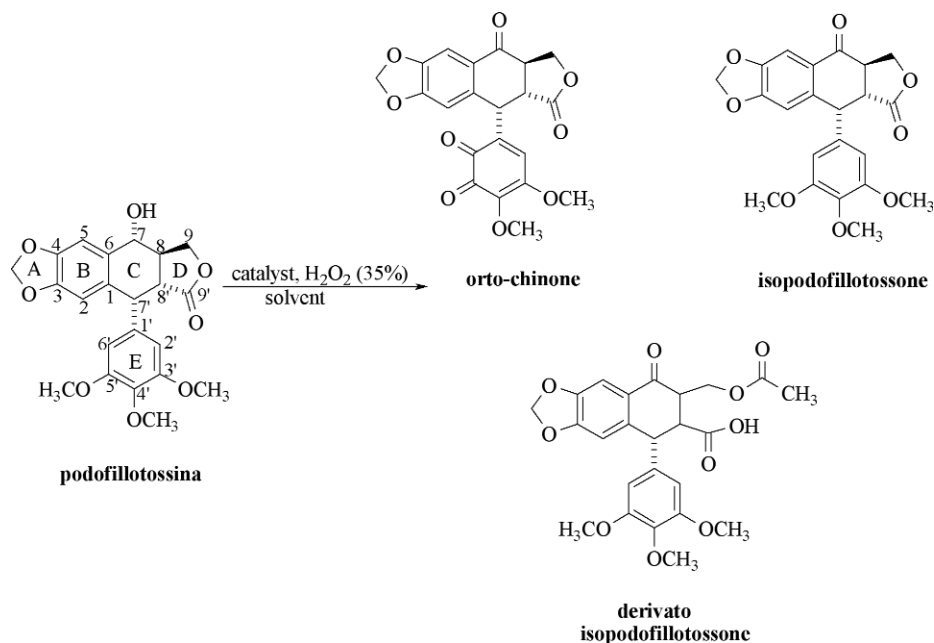
La politica globale per le risorse rinnovabili, ed in particolare le azioni della Comunità Europea concretizzate nelle piattaforme «SusChem» e «Forestry», individuano nuove strategie di sviluppo alternative alla tradizionale filiera petrolchimica nel settore dell'energia e dei nuovi materiali. In questo ambito prendono consistenza nuovi concetti, quali il «Biorefinery», che delineano uno sviluppo sostenibile sia per l'ambiente che per l'economia. Tra le risorse rinnovabili più studiate come materiale di partenza della «Biorefinery» vi è il legno, ed in particolare i materiali ligno-cellulosici di scarto dell'industria agroalimentare. In tale materiale è possibile identificare alcune componenti principali tra le quali gli estrattivi, la cellulosa ed emicellulosa e la lignina. Ciascuna di queste componenti può essere tra-

* Dipartimento di Agrobiologia & Agrochimica, Via S. Camillo de Lellis snc, Università della Tuscia, 01100 Viterbo. E-mail: saladino@unitus.it

sformata e valorizzata per diversi settori del mercato tramite lo sviluppo di nuovi prodotti, processi e tecnologie. Alcune esperienze in merito a ciascuna di queste componenti verrà descritta in seguito come esempio dell'importanza che la ricerca fondamentale può avere in questo ambito se opportunamente orientata verso il settore applicativo.

Risultati e Discussione

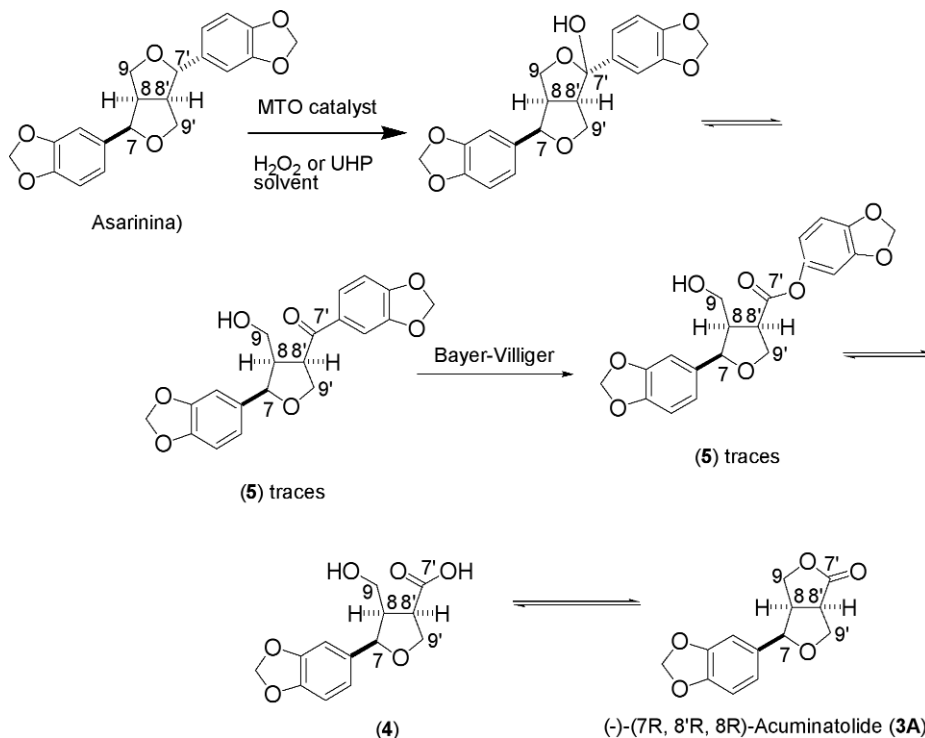
Possiamo cominciare ad analizzare il caso degli estrattivi del legno collocandone le potenzialità soprattutto nei settori farmaceutico, cosmetico e nutraceutico. Indipendentemente dalla loro origine di estrazione, gli estrattivi contengono significative quantità di composti fenolici classificabili nella famiglia dei lignani, e neo-lignani. L'impiego dei composti lignanici e neo-lignanici nella medicina tradizionale, sia occidentale che orientale, è noto da tempo immemore, le applicazioni terapeutiche spaziando in un ampio ambito che comprende la terapia antitumorale, antivirale, antibiotica, antiossidante, cardiovascolare ed altro. Questi composti una volta assimilati nell'organismo subiscono prevalentemente un metabolismo ossidativo da parte di enzimi citocromo P-450 dipendenti con formazione di derivati poliossidrilati, idrochinoni e chinoni, dotati a loro volta di una potente attività biologica. A causa della complessità strutturale e della stabilità non elevata di questi derivati non si dispone ad oggi di processi e tecnologie adeguate per la loro sintesi in grandi quantità. Una interessante strategia per risolvere questo problema consiste nel ricercare e sviluppare nuove procedure per l'attivazione di ossidanti eco-compatibili e di basso costo, tra i quali il perossido di idrogeno (H_2O_2), per la funzionalizzazione ossidativa dei lignani e neo-lignani. Questa strategia richiede necessariamente l'impiego di catalizzatori metallici a causa del basso valore di potenziale redox dell' H_2O_2 . Allo stato attuale delle conoscenze il catalizzatore più efficiente per l'attivazione dell' H_2O_2 è il metil renio(VII) triossido (MTO), impiegato in numerose trasformazioni sintetiche. Tra queste, il MTO può essere utilizzato con grande selettività anche nella ossidazione dei lignani e neo-lignani [1]. A titolo di esempio appare interessante riportare il caso della ossidazione della podofillotosina, un lignano appartenente alla famiglia delle ariltetraline. La podofillotosina è nota da tempo per la sua citotossicità che esplica al livello molecolare tramite inibizione della tubulina, una proteina essenziale per la replicazione cellulare. Questo particolare meccanismo d'azione non ne ha permesso sino ad oggi l'applicazione in terapia poiché è causa di un basso valore dell'indice di selettività (una misura del rapporto tra vantaggio/svantaggio del trattamento). Come è possibile osservare dallo Schema 1, l'ossidazione della podofillotosina con il sistema MTO/ H_2O_2 produce una miscela di derivati altamente ossidati nelle posizioni benziliche ed ariliche della molecola, tra i quali l'isopodofillotosone ed una molecola di isopodofillotosone in cui l'anello lattonico ciclico è stato aperto per reazione nucleofila con una molecola di solvente (una reazione chimica denominata solvolisi) [2].



Schema 1. Ossidazione del lignano ariltetralinico podofillotossina.

Appare di grande interesse constatare come l'attività biologica dei derivati lignanici dipenda dallo stato di ossidazione della molecola. Infatti, mentre la podofillotossina è un puro inibitore della tubulina, l'isopodofillotossone ha un comportamento intermedio inibendo in parte anche la topoisomerasi II, un enzima fondamentale nei processi di riparazione del danno cellulare. Questa attività diventa infine prevalente nel derivato dell'isopodofillotossone in cui è aperto l'anello lattone. Poiché l'inibizione della topoisomerasi II, a differenza di quella della tubulina, comporta un'attività antitumorale selettiva, ne deriva che l'ossidazione della podofillotossina con il sistema MTO/H₂O₂ apre nuove frontiere per l'applicazione farmaceutica di questi derivati. L'ossidazione dei lignani presenti negli estrattivi rappresenta una valida strategia anche per la loro trasformazione in altri lignani naturali presenti nel mondo vegetale solo in bassa concentrazione e quindi normalmente non utilizzabili in ambito industriale. Un interessante esempio di tale strategia è l'ossidazione dell'asaranina, un lignano della famiglia furofuranica, ad acuminatolide [3]. La trasformazione viene realizzata con il sistema MTO/H₂O₂ ed avviene grazie a quello che possiamo definire un comportamento multifunzionale del catalizzatore, cioè il comportamento, in genere poco frequente per un catalizzatore, di diminuire contemporaneamente l'energia di attivazione di differenti trasformazioni chimiche. Come è possibile osservare dallo Schema 2, il MTO catalizza sequenzialmente le trasformazioni di ossidazione benzilica, apertura di un chetale,

riarrangiamento di Bayer-Villiger e successiva lattonizzazione. Inoltre la reazione avviene con elevata selettività portando ad un solo tra tutti i diastereoisomeri possibili, una proprietà molto importante per un eventuale applicazione commerciale della sostanza.

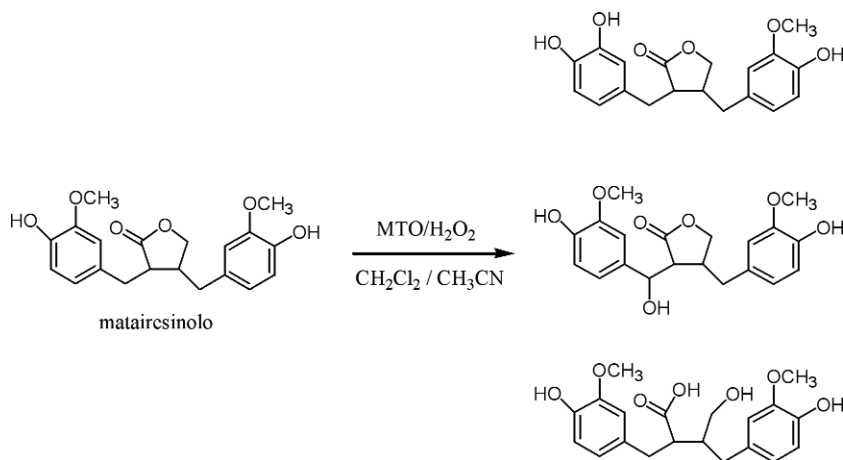


Schema 2. Meccanismo di ossidazione del lignano furofuranico asarinina.

La possibilità di disporre di uno strumento sintetico così efficiente e selettivo per la trasformazione delle sostanze naturali permette di creare delle banche dati di lignani naturali e semisintetici della stessa famiglia che differiscano gradualmente per lo stato di ossidazione e per la posizione ossidata della molecola, al fine di potere stabilire delle utili relazioni struttura-attività. Ad esempio, l'ossidazione del matairesinolo, un lignano della famiglia furanica, produce una miscela di prodotti nei quali si osserva l'inserzione di un atomo di ossigeno in una delle due posizioni benziliche, la sua successiva ossidazione a carbonile, oppure, in competizione, la demetilazione di uno dei gruppi metossilici sulle funzioni ariliche. Questo insieme di prodotti, completato dallo studio dell'attività del 7-idrossimatairesinolo, un lignano naturale della stessa famiglia, rappresenta una valida base strutturale per correlare l'attività antiossidante ed apoptogenica (capacità di indurre la morte cel-

lulare) al grado di ossidazione della molecola [4]. (Schema 3). Ad esempio, è stato possibile osservare che il processo di demetilazione non influisce in modo significativo sull'attività apoptogena mentre esistono delle significative variazioni nel caso della ossidazione in posizione benzilica.

A questo punto della discussione, la chimica dei derivati neo-lignanici rappresenta un utile momento di diversione per orientare la trattazione verso la valorizzazione del componente polimerico più abbondante dei reflui ligno-cellulosici, la lignina.



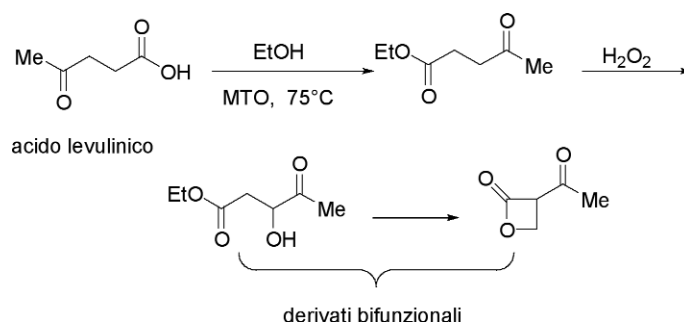
Schema 3. Ossidazione del matairesinolo. Si osservi il largo pannello di prodotti con diversi gradi di ossidazione in diverse posizioni della molecola.

Infatti, una delle famiglie di neo-lignani più diffuse in natura è quella dei neo-lignani di tipo β -O-4, la sottostruttura più caratteristica del polimero lignina. Studi di degradazione ossidativa di derivati neo-lignanici di tipo β -O-4 e di altre sottostrutture della lignina particolarmente resistenti all'ossidazione (ad esempio del tipo difenilico e difenilmetanico) con il sistema MTO/ H_2O_2 hanno evidenziato una elevata conversione del substrato tramite una sua estesa funzionalizzazione sia nelle posizioni benziliche che in quelle ariliche, in alcuni casi comprensiva di processi di demetilazione molto difficili da realizzare per via enzimatica [5]. Da un punto di vista industriale, una reattività di questo tipo propone interessanti applicazioni nelle tecnologie dei processi di sbiancamento (bleaching) nei processi di cartiera, nel corso dei quali la frazione ligninica residua nelle paste di cellulosa, altamente resistente ai trattamenti chimici, deve essere degradata selettivamente rispetto alla componente carboidratica [6]. In accordo con questa strategia diverse lignine presenti nei reflui di lavorazione delle cartiere sono state trattate con il sistema MTO/ H_2O_2 nelle condizioni precedentemente ottimizzate per l'ossidazione dei neo-lignani di tipo β -O-4. La degradazione del polimero, valutata tramite tecniche

di risonanza magnetica del fosforo (^{31}P -NMR) [7], è risultata estremamente efficiente e selettiva rispetto alla componente cellulosica [8]. La reazione può essere condotta anche con catalizzatori eterogenei del renio, ottenuti dalla immobilizzazione del MTO su resine polimeriche di basso costo ed elevata reperibilità, tra le quali resine di tipo 4-polivinilpiridinico (PVP) [9] o polistirenico (PS) [10] con diverso grado di reticolazione ottenuto con divinil benzene come co-monomero, estendendone enormemente le applicazioni industriali. Lo sviluppo di nuovi processi e tecnologie basate sulla catalisi eterogenea è di particolare auspicio per una chimica «verde», ecocompatibile ed economicamente sostenibile, in quanto permette una facile separazione dei prodotti di reazione, il recupero quantitativo del catalizzatore per più cicli successivi di trasformazione ed il contenimento della tossicità dei reflui di processo [11]. Trasformazioni simili possono essere realizzate anche con catalizzatori biomimetici contenenti siti attivi simili al gruppo prostetico *eme* presente negli enzimi ossidanti della famiglia del citocromo P-450, tra i quali le ligninasi e le manganese perossidasi. In particolare, sono stati impiegati catalizzatori in cui il fragile gruppo *eme* è stato sostituito dal più resistente anello porfirinico, in grado di attivare l' H_2O_2 nella ossidazione della lignina e di neo-lignani sia in condizioni omogenee [12] che eterogenee [13].

Non sempre i processi di valorizzazione degli scarti lignocellulosici richiedono di mantenere integra la componente cellulosica, come accade per le attività di cartiera. Infatti, nonostante le sue molteplici applicazioni, l'attuale produzione mondiale di cellulosa viene solo in parte assorbita dal mercato, creando delle giacenze che necessitano dello sviluppo di nuove applicazioni. In questo ambito, risulta un obiettivo particolarmente ambizioso quello di creare la possibilità di un impianto di biorefinery in cui la cellulosa rappresenti una alternativa alla tradizionale filiera petrolchimica. Diversi studi sono già stati affrontati in questo settore, principalmente orientati allo sviluppo di processi e tecnologie per la degradazione selettiva della cellulosa in derivati a basso peso molecolare. Ad esempio, composti furanici quali il furfurale (2-formilfurano) e l'idrossimetilfurfurale sono prodotti in resa elevata dalla idrolisi controllata della cellulosa o della emicellulosa. In modo analogo, conducendo l'idrolisi di questi materiali in condizioni sperimentali più drastiche, i derivati furanici possono essere convertiti in acido levulinico (acido 2-oxopentanoico), un processo che ha ricevuto recentemente negli USA un premio per la sua elevata ecocompatibilità. Il furfurale e l'idrossimetilfurfurale trovano applicazione nella formulazione di nuove resine fenoliche sostituendo nella loro formulazione un componente fenolico essenziale per le prestazioni reologiche, la formaldeide. Le nuove resine risultano poco tossiche, evitando la possibilità di rilascio nell'ambiente della formaldeide un composto altamente pericoloso in quanto in grado di alchilare in vivo gli acidi nucleici e le proteine. Allo stato attuale delle conoscenze, sono invece descritti minori impieghi per l'acido levulinico. Una promettente applicazione di questo chetoacido consiste nello sviluppare dei processi in grado di funzionalizzare ulteriormente la molecola, introducendo ad esempio un gruppo ossi-

drilico nella sua struttura, per ottenere un monomero bifunzionale utile nella preparazione di nuovi poliesteri per l'industria tessile e dei materiali. Anche in questo caso il sistema catalitico ossidante MTO/H₂O₂ permette di ottenere ottimi risultati portando alla formazione dell'acido 3-idrossi-4-oxopentanoico (Schema 4) [14] accanto ad altri composti variamente ossidati potenzialmente utili nei settori farmaceutico e cosmetico.



Schema 4. Produzione di monomeri bifunzionali per ossidazione dell'acido levulinico.

La selettività della reazione può essere facilmente controllata tramite la scelta del catalizzatore ed il processo può essere condotto anche in condizioni di catalisi eterogenea abbattendo in modo significativo i costi di produzione. Poiché gli idrossiacidi, tra i quali l'acido-3-idrossi-4-oxopentanoico, sono normalmente derivati dal petrolio, la possibilità di una loro produzione alternativa dalla cellulosa o dalla emicellulosa apre nuovi scenari per l'industria dei polimeri, liberandola, almeno in parte, dalla stretta dipendenza dalle fluttuazioni economiche della materia prima sul mercato.

In conclusione, l'apparente abbondanza del petrolio e le politiche di sviluppo dei paesi occidentali hanno rallentato per diversi anni la ricerca di nuovi processi e tecnologie alternative basate su fonti rinnovabili, quali ad esempio i residui lignocellulosici delle lavorazioni agroindustriali. Tali residui sono allo stato attuale poco valorizzati in quanto normalmente sfruttati per produrre energia a basso rendimento tramite combustione. Probabilmente questa esigenza non è più procrastinabile. L'impiego degli scarti di lavorazione agro-industriale come una alternativa alla filiera petrolchimica si pone come un obiettivo strategico non più rimandabile in questa nuova politica di sviluppo sostenibile.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Saladino R., Neri V., Mincione E., Filippone P., *Tetrahedron* 2002. Selective oxidation of phenol and anisole derivatives to quinones with hydrogen peroxide and polymer-supported methylrhenium trioxide systems, 58, 8493-8500.
- [2] Saladino R., Fiani C., Belfiore M.C., Gualandi G., Penna S., Mosesso P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005. Methyltrioxorhenium catalysed synthesis of highly oxidised aryltetralin lignans with anti-topoisomerase II and apoptogenic activities, 13, 5949-5960.
- [3] Saladino R., Fiani C., Crestini C., Argyropoulos D.S., Marini S., Coletta M. *Journal of Natural Products* 2007. An Efficient and Stereoselective Dearylation of Asarinin and Sesamin Tetrahydrofurfuran Lignans to Acuminatolide by Methyltrioxorhenium/H₂O₂ and UHP Systems. 70(1), 39-42.
- [4] Saladino R., Gualandi G., Palamara A.T., Nencioni L., Crestini C., Farina A. *Current Medicinal Chemistry* 2007 in press. Advances and challenges in the synthesis and biological evaluation of highly oxidised phenol derivatives.
- [5] Crestini C., Saladino R., *Chimica e l'Industria (Milan, Italy)* 2006. Advanced lignin oxidative strategies. Catalysis, biocatalysis and biomimetic systems, 88(1), 66-72.
- [6] Saladino R., *Chimica e l'Industria (Milan, Italy)* 2005. Use of rhenium catalysts in processes for oxidation with hydrogen peroxide, 87(10), 52-54.
- [7] Crestini C., Caponi M.C., Argyropoulos D.S., Saladino R., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2006. Immobilized methyltrioxo rhenium (MTO)/H₂O₂ systems for the oxidation of lignin and lignin model compounds, 14(15), 5292-5302.
- [8] Crestini C., Pro P., Neri V., Saladino R., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005. Methyltrioxorhenium: A new catalyst for the activation of hydrogen peroxide to the oxidation of lignin and lignin model compounds, 13(7), 2569-2578.
- [9] Saladino R., Pelliccia A.R., Neri V., Caminiti R., Sadun C.J. *Org. Chem.*, 2002. Preparation and structural characterization of polymer-supported methylrhenium trioxide systems as efficient and selective catalysts for the epoxidation of olefins, 67, 1323-1332.
- [10] Saladino R., Mincione E., Attanasi O.A., Filippone P., *Pure Appl. Chem.* 2003. Microencapsulated methylrhenium trioxide MTO/H₂O₂ systems for the oxidation of cardanol derivatives, 75, 261-268.
- [11] Bianchini G., Crucianelli M., Crestini C., Saladino R., *Topics in Catalysis* 2006. Catalytic MTO-based C-H insertion reactions of hydrogen peroxide: an investigation on the polymeric support role in heterogeneous conditions, 40(1-4), 221-227.
- [12] Tagliatesta P., Crestini C., Saladino R., Neri V., Filippone P., Fiorucci C., Attanasi O.A., *J. Porphyrin Phtalocyanines*, 2002. Manganese and iron tetraphenylporphyrin-catalyzed oxidation of a cardanol derivative (hydrogenated tert-butylcardanol), 6, 12-16.
- [13] Crestini C., Tagliatesta P., Saladino R.A., *Biomimetic approach to lignin degradation: «metalloporphyrins catalyzed oxidation of lignin and lignin model compounds»* in *Oxidative delignification chemistry: fundamentals and catalysis*, 2001, American Chemical Society (ACS) symposium series N° 785.
- [14] Saladino R., Pagliaccia T., Crestini C., Botta G., Argyropoulos D. Methyltrioxorhenium catalysed oxidation of levulinic acid under homogeneous and heterogeneous condition, in *American Chemical Society ACS Volume «Materials, Chemicals and Energy from Forest Biomass»*, Ed. Dimitris S. Argyropoulos, Washington DC 20036 USA 2006.