

## لاکتیک اسید یک کاتالیزگر زیست تخریب پذیر و موثر برای تراکم کلایزن - اشمیت در شرایط واکنش بدون حلال

حسن حذرخانی

گروه شیمی، سازمان پژوهش و برنامه ریزی آموزشی

Email: hazarkhani@gmail.com

### چکیده

در دو دهه اخیر شیمی سبز مطرح شده و گسترش یافته است. این زمینه تحقیقاتی شیمی، به دنبال یافتن شرایط بهینه انجام واکنش های شیمیایی است که در مجموع به توسعه پایدار بیانجامد. در این رویکرد انجام واکنش ها در فشارها و دماهای پایین، شرایط بدون حلال، در حضور کاتالیزگرهای دوستدار محیط زیست و واکنش های با اقتصاد اتمی بالا دنبال می شوند. در این مقاله روشی کارآمد و موثر برای تراکم کلایزن اشمیت (آلدولی متقاطع) در حضور لاکتیک اسید و شرایط بدون حلال ارائه شده است. لاکتیک اسید یک ترکیب آلی است که سالانه دهها هزار تن از آن در جهان تولید می شود و عمدتاً برای تولید پنیر و ماست به کار می رود. این ماده در طبیعت توسط موجودات ریز ذره بینی تجزیه می شود و دوستدار محیط زیست است. با این توصیف روش ارائه شده همگام با رویکرد شیمی سبز بوده و فرآورده های تراکم آلدولی را با بازده های بالا تولید می کند. به طوری که می تواند به عنوان روشی جایگزین نسبت به روش های موجود به کار برده شود.

**واژگان کلیدی:** تراکم آلدولی متقاطع، لاکتیک اسید، تراکم کلایزن-اشمیت، دوستدار محیط زیست

## مقدمه

مواد هم چنان ادامه دارد و شیمیدان‌ها به دنبال یافتن روش‌هایی هستند که به طریقی خطرات محیط زیستی را کاهش داده و موادی که دوستدار محیط زیست هستند را در سنتز مواد به کار بگیرند. به طوری که آنها با انجام واکنش‌ها در محیط‌های بدون حلال یا استفاده از کاتالیزگرهای دوستدار محیط زیست به دنبال گسترش شیمی سبز و روش‌های گوناگون محافظت از محیط زیست هستند. اخیراً از فلئوئورآپاتیت به عنوان کاتالیزگری موثر و قابل بازیافت برای سنتز بیس آریلیدین و آلکیلیدین سیکلوآلکانون‌ها استفاده شده است [11].

## بحث و گزارش

پژوهشگر در پژوهش‌های پیشین خود، سنتز این مواد را با استفاده سلیلیکا کلرید به عنوان ماده اکسیژن دوست و جامد غیر فرار و تری کلرو تری آزین به عنوان یک ماده ایمن، ارزان، پایدار و غیر فرار گزارش کرده است [12]. در این مقاله پژوهشگر روشی نو برای سنتز این دسته از مواد در حضور یک ماده زیست تخریب پذیر و دوستدار محیط زیست ارائه می‌دهد. واکنش کلایزن اشمیت در حضور مقدار کاتالیتیکی از لاکتیک اسید، به خوبی پیش می‌رود و فرآورده‌هایی با بازده بالا و خلوص زیاد تولید می‌کند.

## تولید $\alpha$ ، $\alpha'$ - بیس آریلیدین سیکلو پنتانون و هگزانون

### ها

به منظور دستیابی به شرایط بهینه واکنش، نخست تراکم متقاطع سیکلو هگزانون با بنزالدهید بررسی شد. برای این منظور 1 میلی مول سیکلو هگزانون با 2 میلی مول بنزالدهید شسته شده با جوش شیرین و 5 درصد مولی از لاکتیک اسید درون یک بالن 25 میلی لیتری ریخته شد. سپس مخلوط واکنش تا دمای 80 درجه سلسیوس گرما داده شد. بررسی با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک نشان داد که پس از 1 ساعت واکنش کامل شده است. برای جداسازی 2، 6-

لاکتیک اسید یک اسید آلی است که به طور گسترده‌ای در طبیعت یافت می‌شود. این اسید ساده ترین، 2-هیدروکسی کربوکسیلیک اسید است که مرکز کایرال دارد [1]. سالانه دهها هزارتن از این اسید در سرتاسر جهان مصرف می‌شود [2]. به طوری که در حدود 70٪ از کل لاکتیک اسید تولید شده در جهان، در صنایع غذایی و برای تولید ماست و پنیر استفاده می‌شود. هم چنین لاکتیک اسید به عنوان ماده اولیه برای تولید ترکیب‌های کوچک مانند پروپیلن گلیکول و درشت مولکول‌ها مانند پلیمر آکریلیک و پلی لاکتیک اسید به کار برده می‌شود [3]. پلی لاکتیک اسید مانند لاکتیک اسید یک پلیمر زیست تخریب پذیر بوده و از این رو دوستدار محیط زیست است [4].

تراکم کلایزن - اشمیت پرکاربردترین واکنش‌ها در سنتز انواع ترکیب‌های آلی و مشتقات آنهاست که به عنوان فلاوون‌ها، فلاوونوئیدها، چالکون‌ها، طعم دهنده‌ها، افزودنی‌های غذایی، آنتی اکسیدانها، رنگدانه‌ها و حشره کش‌ها کاربرد دارند [5].

$\alpha$ ،  $\alpha'$  - بیس آریلیدین و آلکیلیدین سیکلو آلکانون‌ها یکی از فرآورده‌های واکنش تراکم آلدولی متقاطع سیکلو آلکانون‌ها با آلدئیدهاست که در حضور اسید پروتون دار [6]، انواع بازها [7] و کمپلکس‌های یون‌های فلزی گوناگون [8] مانند روی، نیکل، منگنز، کبالت و مس تهیه می‌شوند. هر چند این واکنش‌ها بازده کمی دارند و مواد جانبی دیگری تولید می‌کنند. به همین دلیل روش‌های جدیدتری برای سنتز این مواد ارائه شده است که شامل کاتالیزگرهایی مانند ایتربیم تریفلات، ساماریم بدید، ایندیم کلرید، روتنیم کلرید هستند [9].

هم چنین، چالکون‌های دیگر فرآورده‌های واکنش تراکم کلایزن - اشمیت هستند که از تراکم کتون‌های متیل دار با آلدئیدها به دست می‌آیند. این مواد گستره وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی مانند ضد تب، ضد التهاب، ضد سرطان و آنتی هیستامین را نشان می‌دهند [10]. پژوهش بر روی سنتز این

(t, 4H), 1.71 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 190.2, 159.1, 136.5, 134.4, 132.2, 128.9, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.4, 70.0, 28.5, 22.9 ppm.  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, Dept):  $\delta$  = 136.4, 132.2, 128.6, 128.1, 127.4, 114.7, 70.0, 28.4, 22.9 ppm.

### 2,6-Bis(3-chlorobenzylidene)cyclohexanone

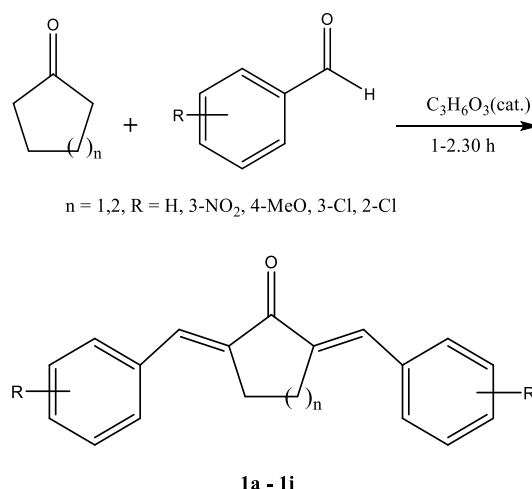
(1d): Yellow plates, IR (KBr): 1664, 1604, 1552, 1244, 825  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.70 (s, 2H), 7.42–7.25 (m, 8H), 2.89 (t, 4H), 1.80 (m, 2H) ppm.

جدول 1: نتایج واکنش کلایزن اشمیت سیکلوهگزانون و سیکلو پنتانون با آلدهیدهای آروماتیک

ردیف	R	n	فرآورده	بازده، %	نقطه ذوب <sup>13</sup> ، درجه سلسیوس
1	H	1	1a	91	89-187
2	3-Cl	1	1b	90	76-175
3	4-MeO	1	1c	92	12-211
4	H	2	1d	91	18-117
5	3-Cl	2	1e	91	5-104
6	4-MeO	2	1f	90	16-214
7	2-Cl	2	1g	92	4-102
8	3-NO <sub>2</sub>	2	1h	91	88-187
9	4-PhO	2	1i	90	94-193

بنزلیدن سیکلوهگزانون، مخلوط واکنش با 20 میلی لیتر محلول رقیق سدیم هیدروکسید کوئینچ شد و جداسازی با حلال دی کلرومتان انجام شد. با تبخیر حلال در دستگاه روتاروی، فرآورده به دست آمد که باتبلور مجدد آن در حلال اتانول، ترکیب 6،2- بنزلیدن سیکلوهگزانون با بازده 91 درصد به دست آمد.

از آنجایی که افزایش درصد مولی کاتالیزگر بر روی زمان واکنش و بازده آن تاثیر قابل توجهی نداشت، واکنش سایر آلدهیدهای استخلافدار با سیکلوهگزانون و سیکلوپنتانون در شرایط مشابه بررسی و انجام شد (شکل 1).



شکل 1. واکنش تراکم آلدولی متقاطع

همان طور که در جدول مشاهده می شود، آلدهیدهای آروماتیک با گروه‌های الکترون کشنده و الکترون دهنده با سیکلوهگزان و سیکلو پنتانون واکنش داده و  $\alpha$ ،  $\alpha'$ - بیس آریلیدین سیکلو پنتانون و سیکلوهگزانون های نشان داده شده با راندمان های خوب و بالا سنتز شدند (جدول 1). همه فرآورده ها با مقایسه نقطه ذوب آنها با مقادیر گزارش شده مقایسه و داده های طیف سنجی تایید شدند. داده های طیفی دو تا از ترکیب ها به شرح زیر است:

### 2,6-Bis(4-benzyloxybenzylidene)

**Cyclohexanone (1a):** Light green needles, IR (KBr): 1660, 1600, 1559, 1250, 831  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7.77–7.27 (m, 18 H), 7.02 (d, J = 10 Hz, 2H), 5.12 (s, 4H), 2.93

### نتیجه گیری

در این پژوهش نشان داده شد که تراکم آلدولی متقاطع می‌تواند در حضور لاکتیک اسید و در شرایط بدون حلال کاتالیز شود. لاکتیک اسید یک ترکیب آلی زیست تخریب پذیر است و از این رو دوستدار محیط زیست است. روش معرفی شده یک روش موثر برای تولید بیس آریلیدین سیکلوآلکانها و چالکونها بوده و اثرات تخریبی زیست محیطی کم تری نسبت به سایر روش‌های موجود دارد. تاثیر این اسید بر روی واکنش‌های دیگر در دست بررسی است.

### سپاسگزاری

پژوهشگر از دانشگاه فرهنگیان به دلیل تامین مواد شیمیایی و از سازمان پژوهش و برنامه ریزی آموزشی به واسطه حمایت در انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌کند.

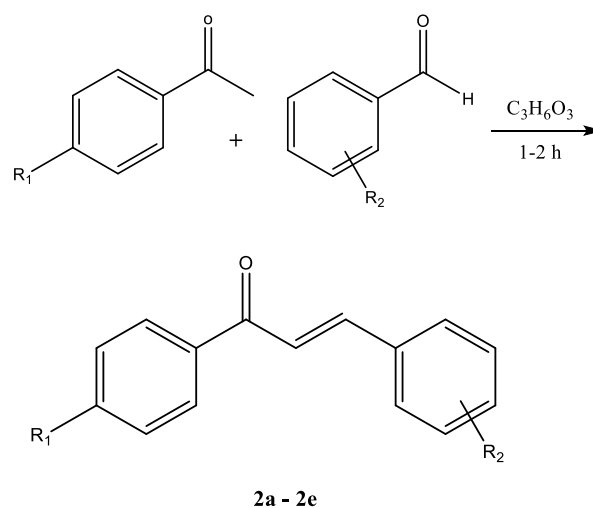
### منابع

- [1] Martinez, F. A. C.; Balciunas, E. M.; Salgado, J. M.; González, J. M. D.; Converti, A.; Oliveira, R. P. S., Lactic acid properties, applications and production, A review. *Trends in Food Science & Technology*. **2013**, 30, 70.
- [2] a) John, R. P.; Nampoothiri, K. M.; Pandey, A., Fermentative production of lactic acid from biomass: an overview on process developments and future perspectives, *Applied Microbiology and Biotechnology*. **2007**, 74, 524. b) John, R. P.; Sukumaran, R.; Nampoothiri, K. M.; Pandey, A., Statistical optimization of simultaneous saccharification and l (+)-lactic acid fermentation from cassava bagasse using mixed culture of lactobacilli by response surface methodology, *Biochemical Engineering Journal*. **2007**, 36, 262. c) Iqbal, M. M.; Edreder, E. A.; Emtir, M., Significant thermal energy reduction in lactic acid production process, *Applied Energy*. **2012**, 89, 74.
- [3] San-Martín, M.; Pazos, C.; Coca, J., Reactive extraction of lactic acid with alamine 336 in the presence of salts and lactose,

در ادامه واکنش استوفنون و 4-کلرواستوفنون با بنزآلدهیدهای استخلافدار در شرایط ذکر شده بررسی شد. این واکنش‌ها نیز در حضور 5٪ مولی از کاتالیزگر پیش رفتند و فراورده‌های مربوطه با راندمان‌های خوبی به دست آمدند (شکل 2 و جدول 2).

جدول 2: نتایج واکنش استوفنون و 4-کلرواستوفنون با بنزآلدهیدهای استخلافدار

ردیف	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	فراورده	بازده ، %	نقطه ذوب <sup>12</sup> ، درجه سلسیوس
1	H	H	2a	91	89-187
2	H	4-Cl	2b	90	76-175
3	Cl	H	2c	92	12-211
4	Cl	4-Cl	2d	92	18-117
5	Cl	4- MeO	2e	91	5-104



شکل 3. واکنش استوفنون‌ها با بنزآلدهیدهای استخلافدار

- prodrug of isoliquiritigenin, *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 879. b) Israf, D. A.; Khaizurin, T. A.; Syahida, A.; Lajis, N. H.; Khozirah, S., Cardamonin inhibits COX and iNOS expression via inhibition of p65NF- $\kappa$ B nuclear translocation and I $\kappa$ -B phosphorylation in RAW 264.7 macrophage cells, *Mol. Immunol.* **2007**, 44, 673.
- [11] Jioui, I.; Dânoun, K.; Solhy, A., Modified fluorapatite as highly efficient catalyst for the synthesis of chalcones via Claisen-Schmidt condensation reaction, *Journal of Industrial & Engineering Chemistry.* **2016**, .
- [12] a) Bigdeli, M. A.; Mahdavinia, G. H.; Jafari, S.; Hazarkhani, H., Wet 2,4,6-trichloro[1,3,5]-triazine (TCT) an efficient catalyst for synthesis of  $\alpha, \alpha'$ -bis(substituted-benzylidene) cycloalkanones under solvent-free conditions, *Catal. Commun.* **2007**, 8, 2229. b) Hazarkhani, H.; Kumar, P.; Kondiram, K. S. and Gadwal, I. M. Sh., Highly selective claisen–schmidt condensation catalyzed by silica chloride under solvent-free reaction conditions, *Synth. Commun.* **2010**, 2887–2896.
- [13] a) Iranpoor, N.; Kazemi, F., RuCl<sub>3</sub> catalyses aldol condensation of aldehydes and ketones, *Tetrahedron.* **1998**, 54, 9475. b) Bao, W.; Zhang, Y.; Ying, T., A facile route to synthesize  $\alpha, \alpha'$ -bis(substituted-benzylidene) cycloalkanones promoted by SmI<sub>3</sub>, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 503. c) Wang, L.; Sheng, J.; Tian, H.; Han, J.; Fan, Z.; Qian, C., A convenient synthesis of  $\alpha, \alpha'$ -bis(substitutedbenzylidene)cycloalkanones catalyzed by Yb(OTf)<sub>3</sub> under solvent-free conditions, *Synthesis.* **2004**, 3060. d) Deng, G.; Ren, T., Indium trichloride catalyzes aldol condensations of aldehydes and ketones, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2995.
- Journal of Chemical Technology and Biotechnology.* **1992**, 54, 1.
- [4] Bowmer, C. T.; Hoofman, R. N.; Hanstveit, A. O.; Venderbosch, P. W. M.; van der Hoeven, N., The ecotoxicity and the biodegradability of lactic acid, alkyl lactate esters and lactate salts, *Chemosphere.* **1998**, 37, 1317.
- [5] a) Kshatriya, R.; Jejurkar, V. P.; Saha, S., Recent advances in the synthetic methodologies of flavones, *Tetrahedron.* **2018**, 74, 811. b) Shah, D. N.; Parikh, S. K.; Shah, N. M., Synthesis of Flavone- and Flavonol-6-carboxylic Acid and Related Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2223.
- [6] Dhar, D. N. The Chemistry of Chalcones and Related Compounds, John Wiley & Sons: New York, **1981**.
- [7] a) M. Zheng, L. Wang, J. Shao, Q. Zhong, A Facile Synthesis of  $\alpha, \alpha'$ -bis(Substituted Benzylidene) cycloalkanones Catalyzed by bis(p-ethoxyphenyl) telluroxide(bmpto) Under Microwave Irradiation, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 351-4. b) Huitric, A. C.; Kumler, W. D., The dipole moments, spectra, and structure of some new 2-phenyl-2-benzyl-2-(p-halobenzylidene)- and 2,6-bis-(p-halobenzylidene)-cyclohexanones, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 614.
- [8] Irie, K.; Watanabe, K., Aldol Condensations with Metal(II) Complex Catalysts, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1366–1371.
- [9] a) Iranpoor, N.; Kazemi, F., RuCl<sub>3</sub> catalyses aldol condensation of aldehydes and ketones, *Tetrahedron.* **1998**, 54, 9475. b) Bao, W.; Zhang, Y.; Ying, T., A facile route to synthesize  $\alpha, \alpha'$ -bis(substituted-benzylidene) cycloalkanones promoted by SmI<sub>3</sub>, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 503. c) Wang, L.; Sheng, J.; Tian, H.; Han, J.; Fan, Z., Qian, C. A convenient synthesis of  $\alpha, \alpha'$ -bis(substitutedbenzylidene)cycloalkanones catalyzed by Yb(OTf)<sub>3</sub> under solvent-free conditions, *Synthesis.* **2004**, 18, 3060. d) Deng, G.; Ren, T., Indium trichloride catalyzes aldol condensations of aldehydes and ketones, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2995.
- [10] a) Boyapelly, K.; Bonin, M. A., Traboulsi, Cloutier, H. A.; Phaneuf, S. C.; Fortin, D.; Cantin, A. M.; Richter, M. V.; Marsault, E., Synthesis and characterization of a phosphate