



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور اهواز

دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد در رشته شیمی دارویی

عنوان :

سنتز آزمایشگاهی و امکانسنجی طرح نیمه صنعتی سنتز فنیتروتیون به روش های کلاسیک و

شیمی سبز

نگارنده:

ملیکا جوانی

استاد راهنما:

دکتر امان اله زارعی احمدی

استاد مشاور:

دکتر سید جعفر سقائزاد

شماره ثبت پایان نامه: (شماره ثبت در دانشکده)

تاریخ تصویب پایان نامه: روز/ماه/سال

تاریخ دفاع پایان نامه: [مثال: اردیبهشت ۱۳۹۹]

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور اهواز

دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد در رشته شیمی دارویی

عنوان :

سنتز آزمایشگاهی و امکانسنجی طرح نیمه صنعتی سنتز فنیتروتیون به روش های کلاسیک و

شیمی سبز

نگارنده :

ملیکا جوانی

استاد راهنما :

دکتر امان اله زارعی احمدی

استاد مشاور :

دکتر سید جعفر سقائزاد

شماره ثبت پایان نامه: (شماره ثبت در دانشکده)

تاریخ تصویب پایان نامه: روز/ماه/سال

تاریخ دفاع پایان نامه: [مثال: اردیبهشت ۱۳۹۹]

هزینه این پایان نامه از محل اعتبار طرح تحقیقاتی مصوب شماره N-۹۹۱۴ تأمین شده است و کلیه حقوق این پایان نامه برای معاونت توسعه پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز محفوظ است.

صورتجلسه دفاع اسکن شود

فرم اصالت اسکن شود

تقدیمی (اختیاری)

سپاسگزاری (اختیاری)

سنتز آزمایشگاهی و امکان‌سنجی طرح نیمه صنعتی سنتز فنیتروتیون به روش های

کلاسیک و شیمی سبز

چکیده

مقدمه: آفت‌کش فنیتروتیون ترکیبی از خانواده ارگانوفسفره هاست که برای کنترل طیف وسیعی از آفات از جمله سن غلات استفاده می‌شود. تکنیکال فنیتروتیون در لیست اولویتهای اعلام شده توسط دفتر توسعه فناوری وزارت بهداشت بوده و طبق اعلام سازمان حفظ نباتات و معاونت بازرگانی وزارت جهاد کشاورزی هر ساله در حدود ۴۵۰ هزار لیتر سم فرموله شده فنیتروتیون وارد کشور میشود. از طرفی، صرفاً اقتصادی بودن تولید یک محصول کافی نبوده و زیست سازگار بودن روشها و ترکیبات کاربردی، از دیگر ابعاد مهمی هستند که در کنار توجیه اقتصادی محصول در نظر گرفته میشود.

روش کار: در این طرح، مسیر تولید تکنیکال فنیتروتیون با استفاده از روش‌های شیمی سبز با هدف تولید با متدهای زیست سازگارتر، مقرون بصره تر، سریع تر و با راندمان بالاتر انجام گرفت. مراحل مختلف سنتز با جایگزینی مایع یونی، حلالهای ایمن تر، شرایط بدون حلال و استفاده از امواج اولتراسونیک جهت پیشبرد واکنش انجام شدند. در نهایت محصول واکنش با استفاده از تکنیک **FT-IR**، اندازه‌گیری نقطه ذوب و سایر آزمون‌های منطبق بر استاندارد های **WHO** و **FAO** شناسایی و تایید گردید.

نتایج: در پروسه تولید تکنیکال فنیتروتیون از مرحله **N-1**، مسیر سبزی طراحی و اجرا گردید. در این مسیر، مایع یونی تری‌اتیل‌آمونیم نیترات از فرآورده جانبی یکی از مسیرهای سنتز، تولید شده و تا ۵ مرتبه بازیابی و بعنوان حلال بکار رفت. فریک نیترات به عنوان عامل نیتروکننده غیراسیدی و جهت پیشبرد واکنش، از امواج اولتراسونیک استفاده شد.

نتیجه‌گیری: در نهایت به منظور سنتز فنیتروتیون ۲ روش سبز، سودمند و عملی را توسعه یافت که چندین مزیت را فراهم می‌کرد؛ افزایش راندمان واکنش، افزایش سرعت، تقویت قدرت انتخاب‌پذیری واکنش و کاهش محصولات جانبی، کاهش مصرف حلال‌ها و ترکیبات شیمیایی و فراهم آوردن امکان بازیابی مایع یونی

واژگان کلیدی: تکنیکال فنیتروتیون، شیمی سبز، مایع یونی، امواج اولتراسونیک

فهرست مطالب

فصل اول: کلیات و پیشینه تحقیق.....	۱
الف: کلیات پژوهش.....	۲
الف-۱: مقدمه.....	۲
ب: بیان مسئله.....	۷
ب-۱: آفت کش‌ها.....	۷
ب-۱-۱: آفت کش‌های آرگانوفسفره.....	۸
ب-۲: معرفی ترکیب فنیتروتیون.....	۹
ب-۲-۱: مکانیسم فنیتروتیون.....	۱۲
ب-۲-۲: کاربرد فنیتروتیون.....	۱۴
ب-۲-۳: متابولیسم فنیتروتیون.....	۱۵
ب-۲-۴: عوارض و سمیت فنیتروتیون.....	۱۷
ب-۳: سنتز فنیتروتیون.....	۱۹
ب-۳-۱: مسیر سنتز فنیتروتیون به روش کلاسیک.....	۱۹
ب-۳-۲: مسیر سنتز فنیتروتیون به روش شیمی سبز.....	۲۰
ب-۴: معرفی شیمی سبز.....	۲۰

ب-۴-۱: اصول دوازده گانه شیمی سبز..... ۲۱

ب-۵: مطالعات امکان سنجی طرح نیمه صنعتی..... ۲۶

ج: پیشینه پژوهش..... ۲۷

ج-۱: بررسی پیشینه فارسی..... ۲۷

ج-۲: بررسی پیشینه خارجی..... ۲۷

ج-۳: جمع بندی پیشینه..... ۳۱

د: اهداف و فرضیات..... ۳۲

د-۱: اهداف اصلی پژوهش..... ۳۲

د-۲: اهداف ویژه پژوهش..... ۳۲

ه: فرضیات یا سوالات پژوهش..... ۳۲

فصل دوم: مواد و روش کار..... ۳۴

الف: جامعه مورد مطالعه، نمونه گیری و طرح پژوهش..... ۳۵

ب: مکان و زمان انجام مطالعه..... ۳۵

ج: روش کار..... ۳۵

ج-۱: سنتز سبز متا-تولوئیدین از ۳-نیتروبنزالدهید با حلال ایمن..... ۳۵

ج-۲: تهیه کاتالیزور سلولز سولفوریک اسید (CSA)..... ۳۶

- ج-۳: سنتز سبز ۳-یدوتولوئن از متا- تولوئیدین در شرایط بدون حلال..... ۳۷
- ج-۴: سنتز سبز متا-کرزول از ۳-یدوتولوئن با حلال ایمن..... ۳۸
- ج-۵: تهیه مایع یونی اتیل آمونیوم نترات..... ۳۸
- ج-۶: سنتز سبز ۳-متیل ۴-نیتروفنول از متا-کرزول به روش اولتراسونیک..... ۳۹
- ج-۷: سنتز O و O- دی متیل کلروتیوفسفات ۴۰
- ج-۸: سنتز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر ۳-متیل ۴-نیتروفنول ۴۱
- ج-۹: تهیه مایع یونی تری اتیل آمونیوم نترات با استفاده از نترات نقره..... ۴۲
- ج-۱۰: تهیه مایع یونی تری اتیل آمونیوم نترات با استفاده از نترات سدیم..... ۴۲
- ج-۱۱: سنتز ۳-متیل ۴-نیتروفنول از متا-کرزول با مایع یونی تری اتیل آمونیوم نترات ۴۳
- ج-۱۲: بازیابی مایع یونی تری اتیل آمونیوم نترات ۴۴
- ج-۱۳: سنتز کلاسیک فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر متا-کرزول..... ۴۵
- ج-۱۴: سنتز سبز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر متا-کرزول..... ۴۶
- د: ابزار جمع آوری اطلاعات..... ۴۸
- ه. مواد مورد استفاده..... ۴۸
- و. متغیر های پژوهش..... ۴۹
- ز. تجزیه و تحلیل اطلاعات ۵۱

ح. رعایت مسائل اخلاقی ۵۱

فصل سوم: نتایج ۵۲

الف: مقدمه ۵۳

ب: یافته های پروژه ۵۴

ب-۱: تایید ترکیب متا- تولوئیدین سنتز شده طبق اصول شیمی سبز ۵۵

ب-۲: تایید ترکیب ۳- یدوتولوئن سنتز شده طبق اصول شیمی سبز ۵۶

ب-۳: تایید ترکیب متا- کرزول سنتز شده طبق اصول شیمی سبز ۵۷

ب-۴: تایید ترکیب ۳-متیل-۴-نیتروفنول سنتز شده طبق اصول شیمی سبز ۵۸

ب-۵: تایید ترکیب فمنیروتیون سنتز شده ۵۹

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری ۶۰

الف: مقدمه ۶۱

ب: بحث ۶۲

ب-۱: ارزیابی و شرح کلی سنتز سبز ترکیب متا-تولوئیدین ۶۲

ب-۲: ارزیابی و شرح کلی سنتز سبز ترکیب ۳-یدوتولوئن ۶۵

ب-۳: ارزیابی و شرح کلی سنتز سبز ترکیب متا-کرزول ۶۷

ب-۴: ارزیابی و شرح کلی سنتز سبز ترکیب ۳-متیل-۴-نیتروفنول ۶۸

ب-۵: ارزیابی و شرح کلی سنتز ترکیب فنیترونیون.....۷۲

ج: نتیجه گیری.....۷۵

فصل پنجم: فهرست منابع.....۷۷

فهرست جداول

- جدول ۱-۲: دستگاه‌های مورد استفاده در انجام پروژه..... ۴۸
- جدول ۲-۲: مواد شیمیایی و وسایل مورد استفاده در انجام پروژه..... ۴۹
- جدول ۳-۲: متغیرهای مورد نظر در پژوهش حاضر..... ۵۱
- جدول ۱-۳: ترکیبات سنتز شده در پروژه حاضر..... ۵۴
- جدول ۱-۴: سنتز متا-تولوئیدین در شرایط مختلف کلاسیک و شیمی سبز..... ۶۴
- جدول ۲-۴: سنتز ۳-یدوتولوئن در شرایط مختلف کلاسیک و شیمی سبز..... ۶۶
- جدول ۳-۴: سنتز متا-کرزول در شرایط مختلف کلاسیک و شیمی سبز..... ۶۷
- جدول ۴-۴: سنتز نیتراسیون متا-کرزول در شرایط مختلف کلاسیک و شیمی سبز..... ۷۰
- جدول ۵-۴: سنتز فنیتروتیون در شرایط مختلف کلاسیک و شیمی سبز..... ۷۴

فهرست نمودارها

نمودار ۱-۲: بازیابی مایع یونی تری اتیل آمونیوم نیترات..... ۴۴

فهرست تصاویر

- شکل ۱-۱: ساختار شیمیایی فنیتروتیون..... ۱۰
- شکل ۲-۱: ساختار شیمیایی فنیتروکسون..... ۱۱
- شکل ۳-۱: ساختار شیمیایی استیل کولین..... ۱۲
- شکل ۴-۱: اسید آمینه هیستیدین..... ۱۳
- شکل ۵-۱: اسید آمینه سرین..... ۱۳
- شکل ۶-۱: مکانیسم عمل آنزیم استیل کولین استراز..... ۱۳
- شکل ۷-۱: مکانیسم عمل مهارکننده‌های استیل کولین استراز..... ۱۴
- شکل ۸-۱: متابولیسم فنیتروتیون..... ۱۶
- شکل ۹-۱: سنتز فنیتروتیون از مرحله (N-5) به روش کلاسیک..... ۱۹
- شکل ۱۰-۱: سنتز فنیتروتیون از مرحله (N-5) به روش شیمی سبز..... ۲۰
- شکل ۱۱-۱: اقتصاد اتمی (افزایش بهره‌وری اتم)..... ۲۲
- شکل ۱۲-۱: مسیر کلاسیک سنتز فنیتروتیون..... ۲۸
- شکل ۱۳-۱: نیتراسیون بنزالدهید در حضور مایع یونی EAN و Tf_2O ۲۸
- شکل ۱۴-۱: نیتراسیون نفتالن در حضور مایع یونی CAN و $[C_2mim][OTf]$ ۲۸
- شکل ۱۵-۱: احیای وولف-کیشنر با استفاده از انرژی خورشیدی..... ۲۹

- شکل ۱-۱۶: یددار کردن متا- تولوئیدین با استفاده از کاتالیزور CSA.....۲۹
- شکل ۱-۱۷: سنتز کینولئین با استفاده از کاتالیزور CSA.....۲۹
- شکل ۱-۱۸: نیتراسیون متا-کرزول در حضور EAN، فریک نیترات و امواج اولتراسونیک.....۳۰
- شکل ۲-۱: شمای واکنش سنتز سبز متا- تولوئیدین.....۳۶
- شکل ۲-۲: شمای واکنش تهیه کاتالیزور CSA.....۳۷
- شکل ۲-۳: شمای واکنش سنتز سبز ۳-یدوتولوئن.....۳۸
- شکل ۲-۴: شمای واکنش سنتز سبز متا-کرزول.....۳۸
- شکل ۲-۵: شمای واکنش تهیه مایع یونی اتیل آمونیوم نیترات.....۳۹
- شکل ۲-۶: شمای واکنش سنتز سبز ۳- متیل ۴- نیتروفنول با استفاده از EAN.....۴۰
- شکل ۲-۷: شمای واکنش سنتز O و O-دی متیل کلرو تیوفسفات.....۴۰
- شکل ۲-۸: شمای واکنش سنتز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر ۳-متیل-۴-نیتروفنول.....۴۱
- شکل ۲-۹: شمای واکنش تهیه مایع یونی تری اتیل آمونیوم نیترات با استفاده از نقره نیترات.....۴۲
- شکل ۲-۱۰: شمای واکنش تهیه مایع یونی تری اتیل آمونیوم نیترات با استفاده از سدیم نیترات.....۴۳
- شکل ۲-۱۱: شمای واکنش سنتز سبز ۳- متیل ۴- نیتروفنول با استفاده از TEAN.....۴۴
- شکل ۲-۱۲: دیاگرام سنتز سبز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر ۳-متیل ۴-نیتروفنول.....۴۵
- شکل ۲-۱۳: شمای واکنش سنتز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر متا-کرزول.....۴۶

- شکل ۲-۱۴: شمای واکنش سنتز سبز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر متا-کرزول.....۴۷
- شکل ۲-۱۵: دیاگرام سنتز سبز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر متا-کرزول.....۴۷
- شکل ۳-۱: طیف IR ترکیب متا- تولوئیدین.....۵۵
- شکل ۳-۲: طیف IR ترکیب متا- یدوتولوئن.....۵۶
- شکل ۳-۳: طیف IR ترکیب متا- کرزول.....۵۷
- شکل ۳-۴: طیف IR ترکیب ۳-متیل-۴-نیتروفنول.....۵۸
- شکل ۳-۵: طیف IR ترکیب فنیتروتیون.....۵۹
- شکل ۴-۱: مکانیسم تشکیل محصولات جانبی الکی و اسیدی.....۶۴
- شکل ۴-۲: مکانیسم تشکیل فرآورده های آزینی.....۶۵
- شکل ۴-۳: تشکیل پیوند هیدروژنی مایع یونی تری اتیل آمونیوم نیترات۷۱

فصل اول

کلیات و پیشینه تحقیق

الف. کلیات پژوهش

الف-۱. مقدمه

پس از پایان جنگ جهانی دوم و در سال های ۱۹۵۰ تا ۲۰۰۰ میلادی جمعیت جهان دارای شیب قابل توجهی در رشد جمعیت شد؛ در این راستا و با توجه به نیاز مبرم نیاز انسان به محصولات کشاورزی، با هدف افزایش کیفیت و ایمنی غذا و نیز کنترل آفات مداوم در محیط زیست تلاش‌هایی در روند افزایش تولید به کار گرفته شد. تا جایی که در چند دهه اخیر، ترکیبات شیمیایی با هدف افزایش عملکرد محصولات کشاورزی و محافظت از آن‌ها در برابر آفات معرفی شدند (۱)

همچنین در تمامی ادوار، کشورها و جوامع بشری به دنبال رفع نیازهای کشاورزی و امنیت غذایی خود بوده‌اند، تا کمترین آسیب را از رهگذر تحریم‌ها و جنگ‌ها متحمل شوند. چه بسا تا جای ممکن بتوانند از راه فروش مازاد محصولات کشاورزی و همین‌طور سموم و آفت‌کش‌های مرتبط، کسب درآمد کنند و از طریق ثروتمندتر کردن کشور خود در مجامع بین‌المللی، تاثیر گذارتر باشند.

صنعت کشاورزی همیشه به عنوان یکی از مهم‌ترین ارکان صنعتی کشورها به شمار می‌رود و از آنجا که این صنعت ارتباط مستقیم با خوراک افراد دارد، تصمیماتی که در این زمینه گرفته می‌شود، بسیار حائز اهمیت است. پس از جنگ جهانی دوم با رشد سریع جمعیت، علم کشاورزی در راستای افزایش تولید و حفاظت از محصولات خود، ملزم به استفاده از سموم دفع آفات شد (۲).

خسارات کمی و کیفی ناشی از آفات و بیماری‌ها، علاوه بر کاهش درآمد کشاورزان، باعث کاهش سطح تولیدات کشاورزی و محدودیت دسترسی به این محصولات در جامعه و نهایتاً باعث به خطر افتادن امنیت غذایی کشور می‌شود لذا محافظت از گیاهان در مقابل آفات، بیماری‌ها و علف‌های هرز، امری ضروری در صنعت کشاورزی محسوب می‌شود.

از طرفی پیشرفت سریع علم و فناوری در نیمه دوم قرن بیستم، منجر به توسعه اقتصادی قابل توجه و افزایش استانداردهای سطح زندگی در بخش‌های مختلف جهان شده است. در عین حال، چنین توسعه اقتصادی، جهان را با چالش‌های بسیاری مواجه کرده است و موجب تخریب قابل توجهی در محیط زیست از جمله تغییرات واضح آب و هوایی و انباشته شدن آلاینده‌ها در تمام نقاط کره زمین گشته است (۳). لذا با توجه به فشاری که بشر به این سیاره وارد ساخته، در حال حاضر، کشورها نیاز به محققین و پژوهشگرانی جهت توسعه و اجرای شیوه‌های نوین دارند تا بتوانند به سهم خود، با به حداقل رساندن مشکلات زیست محیطی و صنایع شیمیایی نگرشی نو در جهت ساختن زندگی ایمن‌تر ایجاد کنند (۴).

امروزه دیگر شیمی انحصاراً علمی برای فهم و ادراک بهتر پدیده‌های پیرامون و طبیعت نیست؛ بلکه یک علم خلاق و تولیدکننده است که مواد و اجسامی با ارزش افزوده بالا ایجاد می‌کند. بسیاری از ابداعات، اختراعات و آفرینش‌های علمی فناوری به دنبال توسعه در سنتزهای شیمیایی صورت گرفته است که تاثیر شگرفی بر زندگی و تمدن بشری گذاشته‌اند؛ به طوری که جنبه علمی اکثر این موارد بر اساس اصول شیمیایی و فیزیکی استوار گردیده است. از طرفی علی‌رغم وجود نقش حیاتی علم شیمی در پیدایش تجدد، خطرات زیادی نیز از جانب محصولات و فرآیندهای شیمیایی سلامت انسان و محیط زیست را تهدید می‌کند (۵).

سموم شیمیایی و آفت‌کش‌های کشاورزی از جمله مواد شیمیایی باارزشی هستند که طی فرآیندهای شیمیایی و در کارخانجات شیمیایی تولید می‌شوند. اما برخی از این فرآیندهای شیمیایی که برای ساخت آن‌ها استفاده می‌شوند به محیط زیست و سلامت انسان‌ها صدمه وارد می‌کنند (۵).

آلودگی‌های زیست محیطی و سهم واکنش‌های شیمیایی و شیمی‌دان‌ها در این معضل، شیمی‌دانان را بر آن ساخت تا به دنبال طراحی روش‌هایی با کمترین مقدار آلودگی باشند. با توجه به این مطلب، این یک واقعیت اجتناب ناپذیر است که نسل بعدی شیمی‌دانان در دنیای متفاوتی از نسل‌های قبلی زندگی کرده (۲) و با به کارگیری ایده‌های نوین، نقش خود را در این مهم، ایفا خواهند کرد.

فرآیندهای شیمیایی طراحی شده، باید از لحاظ علمی و تئوری مورد قبول و در عرصه زندگی، عملی و کارآمد باشند. شایان توجه است، امروزه دیگر اقتصادی و مقرون به صرفه بودن یک روش برای یک شیمی‌دان کافی نیست؛ بلکه قابلیت بازیافت مواد اولیه و زیست سازگار بودن روش‌ها و بی‌خطر بودن محصولات، از دیگر ابعاد مهمی هستند که یک شیمی‌دان باید در کنار توجیه اقتصادی فرآیند در نظر بگیرد که تمامی این فاکتورها در شیمی سبز تعریف می‌گردند. در شیمی سبز تلاش بر آن است که آلودگی از طریق جلوگیری از ایجاد آن، کاهش یابد. بنابراین یک شیمی‌دان آگاه با اطلاع کافی از خطرات احتمالی یک ماده شیمیایی برای سلامتی انسان و محیط زیست، یک فرآیند شیمیایی را طراحی می‌کند (۵).

شیمی سبز مظهر دو جزء اصلی است؛ در وهله نخست به مشکل استفاده کارآمد از مواد خام و حذف همزمان زباله می‌پردازد و دوم با مسائل بهداشتی، ایمنی و زیست محیطی مرتبط با تولید، استفاده و دفع یا استفاده مجدد از مواد شیمیایی سروکار دارد؛ به تعریف دیگر، شیمی سبز یکی از اساسی‌ترین و قدرتمندترین ابزارهای مورد استفاده در مسیر پایداری و مجموعه‌ای از اصول و روش‌ها با هدف کاهش استفاده و تولید مواد خطرناک در فرآیندهای شیمیایی متناسب با اهداف سه گانه محیط زیست پایدار، اقتصاد پایدار و جامعه پایدار است (۶).

طبق اعلام سازمان حفظ نباتات و معاونت بازرگانی وزارت جهاد کشاورزی، سالانه ۲۵ تا ۳۰ هزار تن سم کشاورزی در کشور به مصرف می‌رسد؛ نظر به این مطلب، استفاده صحیح از سموم و آفت‌کش‌های شیمیایی و غیرشیمیایی برای کنترل عوامل خسارت‌زای تولید، از وظایف غیر قابل تفکیک مدیریت بخش کشاورزی است که سازمان حفظ نباتات به عنوان آخرین عامل مدیریت خسارات بخش کشاورزی، بر آن متمرکز است.

اهمیت این موضوع در شرایط کنونی ناشی از تحریم‌های همه‌جانبه در کشورما، به مراتب مهم‌تر و حیاتی‌تر است؛ چرا که بیش از ۹۰٪ سموم مصرفی در کشور وارداتی است که طبق آمار سال‌های گذشته، ۲۵٪ از این مقدار واردات مربوط به سم آماده مصرف و ۷۵٪ آن مربوط به سم تکنیکال (ماده موثره) است.

اعلام نیاز تکنیکال آفت کش فنیتروتیون در لیست اولویت های اعلام شده توسط دفتر توسعه فناوری وزارت بهداشت اظهار گردیده است و بر اساس اظهار معاونت دفتر آفت کش ها سازمان حفظ نباتات، میزان واردات در خصوص آفت کش فنیتروتیون، هر ساله در حدود ۴۵۰ هزار لیتر سم فرموله شده می باشد؛ که با وجود تحریمها و مسائل ارزی با تلاش و صدور مجوز واردات سموم، از سوی سازمان حفظ نباتات و همکاری معاونت بازرگانی وزارت جهاد کشاورزی این میزان سم وارد کشور شده است.

از آنجایی که خودکفایی و توسعه تولید فرآورده های کشاورزی داخلی از اهداف کشورمان می باشد، بالطبع استاندارد کردن تحقیق و تولید صنعتی تکنیکال فنیتروتیون، نقش بسزایی در جهت رشد و شکوفایی این صنعت و قدرتمندتر و بالنده تر شدن میهنمان خواهد داشت. لذا بومی سازی این مهم، از اهمیت ویژه ای برخوردار است و هیچ وظیفه ای به این اندازه، به ویژه در جوامع در حال توسعه، در تحکیم ارزش های آن جامعه، انتقال دانش و تکنولوژی و افزایش توان تولیدی آن، نقش اساسی ندارد (۴).

از طرفی، در عصر حاضر صرفا اقتصادی و مقرون بصرفه بودن تولید یک محصول کافی نبوده و زیست سازگار بودن روشها و بی خطر بودن ترکیبات کاربردی، از دیگر ابعاد مهمی هستند که در کنار توجیه پذیری اقتصادی محصول در نظر گرفته میشود. از اینرو، در علم شیمی انقلاب سبزی شکل گرفت که از آن با عنوان "شیمی سبز" یاد شده و تمام مفاهیم اساسی شیمی، از جمله استوکیومتری، اسیدها و بازها، آنتالپی، سرعت واکنشها و... را پوشش می دهد (۴). شیمی سبز شامل روشی برای سنتز، پردازش و استفاده از فرآورده های جانبی شیمیایی است تا تهدیدهای سلامتی و محیط زیست را کاهش دهد (۶)؛ جنبه دیگر این تعریف نیز، در کاربرد و تولید نهفته است که علی رغم تمرکز روی مواد نامطلوب یک فرآیند، به تمام مواد شرکت کننده در آن فرآیند و چرخه تولید تمامی فرآورده های شیمیایی متمرکز است (۴)

شیمی سبز برای رسیدن به اهدافی مانند فرآیندهای تمیزتر، فرآورده‌هایی ایمن‌تر و افزایش استفاده از منابع تجدیدپذیر به جای منابع فسیلی پیشنهاد شد (۳) و در جهت کاهش تعداد مراحل فرآیندها، افزایش بازده انرژی، افزایش راندمان یا بازده فرآیندهای شیمیایی و استفاده از مواد اولیه کم‌خطر پای به عرصه تولیدات نهاد (۵).

استفاده گسترده از دستاوردهای شیمی سبز، ما را قادر خواهد ساخت تا تعادلی میان جامعه، اقتصاد و محیط‌زیست برقرار سازیم. برنامه شیمی سبز باید با طراحی و استفاده از روش‌هایی که مواد خام طبیعی به طور اختصاصی پردازش می‌شوند، استفاده منطقی از منابع انرژی، حذف زباله‌های گازی، مایع و جامد و نیز معرفی فرآورده‌های ایمن برای انسان، به پایداری منجر شود (۶).

در اوایل دهه ۹۰ شیمی سبز معادل با اصطلاح شیمی پایدار به کار می‌رفت؛ اما برخی از مقالاتی که به‌تازگی منتشر شده است، شیمی سبز به عنوان مسیری جهت ارائه ابزار علمی برای شیمی پایدار توصیف شده است؛ به عبارتی، شیمی پایدار توسعه بخش شیمی سبز شناخته شد تا ملاحظات اجتماعی، اقتصادی و زیست‌محیطی را نیز در بر بگیرد (۳). در این راستا، طی فرآیندی تحت عنوان "توسعه پایدار" برنامه‌ها و سیاست‌های توسعه اجرا شده و توازن میان منافع اقتصادی، اجتماعی و زیست‌محیطی برقرار می‌شود (۶). واقعیت‌های امروز جهان، حاکی از آن است که کشورها نمی‌توانند بدون توجه به مسائل توسعه پایدار به حیات سالم و بهینه خود ادامه دهند. کشور ما نیز از این قاعده مستثنی نیست؛ به همین دلیل تلاش‌های زیادی در چند دهه اخیر و در سطح بین‌المللی برای حرکت به سمت توسعه پایدار و مقابله با چالش‌های موجود و پیش رو انجام شده و این اقدامات همچنان ادامه دارند (۶).

لذا در این پروژه برآن شدیم تا با بهره‌گیری از روش‌های سبز، با ایجاد کمترین مشکلات زیست محیطی و صنعتی با هدف بومی سازی و گسترش تولید ترکیبی در زمره آفت‌کش‌ها و البته توسعه دانش شیمیایی گام برداریم. امید که این پروژه، فرصتی خواهد بود تا بتوانیم به تجزیه و تحلیل فرآیندهای

شیمیایی پرداخته و به کسب قدرت قضاوت در رابطه با انتخاب مواد اولیه، نوع واکنش‌ها، افزایش بهره‌وری و حفاظت از محیط زیست نائل شویم.

ب. بیان مسئله

پس از پایان جنگ جهانی دوم و در سال‌های ۱۹۵۰ تا ۲۰۰۰ میلادی جمعیت جهان دارای شیب قابل توجهی در رشد جمعیت شد؛ در این راستا و با توجه به نیاز مبرم نیاز انسان به محصولات کشاورزی، با هدف افزایش کیفیت و ایمنی غذا و نیز کنترل آفات مداوم در محیط زیست تلاش‌هایی در روند افزایش تولید به کار گرفته شد. تا جایی که در چند دهه اخیر، ترکیبات شیمیایی با هدف افزایش عملکرد محصولات کشاورزی و محافظت از آن‌ها در برابر آفات معرفی شدند (۱).

ب-۱. آفت‌کش‌ها:

همان‌طور که اشاره شد، افزایش جمعیت و محدودیت افزایش سطح اراضی قابل کشت، کشاورزان را ناچار به استفاده از نهاده‌های کشاورزی، به ویژه سموم شیمیایی جهت افزایش عملکرد نمود (۷).

هر موجودی که باعث بیماری‌های گیاهی شود، تحت عنوان "آفت" تعریف می‌شود. سموم دفع آفات، هر ماده یا مخلوطی از موادی هستند که به منظور جلوگیری، تخریب، دفع یا کاهش هرگونه آفت در نظر گرفته می‌شوند؛ به عبارتی سموم کشاورزی و آفت‌کش‌ها آن دسته از مواد شیمیایی هستند که توسط کشاورزان برای جلوگیری از تأثیر آفات بر رشد و بهره‌وری محصولات کشاورزی استفاده شده (۸) و بر اساس ارگانسیم مورد نظر، شامل انواع مختلفی اعم از حشره‌کش‌ها، کنه‌کش‌ها، نماتدکش‌ها، قارچ‌کش‌ها، موش-کش‌ها و... می‌باشند (۹، ۱۰).

تاریخچه استفاده از آفت‌کش‌ها به صدها سال پیش باز می‌گردد. در گذشته، برای مبارزه با آفات گیاهی از عناصری چون سولفور، آرسنیک، جیوه، سرب و... استفاده می‌شد؛ تا جایی که در اوایل قرن

هجدهم میلادی، نیکوتین سولفات استخراج شده از برگ گیاه تنباکو، توانست جایگزین عناصر سمی یاد شده گردد.

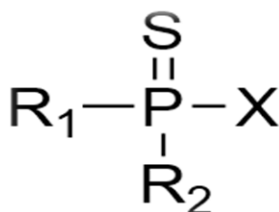
به دنبال پیشرفت تکنولوژی، مسیر هموارتری جهت ورود ترکیبات آلی به حیطه کشاورزی شکل گرفت؛ در بدو ورود، ترکیبات آلی حاوی اتم کلر (CI) تحت عنوان "ارگانوکلرین‌ها" روی کار آمدند که از طریق تماسی برای انسان کم خطر بودند؛ اما خطر مهم آن‌ها بر اساس تجمع زیستی آن‌ها شناخته شد. از این جهت که وارد زنجیره غذایی شده و به واسطه انحلال و ذخیره آن‌ها در بافت چربی و در مقابل حلالیت بسیار کم آن‌ها در محیط آبی، دفع مشکلی داشته و به راحتی از طبیعت خارج نمی‌شدند و در اکوسیستم باقی می‌ماندند؛ به عبارتی می‌توان گفت که ارگانوکلرین‌ها متابولیسم آهسته‌ای داشتند.

مهم‌ترین آفت‌کش مربوط این دسته، ترکیب معروف DDT بود که به دلیل هزینه تولید بسیار پایین و اثرات خوبی که روی آفات می‌گذاشت در سطح جهانی مورد توجه قرار گرفت؛ اما به تدریج و با آشکار شدن اثرات مخرب زیست محیطی حاصل از آن، به تدریج از سال ۱۹۷۲ میلادی در مناطق مختلف ممنوع شد تا جایی که امروزه به طور کامل از دسترس خارج شده است (۸، ۹، ۱۱، ۱۲).

ب-۱-۱. آفت‌کش‌های ارگانوفسفره

معمول‌ترین سموم دفع آفات در عصر حاضر، ترکیبات ارگانوفسفره هستند که با افزایش محدودیت ارگانوکلرین‌ها روی کار آمدند و با بررسی‌های آزمایشگاهی انجام شده، مورد پذیرش جهانی قرار گرفتند

که ترکیب کلی آن‌ها به صورت زیر معرفی می‌گردد (۱۳).



X= a good leaving group (e.g. thiomalate, p-nitrophenyl)

R₁ & R₂ = straight alkoxy

1- Organochlorine

2- [2,2-bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane]

این ترکیبات فسفردار در مقایسه با ترکیبات ارگانوکلرین ۳ مزیت داشتند؛

۱ - قدرت اثر بالاتر

۲ - ایجاد سمیت کمتر روی ارگان‌های غیر هدف

۳ - دگرگونی زیستی سریع‌تر (۱۴)

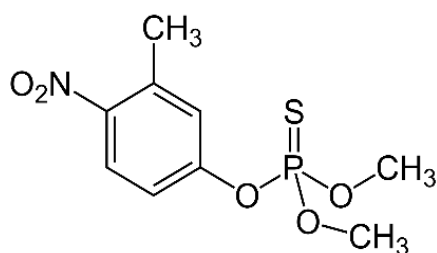
همین موضوع هم سبب شد تا خیلی سریع مورد توجه قرار بگیرند و یکی از گروه‌های مهم حشره-کش‌ها هستند که در بسیاری از کاربردهای زراعی، جایگزین ارگانوکلرین‌های ارزان قیمت شده‌اند.

آفت‌کش‌های ارگانوفسفره تحت شرایط آب و هوایی معتدل کمترین دوام را در خاک دارند؛ طول عمر کوتاه آن‌ها در خاک که ناشی از تجزیه شیمیایی و بیولوژیکی است، باعث شد تا مشکل انباشتگی که در سایر آفت‌کش‌ها وجود داشت، از بین برود. در واقع این ترکیبات تمایل زیادی برای جذب شدن در خاک دارند؛ اما به دلیل حلالیت بیشتر در آب نسبت به ارگانوکلرین‌ها، تحرک آن‌ها پس از استعمال در خاک محدود می‌شود. بنابراین انتظار می‌رود، مقادیر این آفت‌کش‌ها که به دنبال کاربرد زراعی در محیط آبی شسته می‌شوند، در مقایسه با ارگانوکلرین‌ها کمتر باشد. بنابراین میزان باقی‌مانده آفت‌کش‌های فسفردار معمولاً کم است و در خاک‌های معدنی انباشته نمی‌شوند. البته ناگفته نماند که سرعت هیدرولیز این ترکیبات تا حد زیادی به گروه‌های عاملی متصل به اتم فسفر بستگی دارد؛ هرچه گروه‌های متصل به اتم فسفر (X) در ساختار کلی این ترکیبات، الکترون‌کشنده‌تر باشد یا زنجیره‌های کربنی (R_1, R_2) کوتاه‌تری به آن متصل شده باشد، عمل هیدرولیز با سرعت کمتری انجام خواهد شد. (۹)

ب-۲. معرفی ترکیب فنیتروتیون

فنیتروتیون با نام آیوپاک O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphorothioate یک آفت‌کش

شناخته شده از خانواده ارگانوفسفره‌هاست (۱۵).

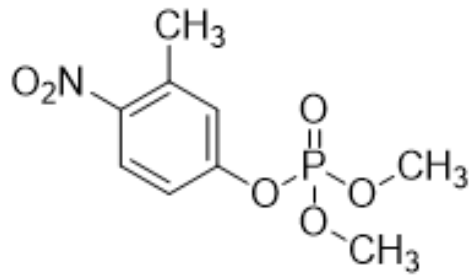


شکل ۱-۱. ساختار فنیتروتیون

این ترکیب به عنوان مشتق آلکیل از ترکیب متیلپاراتیون (ترکیب شناخته شده از خانواده ارگانوفسفره) معرفی شد؛ با این تفاوت که در موقعیت ۳ نسبت به اتم O حاوی گروه متیل بوده و به واسطه همین گروه، LD₅₀ (یعنی مقداری از ترکیب که ۵۰٪ از نمونه‌های مورد آزمایش را از بین می‌برد) آن از ۴ mg/kg bw (۱۶) به ۱۷۲۰-۱۷۰۰ mg/kg bw (۱۷) افزایش یافته و طبیعتاً به همان نسبت، سمیت و اثرات جانبی حاصل از آن روی جانداران به طور چشمگیری کاهش می‌یابد (۱۸).

در خصوص خواص فیزیکوشیمیایی فنیتروتیون، می‌توان اشاره داشت که این ترکیب، نسبت به سایر ترکیبات ارگانوفسفره، در آب کم محلول‌تر است (30 mg/kg) اما در حلال‌های آلی به خوبی حل می‌شود. همچنین در آب مقطر و محیط اسیدی بسیار پایدار و در شرایط قلیایی به راحتی هیدرولیز می‌گردد و نیز در برابر نور خورشید و پرتو UV ناپایدار بوده و تجزیه (فتولیز) می‌شود (۱۹).

در ابتدا، به واسطه وجود گروه تیوفسفریل (P=S) در ساختار فنیتروتیون و الکترون‌گاتیوی کم S، انتظار می‌رفت که قدرت اثر کمی داشته باشد؛ ولی مطالعات انجام شده در سطح *in-vivo* عکس آن را اثبات کرد؛ چرا که فنیتروتیون در بدن آفات با دخالت آنزیم‌های مونواکسیژنازی CYP₄₅₀ اکسید شده و به فرم اکسون تبدیل می‌شود. بنابراین "فنیتروتیون اکسون" یا اصطلاحاً "فنیتروکسون" محصول اکسیداسیون فنیتروتیون خواهد بود که به واسطه داشتن گروه فسفریل (P=O) قطبیت و قدرت اثر بیشتری اعمال کرده و موجب مرگ آن‌ها می‌شود (۲۰، ۲۱).



شکل ۱-۲. ساختار فنیتروکسون

سم فنیتروتیون در بازار با نام تجاری Sumithion و در فرمولاسیون‌های مختلفی عرضه می‌شود که مطرح‌ترین آن‌ها در ایران شامل فرم‌های امولسیون، گرانولی و میکروکپسولی می‌باشد. فرم امولسیون (EC 50%) پرکاربردترین آن‌هاست که توزیع بهتری نسبت به سایر فرمولاسیون‌ها دارد (۲۰) به علاوه این مزیت که، فرم امولسیونی در فصول گرم هم علیه سن‌های زیان‌آور غلات و پسته و ملخ غلات قابل استفاده است (۲۲).

در رابطه با فرمولاسیون گرانولی می‌توان گفت، شکفته شدن گرانول‌ها و آزاد شدن ماده موثره آفت-کش به رطوبت مناسبی در خاک نیاز دارد که این رطوبت در اوایل فصل بهار تامین می‌گردد؛ لذا فرمولاسیون گرانولی (G 5%) گزینه مناسبی در سمپاشی فصل بهار خواهد بود. همچنین به دلیل عدم امکان بادبردگی سم گرانولی، امکان انجام عملیات سمپاشی هوایی، جهت توزیع بهتر و ایمنی بیشتر، با این فرمولاسیون حاصل می‌گردد. لازم به ذکر است که فرمولاسیون گرانولی و امولسیونی از نظر تلفات روی سن مادر، اثرات مشابهی را ایجاد می‌کنند؛ اما از نظر زیست محیطی، تلفات حشرات مفید گرده افشان، زنبورها و کفشدوزک‌ها در روش گرانول‌پاشی نزدیک به صفر است.

چنانچه میزان بارندگی ۳۰ میلی‌متر در کمتر از ۲۴ ساعت پس از سمپاشی رخ دهد، میزان کارایی سم به صفر می‌رسد. فرمولاسیون میکروکپسولی به خاطر دوام بیشتر در محیط و مقاوم بودن به شست و شوی ناشی از بارندگی، می‌تواند فرمولاسیون مناسبی برای کنترل سن مادر در مناطق پربارش باشد؛ که البته این ادعا مصداقی برای تجمع بیشتر آن‌ها روی محصولات و ایجاد خطر برای اکوسیستم نخواهد بود.

به کارگیری نامناسب هرکدام از این فرمولاسیون‌ها باعث ترسیب و تجمع سموم روی محصولات می‌شود و برای محیط ایجاد خطر می‌کند. از این رو میزان توزیع آن‌ها بین محصولات، با کنترل جدی همراه خواهد بود. نظر به این مطلب، سمپاشی امولسیون‌ها و میکروکپسول‌ها توسط سمپاش پشتی موتوری مهپاش (اتمایزر) و دانه (گرانول) پاشی به صورت دستی یا هوایی صورت می‌گیرد (۲۲).

ب-۲-۱. مکانیسم فنیتروتیون

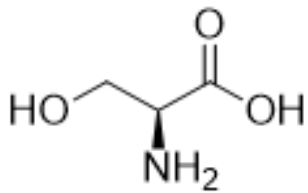
ترکیب فنیتروتیون یک نوروکسیکننت است و با فعال کردن فسفریلاسیون، آنزیم استیل‌کولین استراز را مهار می‌کند؛ از آنجایی که وجود این آنزیم در بدن مهره‌داران و بی‌مهرگان، در هیدرولیز کردن ناقل عصبی استیل‌کولین نقش دارد، بنابراین با مهار آن مقدار استیل‌کولین افزایش یافته و موجب اختلال در عملکردهای عصبی و عضلانی خواهد شد (۱۴).

در راستای توضیح مکانیسم عمل این آفت‌کش، باید یادآور شد که استیل‌کولین، یک ناقل عصبی در سیستم عصبی اتونوم است که بخش عمده آن در پاراسمپاتیک (کولینرژیک) فعالیت می‌کند و پس از قرار گرفتن استیل‌کولین روی گیرنده و اعمال اثر خود، اثر آن توسط آنزیم "استیل‌کولین‌استراز" خاتمه پیدا می‌کند (۱۳).

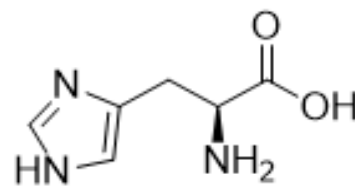


شکل ۱-۳. ساختار استیل‌کولین

با توجه به ساختار استیل‌کولین بدیهی است که آنزیم هیدرولیزکننده آن یعنی استیل‌کولین‌استراز، دارای دو سایت فعال آنیونی و استراتیک باشد. لذا هر ترکیب مهارکننده این آنزیم می‌بایست در یکی از این جایگاه‌ها قرار بگیرد (۱۳). در سایت استراتیک آنزیم استیل‌کولین‌استراز، اسیدآمینو هابی چون "هیستیدین" و "سرین" وجود دارند که مکانیسم مهاری را پیش می‌برند.

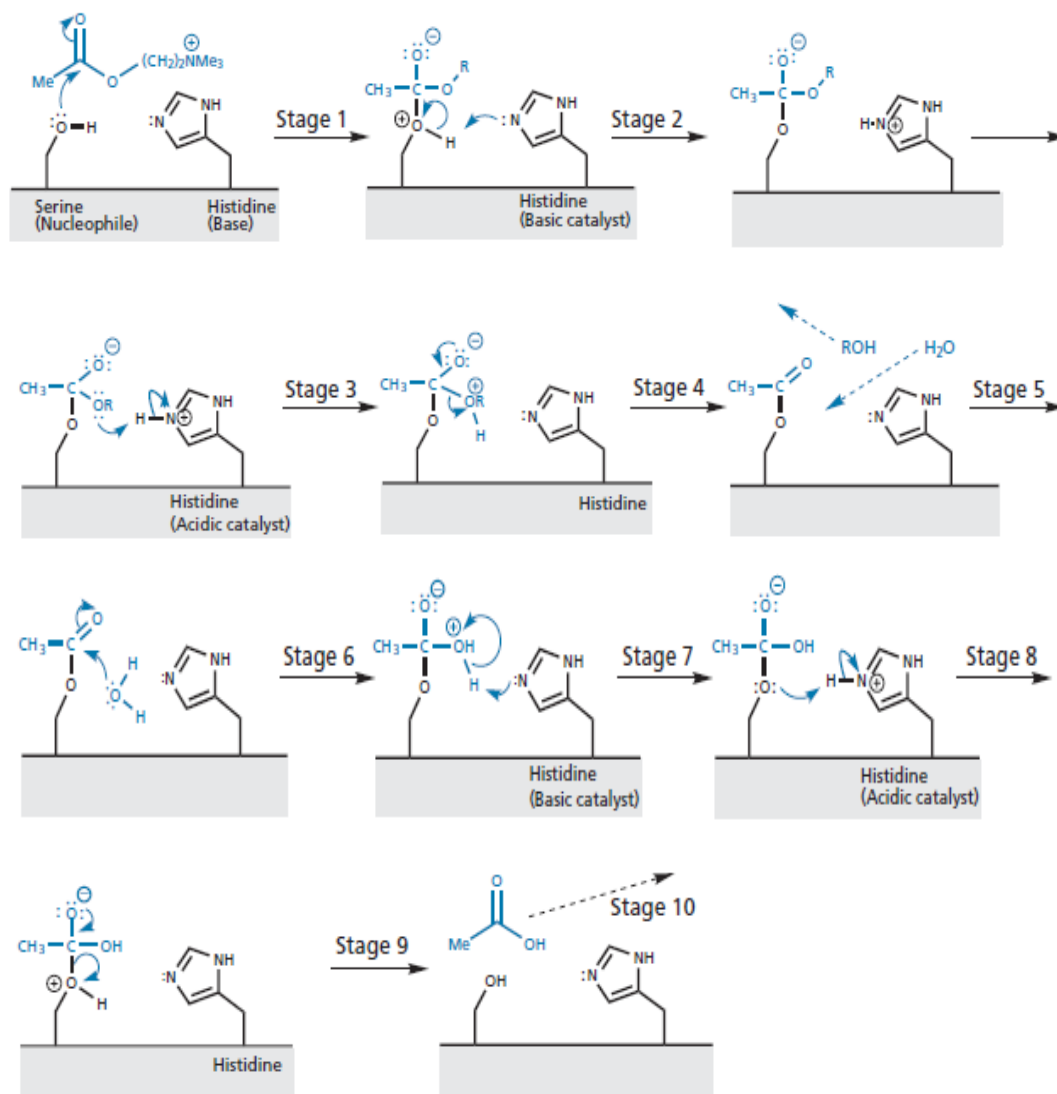


شکل ۱-۵. اسید آمینه سرین



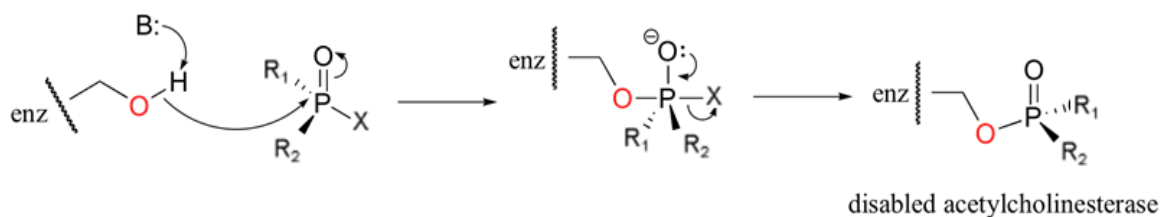
شکل ۱-۴. اسید آمینه هیستیدین

از آن جایی که اسید آمینه هیستیدین به واسطه داشتن گروه ایمیدازول در ساختار خود، خصلت بازی دارد؛ لذا به محض قرار گرفتن استیل کولین در جایگاه فعال، آنزیم فعال می‌شود و مکانیسم مهاری مطابق تصویر شماره (۱-۶) انجام می‌شود (۲۳).



شکل ۱-۶. مکانیسم عمل آنزیم استیل کولین استراز

آفت‌کش‌ها وقتی وارد بدن آفات می‌شوند در معرض اکسیداسیون قرار گرفته و به فرم فعال فنیتروکسون تبدیل می‌شوند و در این حالت، به عنوان مهارکننده‌های آنزیم استیل‌کولین‌استراز به صورت رقابتی در جایگاه فعال آنزیم قرار می‌گیرند. در این ترکیبات، وجود گروه‌های آلکوکسی الکترون‌کشنده در مجاورت P، موجبات افزایش خاصیت الکتروفیلی اتم P را فراهم می‌آورند. لذا زوج الکترون اتم O در اسیدآمین سرین به دلیل الکتروفیلیسسته بالاتر در این ترکیبات، به P حمله می‌کند و مطابق تصویر زیر، آنزیم مذکور غیرفعال می‌شود (۲۳).



شکل ۱-۷. مکانسیم عمل مهارکننده‌های استیل‌کولین‌استراز

همانطور که قبلاً نیز اشاره شد، فنیتروتیون به واسطه گروه تیوفسفریل (P=S) و ۳ گروه OR متصل به آن، آب‌گریز است (۲۴) و بنابراین خاصیت، روی ساختار لیپیدی غشاء سلول مورد نظر تجمع می‌یابد و موجب اختلال در خواص فیزیکوشیمیایی سلول می‌شود. اختلالی که توسط این آفت‌کش‌ها ایجاد می‌شود، بستگی به میزان کلسترول موجود در غشاء دارد؛ به طوری که هر چه مقدار کلسترول در سلول ارگانسیم هدف بیشتر باشد، تجمع این ترکیب روی غشاء سلول کمتر و بنابراین اثر آفت‌کش کم‌رنگ خواهد شد (۲۵). مطابق بررسی‌ها، اثر حاصل از فنیتروتیون وابسته به دوز می‌باشد، یعنی اثر مهاری آن با تغییر دوز، تغییر خواهد کرد؛ که البته مقدار آن برای انواع آفات متفاوت خواهد بود (۱۴).

ب-۲-۲. کاربرد فنیتروتیون

سم فنیتروتیون نخستین بار در سال ۱۹۵۹ برای کنترل آفات کشاورزی نظیر مگس، پشه و سوسک مورد استفاده قرار گرفت (۱۵) و همین‌طور در اواسط دهه ۷۰ میلادی، در استرالیا برای کنترل ملخ‌ها به کار گرفته شد تا جایی که امروزه یکی از مقرون به صرفه‌ترین سموم شیمیایی مورد استفاده در کشاورزی

محسوب می‌شود (۱۴) و در طیف عظیمی از محصولات کشاورزی اعم از برنج، غلات، میوه و سبزیجات، پنبه، توتون و ... استفاده می‌شود؛ اما به صورت عمده در مبارزه با "سن گندم" به کار گرفته می‌شود.

سن گندم آفت بزرگ غلات من جمله گندم و جو است. این نوع آفت، زمستان را به صورت یک حشره بالغ (سن مادر)، در مزارع گندم به سر می‌برد که اصطلاحاً به آن مناطق زمستان گذران می‌گویند؛ اما در اواخر زمستان و اوایل بهار با افزایش دما، سن مادر از مناطق زمستان گذران مهاجرت کرده و دوره تخم‌ریزی خود را آغاز می‌کند. سم فنیتروتیون برای سن‌های بالغ زمستان گذران به طور موثرتری عمل می‌کند و اثر بسزایی از خود به جای می‌گذارد (۲۰) اما به کارگیری آن‌ها برای کنترل پوره‌های سن گندم (نوزاد نارس سن گندم را پوره می‌گویند که درون تخم است و به محض بالغ شدن از طریق ایجاد دریچه‌ای دایره شکل از آن خارج می‌شود) نیازمند شرایط ویژه آب و هوایی و انتخاب زمان مناسب است (۲۲). میزان مصرف فنیتروتیون برای این نوع آفت، در حدود ۸۰۰-۱۰۰۰ میلی لیتر برای هر هکتار است.

ب-۲-۳. متابولیسم فنیتروتیون

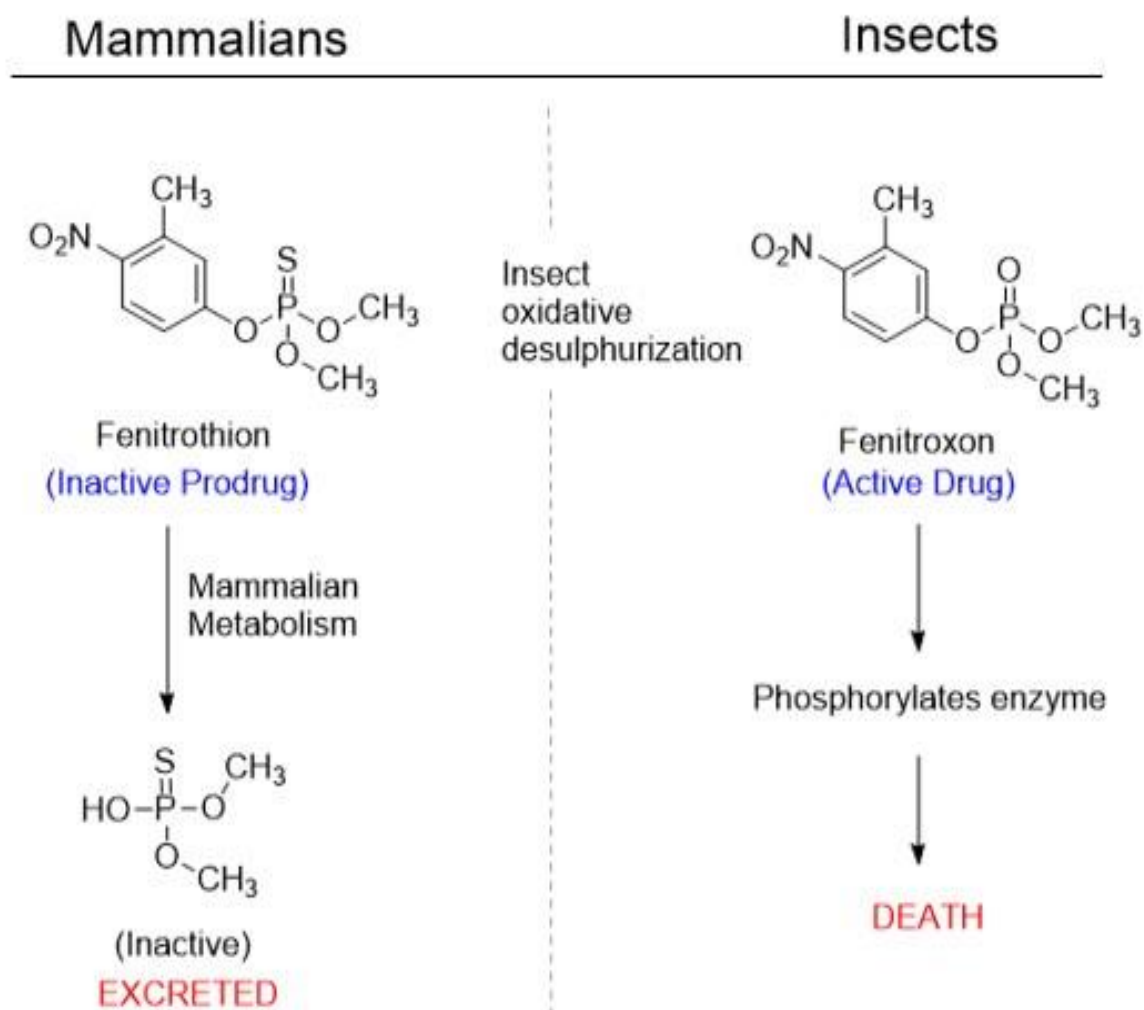
متابولیسم یا دگرگونی زیستی نوعی تغییر شیمیایی است که به کمک آنزیم‌های بدن موجود زنده، روی یک ترکیب شیمیایی انجام می‌شود. این فرآیند در عمده حشره‌کش‌ها در قالب متابولیسم یا کومتابولیسم (نوعی تغییر شیمیایی که در حضور منبع کربنی دوم انجام می‌شود و به عبارتی، تغییر شیمیایی ترکیب وابسته به حضور یک ترکیب ثانویه است) صورت می‌گیرد و شامل تغییراتی چون اکسیداسیون، احیا، هیدرولیز و مزدوج شدن با سایر ترکیبات است که اغلب توسط آنزیم‌های خود محصول انجام می‌شود.

(۱۲)

1- Eurygaster integriceps put.

2- Biotransformation

درک متابولیسم آفت‌کش‌ها در گیاهان و میکروارگانیسم‌ها یک کلید اصلی توسعه ایمن و کارآمد است؛ چرا که متابولیسم انتخابی سموم دفع آفات در گونه‌های غیرهدف (گیاهان زراعی و جانوران) و حساسیت آن‌ها در گونه‌های هدف (علف‌های هرز، حشرات و آفات بیماری‌زا)، اساس کنترل آفات شیمیایی است (۱۲). مسیر متابولیسمی فنیتروتیون نیز به عنوان یک آفت‌کش رایج در خانواده ارگانوفسفره‌ها، در بدن گونه‌های هدف و البته غیرهدف مورد بررسی قرار می‌گیرد که مسیر آن در ارگانیسم‌های غیرهدف، احتمالاً مراحل بیشتر و چه بسا سریع‌تری خواهد داشت و همین موضوع سمیت کمتری را برای آن رقم می‌زند؛ (۱۲، ۲۴) در ادامه مسیر عمده متابولیسمی که برای فنیتروتیون در نظر گرفته شده، نمایش داده شده است (۲۳).



شکل ۱-۸. متابولیسم فنیتروتیون

ترکیب "۳-متیل-۴-نیتروفنول" در ساختار فنیتروتیون که پایدارترین بخش آن است، در فرآیند متابولیسم به عنوان گروه ترک‌شونده آزاد می‌شود (۲۴) و طی انجام چندین پروسه در بدن، وارد چرخه کربس^۱ خواهد شد (۲۶). سایر متابولیت‌های حاصل از این ترکیب که در بدن انسان و سایر پستانداران شناسایی شده‌اند، شامل؛ "آمینوفنیتروتیون" و همچنین "S-متیل فنیتروتیون" می‌باشند (متابولیت اول تنها در بدن جانوران تشکیل می‌شود و وجود آن در بدن انسان مشاهده نشده‌است) که وارد چرخه دفع می‌شوند (۲۷).

شایان توجه است که در این میان، طبیعتاً بخش مهمی از آفت‌کش نیز به گیاهان و خاک می‌رسد. تجزیه و تخریب این ترکیبات در گیاهان به عهده آنزیم‌های گیاهی و در خاک، بر عهده میکروارگانیسم‌های موجود در خاک است و از طریق متابولیسم و نیز فرآیندی تحت عنوان کومتابولیسم انجام می‌پذیرد. (۱۲). فرآیندهای متابولیسم و کومتابولیسم آفت‌کش‌ها در گیاهان، به کمک آنزیم‌های هیدرولیتیک، اکسیدوردوکتازها و ترانسفرازها صورت می‌گیرد. این فرآیندها در میکروارگانیسم‌ها با تبدیل ترکیبات سمی به H_2O ، CO_2 ، نیتروژن معدنی و سایر ترکیبات غیرآلی به پایان می‌رسند که از آن به عنوان "معدنی شدن" یا اصطلاحاً *Mineralization* یاد می‌شود. فرآیند مذکور عمدتاً مختص باکتری‌ها و قارچ‌های موجود در خاک است و به ندرت در گیاهان دیده می‌شود (۱۲).

در صورت بروز هر گونه اختلال در متابولیسم و تجزیه و تخریب این آفت‌کش‌ها، سمیت حاصل از آن‌ها نمود پیدا می‌کند که در ادامه به بررسی این عوارض می‌پردازیم.

ب-۲-۴. عوارض و سمیت فنیتروتیون

1- TCA cycle

در کنار مزایای سموم دفع آفات از جهت افزایش تولید و کیفیت کشاورزی، با این حال، بخشی از آن‌ها در محیط طبیعی با موفقیت تخریب نمی‌شوند و بقایای سموم در کالاهای غذایی، آب و خاک نمود پیدا کرده و بسیاری از مشکلات زیست محیطی و ایمنی مواد غذایی را ایجاد می‌کنند (۲۸).

در این خصوص، ترکیب فنیتروتیون که بطور گسترده در کشاورزی استفاده می‌شود نیز، از این قاعده مستثنی نبوده و به موازات آن می‌تواند اثرات نامطلوبی روی ارگانسیم‌های غیرهدف برجای بگذارد. اثرات سوء این ترکیب، برخلاف ارگانوکلرین‌ها به صورت تماسی ظاهر می‌شود؛ بنابراین تماس بیش از حد با این ترکیب می‌تواند برای انسان مضر واقع شود. حداکثر مقدار مجاز تماس روزانه آن ۰,۰۰۵ میلی‌گرم سم بر کیلوگرم وزن بدن است و در صورت تماس با بیشتر از این مقدار دوز، علائم مسمومیت حاصل از آن پدیدار می‌شود. نقطه NOAEL (مقدار دوزی که هیچگونه اثر قابل مشاهده‌ای ایجاد نمی‌کند) در منحنی دوز- پاسخ، به مقدار ۰,۵ میلی‌گرم سم بر کیلوگرم وزن بدن در نظر گرفته شده است که البته با توجه به مدت زمان مواجهه با سم متغیر خواهد بود (۱۹).

از آنجایی که مکانیسم سمیت ترکیبات ارگانوفسفره، مهار آنزیم استیل کولین استراز است؛ لذا در صورت ایجاد مسمومیت، مقدار زیادی از این آنزیم غیرفعال می‌شود که در این حالت، استیل کولین در سیستم عصبی تجمع یافته و به تبع تحریکات عصبی ادامه می‌یابد (۲۹). از علائم بالینی مسمومیت با آفت‌کش‌های ارگانوفسفره از جمله فنیتروتیون می‌توان به سردرد، تاری دید، گرفتگی عضلات و ضعف ماهیچه‌ای، ریزش اشک، ترشح بزاق، رعشه، تنگی نفس و بی‌اختیاری ادرار اشاره کرد (۲۹). همچنین این ترکیب باعث اختلال در رشد جنین و کاهش گردش خون می‌شود (۲) لازم به ذکر است، بر اساس شواهد موجود، در مسمومیت با فنیتروتیون، هیچگونه اثر جهش‌زایی و سرطان‌زایی مشاهده نشده است (۲۹).

1- No Observed Adverse Effect Level

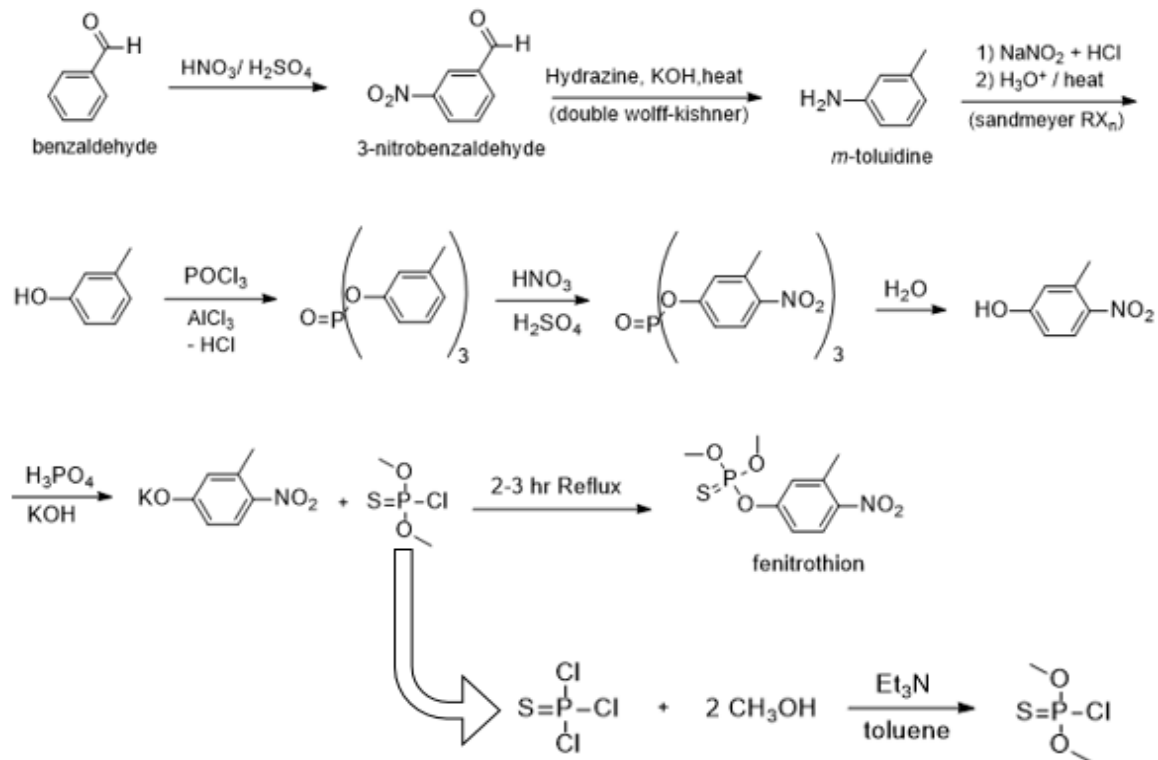
2- Exposure

ب-۳. سنتز فنیتروتیون

سنتز فنیتروتیون در مقیاس آزمایشگاهی و بالاتر به روش کلاسیک قابل انجام بوده و مسیر واکنش آن با استفاده از نشان‌دار کردن کربن کنترل و اثبات گردیده است؛ همچنین در راستای اهداف حفاظت زیست‌محیطی مسیر سنتزی به روش شیمی سبز برای آن طراحی شده است که در ادامه به بررسی هر یک از آن‌ها پرداخته می‌شود.

ب-۳-۱. مسیر سنتز فنیتروتیون به روش کلاسیک

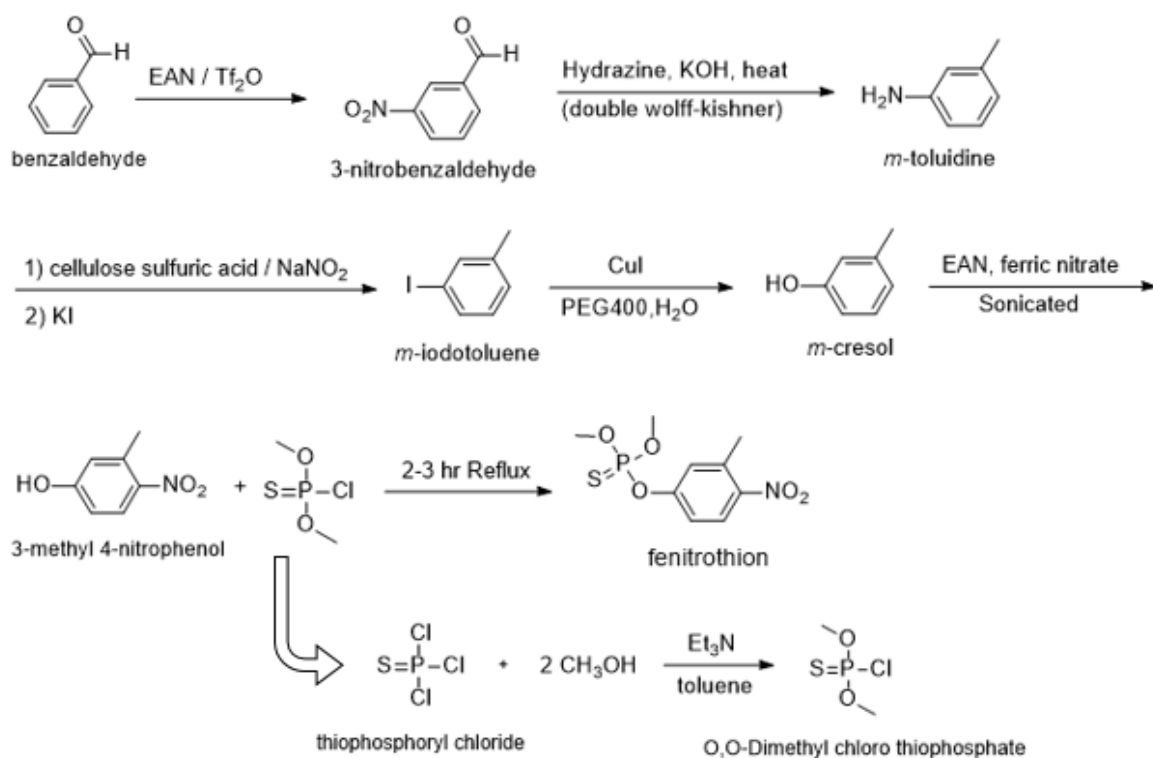
روش کلاسیک سنتز فنیتروتیون، از مسیر زیر (شکل ۹-۱) پیروی می‌کند که طی انجام آن، مایعی به رنگ قهوه‌ای مایل به زرد ایجاد خواهد شد (۳۰، ۳۱).



شکل ۹-۱. سنتز فنیتروتیون به روش کلاسیک

ب-۳-۲. مسیر سنتز فنیتروتیون به روش شیمی سبز

شیمی جدید، در دنیای متفاوت از شیمی کلاسیک با تغییر و تحولی مطابق اصول شیمی سبز فرآیندها را بهینه می‌کنند و عمده هدف آن‌ها توجه به مسایل زیست محیطی است. سنتز فنیتروتیون به روش شیمی سبز نیز در چندین مرحله واکنش سبز طراحی شده است که به شرح زیر خلاصه می‌گردد (شکل ۱-۱۰).



شکل ۱-۱۰. سنتز فنیتروتیون به روش شیمی سبز

ب-۴. معرفی شیمی سبز

با توجه به افزایش آلودگی‌های زیست‌محیطی و نیاز به تغییر در رویکرد سنتز و تجدید در پروسه تولید ترکیبات شیمیایی، تحولی در علم شیمی ایجاد شد که از آن به عنوان "شیمی سبز" یاد می‌کنند. شیمی سبز عبارت است از طراحی، توسعه و به‌کارگیری فرآیندها و محصولات برای کاهش یا حذف موادی

که برای انسان یا محیط‌زیست خطرناک هستند (۵) و به عبارتی شیمی سبز راهی بود برای بحث درباره خطر و پیشگیری از آلودگی و معرفی خطرات ذاتی مواد به جای چگونگی و شرایط کاربرد آن‌ها (۴).

به طور کلی شیمی سبز که در برخی مقالات از آن به عنوان "شیمی پاک" و یا "شیمی پایدار" یاد می‌کنند؛ به معنی اختراع، طراحی و کاربرد فرآیندهای شیمیایی به منظور کاهش یا حذف استفاده و تولید مواد خطرناک در فرآورده‌های شیمیایی در نظر گرفته می‌شود (۴) که اصطلاح آن نخستین بار در سال ۱۹۹۱ توسط "پائول آناستاس" مورد استفاده قرار گرفت (۶).

نظر به اهمیت زیاد شیمی سبز برای حفظ محیط‌زیست، جلوگیری از تخریب منابع طبیعی و ایجاد یک زندگی سالم و طبیعی، در طی چندین دهه گذشته شیمی سبز به عنوان جزئی مهم در علم شیمی ظهور یافته و به سرعت در حال گسترش است (۳). شیمیدان‌های شیمی سبز در مجامع بین‌المللی در پی آن هستند که روندهای شیمیایی سالم‌تری را جایگزین روندهای کنونی کنند یا با جایگزین کردن مواد اولیه سالم‌تر یا انجام دادن واکنش‌ها در شرایط ایمن‌تر، فرآورده‌های سالم‌تری را به جامعه هدیه دهند.

بازطراحی واکنش‌ها و روندهای شیمیایی فرصت‌های تازه‌ای خواهد بود تا در راستای سالم کردن واکنش‌های شناخته شده‌ای که سال‌ها در کارخانه‌ها یا آزمایشگاه‌های دانشگاه‌ها به کار گرفته می‌شد و نیز کاهش هزینه‌ها و افزایش کارآمدی و بازده، پرداخته شود و با ویرایش آنچه در تاریخ شیمی به یادگار گذاشته شده، یادگارهای سالم‌تری برای آیندگان برجای گذاشته شود.

ب-۴-۱. اصول دوازده گانه شیمی سبز

شیمی سبز معمولاً به صورت مجموعه‌ای از اصول ۱۲ گانه که توسط "آناستاس" و "وارنر" پیشنهاد شد، ارائه می‌گردد. این اصول شامل دستورالعمل‌هایی برای شیمیدان‌های حرفه‌ای، هنگام کار با ترکیب‌های شیمیایی جدید، سنتز مواد و فرآیندهای نو می‌باشد.

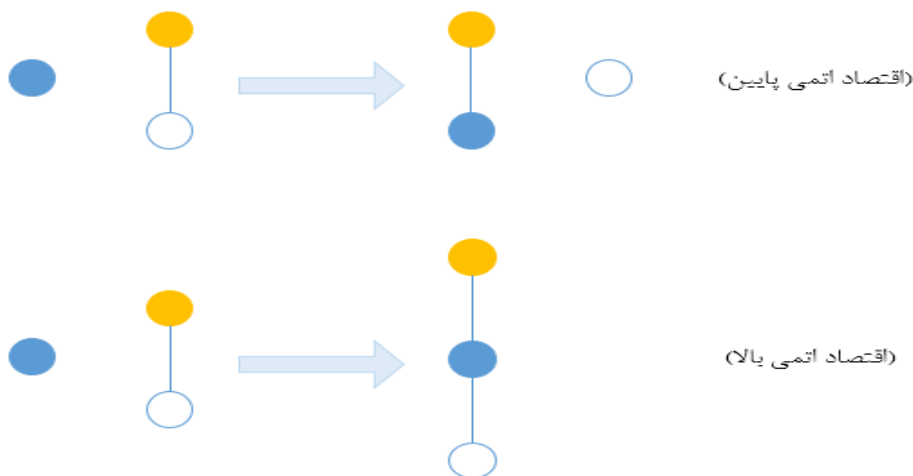
دوازده اصل شیمی سبز، پیکره اصلی در آموزش شیمی سبز محسوب می‌شوند؛ اولین اصل، ایده بنیادی شیمی سبز یعنی حفاظت از محیط‌زیست را بیان می‌کند. دیگر اصول بر مسائلی چون اقتصاد اتمی، سمیت، حلال و سایر حوزه‌های مصرف انرژی، کاربرد مواد اولیه از منابع تجدیدپذیر و تجزیه فرآورده‌ای شیمیایی به مواد ساده‌تر و غیرسمی که دوستدار محیط‌زیست هستند، متمرکز گردیده است که در ادامه به تفصیل به آن‌ها خواهیم پرداخت.

• اصل اول - پیشگیری از تولید فرآورده‌های بیهوده:

مطابق این اصل بهتر است از ساخت و تولید زباله و مواد سمی جلوگیری شود تا پس از تولید، مجبور به یافتن راه‌حلی برای پاک کردن محیط‌زیست از آن‌ها و بی‌ضرر نمودن پسماندهای سمی نباشیم. در واقع این اصل بر پایه مثل معروف و قدیمی "پیشگیری بهتر از درمان است"، بنا شده است.

• اصل دوم - اقتصاد اتمی (افزایش بهره‌وری از اتم):

اقتصاد اتمی به معنای افزایش بازده واکنش‌های شیمیایی است یعنی طراحی آن دسته از واکنش‌ها که بالاترین بازده و بیشترین مقدار فرآورده نهایی ممکن را داشته باشند. به طوری که بتوان با کاهش میزان تولید فرآورده‌های بیهوده و مازاد، بازده واکنش‌ها را افزایش داد.



شکل ۱-۱۱. اقتصاد اتمی (افزایش بهره‌وری اتم)

به عبارت صحیح‌تر، مفهوم اقتصاد اتمی این است که به تمام مواد اولیه با این دید نگاه می‌شود که چه درجه‌ای از آن‌ها در تبدیل به محصولات دخالت می‌کند؛ بنابراین اگر تمام مواد اولیه به محصولات نهایی تبدیل شوند، گفته می‌شود از نظر اقتصاد اتمی واکنش ۱۰۰٪ انجام یافته است.

• اصل سوم - طراحی فرآیندهای شیمیایی ایمن‌تر و کم‌خطرتر:

بر اساس این اصل، لازم است روش‌های تولیدی به نحوی طراحی شوند تا مواد تولید شده و یا مورد استفاده از جمله واکنش دهنده، حلال و مواد آغازی، دارای حداقل سمیت و ضرر برای محیط زیست و سلامت بشر و یا حداقل امکان فاقد آن باشند. در این زمینه، اغلب برای یک واکنش شیمیایی مواد اولیه گوناگونی وجود دارد که از میان آن‌ها می‌توان مناسب‌ترین را برگزید.

• اصل چهارم - طراحی مواد و فرآورده‌های شیمیایی سالم‌تر:

این اصل بیان می‌کند، مواد شیمیایی باید طوری طراحی شوند که ضمن داشتن عملکرد مثبت، سمیت پایینی داشته باشند. به عبارتی لازم است با وجود کاهش خطر سمیت، بتوانند تاثیر لازم در فرآیند را ایجاد کنند.

• اصل پنجم - به حداقل رساندن استفاده از حلال‌ها و مواد کمکی:

مطابق این اصل از اصول شیمی سبز، می‌بایست بهره‌گیری از مواد کمکی (مانند حلال‌ها و عامل‌های جداکننده) تا حد امکان به کمترین اندازه برسد و در زمان به‌کارگیری نیز، از گونه‌های کم آسیب‌رسان باشند.

بدیهی است که حلال‌ها، استفاده گسترده‌ای در واکنش‌های سنتزی دارند و بسیاری از واکنش‌های شیمیایی در حضور یک حلال انجام می‌شوند. حلال‌های مورد استفاده نیز غالباً حلال‌های آلی می‌باشند که خطرات بسیاری در برداشته و به شدت سمی هستند. همچنین مقادیر زیادی حلال در خالص‌سازی

مواد برای مثال در کروماتوگرافی مورد استفاده قرار می‌گیرد که بر آلودگی افزوده و می‌تواند برای انسان بسیار خطرناک باشد. اما توسعه شیمی سبز تعریفی نو برای نقش حلال دارد. حلال سبز ایده‌آل و مطلوب، باید طبیعی، غیرسمی، ارزان و در دسترس باشد؛ که در این راستا سیستم‌های آبی به دلیل موثر بودن و انتخابگری، در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند.

• اصل ششم - طراحی برای افزایش بازده انرژی:

روش‌های کلاسیک تولید انرژی به افزایش مشکلات زیست محیطی چون گرمایش جهانی دامن می‌زنند و هزینه‌های زیادی نیز در بردارند. امروزه تمرکز بر انرژی‌های تجدیدپذیر و پایستگی انرژی است. لذا مقصود از این اصل آن است که نیاز به انرژی در فرآیندهای شیمیایی را باید بر اساس تاثیرات محیطی و اقتصادی تشخیص داد تا در صورت امکان آن‌ها را به حداقل رسانده و در انتهای واکنش به انرژی بیشتری دست یافت؛ سپس در صورت امکان سنتز مواد را باید در دما و فشار محدود اجرا کرد.

• اصل هفتم - استفاده از مواد خام برگشت پذیر:

واکنش‌های شیمیایی باید به گونه‌ای طراحی شوند تا از مواد اولیه‌ای که قابلیت بازگردانی دارند، بهره گرفته شود. مواد خام و بیولوژیکی در ارتباط تنگاتنگ با رفتار زیست محیطی و اقتصادی هستند. به همین منظور، این اصل به دنبال تغییر وابستگی ما به منابع نفتی و تهیه محصولات از مواد تجدیدپذیر اشاره دارد.

• اصل هشتم - کاهش مواد غیر ضروری و مشتقات شیمیایی:

اصل هشتم در رابطه با مشتقات شیمیایی است و بیان می‌کند که مشتق گرفتن مانند بهره‌گیری از گروه‌های محدودکننده یا تغییرهای شیمیایی و فیزیکی گذرا به حداقل برسند و یا در صورت امکان از به کارگیری آن‌ها پرهیز شود؛ زیرا چنین مرحله‌هایی به واکنشگرهای اضافی نیاز دارند که می‌توانند فرآورده‌های بیهوده تولید کنند.

• اصل نهم - استفاده از کاتالیزورها:

استفاده از کاتالیزورها نسبت به معرف‌های استوکیومتری ترجیح داده می‌شود. چرا که کاتالیزورها گزینشی بودن یک واکنش را افزایش و دمای مورد نیاز را کاهش می‌دهند، واکنش‌های جانبی را به کمترین اندازه می‌رسانند و علاوه بر افزایش میزان تبدیل واکنشگرها به فرآورده‌های نهایی، سرعت فرآیندها را بالا می‌برند. آنزیم‌ها مثال‌های شگفت‌انگیزی از کاتالیزورهای زیستی هستند و امروزه واکنش‌های بیوکاتالیست شده، به دلیل عمل در محیط آبی مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند.

• اصل دهم - طراحی برای فرآورده‌های زیست تخریب‌پذیر:

این اصل تاکید بر این دارد که فرآورده‌های شیمیایی را باید طوری طراحی کرد که زیست تخریب-پذیر بوده در انتهای عملکرد خود سریعاً به محصولات تخریبی بی‌ضرری تجزیه شوند و در محیط‌زیست پایدار نمانند.

• اصل یازدهم - تخمین زمان واقعی یک واکنش:

پیگیری پیشرفت یک فرآیند شیمیایی و توجه به زمان کامل شدن واکنش، بسیار حائز اهمیت است؛ چرا که پس از کامل شدن یک واکنش شیمیایی فرآورده‌های ناخواسته جانبی تولید می‌شوند. بنابراین با تشخیص زمان تکمیل واکنش، می‌توان از تولید این فرآورده‌ها پیشگیری کرد.

• اصل دوازدهم - کاهش احتمالی رویدادهای ناگوار:

آخرین اصل از اصول شیمی سبز در رابطه با جلوگیری از وقوع حوادث ناگوار بیان می‌دارد: در انجام فرآیندهای شیمیایی، لازم است از گرما و حلال‌هایی بهره گرفته شود که احتمال انفجار و آتش‌سوزی و رها شدن ناخواسته مواد شیمیایی را به حداقل برساند که در همین راستا آسیب‌های مرتبط به این رویدادها را می‌توان به تغییر دادن حالت فیزیکی (جامد، مایع، گاز) یا ترکیب واکنشگرها کاهش داد (۴-۶)

ب-۵. مطالعات امکان‌سنجی طرح نیمه صنعتی

از دیدگاه کلی، برای توسعه یک فرآیند سنتز آزمایشگاهی اولیه، مراحل زیر به ترتیب طی می‌شوند:

- مقیاس تست های رآکتور آزمایشگاهی کوچک: به سیستمی اطلاق میشود که دارای مقیاس بسیار کوچک و کمتر از ۲۲۰ گرم بوده و عمدتاً جهت تعیین سینتیک ذاتی فرآیند استفاده می‌شود.
- مقیاس پایلوت کوچک: به مقیاسی گفته میشود که در آن با کم کردن محدودیت های آزمایشگاهی، تلاش می‌شود که سینتیک واقعی واکنش در سیستم تعیین گردد.
- مقیاس تست های فرآیندی در ظرفیت واحد پیشتاز: واحد پیشتاز به واحدی گفته میشود که دارای ظرفیت بیشتر از مقیاسهای آزمایشگاهی و پایلوت کوچک بوده و شرایط عملکردی بخش واکنش های آن، کاملاً مشابه شرایط فرآیند صنعتی باشد.
- مقیاس تست های فرآیندی و بهینه سازی در مقیاس نیمه صنعتی: واحد نیمه صنعتی از نظر نوع و تعداد تجهیزات ساختار فرآیند و فلسفه کنترل مشابه فرآیند اصلی می‌باشد. در بهره برداری از واحد نیمه صنعتی، سعی بر این است که جمع آوری مطالعات به منظور بهینه سازی نهایی جنبه های فرآیندی طرح نهایی انجام گردد.
- مقیاس صنعتی: بزرگترین مقیاس مواد شیمیایی تولید شده و اساسی ترین بخش تجاری سازی است.

در تهیه آزمایشگاهی ممکن است صرفاً به تهیه چند صد گرم و حتی چند گرم از ماده نیاز باشد؛ که در این مرحله معمولاً قیمت تمام شده محصول اهمیت کمتری نسبت به زمان صرف شده جهت تهیه آن دارد. اما یک منبع صنعتی و حتی نیمه صنعتی، باید مقدار زیادی از ماده مورد نظر را با کمترین قیمت ممکن در اختیار بگذارد؛ لذا قیمت تمام شده در تولید محصولات در مقیاس نیمه صنعتی کمتر و در مقابل زمان بیشتری صرف خواهد شد. لازم به ذکر است در مقیاس های بالاتر از مقیاس آزمایشگاهی، امکان خارج

کردن بعضی از ترکیبات جانبی از محصول اصلی از دست خواهد رفت؛ بنابراین با افزایش مقیاس، تخلیص کاهش یافته و با افت درصد خلوص مواجه خواهیم بود.

تحقیق به عمل آمده در این مطالعه ابتدا از نوع تجربی (آزمایشگاهی) بوده و ترکیب فنیتروتیون با استفاده از واکنش‌های چند مرحله‌ای سنتز گردید و نیز در خصوص جایگزینی مراحل واکنش سنتز، امکان انجام آن به روش شیمی سبز بررسی شد؛ ضمن اینکه امکان‌سنجی تبدیل موفقیت‌های حاصله در سنتز سبز فنیتروتیون به اشل نیمه صنعتی و صنعتی مورد مطالعه قرار گرفت.

ج. پیشینه پژوهش

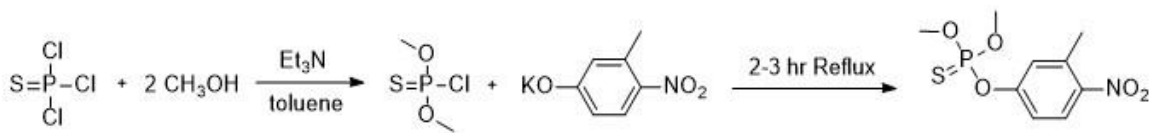
ج-۱. بررسی پیشینه فارسی

با توجه به جستجوهای که در مراکز استنادی و بانک‌های اطلاعاتی انجام گرفته است، تاکنون تحقیقات مشابهی در ایران، به منظور بررسی امکان‌سنجی سنتز آزمایشگاهی و نیمه صنعتی سم فنیتروتیون به روش شیمی سبز صورت نگرفته است.

ج-۲. بررسی پیشینه خارجی

نظر به مطالعات صورت گرفته در پایگاه‌های اطلاعاتی، تعدادی از منابع لاتین در دسترس قرار گرفت که در ادامه به بررسی برخی از آنها می‌پردازیم:

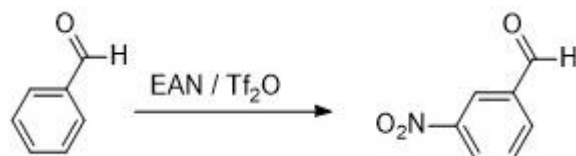
در سال ۲۰۰۸، M.Farghaly در حالی که با نشاندار کردن کربن، کنترل مسیر واکنش را در دست داشت، یک مسیر پیشنهادی برای سنتز فنیتروتیون در نظر گرفت که در حضور متانول و تیوفسفریل کلراید آغاز شد و در ترکیب با ۳-متیل-۴-نیتروفنولات، ترکیب مورد نظر به صورت مایعی با ظاهر قهوه‌ای مایل به زرد حاصل شد. (۳۰). (شکل ۱-۱۲)



شکل ۱-۱۲. مسیر کلاسیک سنتز فنیتروتیون

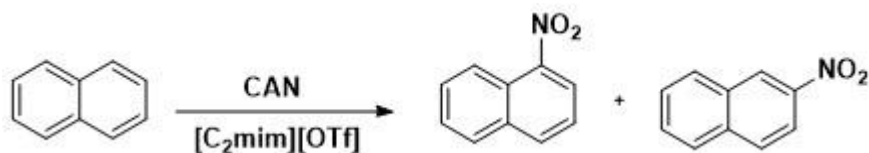
با در نظر گرفتن توجه شیمی دانان به شیمی سبز و امید به کاربردهای مختلف آن در آینده نزدیک، تلاش‌های تحقیقاتی زیادی به روش‌های تولید در مسیر شیمی سبز اختصاص داده شده است که در ادامه به معرفی تعدادی از آنها می‌پردازیم (۳-۶).

G.Aridoss و همکاران در سال ۲۰۱۱، از اتیل‌آمونیم‌نیترات (EAN) و Tf_2O برای نیتراسیون بنزالدهید استفاده کردند. اتیل‌آمونیم‌نیترات مایع یونی و یک عامل مونونیترا ته‌کننده قوی به شمار می‌رود که در حضور Tf_2O امکان انجام واکنش نیتراسیون را به صورت سریع‌تر و در زمان کمتر فراهم کرد (۳۲). (شکل ۱-۱۳)



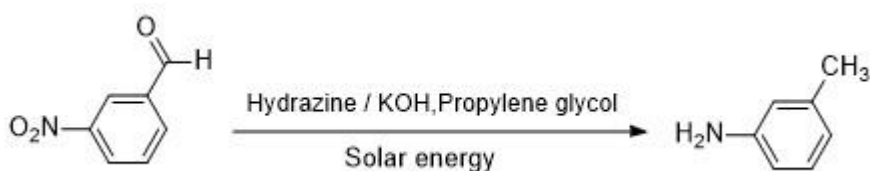
شکل ۱-۱۳. نیتراسیون بنزالدهید در حضور مایع یونی EAN و Tf_2O

در سال ۲۰۰۹، K.deleersnyder و همکارانش از مایع یونی سریک آمونیوم نیترات (CAN) در حضور مایع یونی ۱-اتیل-۳-متیل ایمیدازولیوم تری فلات ($[C_2mim][OTf]$) برای نیتراسیون نفتالن استفاده کردند؛ در این واکنش سریک آمونیوم نیترات به عنوان عامل نیتره‌کننده و مایع یونی ۱-اتیل-۳-متیل ایمیدازولیوم تری فلات به عنوان حلال به کار رفتند. (شکل ۱-۱۴)



شکل ۱-۱۴. نیتراسیون نفتالن در حضور مایع یونی CAN و $[C_2mim][OTf]$

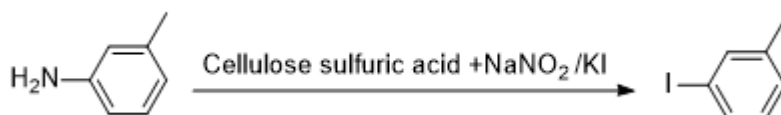
نظر به اهمیت واکنش وولف - کیشنر در سنتز ترکیبات، M.Agee و همکارانش در سال ۲۰۱۴، در جهت هدایت این واکنش در مسیر شیمی سبز تلاش کردند. آن‌ها سیستم حلال پروپیل گلیکول را جایگزین دی اتیلن گلیکول کرده و جهت کاهش مصرف انرژی، از رآکتورهای خورشیدی برای تامین انرژی مورد نیاز واکنش استفاده کردند (۳۳). (شکل ۱-۱۵)



شکل ۱-۱۵. احیای وولف-کیشنر با استفاده از انرژی خورشیدی

در سال ۲۰۱۲ F.Nemati با همکار خود در زمینه کاهش مصرف فلزات، سعی بر این داشته‌اند که واکنش "سندمایر" را بدون حضور فلز Cu و حلال انجام دهند. در این واکنش از سلولوز سولفوریک اسید (CSA) به عنوان کاتالیست زیستی استفاده شد و واکنش در زمان کمتر از ۱۰ دقیقه انجام گرفت (۳۴).

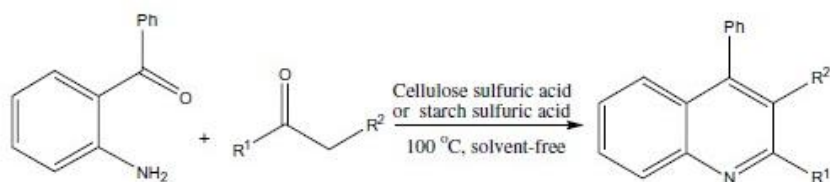
(شکل ۱-۱۶)



شکل ۱-۱۶. یددار کردن متا- تولوئیدین با استفاده از کاتالیزور CSA

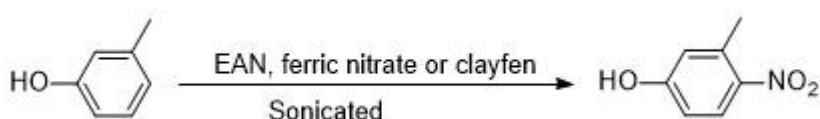
در همین راستا A.Shaabani به همراه گروه تحقیقاتی‌اش در دانشگاه شهید بهشتی، از سلولوز

سولفوریک اسید به عنوان یک کاتالیست کارآمد در سنتز کینولین استفاده کرد (شکل ۱-۱۷) (۳۵).



شکل ۱-۱۷. سنتز کینولین با استفاده از کاتالیزور CSA

در سال ۲۰۰۲ R.Rajagopal با همکاری نیتراسیون فنول و مشتقات آن (کرزولها) را تحت امواج فراصوت به سمت موقعیت پارا قدرت بخشید و به منظور کاهش مصرف حلال و افزایش سرعت (اثر کاویتاسیون امواج اولتراسونیک)، واکنش در مایع یونی اتیل آمونیوم نیترات انجام شد؛ بدین ترتیب مدت زمان انجام واکنش از ۵ - ۱۵ ساعت به ۴۵ دقیقه کاهش یافت و بازده واکنش نیز درصدی افزایش پیدا کرد (۳۶). (شکل ۱-۱۸)



شکل ۱-۱۸. نیتراسیون متا-کرزول در حضور EAN، فریک نیترات و امواج اولتراسونیک

همچنین سایر منابعی که در زمینه مطالعه کاربرد، سمیت، متابولیسم و سایر فنیتروتیون به دست آمد، به شرح زیر معرفی می گردند:

در مقالاتی توسط محققین کشورها، کاربرد فرمولاسیونهای فنیتروتیون در محصولات کشاورزی مثل برنج، غلات، میوه و سبزیجات، پنبه، توتون و سن گندم و در کنترل آفات کشاورزی نظیر مگس، پشه، سوسک و ملخ گزارش شده است (۱۴، ۱۵، ۲۰، ۲۲).

تحقیقات افرادی چون Y.Bai و G.Costa در مضمون بررسی سمیت‌های حاصل از حشره‌کش‌های معدنی و ارگانوکلرین و اثرات سوء اکوسیستمیک آنها، به محدودیت این دسته از حشره‌کش‌ها انجامید (۸، ۱۱، ۱۲، ۳۷)؛ اما طی مقالات دانشمندی چون R.Richardson و G.Story برتری حشره‌کش‌های ارگانوفسفره اثبات شده و جانشین ارگانوکلرین‌ها گردیدند (۹، ۱۴، ۳۸) و در همین راستا تحقیقاتی با هدف بررسی سمیت ترکیبات ارگانوفسفره نیز صورت گرفت (۲، ۱۵، ۱۹، ۲۸، ۲۹).

M.R.Gonzalez-Baro طی پروژه‌ای که در سال ۲۰۰۰ ارائه کرد، این اثر را نتیجه آب‌گریز بودن فنیتروتیون دانست که به تجمع آن رو ساختار لیپید غشاء کمک می‌کند و موجب اختلال در خواص فیزیکوشیمیایی می‌شود (۲۴).

مطابق تحقیقات افرادی چون T.Kojima در سال ۱۹۸۹ موجودیت و ثبات متابولیت‌های حاصل از فنیتروتیون در بدن انسان و جانوران بررسی گردید (۲۷) و همچنین تحقیقاتی در رابطه با تجزیه بخش‌های مختلف این ترکیب در بدن موجودات انجام شد (۲۵, ۲۶).

ج-۳. جمع بندی پیشینه

براساس مطالعات انجام شده و اطلاعات حاصل از منابع معتبر، امکان سنتز سبز ترکیب فنیتروتیون از مرحله ۴-N از لحاظ فنی میسر دانسته شده و بدین منظور مسیر مورد نظر طراحی گردید. در توسعه فناوری شیمیایی سبز، ملاحظه و عمل به ۱۲ اصل شیمی سبز به عنوان چهار چوب اصلی حرکت در این مسیر مد نظر قرار گرفت.

فاکتورهای مورد مطالعه در طراحی روش سنتز در تحقیق حاضر عبارتند از:

- جایگزینی ترکیبات شیمیایی سمی و خطرناک با ترکیبات ایمن تر که ضمن داشتن عملکرد مثبت، سمیت کمتری داشته باشند.
- حذف و یا به حداقل رساندن حلال‌های شیمیایی و جایگزینی آنها با مایعات یونی
- تمرکز بر اصل پایستگی انرژی و استفاده از امواج اولتراسونیک جهت پیشبرد واکنش بجای رفلاکس‌های چند ساعته، برای افزایش راندمان در دما و فشار محدود
- به حداقل رساندن واکنشگرهای اضافی جهت پیشگیری از فرآورده‌های جانبی بیهوده
- کاهش مراحل سنتز و انجام واکنش در زمان کوتاه تر

د. اهداف و فرضیات

د-۱. هدف اصلی پژوهش

امکان سنجی سنتز آزمایشگاهی و نیمه صنعتی فنیتروتیون به روش‌های کلاسیک و شیمی سبز

د-۲. اهداف ویژه پژوهش

- بهینه سازی سنتز آزمایشگاهی فنیتروتیون به روش‌های کلاسیک
- خالص سازی و آنالیز فنیتروتیون سنتز شده به روش کلاسیک
- بهینه سازی سنتز آزمایشگاهی فنیتروتیون به روش‌های سبز
- خالص سازی و آنالیز فنیتروتیون سنتز شده به روش سبز
- مقایسه محصول و روش‌های آزمایشگاهی کلاسیک و سبز سنتز فنیتروتیون بر اساس راندمان و درجه خلوص
- امکان سنجی تبدیل سنتز کلاسیک آزمایشگاهی فنیتروتیون به مقیاس نیمه صنعتی
- امکان سنجی تبدیل سنتز سبز آزمایشگاهی فنیتروتیون به مقیاس نیمه صنعتی

ه. فرضیات یا سوالات پژوهش

- سنتز آزمایشگاهی فنیتروتیون به روش‌های کلاسیک عملی است؟ و راندمان مطلوبی دارد؟
- فنیتروتیون سنتز شده به روش کلاسیک قابل خالص سازی می‌باشد؟
- چند مرحله از سنتز آزمایشگاهی فنیتروتیون به روش‌های سبز امکان پذیر است؟ و راندمان‌های آنها چگونه است؟
- فنیتروتیون سنتز شده به روش سبز قابل خالص سازی است؟

- بررسی محصول و روش‌های آزمایشگاهی کلاسیک و سبز سنتز فنیتروتیون بر اساس راندمان و درجه خلوص چه نتایجی به همراه دارد؟
- تبدیل سنتز کلاسیک آزمایشگاهی فنیتروتیون به مقیاس نیمه صنعتی امکان‌پذیر است؟
- تبدیل سنتز سبز آزمایشگاهی فنیتروتیون به مقیاس نیمه صنعتی امکان‌پذیر است؟

فصل دوم

مواد و روش کار

الف. جامعه مورد مطالعه، نمونه گیری و طرح پژوهش

برای انجام این رساله، مطالعات جامع و گردآوری اطلاعات لازم در خصوص کار، با استفاده از پایگاه-های اینترنتی و مقالات علمی معتبر انجام شده است. نوع و روش تحقیق به عمل آمده در این مطالعه ابتدا از نوع تجربی (آزمایشگاهی) بوده و ترکیب فنیتروتیون با استفاده از واکنش‌های چند مرحله‌ای سنتز شده و در نهایت نمونه‌ها با اندازه‌گیری نقطه ذوب و روش‌های اسپکتروسکوپی سنجیده و ارزیابی میگردند؛ همچنین در خصوص جایگزینی مراحل واکنش سنتز، امکان انجام آن به روش شیمی سبز بررسی میشود؛ ضمن اینکه امکان‌پذیری تبدیل موفقیت‌های حاصله در سنتز سبز فنیتروتیون به اشل نیمه صنعتی و صنعتی مورد مطالعه قرار گرفت.

ب. مکان و زمان انجام مطالعه

انجام این پروژه در گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و در نیمه دوم سال ۱۳۹۹ دنبال شد.

ج. روش کار

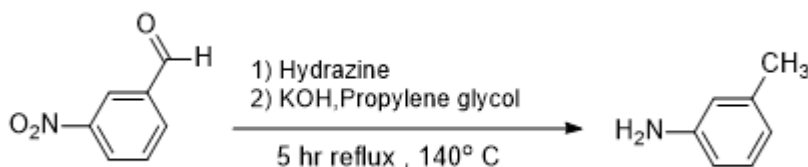
شمای کلی واکنش (مشمول بر تمام مراحل سنتز)، به روش سبز در شکل (۱-۱۰) نمایش داده شده است؛ در ادامه به ارائه روش‌های سنتز حد واسط‌های مختلف در جهت دست یافتن به ترکیب فنیتروتیون پرداخته خواهد شد.

ج-۱. سنتز سبز متا-تولوئیدین از ۳-نیتروبنزالدهید با حلال ایمن

به منظور سنتز این ترکیب، مخلوطی از ۳-نیتروبنزالدهید (۱۰ میلی‌مول، ۱٫۵۱ گرم) و هیدرازین (۴۰ میلی‌مول، ۱٫۲۴ میلی‌لیتر) به مدت ۲۵ دقیقه و در دمای ۱۴۰ درجه سانتی‌گراد تحت رفلاکس قرار گرفتند. رسوب نارنجی رنگ حاصل که نشان‌دهنده حدواسط هیدرازون بود، صاف و سپس با دی‌اتیل اتر

شسته شد و پس از خشک شدن کامل، به مخلوط پتاسیم هیدروکسید (۲۵ میلی مول، ۱,۴ گرم) و پروپیلن گلیکول (۶,۶ میلی لیتر) که با حرارت در هم حل شده و سرد شدند، افزوده گردید و جهت تکمیل واکنش سیستم رفلکس بسته شد. به محض افزودن رسوب، گازهای N_2 از دهانه بالن خارج شدند که انجام واکنش را تایید می کرد. انجام رفلکس به مدت ۵ ساعت به طول انجامید و در طول این مدت پیشرفت واکنش با TLC و با فاز متحرک اتیل استات و کلروفرم (۱:۱) بررسی شد. (شکل ۲-۱)

در نهایت، با افزودن دی اتیل اتر، محلول دوفازی خواهیم داشت. فاز آلی را جدا کرده و عملیات ورک آپ اسیدی با ۵% HCl (w/w) آغاز شد؛ محصول مورد نظر به وسیله اسید به صورت نمک درآمده و وارد فاز آبی شد. فاز آبی استخراج شده حاوی نمک (نمک اسیدی)، با افزودن NaOH خنثی شد و وارد فاز آلی میشود که با حلال آلی دی اتیل اتر جمع آوری گردید؛ پس از حذف حلال اتری، با استفاده از کروماتوگرافی کاغذی سیلیکاژل و فاز متحرک اتیل استات و کلروفرم (۱:۱) خالص سازی شده ($R_f=0.75$) و در نهایت مایع زرد رنگی حاصل گشت. راندمان واکنش در این مرحله ۵۲٪ محاسبه گردید. بررسی تایید ساختار ترکیب نیز با اسپکتروسکوپی FT-IR (شکل ۳-۱) انجام گرفت.



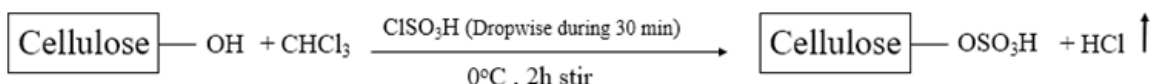
شکل ۲-۱. شمای واکنش سنتز سبز متا- تولوئیدین

ج-۲. تهیه کاتالیزور سلولز سولفوریک اسید (CSA)

به منظور تهیه کاتالیزور سلولز سولفوریک اسید، مقدار مشخصی کلروسولفونیک اسید (۹ میلی مول، ۰,۶ میلی لیتر) به صورت قطره قطره به مخلوط سلولز (۱۴ میلی مول، ۴,۸ گرم) و کلروفرم (۲۰ میلی لیتر)، در دمای ۰ درجه سانتی گراد اضافه شد. از آنجا که خروج گاز HCl نشان از انجام شدن واکنش دارد، لذا

مادامی که روی استیرر قرار گرفته بود، پیشرفت واکنش با قرار دادن کاغذ pH در دهانه ظرف دنبال گردید (۳۵). (شکل ۲-۲)

پس از اتمام واکنش، محلول حاصل با متانول شسته و صاف گردید. در نهایت برای حصول اطمینان از صحت انجام واکنش و تشکیل کاتالیست مورد نظر، آنالیز عنصری برای اتم S به طور کیفی انجام گرفت.

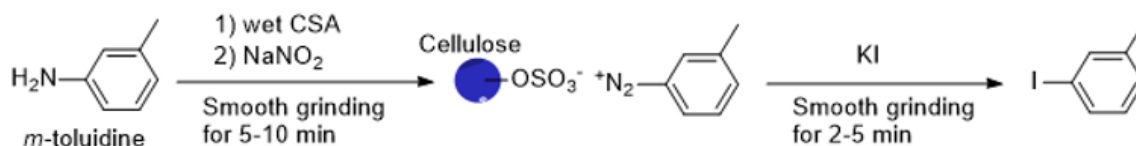


شکل ۲-۲. شمای واکنش تهیه کاتالیزور CSA

ج-۳. سنتز سبز ۳-یدوتولون از متا- تولوئیدین در شرایط بدون حلال

ترکیب متا - تولوئیدین واکنشگر اصلی این واکنش، مطابق دستورکار مذکور در بخش ج-۱ تهیه گردید و برای ۰,۲ گرم (۲ میلی مول) از آن، مقدار ۱,۵ گرم از کاتالیزور CSA و مقدار کمی آب مقطر (۰,۵ میلی لیتر) به آن افزوده و تا حصول خمیر همگن شیری رنگ، سایش انجام گرفت. سپس جهت دی آزوتاسیون، سدیم نیتريت (۴ میلی مول، ۰,۱۳۸ گرم) به آن اضافه شده و مجدداً سایش ادامه پیدا کرد تا خمیر نارنجی رنگی حاصل شد و بالاخره با افزودن پتاسیم یدید (۵ میلی مول، ۰,۴۱ گرم) و سایش مداوم آن جهت یددار کردن، رنگ خمیر به قهوه‌ای متمایل گشت (۳۴). (شکل ۲-۳)

در ادامه برای استخراج محصول، خمیر حاصل با افزودن اتیل استات (۳ مرتبه، هر مرتبه ۱۰ میلی لیتر) رقیق شده و صاف گردید. همچنین جهت حذف ناخالصی های احتمالی موجود، به محلول زیر صافی ۱۵ میلی لیتر محلول سدیم سولفیت ۱۰٪ (v/w) اضافه کرده و فاز آلی جداسازی شد. به منظور آبگیری نهایی از محلول نیز، کمی سدیم سولفات به آن اضافه کرده و پس از دکانته کردن محلول رویی، حلال اتیل استات با روش تقطیر در خلاء حذف گردید؛ جهت خالص سازی محصول نیز از کروماتوگرافی کاغذی سیلیکاژل و فاز متحرک اتیل استات و کلروفرم (۱:۱) استفاده شد ($R_f = 0.8$) که در نهایت محلول شفاف زرد رنگی با راندمان ۷۴٪ بدست آمد که ساختار نهایی آن، به وسیله تکنیک FT-IR (شکل ۳-۲) تایید شد.

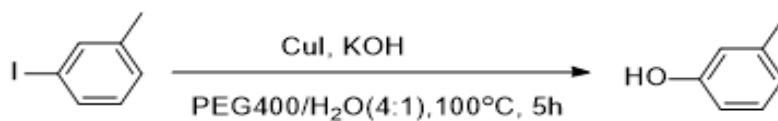


شکل ۲-۳. شمای واکنش سنتز سبز ۳-یدوتولوئن

ج-۴. سنتز سبز متا-کرزول از ۳-یدوتولوئن با حلال ایمن

برای انجام این واکنش، ترکیب ۳-یدوتولوئن (۱ میلی مول، ۰.۱۳ میلی لیتر) حاصل از بخش ج-۳ به همراه یدید مس (۰.۱ درصد مولی) و پتاسیم هیدروکسید (۶ میلی مول، ۳۳۶ میلی گرم) به مخلوط PEG400 (۲.۴ میلی لیتر) و آب (۰.۶ میلی لیتر) با نسبت (۱:۴) اضافه شده و در دمای ۱۰۰ درجه سانتی گراد و به مدت ۵ ساعت تحت رفلکس قرار گرفته و در طول این مدت پیشرفت واکنش با TLC و با فاز متحرک اتیل استات و کلروفرم (۱:۱) بررسی شد (شکل ۲-۴).

سپس بعد از سرد شدن و رسیدن به دمای اتاق با افزودن HCl 1N (۲ میلی لیتر) به pH=2 رسیدند. در ادامه محصول تشکیل شده بوسیله اتیل استات (۳ مرتبه) استخراج شده و پس از جدا کردن فاز آلی، ترکیب باقی مانده به کمک کروماتوگرافی کاغذی سیلیکاژل و فاز متحرک اتیل استات و کلروفرم (۱:۱) خالص سازی شد ($R_f = 0.65$) و نهایتاً مایع زرد کم رنگ و ویسکوزی با راندمان ۶۱٪ حاصل گشت. تایید ساختار آن بوسیله اسپکترومتری FT-IR (شکل ۳-۳) انجام گرفت.



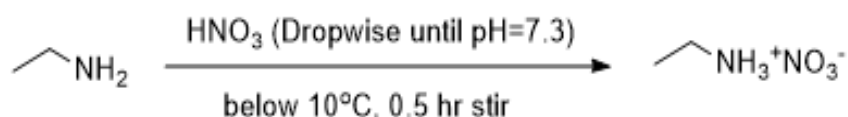
شکل ۲-۴. شمای واکنش سنتز سبز متاکرزول

ج-۵. تهیه مایع یونی اتیل آمونیوم نیترات

برای تهیه مایع یونی اتیل آمونیوم نیترات، مقداری از نیتریک اسید ۳۰٪ (w/w) بصورت قطره قطره و در شرایط دمایی ۱۰ درجه سانتی گراد به ۱۰ میلی لیتر از محلول آبی ۷۰٪ (w/w) اتیل آمین افزوده و ضمن

اینکه مقدار pH با دستگاه pH متر اندازه گیری می‌شد، افزودن اسید تا رسیدن محصول به pH=7.3 ادامه پیدا کرد (۳۹). (شکل ۲-۵)

در ادامه پس از ۳۰ دقیقه استیر شدن، آب اضافی محلول با روش تبخیر در شرایط خلاء خارج گشته و محلولی به رنگ زرد شفاف، بدون بو و با ویسکوزیته نسبتاً کم (۰,۲۸ پوز) حاصل شد (۴۰).



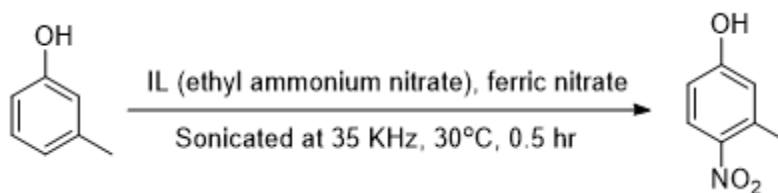
شکل ۲-۵. شمای واکنش تهیه مایع یونی اتیل آمونیوم نترات

ج-۶. سنتز سبز ۳- متیل ۴- نیتروفنول از متا- کرزول به روش اولتراسونیک

برای انجام این واکنش، متا-کرزول (۲ میلی‌مول، ۰,۲۱ میلی‌لیتر) مذکور در بخش ج-۴، به همراه ۲ گرم از مایع یونی سنتز شده (بخش ج-۵) و مقدار معینی فریک نترات (۰,۶۵ درصد مولی) در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۳۰ دقیقه تحت امواج اولتراسونیک قرار گرفتند (۳۹). (شکل ۲-۶)

پس از تایید انجام واکنش به وسیله TLC با فاز متحرک اتیل‌استات و n-هگزان (۱:۱)، جهت استخراج محصول، ابتدا به محلول حاصل کمی آب مقطر (۲ میلی‌لیتر) اضافه کرده و صاف گردید؛ در ادامه، محصول نهایی با افزودن اتیل‌استات (۲ مرتبه، هر مرتبه ۵ میلی‌لیتر) به ترکیب صاف شده، استخراج شد؛ پس از حذف حلال به روش تقطیر در خلاء، به منظور خالص‌سازی ترکیب، روش کروماتوگرافی کاغذی با فاز ساکن سیلیکاژل و فاز متحرک اتیل‌استات و کلروفرم (۱:۱) بکار گرفته شد ($R_f = 0.85$) و در نهایت جامد نارنجی رنگی با نقطه ذوب ۱۲۵-۱۲۷ درجه سانتی‌گراد و با راندمان ۸۴٪ حاصل شد. ساختار این

ترکیب با استفاده از تکنیک FT-IR (شکل ۳-۴) تایید گردید. (Reference melting point: 126 °C)

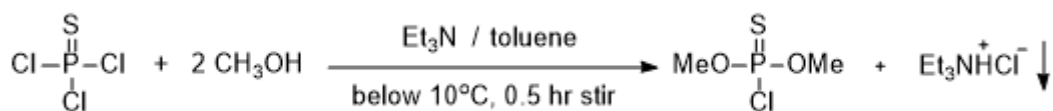


شکل ۲-۶. شمای واکنش سنتز سبز ۳-متیل ۴-نیترو فنول با استفاده از EAN

ج-۷. سنتز O و O- دی متیل کلروتیوفسفات

جهت سنتز این ترکیب، تری اتیل آمین (۵,۸ میلی مول، ۰,۸۱ میلی لیتر) را به همراه متانول (۶,۸ میلی مول، ۰,۲۸ میلی لیتر) در مقدار مناسبی از حلال تولوئن (حدود ۴ میلی لیتر) حل کرده و مادامی که دمای محیط واکنش در کمتر از ۱۰ درجه سانتی گراد نگه داشته می شود، تیوفسفریل کلراید (۳,۱ میلی مول، ۰,۳۱۵ میلی لیتر) به آن افزوده شد. افزودن تیوفسفریل کلراید آزاد شدن ناگهانی گازهای HCl را سبب خواهد شد؛ از این رو سیستم واکنش به نحوی بسته شد که گازهای خروجی حداقل امکان به صورت محبوس در محیط واکنش باقی مانده و تری اتیل آمین را از محیط واکنش خارج کند (۳۰).

در ادامه به مدت ۳۰ دقیقه روی استیر قرار گرفته و نهایتاً تری اتیل آمونیوم کلراید به صورت رسوب سفیدرنگی از محیط واکنش جداسازی شد و مایع زیرصافی به کمک کروماتوگرافی کاغذی سیلیکاژل و فاز متحرک اتیل استات و کلروفرم (۱:۱) به عنوان محصول نهایی تایید گردید. (شکل ۲-۷).



شکل ۲-۷. شمای واکنش سنتز O و O- دی متیل کلروتیوفسفات

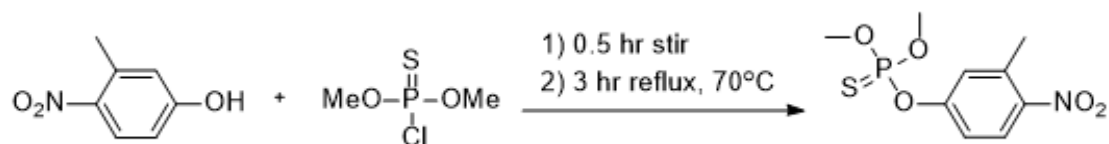
لازم به ذکر است از جمله اقداماتی که در راستای اصلاح این روش انجام گرفت، تلاش برای جایگزینی حلال تولوئن بود؛ انجام این واکنش در حلال‌هایی چون دی‌کلرومتان، π -هگزان، سیکلوهگزان، اتیل لاکتات و نیز مایع یونی ۱- بوتیل ۳- متیل ایمیدازولیوم تترافلوئوروبورات تست شد؛ اما نتیجه‌ای حاصل نشد.

ج-۸. سنتز O و O -دی‌متیل O - (۳-متیل ۴- نیتروفنیل) فسفروتیون (فنیتروتیون) با

استفاده از واکنشگر ۳-متیل ۴-نیتروفنول

به منظور سنتز ترکیب فنیتروتیون، ترکیب ۳-متیل ۴-نیتروفنول (۲,۵ میلی‌مول، ۳۸۲,۰ گرم) سنتز شده مطابق دستورالعمل بخش ج-۶، به همراه دی‌متیل کلروتیوفسفات حاصل از بخش ج-۷ (۲,۵ میلی-مول، ۳,۰ میلی‌لیتر) به صورت محلول در مقداری تولوئن، ابتدا به مدت ۳۰ دقیقه استیر شده و سپس در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ ساعت تحت رفلکس قرار گرفت. (شکل ۲-۸)

پس از انجام واکنش برای خالص سازی فنیتروتیون، از کروماتوگرافی کاغذی با فاز ساکن سیلیکاژل به ضخامت ۰,۵ میلی‌متر و فاز متحرک اتیل‌استات و π -هگزان (۱:۱) استفاده شد ($R_f = 0.75$) و در نهایت محلول شفاف زرد رنگی با راندمان حدود ۷۳٪ بدست آمد که تایید ساختار نهایی آن به وسیله تکنیک FT-IR (شکل ۳-۵) انجام شد. همچنین پارامتر دیگری که جهت بررسی تایید ساختار محصول در نظر گرفته شد، ضریب شکست نور بود که با دستگاه رفاکتومتر به مقدار ۱,۵۲۱۲ اندازه گیری شد. (n_D^{25} : 1.5528) (Reference Reflective index) (۳۰).



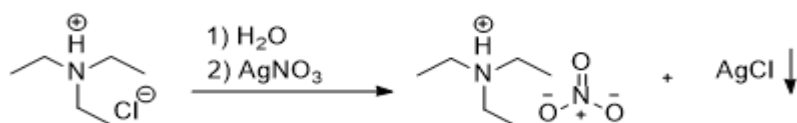
شکل ۲-۸. شمای واکنش سنتز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر ۳-متیل ۴-نیتروفنول

ضمن بررسی نتایج حاصله بر اساس فعالیت‌های آزمایشگاهی، مسیر تازه‌ای پیشنهاد شده و انجام گرفت. در این روش پیشنهادی، "تری‌اتیل‌آمونیم کلراید"، به عنوان محصول جانبی حاصل از واکنش بخش

ج-۷، حفظ شده و جهت تولید مایع یونی "تری‌اتیل‌آمونیم نیترات" به کار گرفته شد؛ که خود این مایع یونی در نیتراسیون متا-کرزول مفید واقع گردید. تولید مایع یونی "تری‌اتیل‌آمونیم نیترات" به ۲ روش قابل انجام خواهد بود که در بخش های ج-۹ و ج-۱۰ به شرح آنها پرداخته می شود.

ج-۹. تهیه مایع یونی تری‌اتیل‌آمونیم نیترات با استفاده از نیترات نقره

ابتدا تری‌اتیل‌آمونیم کلراید (۱ میلی‌مول، ۰,۱۳۷ گرم) حاصل از بخش ج-۷ را در مقداری از آب (۵-۶ میلی‌لیتر) به طور کامل حل کرده و سپس با نقره نیترات (۱ میلی‌مول، ۰,۱۷ گرم) وارد واکنش گردید. به محض افزودن نقره نیترات، رسوبات سفید رنگ $AgCl$ تشکیل شد که در ادامه آن را صاف کرده و سپس آب اضافی موجود در مایع زیرصافی، به روش تقطیر در خلاء خارج گشت. پس از حذف کامل آب، مایع ویسکوز، بی‌رنگ و بی‌بوئی حاصل گردید و pH آن برابر ۷,۱ بود. (شکل ۲-۹)

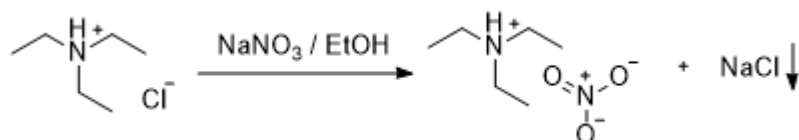


شکل ۲-۹. شمای واکنش تهیه مایع یونی تری‌اتیل‌آمونیم نیترات با استفاده از نقره نیترات

ج-۱۰. تهیه مایع یونی تری‌اتیل‌آمونیم نیترات با استفاده از نیترات سدیم

جهت سنتز مایع یونی تری‌اتیل‌آمونیم نیترات به این روش، در ابتدا نمک تری‌اتیل‌آمونیم کلراید (۵ میلی‌مول، ۰,۶۸۸ گرم) را در مقداری اتانول (۵-۶ میلی‌لیتر) حل کرده و سپس تا دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد. پس از رسیدن به این دما، حرارت دهی متوقف شده و در طول مدت رسیدن به دمای اتاق، سدیم نیترات (۵ میلی‌مول، ۰,۴۲۵ گرم) ذره ذره و در حین استیر شدن به آن اضافه شد. پس از افزودن سدیم نیترات، رسوبات سفید رنگ $NaCl$ ظاهر گردید که جهت خروج کامل آن از محیط واکنش، دمای محلول تا ۱۰ درجه سانتی‌گراد کاهش یافت. در ادامه آن را صاف کرده و اتانول اضافی موجود در

مایع زیرصافی به روش تقطیر در خلاء خارج گردید. در نهایت پس از حذف کامل حلال، مایع ویسکوز، بی رنگ و بی بویی حاصل شد (۴۱). (شکل ۲-۱۰)



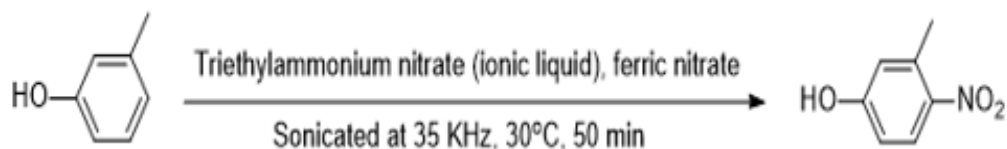
شکل ۲-۱۰. شمای واکنش تهیه مایع یونی تری اتیل آمونیوم نیترات با استفاده از سدیم نیترات

ج-۱۱. سنتز ۳- متیل ۴- نیترو فنول از متا- کرزول با استفاده از مایع یونی تری اتیل- آمونیوم نیترات

به منظور سنتز این ترکیب، متا-کرزول (۲ میلی مول، ۰,۲۱ میلی لیتر) به همراه ۲ گرم (۱۲ میلی مول) از مایع یونی "تری اتیل آمونیوم نیترات" سنتز شده در بخش ج-۹ و فریک نیترات (۰,۶۵ درصد مولی) در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد و به مدت ۵۰ دقیقه تحت امواج اولتراسونیک قرار گرفتند. (شکل ۲-۱۱)

پس از تایید انجام واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک با فاز متحرک اتیل استات و n-هگزان (۱:۱)، به محلول حاصل کمی آب مقطر (۸-۱۰ میلی لیتر) اضافه کرده و صاف گردید. با توجه به حلالیت اندک محصول در آب، علاوه بر محصول روی صافی، به محلول زیرصافی نیز کمی اتیل استات (۲ مرتبه، هر مرتبه ۵ میلی لیتر) افزوده و در هر دو مورد، فاز آلی خارج گردید.

در ادامه حلال اتیل استات با روش تقطیر در خلاء خارج شده و به منظور خالص سازی ترکیب حاصل، روش کروماتوگرافی کاغذی با فاز ساکن سیلیکاژل و فاز متحرک اتیل استات و کلروفرم (۱:۱) به کار گرفته شد ($R_f = 0.85$) و در نهایت جامد نارنجی رنگی با نقطه ذوب ۱۲۶ درجه سانتی گراد حاصل گشت که با نقطه ذوب گزارش شده در مراجع عینا مطابقت داشت.

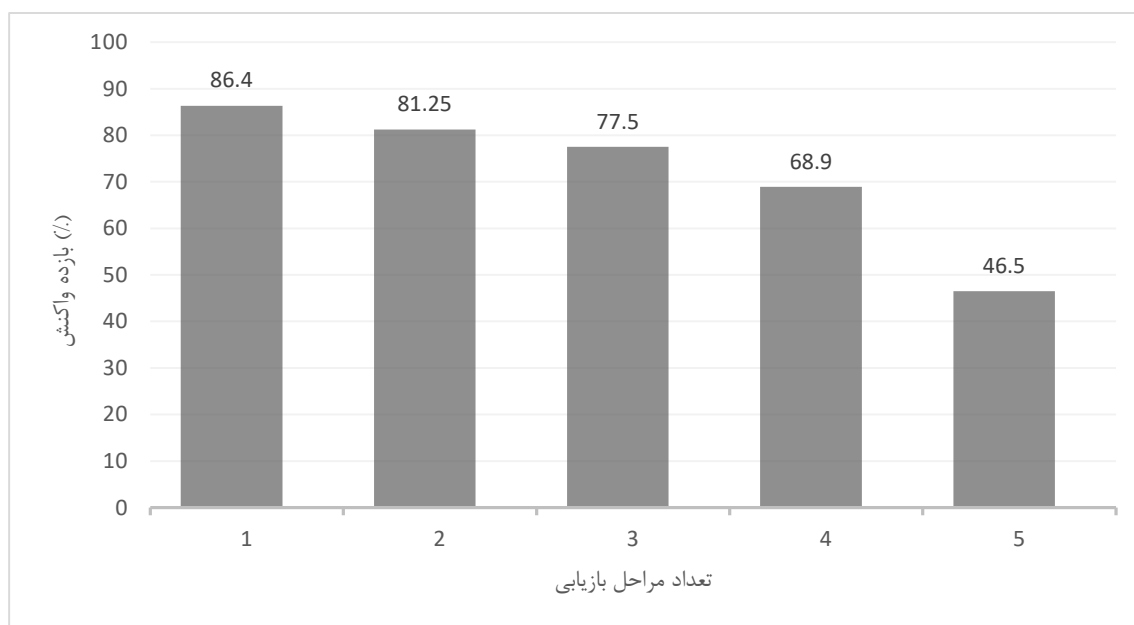


شکل ۲-۱۱. شمای واکنش سنتز سبز ۳-متیل-۴-نیتروفنول با استفاده از TEAN

با توجه به ارزیابی‌های اقتصادی صورت گرفته در استفاده از ترکیبات شیمیایی و قیمت بالای ترکیب نقره کلراید، متد بیان شده در بخش ج-۱۰ جهت تهیه این مایع یونی مورد قبول واقع گردید که در آن با استفاده از ترکیب ارزان‌تری چون سدیم نیترات می‌توان به این مایع یونی دست پیدا کرد.

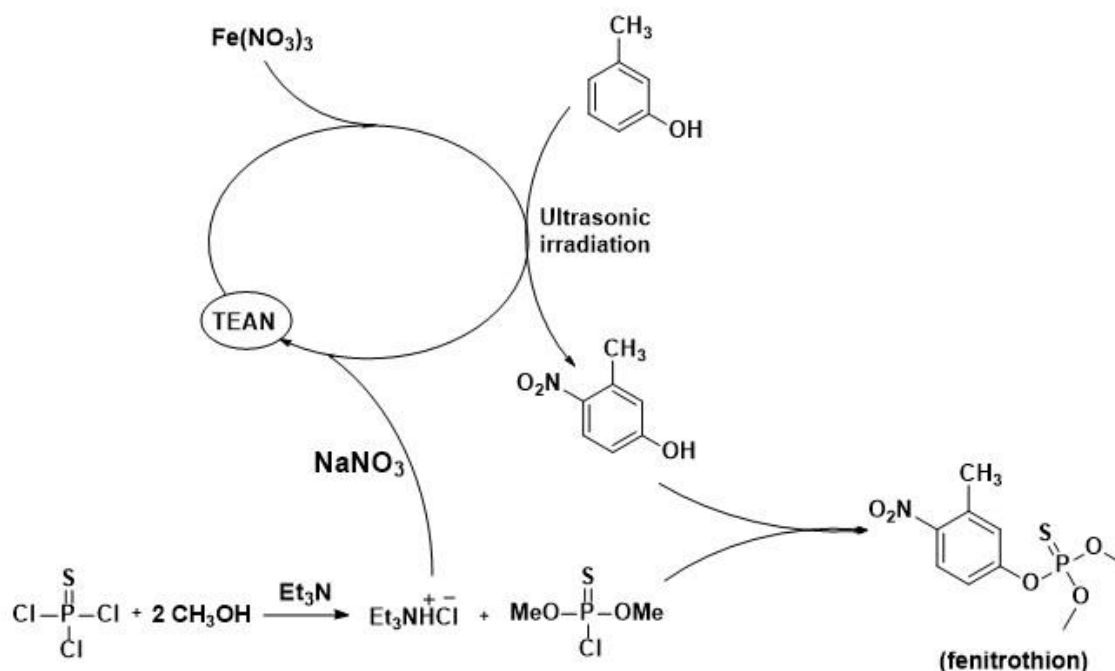
ج-۱۲. بازیابی مایع یونی تری اتیل آمونیوم نیترات

به منظور بازیابی مایع یونی استفاده شده در مرحله قبل، آب موجود در محلول زیر صافی (ذکر شده در بخش ج-۶) به روش تقطیر در خلا خارج شد و به دنبال آن، با افزودن مجدد واکنشگرها آزمایش مذکور تکرار گردید. طبق روال قبل انجام واکنش بوسیله TLC با فاز متحرک اتیل استات و n-هگزان (۱:۱)، در هر بار تایید شد و محصول نهایی استخراج گردید. بازده حاصل از واکنش، پس از هر مرحله بازیابی محاسبه شده و بر اساس آن، نمودار ۲-۱ تنظیم شد.



نمودار ۲-۱. بازیابی مایع یونی تری اتیل آمونیوم نیترات

بطور خلاصه مسیر پیشنهاد شده با توجه به بخش‌های ج-۸، ج-۱۰، ج-۱۱ و ج-۱۲ مطابق دیاگرام زیر (شکل ۲-۱۲) بیان میشود.



شکل ۲-۱۲. دیاگرام سنتز سبز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر ۳-متیل-۴-نیتروفنول

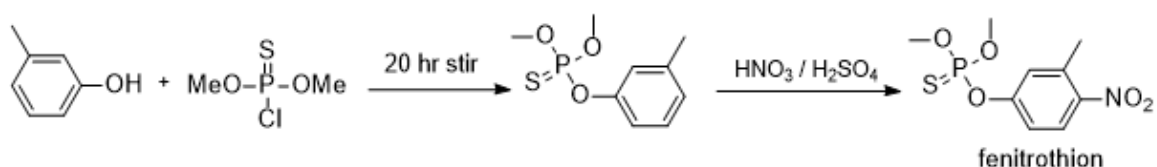
با توجه به امتداد مطالعات و فعالیت‌های آزمایشگاهی، واکنش تازه‌ای طراحی و انجام گرفت که به موجب آن، یک مرحله خالص‌سازی کاهش یافته و واکنشگر ارزان‌تری جایگزین گردید. در بخش ج-۱۳ به بررسی واکنش مذکور به ۲ روش کلاسیک و شیمی سبز پرداخته می‌شود.

ج-۱۳. سنتز کلاسیک O-O دی‌متیل (۳-متیل-۴-نیتروفنیل) فسفروتیونات (فنیتروتیون) با استفاده از واکنشگر متا-کرزول

بر اساس منابع مورد مطالعه جهت سنتز فنیتروتیون با این روش، ابتدا ترکیب "دی‌متوکسی کلروتیوفسفات" سنتز شده از بخش ج-۷ به همراه ترکیب "متا-کرزول" به مدت ۲ ساعت وارد واکنش شد که پس از گذشت آن زمان، با استفاده از کروماتوگرافی کاغذی با فاز متحرک اتیل‌استات و کلروفرم (۱:۱) ($R_f = 0.55$)، از اتمام واکنش اطمینان حاصل گشت.

در ادامه جهت نیتراسیون ترکیب حاصل، ابتدا مخلوط نیتریک اسید و سولفوریک اسید به نسبت (۱:۱) (از هر کدام ۲ میلی لیتر) مادامی که در دمای ۱۰-۵ درجه سانتی گراد نگه داشته می شود، تهیه گردید. سپس ۲ میلی لیتر از محلول حاصل شده، بصورت قطره قطره (طوری که دمای محلول از حد معین خارج نشود) به مخلوط اسید اضافه شده و به مدت ۳۰ دقیقه در همین دما استیر شد (۴۲). (شکل ۲-۱۳)

در نهایت به منظور خالص سازی ترکیب حاصل، روش کروماتوگرافی کاغذی با فاز ساکن سیلیکاژل و فاز متحرک اتیل استات و n-هگزان (۱:۱) به کار گرفته شد ($R_f = 0.7$). ترکیب خالص شده، مایع زرد شفافی با راندمان ۷۰٪ بود که تایید ساختار ترکیب آن با استفاده از تکنیک FT-IR انجام گرفت.



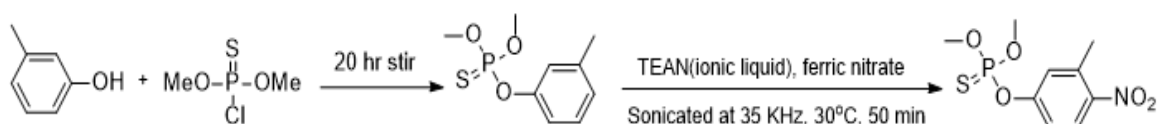
شکل ۲-۱۳. شمای واکنش سنتز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر متا-کرزول

ج-۱۴. سنتز سبز O و O-دی متیل O- (۳- متیل ۴- نیترو فنیل) فسفروتیون (فنیتروتیون) با استفاده از واکنشگر متا- کرزول

در انجام این روش، ابتدا مشابه شرح کار مذکور در بخش ج-۱۳، ترکیب دی متوکسی کلروتیوسفات به همراه ترکیب متا-کرزول وارد واکنش شد؛ بدین صورت که ترکیبات مذکور به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق استیر شدند. ترکیب حاصل محلول زرد شفافی بود که تایید انجام واکنش به کمک کروماتوگرافی کاغذی و فاز متحرک اتیل استات و کلروفرم (۱:۱) انجام گردید.

در ادامه محصول به دست آمده، همراه با مایع یونی سنتز شده مطابق بخش ج-۱۰ (۲ گرم) و کاتالیزور فریک نیترات (۰,۶۵ درصد مولی) به مدت ۵۰ دقیقه در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد تحت امواج اولتراسونیک قرار گرفتند. (شکل ۲-۱۴)

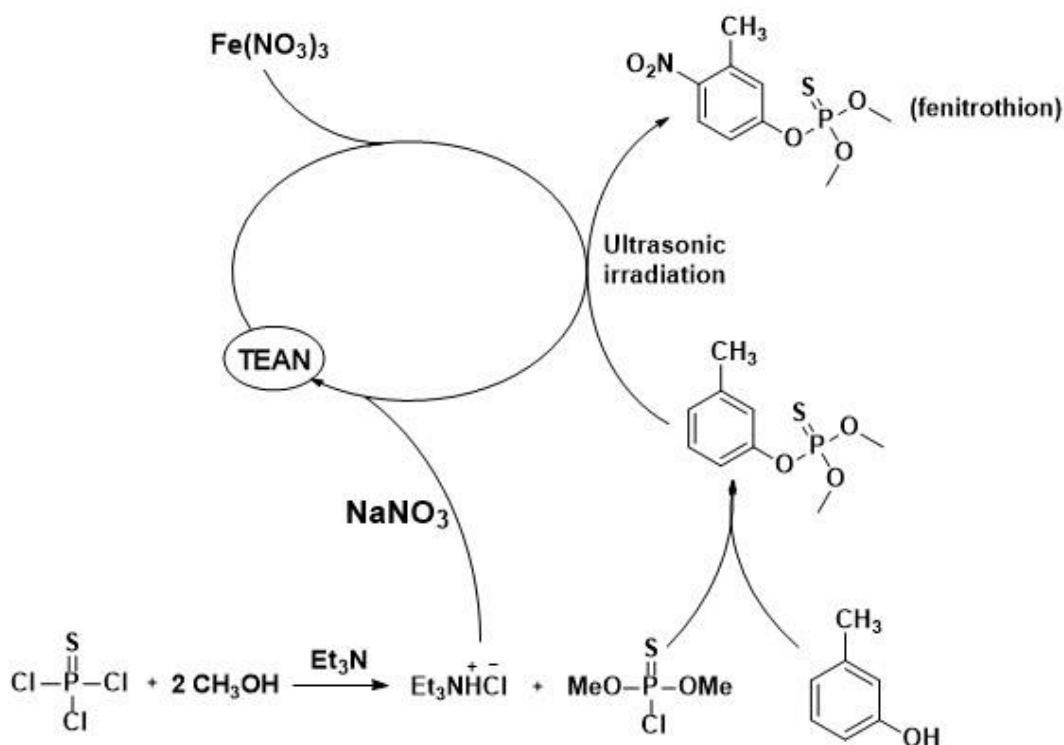
پس از تایید انجام واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک با فاز متحرک اتیل استات و کلروفرم (۱:۱)، به محلول حاصل کمی آب مقطر (۸-۱۰ میلی لیتر) اضافه کرده و صاف شد؛ سپس به محلول زیرصافی اتیل استات (۲ مرتبه، هر مرتبه ۵ میلی لیتر) افزوده و فاز آلی خارج گردید. در ادامه حلال اتیل-استات به روش تقطیر در خلاء خارج شده و به منظور خالص سازی ترکیب حاصل، روش کروماتوگرافی کاغذی با فاز ساکن سیلیکاژل و فاز متحرک اتیل استات و n-هگزان (۱:۱) ($R_f = 0.7$) به کار گرفته شد.



شمای ۲-۱۴. شمای واکنش سنتز سبز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر متا-کرزول

مسیر کلی طراحی شده بیان شده در بخش ج-۱۴ جهت سنتز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر

متا-کرزول، به طور خلاصه مطابق دیاگرام زیر (شکل ۲-۱۵) انجام گرفت.



شکل ۲-۱۵. دیاگرام سنتز سبز فنیتروتیون با استفاده از واکنشگر متا-کرزول

د. ابزار جمع آوری اطلاعات

کلیه وسایل مورد استفاده در پژوهش و اطلاعات آنها اعم از کشور و شرکت سازنده به شرح زیر بوده و در جدول ۱-۲ بیان می گردد.

جدول ۱-۲. دستگاه‌های مورد استفاده در انجام پروژه

کشور سازنده	شرکت سازنده یا فروشنده	دستگاه مورد استفاده
Germany	Heidolph	Heater stirrer
USA	Unico 2100	UV-Visible device
England	IA9100Electrothermal	Melting point measurement device
Germany	Heidolph	Rotary evaporator
Iran	Sana	pH meter
Germany	Bandelin	Ultrasonic processor
USA	Bruker	FT-IR
USA	Bruker	NMR
USA	Bruker	GC-Mass

ه. مواد مورد استفاده

اطلاعات مربوط به مواد و وسایل مورد استفاده در انجام پروژه نیز در جدول ۲-۲ شرح داده میشوند.

جدول ۲-۲. مواد شیمیایی و وسایل مورد استفاده در انجام پروژه

کشور سازنده	شرکت سازنده یا فروشنده	مواد و وسایل
Germany	Merck	Ethyl amine
Germany	Merck	Nitric acid 65%
Germany	Merck	3-Nitrobenzaldehyde
Germany	Merck	Potassium hydroxide
Germany	Merck	Sodium hydroxide

ادامه جدول ۲-۲. مواد شیمیایی و وسایل مورد استفاده در انجام پروژه

کشور سازنده	شرکت سازنده یا فروشنده	مواد و وسایل
Germany	Merck	Potassium iodide
Germany	Merck	Propylene glycol
Germany	Merck	Hydrazine (Hydrazinium hydroxide)
Germany	Merck	Hydrochloric acid 37%
Germany	Merck	Methanol 98%
Germany	Merck	Ethanol
Germany	Merck	Cellulose
Germany	Merck	Chlorosulfonic acid
Germany	Merck	Triethyl amine
Germany	Merck	Sodium nitrite
Germany	Merck	Ferric nitrate.9 H ₂ O
Germany	Merck	Sodium sulfite
Germany	Merck	Sodium sulfate
Germany	Merck	Toluene
Iran	Barad chemical	Ethyl acetate
Germany	Merck	n-Hexane
Germany	Merck	Chloroform
Germany	Merck	Acetone
Germany	Merck	Silicagel GF ₂₅₄
USA	Sigma Aldrich	Thiophosphoryl Chloride
Germany	Merck	TLC Paper
Germany	Merck	Filter Paper

و. متغیرهای پژوهش

متغیرهای پژوهش حاضر بر اساس اهداف مورد نظر پروژه تعریف شده اند که در جدول ۲-۳ به نام،

نوع، مقیاس و واحد اندازه گیری تعدادی از آنها اشاره می شود.

جدول ۲-۳. متغیرهای مورد نظر در پژوهش حاضر

مقیاس	کیفی		کمی		وابسته	مستقل	نام متغیر
	رتبه ای	اسمی	گسسته	پیوسته			
جایگزینی ترکیبات شیمیایی سمی		*				*	حلال پروپیلن گلیکول
تغییر زمان واکنش، کاهش مصرف حلال		*				*	کاتالیزور CSA
جایگزینی ترکیبات شیمیایی سمی		*				*	حلال PEG400
تغییر راندمان، جایگزینی حلال های شیمیایی سمی		*				*	مایع یونی EAN
تغییر راندمان، جایگزینی حلال های شیمیایی سمی		*				*	مایع یونی TEAN
تغییر راندمان، تغییر زمان واکنش، تغییر دمای محیط واکنش		*				*	امواج اولتراسونیک
سانتی گراد				*	*		دمای واکنش
دقیقه/ساعت				*	*		زمان واکنش
%				*	*		گزینش پذیری
%				*	*		راندمان

ز. تجزیه تحلیل اطلاعات

در واکنش های سنتزی روش های آماری معنا نداشته و همانطور که اشاره شد ارزیابی سنتز ترکیبات با استفاده از اندازه گیری نقطه ذوب و روش های اسپکتروسکوپی انجام میشود.

ح. رعایت مسائل اخلاقی

رعایت قوانین آزمایشگاه

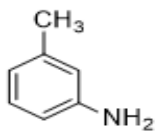
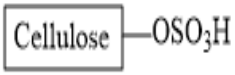
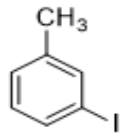
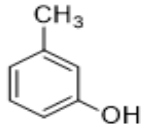
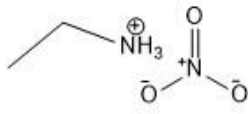
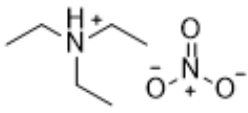
فصل سوم

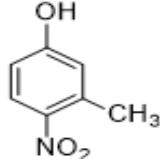
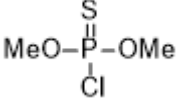
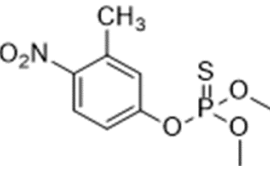
نتایج

الف. مقدمه

ترکیبات نامبرده در جدول ۱-۳، مطابق دستورالعمل های مذکور در فصل قبل به روش های سبز سنتز گردیدند که به طور خلاصه به قرار زیر می باشد.

جدول ۱-۳. ترکیبات سنتز شده در پروژه حاضر

نام ترکیب	ساختار ترکیب	متغیر	ارزیابی و تایید
متا - تولوئیدین		پروپیلن گلیکول	FT-IR
سلولوز سولفوریک اسید (CSA)		-	آنالیز عنصری S
متا - یدوتولون		کاتالیزور CSA	FT-IR
متا - کرزول		PEG400	FT-IR
اتیل آمونیوم نترات		-	TLC
تری اتیل آمونیوم نترات		سدیم نترات	TLC

FT-IR، نقطه ذوب،	مایع یونی		۳-متیل-۴-نیتروفنول
TLC	حفظ فرآورده جانبی		دی متیل کلروتیوفسفات
FT-IR	تغییر واکنشگر		فنیتروتیون

ب. یافته های پروژه

تایید ساختار ترکیبات سنتز شده در بخش ج فصل قبل، به کمک تعیین نقطه ذوب و با استفاده از

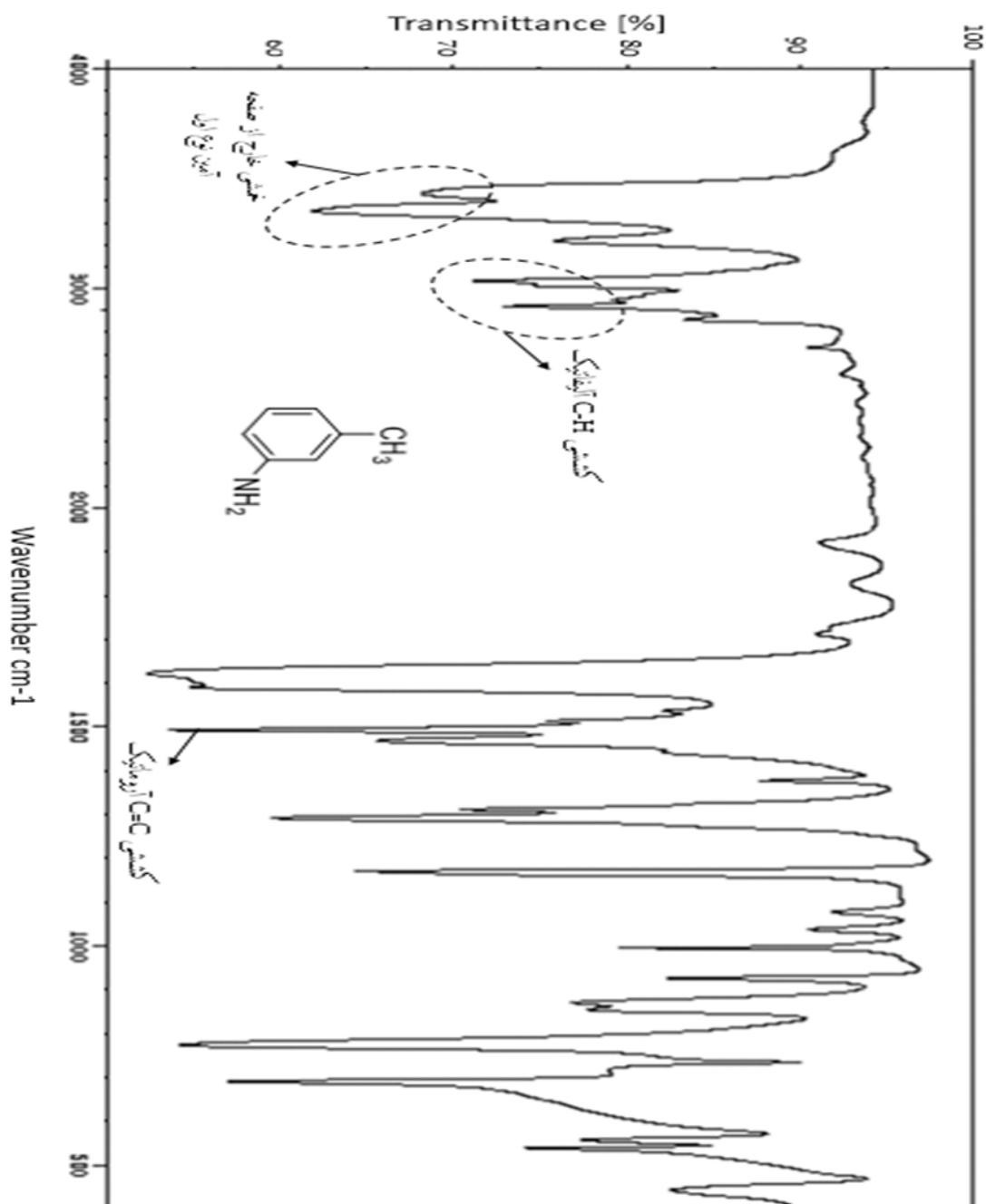
تکنیک FT-IR در ادامه بررسی می گردد.

ب-۱. تایید ترکیب متا- تولوئیدین سنتز شده طبق اصول شیمی سبز

اطلاعات مربوط به واکنش سنتز متا- تولوئیدین در ادامه ارائه شده است و صحت نتایج حاصل با

استفاده از طیف FT-IR تایید گردید.

IR(KBr): 3441 cm^{-1} (67), 3328 cm^{-1} (61), 3025 cm^{-1} (71), 2931 cm^{-1} (73), 1483 cm^{-1} (53), 1212 cm^{-1} (65), 772 cm^{-1} (54), 687 cm^{-1} (56)



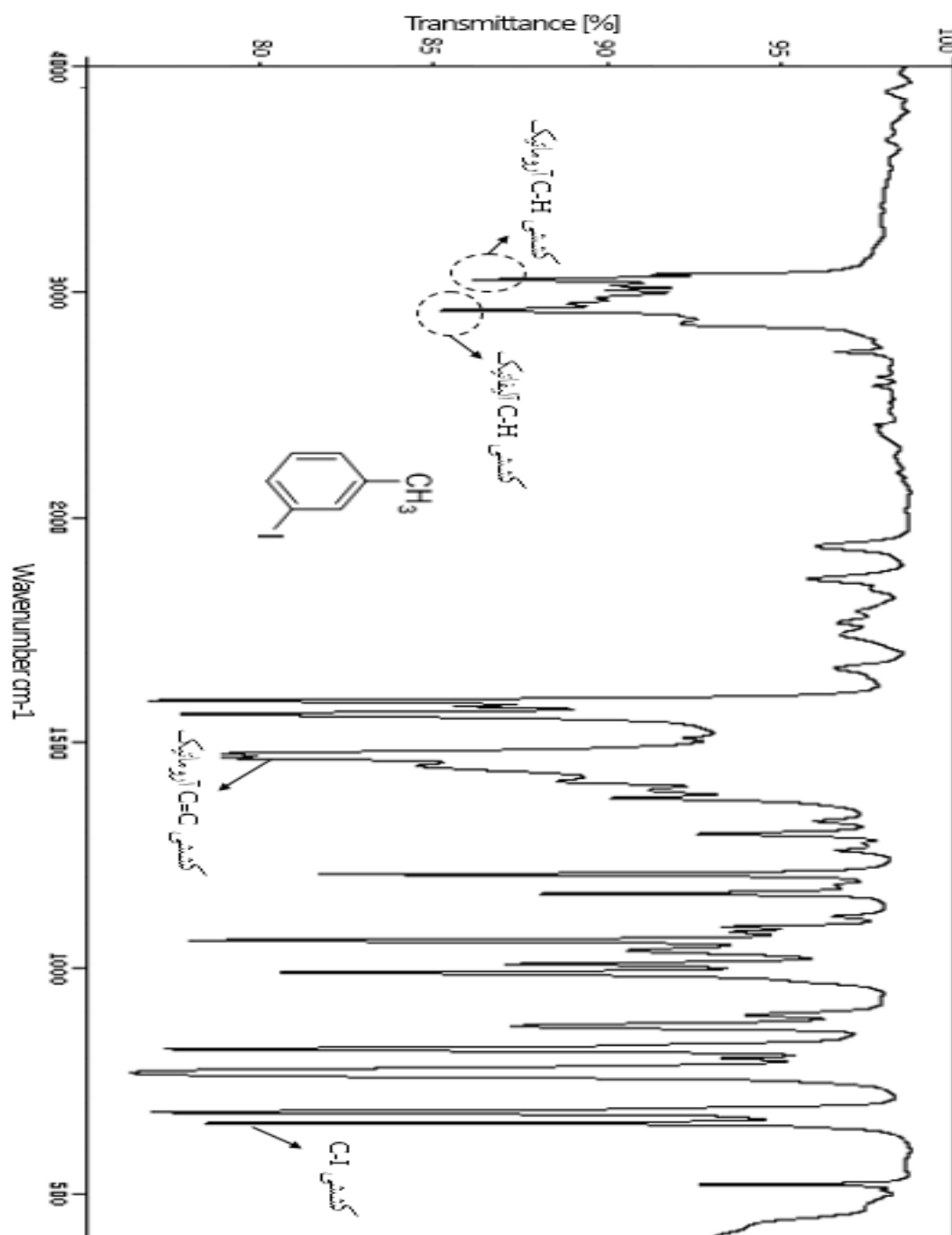
شکل ۳-۱. طیف IR ترکیب متا- تولوئیدین

ب-۲. تایید ترکیب متا- یدوتولوئن سنتز شده طبق اصول شیمی سبز

اطلاعات مربوط به ترکیب متا- یدوتولوئن حاصل شده، در ادامه ارائه شده که نتایج حاصل با استفاده

از تکنیک FT-IR تایید گردید.

IR(KBr): 3071 cm^{-1} (87), 2952 cm^{-1} (84), 1483 cm^{-1} (78), 648 cm^{-1} (75)



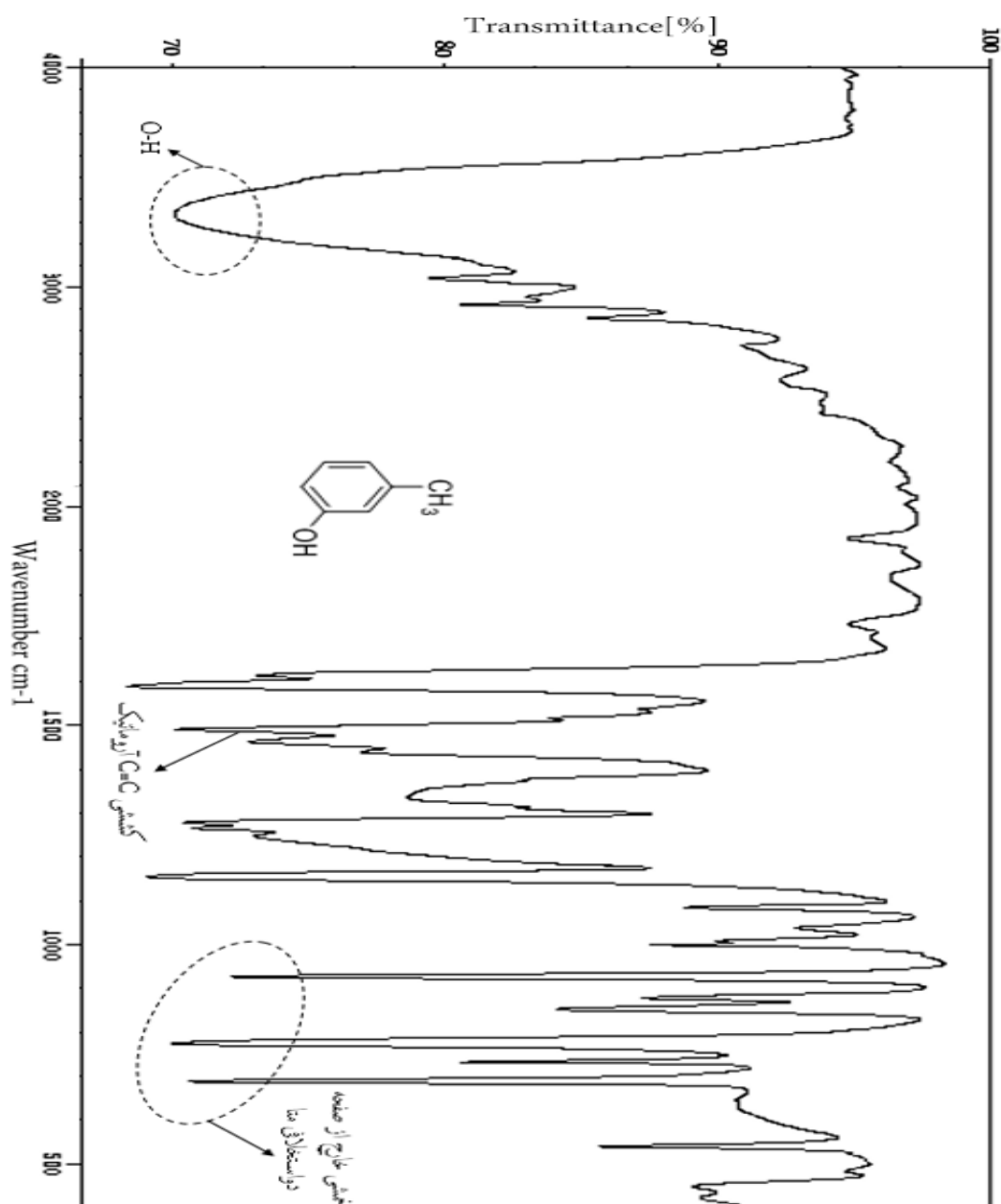
شکل ۳-۲. طیف IR ترکیب متا- یدوتولوئن

ب-۳. تایید ترکیب متا- کرزول سنتز شده طبق اصول شیمی سبز

اطلاعات حاصل شده از واکنش سنتز ترکیب متا- کرزول، در ادامه ارائه شده که تایید نتایج حاصل

با استفاده از طیف مادون قرمز انجام شد.

IR(KBr): 3303 cm^{-1} (70), 1486 cm^{-1} (71), 1189 cm^{-1} (68), 882 cm^{-1} (73), 778 cm^{-1} (69), 692 cm^{-1} (72)



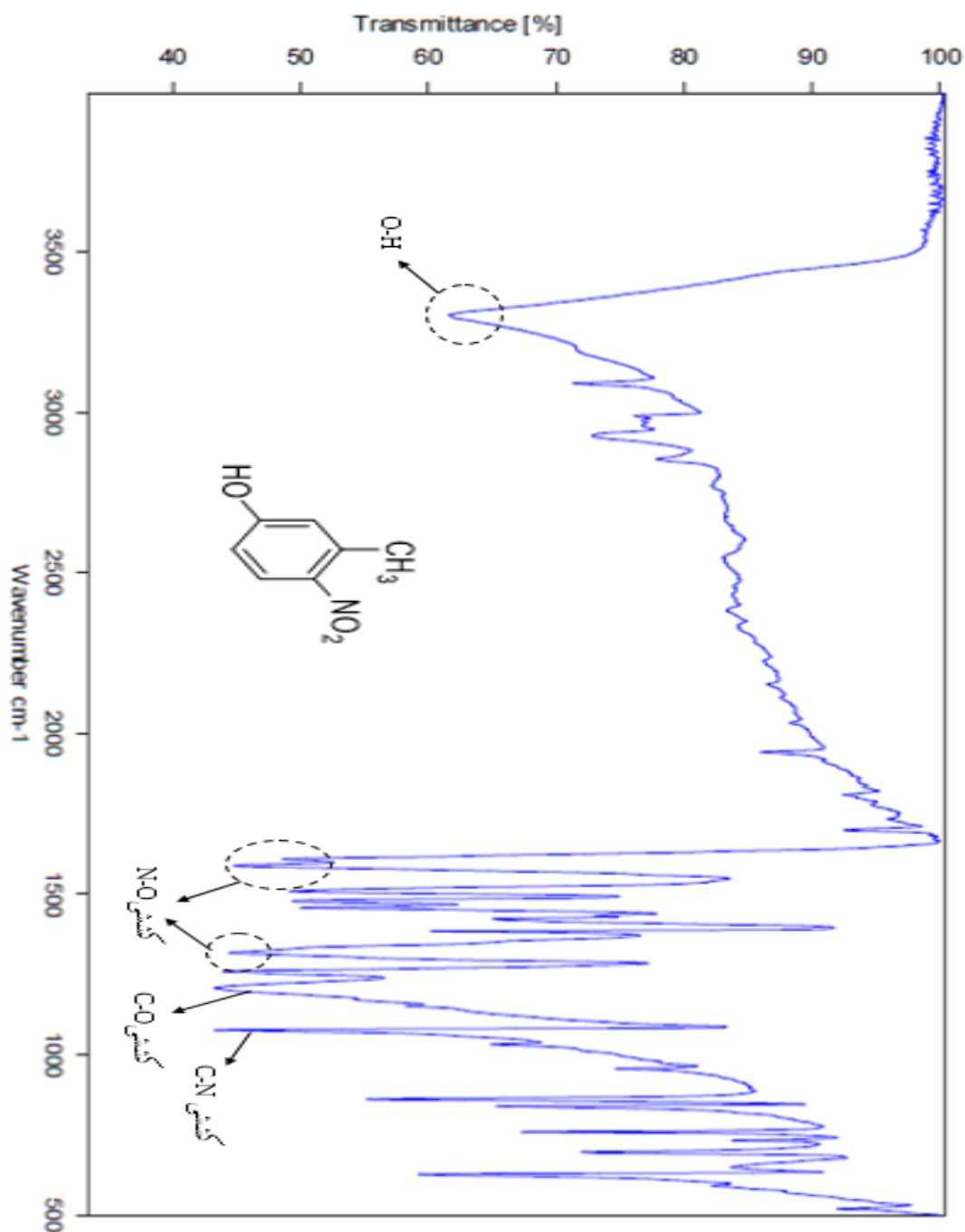
شکل ۳-۳. طیف IR ترکیب متا- کرزول

ب-۴. تایید ترکیب ۳-متیل-۴-نیتروفنول سنتز شده طبق اصول شیمی سبز

اطلاعات حاصل شده از واکنش سنتز ترکیب ۳-متیل-۴-نیتروفنول که در ادامه ارائه شده‌اند، با

استانداردهای موجود مطابقت داده شد و در نهایت با استفاده از اسپکتروسکوپی FT-IR تایید گردید.

IR(KBr): 3303 cm^{-1} (61), 1589 cm^{-1} (44), 1317 cm^{-1} (44), 1208 cm^{-1} (43), 1076 cm^{-1} (43)

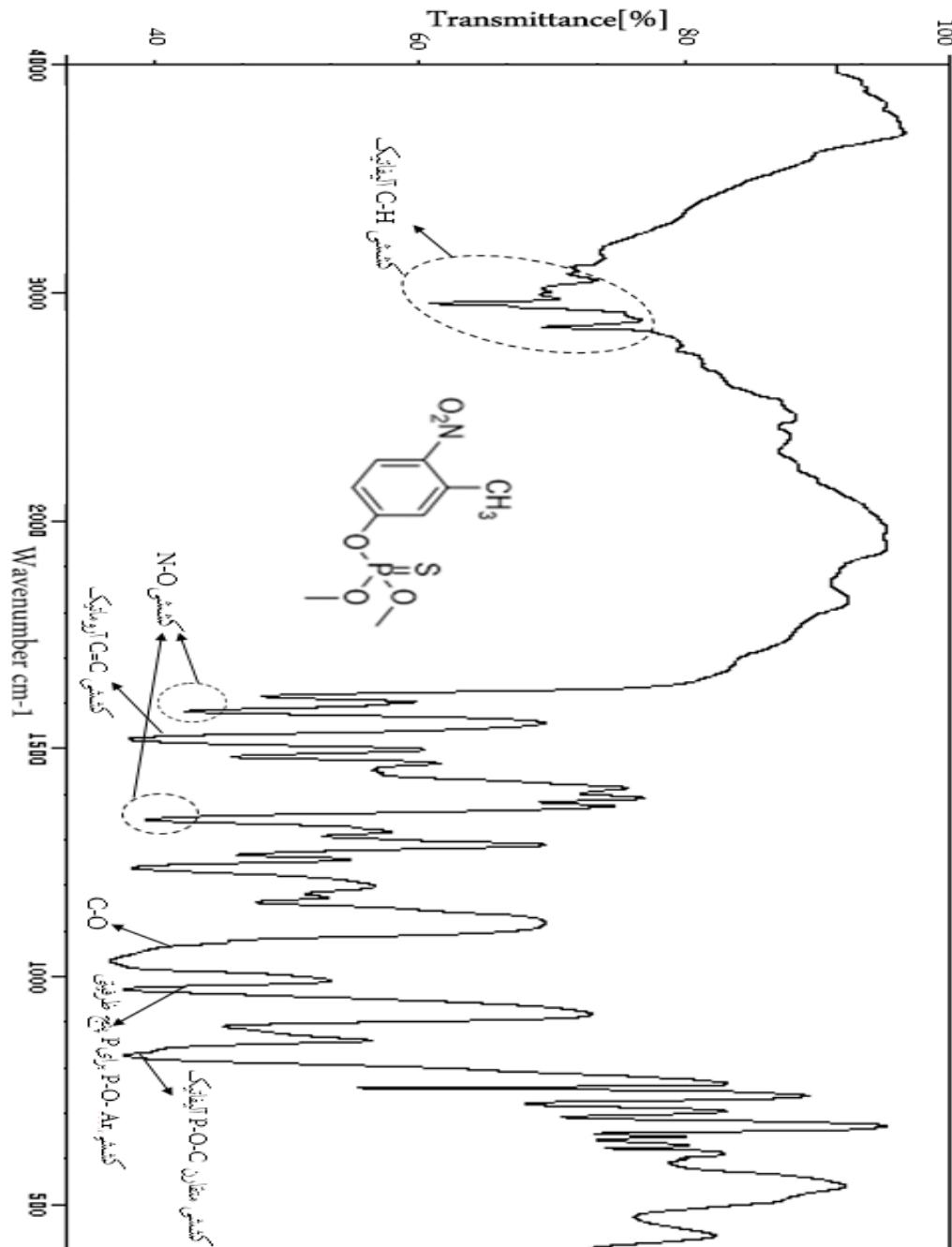


شکل ۳-۴. طیف IR ترکیب ۳-متیل-۴-نیتروفنول

ب-۵. تایید ترکیب فنیتروتیون سنتز شده

داده‌های حاصل از واکنش سنتز فنیتروتیون به قرار زیر نمایش داده شده‌اند که با استانداردهای موجود مطابقت داده شده و در نهایت با استفاده از تکنیک FT-IR تایید گردید.

IR(KBr): 2964 cm^{-1} (61), 1589 cm^{-1} (42), 1516 cm^{-1} (38), 1317 cm^{-1} (39), 1043 cm^{-1} (35), 982 cm^{-1} (37), 819 cm^{-1} (37)



شکل ۳-۵. طیف IR ترکیب فنیتروتیون

فصل چهارم
بحث و نتیجه گیری

الف. مقدمه

فنیتروتیون با نام آیوپاک O₂O- دی متیل O- (۳- متیل ۴- نیترو فنیل) فسفروتیونات یک آفت کش غیرسیستمیک از خانواده ارگانوفسفره‌هاست و یکی از کم‌خطرترین ترکیبات این دسته از نظر ایجاد مسمومیت‌های حاد برای انسان محسوب می‌شود. این ترکیب که با نام تجاری سومیتیون (Sumithion®) شناخته می‌شود، برای کنترل آفاتی چون سوسک، پشه، مگس، کرم، سرخرطومی‌های ساقه‌خوار، حشرات مکنده نظیر شته، تریپس، پسیل و شپشک و سبب غلات به فرمولاسیون‌های مختلف امولسیون، گرانولی، میکروکپسولی و... فرموله می‌شود و مانند سایر ترکیبات این دسته، اثر خود را از طریق مهار آنزیم استیل کولین استراز اعمال می‌کند.

این ترکیب به عنوان یکی از اولویت‌های دفتر توسعه و فناوری معرفی شده توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی گزینش شده و مورد ارزیابی قرار گرفت. طبق اعلام سازمان حفظ نباتات و معاونت بازرگانی وزارت جهاد کشاورزی، هر ساله در حدود ۴۵۰ هزار لیتر سم فرموله شده فنیتروتیون وارد کشور می‌شود. اهمیت این موضوع در شرایط کنونی کشور و با توجه به تحریم‌های ارزی و محدودیت‌های همه جانبه به مراتب مهم و حیاتی خواهد بود. لذا بالطبع استاندارد کردن تحقیق و تولید صنعتی ماده موثره فنیتروتیون، نقش بسزایی در خودکفایی و توسعه تولید فرآورده‌های کشاورزی داخلی خواهد داشت.

افزون بر این مطلب، در دهه‌های گذشته که آگاهی در مورد نیاز به حفاظت از محیط‌زیست افزایش یافته است، توجه زیادی به فناوری‌های به اصطلاح "سبز" معطوف شد. بنابراین علی‌رغم اهمیت علمی و اقتصادی کارکرد، زیست سازگار بودن روش‌ها و بی‌خطر بودن محصولات، از دیگر ابعاد مهمی هستند که در کنار توجه اقتصادی فرآیند در نظر گرفته شد. نظر به این مهم، جلوگیری یا کاهش ورود مواد شیمیایی خطرناک به محیط زیست یا استفاده از ترکیبات تجزیه‌پذیر و زیست سازگار از دیگر اهدافی است که در طراحی روش‌های شیمی سبز به آن‌ها توجه گردید.

براساس مطالعات انجام شده و گردآوری اطلاعات لازم، امکان سنتز سبز ترکیب فنیتروتیون از مرحله N-4 از لحاظ فنی میسر دانسته شده و بدین منظور مسیر مورد نظر طراحی گردید. در توسعه فناوری شیمیایی سبز، ملاحظه و عمل به ۱۲ اصل شیمی سبز به عنوان چهار چوب اصلی حرکت در این مسیر مد نظر قرار گرفت که در ادامه به ارزیابی و شرح نتایج حاصل پرداخته خواهد شد.

ب. بحث

در این پروژه، ترکیب فنیتروتیون با استفاده از واکنش‌های چند مرحله‌ای به روش سبز سنتز گردید؛ ضمن اینکه امکان‌پذیری تبدیل موفقیت‌های حاصله در سنتز سبز فنیتروتیون به اشل نیمه صنعتی و صنعتی مورد مطالعه قرار گرفت که در ادامه به تفسیر نتایج حاصل پرداخته می‌شود.

ب-۱. ارزیابی و شرح کلی سنتز سبز ترکیب متا-تولوئیدین

احیای وولف-کیشنر به عنوان یکی از واکنش‌های پر اهمیت در سنتز ترکیبات آلی و دارویی، در روش کلاسیک با استفاده از سیستم حلال دی‌اتیلن‌گلیکول انجام می‌شود. براساس تحقیقات انجام گرفته و اثبات سمیت دی‌اتیلن‌گلیکول، در روش سبز حلال پروپیلن‌گلیکول جایگزین گردید (بخش ج-۱) که علاوه بر سمیت کمتر، از لحاظ اقتصادی نیز ارزان‌تر و بصره‌تر بود. پس از انجام واکنش، نتایج حاصل به صورت زیر ارزیابی می‌شود.

بر اساس طیف مادون قرمز ارائه شده در شکل ۳-۱، عدم حضور پیک شاخص گروه کربونیل در حدود 1725 cm^{-1} ، انجام واکنش را تایید کرد. همچنین وجود پیک دو گانه در ناحیه 3328 cm^{-1} و 3441 cm^{-1} گواهی بر احیای گروه نیترو و تشکیل گروه عاملی آمین نوع اول بود. سایر اطلاعات مشاهده شده در سنتز ترکیب متا-تولوئیدین در بخش ج-۱ ارائه شدند.

به منظور تلاش در جهت کاهش استفاده از حلال‌های سمی براساس اصل‌های سوم و چهارم شیمی سبز (صفحه ۲۳)، حلال پرخطر دی‌اتیلن‌گلیکول با حلال پروپیلن‌گلیکول جایگزین گردید و بدین ترتیب

توانست تا حد زیادی از میزان استفاده و ورود ترکیبات خطرناک به محیط زیست جلوگیری کند؛ لذا در جدول ۴-۱ به بیان چندین روش کلاسیک و اصلاحی برای واکنش احیای وولف-کیشنر با حلالها و واکنشگر متفاوت تحت شرایط مختلف پرداخته میشود.

جدول ۴-۱. سنتز متا-تولوئیدین در شرایط مختلف کلاسیک و شیمی سبز

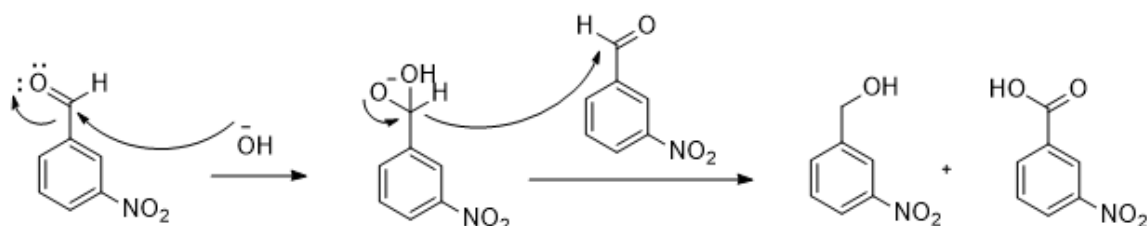
ردیف	شرایط واکنش	دما (°C)	زمان (h)	راندمان (%)	مرجع
۱	NH ₂ NH ₂ / NaOEt in ethanol	۱۳۰-۱۳۵	۳	~۵۰٪	(۴۳)
۲	NH ₂ NH ₂ / KOH in diethylene glycol	۱۵۵	۳,۵	~۸۰٪	(۴۴)
۳	NH ₂ NH ₂ , KOH in propylene glycol	۱۴۰	۳,۵	~۴۰٪	مطالعه حاضر
۴	NH ₂ NH ₂ / KOH in propylene glycol	۱۴۰	۳,۵	~۶۵٪	مطالعه حاضر

همانطور که در جدول ۴-۱ بیان شده است، اصلاحات زیادی در واکنش احیای وولف-کیشنر صورت گرفت؛ در یکی از این اقدامات حلال دی اتیلن گلیکول و باز پتاسیم هیدروکسید (ردیف ۲) به ترتیب جایگزین حلال اتانولی و سدیم اتوکسید (ردیف ۱) شدند که طی آن بازده واکنش تا حد زیادی افزایش یافت.

طبق تحقیقات بعمل آمده دی اتیلن گلیکول ترکیبی سمی تلقی شد که میتواند در بدن به اگزالیک اسید تبدیل شده و اثرات نامطلوب عصبی و کلیوی ایجاد کند. لذا با هدف جایگزینی آن با یک حلال کم خطرتر، ترکیب پروپیلن گلیکول به کار گرفته شد. پروپیلن گلیکول طی تغییراتی در بدن به پیرویک اسید تبدیل می شود که خود یک ترکیب حد واسط در پروسه متابولیسم قندهاست. از این رو هم سمیت کمتری دارد و هم از لحاظ اقتصادی، ارزان تر و بصره تر است. اما مطابق جدول فوق، در طی جایگزینی آن بعنوان حلال واکنش احیای دو گانه نیتروبنزالدهید، با کاهش بازده مواجه شدیم (ردیف ۳) که در این راستا اقداماتی در جهت بهینه سازی واکنش انجام گرفت.

من جمله اقداماتی که در راستای بهینه سازی این واکنش صورت گرفت، تولید حد واسط هیدرازون بود که به منظور جلوگیری از احتمال تشکیل محصولات اسیدی و الکلی، ایجاد گردید (مطابق اصل اول

شیمی سبز: پیشگیری از تولید فرآورده‌های بی‌هوده (صفحه ۲۲)). انجام این واکنش به استناد متدولوژی M.agee (۳۴)، یعنی افزایش یکباره هیدرازین و پتاسیم هیدروکسید به محیط واکنش و انجام آن در یک مرحله، بر اساس مکانیسم زیر (شکل ۴-۱) که به واکنش کانیزارو معروف است، امکان تشکیل محصولات الکلی و اسیدی را ایجاد می‌کند.

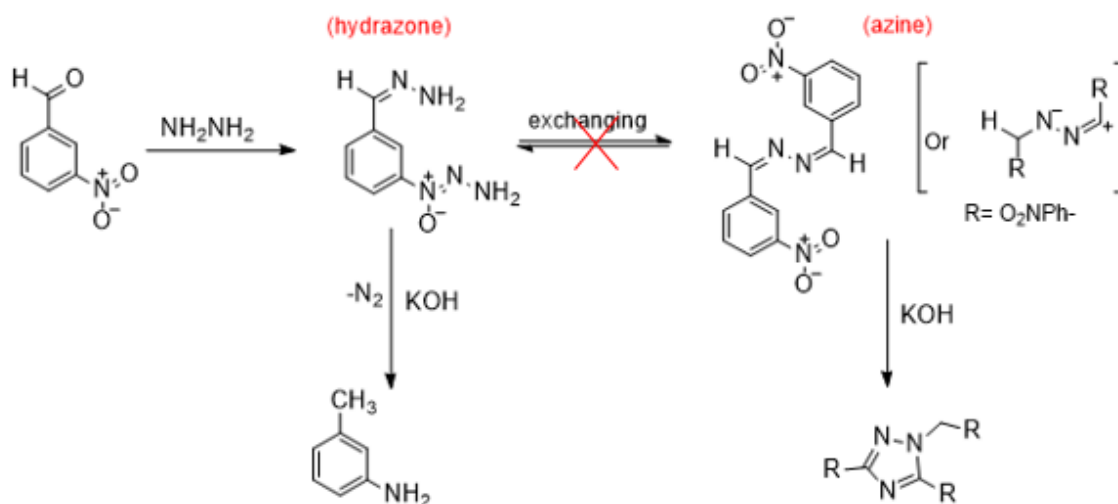


شکل ۴-۱. مکانیسم تشکیل محصولات جانبی الکلی و اسیدی

به منظور رفع این مشکل، واکنش مذکور در دو مرحله انجام گرفت: ۱- افزایش هیدرازین و تشکیل ترکیب هیدرازونی ۲- افزودن پتاسیم هیدروکسید به ترکیب هیدرازونی و احیای گروه‌های عاملی به دنبال خروج گاز N_2 .

در مرحله اول کار، جهت تولید حد واسط هیدرازونی، واکنشگر ۳- نیتروبنزالدهید ابتدا با هیدرازین وارد واکنش شد و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۱۴۰ درجه سانتی‌گراد تحت رفلکس قرار گرفت و در نهایت گذشت این زمان رسوب نارنجی رنگی حاصل گردید.

مسئله حائز اهمیت در این مرحله، وجود احتمال تشکیل فرآورده‌های آزینی می‌باشد که ضمن تشکیل ترکیب هیدرازونی و نیز پس از جداسازی و در دمای اتاق قابل انجام است. فرآورده‌های آزینی می‌توانستند با قرار گرفتن در محیط قلیایی طبق مکانیسم ذکر شده در شکل ۴-۲، واکنش را به سمت تشکیل محصولات هتروسیکلیک پیش ببرند. از اینرو لازم به عمل آمد، حداقل امکان از تشکیل فرآورده‌های آزینی جلوگیری به عمل آید (در راستای ملاحظه اصل اول شیمی سبز (صفحه ۲۲)).



شکل ۴-۲. مکانیسم تشکیل فرآورده‌های آزینی

لذا یکی از تمهیداتی که برای بهینه سازی این مرحله از واکنش در نظر گرفته شد، کوتاه کردن زمان واکنش تا حد امکان بود. پیشرفت واکنش با TLC چک می‌شد، بلافاصله پس از اتمام واکنشگر (پس از گذشت ۲۰ دقیقه) حرارت دهی متوقف گردید و یکی دیگر از اقداماتی که در این راستا انجام گرفت، این بود که در انتهای حرارت دهی، رسوب حاصل صاف شده و به طور کامل با حلال آپروتیکی دی‌اتیل اتر شسته شد تا از تبادل یون هیدروژن، جلوگیری به عمل آید.

در مرحله دوم کار، حد واسط هیدرازونی تشکیل شده وارد واکنش با پتاسیم هیدروکسید شد که به محض افزودن، خروج گازهای N_2 انجام واکنش را تایید کرد.

با توجه به کاهش قابل توجهی از آلودگی‌های زیست محیطی به واسطه جایگزینی حلال پروپیلن گلیکول، کاهش راندمان واکنش حاضر در قیاس با شرایط مشابه با حلال دی‌اتیلن گلیکول قابل چشم‌پوشی خواهد بود؛ هر چند که می‌توان در راستای افزایش راندمان واکنش، تمهیدات دیگری اندیشیده و به کار گرفت که در آن صورت، داده‌های واکنش مذکور در واکنش احیای وولف-کیشنر سایر ترکیبات آروماتیک، تا حد زیادی مفید واقع قرار خواهد گرفت.

ب-۲. ارزیابی و شرح کلی سنتز سبز ترکیب متا-یدوتولوئن

این مرحله از واکنش در شرایط بدون حلال و به صورت سایشی در حضور کاتالیزور سلولوز سولفوریک اسید انجام گرفت. (این مرحله از واکنش، بر اساس اصل پنجم شیمی سبز مبتنی بر به حداقل رساندن مصرف حلال و مواد کمکی، طراحی و انجام شد (صفحه ۲۳)). بنابراین انجام این واکنش، با انجام یک واکنش دیگر جهت سنتز کاتالیست سلولوزی همراه بود که مطابق با اصل هفتم شیمی سبز (صفحه ۲۴) یک منبع تجدیدپذیر بوده و انجام واکنش را از حضور حلال بی‌نیاز می‌ساخت.

به علاوه عامل یددار کردن در این واکنش یک منبع غیرفلزی بود و با استفاده از KI انجام شد (بخش ج-۳) که با تاکید بر اصل چهارم شیمی سبز، یعنی بکارگیری مواد اولیه شیمیایی ایمن تر صورت پذیرفت. به طور کلی این واکنش با هدف داشتن ۳ فاکتور اساسی کاهش مصرف حلال، کاهش ورود مواد زائد به محیط زیست و البته استفاده از ترکیبات تجدیدپذیر طراحی گردید که نتایج ترکیب حاصل از آن به قرار زیر بررسی می‌شوند.

بر اساس نتایج اسپکتروسکوپی FT-IR ارائه شده در شکل ۳-۲، از بین رفتن پیک دوگانه در حدود ناحیه 3400 cm^{-1} و تشکیل پیک قوی و مشخصی در ناحیه 648 cm^{-1} موید C-I، نشانی از تشکیل واکنش دارد. با توجه به شرایط بسیار مطلوب فوق‌الذکر، جهت انجام واکنش جایگزینی اتم ید با گروه عاملی آمین در آروماتیک‌ها، انجام این روش بسیار مفید واقع شده و از مصرف مقادیر بسیاری از حلال‌های آلی خطرناک می‌کاهد.

جدول ۴-۲. سنتز متا-یدوتولون در شرایط مختلف کلاسیک و شیمی سبز

راندمان (%)	زمان (min)	دما (°C)	کاتالیزور	حلال	روش کلاسیک
۸۱-۹۰	۱۲۰	۰-۱۰	Cu ⁺	HCl	روش کلاسیک
۷۴	۱۵	دمای اتاق	CSA	-	روش سبز

بر اساس اطلاعات مذکور در جدول ۴-۲، علی‌رغم راندمان پایین‌تر تولید به این روش، فاکتورهای دیگری چون: زمان بسیار کم واکنش، امکان انجام واکنش در دمای اتاق و عدم استفاده از کاتالیزورهای فلزی از جمله دلایلی هستند که می‌توان به این واکنش دید مثبتی داشت. به علاوه، پایداری بسیار زیاد

کاتالیزور سلولزی و عدم انحلال آن در حلال‌های آلی، امکان بازیابی آن را فراهم کرده و آن را به یک منبع تجدیدپذیر تبدیل می‌کند.

ب-۳. ارزیابی و شرح کلی سنتز سبز ترکیب متا-کرزول

همان طور که در بخش ج-۴ ذکر شد، در این مرحله از واکنش، از حلال PEG400 به همراه آب استفاده می‌شود. بر اساس اصل سوم و البته چهارم شیمی سبز، روش‌های تولید به نحوی طراحی شوند تا مواد مورد استفاده از جمله واکنش دهنده، حلال و مواد آغازی، دارای حداقل سمیت و ضرر برای محیط زیست و سلامت بشر و یا حداقل امکان فاقد آن باشند (صفحه ۲۳). از اینرو، حلال PEG400 بعنوان یکی از حلال‌های پرکاربرد در فرمولاسیون‌های داروها و به موجب سمیت کمتری که داشت، به سایر حلال‌های آلی مورد استفاده در این مرحله، ارجح دانسته شد. همچنین استفاده از این حلال، سنتز این محصول را در مدت زمان کوتاه‌تر و بازده بالاتری میسر ساخت. ناگفته نماند استفاده از ترکیب CuI، به عنوان کاتالیزور نیز، در سرعت بخشی به واکنش موثر واقع گردید. اطلاعات طیفی مشاهده شده از ترکیب حاصل، در ادامه بررسی می‌شوند.

در طیف مادون قرمز ترکیب حاصل که در شکل ۳-۳ نمایش داده شده است، از بین رفتن پیک ناحیه 648 cm^{-1} و همچنین حضور پیک پهن در ناحیه 3303 cm^{-1} ، نشانی از حذف شدن گروه یدید و جانشینی گروه هیدروکسی در ترکیب دارد. همچنین حضور پیک‌های سه گانه در نواحی 692 cm^{-1} ، 778 cm^{-1} و 882 cm^{-1} نشان‌دهنده دو استخلافی بودن ترکیب در موقعیت متا نسبت به یکدیگر، می‌باشد.

جدول ۴-۳. سنتز متا-کرزول در شرایط مختلف کلاسیک و شیمی سبز

راندمان (%)	زمان (hr)	دما (°C)	کاتالیزور	حلال
۹۴	۲۴	۱۰۰	CuI	DMSO
۶۱	۵	۱۰۰	CuI	PEG-400

همانطور که در جدول ۴-۳ نمایش داده شده است، جایگزینی حلال PEG400 به جای DMSO، علاوه بر ارزان‌تر و ایمن‌تر بودن، زمان انجام واکنش را مقدار قابل توجهی کاهش داد. لذا جایگزینی گروه

هیدروکسی به جای گروه هالوژن در ترکیبات مختلف آروماتیکی به این روش، علی رغم راندمان کمتر کاملاً منطقی خواهد بود.

ب-۴. ارزیابی و شرح کلی سنتز سبز ترکیب ۳- متیل-۴- نیترو فنول

واکنش نیتراسیون یکی از واکنش های مهم و پرکاربرد در سنتز ترکیبات شیمیایی به شمار می رود که در شیمی کلاسیک با استفاده عامل های نیترو کننده اسیدی انجام می گرفت. ۳- متیل-۴- نیترو فنول حد واسط کلیدی در سنتز فنیتروتیون است که از نیتراسیون متا-کرزول به وجود می آید. نظر به اهمیت ویژه این ترکیب در سنتز آفت کش فنیتروتیون، ملزم دانست تا انجام این مرحله از واکنش با در نظر داشتن اصول حاکم بر شیمی سبز طراحی شده و ارزیابی های لازم روی آن انجام گیرد.

در روش سبز پیشنهادی، جهت نیتراسیون متا-کرزول، در حضور هر دو مایع یونی "اتیل آمونیوم نترات" و "تری اتیل آمونیوم نترات" به عنوان حلال و از فریک نترات به عنوان عامل نیترو کننده غیر اسیدی استفاده شد؛ همچنین همانطور که در بخش ج-۶ و ج-۱۱ مفصلاً اشاره گردید، در این روش سبز، امواج اولتراسونیک جهت پیشبرد واکنش جایگزین رفلاکس در دمای بالا قرار گرفتند که تفسیر نتایج ترکیب حاصل از انجام هر دو روش به قرار خواهند بود.

مطابق اسپکتروسکوپی FT-IR ارائه شده در شکل ۳-۴، وجود پیک پهنا ناحیه 3303 cm^{-1} ، نشان دهنده گروه هیدروکسی می باشد. پیک های تعیین کننده برای انجام واکنش، پیک های موجود در نواحی 1589 cm^{-1} و 1317 cm^{-1} هستند که موید گروه نیترو بوده و انجام واکنش را تایید می نمایند. همچنین حضور پیک قوی در ناحیه 1076 cm^{-1} نشان از تشکیل پیوند C-N خواهد بود که تاییدی دیگر بر تشکیل محصول می باشد.

بعلاوه، نقطه ذوب جامد نارنجی رنگ حاصل، در هر دو روش اندازه گیری گردید؛ همانطور که در بخش ج-۶ و ج-۱۱ اشاره شد، نقطه ذوب ترکیب مذکور $127-125 \text{ }^\circ\text{C}$ بدست آمد که با نقطه ذوب گزارش شده در مراجع معتبر ($126 \text{ }^\circ\text{C}$) مطابقت داشت.

در راستای وجود مشکلات فراوان در انجام این واکنش به روش کلاسیک، اعم از: تعداد مراحل زیاد، واکنش‌های طولانی مدت، گزینش پذیری کم، پایین بودن بازده واکنش و نیز استفاده از ترکیبات شیمیایی و حلالهای پرخطر به مقدار زیاد روش مذکور طراحی گردید؛ در جدول ۴-۴ به بیان چند روش نیتراسیون متاکرزول در شرایط دمایی و زمانی مختلف پرداخته می‌شود.

جدول ۴-۴. نیتراسیون متا-کرزول در شرایط مختلف کلاسیک و سبز

ردیف	شرایط واکنش	دما (°C)	زمان (h)	بازده (%)				مرجع
				محصول مونونیترو (۶:۲:۴)	محصول دی نیترو	سایر محصولات	بازده کل	
۱	HNO ₃ /H ₂ SO ₄	۰-۵	۱	۵۱ (۸۴:۱۱:۵)	۴۳	۶	۱۰۰	(45)
۲	HNO ₃ /Silica gel	۲۵	۱	۷۵ (۲۳:۱۳:۶۴)	۱۹	۶	۱۰۰	(46)
۳	NaNO ₃ / NaNO ₂ / H ₂ SO ₄	۲۵	۱۲	۸۲ (۲۸:۲۳:۴۱)	-	۸	۹۰	(47)
۴	HNO ₃ /Yb-Mo-HKSF	۲۵	۱۰	۸۷ (۲۵:۹:۵۳)	-	۵	۹۱	(48)
۵	POCl ₃ / H ₂ SO ₄ / HNO ₃ /H ₂ O	۰<	۳۰	۸۰ (۹:۳:۸۸)	۵	-	۸۵	(31)
۶	Ferric nitrate/ether	۲۵	۲۰	۵۴ (۳۳:۰:۶۷)	-	-	۵۴	(49)
۷	Ferric nitrate/EAN (sonicated)	۳۰	۰.۵	۸۴ (۲۶:۰:۷۴)	-	-	۸۴	(۳۹)
۸	Ferric nitrate/TEAN (sonicated)	۳۰	۰.۷۵	۸۷ (۱۵:۰:۸۵)	-	-	۸۷	مطالعه حاضر

همانطور که در جدول فوق نیز بیان شد، در روش‌های کلاسیک، از اسیدنیتریک بعنوان عامل نیترو کننده استفاده می‌شود (ردیف ۱-۵) که با جایگزین کردن فریک نیترات به عنوان عامل نیتراسیون (ردیف ۶-۸)، استفاده از حلالهای اسیدی و پرخطر حذف شدند. این جایگزینی موافق اصل سوم و چهارم شیمی سبز (صفحه ۲۳) و در راستای استفاده از مواد اولیه کم‌خطرتر صورت گرفت.

در این راستا، همچنین می‌توان به قیاس روش مذکور در ردیف ۶ با ردیف‌های ۷ و ۸ اشاره داشت؛ جایگزینی مایعات یونی به جای حلال‌های شیمیایی مطابق بر اصل پنجم شیمی سبز (صفحه ۲۳)، افزون بر زیست‌سازگاری و کم‌خطرتر بودن، توانست تا حد قابل قبولی موجب افزایش راندمان گردد.

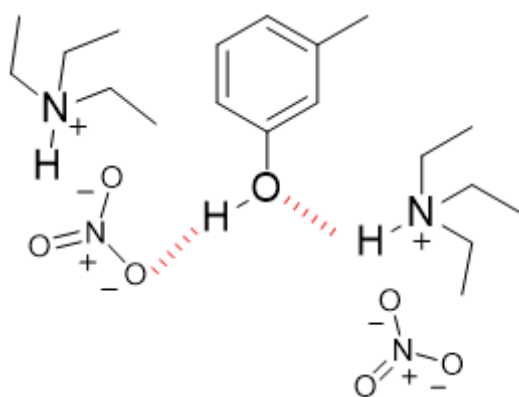
شایان ذکر است که با جایگزین کردن مایع یونی تولید شده از محصول جانبی واکنش دیگر (بخش ج-۷ و ج-۱۱)، بعنوان حلال (ردیف ۸) تا حد بسیار زیادی از ورود ترکیبات شیمیایی اضافه به محیط زیست کاسته شد. همچنین یادآور می‌شود (بخش ج-۱۲) مایع یونی تولید شده و مورد استفاده در این مرحله، ۵ مرتبه بازیابی شده و مورد استفاده قرار گرفت. بعلاوه اینکه، اطلاعات اعلام شده در جدول ۴-۴ نشان می‌دهد، با بکارگیری مایع یونی تری‌اتیل‌آمونیم نیترات علاوه بر افزایش جزئی در راندمان، درصد محصول موقعیت پارا نیز افزایش یافت.

در روش‌های مختلف یاد شده در جدول مشاهده می‌شود که در واکنش‌های نیتراسیون با عامل نیترو کننده اسیدی، احتمال تولید محصولات جانبی بیشتر بوده و امکان پلی‌نیتراسیون (ردیف ۱-۵) و حتی اکسیداسیون وجود خواهد داشت و بنابراین شاهد محصولات دی‌نیترو و حتی کینونی هستیم که با جایگزین کردن فریک نیترات به جای نیتریک‌اسید، احتمال آن از بین خواهد رفت (ردیف ۶-۸).

نکته قابل توجه دیگر در رابطه با روش طراحی شده، سرعت بسیار بالای آن نسبت به روش‌های کلاسیک (ردیف ۱-۵) می‌باشد که حتی در مقایسه با روش‌های نیتراسیون با فریک نیترات (ردیف ۶) مشهود است. انجام این واکنش در مدت زمان بسیار کوتاهتر، به اثر حباب‌سازی (کاویتاسیون) امواج اولتراسونیک باز میگردد. در واقع امواج اولتراسونیک امواجی در محدوده ۲۰-۴۰ کیلوهرتز هستند که با قدرت بالا به مایع اعمال شده و موجب ساخت حبابهای ناپایداری در سطح مایع میشوند؛ با تولید و فروپاشی این حبابها، بسته‌های انرژی آزاد میشود که میتواند تغییرات فیزیکی و شیمیایی قابل توجهی را در محیط ایجاد کند.

لذا جایگزینی رفلکس‌های چند ساعته با امواج اولتراسونیک با توجه به اصل ششم شیمی سبز مبنی بر پایستگی انرژی (صفحه ۲۴) با موفقیت انجام گرفت و انجام واکنش را در دما و زمان کمتر میسر ساخت.

خصیصه مهم دیگر واکنش طراحی شده، قدرت گزینش پذیری بسیار بالای آن است که به واسطه انجام واکنش در حضور مایع یونی تری‌اتیل‌آمونیم نیترات سبب میشود. تری‌اتیل‌آمونیم نیترات به عنوان یک مایع یونی پروتیک، امکان تشکیل پیوند هیدروژنی در محیط را فراهم می‌کند (شکل ۴-۱).



شکل ۴-۳. تشکیل پیوند هیدروژنی مایع یونی تری‌اتیل‌آمونیم نیترات

همانطور که در شکل ۴-۳ نیز نمایان است، تشکیل پیوند هیدروژنی تری‌اتیل‌آمونیم نیترات با هیدروژن فنولی متا-کرزول، ایجاد نوعی مزاحمت فضایی را سبب می‌شود و تا حد زیادی موقعیت/رتو را مسدود کرده و در نتیجه وجود ازدحام فضایی در این موقعیت، واکنش را به سمت موقعیت پارا هدایت میکند و بدین ترتیب، محصول عمده واکنش نیتراسیون در موقعیت ۴ خواهد بود. این مسئله، موید تفاوت میان دو مایع یونی مذکور در ردیف ۷ و ۸ جدول ۴-۴ می‌باشد؛ بر اساس فرض گمان میدارد، شاخه دار بودن بخش آلی مایعات یونی مورد استفاده، رابطه مستقیمی با هدایت کنندگی آنها در این واکنش داشته است.

اشاره میشود که روش حاضر، علی‌رغم داشتن راندمان کمتر نسبت به برخی روش‌ها، بالاترین نسبت محصول ۴-ایزومری به سایر محصولات را داراست که این مسئله، خود برای تحقق هدف انجام این واکنش بخوبی پاسخگو خواهد بود.

با توجه به اطلاعات فوق، مشاهده می‌شود که استفاده از روش سبز با داشتن مزایایی چون: بکارگیری حلال و واکنشگرهای ایمن‌تر، زمان انجام کوتاه‌تر، شرایط دمایی مطلوب و قابل کنترل و نیز گزینش پذیری بیشتر، انجام نیتراسیون به صورت انتخابی و در موقعیت ۴ را برای ترکیبات آروماتیک فنولی را به سهولت ممکن می‌سازد.

ب-۵. ارزیابی و شرح کلی سنتز ترکیب O و O-دی‌متیل-O (۳-متیل-۴-نیتروفنیل) فسفرو تیونات (فنیتروتیون)

همانطور که در فصل دوم شرح داده شد، سنتز فنیتروتیون به روش شیمی سبز در ۲ مسیر انجام گرفت؛

- سنتز با واکنشگر اصلی ۳-متیل-۴-نیتروفنول (بخش ج-۸)
- سنتز با واکنشگر اصلی متا-کرزول (بخش ج-۱۳)؛

با این تفاوت که انجام نیتراسیون در مسیر اول در مرحله اول و در مسیر دوم در مرحله دوم انجام شد (به عبارتی تفاوت دو روش بر اساس تقدم و تاخر واکنش نیتراسیون تعریف می‌شود) و بر اساس آنالیزهای انجام گرفته، نتایج حاصل از هر دو مسیر مورد قبول واقع گردید.

براساس طیف مادون قرمز نمایش داده شده در شکل ۳-۵، شاخص مهم تاییدکننده انجام واکنش نبود پیک پهن O-H در حدود ناحیه 3400 cm^{-1} می‌باشد. پیک‌های دوگانه در ناحیه‌های 1589 cm^{-1} و 1317 cm^{-1} نشان‌دهنده گروه عاملی نیترو و پیک قوی ناحیه 1043 cm^{-1} نمایانگر پیوند C-O هستند. همچنین وجود پیک نسبتاً قوی در ناحیه 982 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی P-O-Ar هست که حضور آن در این منطقه موید اتم P پنج ظرفیتی می‌باشد. پیک حاضر در ناحیه 819 cm^{-1} نیز حاکی از ارتعاشات کششی مربوط به P-O-C آلیفاتیک است.

با توجه به انجام هر دو واکنش مذکور به هر دو روش شیمی کلاسیک و شیمی سبز، اطلاعات مربوط به آن‌ها در جدول ۴-۵ بیان شده و به تفصیل به آنها پرداخته می‌شود.

جدول ۴-۵. سنتز فنیتروتیون در شرایط مختلف کلاسیک و شیمی سبز

ردیف	نوع واکنش	بازده (%)	مرجع
۱	سنتز کلاسیک با واکنشگر اصلی ۳-متیل-۴-نیتروفنول	۶۴	(۳۱)
۲	سنتز سبز با واکنشگر اصلی ۳-متیل-۴-نیتروفنول	۷۵	مطالعه حاضر
۳	سنتز کلاسیک با واکنشگر اصلی متا-کرزول	۴۳	مطالعه حاضر
۴	سنتز سبز با واکنشگر اصلی متا-کرزول	۷۰	مطالعه حاضر

انجام هر دو مسیر به دو روش کلاسیک و سبز، راندمان نمایان شده در جدول ۴-۵ را در اختیار قرار داد. در متد مذکور در ردیف ۱، نیتراسیون متا-کرزول با استفاده از عوامل نیترو کننده اسیدی انجام گرفت. همانطور که قبلاً اشاره شد، انجام واکنش نیتراسیون به این روش، تشکیل مواد جانبی زیادی را باعث می‌شد. لذا واکنش مطابق شکل ۲-۱۲ روش سبزی طراحی گردید (ردیف ۲) که در آن فریک نیترات جایگزین عوامل نیترو کننده اسیدی، مایع یونی جایگزین حلال‌های اسیدی و پرخطر و امواج اولتراسونیک جایگزین رفلاکس‌های چند ساعته شدند. نتیجه این جایگزینی‌ها، افزایش سرعت واکنش، افزایش راندمان، کاهش تولید فرآورده‌های جانبی و کاهش مصرف حلال‌ها و ترکیبات شیمیایی سمی بود. افزون بر اینکه مایع یونی مورد استفاده در این مرحله از خود واکنش اصلی تولید شده و بارها قابل بازیابی و استفاده خواهد بود. از طرفی، سنتز کلاسیک فنیتروتیون تنها به مسیر اول محدود نبود؛ مسیر دیگری برای سنتز این ترکیب طراحی شد که با استفاده از واکنشگر متا-کرزول انجام می‌گرفت (ردیف ۴) (در فصل دوم، در بخش ج-۱۴ به تفصیل بیان شده است) انجام این مسیر نسبت به مسیر قبل مزیت‌هایی داشت. از جمله اینکه، علی‌رغم راندمان کمتر واکنش، شرایطی را فراهم می‌کرد که خود باعث کاهش یک مرحله خالص‌سازی شد.

در این روش، پس از انجام واکنش متا-کرزول و دی متوکسی کلروتیوفسفات، مادامی که محصول در حلال تولوئن قرار داشت وارد مرحله نیتراسیون شد؛ در واقع نیازی به خالص سازی ترکیب حاصل نبود که علت این امر به مکانیسم رادیکالی نیتراسیون با فریک نیترات بازمیگردد. فریک نیترات در حضور اتم O گروه عاملی هیدروکسی، تشکیل کمپلکس داده و NO_2 رادیکالی تشکیل می شود و بموجب آن نیتراسیون پیش خواهد رفت. بنابراین نگران انجام نیتراسیون در ترکیب تولوئن به دلیل نبود اتم O نخواهیم بود. این مسئله خود به تنهایی امکان سنتز فنیتروتیون را به صورت واکنش چندجزئی (multi-component) فراهم کرد.

این در حالی بود که انجام نیتراسیون به روش کلاسیک در روش دوم سنتز فنیتروتیون (ردیف ۳)، واکنش را به سمت پلی نیتراسیون پیش می برد و نیز امکان نیتراسیون حلال نیز وجود داشت.

ج- نتیجه گیری

ضمن ارزیابی نتایج حاصله حول امکان سنجی سنتز در اشل بالاتر، پروسه تولید این محصول از لحاظ فنی میسر بود؛ لذا تولید تکنیکال فنیتروتیون از مرحله N-1 در دستور کار قرار گرفت. ۲ مسیر سبز (شکل ۱۲-۲ و ۱۵-۲) طراحی و اجرا گردید؛ طی اجرا:

- ۱- راندمان واکنش افزایش یافت.
- ۲- واکنش در زمان کوتاه تری انجام گرفت.
- ۳- مصرف حلال های شیمیایی به حداقل مقدار رسیدند.
- ۴- از تشکیل فرآورده های جانبی تا حد زیادی جلوگیری شد.
- ۵- امکان بازیابی مجدد ترکیبات فراهم شده و از ورود آنها به محیط زیست حداقل امکان جلوگیری شد.
- ۶- مواد زیست سازگار و البته تخریب پذیر جایگزین واکنشگرهای پرخطر شدند.
- ۷- گزینه پذیرای واکنش های شیمیایی افزایش یافت

فصل پنجم

فهرست منابع

۱. P.Carvalho F. Agriculture, pesticides, food security and food safety. environmental science & policy. 2006;9(7-8):685-92.
۲. M. Barcellos MMF, L. Santos Madureira, F. Cesar Bauer. Analytical evaluation of the protection offered by sealed tractor cabins during crop pulverization with fenitrothion. Environmental Monitoring and Assessment. 2016;188(12):660.
۳. امانی نالو. چالش ها و فرصت های آموزش شیمی سبز و ارتباط آن با توسعه پایدار. پژوهش در آموزش شیمی. ۱۳۹۸;۱(۱):۴۷-۶۵.
۴. جمعه مصجشبا. آموزش شیمی سبز، با طراحی و اجرای آزمایش های سبز در مبحث استوکبومتری شیمی متوسطه. نشریه علمی - پژوهشی فناوری آموزش. ۱۳۹۵;۱(۱):۲۱-۳۴.
۵. ذوالفقاری مذم. شیمی سبز؛ چشم انداز و کاربرد. آموزش شیمی ایران; دانشکده شیمی دانشگاه سمنان ۱۳۹۲.
۶. فایق مشماک. نقش شیمی سبز در توسعه ی پایدار و رویکرد کتاب درسی به آن. سمینار آموزش شیمی ایران دانشکده شیمی دانشگاه سمنان ۱۳۹۲.
۷. اتحادی م. مدیریت تلفیقی آفات راهبردی مناسب در جهت بهینه سازی مصرف سموم در کشاورزی. همایش ملی انسان، محیط زیست و توسعه پایدار; دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان ۱۳۸۸.
۸. Ying Bai XR, J. P. van der Hoek. Residues of organochlorine pesticides (OCPs) in aquatic environment and risk assessment along Shaying River, China. Environmental Geochemistry and Health. 2018;40:2525-38.
۹. Jason R. Richardson VF, Remco H. S. Westerink, Anumantha G. Kanthasamy. Neurotoxicity of pesticides. Acta Neuropathologica. 2019;138(3):343-62.
۱۰. Md. Wasim AKTAR DS, Ashim CHOWDHURY. Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards. Interdisciplinary Toxicology. 2009;2(1):1-1.
۱۱. Costa LG. The neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. In: M. Lotti MLB, editor. Handbook of Clinical Neurology. 1312015.
۱۲. R. E. Hoagland RMZ, J. C. Hall. Pesticide Metabolism in Plants and Microorganisms. weed science. 2009;47:۹۵-۲.
۱۳. FIFER EK. Drugs Affecting Cholinergic Neurotransmission. In: Thomas L. Lemke DAW, Victoria F. Roche, S. William Zito, editor. Foye's principles of medicinal chemistry 2013. p. 309-39.
۱۴. PAUL G. STORY KF, LEE B. ASTHEIMER, WILLIAM A. BUTTEMERz. FENITROTHION, AN ORGANOPHOSPHOROUS INSECTICIDE, IMPAIRS LOCOMOTORY FUNCTION AND ALTERS BODY TEMPERATURES IN SMINTHOPSIS MACROURA (GOULD 1845) WITHOUT REDUCING METABOLIC RATES DURING RUNNING ENDURANCE AND THERMOGENIC PERFORMANCE TESTS. Environmental Toxicology and Chemistry. 2016;35(1):152-62.
۱۵. Marion Sebire APS, Charles R. Tyler, James Cresswell, Dave J. Hodgson, Steve Morris, Matthew B. Sanders, Paul D. Stebbing, Ioanna Katsiadaki. The organophosphorous pesticide, fenitrothion, acts as an anti-androgen and alters reproductive behavior of the male three-spined stickleback, *Gasterosteus aculeatus*. ecotoxicology. 2009;18(1):122-33.
۱۶. FAO/WHO. Methyl Parathion in Drinking-water. 1996.

- WHO. WHO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR PUBLIC HEALTH PESTICIDES (FENITROTHION). 2009. ۱۷
- Selectivity of Sumithion Compared with Methyl Parathion. Influence of Structure on Anticholinesterase Activity. 1967;15(2):235-41. ۱۸
- N. MONTEMURRO FG, G. LACERTOSA, A. VISCONTI. Persistence of fenitrothion in oranges and clementines after treatment with emulsifiable concentrate and microencapsulate formulations. Food Additives and Contaminants. 2004;22(1):39-47. ۱۹
۲۰. گرجان حنعلش. کارایی حشره کش ها و فرمولاسیون های مختلف در کنترل شیمیایی حشرات کامل زمستان گذران سن در منطقه قزوین معمولی گندم. دانش گیاهپزشکی ایران. ۱۳۹۵؛ ۱۴۷(۱):۱۰۷-۱۴.
- CLARISSE B. S. ROEPCKE SBM, HOLGER SCHULZE, TILL BACHMANN, ROLF D. SCHMID, BERNHARD HAUER. Analysis of Phosphorothionate Pesticides Using a Chloroperoxidase Pretreatment and Acetylcholinesterase Biosensor Detection. agricultural and food chemistry. 2010;58(15):8748-56. ۲۱
۲۲. طالبی ماعششخ. مقایسه فرمولاسیون گرانول و امولسیون چند حشره کش برای کنترل سن معمولی گندم. مجله علوم کشاورزی ایران. ۱۳۷۷؛ ۱۳۰(۱):۸۵-۹۲.
- Patrick GL. An Introduction to Medicinal Chemistry 2013. p. 602. ۲۳
- Jun Min BW, Xiaoke Hu. Effect of inoculation of Burkholderia sp. strain SJ98 on bacterial community dynamics and para nitrophenol, 3-methyl-4-nitrophenol, and 2-chloro-4-nitrophenol degradation in soil. Scientific Reports. 2017;7(1):1-7. ۲۴
- M.R. Gonzalez-Baro HG, R. Pollero. Effect of fenitrothion on dipalmitoyl and 1-palmitoyl-2-oleoylphosphatidylcholine bilayers. Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Biomembranes. 2000;1468(1-2):304-10. ۲۵
- Jun Min YL, Xiaoke Hu, Ning-Yi Zhou. Biochemical Characterization of 3-Methyl-4-nitrophenol Degradation in Burkholderia sp. Strain SJ98. Frontiers in Microbiology. 2016;7. ۲۶
- T. KOJIMA MY, T. MIYAZAKP, F. CHIKASUE, M. OHTANI. DETECTION OF S-METHYLFENITROTHION, AMINOFENITROTHION, AMINOFENITROXON AND ACETYLAMINOFENITROXON IN THE URINE OF A FENITROTHION INTOXICATION CASE. Forensic Science International. 1989;41:245-53. ۲۷
- GUOZHEN FANG GM, JINXING HE, CHAO ZHANG, KUN QIAN, SHUO WANG. Multiwalled Extraction Absorbents To Determine 31 Carbon Nanotubes as Matrix Solid-Phase Dispersion Pesticides in Agriculture Samples by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. agricultural and food chemistry. 2009;57(8):3040-5. ۲۸
۲۹. فرشید سارحاح. سمیت خوراکی فنیتروتیون در رت ها: مطالعه ای بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک. مجله علمی - پژوهشی دانشگاه اصفهان (علوم پایه). ۱۳۸۷؛ ۳۵(۶):۳۷-۵۰.
- M. Farghaly SE-M. Toxicological evaluation and bioavailability of 14C-fenitrothion bound residues on soybeans towards experimental animals. Food and Chemical Toxicology. 2008;46(9):3111-5. ۳۰
- Ken Ito HK. Preparation of 3-Methyl-4-nitrophenol. American chemical society 1986;25(4):649-53. ۳۱

- Gopalakrishnan Aridoss KKL. Ethylammonium Nitrate (EAN)/Tf₂O and EAN/TFAA: Ionic chemistry. 2011;76(19):8088-94. 94. ۳۲
- Brian M. Ageea GM, Joseph J. Biernackib, Daniel J. Swartlinga. Wolff–Kishner reduction reactions using a solar irradiation heat source and a green solvent system. Green chemistry letters and reviews. 2014;7(4):383-92. ۳۳
- F. Nemati AE. Green and efficient diazotization-iodination of aryl amines using cellulose sulfuric acid as a biodegradable and recyclable proton source under solvent-free condition. Scientia Iranica. 2012;19(6):1594-6. ۳۴
- Ahmad Shaabani AR, Zahra Badri. Sulfonated cellulose and starch: New biodegradable and renewable solid acid catalysts for efficient synthesis of quinolines. Catalysis Communications. 2007;9(1):13-6. ۳۵
- Junmin Chen TY, Wenyan Hao, Mingzhong Cai. Simple and efficient CuI/PEG-400 system for hydroxylation of aryl halides with potassium hydroxide. Catalysis Communications. 2011;12(15):1463-5. ۳۶
- Wilhoit L. History of Pesticide Use Reporting in California. In: Minghua Zhang SJ, editor. Managing and Analyzing Pesticide Use Data for Pest Management, Environmental Monitoring, Public Health, and Public policy. 12832018. p. 3-14. ۳۷
- Wei Fang Ng MJKT, Hans-Ake Lakso. Determination of organophosphorus pesticides in soil by headspace solid-phase microextraction. journal of chromatographic science. 1998;50(1):15-20. ۳۸
- R. Rajagopal KVS. Ultrasound promoted para-selective nitration of phenols in ionic liquid. Ultrasonics Sonochemistry. 2002;10(1):41-3. ۳۹
- Jose N. Canongia Lopes JME, AndreMao de Ferro, Ana B. Pereiro, Natalia V. Plechkova, Luis P. N. Rebelo, Kenneth R. Seddon, Isabel Vazquez-Fernandez. Protonic Ammonium Nitrate Ionic Liquids and Their Mixtures: Insights into Their Thermophysical Behavior. The journal of physical chemistry. 2016;120(9):2397-406. ۴۰
- Sydney H Shapiro MCC, inventor; Milton Antiseptic Ltd, assignee. Improvements relating to the preparation of quaternary ammonium compounds 1962. ۴۱
- LIU WEI LH, ZHANG YANXIANG, WANG HONGDONG, inventor New process for synthesizing fenitrothion. China 2017. ۴۲
- soriano DS. Example of the Wolff-Kishner Reduction Procedure Suitable for an Undergraduate Organic Lab Experiment. journal of chemical education. 1968. ۴۳
- J. T. Kuethe KGC, Zh. Peng, M. Journet, R. Humphrey. A Practical, Kilogram-Scale Organic Process Research & Development. Implementation of the Wolff-Kishner Reduction. 2009;13:576-80. ۴۴
- Susaki M NK, Mukai K, Yoshioka H. Studies on the Nitration of m-cresol. A new selective method for the preparation of 3-methyl-6-nitrophenol. Bulletin of the chemical society of japan. ۱۹۶۷;(1977);50(1) ۴۵

- Satoaki Onitsuka YZJ, Ajam C. Shaikh, Hiroshi Furuno, Junji Inanaga. Silica Gel-Mediated Organic Reactions under Organic Solvent-Free Conditions. *molecules*. 2012;17(10):11469–83. .εΓ
- Malcolm J.Thompon PJZ. STUDIES ON THE TWO -PHASE NITRATION OF SELECTED PHENOLS. *Tetrahedron letters*. 1988;29(20):2471–4. .εV
- Wan-Po Yin MS. Nitration of phenolic compounds by metal-modified montmorillonite KSF. *Tetrahedron*. 2005;61:10861–7. .εΛ
- Cornelis. A LP, Pennetreau P. Nitration of phenols by clay-supported ferric nitrate. *Bull Soc Chim Belg*. 1984;93(11):961–72. .εϠ

Laboratory synthesis and Feasibility study of semi-industrial synthesis of fenitrothion by classical methods and green chemistry

Abstract

Introduction: Fenitrothion is an organophosphorous pesticide that especially used for *Eurygaster integriceps* control. Technical Fenitrothion is on the list of priorities announced by the Ministry of health and medical education. 450,000 liters of formulated fenitrothion are imported annually. The biocompatibility of synthetic pathway and utilized chemical are other important dimensions that are considered along with the production.

Materials & Methods: In this project, the synthetic pathway of fenitrothion was done based on fundamentals of green chemistry; in this way, minimizing energy consumption with less hazardous chemical as a goal of green chemistry is one of the most essential terms in establishing new techniques that include sonochemical synthesis in presence of ionic liquids. Finally, the reaction product was identified and approved using FT-IR technique, melting point measurement and other tests in accordance with WHO and FAO standards

Results: In the process of production of fenitrothion from N-1 step, the green path was designed. The developed process provided TEAN ionic liquid preparation from byproducts and the possibility of recycling the ionic liquid in 5 times observed, Ferric nitrate was used as a non-acidic nitrating agent and ultrasonic waves were used to advance the reaction.

Conclusion: To summarize, we have developed a green, beneficial and practical procedure, which provides several advantages, including enhancement in the rates of reaction, yield and *para* selectivity. also recovering of ionic liquid, avoiding the use of harmful acids, and hazardous solvents shows the method's importance.

Keywords: technical fenitrothion, green chemistry, ionic liquid, ultrasonic irradiation



Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences

Faculty of pharmacy

Thesis for M. Sc. Degree in Medicinal chemistry

Title:

Laboratory synthesis and Feasibility study of semi-industrial synthesis of fenitrothion by classical methods and green chemistry

Author:

Melika Javani

Supervisor(s):

Dr. Amanollah Zarei Ahmadi

Advisor(s):

Dr. Seyyed Jafar Saghanezhad

Registration No: (شماره ثبت در دانشکده)

Approval Date: D / M / Y

Defense Date: [April 2020]

The expense of this thesis has been provided by the credit of the approved research project no N-9914 and All right of this thesis is reserved for Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences



Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences

Faculty of pharmacy

Thesis for M. Sc. Degree in Medicinal chemistry

Title:

Laboratory synthesis and Feasibility study of semi-industrial synthesis of fenitrothion by classical methods and green chemistry

Author:

Melika Javani

Supervisor(s):

Dr. Amanollah Zarei Ahmadi

Advisor(s):

Dr. Seyyed Jafar Saghanezhad

Registration No: (شماره ثبت در دانشکده)

Approval Date: D / M / Y

Defense Date: [April 2020]