

سنتز سم علفکش ۴و۲ دي کلرو فنوکسي استیک اسید [کربوکسي - ^{14}C]

حجت اله مطلوبی*^۱، نادر صائميان^۱، غلامحسین شیروانی^۱، اعظم

فکور^۲، شهرام مرادی دهقی^۲

۱- مرکز تحقیقات هسته ای، سازمان انرژی اتمی ایران،

صندوق پستی : ۱۱۳۶۵-۳۴۸۶، تهران، ایران

۲- دانشکده علوم دانشگاه آزاد، واحد شمال

چکیده :

یکی از مهمترین سموم علفکش برای بررسی مکانیزم عمل و مطالعات متابولیسم گیاهی، ترکیب ۲ و ۴ دي کلرو فنوکسي استیک اسید می باشد. در این راستا نشاندار کردن این ترکیب با کربن-۱۴ می تواند مکانیزم جذب آن توسط گیاه و عملکرد تخریب علفها را مشخص نماید. در این مقاله ابتدا باریم [^{14}C] کربنات با استفاده از پتاسیم آزید و حرارت به پتاسیم [^{14}C] سیانید تبدیل گردید و سپس با انجام چند مرحله سنتز ترکیب ۴و۲ دي کلرو فنوکسي متیل یدید از ماده اولیه ۴و۲ دي کلرو فنول بدست آمد. در مرحله نهایی نیز از واکنش تراکمی ترکیب سنتز شده ۴و۲ دي کلرو فنوکسي متیل یدید و پتاسیم [^{14}C] سیانید و سپس هیدرولیز قلیائی محصول واکنش، ترکیب سم علفکش ۴و۲ دي کلرو فنوکسي استیک اسید [کربوکسي ^{14}C] سنتز گردید.

واژه های کلیدی : کربن - ۱۴، علفکش، ۴و۲ دي کلرو فنوکسي استیک

اسید

Synthesis of 2,4- dichloro phenoxy acetic acid [carboxy- ^{14}C] as herbicide

H.Matloubi^{1}, N.Saemian¹, GH.Shirvani¹, A.Fakoor², S.M.Dahghi²*

1) Nuclear Research Center/AEOI,P.O.Box: 11365-3486, Tehran,Iran .

2) Faculty of science, Azad university, North unit.

Abstract :

One of the important herbicide , for investigation of practical mechanism and studies of metabolism function of different plant, is the 2,4 dichlorophenoxy acetic acid compound .In this article, the production method of its labeled the title compound is explained.



In the first step barium [^{14}C]carbonate is converted into potassium [^{14}C]cyanide, by using potassium azid at reasonable temperature.

Then , after a few synthesis reaction, the compound “ 2,4 dichlorophenoxy methyl iodide is produced via 2,4 dichlorophenoxy, as a starting material.

In the next step, the real material as a herbicide: 2,4 dichlorophenoxy acetic acid [carboxy- ^{14}C] is prepared and produced, by coupling reaction between 2,4 dichlorophenoxy methyl iodide and potassium [^{14}C]cyanide , and then hydrolized the resulting nitrile.

Keywords: Carbon-14, Herbicide, 2,4 dichlorophenoxy acetic acid

E-Mail: hmatloubi@aeoi.org.ir

مقدمه :

همزمان با رشد روزافزون جمعیت جهان ، نیاز به مواد غذایی ، خصوصاً محصولات کشاورزی افزایش یافته است، برای پاسخگویی به این نیاز جهانی، افزایش بازده تولید از طریق بهینه سازی روش های کشت و برداشت و مبارزه با آفات محصولات کشاورزی از اهمیت ویژه ای برخوردار گردیده است[۱]. آفات محصولات کشاورزی در چهار دسته :

(۱) علفهای هرز

(۲) قارچ ها

(۳) حشرات

(۴) جوندگان

طبقه بندی گردیده و به مواد شیمیایی مورد استفاده برای مقابله با این آفات " آفتکش " اطلاق می گردد[۲].

در میان آفات ذکر شده، کنترل رشد علف های هرز، سهم قابل ملاحظه ای را در افزایش بازده محصولات کشاورزی دارا می باشد.

یک علفکش پس از جذب وارد پروتوپلاسم سلول گیاه شده و در تمام واکنش های بیوشیمیایی متابولیسم گیاهی شرکت می نمایند. علفکش با قطع هر یک از واکنش های بیوشیمیایی، سبب اختلال در متابولیسم گیاهی شده و در نتیجه سبب نابودی علف های هرز می گردد. تعیین مکانیزم عمل علفکش ها در بخش های مختلف گیاه مشکل و پیچیده می باشد. لذا شناخت کامل آن تاکنون میسر نگردیده است[۳و۴]. لذا برای بررسی مکانیزم عمل و متابولیسم گیاهی این آفات کش ها، بر روی گیاهان، نشاندار نمودن این ترکیبات در یک محل مناسب با

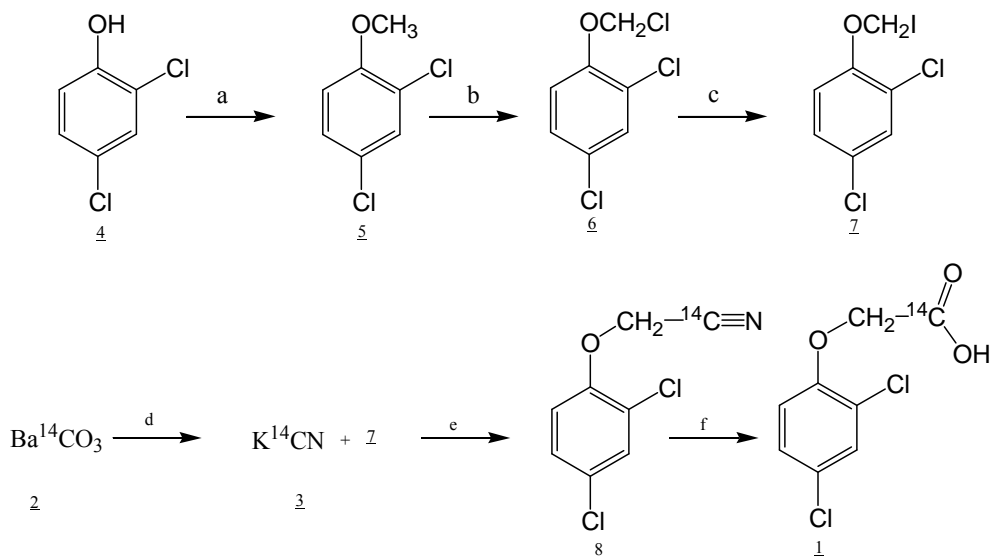
راديوایزوتوپهای متداول یک نیاز اساسی می باشد [۵].

بخش تجربی : مواد اولیه و دستگاههای اندازه گیری

باریم $[^{14}\text{C}]$ کربنات از شرکت آمرشام خریداری گردیده است. طیف های مادون قرمز IR توسط دستگاه Bruker FT-IR Vector 22 و طیف های رزونانس مغناطیسی پروتون ($^1\text{H-NMR}$) توسط دستگاه Bruker DRX500 (500MHZ) از نمونه های سنتز شده تهیه گردیده است. رادیواکتیویته مواد اولیه و محصولات نیز توسط دستگاه Liquid Scintillation LS6500 مورد سنجش قرار گرفته است.

سنتز ۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی استیک اسید نشاندار شده با کربن - ۱۴ :

برای سنتز این ترکیب نشاندار از مراحل سنتزی که در شمای (۱) نمایش داده شده، استفاده گردیده است. ابتدا جهت بهینه سازی، مراحل سنتزی این ماده بصورت غیر رادیواکتیو با استفاده از باریم کربنات معمولی انجام گردید و سپس با جایگزینی باریم $[^{14}\text{C}]$ کربنات در مراحل سنتزی، تولید ترکیب نشاندار با کربن - ۱۴ انجام پذیرفت [۶].



Scheme 1

a) $\text{NaOCH}_3 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_3\text{I}$, b) PCl_5 , heat, c) $\text{KI} / \text{acetone}$, d) $\text{KN}_3 / \text{K} / \text{heat}$,

e) acetone, f) $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$

همانطوریکه در شمای فوق مشخص گردیده جهت سنتز ترکیب علفکش

مورد نظر، مراحل مختلفی باید به طور متوالی انجام پذیرد. ذیلاً مراحل مختلف سنتز این ترکیب تشریح می گردد.

مرحله اول: سنتز ۴و۲ دی کلرو آنیزول ۵

به یک بالن دو دهانه مجهز به مبرد، ۸۷ سی سی متانل اضافه نموده و سپس ۴/۰۲ گرم از فلز سدیم را تحت شرایط گاز ازت به آرامی به متانول افزوده و پس از انجام واکنش کامل فلز سدیم با متانل (سدیم متوکساید)، پس از ۳۰ دقیقه ۲۸/۵ گرم از ماده ۴و۲ دی کلرو فنول ۴ محلول در ۱۷ سی سی متانل را به آرامی به بالن اضافه می نمائیم. دمای مخلوط واکنش را به ۴۰-۵۰°C رسانده و در این دما واکنش را ادامه داده و نقطه پایان واکنش توسط TLC (کروماتوگرافی صفحه نازک) تعیین می گردد. سپس الکل را از مخلوط واکنش تحت خلاء تقطیر نموده و به باقی مانده تقطیر، ۱۵ سی سی دی کلرو متان و ۱۵ سی سی آب افزوده و سپس فاز آلی را چند بار با سود ۱۰ درصد و آب شستشو داده و بر روی سولفات سدیم انیدر، از آن آگیری می شود. پس از تقطیر تحت خلاء ماده ۴و۲ دی کلرو-آنیزول ۵ بصورت خالص به میزان ۲۱/۷ گرم بدست می آید. (راندمان ۷۰٪)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃): δ 7.3 (d,1H), δ 7.18(dd,1H), δ 6.83 (d,1H), δ 3.87 (S,3H)

مرحله دوم: سنتز ۴و۲ - دی کلرو - فنوکسی - متیل کلراید ۶

در یک بالن مجهز به سیستم تقطیر، ۲۱/۷ گرم از محصول ۵ و ۲۵/۵ گرم فسفر پنتا کلراید قرار داده و دما را به آرامی افزایش داده تا به ۱۲۰°C برسد. در این دما واکنش آغاز می گردد. با افزایش دما به ۱۴۰°C و سپس ۱۶۰°C در طی دو ساعت، انجام واکنش تسریع می گردد. ضمناً در این دما فسفر تری کلراید حاصل از واکنش تقطیر می شود و از محیط واکنش خارج می گردد. پس از پایان خروج گاز از مخلوط واکنش، مخلوط واکنش را برای مدت کوتاهی در ۱۷۵°C حرارت داده و برای خارج شدن باقی مانده فسفر تری کلراید از محیط، ابتدا مخلوط واکنش را تحت خلاء تقطیر نموده و سپس به آن ۱۵ سی سی اتیل استات و ۱۵ سی سی آب افزوده، و سپس فاز آلی را جدا نموده و پس از عبور آن از ستون کروماتوگرافی سیلیکاژل با حلال شوینده n-هگزان خالص سازی می شود، میزان محصول ۶، ۲۰/۵ گرم بدست آمد. (راندمان ۷۹٪)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃): δ 7.45 (d,1H), δ 7.26(dd,1H), δ 7.19 (d,1H), δ 5.89 (S,2H)

مرحله سوم: سنتز ۴و۲ دي كلرو فنوكسي متيل يدايد ۷

محلولي از ۵/۳ گرم ۴و۲ دي كلرو فنوكسي متيل كلرايد ۶ در ۱۲ سي سي استون را با محلولي از ۴/۷ گرم پتاسيم يديد در ۲۰ سي سي استون مخلوط نموده و محتوي بالن را به مدت ۱۵ دقيقه بهم زده ، سپس با مقدار زيادي آب مخلوط نموده و فاز جامد را از پتروليوم اتر سبك كريستاله نموده و محصول ۷ به ميزان ۵ گرم بدست آمد. (راندمان ۶۸٪)

مرحله چهارم: تهيه پتاسيم آزيد

۱۵ گرم سدیم آزید و ۵ گرم سدیم هیدروکسید را به ۱۵۰ سي سي آب مقطر در داخل يك بالون ۵۰۰ سي سي افزوده و مخلوط را با کمک همزن كاملاً حل نموديم ، سپس بالن را به يك قييف قطره چکان و سيستم تقطير متصل نموده و تا دمائي جوش آنراحرارت داديم . در دمائي جوش به بالن واكنش ۹۰ سي سي اسيد سولفوريك (۴۰٪) توسط قييف قطره اي به آرامی اضافه نموده و تقطير را تا زماني كه حجم محلول در بالن واكنش به ۵۰ سي سي كاهش يافت، ادامه داديم . محصول تقطير در بالن محتوي ۱۰۰ سي سي آب جمع آوري گرديد . در پايان تقطير، محلول اسيد هيدروآزويك به غلظت حدود (۳٪) حاصل گرديد . سپس محلول هيدروآزويك اسيد را توسط محلول آبي پتاسيم هيدروكسايد تا اكي والان خنثي نموديم و محلول حاصله را بر روي حمام آبي تا ظهور كريستال تغليظ نموده ، سپس دو برابر حجمي به آن اتانول اضافه و در يخچال سرد نموديم ، سپس رسوب سفيد پتاسيم آزيد را صاف نموده و با الكل سرد و اتر شستشو داده و محصول تحت خلاء خشك گرديد . (راندمان ۹۰٪)

مرحله پنجم: سنتز پتاسيم [^{14}C] سيانيد ۳

يك مخلوطي از باريم كربنات ۲ (۱۰۰mg ، ۱۶۵ μCi) و ۳۰۰ mg پتاسيم آزيد را در يك هاون تا حصول يك مخلوط كاملاً همگن آسياب نموده و آنرا به يك لوله پريكس به طول ۱۸ سانتی متر و قطر ۱/۵ سانتی متر انتقال داده ، سپس لوله فوق را تحت گاز نيتروژن خالصی كه از تله هاي حاوي پيروگالل و اسيد سولفوريك غليظ عبور نموده ، قرار داديم . سپس ۱ گرم فلز پتاسيم به مخلوط اضافه نموده ، ابتدا توسط شعله آنرا کمی حرارت داده تا فلز پتاسيم ذوب گردد . سپس نمونه را به مدت ۵ دقيقه تحت دمائي $300-400^{\circ}\text{C}$ قرار داده ، و سپس بمدت ۳ دقيقه تحت دمائي $750-780^{\circ}\text{C}$ نگاه داشته ، سپس نمونه را تا دمائي

محیط سرد نموده و تحت نیتروژن با آب خنثی نمودیم، پس از صاف نمودن آن، تمام آب را توسط خلاء تقطیر نموده، و پس از افزودن اسید فسفریک غلیظ به مخلوط، توسط سیستم خلاء گاز نیتروژن [^{14}C] سیانید را تقطیر نموده و بصورت خالص در محلول پتاسیم هیدروکساید جمع آوری نمودیم. میزان پتاسیم [^{14}C] سیانید ۳ تولید شده برابر (30mg ، $150\mu\text{ci}$) گردید.
(راندمان ۹۰٪)

مرحله ششم: سنتز (۴و۲ دي كلرو فنوكسي) استو نيتريل [سيانو- ^{14}C]

۸ [

محلولی از ۴و۲ دي كلرو فنوكسي متیل یداید ۷ (303mg) در ۳ سي استون در طی زمان ۱/۵ ساعت به مخلوطی حاوی پتاسیم [^{14}C] سیانید ۳ (30mg ، $150\mu\text{ci}$) و ۰/۳ سي استون و ۰/۳ سي سي آب در دمای 65°C اضافه نموده، مخلوط قهوه ای تیره حاصله را بمدت یکساعت در 80°C نگه داشته و سپس در مخلوطی از آب و یخ (۱/۵ سي سي) و سود (۰/۲۵ سي سي) ریخته و پس از استخراج توسط حلال، تحت خلاء تقطیر نمودیم. باقی مانده تقطیر را بر روی ستون کروماتوگرافی سیلیکاژل با حلال اتیل استات : هگزان (۵:۱) خالص سازی نمودیم. محصول مورد نظر ۸ به میزان ۵۵ میلی گرم ($87/9\mu\text{ci}$) بدست آمد.

IR (KBr): 3093, 2970, 2226, 1576, 1383 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): δ 7.43 (d,1H), δ 7.3 (dd,1H), δ 7.04 (d,1H), δ 4.82 (s,2H)

مرحله نهمی: سنتز ۴و۲ دي كلرو فنوكسي استیک اسید [كربوكسي

۹ [^{14}C

55mg ($87/9\mu\text{ci}$) از محصول ۸ را در محلول سود ۲۵٪ (1cc) بمدت ۲ ساعت رفلکس نموده و پس از سرد کردن مخلوط واکنش و استخراج با کلروفرم، باقی مانده فاز آب را با اسید کلریدریک ۲ مولار خنثی نموده و با حلال کلروفرم استخراج نمودیم. سپس فاز آلی را تحت خلا تقطیر نموده و محصول را بصورت خالص جداسازی شد. میزان محصول ۹ برابر 38mg ($55/4\mu\text{ci}$) می باشد. (راندمان ۶۳/۰۷٪)

IR (KBr): 3000 - 3250, 1750, 1250 cm^{-1} , 750 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): δ 10(bs,1H), δ 8.2 (d,1H), δ 8.0 (dd,1H), δ 7.7 (d,1H), δ 4.8 (s,2H)

بحث و نتیجه گیری

برای سنتز ترکیب ۲و۴-دی کلرو فنوکسی استیک اسید نشاندار شده با کربن چهارده مطابق شمای (۱)، ابتدا ماده ۲و۴-دی کلرو آنیزول ۵ از واکنش ۲و۴-دی کلرو فنول ۴ تحت شرایط الکلی-بازی، با عامل متیله کننده متیل یدید، با راندمان مناسب تهیه گردید [۷]. سپس ترکیب ۵ در اثر واکنش تحت حرارت با عامل کلره کننده پنتا کلرید فسفر بصورت انتخابی در شاخه جانبی کلره گردید و محصول ۲و۴-دی کلرو فنوکسی متیل کلراید ۶ بدست آمد [۸]. در مرحله بعد ترکیب کلیدی ۲و۴-دی کلرو فنوکسی متیل یدید ۷ طی یک واکنش هسته دوستی آلیفاتیک SN2 بین ترکیب ۶ و محلول پتاسیم یدید در استون، با راندمان خوبی حاصل شد [۹]. در یک فرآیند دیگر باریم [^{14}C] کربنات ۲ تحت شرایط کوره در دمای بالا در اثر برهم کنش با نمک پتاسیم آزید و فلز پتاسیم با راندمان مناسب به پتاسیم [^{14}C] سیانید تبدیل گردید [۱۰].

در مرحله بعد، از واکنش پتاسیم [^{14}C] سیانید ۳ با ترکیب ۲و۴-دی کلرو فنوکسی متیل یدید ۷ در حلال استون، ترکیب (۲و۴-دی کلرو فنوکسی) استونیتریل [سیانو- ^{14}C] ۸ طی یک واکنش هسته دوستی آلیفاتیک SN2 با راندمان خوبی حاصل گردید [۱۱]. و در مرحله نهایی ترکیب هدف ۲و۴-دی کلرو فنوکسی استیک اسید [کربوکسی - ^{14}C] ۱ از هیدرولیز قلیایی ترکیب نیتریل ۸ با راندمان مناسب سنتز گردید [۱۲ و ۱۳]. لازم به یادآوری است که در هر مرحله سنتزی محصول بدست آمده پس از خالص سازی توسط ستون کروماتوگرافی، توسط طیفهای IR و $^1\text{H-NMR}$ در هر مرحله شناسایی و ساختار آن تایید گردیده است (داده های طیفی در بخش تجربی ارائه گردیده است).

تشکر و قدردانی :

از آقای دکتر رضا دولت آبادی جهت طیف سنجی $^1\text{HNMR}$ و آقای مهندس نوربخش علیرضازاده جهت سنجش رادیواکتیویته و آقای مهندس علی اصغر یراقچی جهت طیف سنجی IR نمونه های سنتزی کمال تشکر را مینماییم.

References

- 1) F.M.Ashton, and A.S.Crafts, *Mode of action of herbicides*, Wiley New York (1981).

- 2) K.Hutzios, and D.Penner, Interactions of herbicides with other agrochemicals in higher plants, in J.S.Bannon. Ed., *Reviews of weed Science* , vol:1,pp:1-63 (1985)
- 3) P.C.Kearney, D.Kaufman, *Herbicides* vol:2 pp:87-90 (1988)
- 4) F.M.Ashton and W.A.Harvey, *Selective chemical weed control*. 1919 (1987)
- 5) U.B.Sunnay, K.C.Talbot, and V.Galullo, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* : 31,1041,(1992)
- 6) C.W.Perry, W.Burger, and C.M.Dlaney, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* :45,1146,(2002)
- 7) H.J.Barber, R.F.Fuller, M.B.Green, and H.T.Zwartouw, *J. Appl. Chem:* 3,266,(1953)
- 8) H.Gross, and W.Burger, *Organic Synthesis:* CV:5,221,(2002)
- 9) A.Suzuki, S.Aihara, H.Yamamoto, G.Takatomo, and F.Ogawa, *Synthesis:* I,236,(1988)
- 10) H.Matloubi, A.Shafiee, N.Saemian, G.Shirvani, and F.J.Daha, *J.Appl. Radiat. Isot.:* 60,665,(2004)
- 11) G.P.Elis, and T.M.R.Alexander, *Chem. Rev.:* 87,779,(1987)
- 12) C.O.Manning, A.H.Wadworth, and I.Fellows, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.:* 45,611,(2002)
- 13) A.Zilberman, *Russ. Chem. Rev.:* 53,900,(1984)