



سنتز سمّ علفکش ۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی استیک اسید [کربوکسی- ^{14}C]

حجت اله مطلوبی^{۱*}، نادر صانمیان^۱، غلامحسین شیروانی^۱، اعظم فکور^۲، شهرام مرادی دهقی^۲

۱- مرکز تحقیقات هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۱۱۳۶۵-۳۴۸۶، تهران- ایران

۲- دانشکده علوم دانشگاه آزاد، واحد تهران شمال، صندوق پستی: ۹۳۶-۱۹۵۸۵، تهران- ایران

چکیده: یکی از مهمترین سموم علفکش که می‌توان آنرا برای بررسی سازوکار و مطالعه سوخت و ساز گیاهی بکار برد، ترکیب ۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی استیک اسید است. به وسیله نشاندار کردن این ترکیب با کربن-۱۴ می‌توان سازوکار جذب آن را در گیاه و چگونگی تخریب علفها را مشخص کرد. در این کار پژوهشی ابتدا باریوم [^{14}C] کربنات با استفاده از پتاسیوم آزید و حرارت دادن، به پتاسیوم [^{14}C] سیانید تبدیل شد؛ سپس با انجام دادن چند مرحله سنتز، ترکیب ۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی متیل یدید از ماده اولیه ۲ و ۴ دی کلرو فنول بدست آمد. در مرحله نهایی نیز از واکنش تراکمی ترکیب سنتز شده ۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی متیل یدید و پتاسیوم [^{14}C] سیانید و هیدرولیز قلیائی محصول واکنش، ترکیب سمّ علفکش ۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی استیک اسید [کربوکسی- ^{14}C] سنتز شد.

واژه‌های کلیدی: کربن ۱۴، علفکش، استیک اسید، ترکیبات آلی، سنتز، نشاندار کردن

Synthesis of 2, 4- Dichloro Phenoxy Acetic Acid [Carboxy- ^{14}C] as Herbicide

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

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

2- Faculty of Science, Azad University, North Unit of Tehran, P.O. Box: 19585 -936, Tehran - Iran

Abstract: One of the important herbicide, that can be used for the practical mechanism investigations and studies of metabolism functions of different plants is 2,4 dichlorophenoxy acetic acid compound. In this article, the production method for labeling the titled compound is explained. At the first stage of this research work, barium [^{14}C] carbonate is converted into potassium [^{14}C] cyanide by using potassium azid at a 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. At the next stage, the real material as a herbicide: 2,4 dichlorophenoxy acetic acid [carboxy- ^{14}C] is prepared and produced, by the coupling reaction between 2,4 dichlorophenoxy methyl iodide and potassium [^{14}C] cyanide, and then the resulting nitrile has been hydrolyzed.

Keywords: Carbon-14, herbicide, acetic acid, organic compounds, synthesis, labeling

۱- مقدمه

همزمان با رشد روزافزون جمعیت جهان، نیاز به مواد غذایی، به ویژه محصولات کشاورزی افزایش یافته است. برای پاسخگویی به این نیاز جهانی، افزایش بازده تولید از طریق بهینه‌سازی روش‌های کاشت و برداشت و مبارزه با آفات محصولات کشاورزی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار شده است [۱]. آفات محصولات کشاورزی در چهار دسته: علفهای هرز، قارچ‌ها، حشرات و جونندگان طبقه‌بندی شده‌اند و مواد شیمیایی مورد استفاده برای مقابله با این آفات را آفتکش نامیده‌اند [۲]. در میان آفتهای نام برده، «کنترل رشد علف‌های هرز» سهم قابل توجهی در افزایش بازده محصولات کشاورزی دارد. علفکش پس از جذب، وارد پروتوپلاسم یاخته گیاه می‌شود و در تمام واکنش‌های بیوشیمیایی سوخت و ساز گیاهی شرکت می‌کند. این علفکش با قطع کردن هر یک از واکنش‌های بیوشیمیایی، باعث اختلال در سوخت و ساز گیاهی و در نتیجه سبب نابودی علفهای هرز می‌شود. تعیین ساز و کار علفکش‌ها در بخش‌های مختلف گیاه دشوار و پیچیده است، به همین جهت شناخت کامل آن به خوبی میسر نشده است [۳ و ۴]. برای بررسی ساز و کار و سوخت و ساز گیاهی این آفتکش‌ها بر روی گیاهان، نشاندار کردن ترکیبات آنها در یک محل مناسب با رادیوایزوتوپهای متداول، ضروری است [۵].

۲- مواد اولیه و دستگاههای اندازه‌گیری

باریوم $[^{14}\text{C}]$ کربنات از شرکت آمرشام خریداری شده است. طیف‌های فروسرخ (IR) به وسیله دستگاه Bruker FT-IR Vector22 و طیف‌های تشدید (رزونانس) مغناطیسی پروتون (H-NMR) با دستگاه Bruker DRX500 (500MHZ) از نمونه‌های سنتز شده تهیه شده‌اند. رادیوآکتیویته مواد اولیه و محصولات به وسیله دستگاه Liquid Scintillation LS6500 اندازه‌گیری شده است.

۲-۱ سنتز ۲ و ۴ دی کلروفنوکی استیک اسید نشاندار شده با کربن ۱۴

برای سنتز این ترکیب نشاندار، از مراحل سنتز نشان داده شده در نمودار ۱ استفاده شده است. ابتدا، به منظور بهینه‌سازی، مراحل سنتز این ماده به صورت غیر رادیوآکتیو با استفاده از باریوم

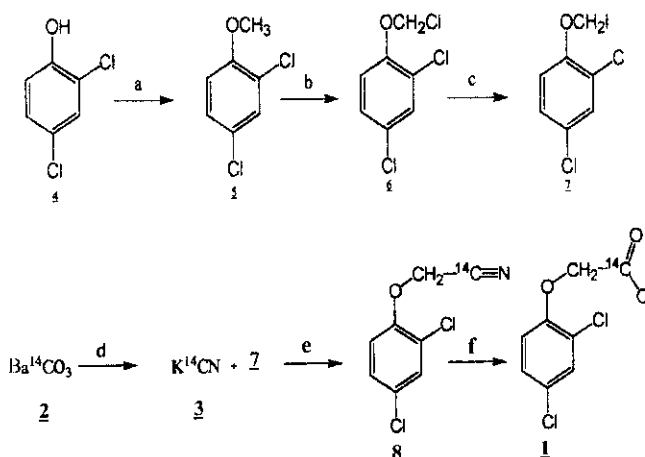
کربنات معمولی انجام گرفت؛ سپس با جایگزینی باریوم $[^{14}\text{C}]$ کربنات در این مراحل سنتز، تولید ترکیب نشاندار شده با کربن ۱۴ انجام پذیرفت [۶].

بطوریکه در نمودار ۱ مشخص شده است، برای سنتز ترکیب علفکش مورد نظر، مراحل مختلفی باید به طور متوالی انجام گیرد که ذیلاً به شرح آنها پرداخته شده است.

مرحله اول: سنتز ۲ و ۴ دی کلروآنیزول ۵

در یک بالن دو دهانه مجهز به مبرد، ۸۷ سی‌سی متانول می‌ریزیم، سپس ۴/۰۲ گرم فلز سدیم را تحت شرایط گاز ازت به آرامی به متانول می‌افزاییم و پس از انجام واکنش کامل فلز سدیم با متانول (سدیوم متوکساید)، پس از ۳۰ دقیقه ۲۸/۵ گرم از ماده ۲ و ۴ دی کلروفنول ۴ حل شده در ۱۷ سی‌سی متانول را به آرامی به بالن اضافه می‌کنیم. دمای مخلوط واکنش را به حدود $40-50^\circ\text{C}$ رسانده و در این دما واکنش را ادامه می‌دهیم. لحظه پایان واکنش توسط TLC (کروماتوگرافی روی لایه نازک) تعیین می‌شود. سپس الکل را از مخلوط واکنش در خلاء تقطیر کرده و به باقیمانده تقطیر، ۱۵ سی‌سی دی‌کلرو متان و ۱۵ سی‌سی آب افزوده سپس فاز آلی را چند بار با سود ۱۰ درصد و آب شستشو داده و بر روی سولفات سدیم انیدر، از آن آبگیری کرده‌ایم. پس از تقطیر در خلاء، مقدار ۲۱/۷ گرم ۴ و ۲ دی کلرو-آنیزول ۵ خالص بدست آورده‌ایم. (بازده عمل 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)



نمودار ۱

a) NaOCH₃ / CH₃OH / CH₃I, b) PCl₅, heat, c) KI/ acetone, d) KN₃ / K / heat, e) acetone, f) NaOH(aq)

مرحله دوم: سنتز ۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی متیل کلراید ۲

تقطیر، محلول اسید هیدروآزونیکیک به غلظت حدود ۳٪ بدست آمد. سپس محلول اسید هیدروآزونیکیک را با محلول آبی پتاسیوم هیدروکساید تا حد هم‌ارزی خنثی کردیم و محلول حاصل را در حمام آبی تا پیدایش بلور تغلیظ نموده و تا دو برابر حجمی به آن اتانول اضافه و در یخچال سرد کردیم. در آخر، رسوب سفید پتاسیوم آزید حاصل را صاف کرده و با الکل سرد و اتر شستشو دادیم و محصول در خلاء خشک شد (بازده ۹۰٪).

مرحله پنجم: سنتز پتاسیوم [¹⁴C] سیانید ۳

مخلوطی از باریوم کربنات ۲ (۱۰۰ mg، ۱۱۶۵ μCi) و ۳۰۰ mg پتاسیوم آزید را در یک هاون تا حصول یک مخلوط کاملاً همگن ساییده و آنرا در یک لوله پریکس به طول ۱۸ سانتی‌متر و قطر ۱/۵ سانتی‌متر ریخته لوله را تحت گاز نیتروژن خالصی که از تله‌های حاوی پیروگالل و اسید سولفوریک غلیظ عبور می‌کرده، قرار داده‌ایم. سپس ۱ گرم فلز پتاسیوم به مخلوط اضافه کرده و ابتدا با شعله آنرا کمی حرارت داده‌ایم تا فلز پتاسیوم ذوب شود. سپس نمونه را به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴۰۰-۳۰۰ °C قرار داده، و پس از آن به مدت ۳ دقیقه در دمای ۷۵۰-۷۸۰ °C نگاه داشته‌ایم، سپس آن را تا دمای محیط سرد و در محیط نیتروژن با آب خنثی کرده‌ایم. پس از تصفیه آن، تمام آب را در خلاء تقطیر کرده، و پس از افزودن اسید فسفریک غلیظ به مخلوط باقیمانده، گاز نیدروژن [¹⁴C] سیانید را به وسیله سیستم خلاء تقطیر نموده و بصورت خالص در محلول پتاسیوم هیدروکساید جمع‌آوری کرده‌ایم. مقدار پتاسیوم [¹⁴C] سیانید ۳ تولید شده برابر (۳۰ mg، ۱۵۰ μCi) برآورد شد (بازده ۹۰٪).

مرحله ششم: سنتز (۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی) استونیتریل [سیانو-¹⁴C] ۸

مخلولی از ۳۰۳ میلی‌گرم ۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی متیل یداید ۷ در ۳ سی سی استون به مدت ۱/۵ ساعت به مخلوطی حاوی پتاسیوم [¹⁴C] سیانید ۳ (۳۰ mg، ۱۵۰ μCi) و ۰/۳ سی سی استون و ۰/۳ سی سی آب در دمای ۶۵ °C افزوده و مخلوط قهوه‌ای تیره حاصل را به مدت یک ساعت در ۸۰ °C نگاه داشته‌ایم، سپس آنرا در مخلوطی از آب و یخ (۱/۵ سی سی) و سود (۰/۲۵ سی سی) ریخته و پس از استخراج توسط حلال، در خلاء تقطیر کردیم.

در یک بالن مجهز به دستگاه تقطیر، ۲۱/۷ گرم از محصول ۵ و ۲۵/۵ گرم فسفر پنتا کلراید ریخته و دمای آنرا به آرامی تا ۱۲۰ °C بالا برده‌ایم. در این دما واکنش آغاز می‌شود. با افزایش دما تا ۱۴۰ °C، سپس تا ۱۶۰ °C در مدت دو ساعت، انجام واکنش تسریع شده و در این دما فسفر تری کلراید حاصل از واکنش تقطیر و از محیط واکنش خارج می‌گردد. پس از پایان خروج گاز از مخلوط واکنش، این مخلوط را مدتی کوتاه تا ۱۷۵ °C حرارت داده‌ایم و برای خارج شدن باقی‌مانده فسفر تری کلراید از محیط واکنش، ابتدا مخلوط حاصل را در خلاء تقطیر کرده و به آن ۱۵ سی سی اتیل استات و ۱۵ سی سی آب افزوده‌ایم؛ سپس فاز آلی را جدا کرده و پس از عبور دادن آن از ستون کروماتوگرافی سیلیکاژل با حلال شوینده n-هگزان خالص‌سازی کرده‌ایم؛ مقدار محصول ۶ در این مرحله، ۲۰/۵ گرم بدست آمد (بازده عمل ۷۹٪).

¹H-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 ۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی متیل یداید ۲

مخلولی از ۵/۳ گرم ۲ و ۴ دی کلرو فنوکسی متیل کلراید ۶ در ۱۲ سی سی استون را با محلولی از ۴/۷ گرم پتاسیوم یدید در ۲۰ سی سی استون در بالنی مخلوط کرده و محتوی بالن را به مدت ۱۵ دقیقه بهم زده‌ایم، سپس با مقدار زیادی آب مخلوط و فاز جامد را به وسیله پترولیوم اتر سبک، بلوری کرده و ۵ گرم محصول ۷ بدست آورده‌ایم (بازده ۶۸٪).

مرحله چهارم: تهیه پتاسیوم آزید

۱۵ گرم سدیم آزید و ۵ گرم سدیم هیدروکسید را به ۱۵۰ سی سی آب مقطر درون یک بالون ۵۰۰ سی سی افزوده و مخلوط را با بهم‌زدن کاملاً حل کردیم، سپس بالون را به یک قیف قطره‌چکان و دستگاه تقطیر متصل کرده و آنرا تا دمای جوش محلول حرارت دادیم. در دمای جوش، به محتوی بالون واکنش ۹۰ سی سی اسید سولفوریک (۴۰٪) به وسیله قیف قطره‌ای به آرامی افزوده و تقطیر را تا زمانی که حجم محلول در بالون واکنش به ۵۰ سی سی کاهش یافت، ادامه دادیم. محصول تقطیر در بالون محتوی ۱۰۰ سی سی آب جمع‌آوری شد. در پایان عمل

یسک واکنش هسته دوست آلیفاتیک، SN2 با بازدهی خوبی بدست آمد [۱۱]. در مرحله نهایی، ترکیب هدف ۲ و ۴ دی کلروفنوکی استیک اسید [کربوکی - ^{14}C] از ۱ از هیدرولیز قلیایی ترکیب نیتریل ۸ با بازدهی مناسب سنتر شد [۱۲] و [۱۳]. لازم به یادآوری است که در هر مرحله سنتر محصول بدست آمده پس از خالص سازی به وسیله ستون کروماتوگرافی، با طیفهای IR و H-NMR در هر مرحله شناسایی و ساختار آن تأیید شده است.

تشکر و قدردانی

از آقایان دکتر رضا دولت آبادی برای طیف سنجی HNMR، مهندس نوربخش علیرضازاده برای سنجش رادیوآکتیویته و مهندس علی اصغر یراقچی برای طیف سنجی IR نمونه های سنتری، بسیار سپاسگزاریم.

References:

1. F.M. Ashton and A.S. Crafts, "The mechanism of action of herbicides," 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. Bannan. Ed., Reviews of Weed Science, 1, 1-63 (1985).
3. P.C. Kearney and D. Kaufman, "Herbicides and plant methabilism studies," Herbicides 2, 87-90 (1988).
4. F.M. Ashton and W.A. Harvey, "The mechanism of action of herbicides," Selective Chemical Weed Control 1919 (1987).
5. U.B. Sunnay, K.C. Talbot, V. Galullo, "Synthesis of carbon-14 and tritium labeled analogs of the novel antischizophrenic agent clozapine," J. Labelled Cpd. Radiopharm: 31, 1041 (1992).
6. C.W. Perry, W. Burger, C.M. Dlaney, "Synthesis of ^{14}C -labeled 4-hydroxy indole as an intermediate for the preparation of (S) - 2 - [4-[2-[3 - (indole - 2 - ^{14}C) - 4 - yloxy] - 2 - hydroxy propylamine] - 2 - methylpropyl]-phenoxy]pyridine-5-carboxamide-glycolate," J. Labeled Cpd. Radiopharm: 45, 1146 (2002).

باقیمانده تقطیر را بر روی ستون کروماتوگرافی سیلیکاژل با حلال اتیل استات-هگزان (۵:۱) خالص سازی کردیم. محصول ۸ مورد نظر به مقدار 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 نهایی: سنتر ۲ و ۴ دی کلروفنوکی استیک اسید [کربوکی - ^{14}C]

۵۵ میلی گرم ($87/9\mu\text{Ci}$) از محصول ۸ را در ۱ سی سی محلول سود ۲۵٪ به مدت ۲ ساعت رفلاکس نموده و پس از سرد شدن مخلوط واکنش و استخراج آن با کلروفرم، باقیمانده فاز آبی را با اسید کلریدریک ۲ مولار خنثی و با حلال کلروفرم استخراج کردیم. سپس فاز آلی را در خلاء تقطیر و محصول را بصورت خالص جداسازی کرده ایم. مقدار محصول ۱، برابر ۳۸ میلی گرم ($55/4\mu\text{Ci}$) است (بازده 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)

۳- بحث و نتیجه گیری

برای سنتر ترکیب ۲ و ۴ دی کلروفنوکی استیک اسید نشاندار شده با کربن ۱۴، طبق نمودار ۱، ابتدا ماده ۲ و ۴ دی کلرو آنیزول ۵ از واکنش ۲ و ۴ دی کلرو فنول ۴ تحت شرایط الکلی-بازی، با عامل متیل کننده، متیل دیدید با بازده مناسب تهیه شد [۷]. سپس ترکیب ۵ در اثر واکنش گرماگیر با عامل کلره کننده پنتا کلرید فسفر به صورت انتخابی در شاخه جانبی با کلر ترکیب شد و محصول ۲ و ۴ دی کلروفنوکی متیل کلراید ۶ بدست آمد [۸]. در مرحله بعد ترکیب کلیدی ۲ و ۴ دی کلروفنوکی متیل دیدید ۷، طی واکنش هسته دوست آلیفاتیک SN2 بین ترکیب ۶ و محلول پتاسیوم دیدید در استون، با بازده خوبی بدست آمد [۹]. در فرایندی دیگر باریوم [^{14}C] کربنات ۲ تحت شرایط کوره در دمای بالا و در اثر برهم کنش با نمک پتاسیوم آزید و فلز پتاسیوم با بازدهی مناسب به پتاسیوم [^{14}C] سیانید تبدیل شد [۱۰].

در مرحله بعد، از واکنش پتاسیوم [^{14}C] سیانید ۳ با ترکیب ۲ و ۴ دی کلروفنوکی متیل دیدید ۷ در حلال استون، ترکیب ۲ و ۴ دی کلروفنوکی (استونیتریل [سیانو- ^{14}C] ۸ طی



7. H. Gross and W. Burger, "Alpha-halogenation in side chain of arylalkyl ethers," *Organic Synthesis: CV*: **5**, 221 (2002).
8. A. Suzuki, S. Aihara, H. Yamamoto, G. Takatomo, F. Ogawa, "O-alkylation and C-alkylation of phenoles and naphtdes," *Synthesis: I*, 236 (1988).
9. H. Matloubi, A. Shafice, N. Saemian, G. Shirvani, F.J. Doha, "Synthesis of carbon-14 analogue of 1, 5 diaryl-5-[¹⁴C]-1, 2, 3-triazoles," *J. Appl. Radiat. Isot*: **60**, 665 (2004).
10. G.P. Elis and T.M.R. Alexander, "Nucleophilic displacement catalyzed by transition metal. Catalyzed cyanation of aryl and alkyl halides," *Chem. Rev*: **87**, 779 (1987).
11. C.O. Manning, A.H. Wadworth, I. Fellows, "Synthesis of stable isotopically labeled versions of iamotrigine and its methylated metabolite," *J. Labelled Cpd. Radiopharm*: **45**, 611 (2002).
12. A. Zilberman, "Efficient conversion of nitriles to amides and acides under basic conditions," *Russ. Chem. Rev*: **53**, 900 (1984).