

بهینه‌سازی و بررسی اثر مایعات یونی بر سنتز سووفلوران

ابوالقاسم مقیمی^۱، مهدیه سادات داودی^{۲*}، یونس پناهی^۳، مصطفی وجدانی^۴

۱- استاد، ۲- کارشناس ارشد، دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران-شمال

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله‌اعظم (عج)

۴- کارشناس ارشد، دانشکده شیمی، دانشگاه جامع امام حسین(ع)

(دریافت: ۱۳۹۰/۰۳/۲۲، پذیرش: ۱۳۹۰/۰۴/۲۳)

چکیده

سووفلوران جدیدترین هوش‌بر استنشاقی می‌باشد که به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد، بسیار مورد توجه قرار گرفته و استفاده از آن به صورت روز افزون در حال گسترش می‌باشد. تاکنون روش‌های مختلفی برای سنتز آن گزارش شده که بهترین آن، روش دو مرحله‌ای است. در مرحله اول الکل ۱،۱،۱،۳،۳،۳-هگزا فلورو-۲-پروپانول (HFIP) با $AlCl_3$ و تری اکسان به سووکلران تبدیل شده و در مرحله بعد سووکلران با KF در حلال PEG-400 به سووفلوران تبدیل می‌شود. در این تحقیق، بهینه‌سازی متغیرهایی چون حلال PEG-400، KF و زمان واکنش مورد توجه قرار گرفته است (از PEG-400 با نسبت حجمی ۲/۵ و از KF با نسبت مولی ۱/۲ نسبت به سووکلران استفاده شد، هم‌چنین دمای انجام واکنش بین ۹۵-۹۰°C و مدت زمان آن ۲/۵ ساعت بود). بر اساس نتایج به دست آمده، در شرایط بهینه شده سووفلوران با بهره ۹۰٪ به دست آمد. هم‌چنین، تاثیر به کارگیری مایعات یونی به جای PEG-400 به عنوان حلال سبز بررسی شد. مشخص شد که واکنش فلورودار شدن سووکلران توسط KF در مایعات یونی نیز با بهره کمتر انجام می‌شود. بیشترین بهره به دست آمده در حلال‌های یونی مربوط به تترا بوتیل آمونیوم فلورید (TBAF) و برابر ۲۰٪ بود. **کلیدواژه‌ها:** هوش‌بر استنشاقی، سووفلوران، سووکلران، مایعات یونی، فلوروداریناسیون.

The Optimization and the Examination of the Effect of Ionic Liquids on the Synthesis of Sevoflurane

A. Moghimi¹, M. S. Davoudi^{1*}, Y. Panahi², M. Vojdani³

Faculty of Chemistry, Islamic Azad University, Tehran North Branch

(Received:06/12/2011, Accepted:07/14/2011)

Abstract

Sevoflurane is a new inhalation anesthetic that because of its unique characteristics is very interesting and it's usage is developed. Different methods have been reported for its synthesis, the best one being a two- step method. In the first step, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) reacts with $AlCl_3$ and trioxane to produce sevochlorane. In the second step, sevochlorane reacts with KF in PEG -400 and sevoflurane is obtained. In this research, the amounts of PEG-400, KF and reaction time have been optimized (PEG-400 to SVC (2.5:1 V/V), KF to SVC(1.2:1 mol/mol), $T=90-95^{\circ}C$ and $t=2.5$ h) and sevoflurane was obtained in 90% yield. Also, ionic liquids were used as green solvent. It was found out that fluorination reaction of sevochlorane with KF can also be performed in ionic liquids, but, however, with lower yields. The maximum yield was achieved by the use of tetrabutylammoniumfluoride ionic liquid TBAF in 20% yield.

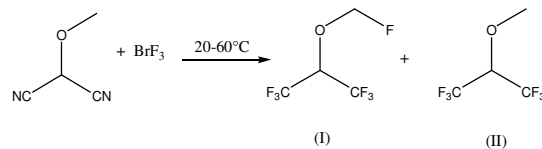
Keywords: Inhalation Anesthetic, Sevoflurane, Sevochlorane, Ionic Liquid, Fluorination.

* Corresponding author E-mail: masa_davoodi@yahoo.com

۱. مقدمه

سوفلوران با نام شیمیائی ۳،۳،۳،۱،۱،۱-هگزا فلئورو-۲-ایزوپروپانول (فلئورومتوکسی)، به‌عنوان یکی از جدیدترین و مهم‌ترین هوش‌برهای عمومی شناخته شده بوده و از سال ۱۹۹۵ به‌طور کلینیکی در سراسر دنیا مصرف عمومی پیدا کرده است. سوفلوران علاوه بر غیر قابل اشتعال بودن، دارای بوی مطبوع و ویژگی‌هایی نظیر القاء، بازیابی و حذف سریع و حداقل تحریک دستگاه تنفسی بوده و به‌عنوان یک داروی هوش‌بر مفید، مخصوصاً برای اطفال، مورد استفاده قرار می‌گیرد. این هوش‌بر در مقایسه با هوش‌برهای استنشاقی در دسترس، ایمنی بیشتری دارد [۱-۳]. سرعت متابولیسم آن بالا بوده و تقریباً ۲ تا ۵ درصد از آن متابولیزه می‌شود و به‌طور مساوی تولید فلورید غیرآلی و هگزا فلئوروایزوپروپیل الکل آلی می‌کند [۴].

روش‌های متنوعی برای سنتز سوفلوران در منابع شیمی پیشنهاد و انجام شده است. مواد اولیه مورد استفاده برای سنتز سوفلوران شامل ۳،۳،۳،۱،۱،۱-هگزا فلئوروایزوپروپانول (HFIP)، متوکسی مالونو نیتریل و پرکلرو اترها هستند. در بیشتر آنها HFIP به‌عنوان ماده اولیه مورد استفاده قرار گرفته است. در برخی از این روش‌ها، HFIP مستقیماً به محصول (سوفلوران) تبدیل می‌شود و در بعضی دیگر، از حد واسطه‌هایی عبور می‌کند که از این بین، سوکلران (۳،۳،۳،۱،۱،۱-هگزا فلئورو-۲- (کلرو متوکسی) پروپان) یکی از حد واسطه‌های مهم در این رابطه است. مطابق شکل (۱)، در واکنشی که از متوکسی مالونو نیتریل به‌عنوان ماده اولیه استفاده می‌شود می‌توان متوکسی مالونو نیتریل را در حضور BrF_3 به سوفلوران تبدیل کرد [۵ و ۶].



شکل ۱. واکنش متوکسی مالونو نیتریل با BrF_3 جهت تولید سوفلوران (محصول (II) تحت فلئوره شدن اضافی به سوفلوران (I) تبدیل می‌شود).

در روش دیگر، می‌توان متیل هگزاکلروایزوپروپیل اتر را از واکنش الکل ۳،۳،۳،۱،۱،۱-هگزاکلروایزوپروپانول با دی‌متیل سولفات و یا متیل یدید تهیه و سپس اتر به‌دست آمده را با استفاده از BrF_3 مطابق با شکل (۲) به سوفلوران تبدیل کرد [۷].

در حال حاضر، این دارو به دو روش در مقیاس صنعتی تولید می‌شود. روش اول یک روش تک مرحله‌ای است که در آن از واکنش ۳،۳،۳،۱،۱،۱-هگزا فلئوروایزوپروپانول با پارافرمالدهید، اسید سولفوریک و HF، سوفلوران با بهره ۷۱٪ به‌دست می‌آید. معایب این روش، استفاده از مقادیر زیاد فرمالدهید، HF و اسید سولفوریک است. استفاده از مقادیر اضافه این مواد موجب برجای ماندن پسماندهای خطرناک شامل فرمالدهید، می‌باشد. هم‌چنین، گاز HF به شدت خورنده و سمی بوده و برای حمل و نقل و نگهداری آن احتیاط‌های ویژه‌ای باید صورت گیرد. به علت طبیعت خورنده HF، راکتورهای ویژه‌ای می‌بایست مورد استفاده قرار گیرند که در مقابل آن مقاوم باشند. به علاوه، محصول به‌دست آمده از این روش، به‌علت وجود محصولات جانبی فراوان، نیاز به خالص‌سازی گسترده‌ای دارد [۸ و ۹].

روش دوم، یک روش سه مرحله‌ای است: در مرحله اول، متیل هگزا فلئوروایزوپروپیل اتر از متیله کردن هگزا فلئوروایزوپروپانول توسط دی‌متیل سولفات تهیه می‌شود. در مرحله دوم، طی یک مرحله کلردار کردن، سوکلران تهیه می‌شود که پس از طی یک مرحله فلئوردار کردن، به سوفلوران تبدیل می‌شود. معایب این روش، استفاده از عوامل متیله‌کننده دارای خاصیت سرطان‌زایی، استفاده از گاز سمی کلر و تعداد مراحل است. به علاوه، بهره کم مرحله دوم و تولید محصولات جانبی کلره، از دیگر معایب این روش محسوب می‌شود. علاوه بر دو روش فوق، اخیراً روش دیگری نیز توسط بینارز و همکارانش پیشنهاد شده است که روشی ساده، ایمن، کارا، مقرون به‌صرفه و دوست‌دار محیط زیست بوده و در آن از واکنش‌گرهای خطرناک و سمی استفاده نشده است [۸ و ۹]. این روش شامل یک فرآیند دو مرحله‌ای است؛ در مرحله اول از کلرومتیله کردن HFIP، سوکلران به‌دست می‌آید و در ادامه از فلئوره کردن حدواسط سوکلران، سوفلوران سنتز می‌شود (شکل (۳)). این روش نیز دارای معایبی از قبیل زمان طولانی مرحله اول، استفاده از مقادیر زیاد KF و حلال PEG-400 در مرحله فلئوردار کردن می‌باشد.

در این تحقیق، بهینه‌سازی‌هایی در روش دو مرحله‌ای سنتز هوش‌بر استنشاقی سوفلوران صورت گرفته است که منجر به کاهش هزینه، کاهش آلودگی محیط زیست و افزایش ایمنی تولید سوفلوران گردید. پس از آن، اثر مایعات یونی $[\text{BMIm}][\text{PF}_6]$ ^۱، $[\text{OMIm}][\text{PF}_6]$ ^۲، $[\text{OPy}][\text{BF}_4]$ ^۳، $[\text{BMIm}][\text{BF}_4]$ ^۴، $[\text{OMIm}][\text{BF}_4]$ ^۵،

¹ 1-Butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate(V)

² 3-Methyl-1-octyl-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate(V)

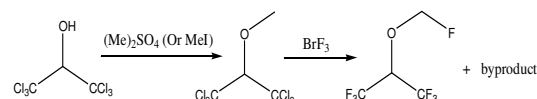
³ 1-Octylpyridinium Tetrafluoroborate

⁴ Mono(1-butyl-3-methyl-1H-imidazol-3-ium)mono(tetrafluoroborate (II))

⁵ 3-Methyl-1-octyl-1H-imidazol-3-ium Tetrafluoroborate(II)

⁶ Tetra Butyl Amunium Fluoride

⁷ Tetra Methyl Amunium Chloride



شکل ۲. واکنش متیل هگزاکلروایزوپروپیل اتر با BrF_3 جهت تولید سوفلوران

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $250/1\text{MHz}$): δ/ ϵ (s, 2H), ϵ/ δ (septet, 1H), $J_{\text{HCCF}} = \epsilon/ \delta$ (Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , $62/9\text{ MHz}$): $121/1$ (qq, $J_{\text{CF}}=283/0\text{ Hz}$, $J_{\text{CCCF}}=6/6\text{ Hz}$), $80/4$ (s), $72/8$ (septet, $J_{\text{CCF}}=31/4\text{ Hz}$); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , $235/4\text{ MHz}$): $-73/9$ (d, 6F, $J_{\text{FCH}} = 5/6\text{ Hz}$)

۳-۲. سنتز سووفلوران با استفاده از حلال PEG-400

سنتز سووفلوران در اثر واکنش سووکلران با KF در حلال پلی‌اتیلن گلیکول-۴۰۰ در شرایط بهینه با بهره ۹۰٪ انجام شد، برای به دست آوردن شرایط بهینه، این واکنش در مقادیر مختلف حلال و KF و با زمان‌های واکنش مختلف انجام شد. دستورالعمل سنتز سووفلوران در این حلال در شرایط بهینه به شرح زیر است:

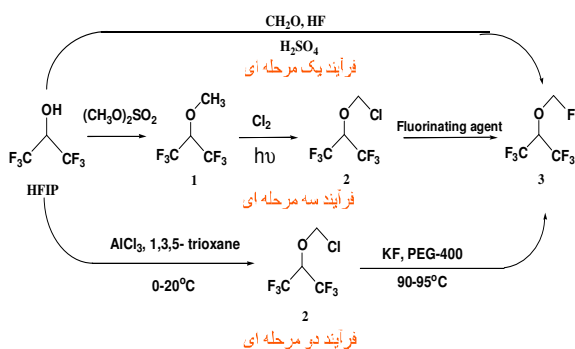
در یک بالن مجهز به همزن مغناطیسی، ۱۰ میلی‌لیتر PEG-400 وارد شد. سپس مقدار ۴/۰ گرم (۰/۱۸ مول) سووکلران در آن حل گردیده و مقدار ۱/۳ گرم (۰/۰۲۲ مول) KF در دمای اتاق به مخلوط واکنش افزوده شد. ظرف واکنش به یک مبرد که به وسیله دستگاه سیرکولاتور تا 0°C سرد می‌شد، متصل گردید. مخلوط واکنش به مدت ۲/۵ ساعت در حمام روغن $90-95^\circ\text{C}$ حرارت داده شده و سپس ظرف واکنش تا دمای محیط خنک شد. به مخلوط واکنش، آب (۵ میلی‌لیتر) اضافه گردید و فاز زیرین که حاوی سووفلوران بود، جدا شده و بر روی MgSO_4 خشک گردید و تقطیر شد که بهره سووفلوران با انتگرال‌گیری پیک F‌های مختلف طیف $^{19}\text{F-NMR}$ ، ۹۰٪ می‌باشد.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $250/1\text{MHz}$): δ/ ϵ (d, 2H, $J_{\text{HCF}}=53/5\text{ Hz}$) ϵ/ ϵ (septet, 1H, $J_{\text{HCCF}} = 5/7\text{ Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , $62/9\text{ MHz}$): $121/1$ (q, $J_{\text{FC}}=283/0\text{ Hz}$) $103/1$ (d, $J_{\text{FC}}=226/4\text{ Hz}$), $74/2$ (septet, $J_{\text{CCF}}=31/4\text{ Hz}$); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , $235/4\text{ MHz}$): $-74/6$ (dd, 6F, $J_{\text{FCH}}=5/8\text{ Hz}$, $J_{\text{FCCCF}}=2/4\text{ Hz}$), $-154/9$ (septet of t, 1F, $J_{\text{HCF}}=54/1\text{ Hz}$, $J_{\text{FCOCCF}}=2/4\text{ Hz}$)

۴-۲. سنتز سووفلوران با استفاده از مایعات یونی

در داخل یک بالن مجهز به همزن مغناطیسی، مقدار ۰/۷ گرم (۳/۲۴۰ میلی‌مول) سووکلران و ۰/۲ گرم (۳/۴۴۲ میلی‌مول) KF ریخته شد. به مخلوط واکنش ۰/۲ گرم از مایع یونی مورد نظر اضافه گردید. ظرف واکنش به یک مبرد که به وسیله دستگاه سیرکولاتور تا 0°C سرد می‌شد، متصل شده و سپس مخلوط واکنش به مدت ۲/۵ ساعت در حمام روغن $90-95^\circ\text{C}$ حرارت داده شد. سپس ظرف واکنش تا دمای محیط خنک گردید و از مخلوط واکنش جهت آنالیز، نمونه‌گیری شد.

TBAF و TMACl با نسبت وزنی ۱ نسبت به KF، روی بهره واکنش فلئوردار کردن سووکلران توسط KF مورد بررسی قرار گرفت. مایعات یونی به عنوان حلال‌های حامی محیط زیست و به خاطر داشتن خواص متعددی همچون پایداری، شعله‌ور نشدن، قطبیت بالا، گزینش‌پذیری در برخی واکنش‌ها، امکان بازیافت و ... در دو دهه اخیر مورد توجه ویژه قرار گرفته است [۱۰-۱۲].



شکل ۳. روش‌های یک، دو و سه مرحله‌ای سنتز سووفلوران از هگزافلوئورو ایزوپروپانول

۲. بخش تجربی

۲-۱. مواد اولیه و دستگاه‌ها

مواد استفاده شده در این تحقیق، شامل $3,3,3,1,1,1$ -هگزافلوئورو ایزوپروپانول، $5,3,1$ -تری‌اکسان، کلرید آلومینیوم، پلی‌اتیلن گلیکول-۴۰۰، TBAF و TMACl از شرکت مرک تهیه شدند. مایعات یونی $[\text{BMIm}][\text{PF}_6]$ ، $[\text{OMIm}][\text{PF}_6]$ ، $[\text{OPy}][\text{BF}_4]$ ، $[\text{BMIm}][\text{BF}_4]$ و $[\text{OMIm}][\text{BF}_4]$ مطابق با دستورالعمل‌های موجود در منابع شیمی تهیه شدند [۱۳-۱۵].

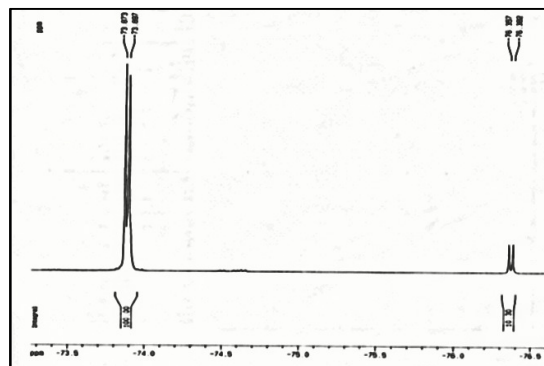
از دستگاه NMR مدل BRUKER 250MHz برای $^{19}\text{F-NMR}$ با فرکانس 235MHz در حلال CDCl_3 و از CFCl_3 به عنوان مرجع استفاده شد، هم‌چنین سیرکولاتور مدل YAMATO BT-35 برای سردسازی مبرد مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۲. سنتز سووکلران

سنتز سووکلران به صورت یک واکنش تک مرحله‌ای از ۸/۰ گرم (۰/۰۴۷ مول) الکل $3,3,3,1,1,1$ -هگزافلوئورو ایزوپروپانول، ۶/۳ گرم (۰/۰۴۷ مول) کلرید آلومینیوم و ۱/۴ گرم (۰/۰۱۵ مول) $5,3,1$ -تری‌اکسان، مطابق با روش گزارش شده توسط مقیمی و همکاران انجام شد [۱۶]. بهره سووکلران به دست آمده بر اساس انتگرال‌گیری از طیف $^{19}\text{F-NMR}$ برابر با ۸۸٪ به دست آمد.

۳. نتایج و بحث

ابتدا سووکلران بر اساس گزارش‌های قبلی سنتز و مورد شناسایی قرار گرفت و پس از اطمینان از خالص بودن آن، به عنوان ماده اولیه واکنش مرحله دوم یعنی فلئوئردار شدن سووکلران توسط KF در حلال PEG-400 مورد استفاده قرار گرفت [۱۶]. در طیف $^{19}\text{F-NMR}$ گرفته شده از سووکلران، جایگزینی گروه الکتروفیل CH_2Cl به جای H، که باعث جابه‌جایی پیک CF_3 از $76/2 \text{ ppm}$ به $73/9 \text{ ppm}$ می‌شود، نشان دهنده سنتز محصول مورد نظر است (شکل (۴)).



شکل ۴. طیف $^{19}\text{F-NMR}$ مخلوط واکنش مرحله اول در حلال CDCl_3

پس از آن که معلوم شد با نمونه‌گیری از واکنش مرحله دوم (فلئوئردار کردن سووکلران) و طیف‌گیری $^{19}\text{F-NMR}$ از آن به خوبی می‌توان درصد پیشرفت واکنش را دنبال کرد، بررسی اثر متغیرها شروع شد. نخست اثر مقادیر مختلف KF بر روی بهره سووفلوران بررسی شد (جدول (۱)). برای این منظور، از نسبت‌های مولی KF/SVC متفاوت $4/0$ ، $2/4$ و $1/2$ استفاده شد. نسبت مولی $4/0$ بر اساس آنچه در متون شیمی گزارش شده بود، انتخاب شد [۹]. درصدهای سووکلران (SVC) و سووفلوران (SVF) گزارش شده در جدول (۱) بر اساس انتگرال پیک‌های $^{19}\text{F-NMR}$ گروه‌های عاملی CF_3 این دو ترکیب در طیف $^{19}\text{F-NMR}$ مخلوط واکنش، پس از گذشت $2/5$ ساعت بوده است.

بر اساس نتایج، بهره به دست آمده در هنگام استفاده از KF به میزان $4/0$ برابر مولی نسبت به سووکلران در مقایسه با حالتی که از $1/2$ برابر مولی KF نسبت به سووکلران استفاده شده است، تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت. بنابراین، معلوم شد که استفاده از مقادیر کمتر KF نه تنها مشکلی در مقدار بهره واکنش فلئوریناسیون ایجاد نمی‌کند، بلکه موجب می‌شود که هم مصرف KF کمتر شود و هم به لحاظ زیست محیطی، پساب این مرحله از واکنش، حاوی KF کمتری باشد. نسبت KF/SVC که از $1/2$ کمتر شد، به تدریج میزان بهره واکنش پایین آمد.

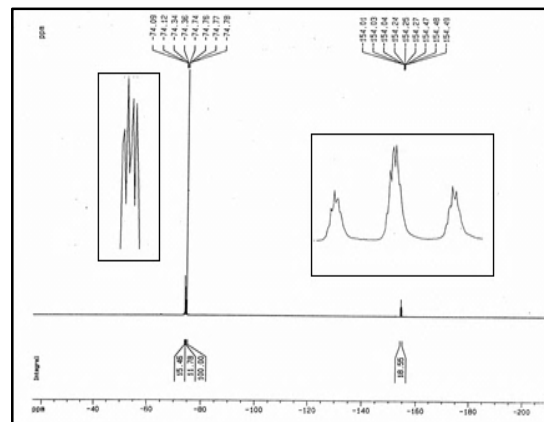
جدول ۱. تاثیر مقدار KF بر درصد مولی سووفلوران موجود در مخلوط واکنش فلئوریناسیون سووکلران*

KF/SVC	SVC%	SVF%
4/0	10	90
2/4	12	88
1/2	10	90

*مقدار SVC اولیه و حلال PEG-400 استفاده شده ثابت هستند (زمان واکنش $2/5$ ساعت و دما $90-95^\circ\text{C}$ بوده است)

در گام بعد، تأثیر میزان حلال مصرفی در روند واکنش مورد بررسی قرار گرفت (جدول (۲)). کاهش حلال PEG-400 باعث کاهش ناچیزی در بهره محصول سووفلوران شد. کاهش میزان حلال مصرفی تا میزان کاتالیزوری، منجر به کاهش شدید بهره محصول مورد نظر گردید، به طوری که با افزایش زمان واکنش (تا ۵ ساعت) نیز نتیجه قابل قبولی به دست نیامد. بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده برای تولید سووفلوران، استفاده از KF و حلال PEG-400 به ترتیب به میزان $1/2$ برابر مولی سووکلران (SVC) و $2/5$ برابر حجمی نسبت به سووکلران انتخاب شد.

در طیف $^{19}\text{F-NMR}$ مخلوط واکنش مرحله دوم (شکل (۵))، ظهور دو پیک در $74/9 \text{ ppm}$ و $74/6 \text{ ppm}$ نشان دهنده حضور سووفلوران می‌باشد. پیک مربوط به CH_2F در $74/9 \text{ ppm}$ ابتدا با دو هیدروژن شکافته و سه شاخه شده و سپس با شش فلئوئور، هفت شاخه می‌شود. پیک CF_3 در $74/6 \text{ ppm}$ که ابتدا با H همسایه و سپس با F دو بار شکافته می‌شود، با ساختار سووفلوران مطابقت دارد (شکل (۵)).



شکل ۵. طیف $^{19}\text{F-NMR}$ مخلوط واکنش مرحله دوم در حلال CDCl_3

۴. نتیجه‌گیری

در بهینه‌سازی سنتز سووفلوران با تغییر مقادیر KF، حلال PEG-400 و هم‌چنین بررسی مدت زمان واکنش، بهترین بهره هنگامی به دست می‌آید که نسبت مولی KF به سووکلران برابر ۱/۲ و نسبت حجمی PEG-400 به سووکلران برابر ۲/۵ باشد. هم‌چنین ۲/۵ ساعت برای زمان واکنش و دمای °C ۹۵-۹۰ برای داشتن بیشترین بهره مناسب می‌باشد. در بررسی‌های انجام شده روی اثر مایعات یونی بر روی بهره سووفلوران، با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان گفت که استفاده از مایعات یونی با نسبت وزنی ۱ نسبت به KF باعث افزایش بهره نمی‌شود و در بعضی از موارد باعث هیدرولیز سووکلران و در نتیجه تشکیل الکل ۱،۱،۱،۳،۳،۳-هگزا فلئورورو-۲- پروپانول (HFIP) می‌گردد. بنابراین سنتز سووفلوران از سووکلران و KF در حضور مایعات یونی آزمایش شده، اثر مثبتی بر بهره سووفلوران ندارد. بهترین نتیجه به دست آمده از مایعات یونی مربوط به تترا بوتیل آمونیوم فلئورید بوده که بهره آن ۲۰٪ است.

۵. مراجع

[1]. Othmer, K. "Encyclopedia of Chemical Technology." Wiley-Interscience, 1985.

[۲]. واگمن، و.، فاستر، ا. د.، ریگور، ب.، ترجمه عباسی‌وش، رحمان و موسوی، مرتضی "فارماکولوژی کاربردی داروهای بیهوشی"، انتشارات شاهد، ۱۳۸۲.

[۳]. رابرت، ک. ا.، رونالد، د. م.، ترجمه خمسه، اکبر "اصول پایه بیهوشی میلر"، انتشارات نشر مشاهیر، ۱۳۸۶.

[4]. Regan, B. M. "Method of Anesthesia."; US Patent 3,683,092, 1972.

[5]. Baker, M. T.; Ruzicka, J. K. "Process for the Synthesis of Hexa fluoropropanes."; US Patent 5,789,630, 1998.

[6]. Baker, M. T.; Tinker, J. H. "Process for the Synthesis of Hexa fluoroisopropyl Ethers."; US Patent 5,705,710, 1998.

[7]. Huang, C.; Vernice, G. G. "Method for the Preparation of Fluoromethyl 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propyl Ether."; US Patent 4,874,902, 1989.

[8]. Ramakrishna, K.; Behme, C.; Schure, R. M.; Bieniarz, C. "A Safe and Efficient Process for the Synthesis of the Inhalation Anesthetic Sevoflurane."; Org. Proc. Res. Dev. 2000, 4(6), 581-584.

[9]. Bieniarz, C.; Behme, C.; Ramakrishna, K. "An Efficient and Environmentally Friendly Synthesis of the Inhalation-Anesthetic Sevoflurane."; Fluorine Chem. 2000, 106(1), 99-102.

[10]. Wasserschied, P.; Welton, T. "Ionic Liquids in Synthesis"; Wiley, 2000, 62, 1-20.

[11]. Xue, H.; Verma, R.; Shreeveb, M. "Review of Ionic Liquids with Fluorine Containing Anions."; Fluorine Chem. 2006, 127(2), 159-176.

[12]. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Venkat Narsaiah, A. "[BmIm]PF₆ and BF₄ Ionic Liquids as Novel and Recyclable Reaction Media for Aromatic Amination."; Tet. Lett, 2003, 44 (10), 2217-2220.

[13]. Seddon, K. R. "Ionic Liquids in Synthesis"; Wiley-VCH, 2002.

[14]. Matsumoto, K.; Hagiwara, R. "Structural Characteristics of Alkylimidazolium-Based Salts Containing Fluoroanions."; Fluorine Chem. 2007, 128(4), 317-331.

[15]. Galinski, M.; Lewandowski, A.; Stepniak, L. "Ionic Liquids as Electrolytes."; Electrochimica Acta, 2006, 51(26), 5567-5580.

[16]. Moghimi, A.; Mollaei, A.; Vojdani, M.; Banan, A. R.; Bigdeli, M. A. "Chloromethylation of Different Halogenated Alcohols and Nucleophilic Fluorination of Corresponding Chloromethyl Ethers."; JACR 2011, 4(16), 45-51.

جدول ۲. تاثیر مقدار حلال PEG-400 بر درصد مولی سووفلوران موجود در مخلوط واکنش فلئوریناسیون سووکلران*

PEG-400 (mL)	Time(h)	SVF%	SVC%
۵/۰	۲/۵	۸۱	۱۹
۲/۵	۲/۵	۷۶	۲۴
۰/۵	۲/۵	۲۸	۷۲
۰/۵	۵	۳۷	۶۳

* نسبت مولی ۱/۲ KF/SVC = انتخاب شده، مقدار SVC برابر ۲/۵ میلی‌لیتر و در تمام آزمایش‌ها ثابت بود.

در ادامه تحقیقات، به منظور تبدیل سووکلران به سووفلوران، از مایعات یونی [PF₆][BMIm]، [PF₆][OMIm]، [BF₄][OPy]، [BF₄][BMIm]، [BF₄][OMIm]، TBAF و TMACl استفاده شد تا امکان‌پذیری به‌کارگیری این حلال‌ها مورد ارزیابی واقع شود. واکنش‌ها در دمای °C ۹۵-۹۰ و به مدت ۲/۵ ساعت انجام شد. در پایان هر یک از واکنش‌های انجام شده، از فاز آلی نمونه برداری و با ¹⁹F-NMR آنالیز شد و درصد مولی سووکلران و سووفلوران موجود در فاز آلی بر اساس انتگرال‌گیری پیک‌های ¹⁹F-NMR مربوط به این دو ترکیب مبنای کار برای محاسبه درصد مولی این دو در فاز آلی قرار گرفت. بهره سووفلوران به دست آمده در حضور [PF₆][BMIm] و [PF₆][OMIm] بسیار ناچیز بود و بیشتر سووکلران دست‌نخورده باقی‌مانده بود. در هنگام استفاده از [BF₄][OPy]، [BF₄][BMIm]، [BF₄][OMIm]، TBAF و TMACl، مقدار محصول نسبت به واکنش سووکلران با KF (بدون حلال) کمی افزایش یافت اما هنوز مقدار سووکلران باقی‌مانده قابل توجه بود. به‌علاوه، هنگام استفاده از مایعات یونی [BF₄][OPy]، [BF₄][OMIm]، TBAF و TMACl، مشاهده شد که مقداری از سووکلران هیدرولیز شده و به الکل اولیه یعنی ۱،۱،۱،۳،۳،۳-هگزا فلئورورو-۲- پروپانول (HFIP) تبدیل شده است. بهترین بهره (۲۰٪) با استفاده از TBAF به‌دست آمد (جدول (۳)).

جدول ۳. مقدار درصد مولی سووفلوران، سووکلران و الکل HFIP در مخلوط واکنش سووکلران و KF در حضور مایعات یونی (بر اساس انتگرال‌گیری در طیف ¹⁹F-NMR مخلوط واکنش)

Ionic Liquid	SVF%	SVC%	HFIP%
[BMIm][PF ₆]	-	۱۰۰	-
[OMIm][PF ₆]	۴	۹۶	-
[BMIm][BF ₄]	۴	۹۶	-
[OPy][BF ₄]	۵	۸۷	۸
[OMIm][BF ₄]	۶	۹۰	۴
TMACl	۸	۸۴	۸
TBAF	۲۰	۲۴	۵۶

