

离子液体中卤素交换氟化合成七氟醚

李斌栋* 吕春绪

(南京理工大学化工学院 南京 210094)

摘 要 在离子液体作为反应介质的条件下,以六氟异丙基氯甲基醚的氟代反应合成了七氟醚。探讨了氟代反应机理,考察了[*bpy*] BF_4 、[*bmim*] BF_4 、[*bepy*] BF_4 、[*bmim*] PF_6 对反应产率的影响,研究了氟化剂、水和温度对反应产率的影响。结果表明,以[*bepy*] BF_4 为反应介质,高比表面积、KF和少量的水有利于固态KF的部分分解进入有机相形成高活性的 F^- 从而减少副产物,收率达到94.6%。离子液体可重复使用3次以上,其活性没有明显下降。

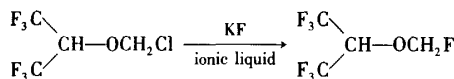
关键词 离子液体,七氟醚,合成,氟化钾

中图分类号:O623.1

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2009)09-1126-03

七氟醚(sevoflurane, 1,1,1,3,3,3-六氟-2-氟甲氧基-丙烷),是一种新型的麻醉剂^[1],具有诱导期短、恢复快、代谢功能强、对人体无毒副作用以及燃烧不爆炸等优点,是传统麻醉剂乙醚的理想替代产品,是继氟烷、安氟醚和异氟醚之后,一种理想的吸入麻醉剂,具有广阔应用前景。七氟醚的合成方法较多,其中有六氟异丙基氯甲基醚或六氟异丙基甲基醚与三氟化溴反应的方法^[2]和2-甲氧基-丙二腈与三氟化溴反应的方法^[3],均用三氟化溴对其进行氟化,收率低,而且价格昂贵,增加七氟醚生产的成本;六氟异丙醇、氢氟酸、浓硫酸和甲醛或多聚甲醛反应得到七氟醚,转化率达到70%,但是由于使用了氢氟酸而限制了其进一步的发展^[4]。最近有报道^[5]用六氟异丙基氯甲基醚、KF、PEG-400 卤素交换,改善了反应条件,提高了操作安全性,但是选择性差、收率低,合成产物含氟仅为71%。



Scheme 1 Synthetic route of sevoflurane

离子液体作为一种新兴的绿色溶剂受到了越来越多的关注,以离子液体为反应介质,可以很大程度提高氟离子的活性。另外,离子液体蒸汽压低,难挥发,并且能够重复使用,反应产物易得,具有较高的潜在开发与应用价值。目前,在离子液体中进行卤素交换反应的研究多集中在芳香化合物,烷烃氟代研究相对较少^[6,7]。本文通过在不同离子液体中用卤素交换反应制备产物七氟醚,发现少量的水份可以提高反应活性并抑制副产物生成。

六氟异丙基氯甲基醚参照文献[8]方法合成,离子液体[*bpy*] BF_4 、[*bmim*] BF_4 、[*bepy*] BF_4 、[*bmim*] PF_6 参照文献[9]方法合成;工业SD-KF(江苏康泰化工有限公司,喷雾干燥法生产, $\omega(\text{KF}) > 98\%$),使用前300℃真空干燥4h;CD-KF(上海化学试剂厂),结晶法生产,分析纯,聚乙二醇(PEG)400(上海化学试剂厂),分析纯试剂;Agilent 4890型气相色谱仪(上海安捷仑公司),毛细管色谱柱(中国科学院兰州化学物理研究所色谱技术研究开发中心),SE30 $\text{m} \times 0.32 \text{ mm}$;MB154S-FT-IR型红外光谱仪(加拿大Bomen公司);Finnigan Trace Ultra-Trace DSQ型GC-MS联用仪(美国Thermo Electron公司)。

在100 mL四口烧瓶中加入10 g离子液体和5.8 g(0.1 mol)干燥的KF,油浴加热搅拌至95℃,称取六氟异丙基氯甲基醚10 g(0.046 mol)加入到125 mL恒压漏斗中,0.5 h内滴加至反应瓶中,100℃维持反应,用GC跟踪反应结束后,直接蒸馏收集56℃馏分即为所需产物。

结果与讨论

产物的红外光谱见图1。图中可见,2800 cm^{-1} 处为C—H的伸缩振动吸收峰,1284 cm^{-1} 处为C—F

的伸缩振动吸收峰, $1\,406\text{ cm}^{-1}$ 处为亚甲基 C—H 弯曲振动吸收峰, $1\,380\text{ cm}^{-1}$ 处为异丙基 C—H 弯曲振动吸收峰, $3\,384\text{ cm}^{-1}$ 处为 H_2O 的吸收峰(吸水性所致)。

GC-MS 分析, ω (七氟醚) = 99.7%, 其质谱图为图 2 所示。 m/z 200 分子离子峰太弱在图中没有出现, 199(5%) 分子离子失去 1 个 H 原子后生成的带电碎片的峰, 181(56%) 分子离子失去 1 个 F 原子后生成带电碎片的峰, 151(12%) 为 $(\text{CF}_3)_2\text{CH}^+$ 峰, 131(100%) 分子离子失去一三氟甲基后生成带电碎片的峰, 79(49%) 分子离子失去一三氟甲基碎片后接着失去氟甲基所生成带电碎片的峰, 69(59%) 三氟甲基离子峰。综合红外和质谱可以判定产物为七氟醚。

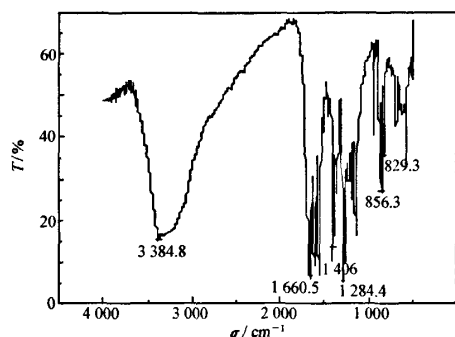


图1 七氟醚的红外光谱

Fig. 1 FT-IR spectrum of Sevoflurane

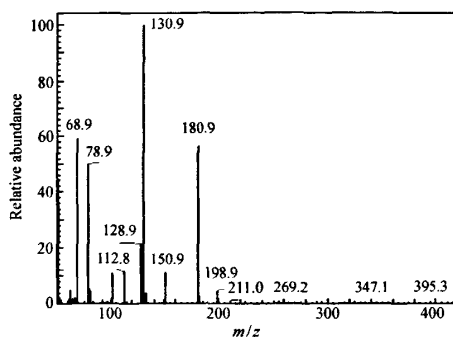
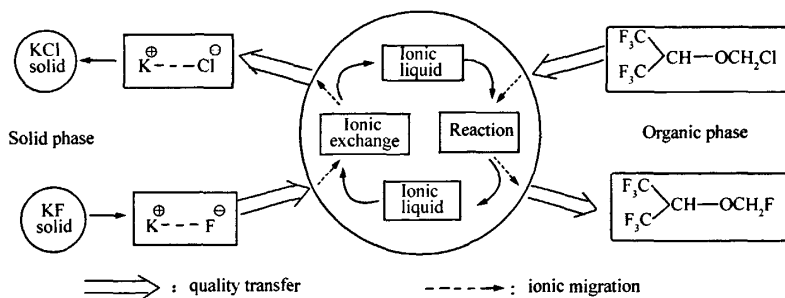


图2 七氟醚的质谱

Fig. 2 MS of Sevoflurane

对于卤素交换氟化反应来说, 反应体系为液-固非均相反应, 由于 KF 在通常的有机溶剂中的溶解度很小, 所以反应速率通常较慢, 通常需加入相转移催化剂来提高相间传质效率。而离子液体对有机物, 甚至一些无机物均有较好的溶解性。因此, 采用离子液体作反应溶剂, 兼起相转移催化剂的作用。

从 Scheme 2 可见, 离子液体是可以稳定反应过程的中间体和活化 F^- 以提高活性, 兼有溶剂和催化剂的作用。



Scheme 2 Mechanism of the phase transfer catalysis

不同氟化剂对反应产率的影响, 结果如表 1 所示。从表 1 中可看出, NaF、KF、CsF 和 Me_4NF 等均可进行氟化反应。由于离子半径 $\text{Cs}^+ < \text{K}^+ < \text{Na}^+$, 使反应活性 $\text{CsF} > \text{KF} > \text{NaF}$, 而 KF 较 CsF 廉价易得, 所以选用 KF 为氟化剂。但用不同的制备方法得到的 KF 影响不同, 比表面积大有利于扩大其在溶剂中的溶解形成高活性的 F^- , 从而对交换反应产生较大的影响。另外, 由于 Me_4N^+ 的体积较大, 使其与 F^- 之间的结合相对不牢固。

表1 不同氟化剂对反应的影响

Table 1 Effect of fluorinating agent on the reaction

Entry	Fluorinating agents	Surface area/($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	Yield/%
1	NaF	0.07	62.1
2	CD-KF	0.06	71.4
3	SD-KF	1.27	88.2
4	CsF	0.05	90.5
5	Me_4NF	0.04	88.7

Fluorinating agents have been dried for 12 h before reaction; reaction was carried out in $[\text{bepy}]\text{BF}_4$ at $100\text{ }^\circ\text{C}$ for 3 h.

在 $[\text{bpy}]\text{BF}_4$ 、 $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ 、 $[\text{bepy}]\text{BF}_4$ 、 $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ 和PEG-400的反应介质中,选用SD-KF为氟化剂,在100℃反应3h,收率分别为84.3%、82.5%、88.2%、68.2%和57.1%。可以看出,离子液体与有机溶剂相比,离子液体对此反应的促进作用更明显,反应速度加快,产率提高,这可能是离子液体比有机溶剂对KF有更大的溶解性。

选用 $[\text{bepy}]\text{BF}_4$ 为反应介质,以含水量分别为0.17%、0.35%、0.68%和1.72%的SD-KF为氟化剂,在100℃反应3h,收率分别为94.6%、90.5%、54.3%和35.6%。发现适量的水分可加快反应速度,提高反应的收率,抑制副产物的生成,而且Sasson在研究氟代反应中发现,水离解产生的 OH^- 可代替卤素离子与季铵盐中的正氮离子结合,其较高的电子云密度使得氮正离子上的正电荷得以分散,从而使分子结构中的 $\beta\text{-H}$ 活性降低,这可使其由于亲核进攻而发生分解的难度增大,因此使季铵盐的稳定性增强,同时,也可部分抵消水离解产生的 OH^- 的亲核性^[10]。在离子液体催化中也正是由此作用使反应收率达94.6%。另外,过量的水分会导致KF的溶解,从而在卤素交换开始便停止,使反应不易转化。

选用 $[\text{bepy}]\text{BF}_4$ 为反应介质,含水量为0.17%的SD-KF为氟化剂,在40、60、80和100℃时,反应3h,收率分别为23.6%、51.2%、85.3%和94.6%。结果可见,反应温度对离子液体中的卤素交换反应产率影响很大,主要是由于在相对稍低温度下,大多离子液体的粘度均比较大,相对而言,溶剂的笼效应更为显著, F^- 在离子液体中的扩散更加困难,即单位时间内 F^- 与反应底物碰撞的几率降低。

选用 $[\text{bepy}]\text{BF}_4$ 为反应介质,含水量为0.17%的SD-KF为氟化剂,反应温度100℃的条件下,反应结束后经蒸馏、过滤、补加反应物六氟异丙基甲醚和5.8gKF继续反应,将 $[\text{bepy}]\text{BF}_4$ 重复使用3次,收率分别为95.2%、94.8%和93.9%。可以发现,离子液体重复使用3次时的收率相对不变,有微小的波动主要是离子液体过滤后有少量溶解的KF和体系水分的变化引起的。

参 考 文 献

- 1 Christopher J Y, Jeffrey L. *J Clin Anesth*[J], 1995, (7): 564
- 2 Huang C L. US 4 874 902[P], 1989
- 3 Max T B. US 5 705 710[P], 1998
- 4 Thomas A R. US 5 990 359[P], 1999
- 5 Christoph C L, Behme C, Ramakrishna K. *J Fluorine Chem*[J], 2000, (106): 99
- 6 Makosza M, Bujok R. *J Fluorine Chem*[J], 2005, (126): 209
- 7 Kim D W, Song C E. *J Am Chem Soc*[J], 2002, (124): 10 278
- 8 Kornpati R, Behme C, Ralph M. *Org Process Res Dev*[J], 2004, (4): 581
- 9 Owens G S, Abu-Omar M. *J Mol Catal A: Chem*[J], 2002, (187): 215
- 10 Sasson Y, Negussie S, Royz M, Mushkin N. *Chem Commun*[J], 1996, (3): 297

Synthesis of Sevoflurane in Ionic Liquids by Halogen-exchange Fluorination

LI Bin-Dong*, LV Chun-Xu

(College of Chemical Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094)

Abstract Sevoflurane was synthesized from 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(chloromethoxy)-propane by halogen-exchange in the presence of an ionic liquid as the solvent and a fluorinating agent. Mechanism of the phase transfer catalysis was discussed. The effects of $[\text{bpy}]\text{BF}_4$, $[\text{bmim}]\text{BF}_4$, $[\text{bepy}]\text{BF}_4$ and $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ on the yield were investigated. The ionic liquid-water system and high surface area could not only induce KF to enter into the ionic liquid to produce high active F^- but also reduce the formation of byproducts. The yield was 94.6%. The ionic liquid could be reused for three times without noticeable loss of activity.

Keywords ionic liquid, sevoflurane, synthesis, potassium fluoride