

بررسی واکنش‌های جانشینی هسته دوستی پاره‌ای از هسته دوست‌های فعال زیستی با سوکلران

ابوالقاسم مقیمی^{۱*} و سیده سمیه موسوی^۲

۱- استاد شیمی آلی، گروه شیمی، دانشگاه امام حسین (ع)، تهران، ایران

۲- کارشناس ارشد شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

دریافت: مرداد ۱۳۹۱، بازنگری: شهریور ۱۳۹۱، پذیرش: شهریور ۱۳۹۱

چکیده: سوکلران، $((CF_3)_2CHOCH_2Cl)$ ، از $(CF_3)_2CHOH$ و تری اکسان با استفاده از $AlCl_3$ به عنوان کاتالیست و عامل کلردار کننده با بهره ۸۷٪ سنتز شد. کلرومتیل اتر به دست آمده به عنوان عامل آلکیل کننده در واکنش‌های جانشینی هسته دوستی شامل ناجور اتم‌های N و O مورد استفاده قرار گرفت. واکنش‌های جانشینی هسته دوستی با فنل، ۴،۲- دی متیل فنل و ۵،۲- دی ترشیوبوتیل هیدروکینون انجام شد و فرآورده‌های به دست آمده از مونو O-آلکیل شدن به ترتیب با بهره‌های ۹۶، ۹۴ و ۲۰٪ به دست آمد. واکنش مونو N-آلکیل شدن با ۴- متیل ایمیدازول، تری اتیلن دی آمین، دی متیل آمینو پیریدین و ۱- بنزیل ایمیدازول نیز با موفقیت انجام شد و فرآورده‌های فلئوژن دار آن‌ها به ترتیب با بهره‌های ۴۰، ۵۵، ۸۵ و ۷۱٪ به دست آمد. از طیف بینی ^{19}F NMR به عنوان یک روش کارآمد در تشخیص پیوند هسته دوست‌ها به کربن $-CH_2Cl$ در سوکلران و تشکیل پیوندهای جدید C-N و C-O استفاده شد. برای ۴- متیل ایمیدازول دو فرآورده شناسایی و معلوم شد که هر دو مکان هسته دوست N در ۴- متیل ایمیدازول، قابلیت واکنش با سوکلران را دارند. همچنین، از تجزیه مخلوط واکنش دی متیل آمینو پیریدین، مشخص شد که در شرایط کار شده نیتروژن پیریدینی وارد واکنش شده است.

واژه‌های کلیدی: هوشبر استنشاقی، سولفوران، سوکلران، واکنش‌های جانشینی هسته دوستی، O-آلکیل شدن، N-آلکیل شدن

مقدمه

مقایسه با هوشبرهای استنشاقی در دسترس، ایمنی بیشتری دارد [۱ تا ۳]. این پژوهش در راستای امکان سنجی سنتز ترکیب‌هایی شبیه سولفوران که در آن‌ها اتم F با گروه‌های دیگری جایگزین شده باشد، انجام شده است. در چنین صورتی اگر فرآورده به دست آمده، نمک باشد و قابلیت انحلال در آب را داشته باشد، می‌تواند برای بررسی ویژگی‌های هوشبری تزریقی وریدی آن مورد ارزیابی قرار گیرد [۴]. به بیان دیگر، اگر جانشینی مورد نظر محقق شود و فرآورده‌هایی محلول در آب تهیه شوند، آن‌گاه بخش اصلی فعال در ساختار یک داروی مستعمل به صورت استنشاقی یعنی بخش

سولفوران با نام شیمیایی ۱،۱،۱،۳،۳،۳-هگزا فلئوژن-۲- (فلئوژنومتوکسی) پروپان، به عنوان یکی از جدیدترین و مهم‌ترین هوشبرهای عمومی تنفسی شناخته شده و از سال ۱۹۹۵ به طور کلینیکی در سراسر دنیا مصرف عمومی پیدا کرده است. سولفوران افزون بر غیرقابل اشتعال بودن، دارای بوی مطبوع و ویژگی‌هایی همچون القا و حذف سریع، بازیابی سریع بوده و حداقل تحریکات را در دستگاه تنفسی ایجاد کرده و به عنوان یک داروی هوشبر مفید، به ویژه برای بچه‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرد. این هوشبر در

متیل آمینوپیریدین، ۱-بنزیل ایمیدازول، ۴-متیل ایمیدازول، تری اتیلن دی آمین و ۵،۲-دی ترشیوبوتیل هیدروکینون از شرکت مرک تهیه شدند. دستگاه‌های NMR مدل Bruke (HNMR، ¹³CNMR و ¹⁹FNMR) به ترتیب با فرکانس‌های ۲۵۰، ۶۲، ۹ و ۲۳۵ (MHz) و FTIR مدل Perkin Elmer و دستگاه نقطه ذوب مدل Mettler استفاده شد.

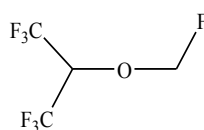
سنتز سوکلران

سوکلران از واکنش تک مرحله ای الکل HFIP با کلرید آلومینیوم و ۵،۳،۱-تری اکسان در شرایط بهینه با بهره ۸۷٪ به دست آمد [۱۹ و ۲۰].

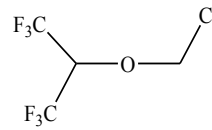
¹H NMR (CDCl₃, δ): 4/5 (sep, ³J_{H-F} = 7 Hz), 5/6 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, δ): 72/8 (sep, ²J_{C-F} = 31 Hz, CH), 80/4 (s) 121/0 (q, ¹J_{C-F} = 283 Hz), ppm; ¹⁹FNMR (CDCl₃, δ): -74/1 (d, ³J_{H-F} = 7 Hz) ppm.

(CF₃)₂OCH₂ در یک داروی طراحی شده جدید قابل تزریق وریدی کپی سازی شده است.

برای انجام واکنش جانشینی هسته دوستی مورد نظر از سوکلران که پیش ماده کلیدی در سنتز سوفلوران است، استفاده شد.



Sevoflurane (SVF)



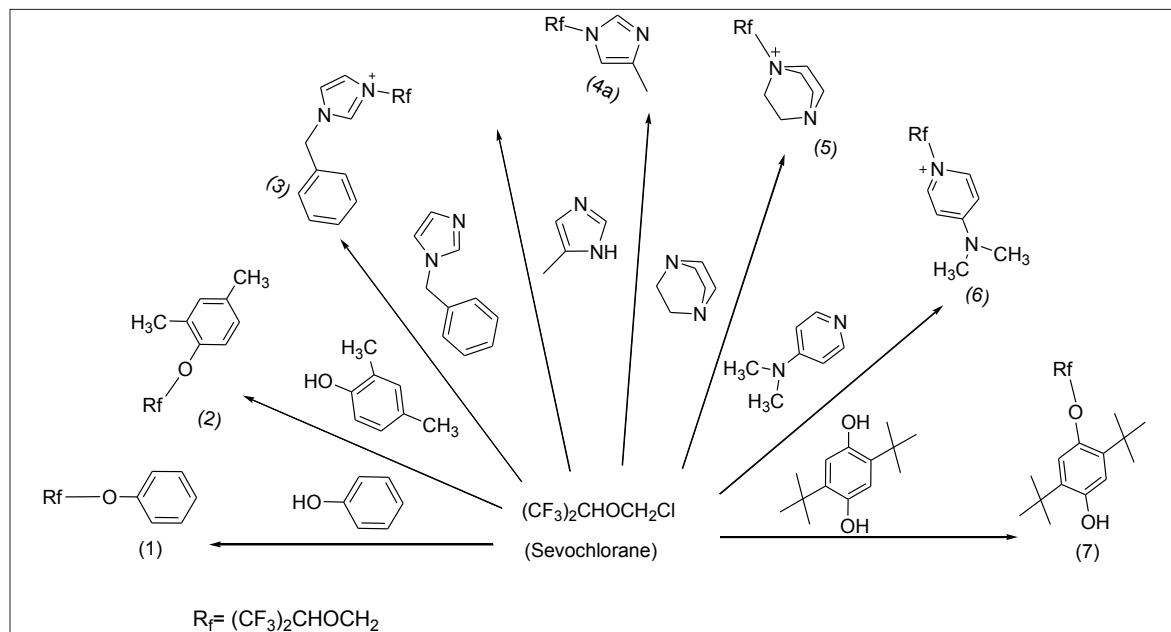
Sevochloran (SVC)

تعدادی از هسته دوست‌هایی که در این پروژه مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۵ تا ۱۸]، در شکل ۱ نشان داده شده است. فراورده‌های به دست آمده تا کنون گزارش نشده‌اند.

بخش تجربی

واکنش‌گرها و دستگاه‌ها

مواد شیمیایی ۱،۱،۱،۳،۳،۳-هگزا فلوئورو- پروپانول (HFIP)، ۵،۳،۱-تری اکسان، کلرید آلومینیوم فل، ۴،۲-دی متیل فل، دی



شکل ۱ شمای کلی واکنش‌های جانشینی هسته دوستی انجام شده با استفاده از هسته دوست‌های متفاوت و سوکلران و ساختار مشتق‌های جدید فلوئور دار سنتز شده

CH), 8/2 (s, 1H, CH) ppm. ^{13}C NMR (D_2O , DMSO-d6, δ): 53/8 (s), 75/9 (sep, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 31$ Hz, 1H, CH), 81 (s), 120/3(q, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 283$ Hz), 124/3(s), 125(s), 130/4(s), 130/7(s), 131/0(s), 131/2(s), 131/7(s) ppm. ^{19}F NMR (D_2O , DMSO-d6, δ): δ -74 (d, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 5$ Hz) ppm.

واکنش با ۴- متیل ایمیدازول

این واکنش با استفاده از ۰٫۱۵ گرم (۲ میلی مول) ترکیب ۴- متیل ایمیدازول و ۱٫۱ گرم (۵ میلی مول) از سوکلران مشابه قبل انجام شد. پس از گذشت ۲ روز، مایع زرد رنگ با بهره ۴۰٪ حاوی سه فراورده به دست آمد. داده‌های طیفی فراورده اصلی (۴a) آورده شده است.

^1H NMR (**4a**, CDCl_3 , δ): 2/3 (s, 1H, CH_3), 5/0 (sep, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 5$ Hz, 1H, CH), 5/7(s, 2H, CH_2), 6/9(s, 1H, CH), 8/4(s, 1H, CH) ppm. ^{19}F NMR (CDCl_3 , δ): -74/2 (d, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 5$ Hz) ppm.

واکنش با تری اتیلن دی آمین ۳۰٪ (DABCO)

این واکنش مشابه قبل و با استفاده از نسبت مولی ۱ به ۵ از واکنشگرهای تری اتیلن دی آمین (۰٫۱ گرم، ۱ میلی مول) و ۱٫۱ گرم (۵ میلی مول) سوکلران انجام شد و رسوب سفید (فراورده ۵) با بهره ۵۵٪ به دست آمد.

M.P.: 65-67°C, FTIR: 1100, 1190, 1241 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO-d6, δ): 2/3 (t, 6H, 3CH_2), 3/3 (t, 6H, 3CH_2), 4/5 (sep, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 6$ Hz, 1H), 5/0 (s, 2H, CH_2O) ppm.

واکنش با دی متیل آمینوپیریدین (DMAP)

از واکنش دی متیل آمینوپیریدین با سوکلران ۱٫۱ گرم (۵ میلی مول)، مشابه قبل و با نسبت مولی ۱ به ۲، رسوب سفیدی (فراورده ۶) با بهره ۸۵٪ به دست آمد.

واکنش فنل با سوکلران

۰٫۱ گرم سدیم در ۱٫۵ ml اتانول حل شد. سپس ۰٫۲ گرم (۲ میلی مول) فنل به آن افزوده شد. پس از گذشت ۱۵ دقیقه ۱٫۱ گرم (۵ میلی مول) سوکلران به آن افزوده و با همزن مغناطیسی همزده شد. مخلوط به دست آمده، ابتدا صاف شد تا سدیم کلرید جدا شود و سپس به زیر صافی، محلول رقیق آبی پتاسیم بی کربنات و کلروفرم افزوده شد تا دو فاز شود. فاز آلی جداسازی و سوکلران اضافی در خلأ پرانده شد. فراوره ۱ با بهره ۹۶٪ به دست آمد.

^1H NMR (CDCl_3 , δ): 4/5 (sep, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 6$ Hz, 1H, CH), 5/3 (s, 2H, CH_2), 7/1 (m, 3H, CH), 7/3 (m, 2H, CH) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3 , δ): 73/1 (sep, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 33$ Hz), 93/8(s), 115/5 (s), 122/6 (q, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 283$ Hz), 129/6 (s), 156/7 (s) ppm.

واکنش با ۴،۲- دی متیل فنل

دستور کار قبل برای ترکیب ۴،۲- دی متیل فنل (به جای فنل) تکرار شد و فراورده ۲ با بهره ۹۴٪ به دست آمد. برای خلوص بیشتر، کروماتوگرافی روی صفحه سیلیکاژل با استفاده از مخلوط هگزان - اتیل استات انجام شد و فراورده خالص شده به دست آمد.

^1H NMR (CDCl_3 , δ): 2/1 (s, 3H), 2/2 (s, 3H), 4/6 (sep, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 6$ Hz, 1H), 5/4 (s, 2H, CH_2), 6/9 (s, 2H), 7/0 (s, 1H) ppm.

واکنش با ۱- بنزیل ایمیدازول

دستور کار قبل با استفاده از ۰٫۲ گرم (۱ میلی مول) ترکیب ۱- بنزیل ایمیدازول و ۰٫۶ گرم (۳ میلی مول) سوکلران اما بدون استفاده از سدیم و در شرایط بدون حلال در دمای ۵۰ °C انجام شد. فراورده مورد نظر ۳ به صورت مایع ویسکوز قابل حل در آب با بهره ۷۱٪ به دست آمد.

^1H NMR (D_2O , DMSO-d6, δ): δ 5/7 (sep, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 5$ Hz, 1H, CH), 5/9(s, 2H, CH_2N), 6/4 (s, 2H, CH_2O), 7/8 (s, 1H, CH), 7/9 (m, 5H, CH), 8/0(s, 1H,

و اجرا شد و فرآورده ۲ با بهره ۹۴٪ به دست آمد. همان‌گونه که انتظار می‌رود، در طیف $^1\text{H-NMR}$ شباهت زیادی بین داده‌های به دست آمده برای این فرآورده و فرآورده قبلی (۱) وجود دارد که در جدول ۱ به طور مقایسه‌ای آورده شده است. مشابه آن چه که پیش از این بیان شد داده‌های به دست آمده نشان از وجود هر دو بخش $(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2$ و ۴،۲- دی متیل فنیل را دارد.

فرآورده به دست آمده از واکنش SVC با ۵،۲- دی ترشیوبوتیل هیدروکینون (۷)، نیز داده‌هایی کم و بیش مشابه با فرآورده‌های ۱ و ۲ دارد. همان‌گونه که انتظار می‌رود بهره این واکنش (۲۰٪) به دلیل حضور گروه‌های حجیم t -بوتیل به طور قابل توجهی کمتر از بهره‌های ۱ و ۲ است. همچنین داده‌های طیفی در جدول ۱ نشان می‌دهد که یکی از دو گروه عاملی OH وارد واکنش شده است.

واکنش با مشتقات ایمیدازول

واکنش با دو مشتق ایمیدازول انجام و فرآورده‌های مورد انتظار سنتز شد. از دو مشتق ایمیدازول یکی از خانواده N-آلکیل و دیگری C-آلکیل ایمیدازول انتخاب شد تا امکان‌پذیری انجام واکنش جانشینی یگانه (با یک N) و دوگانه (با دو N)، مورد بررسی قرار گیرد.

مایع گرانبه که از واکنش بنزیل ایمیدازول با سوکلران به نسبت مولی ۱ به ۳ با گرمادهی به دست آمده بود، با ^1H ، ^{13}C و $^{19}\text{F-NMR}$ تجزیه شد. بررسی داده‌ها نشان داد که نمک ۳ سنتز شده است. براساس آنچه پیش‌تر اشاره شد، از تجزیه داده‌های طیفی NMR فرآورده ۳ حضور بخش‌های $(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2$ و بنزیلی روشن می‌شود. سپس واکنش مشابه با ۴- متیل ایمیدازول با استفاده از مقدار مولی اضافی از SVC انجام شد تا امکان انجام واکنش جانشینی با یک یا هر دو N حلقه ایمیدازول بررسی شود. برای این منظور، ۴-متیل ایمیدازول و سوکلران به نسبت مولی ۲ به ۵ وارد واکنش شدند. با توجه به مقدار اضافی سوکلران برداشته شده، امکان تشکیل محصول مونو و به یس وجود دارد. از مخلوط واکنش طیف $^1\text{H-NMR}$ در حلال CDCl_3 گرفته شد. وجود سه نوع پیک مربوط به هیدروژن‌های CH_3 در ۲،۵، ۲،۳ و ۲،۲ ppm

M.P.: 261-2°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3/5 (s, 6H, 2CH₃), 5/9(s, 2H, CH₂), 6/5 (sep, $^3J_{\text{H-F}} = 6$ Hz, 1H, CH), 7/1 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, 1H, 2CH), 8/6 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, 1H, 2CH) ppm.

واکنش با ۵،۲-دی ترشیوبوتیل هیدروکینون

واکنش ۵، ۱،۱ گرم (۵ میلی‌مول) ۲- دی ترشیو بوتیل هیدروکینون (۰،۴ گرم، ۲ میلی‌مول) با سوکلران (۱،۱ گرم، ۵ میلی‌مول) مشابه با فنل انجام شد. از تبخیر حلال در مرحله پایانی، فرآورده مایع غلیظ (فرآورده ۷) با بهره ۲۰٪ به دست آمد.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1/4(s, 18H, 6CH₃), 4/5 (sep, $^2J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, 1H, CH), 5/5 (s, 2H, CH₂), 6/5 (s, 1H), 6/7 (s, 1H), 7/4 (s, 1H) ppm.

نتیجه‌ها و بحث

واکنش با فنل و مشتقات آن

یکی از روش‌های O-آلکیل شدن فنل و مشتق‌های آن، استفاده از سدیم و اتانول برای تهیه اتوکسید است که بتواند نقش باز را بازی کند و هسته دوست فنوکسید را تولید کند و این هسته دوست بتواند با خارج کردن گروه ترک شونده Cl در SVC، واکنش جانشینی را پیش برد.

در طیف $^1\text{H-NMR}$ فرآورده ۱ وجود سه پیک در ناحیه ۷/۱ تا ۷/۳ ppm حضور حلقه فنل در فرآورده به دست آمده را نشان می‌دهد. پیک هفت تایی در ناحیه ۴/۵ ppm مربوط به CH و پیک تک در ناحیه ۵/۳ ppm مربوط به CH_2 به ترتیب با انتگرالی با نسبت ۱ به ۲ مشخص کننده بخش $(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2$ است. در طیف $^{13}\text{C-NMR}$ ، پیک‌های هفت تایی و چهار تایی به ترتیب در ۷۳/۱ و ۱۲۲/۶ ppm مربوط به CH متصل به دو گروه CF_3 و کربن CF_3 و همچنین پیک تکی در ۹۳/۸ ppm مربوط به OCH_2 مشخص کننده بخش $(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2$ است.

پس از این که واکنش فنل با سوکلران به طور موفق با بهره ۹۶٪ انجام شد، واکنشی مشابه با ۴،۲- دی متیل فنل طراحی

طیف $^1\text{H-NMR}$ گرفته شد و مشخص شد که نمک خالص ۶ به دست آمده است. از نمونه به دست آمده طیف $^1\text{H-NMR}$ در حلال DMSO-d_6 گرفته شد و مشخص شد که افزون بر پیک‌های قابل انتظار، چند پیک اضافی با شدت کم حضور دارند. در طیف به دست آمده، پیک هفت تایی در 6.5 ppm مربوط به CH با انتگرال ۱ و پیک تکی مربوط به OCH_2N در 5.9 ppm با انتگرال ۲ نشان از وجود فراورده داشت. پیک‌های مربوط به هیدروژن‌های $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ به ترتیب در 8.6 و 7.1 ppm با انتگرال‌های مشابه به صورت دوتایی ظاهر شده است. پیک مربوط به گروه‌های CH_3 در 3.5 ppm با انتگرال ۶ دلالت بر وجود ۶ هیدروژن گروه‌های متیل است.

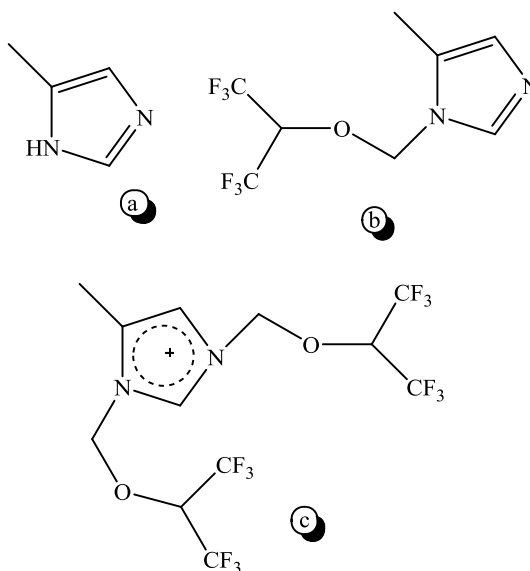
واکنش با تری اتیلین دی آمین (DABCO)

واکنش با نسبت مولی ۱ به ۵ از DABCO و سوکلران انجام شد. پس از گذشت ۲ ساعت فاز جامد-مایع تشکیل شد. سوکلران پرانده شد و آزمون حلالیت روی جامد باقی مانده انجام شد. این جامد در کلروفرم حل نشد ولی DABCO حل می‌شود. نقطه ذوب نمونه جامد سفید رنگ ۶۵ درجه سانتی‌گراد بود که با نقطه ذوب DABCO که در حدود ۱۶۰-۱۵۶ درجه سانتی‌گراد است، فرق داشت. طیف IR جامد به دست آمده نشان می‌دهد که مشتق DABCO (فراورده ۵)، به وجود آمده است. پیک‌های 1100 cm^{-1} و 1190 cm^{-1} مربوط به بخش اتری سوکلران یعنی CH_2O و 1241 cm^{-1} مربوط به CF_3 در ترکیب است. در طیف $^1\text{H-NMR}$ پیک هفت تایی در 4.5 ppm مربوط به CH ، پیک تکی در 2.3 ppm مربوط به OCH_2N و دو پیک سه تایی در 3.3 و 2.3 ppm مربوط به گروه‌های CH_2 در DABCO است. با مقایسه انتگرال پیک‌های CH و OCH_2N با پیک‌های CH_2N مشخص می‌شود که DABCO از یک طرف با سوکلران وارد واکنش شده است.

مقایسه داده‌های طیفی NMR

داده‌های طیفی NMR برای پروتون‌ها و کربن‌های a-c و همچنین فلورئور a در برخی از فراورده‌های سنتز شده در جدول ۱ مقایسه شده است.

دلالت بر وجود سه نوع مشتق ایمیدازول در مخلوط واکنش بود. همچنین سه پیک هفت تایی در 6.2 ، 6.0 و 5.0 ppm مربوط به $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ و سه نوع پیک تک در 6.9 ، 6.8 و 5.7 ppm وجود سه نوع NCH_2O را اثبات کرد. همچنین، در طیف $^{19}\text{F NMR}$ ، سه پیک دوتایی مشاهده شد. با توجه به اطلاعات ارائه شده، می‌توان استدلال کرد که سه مشتق ایمیدازول نشان داده شده در شکل ۲ در مخلوط واکنش وجود داشته است. به عبارت دیگر، هر دو مکان هسته دوست N در متیل ایمیدازول، قابلیت واکنش با سوکلران را دارند و هر دو فراورده مونو و بیس تشکیل می‌شوند.

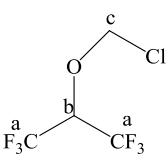
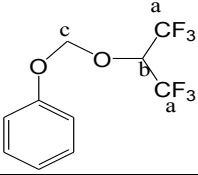
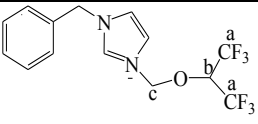
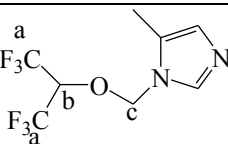
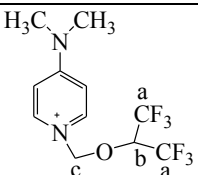


شکل ۲ گونه‌های شناسایی شده موجود در مخلوط واکنش ۴-متیل ایمیدازول با سوکلران

واکنش با دی متیل آمینوپیریدین (DMAP)

از واکنش سوکلران با DMAP به نسبت مولی ۲ به ۱ در دمای محیط، جامد سفید رنگی به دست آمد. با توجه به این که DMAP به صورت جامد سفید رنگ است، برای شناسایی فراورده به دست آمده، ابتدا از آن نقطه ذوب گرفته شد. نقطه ذوب DMAP ۱۶۲ درجه سانتی‌گراد و نقطه ذوب فراورده به دست آمده ۲۵۹-۲۵۷ درجه سانتی‌گراد بود. برای خالص‌سازی فراورده از روش بلوری کردن در حلال استونیتریل استفاده شد و پس از دو روز بلورهای شفاف با نقطه ذوب ۲۶۱ درجه سانتی‌گراد تشکیل شد. از این بلورها دوباره

جدول ۱ مقایسه برخی از داده‌های NMR فرآورده‌های سنتز شده با سوکلران

ترکیب	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹⁹ F NMR
	b: 4/5 (sep, ³ J _{H-F} : 7 Hz) c: 5/6 (s)	a: 121/0 (q, ¹ J _{C-F} : 283 Hz) b: 72/8 (sep, ² J _{C-F} : 31 Hz) c: 80/4 (s)	a: -74/1 (d, ³ J _{H-F} : 7 Hz)
	b: 4/5 (sep, ³ J _{H-F} : 6 Hz) c: 5/3 (s)	a: 122/6 (q, ¹ J _{C-F} : 283 Hz) b: 73/1 (sep, ² J _{C-F} : 33 Hz) c: 93/8 (s)	-
	b: 5/7 (sep, ³ J _{H-F} : 5 Hz) c: 6/4 (s)	a: 120/3 (q, ¹ J _{C-F} : 283 Hz) b: 75/9 (sep, ² J _{C-F} : 31 Hz) c: 81/0 (s)	a: -74/0 (d, ³ J _{H-F} : 5 Hz)
	b: 5/0 (sep, ³ J _{H-F} : 5 Hz) c: 5/7 (s)	-	a: -74/2 (d, ³ J _{H-F} : 5 Hz)
	b: 6/5 (sep, ³ J _{H-F} : 6 Hz) c: 5/9 (s)	-	-

از این موارد، مشتقات پیریدین و آلکیل ایمیدازول هستند.

نتیجه گیری

O-آلکیل شدن فنل و مشتقات فنل با سوکلران با سدیم و اتانول انجام می‌شود. همچنین N-آلکیل شدن مشتقات ایمیدازول مثل ۱- بنزیل ایمیدازول و ۴- متیل ایمیدازول، DABCO و DMAP با سوکلران در شرایط بدون حلال با استفاده از سوکلران اضافی، انجام می‌شود. هر دو هسته دوست N در ۴- متیل ایمیدازول، توانایی انجام واکنش جانشینی با سوکلران را داشته و از این واکنش، دو فرآورده متفاوت به دست می‌آید.

جابه‌جایی شیمیایی ¹³C مربوط به CF₃ (کربن a) در اثر مشتق سازی SVC تأثیر چندانی نپذیرفته و در مشتقات متفاوت به دست آمده در گستره ۱۲۳-۱۲۰ ppm قرار دارد. همچنین، به طور عمومی می‌توان چنین استنباط کرده کربن‌های b و c و همچنین پروتون‌های b و c در اثر استخلاف Cl (در SVC) با هسته دوست‌های متفاوتی از خانواده فنل، پیریدین، ایمیدازول، دی‌شیلد شده‌اند. از نکات قابل توجه دیگر، جابه‌جایی شیمیایی پروتون‌ها و کربن‌های c است. در مواردی که کربن c به ناجور اتم‌های N باردار (+) متصل هستند، همان‌طور که انتظار می‌رود، جابه‌جایی قابل ملاحظه‌ای به سمت میدان پایین مشاهده می‌شود. دو مورد

مراجع

- [1] Kirt, O.; Encyclopedia of Chemical Technology; 5th Ed., 2, P 684, Wiley- Interscience, 1985.
- [۲] واگمن، و؛ داگلاس فاستر، ا؛ ریگور، ب؛ "فارماکولوژی کاربردی داروهای بیهوشی"، ترجمه عباسی، ر؛ موسوی م؛ انتشارات دانشگاه تهران، ۱۳۶۶.
- [۳] رابرت، ک. استولینگ؛ رونالد، د. میلر؛ "اصول پایه بیهوشی میلر"، ترجمه دکتر نجفی، م؛ نشر سماط، ۱۳۸۰.
- [4] Gray, E.J.; Horder, R.L.; Withers, B.C.; US Pat. 0129754A1, 2005.
- [5] Ouyang, H.; Borchardt, R.T.; Teruna, J.; Tetrahedron Lett., 43, 577-579, 2002.
- [6] Chighine, A.; Crosignani, S.; Arnal, M.C.; Bradley, M.; Linclau, B.; J. Org. Chem., 74, 4638 - 4641, 2009.
- [7] Yang, C.G.; He, C.; J. Am. Chem. Soc., 127, 6966-6967, 2005.
- [8] Zhang, L.; Zhang, G.; Zhang, M.; Cheng, J.; J. Org. Chem., 75, 7472-7474, 2010.
- [9] Lumbroso, A.; Vautravers, N.R.; Reit, B.; Org. Lett., 12, 5498-5501, 2010.
- [10] Chary, B.C.; Kim, S.; J. Org. Chem., 75, 7928-7931, 2010.
- [11] Romero, M.D. ; Ovejero, G.; Rodriguez, A.; Gomez, J.M.; Agueda, I.; Ind. Eng. Chem. Res., 43, 8194-8199, 2004.
- [12] D'Angelo, Noel D.; Peterson, Joseph J.; Booker, Shon K.; Fellows, Ingrid; Dominguez, Celia; Hungate, Randall; Reider, Paul J.; Kim, Tae-Seong.; Tetrahedron Lett., 47, 5045-5048, 2006.
- [13] Seyedi, S.M.; Sadeghian, H.; Eshghi, H.; Jafari, Z.; Attaran, N.; Sadeghian, H.; Saberi, M.R.; Riazi, M.; Bioorg. Med. Chem., 17, 1641, 2009.
- [14] Sheldon, R.A.; Dowing, R.S.; Appl. Catal. A. General, 189, 163-183, 1999.
- [15] Valot, F.; Fache, F.; Jacquot, R.; Spagnol, M.; Lemairo, M.; Tetrahedron Lett., 40, 3689-3692, 1999.
- [16] Bautista, F.M.; Campelo, J.M.; Garcia, A.; Luna, D.; Marinas, J.M.; Omero, A.A.; Appl. Catal. A. General, 166, 39-45, 1998.
- [17] Calvino-Casilda, V.; Perez-Mayoral E.; Miguel-Banares, A.; Lozano-Diz, E.; Chem. Eng. J., 161, 371-376, 2010.
- [18] Bieniarz, C.; Behme, C.; Ramakrishna, K.; J. Fluorine Chem., 106, 99, 2000.
- [19] Bieniarz, C.; Behme, C.; Ramakrishna, K.; US Pat. 6, 100, 434, 2000.

Investigation of nucleophilic substitution reactions of some active biological nucleophiles with sevoflurane

A. Moghimi^{1,*} and S. Mousavi²

1. Prof. Organic Chemistry, Department of Chemistry, Imam Hossein University, Tehran, Iran
2. MSc in Organic Chemistry, Department of Chemistry, Islamic Azad University of Tehran North Branch, Tehran, Iran

Received: July 2011, Revised: August 2012, Accepted: September 2012

Abstract: Sevoflurane, $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$, was synthesized in 87% yield from $(CF_3)_2CHOH$, HFIP, alcohol and trioxane using $AlCl_3$ as catalyst and chlorinating agent. The resulting chloromethyl ether was then used as alkylating agent to perform nucleophilic substitution reaction with different N and O nucleophiles. The nucleophilic substitution reactions with phenol, 2,4-dimethyl phenol and 2,5-di-tBu hydroquinone were carried out and the resulting O-alkylated products were obtained in 96, 94 and 20% yields, respectively. The N-alkylation reactions with 4-methyl imidazole, triethylenediamine, dimethylaminopyridine and 1-benzyl imidazole were also successful and the corresponding products were obtained in 40, 55, 85 and 71%, respectively. ^{19}F NMR spectroscopy was used as a powerful method to distinguish if new O-C and N-C bonds have been formed by searching the presence of $(CF_3)_2CH$ in the resulting products. In the case of 4-methyl imidazole, two products were characterized in the reaction mixture and it was realized that both N sites are potentially active for the nucleophilic substitution reaction. In addition, from the analysis of the reaction mixture of dimethylaminopyridine, it was found out that pyridine nitrogen reacts with sevoflurane under the reaction condition experienced.

Keywords: Inhalation anesthetic, Sevoflurane, Sevoflurane, Nucleophilic substitution reactions, O-alkylation, N-alkylation