医药高等职业教育课程改革实验教材

（供化学制药技术等专业使用）

药物合成技术

沈新安　主编

王质明　主审

河海大学出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

《医药高等职业教育课程改革实验教材》编写委员会

主　任　马能和

副主任　金友鹏　王吉东

委　员　（以姓氏笔划为序）

王质明　王俊起　刘　雷　刘　一

刘素梅　孙后丽　孙丽冰　郑　敏

杜明华　李春迎　沈新安　张红云

袁　龙　黄红亚　陶向东　曹月梅

谢增伟　董立国

编 写 说 明

本教材是江苏联合职业技术学院徐州医药分院根据医药高等职业教育的培养目标和要求组织编写的医药高等职业教育教材。在编写中，遵照国家教育部提出的教材必须具备“思想性、科学性、先进性、启发性和适用性”的指导原则，以从事化学制药生产中的一线岗位所必需的基本职业技能、专业知识、职业素质为主线，注重实际操作技能的培养，为医药类学生今后从事化学制药相关岗位的工作奠定坚实的实用基础。

本教材借鉴国外职业教育的经验，结合我国的国情，在体系和内容上均有所创新。理论联系实际，是编写本书的主要指导思想。针对化学制药技术专业学生今后的工作岗位，如还原工、烃化工等等，紧扣工业生产过程，设计了具体的生产工艺操作过程、生产方法和影响生产过程的各种因素等内容，并对生产与控制的环节作了充分说明，在每一个具体反应类型里，本书将介绍其化学反应的基本理论、基础知识及研究方法等作为学生应知应会部分。在介绍具体的医药中间体产品工业生产过程之后，由此及彼，进一步推广到同一类医药中间体产品的生产，尽量使读者触类旁通，举一反三。操作技术在前，相应的基础知识或应知应会理论在后，以“必须、够用”为度，紧密配套。以职业实际需求为准则，强调基本技能的培训，理论与实践融为一体，彻底打破了学科教育的模式，突出了职业技术教育的特点，在职教教材编写上有较大突破。本教材可操作性强、操作顺序清楚，且专业基础知识和基础理论重点突出、语言简练。

本教材由江苏联合职业技术学院徐州医药分院沈新安主编，并编写全书主要内容；江苏联合职业技术学院徐州医药分院赵功宝负责第 1、3、4、5、6、7、9、10 单元反应工艺流程图的绘制。

本教材由江苏联合职业技术学院徐州医药分院王质明主审。

本教材适合高等职业教育化学制药技术等专业教学使用，也可作为企业化学制药相关工种、以及其他相关专业员工培训教材和参考书使用。

本教材得到原国家药品监督管理局科教司司长、北京大学药理学教授、博士生导师苏怀德教授的大力支持，在此表示感谢。

限于编者水平，成稿时间仓促，书中定有疏漏和不妥之处，诚恳欢迎读者及同行专家批评指正。

编 者

2006.3.13

内 容 提 要

本书共分 10 个单元。第 1 至第 6 单元讨论了以原子或官能团引入和转化为主的卤化、硝化、磺化、重氮化、氧化、还原反应操作和必要理论；第 7 至第 10 单元讨论了以有机分子骨架改变为主的烃化、酰化、缩合、环合反应操作和必要理论。在每一个具体反应类型里，介绍了化学反应的基本原理、概念、反应条件、工艺影响因素、应用与限制。与此同时，紧扣工业生产过程，介绍具体的生产工艺、生产方法和影响生产过程的各种因素，对生产与控制的环节作了充分说明。书末附有药物合成反应中常用的缩略语、人名反应对照表、重要化学试剂英汉对照表及主要参考书目。

本书以职业实际需求为准，生产实例、技术操作在前，相应的基础知识或应知应会理论在后，彻底打破了学科教育由理论到实践的模式；教学内容完全对等职业的要求，突出职教特点；并且便于职业与职校紧密结合，使职校成为地区技术培训中心；同时利于学生学习，彻底掌握实际操作技能。本书主要是供医药高等职业学校医药类化学制药技术专业学生使用，也可作为企业相近工种职工以及其他相关专业人员的培训用书。

图书在版编目(CIP)数据

药物合成技术 / 沈新安主编. —南京：河海大学出版社，2006.8
医药高等职业教育课程改革实验教材
ISBN 7-5630-2286-4

Ⅰ.药… Ⅱ.沈… Ⅲ.药物化学—有机合成—高等学校：技术学校—教材 Ⅳ.TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 097749 号

书　　名 / 药物合成技术
书　　号 / ISBN 7-5630-2286-4/R·70
责任编辑 / 谢业保
封面设计 / 张世立
出　　版 / 河海大学出版社
地　　址 / 南京市西康路 1 号(邮编：210098)
电　　话 / (025)83737852(总编室)　(025)83722833(发行部)
经　　销 / 江苏省新华书店
印　　刷 / 南京工大印务有限公司
开　　本 / 787 毫米×1092 毫米　1/16
印　　张 / 11.75
字　　数 / 286 千字
版　　次 / 2006 年 8 月第 1 版　2006 年 8 月第 1 次印刷
定　　价 / 26.00 元

总　序

近几年来，中国医药高等职业教育发展迅速，已构成医药高等教育的半壁河山，为医药行业培养了大批实用性人才，得到了社会的认可。

医药高等职业教育承担着培养高素质、高技能型人才的任务，为了实现高等职业教育服务地方经济的功能，贯彻理论必需、够用，突出职业能力培养的方针，就必须具有先进的职业教育理念和培养模式。因此，形成各个专业先进的课程体系是办好医药高等职业教育的关键环节之一。

江苏联合职业技术学院徐州医药分院十分注重课程改革与建设。在对工作过程系统化课程理论学习、研究的基础上，按照培养方案规定的课程，组织了一批具有丰富知识、教学经验和第一线实际工作经历的教师及企业的技术人员，第一批编写了《药物制剂技术》、《中药制药专门技术》、《药品经营与管理》、《医院、药店药品管理与技术》、《药物新剂型与新技术》、《药物分析技术基础》、《药物合成技术》、《医药职业英语》、《医药应用数学》、《医药应用物理》、《医药应用文》等高职教材。

江苏联合职业技术学院徐州医药分院教育定位是培养拥护党的基本路线，适应生产、管理、服务第一线需要的德、智、体、美各方面全面发展的医药技术应用性人才。紧扣地方经济、社会发展的脉搏，根据行业对人才的需求设计专业培养方案，针对职业要求设置课程体系。在课程改革过程中，组织者、参与者认真研究了工作过程系统化课程和其他课程模式开发理论，并在这批教材编写中进行了初步尝试，因此，这批教材有如下几个特点：

1. 以完整职业工作为主线构建教材体系，按照医药职业工作领域的不同确定教材种类，根据职业工作领域包含的工作任务选择教材内容，对应各个工作任务的内容既保持相对独立，又蕴涵着相互之间的内在联系。

2. 教材内容的范围、深度与职业的岗位群相适应，选择生产、服务中的典型工作过程作为范例，安排理论与实践相结合的教学内容，并注意知识、能力的拓展，力求贴近生产、服务实际，反映新知识、新设备与新技术，并将 *SOP* 对生产操作的规范、《中国药典》对药品质量的要求、*GMP*、*GSP* 等法规对生产与服务工作质量的要求引入教材内容中，项目教学、案例教学将是本套教材较为适用的教学方法。

3. 参加专业课教材编写的人员多数具有生产或服务第一线的经历，并且从事多年教学工作，使教材既真实反映实际生产、服务过程，又符合教学规律。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

4．教材体系模块化，各种教材既是各个专业选学的模块，又具有良好的衔接性；每种教材内容的各个单元也形成相对独立的模块，每个模块一般由一个典型工作任务构成。

5．此批教材既适合于职业教育使用，又可作为职业培训教材，同时还可做为医药行业职工自学读物。

此批教材虽然具有以上特点，但由于时间仓促和其他主、客观原因，尚有种种不足之处，需要经过教学实践锤炼之后加以改进。

承蒙全国医药职业教育研究会苏怀德会长、化工出版社编辑、河海大学出版社编辑等的鼎力支持，这批教材才得以顺利出版，在此，表示诚挚的谢意。

《医药高等职业教育实验教材》编写委员会

2006 年 3 月 13 日

目　　录

1　卤化反应技术 …… 1
1.1　卤化反应基本化学原理 …… 1
1.2　反应操作实例——β-溴乙胺氢溴酸盐的制备 …… 3
1.2.1　氮杂环丙烷与氢溴酸加成的工艺 …… 3
1.2.2　乙醇胺溴化的工艺 …… 4
1.3　卤化反应操作常用知识 …… 5
1.3.1　常用卤化剂及其特点 …… 5
1.3.2　卤化反应常见影响因素 …… 8
1.3.3　卤化设备的腐蚀与防护 …… 13

2　硝化反应技术 …… 15
2.1　硝化反应的基本化学原理 …… 15
2.2　反应操作实例——邻硝基乙酰苯胺的制备 …… 16
2.2.1　制备原理 …… 16
2.2.2　操作步骤 …… 16
2.2.3　注意事项 …… 17
2.2.4　原料及中间体安全知识 …… 18
2.3　硝化反应操作常用知识 …… 18
2.3.1　常用的硝化剂 …… 18
2.3.2　硝化反应的工艺影响因素 …… 21
2.4　硝化的一般工艺 …… 27
2.4.1　混酸配制 …… 27
2.4.2　硝化操作 …… 29
2.4.3　硝化锅 …… 29
2.4.4　硝化产物的分离 …… 30
2.4.5　废酸处理 …… 30
2.4.6　绝热硝化 …… 31
2.4.7　硝化设备的防腐 …… 31

3　磺化反应技术 …… 32
3.1　磺化反应的基本化学原理 …… 32
3.2　反应操作实例——对甲苯磺酸的制备 …… 32
3.2.1　制备方法 …… 32

3.2.2 操作过程…… 33
3.2.3 注意事项…… 34
3.3 磺化反应操作常用知识 …… 34
3.3.1 常用磺化剂…… 34
3.3.2 磺化反应的工艺影响因素…… 37
3.3.3 磺化设备的腐蚀及防护…… 41
3.3.4 芳磺酸的分离方法…… 42
3.4 药物合成中的应用 …… 43
3.4.1 “桥梁”作用…… 43
3.4.2 定位基作用…… 43
3.4.3 药物结构修饰…… 44

4 重氮化反应技术…… 45
4.1 重氮化反应的基本化学原理 …… 45
4.2 反应操作实例——2,6-二氯甲苯的制备 …… 45
4.2.1 制备方法…… 45
4.2.2 操作过程…… 47
4.2.3 注意事项…… 49
4.3 重氮化反应操作常用知识 …… 50
4.3.1 重氮化反应的工艺影响因素…… 50
4.3.2 重氮盐的性质…… 51
4.3.3 重氮化一般操作方法…… 57
4.3.4 重氮化设备…… 59

5 氧化反应技术…… 60
5.1 氧化反应的基本化学原理 …… 60
5.2 反应操作实例——2,4-二氯苯甲酸的制备 …… 61
5.2.1 制备方法…… 61
5.2.2 操作过程…… 61
5.2.3 注意事项…… 61
5.3 氧化反应操作常用知识 …… 62
5.3.1 常用无机氧化剂…… 62
5.3.2 催化氧化和生物氧化…… 69

6 还原反应技术…… 73
6.1 还原反应的基本化学原理 …… 73
6.1.1 还原反应的概念和分类…… 73
6.1.2 不同官能团还原难易的比较…… 73
6.2 反应操作实例——2,3,4-三氟苯胺的制备 …… 74

6.2.1 制备方法 …… 74
6.2.2 操作过程 …… 75
6.2.3 注意事项 …… 75
6.3 还原反应操作常用知识 …… 76
6.3.1 化学还原反应 …… 76
6.3.2 催化氢化 …… 84

7 烃化反应技术 …… 89
7.1 烃化反应的基本化学原理 …… 89
7.2 反应操作实例——2,4,4′-三氯-2′-硝基二苯醚的制备 …… 89
7.2.1 生产工艺 …… 89
7.2.2 岗位安全操作法 …… 90
7.3 烃化反应操作常用知识 …… 92
7.3.1 常用烃化剂及其特点 …… 92
7.3.2 氧原子上的烃化反应 …… 94
7.3.3 氮原子上的烃化反应 …… 98
7.3.4 碳原子上的烃化反应 …… 101

8 酰化反应技术 …… 105
8.1 酰化反应的基本化学原理 …… 105
8.2 反应操作实例——乙酰水杨酸的制备 …… 106
8.2.1 生产工艺 …… 106
8.2.2 操作过程 …… 107
8.3 酰化反应操作常用知识 …… 107
8.3.1 常用酰化剂 …… 107
8.3.2 氧酰化反应 …… 109
8.3.3 氮酰化反应 …… 118
8.3.4 碳酰化反应 …… 122

9 缩合反应技术 …… 127
9.1 缩合反应的基本化学原理 …… 127
9.1.1 缩合反应的概念 …… 127
9.1.2 脂链中亚甲基和甲基上的氢的酸性 …… 127
9.1.3 一般反应历程 …… 128
9.2 反应操作实例——2-丙基丙烯醛的制备 …… 128
9.2.1 制备方法 …… 128
9.2.2 操作过程 …… 129
9.2.3 注意事项 …… 129
9.3 缩合反应操作常用知识 …… 130

9.3.1 醛醇缩合反应 …… 130
9.3.2 羧酸及其衍生物的缩合 …… 135
9.3.3 曼尼希(Mannich)反应 …… 141

10 环合反应技术 …… 144
10.1 环合反应的基本化学原理 …… 144
10.1.1 环合反应的概念 …… 144
10.1.2 环合反应的特点 …… 144
10.2 反应操作实例——咪唑的制备 …… 145
10.2.1 制备方法 …… 145
10.2.2 操作过程 …… 146
10.2.3 注意事项 …… 146
10.3 环合反应操作常用知识 …… 146
10.3.1 杂环缩合方式 …… 146
10.3.2 环合反应的类型 …… 147
10.3.3 吡唑及咪唑衍生物的合成及应用 …… 150
10.3.4 吲哚衍生物的合成及应用 …… 153
10.3.5 吡啶衍生物的合成及应用 …… 154
10.3.6 喹啉衍生物的合成及应用 …… 156
10.3.7 嘧啶衍生物的合成及应用 …… 157

附录
附录一 药物合成反应中常用的缩略语 …… 159
附录二 人名反应对照表 …… 165
附录三 重要化学试剂英汉对照表 …… 166

主要参考文献 …… 178

1 卤化反应技术

1.1 卤化反应的基本化学原理

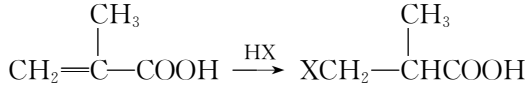
从广义上讲，向有机分子中引入卤素原子的反应称为卤化反应（Halogenation Reaction）。**根据引入卤素的不同，可分为氟化、氯化、溴化和碘化。由于不同种类卤素的活性和碳-卤键的稳定性差异等因素，氟化、氯化、溴化和碘化各有其不同的特点。其中，氯化和溴化较为常用。近年来，随着含氟药物在临床上的应用呈上升趋势，氟化反应也相应引起了人们的关注。**

卤化反应可以分为加成反应、取代反应、置换反应。

（1）**加成反应**

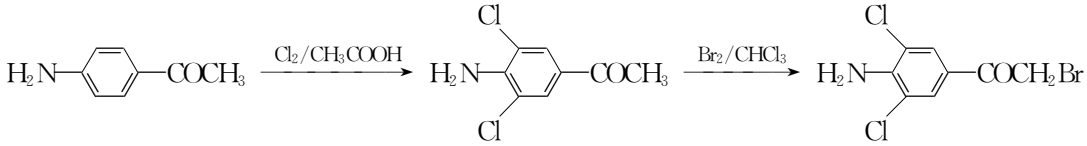
卤素或卤化氢与有机化合物分子的加成反应是形成卤化物的主要方法之一。有机氯或溴化物常常是重要的药物合成中间体。

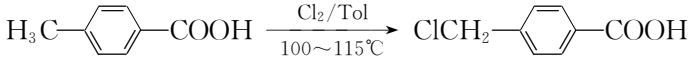
例如，抗高血压药卡托普利（Captopril）**的中间体的制备：**



（2）**取代反应**

有机化合物分子中的氢原子被其他原子或基团所代替的反应称为取代反应。如：

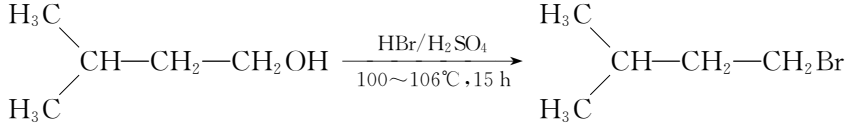




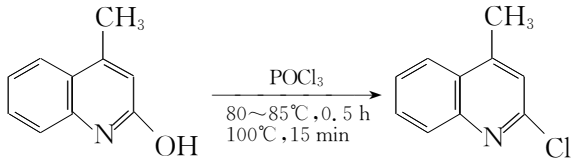
（3）**置换反应**

有机化合物分子中，氢以外的原子或基团被其他原子或基团所代替的反应称为置换反应。如：





需要全本请访问 www.ertongbook.com

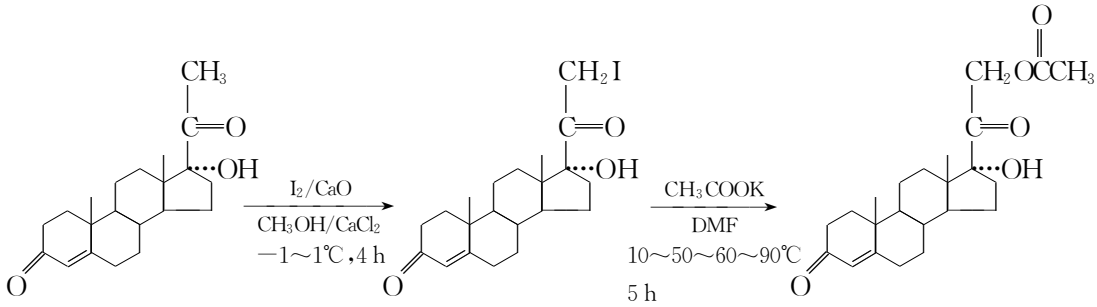


卤素原子的引入可以使有机化合物的理化性质、生理活性发生一定变化，常使有机分子具有极性或极性增加，反应活性增强，容易被其它原子或基团所置换，生成多种衍生物。因此，卤化反应在药物合成中的应用非常广泛。

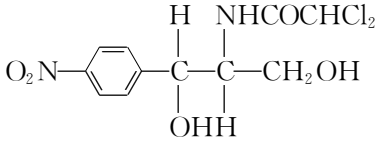
● 制备药物中间体。如乙醇溴化制得溴乙烷，后者又作为烃化剂使丙二酸二乙酯发生乙基化反应，生成二乙基丙二酸二乙酯，它是催眠镇静药巴比妥(Barbital)中间体：

$$C_2H_5OH \xrightarrow[H_2SO_4]{NaBr} C_2H_5Br \xrightarrow[C_2H_5ONa]{CH_2(COOC_2H_5)_2} (C_2H_5)_2C(COOC_2H_5)_2$$

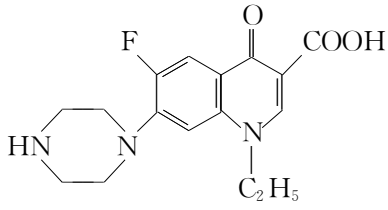
又如 17α-羟基黄体酮，C_{21}位引入碘后，反应活性增大，易与醋酸钾反应，生成肾上皮质激素醋酸可的松(Cortisone Acetate)：



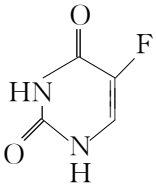
● 制备具有不同生理活性的含卤素的有机药物。如抗菌药氯霉素(Chloramphenicol，1)、诺氟沙星(Norfloxacin，2)，(抗肿瘤药氟尿嘧啶 Fluorouracil，3)，拟肾上腺素药克仑特罗(Clenbuterol，4)等：



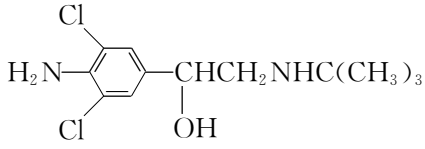
(1)



(2)



(3)



(4)

● 其他应用

卤代烃是低极性化合物，具有较低的沸点和熔点，溶于非极性溶剂而不溶于水，本身是其它低极性化合物的良好溶剂。如氯仿、二氯乙烷等。卤化物不易燃，四氯化碳可以作为灭

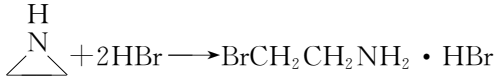
火剂。有的还作制冷剂，如氟里昂。四氯乙烯可用作有机溶剂、干洗剂和金属表面活性剂，也可用作驱肠虫药。

1.2 反应操作实例——β-溴乙胺氢溴酸盐的制备

1.2.1 氮杂环丙烷与氢溴酸加成的工艺

1.2.1.1 制备方法

反应原理



$$\text{氮杂环丙烷} + 2HBr \longrightarrow BrCH_2CH_2NH_2 \cdot HBr$$

流程方框图见图 1-1。

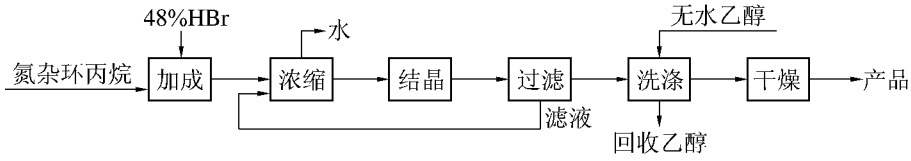


图 1-1 氮杂环丙烷与氢溴酸加成制备 β-溴乙胺氢溴酸盐的生产流程

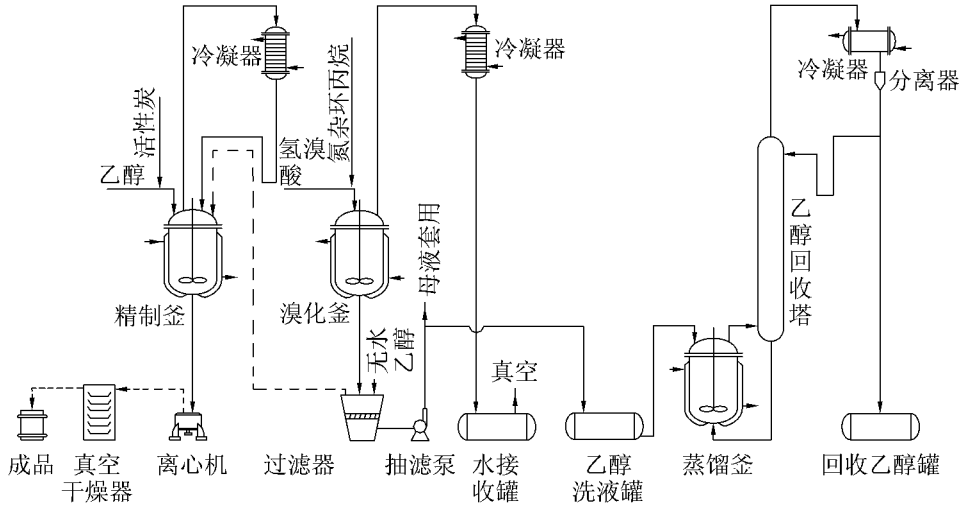


图 1-2 氮杂环丙烷与氢溴酸加成制备 β-溴乙胺氢溴酸盐的制备工艺流程图

投料比(质量)

氮杂环丙烷：48%**氢溴酸**=1：(10～10.5)

1.2.1.2 操作过程

在加成釜内投入 48%**的氢溴酸，开启搅拌及冷冻盐水冷却系统，将料液冷却至** 0℃，**然后开始滴加氮杂环丙烷，滴加速度控制在料液温度不超过** 5℃。**加毕，继续搅拌** 30 min，**接着真空浓缩、冷却析出结晶、过滤。滤液返回浓缩釜与下一批合并，滤饼则先用少量无水乙**

醇淋洗，再抽干得粗品，收率 80%左右。

粗品加乙醇加热溶解后，稍冷却，并加适量活性炭脱色、热过滤。所得的滤液经冷却结晶、过滤、真空干燥，得白色的结晶，熔点 173～174℃。

1.2.1.3 **注意事项**

(1) **投料次序可改为将氢溴酸滴加到氮杂环丙烷中。**

(2) **如果产品用于合成 β-溴乙基硫脲，则无需重结晶，粗品干燥后，即可使用。**

(3) **β-溴乙胺氢溴酸盐为白色结晶，熔点** 172～174℃。**易溶于水，微溶于冷的乙醇，溶于热的乙醇、甲醇和丙酮，不溶于冷的丙酮和乙醚。**

1.2.2 乙醇胺溴化的工艺

1.2.2.1 制备方法

反应原理

$$HOCH_2CH_2NH_2 + 2HBr \longrightarrow BrCH_2CH_2NH_2 \cdot HBr + H_2O$$

流程方框图见图 1-3。

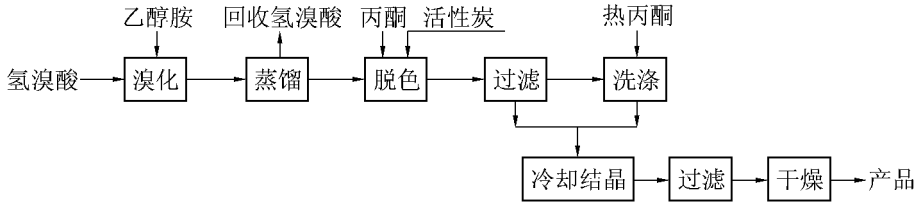


图 1-3 乙醇胺溴化制备 β-溴乙胺氢溴酸盐的生产流程

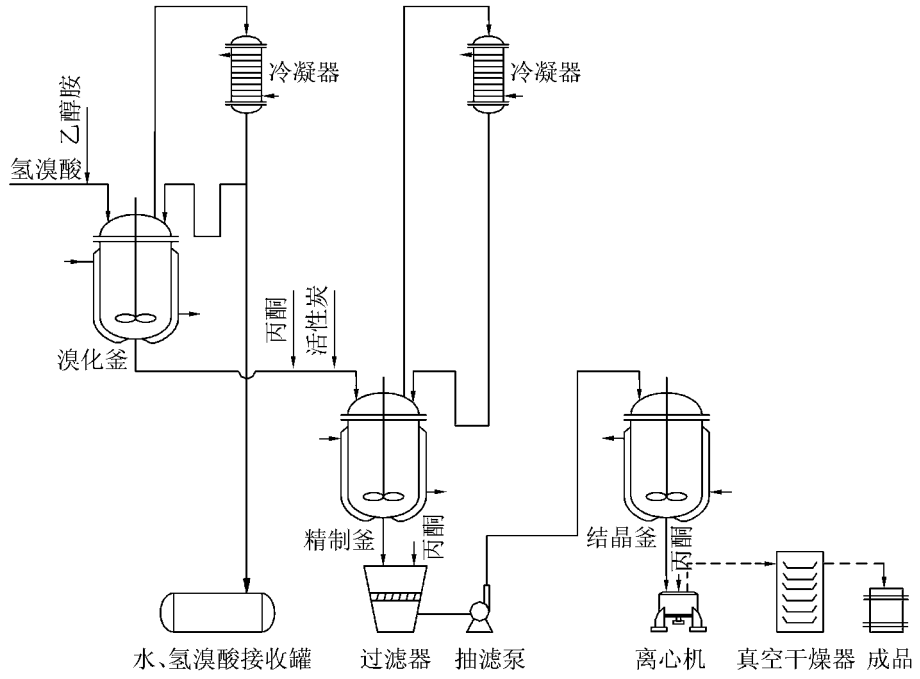


图 1-4 乙醇胺溴化制备 β-溴乙胺氢溴酸盐的制备工艺流程图

投料比(质量)

乙醇胺：48%的氢溴酸：丙酮=1：(8.8～8.9)：0.8

1.2.2.2 操作过程

将工业氢溴酸投入到溴化釜中，再开启溴化釜搅拌及冷却系统，于搅拌下慢慢滴加乙醇胺。加完乙醇胺后，升温反应，边反应边蒸出水和部分氢溴酸。

调节加热速度，使料液温度控制在120～150℃，约需15 h，同时，边反应边蒸出馏出物，共收集馏出物的总体积量为氢溴酸投入量的90%±0.5%。然后冷却到65～70℃，放入预先加有丙酮的釜内，搅拌升温至回流，并回流约0.5 h，再稍冷却，加入活性炭脱色15 min后过滤。滤饼用50℃丙酮洗涤，接着合并滤液和洗液至结晶釜，在搅拌下冷却结晶(工业上一般采用冷冻盐水冷却至接近0℃)。待结晶充分析出后过滤，所得的滤饼用适量的冰丙酮淋洗至无色，再真空干燥，得白色结晶。熔点为172～174℃，收率约80%。

1.2.2.3 注意事项

(1) 溴化在反应精馏装置中进行，边反应边脱水，接收馏出物的速度先快后慢，开始每小时接收氢溴酸投料量25%，再到15%，10%，5%和1%。

(2) 氢溴酸与水形成共沸物，共沸点为126℃，共沸组成含水52.5%，故反应温度控制在120～150℃。

(3) 对丙酮处理后的母液，工业生产过程可套用4～5次，再去精制。精制一般采取蒸馏方法，先蒸出丙酮，残留物冷却后析出结晶，再用丙酮处理，可回收一部分产品。

(4) 也有的生产厂家用水代替丙酮进行重结晶，但产品在水中的溶解度较大，且干燥比较慢。

产品规格

外观	白色结晶	水分(%)	≤0.5
熔点(℃)	172～174	灰分(%)	≤0.2
含量(%)	≥99.0	相关物质(%)	≤0.2

用途

β-溴乙胺氢溴酸盐主要用于合成抗利病(Antiradonum)、头孢替安(Cefotiam)等。

1.3 卤化反应操作常用知识

1.3.1 常用卤化剂及其特点

卤化反应是借助卤化剂的作用来完成的。卤化剂主要有卤素、卤化氢、含硫卤化剂、含磷卤化剂、及次卤酸盐等。

1.3.1.1 卤素卤化剂

在卤素中，原子量越小，越容易进行卤代反应，其相应的有机卤化物就越稳定，反应活性越小。在不同条件下，卤素能与不饱和烃发生加成反应，与芳烃、羰基化合物发生取代反应。

卤素的反应活性：$F_2>Cl_2>Br_2>I_2$

有机卤化物的稳定性：RF>RCl>RBr>RI

有机卤化物的反应活性：RF＜RCl＜RBr＜RI

1.3.1.2　卤化氢卤化剂

卤化氢或氢卤酸卤化剂与烯烃、炔烃、环醚发生加成反应，与醇发生置换反应，制备相应的有机卤化物。卤化氢的反应活性：HI＞HBr＞HCl＞HF。氢卤酸有较强的刺激性和腐蚀性，氢卤酸中，除氢氟酸外都是强酸，使用时需加以注意。氢氟酸还有一个特殊的性质，可溶解二氧化硅和硅酸盐。因此，氢氟酸需用塑料器皿贮存，反应需在铜质或镀镍反应器内进行。氟化氢或氢氟酸的毒性很大，氢氟酸与皮肤接触可引起肿胀并渗入皮肤内形成溃疡，因这种损害不甚疼痛，起初不易觉察，所以能深入骨及软骨，治疗愈合很慢。故使用时应穿戴好隔离衣、橡皮手套等保护用品。

使用时需加以注意。

1.3.1.3　含硫卤化剂和含磷卤化剂

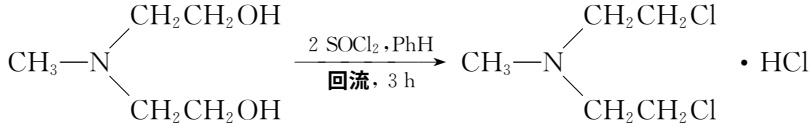
含硫卤化剂和含磷卤化剂是一类活性较强的常用卤化剂。

(1) 亚硫酰氯

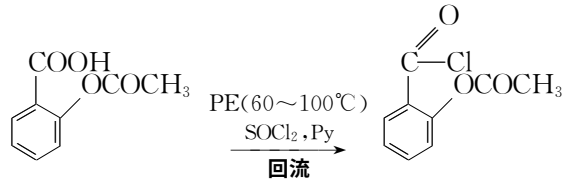
亚硫酰氯又叫氯化亚砜，分子式为 $SOCl_2$，无色液体，沸点 79℃，相对密度 1.68。在湿空气中遇水蒸汽分解为氯化氢和二氧化硫而发烟，可溶于强酸、强碱及乙醇中，是常用的氯化试剂，反应活性较强，可用于醇羟基和羧羟基的氯置换反应。因亚硫酰氯本身的沸点低，反应后，过量的亚硫酰氯可蒸馏回收再用；反应中生成的氯化氢和二氧化硫均为气体，易挥发除去而无残留物，产品易纯化。

但是，大量的氯化氢和二氧化硫逸出，会污染环境，需进行吸收利用或“三废”处理。

例如，镇痛药哌替啶(Pethidine)的原料的制备：



消炎镇痛药贝诺酯(Benorylate)的中间体的制备：

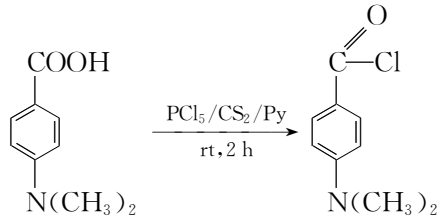


(2) 五氯化磷

五氯化磷(PCl_5)，为白色或淡黄色四角形晶体，极易吸收空气中的水分而分解成磷酸和氯化氢，发生白烟和特殊的刺激性臭味。

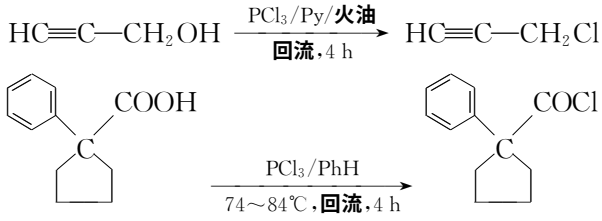
五氯化磷不仅能置换醇和酚分子中的羟基，也能置换缺电子芳杂环上的羟基和烯醇中的羟基而将其氯化；脂肪族和芳香族羧酸以及某些位阻较大的羧酸都能与五氯化磷发生酰氯化反应，生成相应的酰氯。五氯化磷的选择性不高，在制备酰氯时，分子中的羟基、醛基、酮基、烷氧基等敏感基团都有可能发生氯置换反应。同时，由于五氯化磷受热易解离成三氯化磷和氯气，温度越高，解离度越大(300℃时可以完全解离成三氯化磷和氯气)，置换能力随之下降，解离出的氯气还可能产生芳核上的氯取代和双键上的加成等副反应。因此，使用五氯化磷作氯化剂时，反应温度不宜过高，时间不宜过长。

由于反应生成的 $POCl_3$ 一般借助分馏法去除，故要求制得的酰氯沸点应与 $POCl_3$ 的沸点有较大差距，以利得到较纯的产品。实际操作中，将五氯化磷溶于三氯化磷或三氯氧化磷中使用，效果更好。



（3）三氯化磷

三氯化磷（PCl_3），活性较五氯化磷小，可用于醇羟基的氯置换反应和脂肪酸的羧羟基的氯置换。例如：



（4）三氯氧化磷

三氯氧化磷（$POCl_3$）又称磷酰氯，俗称氧氯化磷，无色澄明液体，常因溶有氯气或五氯化磷而呈红色，相对密度为 1.675，熔点为 2℃，沸点为 105.3℃，露置于潮湿空气中迅速分解成磷酸和氯化氢，发生白烟。

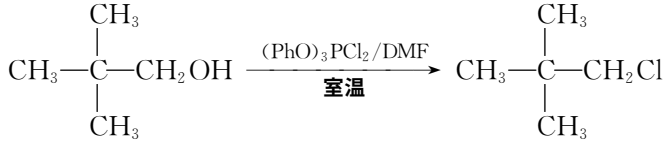
三氯氧化磷的活性比三氯化磷大，醇和酚均能与三氯氧化磷作用，生成相应的氯代烃。药物合成中，主要还是用于芳环或缺电子芳杂环上羟基的氯置换。三氯氧化磷分子中虽然有三个氯原子，但只有一个氯原子活性最大，以后逐渐递减。因此，置换一摩尔羟基化合物，通常需用一摩尔以上的三氯氧化磷。有时，还须加入适量催化剂，才可使置换反应进行完全。常用的催化剂有吡啶、二甲基甲酰胺、二甲苯胺和三乙胺等。

该试剂与羧酸作用较弱，但易与羧酸盐类反应而得相应的酰氯。因反应中不生成氯化氢，故宜于制备不饱和酸的酰氯衍生物。



（5）有机磷卤化物试剂

三苯膦卤化物（Ph_3PX_2、$Ph_3P^+CX_3X^-$）和亚磷酸三苯酯卤化物，如 $(PhO)_3PX_2$ 和 $(PhO)_3P^+—RX^-$ 等。它们均具有活性大，反应条件温和等特点，且反应中不生成 HX，没有由于 HX 存在而引起的副反应。若用一般试剂对 2，2－二甲基－1－丙醇进行卤置换，均易发生重排、消除和异构等反应，收率低。而采用上述试剂，不仅条件温和，收率和纯度也高。



需要全本请访问 www.ertongbook.com