

| 有机合成反应原理丛书 |

卤化反应原理

孙昌俊 房士敏 主编

LUHUA
FANYING
YUANLI



化学工业出版社

| 有机合成反应原理丛书 |

卤化反应原理

孙昌俊 房士敏 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

卤化反应原理/孙昌俊, 房士敏主编. —北京: 化学工业出版社, 2017. 3

(有机合成反应原理丛书)

ISBN 978-7-122-29007-6

I. ①卤… II. ①孙… ②房… III. ①卤化 IV. ①O621.25

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 022123 号

责任编辑: 王湘民

装帧设计: 韩 飞

责任校对: 王素芹

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张 16 $\frac{1}{4}$ 字数 308 千字 2017 年 5 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 88.00 元

版权所有 违者必究

▶ 前言

有机卤化反应是有机化学中一类非常重要的反应，在有机合成、药物合成中占有非常重要的地位。

卤化反应是向有机物分子中引入卤素原子制备含卤化合物的化学反应。有机化合物分子中引入卤素原子后，其理化性质发生一定的变化，常使有机分子具有极性或极性增加，反应活性增强，容易被其他原子或基团所置换，生成多种新的化合物。

含卤精细化学品的应用范围很广，涉及国民经济的各个领域，广泛用于医药、农药、兽药、染料、感光、电子、液晶、日化、食品、添加剂、化工助剂、纺织、造纸、建材、交通、电器、涂料、塑料、橡胶、水处理剂等各个领域。近年来新产品不断涌现，一些老产品也得到进一步的开发和利用。

卤化反应有多种不同的分类方法。按反应类型可分为加成卤化、取代卤化和置换卤化等；按反应机理可分为自由基型取代、自由基型加成、亲电加成、亲电取代、亲核取代等；根据引入卤素原子的不同可分为氟化、氯化、溴化和碘化。本书将按照有机化合物的类型，详细介绍各类有机化合物的卤化反应。

卤化反应广泛使用的卤化剂是卤素（氯、溴、碘）、氢卤酸、次氯酸盐、金属和非金属的卤化物（如 FeCl_3 、 PX_3 、 PCl_5 ）、硫酰氯、亚硫酰氯、光气（包括双光气、三光气）、卤胺（ RNHX ）、*N*-卤代酰亚胺（如 NBS 、 NCS 、 NIS ）、*N*-卤代磺酰胺（ RSO_2NHX ）、酰卤等。关于这些卤化剂的性质和适用范围，本书中将在适当的地方进行介绍。

《卤化反应原理》一书有如下特点。

1. 在有机合成、药物合成中卤化剂多种多样，同时新的卤化剂越来越多，用途越来越广。本书尽量收集一些新的卤化剂，新的有机反应，并从反应机理上加

以解释，以反映现代有机合成的特点。

2. 在编排方式上，按照有机化合物的类型进行分类，对每类化合物的各种卤化反应逐一进行介绍，并对各种卤化剂的特点、适用范围进行了适当总结。同时尽量用具体的药物或药物中间体的合成作为反应实例，说明各种卤化反应在药物合成中的应用。

3. 所选用的合成方法，真实可靠、可操作性强。并附有相应的参考资料。以我们近五十年有机合成的实践和经验，对所选化合物进行了细心的筛选。

本书由孙昌俊、房士敏（齐鲁工业大学）主编。王秀菊、孙琪、马岚、孙风云、孙中云、曹晓冉、张廷峰、张纪明、辛炳炜、连军、周峰岩、隋洁参加了部分内容的编写和资料收集、整理工作。

编写过程中，得到山东大学化学与化工学院陈再成教授、赵宝祥教授和化学工业出版社有关同志的大力支持，在此一并表示感谢。

本书实用性强，适合于从事医药、化学、应化、生化、农药、染料、颜料、日用化工、助剂、试剂等行业的生产、科研、教学、实验室工作者以及大专院校的教师、研究生、本科生使用。

书中不妥之处，恳请读者批评指正。

孙昌俊

2017年4月 于济南

符号说明

Ac	acetyl	乙酰基
AcOH	acetic acid	乙酸
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	偶氮二异丁腈
Ar	aryl	芳基
9-BBN	9-borabicyclo[3. 3. 1]nonane	9-硼双环[3. 3. 1]壬烷
Bn	benzyl	苄基
BOC	<i>t</i> -butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
Bu	butyl	丁基
Bz	benzoyl	苯甲酰基
Cbz	benzyloxycarbonyl	苄氧羰基
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole	1,1'-羰基二咪唑
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid	间氯过氧苯甲酸
DABCO	1,4-diazabicyclo[2. 2. 2]octane	1,4-二氮杂二环[2. 2. 2]辛烷
DCC	dicyclohexyl carbodiimide	二环己基碳二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DEAD	diethyl azodicarboxylate	偶氮二甲酸二乙酯
DMAC	<i>N,N</i> -dimethylacetamide	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	4-dimethylaminopyridine	4-二甲氨基吡啶
DME	1,2-dimethoxyethane	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲亚砜
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane	1,4-双(二苯膦基)丁烷
dppe	1,4-bis(diphenylphosphino)ethane	1,4-双(二苯膦基)乙烷
ee	enantiomeric excess	对映体过量
<i>endo</i>		内型
<i>exo</i>		外型
Et	ethyl	乙基
EtOH	ethyl alcohol	乙醇
<i>hν</i>	irradiation	光照
HMPA	hexamethylphosphorictriamide	六甲基磷酰三胺
HOBt	1-hydroxybenzotriazole	1-羟基苯并三唑
HOMO	highest occupied molecular orbital	最高占有轨道
<i>i</i> -	<i>iso</i> -	异
LAH	lithium aluminum hydride	氢化铝锂
LDA	lithium diisopropyl amine	二异丙基氨基锂
LHMDS	lithium hexamethyldisilazane	六甲基二硅胺锂
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital	最低空轨道

<i>m</i> -	meta-	间位
MW	microwave	微波
<i>n</i> -	normal	正
NBA	<i>N</i> -bromo acetamide	<i>N</i> -溴代乙胺
NBS	<i>N</i> -bromo succinimide	<i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
NCA	<i>N</i> -chloro succinimide	<i>N</i> -氯代乙酰胺
NCS	<i>N</i> -chloro succinimide	<i>N</i> -氯代丁二酰亚胺
NIS	<i>N</i> -iodo succinimide	<i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NMM	<i>N</i> -methyl morpholine	<i>N</i> -甲基吗啉
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
TEBA	triethyl benzyl ammonium salt	三乙基苄基铵盐
<i>o</i> -	ortho	邻位
<i>p</i> -	para	对位
Ph	phenyl	苯基
PPA	polyphosphoric acid	多聚磷酸
Pr	propyl	丙基
Py	pyridine	吡啶
R	alkyl etc.	烷基等
rt	room temperature	室温
<i>t</i> -	<i>tert</i> -	叔
S _N 1	unimolecular nucleophilic substitution	单分子亲核取代
S _N 2	bimolecular nucleophilic substitution	双分子亲核取代
TBAB	tetrabutylammonium bromide	溴代四丁基铵
TEA	triethylamine	三乙胺
TEBA	triethylbenzylammonium salt	三乙基苄基铵盐
Tf	trifluoromethanesulfonyl (triflyl)	三氟甲磺酰基
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
TFAA	trifluoroacetic anhydride	三氟乙酸酐
THF	tetrahydrofuran	四氢呋喃
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine	2,2,6,6-四甲基哌啶
Tol	toluene or tolyl	甲苯或甲苯基
Ts	tosyl	对甲苯磺酰基
TsOH	tosic acid	对甲苯磺酸
Xyl	xylene	二甲苯

目 录

第一章 烷烃的卤化反应

1

- 第一节 烷烃的自由基型卤化反应机理 1
- 第二节 影响自由基型卤化反应的主要因素 4
 - 一、不同卤素卤化反应的活性 4
 - 二、不同类型氢的反应活性与自由基稳定性 8
 - 三、其他影响因素 9

第二章 烯烃的卤化反应

11

- 第一节 不饱和烃的亲电加成反应 11
 - 一、与卤素的加成反应 11
 - 二、与卤化氢的加成反应 21
 - 三、与次卤酸和次卤酸盐(酯)的加成反应 23
 - 四、烯烃与卤化物的反应 29
- 第二节 烯烃的自由基型加成反应 31
 - 一、烯烃与卤素的自由基型加成反应 31
 - 二、与溴化氢的自由基加成反应 33
 - 三、烯烃与多卤代甲烷的自由基型加成反应 35
 - 四、烯烃与卤代卡宾的反应 37
- 第三节 烯丙位和苄基位氢的卤代反应 42
 - 一、与卤素的反应 42

二、与 N-卤代酰胺的反应	46
三、硫酰氯	51
第四节 烯烃的硼氢化-卤化反应	53

第三章 炔烃的卤化

55

第一节 端基炔分子中氢被卤素原子取代	55
第二节 炔键的加成卤化	57
一、卤素与炔烃的加成	57
二、卤化氢与炔烃的加成	60
三、次卤酸与炔烃的加成	62
四、炔烃的硼氢化-卤化反应	63
五、炔烃的酰基化反应	64
第三节 炔烃 α -氢的取代卤化	65

第四章 芳香族化合物的卤化反应

66

第一节 芳烃的直接卤化	66
第二节 卤甲基化反应	77
一、氯甲基化试剂	78
二、卤甲基化反应的催化剂	79
三、影响氯甲基化反应的因素	80
第三节 有关基团被卤素原子取代	82
一、羟基被卤素原子取代	82
二、巯基被卤素原子取代	84
三、硝基被卤素原子取代	85
四、卤素原子的互换	86
第四节 重氮基被卤素原子取代	88
一、离子型取代反应	93
二、自由基型反应	97
第五节 芳环侧链上的卤化反应	100

第五章 卤代烃的卤化反应 103

- 第一节 卤代芳烃的卤化反应 103
- 第二节 卤代烃的卤素置换反应 107

第六章 醇的卤化反应 112

- 第一节 卤化氢或氢卤酸与醇的反应 112
- 第二节 卤化磷和三氯氧磷与醇的反应 116
- 第三节 亚硫酸酐、硫酸酐与醇的反应 119
 - 一、亚硫酸酐与醇的反应 119
 - 二、利用硫酸酐制备卤化物 122
- 第四节 三苯基磷和溴或碘与醇反应制备卤化物 123
- 第五节 其他由醇制备卤化物的方法 125
 - 一、酰卤法 125
 - 二、亚磷酸三烷基酯和碘代烷与醇反应制备碘代烷 ... 128
 - 三、羟基被卤素取代的其他方法 129

第七章 酚的卤化 133

- 第一节 酚羟基被卤素原子取代 133
- 第二节 酚类化合物芳环上的卤化 136
- 第三节 Reimer-Tiemann 反应和 Vilsmeier 反应 139

第八章 醚的卤化反应 144

- 第一节 氢卤酸与醚的反应 144
- 第二节 醚类化合物 α -氢的卤代 149
- 第三节 芳香醚芳环上的卤化反应 151

第九章 羰基化合物的卤化反应

155

第一节 羰基化合物 α -氢的取代卤化	155
第二节 烯醇酯、烯醇硅醚和烯胺的卤化反应	164
一、烯醇酯的卤化反应	164
二、烯醇硅醚的卤化反应	166
三、烯胺的卤化	170
第三节 卤仿反应	172
第四节 醛氯化生成酰氯	175
第五节 羰基的卤化	176
第六节 醛肪 α -位的卤化	179
第七节 芳香羰基化合物芳环上的卤化反应	181

第十章 含氮化合物的卤化

183

第一节 氨基的卤化和 Hofmann-Löffler-Freytag 反应 ...	183
第二节 芳香胺芳环的卤代反应	188
第三节 其他含氮化合物的卤化反应	190
一、重氮盐分子中重氮基被卤素原子取代	190
二、芳香族硝基化合物芳环上的卤化反应	191
三、腈的卤化反应	192
四、含氮芳香杂环化合物的卤化反应	194

第十一章 羧酸的卤化

198

第一节 酰卤的制备	198
一、氯化亚砷作氯化试剂	199
二、卤化磷作卤化试剂	202
三、草酰氯作氯化试剂	204
四、光气、双光气和三光气作氯化试剂	205

五、其他卤化剂	208
第二节 Hunsdiecker 反应	209
第三节 羧基转化为三卤甲基	211
第四节 卤代羧酸	212
第五节 芳香族羧酸芳环上的卤化反应	215

第十二章 羧酸衍生物的卤化 217

第一节 酰氯的卤化反应	217
第二节 酸酐的卤化反应	218
第三节 酯的卤化反应	219
第四节 酰胺的卤化反应	222

第十三章 含硫化合物的卤化 227

第一节 芳烃的氯磺化反应	227
第二节 硫醇、硫醚和二硫化物的氯化反应	230
第三节 其他含硫化合物的卤化反应	232
第四节 磺酸酯的卤素交换反应	234

第十四章 糖类化合物的卤化 237

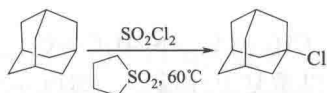
第一节 α -卤代酰基糖的合成	237
第二节 糖分子中其他羟基的卤代反应	241

参考文献 244

化合物名称索引 245

第一章 烷烃的卤化反应

烷烃分子中的氢原子被卤素原子取代的反应称为烷烃的卤化反应 (Halogenation)。卤化反应通常是在加热、光照或自由基引发剂存在下进行的。例如甲烷在漫射光、加热或引发剂 (如过氧化苯甲酰) 条件下, 氢原子可以被逐个取代, 生成一氯甲烷、二氯甲烷、三氯甲烷和四氯化碳的混合物。烷烃的卤化在药物和药物中间体的合成中用途广泛。例如帕金森综合征治疗药物金刚烷胺的中间体 1-氯金刚烷的合成:



第一节 烷烃的自由基型卤化反应机理

反应机理是指化学反应所经历的微观过程或途径, 也称为反应历程。有机化合物的反应多数比较复杂, 由反应物到产物常常不只是简单的一步反应, 也可能不只有—种途径。

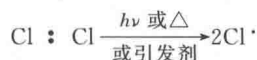
反应机理是根据大量的实验事实和现有的化学、物理学等理论作出的理论推导。因此, 很难确切地说某反应机理已被完全证实。合理的反应机理应对现存的实验事实作出圆满的解释, 并且根据该机理作出的预测应与实验结果相符合。随着新现象的不断出现, 机理通常也要进行调整, 但总的趋势是随着研究的深入, 反应机理得到更为详细的描述。因此, 关于反应机理, 有些是肯定的, 而有些仍欠成熟, 有待于进一步完善。

研究有机反应机理不仅可以透过各种不同的有机反应, 揭示出它们的内在实质、相互联系及规律性; 更重要的是根据反应机理人们可以选择实现化学反应的最佳条件, 指导科学实践和生产实践。

根据烷烃的氯化反应只有在光照、高温和自由基引发剂存在下才能发生,而氧的存在会抑制反应,以及氯化反应在黑暗中室温无引发剂条件下不能反应,经光照后再置于黑暗中仍可继续反应等事实,人们提出了烷烃卤化的自由基取代机理。

烷烃的自由基型氯化取代反应可以分为三个阶段。以甲烷的氯化反应为例分别表示如下。

链引发:在光照、加热或自由基引发剂存在下,首先是氯分子吸收能量,分解为两个性质活泼的氯原子(氯自由基)。这是连锁反应的第一阶段,称为链的引发(Initiation)。这一阶段的特点是产生自由基。



链增长:链引发生成的高能量的氯原子,从甲烷分子中夺取一个氢原子,生成氯化氢和带有未成对电子的 $\dot{\text{C}}\text{H}_3$ 。凡具有这样未成对电子的原子或基团,统称为自由基或游离基(Free radical)。 $\dot{\text{C}}\text{H}_3$ 就是甲基自由基。



甲基自由基比氯自由基更活泼,它与氯分子作用,生成一氯甲烷和一个氯自由基:



这个新生成的氯自由基又可以重复上述反应。即由一个高能量的氯自由基可以产生千万个氯甲烷分子。此阶段称为链的增长(Propagation)。在这个阶段,氯原子也可以与生成的氯甲烷作用而逐渐生成二氯甲烷、三氯甲烷和四氯化碳。这一阶段的特点是自由基数目不减少。



链终止:在上述链增长阶段生成的自由基,彼此之间可以发生反应,例如:



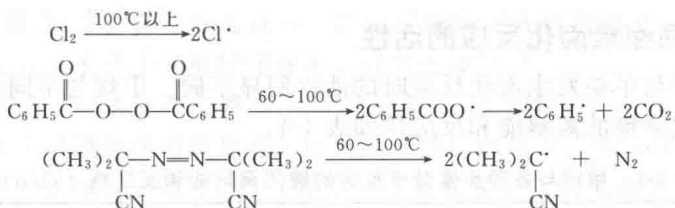
.....

这一阶段的特点是消耗了自由基。当自由基之间的反应逐渐增加而占了主导地位

时，反应会逐渐停止。这一阶段称为链的终止 (Termination)。当然，在实际反应中这几个阶段几乎是同时进行的，很难将其分开，分为这三个阶段只是为了讨论的方便而人为规定的。

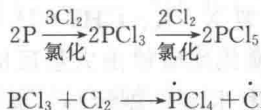
链引发需要一定的能量，才能发生均裂产生自由基。产生自由基的方法主要有三种：热裂法、光解法和电子转移法。

热裂法是在一定温度下对分子进行热激发，使共价键发生均裂产生自由基，从而提供反应所需的自由基。在 500~650℃ 时足以使 C—C、C—H、H—H 键断裂，而 Cl—Cl、Br—Br、O—O、N—N、C—N=N—C 等共价键的均裂需要的温度更低。例如：



在较低温度下容易产生自由基的物质，如过氧化苯甲酰、偶氮二异丁腈等称为自由基引发剂。这些引发剂的优点是效率高，缺点是在反应过程中不断消耗，需要不断补加。

在发生自由基型卤化反应时，还可以加入硫黄、红磷、三氯化磷、有机氯化物、有机酰胺或活性炭作为引发剂。以磷为例，作用如下：



最近报道，使用复合引发剂效果较好。复合引发剂中的添加剂可以加速自由基型反应。添加剂主要有吡啶、苯基吡啶、烯化多胺、六亚甲基四胺、磷酰胺、烷基酰胺、二烷基磷酰胺、脲、磷、磷酸三烷基酯、硫脲、环内酰胺、氨基乙醇等。添加剂的用量一般为被氯化物质量的 0.1%~2%。有时也把上述引发剂称为“催化剂”。

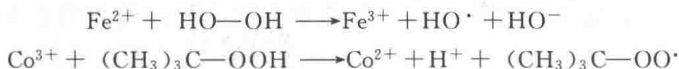
光解法是在光照下分子被活化，诱导离解产生自由基。可见光波在 400~500nm 之间的光子能量在 250kJ/mol 以上，低于 400nm 的光波能量更高，足以使 Cl₂、Br₂、I₂ 等分子均裂生成自由基。



电子转移法则是利用了重金属离子具有得失电子的性质。



它们常用于催化某些过氧化物的分解，例如：



对于卤化反应而言, 自由基的产生主要采用热裂法和光解法, 因为金属离子的存在可能会催化芳环上的取代反应等。

第二节 影响自由基型卤化反应的主要因素

影响烷烃自由基型卤化反应的因素很多, 主要有卤素的性质、烷烃分子中氢原子的类型以及具体的反应条件等。

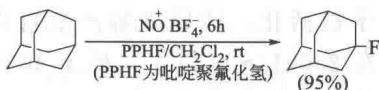
一、不同卤素卤化反应的活性

不同卤素与甲烷发生卤化反应时的活性明显不同。甲烷与不同卤素发生卤化反应的各种化学键的离解能和反应热如表 1-1。

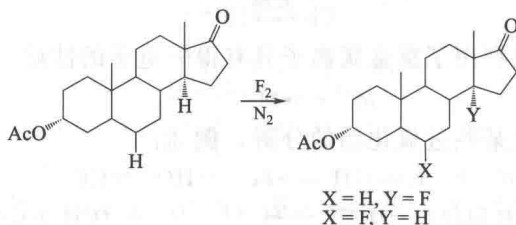
表 1-1 甲烷与各种卤素分子反应的键的离解能和反应热 (kJ/mol)

X_2	$X-X$	+	CH_3-H	\longrightarrow	CH_3-X	+	HX	反应热 ΔH
F	159		435		-452		-560	-418
Cl	243		435		-351		-431	-104
Br	192		435		-293		-368	-34
I	151		435		-234		-297	55

反应的总热效应 ΔH 是断裂 $X-X$ 、 CH_3-H 和生成 CH_3-X 、 $H-X$ 的能量之和。由表 1-1 可以看出, 氟化反应放出大量反应热, 可以预测反应会剧烈进行, 难以控制, 而且反应中会发生多种副反应, 甚至会发生 $C-C$ 断裂的反应, 因为氟化反应的反应热大于 $C-C$ 断裂所需的能量。分子态的氟是由无水氟化氢-氟化钾体系电解而得, 价格昂贵, 加之反应剧烈, 副反应多, 很少采用分子态氟作氟化剂进行氟化反应, 而是采用氟化氢与不饱和键的加成、置换氟化或电解氟化的方法制备含氟化合物。也可以采用其他氟化试剂 (注意, 此时的反应已不是自由基型反应), 例如:



必要时可以将氟用氮气稀释后直接进行氟化反应。



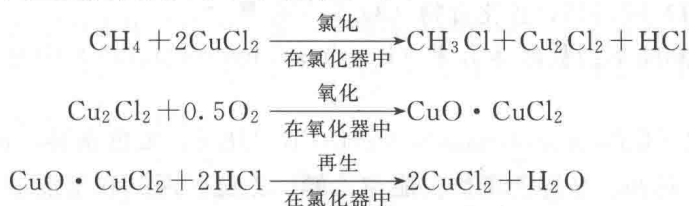
氟是一种浅黄色气体，具有特殊的刺激性臭味，令人难以忍受。即使氟气浓度仅为 $2.0 \times 10^{-8} \text{ mg/L}$ 也能被感知。很少直接使用氟气。

氯化 and 溴化反应虽然为放热反应，但放出的反应热并不太高，反应比较缓慢，容易控制。这是化工制备中容易进行的反应，应用范围比较广。

氯为黄绿色气体，常压下 bp -34.6°C ，主要来自于食盐水的电解。工业上常采用冷冻、加压的方法制成液氯使用。氯气价格低廉、供应量大，是最常用的卤化试剂。

长链烷烃氯化的典型例子是氯化石蜡的合成。氯化石蜡是一种重要的辅助增塑剂和阻燃剂，商品的牌号通常是以氯的含量（质量分数）来命名，如氯蜡 42、氯蜡 52 和氯蜡 70 等。氯化方法有热氯化、光氯化、光催化氯化 and 催化氯化等。在具体的操作方式上已由间歇操作逐渐转化为连续操作。

氯气与烷烃反应制备氯代物产生大量的氯化氢气体，工业上常将其制成盐酸。也可以采用氧氯化法将氯化氢气体再用于烷烃的氯化。方法是将氯化氢气体与氧气（空气中）混合，以 $\text{CuCl}_2\text{-CuCl-KCl}$ 组成的熔盐为催化剂兼热载体，与烷烃进行反应生成氯代烃。反应过程如下：

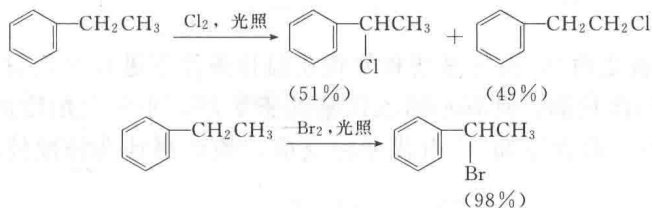


溴是暗红色的发烟液体，bp 58.78°C 。溴素通常是由海水或海水晒盐后的盐卤为原料，将其中的溴化钠用空气或氯气氧化而得到的。

碘是一种紫黑色带有金属光泽的固体，碘化反应是一种吸热反应，反应难以进行。反应中生成的碘化氢是一种还原剂，可以将生成的碘化物还原为烷烃，故一般不用这种方法制备碘代烷。

综上所述，卤素发生烷烃的自由基型卤化取代的反应活性顺序为：氟 \gg 氯 $>$ 溴 $>$ 碘。

卤素分子的反应活性越高，则反应的选择性越低。氯的活性大于溴，但氯的选择性不如溴的高。例如：



由于氯的选择性较低，人们又发现了许多选择性较好的氯化剂，如硫酰氯、亚硫酰氯、N-氯化物等。例如：