



科爱传播
KE'AI COMMUNICATIONS

·中文版·

**Practical Process
Research & Development**

实用有机合成 工艺研发手册

〔美〕尼尔·G·安德森 著
胡文浩 邵志农 等 译



科学出版社

图字:01-2010-2333 号

This is a translated version of
Practical Process Research & Development
Neal G. Anderson
Copyright © 2000 Elsevier Inc.
ISBN: 978-0-12-059475-7

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

实用有机合成工艺研发手册/(美)安德森(Anderson, N.)著;胡文浩,郜志农等译. —北京:科学出版社, 2011

ISBN 978-7-03-029805-8

I. ①实… II. ①安… ②胡… ③郜… III. ①有机合成-工艺学-技术手册 IV. ①TQ2-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 250384 号

责任编辑:孙红梅 霍志国/责任校对:陈玉凤

责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

2011 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2011 年 1 月第一次印刷 印张: 16 3/4

印数: 1—2 500 字数: 398 000

定价: 80.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

译者序

本书的译者和作者都曾是施贵宝公司的同事。译者之一邵志农博士还曾和安德森博士在同一个研发项目组工作，得到过安德森博士的言传身教。安德森博士离开施贵宝公司后创立了自己的咨询公司（Process Solutions, LLC），开始在欧美各地的制药企业和学术机构举办有机化学工艺研发的培训课程，并把课程的内容整理成本书出版。

上世纪90年代初到本世纪初的十几年间，是美国制药工业蓬勃发展的一个时期，随着对研发投入的倍增，各类研发人员的队伍也迅猛扩充。有机工艺研发人员作为制药环节的一个重要成员，在各大制药公司都得到成倍的增长。然而，世界上还没有一所机构提供一个全面、循序渐进而又实际可行的有机合成工艺研发的课程，所有工艺研发的知识都是来自部门内部前辈同事的传、帮、带和个人的经验积累。在这个背景下，安德森博士的《实用有机合成工艺研发手册》就如诺贝尔奖获得者白瑞-夏普莱斯博士在他所做的前言里所说，“他在这里给我们提供了这个领域有史以来最好的教材。……本书的出版犹如雪中送炭般的及时，让人欣慰不已。……本书包含了有关有机化学工艺研发的几乎所有知识。不仅所有这个领域的新来者都会认真拜读，而且对这些课题感兴趣的爱好者也会觉得这是一本不可多得的参考书。”

在欧美等地，由于一种新药平均研发成本将近十亿美元，为降低成本，从上世纪90年代末开始许多国际医药巨头大力削减研发开支，纷纷把新药开发中越来越多的研发工作转移或外包给印度和中国这样的发展中国家，中国因为相关人才密集、成本低廉，成为外包首选地之一。近年来，我国医药化工行业的产值年均增长17.7%，是世界上发展最快的国家之一，因此医药化工行业被称为“永不衰落的朝阳产业”。对制药行业的人才需求一定是中国未来的大趋势。把化学工艺的行业技巧传递下去的愿望是所有真正的工艺化学家的共同特征。安德森博士编写本书的目的也在于此。安德森的这本书将成为大学培养制药工艺专业人才和制药企业培训员工的重要参考书，这也是译者翻译此书的目的。

本书中文版的出版可以说是填补了有机精细化工行业的一个空白，为从校园毕业的本科生、研究生，以及博士生走向工业界搭建了一座桥梁，不仅可以使年轻的中国学子们学到其他教科书里学不到的实践知识，更重要的是可以使他们（甚至从事本行业多年的研究人员）学到在国际一流企业从事化学工艺研发的前辈同行们严谨的工作作风和科学的工作态度。虽然本书原版出版于1999年，作为一本专业入门书，不管这个时代怎么日新月异，就像小学数学课本永远不过时一样，其内容对踏入这个行业的新人都是新鲜的、激动的。本书中文版的出版，对当下的中国医药化工界也是犹如雪中送炭般的及时。

在本书中文版的翻译过程中，我们也得到华东师范大学博士研究生周静、汪成进、

徐勤耀、周俊（第 2 章），翟昌伟（第 6 章），季竞竞（第 16 章），硕士研究生段月姣（第 10 章）等，以及大连联化化学有限公司同事刘启斌（第 9 章）、杨楨云（第 11 章）、李晓（第 13 章）的帮助，在此表示感谢。

胡文浩

2010 年 12 月

序 言 I

化学工艺学家有其独有的特点，虽然他们的研究背景各不相同，但在理解化学反应性方面却具有共同的认识。杰出的化学工艺学家似乎能够从一个设计好的化学反应方程式中预见到哪里最有可能出现问题，从而尽可能避免给后续工作带来困难。当他们从一系列复杂反应的许多可能的反应路径之中找到一条最合适路径时，他们就会感到巨大的满足，因为于他们而言，夸张一点说，就像找到了能够随意控制化学分子的感觉。

化学工艺学家具有一种特殊的判断能力，能够判断哪些反应变量能够在特定情况下对反应产生最大影响，而这种判断是建立在获取大量对反应产生影响的信息并把这些信息与经验相联系的基础上的。理论和实践的信息不断地被获取，经验也因此不断地积累。因此，一个年轻的化学工艺学家只有经历一些惨痛的失败才可以学到许多重要的经验教训。所以无论什么时候，只要前辈能够给予一点“提示”，我总是洗耳恭听。

化学工艺学家在推动基础化学和应用化学进步的方面起到关键的作用。如果没有他们的技术，就没有人造的化学产品。而他们在选择用于商业化合成的目标分子方面却很少有发言权，我觉得这是一件奇怪而又不幸的事。再也没有比在制药研发领域把化学工艺学家排斥在外更为不幸的事了。在制药行业里，发现新药就像大海捞针一样困难，在研发阶段，所用的化学反应在实际应用规模上是否可行（更不用说理想）的问题被完全忽略了。因此，制药业比任何其他行业需要更多的化学工艺学家，而且这些化学工艺学家面临的挑战比目前任何应用或纯化学领域里的化学家面临的挑战更艰巨。

在制药行业里，Neal Anderson 是化学工艺研究和开发领域的杰出工作者之一。他在这里给我们提供了这个领域有史以来最好的教材。正因为前面提到的化学家在药物研发阶段只注重化学物合成而不考虑其实际应用的风气，意味着化学工艺学家必须时刻做好准备去迎接有机合成中的各种挑战，既包括简单的合成，也包括一些几乎无法完成的任务。这本实用工艺研发指南的出版犹如雪中送炭般及时，让人欣慰不已。本书几乎涵盖了所有有关有机化学工艺研发方面的知识。除了刚进入化学工艺学领域的人会认真阅读本书，对这些课题感兴趣的科研爱好者也会觉得这是一本不可多得的参考书。读者会特别喜欢许多专门列出的关于实验细节的“提示”以及化学工艺学家感兴趣的发展趋势。所有的化学工艺学家共同的愿望就是把控制和简化反应的技术传递下去。从这个意义上讲，至少于我是这样：过去几年，我的研究生课程讲义就是从多年积累下来的各种“最好”的步骤、建议、技巧等文件里归纳整理出来的。这样去粗取精的工作几乎每天都出现在一个化学工艺学家的工作中。

我第一次意识到我也算是一个化学工艺学家是在将近 30 年前 Seemon Pines 邀请我参加“有机反应和工艺”的戈登会议之后。这个会议在过去的 40 年里吸引着无数化学工艺学家始终不渝地来到新罕布什尔。虽然与会者有着各种不同的经历和独特兴趣，但他们的这些不同之处与他们对这一领域的热爱相比，几乎微不足道。他们共同分享的就

是发现、开发并大规模实施实用的化学反应。完美的化学工艺往往是在偶然和不可预测的情况下完成的（总是在别人的实验室！），也不是每天都有新的发现。幸运的是，化学工艺学家在他们的领域中每天都为能遇到越来越多有关“技术/控制”的问题而感到雀跃。选择正确的大规模合成的反应顺序，然后分步优化，需要很多智慧，而头脑里首先要有的就是整个工厂机械设施的影像。即使是如酰化这样简单的反应步骤在工厂里也可能出错，这样就会把看起来很有希望的合成路线完全毁了。最好的化学工艺学家追寻的是不断寻找问题的根源并且解决问题。这些成就的取得，很少像它们事后看起来的那么简单，因为它们的取得靠的是经验和洞察力之间的相互影响。

每当我听到极具天赋的化学工艺学家，如默克公司的 Edward Grabowski 讲述他们最引以为豪的经历时，我就觉得那是多么不可思议。很显然，他们为自己快速解决问题的本领感到骄傲，同时也对发现不起眼的关键点津津乐道。这么一小群顶尖级的人物能够从漫无头绪中提炼出这种“简单”的解决方案的本领使我想起最喜爱的两句常常被科学家们引用的话：

从经验和观察中得出结论的能力在于评价可能性，在于估计这些可能性是否足够多从而形成证明。这样的计算比人们想象的要复杂的多。

安托万·拉瓦锡

平庸的头脑在科学中得不到确定的答案后，就用宗教般的满足感来代替。只有真正极少数真诚的科学头脑，才能坚持对所有知识的怀疑。

西格蒙德·弗洛伊德

拉瓦锡和弗洛伊德把怀疑视为所有科学探索的必要条件的重要见解似乎在本书里得到了响应。化学工艺学家通常被要求解决困难而繁杂的问题。由于这些问题几乎可以在任何一个需要放大生产的工艺中遇到，所以当看到这一行业的优秀的工作者在面对几乎无法完成的任务总是满怀希望地寻找能够控制不大常见的化学反应的方法时，你就一点都不觉得奇怪了。真正吸引他们（和我）探究不可预测的领域的原因使我们意识到，化学工艺学中蕴藏着接触新反应的最肥沃的土壤，同时也是一切有用的新反应的源头。

理想的化学工艺就应该简单到连仅有一支胳膊的操作员都能做到，简单到把反应物倒到一个浴缸里，然后就可以在排水管里收集纯的产品。

约翰·康福思爵士

康福思关于“完美”的工业反应的话提醒我们还有很多工作要做，尤其是在制药领域，这与现代石油化工行业形成鲜明的对比。后者自从诞生以来就一直受到广泛的重视，也为人类带来了巨大的效益。那些重要的石油化工反应过程很多已经接近完美。因此，这两个有机反应在工业上最大的应用领域几乎朝相反的方向发展。

从历史上看，制药业已越来越难以合成新的药物，而在简单的反应中创造出巨大利润的石油化工却朝着更加直接和高效的流程发展。所有石化产品都是通过少数几个非常高效的气相反应工艺，把大量的但没有多少化学用途的碳氢化合物选择性地转化为若干个功能化的有机化合物模块，然后使用各种独特的工艺和催化剂将这些反应模块串联起来。每一催化剂体系针对各自的反应模块高选择性的催化形成特定的化学键。这看似简单的策略，使现代石化工业产生了惊人的生产力和多样的用途，同时给了我们无数的可

以随意调控性能又能大规模生产的新物质。

虽然用在制药业上的一小部分石油化工衍生物与整个石化工业产品的规模相比微不足道，但它们却是制药业中约 90% 各样用途的有机化合物原料的最终源泉。然而，通过模块化合成这种可靠而高效的策略，虽然在石油化工和生命系统中比比皆是，至今却几乎没有对通过有机合成的方式来寻找新的药物产生影响。但是，不管未来如何，只要把化学工艺学家的观点和态度更好地灌输给学生和整个有机合成领域，新的药物发现和生产就会变得更容易。认真关注本书将使我们在这个前途光明的道路上获得持久的益处。

K. Barry Sharpless
化学与分子生物学教授
斯克里普斯研究所

序 言 II

人们常常低估了化学工艺研发的关键作用，这种作用体现在进行大型的精细化学品生产，特别是在药物的规模化生产上获得经济上的成功。在制药行业，有机化学家一般工作在研发部门和生产部门，前者要确定哪些分子可以生产，后者确定如何生产选定的分子。尽管有机化学是这两个部门研发人员所共同具备的能力，但研发部门的化学家们的兴趣主要集中在化合物的生物活性和特殊性能方面，而生产部门的化学家们的兴趣主要集中于制备这个化合物的工艺的实用性和简洁性。虽然这两种化学家使用有机化学的方法可能不同，但两者的目标都是一样的，就是要通过新的和有效的药物来提高人类的生活质量。

活性药物的开发过程要经历几个不同的发展阶段。首先是从发现或选择的目标分子着手，选择一条切实可行的、可以制备的小批量原料药的生产途径用于提供全面评价毒理学和药理学研究。一旦路线确定，紧接着就是公斤级生产，并过渡到启用工艺设备，其次就是通过中试工厂对每一步生产工艺进行流程优化和完善。

高效的工艺研发过程是一个着眼于安全生产、产品质量、重复性、耐用性和成本效益的综合过程，包含有机合成方法、理化性质、纯化技术、化学工程原则、实际机械操作等各个方面。把一个实验室合成的过程简单地转变为在工艺设备上连续的、重复的单元操作是一个综合复杂的过程。反应容器的数量和大小（试剂罐、反应釜、馏分接收器、分液容器、滤液容器、结晶器等），以及过滤设备的数量和型号、产品干燥设备、传输线、泵、阀门，所有项目的选择都要考虑化学相容性和操作适用性。整个过程需要化学家们通过实验室试验和安全隐患研究来最终确定。

从事实验室规模研发的化学家往往会忽视这样一个问题，那就是一个化学工艺的规模，最终化合物的产出以及在工艺操作上消耗的时间都与实验室操作不同。举一个表面投料的简单例子，如果要在实验室设计实验来决定在大规模反应时表面加料对反应产生的影响，那是非常具有挑战性的。与实验室中的从搅拌器到溶液表面只几英寸的距离情况大不相同，在一个中型反应釜中，从搅拌器到溶液表面间的6~12英尺的距离会导致混合梯度和小区域的化学计量不平衡（即热点）的产生。正如本书强调的，化合物与溶剂之间的混合是有机反应的关键，这要求化学工艺学家与工程师们紧密合作，以尽量减少工艺放大过程中的困难。

正如安德森博士所指出的，许多工艺成功的关键在于谨慎处理一些物理现象，诸如不溶性、相分配的优先溶剂和挥发性，从而控制主反应和副反应的反应速率。

化学工艺学家与一般有机合成化学家的最大不同在于化学工艺学家的工作着重于纯化/分离等后处理过程。分离出来的中间体必须是可过滤的固体，反应的后处理过程中杂质要在溶剂中稳定，这些对于反应的产率和产物的纯度都有很大的影响。

安德森博士编写了一本内容深刻而又丰富的书，供工艺研发人员实现理想化的化学

工艺过程。这一目标概括而言就是开发出一个高通量、安全、重现性好且耐用的化学工艺，同时以最少的溶剂种类、最短的时间、最低的成本、最高的收率获取高质量的化学产品。

安德森博士编写的这本书着重强调了工艺研发过程中许多关键方面的相互关联，并且罗列了许多实用的参考表，以方便读者对各种参数的评价和选择。

杰罗姆·莫尼奥特 博士
技术运营副总裁
百时美施贵宝公司

前 言

我写本书的目的是为制备“小分子化合物”提供一种全面、循序渐进而又实际可行的有机合成工艺研究和开发的方法。本书对从事医药、精细化学和农业化学的人以及愿意对这些行业的工艺研发有所了解的学术界人士有所裨益。我希望本书能够帮助刚刚从学校进入工业界工艺研发实验室的新人快速入门。即使有这方面经验的读者也可能会发现一些有用的技巧和想法。

本书主要取材于我在百时美施贵宝公司工作的经验。书中讨论的理论所涉及的例子都是从化学文献、专利和我在实验室、中试工厂以及生产工厂的个人经验中获取的。许多大规模工厂实施化学工艺的准则（第14章）都是百时美施贵宝公司在新布伦瑞克的工作人员开发的，其中许多想法是多年集体经验的结晶。

我从文献中选择的例子一般截止到1999年年中。有些反应图表在几章中都有使用，因为它们涉及工艺研发在不同方面的考量。有兴趣的读者可以参考本书中提到的、更多的工艺研发的成功实例。有些“小提示”在不同章节被不断提到，那是希望有些不按章节顺序阅读的读者也不会错失这些宝贵的技巧。

本书得以出版，我要感谢很多人。戴夫-布尔迪克、埃德-德莱尼、库马尔-伽大马塞梯、马克-哈尔佩恩、肖恩-纽金特、鲍勃-波沃姆斯基、罗布-沃特马尔、史蒂夫-韦斯曼，特别是雷-康若审阅了本书的草稿，并给了许多有见地的技术意见。我也要感谢爱丽丝-麦基、菲莉丝-米尼库斯、唐娜-吉布森、查理-赛文斯基、马里昂-摩根和辛迪-古德，他们非常好心地让我使用百时美施贵宝公司在新布伦瑞克的图书馆。普林斯顿大学化学系图书馆的朱莉-阿恩海姆和其他工作人员也给予我许多帮助。与芭芭拉-哈拉梅拉、比尔-弗格森、大卫-卡苏、蒋山、阿图-康尼斯、肯-莫里斯、拉里-帕克、J. D. 皮普、拉里-斯蒂尔、史蒂夫-泰勒、阿吉特-塔库尔、比尔-文特等这些过去和现在在百时美施贵宝公司的员工的讨论给了我很多的启发。理奇-劳顿和约翰-卡森教授教了我许多新知识，给了我学习和进步的机会。杰里-莫尼奥特首次对我提到快照的概念，我们花了很多时间讨论工艺研发过程中的细节以及解决问题的手段。白瑞-夏普莱斯也提出了一些良好建议。唐-赛尔和克里斯蒂娜-威廉斯提供了有关工业反应釜的有用的资料。科琳萨格瑟在我非常紧迫的情况下帮助我整理完成手稿的详细资料。学术出版社的大卫·派克也做出了很大的贡献。盖尔萨维奇使我的手稿变得更加完善和更具可读性，我谢谢她的写作。琳达古斯塔夫森在制作排版方面非常出色。参加过我的课程的学员们也给了宝贵的意见和鼓励。我非常感谢这些人。

我还要感谢百时美施贵宝公司多年来给我提供的工作机会。百时美施贵宝公司为我提供了世界一流的实验室和学习机会。

细心的读者无疑会发现一些与本书提及的指南不符的例外情况。书中也难免有些错误，欢迎批评指正。

Neal G. Anderson

目 录

译者序

序言 I

序言 II

前言

第 1 章 工艺研究的途径	1
I 引言	1
II 简单放大操作的重要性	3
III 团队合作的重要性	5
IV 确定操作在放大反应上的可行性	6
IV. A 旋转蒸发	8
IV. B 浓缩至干	8
IV. C 研磨过程	8
IV. D 易燃溶剂	9
IV. E 倾析和虹吸	9
IV. F 柱色谱分离纯化	9
IV. G 固体干燥剂干燥	9
IV. H 采用共沸法干燥溶液	9
IV. I 危险试剂的加料	9
IV. J 延长加料时间	10
IV. K 低温的保持	10
IV. L 加热和冷却的精确控制	10
IV. M 保持恒定的 pH	10
IV. N 多相系统的高效混合	11
IV. O 管式反应器	11
IV. P 快速淬灭和转移	11
IV. Q 蒸馏	11
IV. R 蒸馏法溶剂置换	11
IV. S 打浆	11
IV. T 清理活性炭	12
IV. U 固体产品过滤	12
IV. V 干燥固体	12
IV. W 冻干	12
V 安全考虑	12

VI 利用意外发现和细微观察	13
VII 确定工艺优化需要的时间	14
参考文献	16
补充阅读	17
第2章 路线选择	18
I 简介	18
II 应急路线的特征	18
II. A 熟悉性	18
II. B 技术可行性	18
II. C 合适设备的可用性	19
III 经济有效路线的特征	19
III. A 技术可行性	20
III. B 合适设备的可用性	20
III. C 廉价试剂和原料(原辅料)的长期可用性	20
III. D 汇聚式合成	21
III. E 使用压缩的后处理	22
III. F 保护基的影响最小化	23
III. G 步骤的最少化	24
III. H 避免氧化态的调整	25
III. I 对映专一和立体专一反应	26
III. J 利用意外发现	27
III. K 利用重排	27
III. L 将精力集中在一个共同的末端中间体或关键中间体上	27
III. M 最终产品和中间体的简单返工	28
III. N 生产路线的专利保护	28
III. O 环境影响最小化	29
IV 采用成本估算来评定最终路线	32
V 小结	34
参考文献	34
第3章 试剂的选择	37
I 导言	37
II 用在放大反应上的理想试剂	37
II. A 写出反应方程式的重要性	38
II. B 安全性和毒性的考虑	38
II. C 试剂成本	40
II. D 原子经济性	42
III 在放大反应上有用的试剂系列	42
III. A 去质子化试剂	42

III. B 醇碱	44
III. C 胺碱	44
III. D 氧化	47
III. E 还原剂	51
III. F 硼氢化反应	52
III. G 催化剂	52
III. H 聚合物试剂	53
III. I 生物催化剂作为制备试剂	55
参考文献	56
第 4 章 溶剂的选择	59
I 介绍	59
I. A 溶剂化和主要溶剂的性质	59
I. B 主要溶剂的物理性质	60
II 根据物理性质选择溶剂	60
II. A 不适合放大反应的溶剂	61
II. B 适用于放大反应的溶剂	62
III 溶剂杂质的筛选	65
IV 溶剂的应用	66
IV. A 均相反应的溶剂选择	67
IV. B 促进目标反应或提高反应速率的溶剂选择	68
IV. C 非均相反应的溶剂选择	69
IV. D 增强反应可搅拌性的溶剂选择	71
IV. E 恒沸蒸馏提纯的溶剂选择	71
IV. F 萃取除杂质的溶剂选择	73
IV. G 结晶或沉淀除副产物的溶剂选择	73
IV. H 利用结晶或重结晶纯化产物的溶剂选择	73
IV. I 安全操作的溶剂选择	73
IV. J 减少工艺过程中的气体排放和减小损失的溶剂选择	73
IV. K 选择易得的溶剂	73
IV. L 降低产品成本的溶剂选择	74
V 对传统溶剂的替代	74
V. A 水	74
V. B 纯反应	77
V. C 未来的研究方向	78
参考文献	79
第 5 章 运行反应	82
I 引言	82
II 确定反应安全性	82

III 评估实验室安全运行条件	83
IV 选择反应规模	84
V 选择试剂、原料和溶剂的当量	84
VI 采用必要的惰性条件	87
VII 加入原料和溶剂	88
VIII 选择反应温度	88
IX 选择加料的持续时间和温度	89
X 选择加料顺序	92
XI 选择反应压力	94
XII 调节搅拌	94
XIII 检测反应条件	95
参考文献	95
第 6 章 水的影响	98
I 引言	98
II 水的检测和定量	98
III 常规有机工艺中除水的相关事项	99
III. A 通过空气引入水分	100
III. B 通过溶剂引入水分	100
III. C 通过试剂引入水分	101
III. D 作为副产物生成的水及其去除方法	102
III. E 从工艺设备中除水	103
参考文献	103
第 7 章 工艺过程控制	104
I 引言	104
I. A IPC 对于向 FDA 备案的工艺的重要性	105
II 选择恰当的 IPC	105
III 形成可重复性的 IPCS	109
III. A 获得工艺生产代表性样品	110
III. B 可重复样品的制备	111
III. C 在线分析	113
III. D 得到可重复的分析数据	114
参考文献	115
第 8 章 通过降低杂质含量来优化反应	117
I 简介	117
II 工艺优化的步骤	119
II. A 优化反应温度	120
II. B 优化反应物的当量	121
II. C 投料方法的优化	121

II. D 对溶剂、助溶剂的优化	122
II. E 优化反应浓度	123
II. F 改变底物和中间体	124
II. G 优化催化剂和配体	125
II. H 搅拌	125
II. I 延长搅拌时间的重要性	126
II. J 考察其他操作条件	126
III 通过确定杂质以最小化杂质的形成	126
IV 利用统计学来实验设计	128
V 机器人技术和自动化的工艺优化	129
参考文献	129
第 9 章 优化催化反应	132
I 引言	132
II 催化剂的选择/配体的选择	133
III 优化催化剂的浓度	135
IV 产生活性催化剂	137
V 延长加料时间的重要性	137
VI 共催化剂和杂质的影响	137
VII 催化剂分解	140
VIII 非线性催化剂效应	140
IX 优化催化反应的困难	141
参考文献	142
第 10 章 反应后处理	145
I 序言	145
II 后处理	146
II. A 淬灭	146
II. B 萃取	152
II. C 活性炭处理	154
II. D 过滤	154
II. E 浓缩溶剂和溶剂替换	155
II. F 除去离子和金属	155
II. G 处理操作过程中产生的液体	156
II. H 衍生	157
II. I 可固载的试剂	157
参考文献	158
第 11 章 产物纯化方法: 柱层析、重结晶和打浆	160
I 简介	160
II 柱色谱纯化	160

III 重结晶	162
III. A 结晶理论和结晶势	162
III. B 固体分类: 形态	168
III. C 盐的选择	170
III. D 通过实验室试验预期放大结晶工艺的能力	171
III. E 洗涤和干燥固体产物	173
IV 打浆纯化	174
参考文献	175
第 12 章 终产品的形成及杂质的注意事项	178
I 简介	178
II 固态特点的重要性	179
II. A 稳定性测试	180
II. B 控制药物颗粒大小的重要性	181
III 制备和选择多晶型化合物	182
III. A 多种结晶条件制备多晶型体	184
IV 纯度及杂质事项: 冷却的最终过程	184
IV. A 制备有毒物质及后续操作的注意事项	185
IV. B 尽量减少原料药杂质	186
参考文献	188
第 13 章 化学反应器与物料混合	191
I 简介	191
II 分批工艺和连续工艺	193
II. A 分批工艺过程	194
II. B 连续操作过程	195
II. C 半连续式操作	197
II. D 连续式操作的缺陷	199
III 连续流动反应器在放大工艺上的应用	200
III. A 静态混合器	200
III. B 负载型催化剂	201
III. C 光化学反应器	201
III. D 微波反应器	202
III. E 声化学反应器	202
III. F 塞流反应器	203
III. G 电化学反应器	203
参考文献	204
第 14 章 工艺放大的准备工作和操作	207
I 简介	207
II 预测放大中可能出现的问题	207