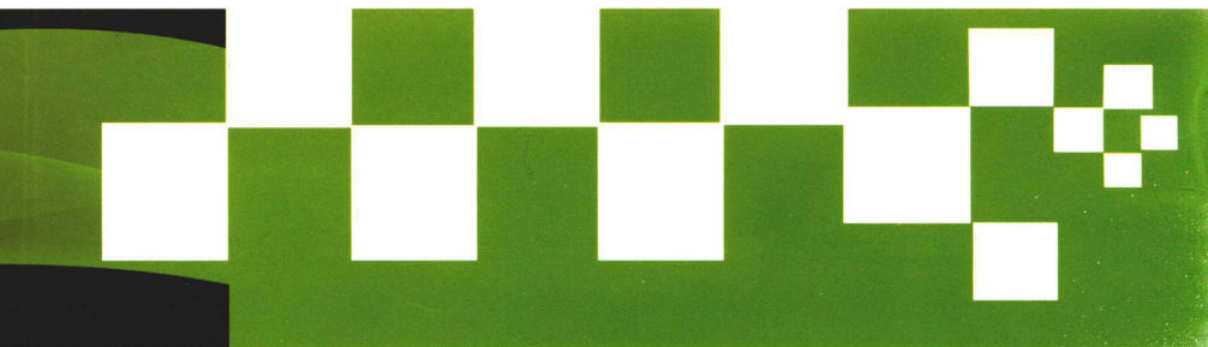


# 有机合成工艺研发

## ——副反应抑制法

李爱军◎著



 中国石化出版社  
HTTP://WWW.SINOPEC-PRESS.COM

责任编辑：韩 勇

责任校对：李 伟

封面设计：五色空间



李爱军，男，汉族，工学博士。河北科技大学化学与制药工程学院教授，研究生导师。致力于新药研究及精细化学品合成新工艺的开发，在新产品小试、中试和大生产工艺技术研发方面具有一定的理论基础和生产实践经验。多年来完成了多项国家及省部级课题，获得新药证书多件，发明专利多项，论文六十余篇。



扫码获取更多信息

ISBN 978-7-5114-5499-7



9 787511 454997 >

定价：128.00元

合佳集团赞助出版

# 有机合成工艺研发

## ——副反应抑制法

李爱军 著

中国石化出版社

## 内 容 提 要

献出伊赞因素封合

本书将有机合成工艺研发的重点由研究主反应转移至副反应的研究。首先从反应物分子结构与活性关系的角度论述了副反应发生的根源,并将常见的副反应进行了详细归类,重点论述了副反应是如何发生的,又是如何被控制的。然后对工艺过程的各个阶段产生的杂质也进行了归类,对杂质的来龙去脉描述得较为详尽。最后重点总结了杂质的抑制方法和清除方法。工艺研究的最终目的是为了规模化生产,因而,本书也对化学反应放大过程中容易产生主要问题及解决方法进行了描述,重点论述了放大对化学反应选择性的影响。

本书的阅读对象为具有中高级水平的制药工艺或其他有机工艺研发者,可作为药物研发公司和制药企业中制药工艺研究人员或其他研究人员的培训教材,也可作为制药工程、药学、化学工艺等相关专业本科生和研究生的教学参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

有机合成工艺研发:副反应抑制法/李爱军著.  
—北京:中国石化出版社,2019.9  
ISBN 978-7-5114-5499-7

I. ①有… II. ①李… III. ①有机合成-合成化学-副反应-研究 IV. ①O621.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第190020号

未经本社书面授权,本书任何部分不得被复制、抄袭,或者以任何形式或任何方式传播。版权所有,侵权必究。

### 中国石化出版社出版发行

地址:北京市东城区安定门外大街58号

邮编:100011 电话:(010)57512500

发行部电话:(010)57512575

<http://www.sinopec-press.com>

E-mail:press@sinopec.com

北京富泰印刷有限责任公司印刷

全国各地新华书店经销

\*

710×1000毫米 16开本 42.25印张 715千字

2019年11月第1版 2019年11月第1次印刷

定价:128.00元

# 前 言

有机化学是一门创造性的科学，它通过化学反应巧妙地合成丰富多彩的功能性分子，赋予人们创造的艺术和从事创造性劳动的机会，而制药工艺研发可以提供这样的机会。制药工艺研发是将用于合成药物的化学反应转化为生产工艺的学科和技术，是一个跨学科的综合性工作，涉及有机化学、合成化学、物理有机化学、化学工程、分析化学、结晶学等多个学科的知识技能。对制药工艺中涉及的有机化学反应的研究是制药工艺研发的核心内容。有机化学反应研究透了，才能谈得上制药工艺的研发，也才能在此基础上进一步开发出适合规模化生产的工艺。

制药工艺中的有机化学反应远非大多数人认为和标准有机化学教科书中所描述的化学反应那样简单。药物结构的复杂性决定了反应物中除了主反应基团之外，还会存在大量的其他基团，这些基团在主反应条件下并非惰性，而是蠢蠢欲动，它们要和主反应进行竞争。这就决定了任何一个涉及的有机化学反应并非都是纯洁和干净的，都或多或少伴随有副反应的发生。而副反应生成的杂质对主反应会产生不利的影响，更会对药物的使用者造成人身伤害。因此，工艺研究者要做的工作就是采取各种手段尽量抑制副反应的发生，提高主反应的选择性，这就涉及化学选择性、区域选择性、立体选择性的问题。

作者在完成科研、教学任务的同时，长期从事制药和农药及其他精细化学品的工艺研发工作，并积极活跃在工艺研发者的主战场——生产车间第一线。在研发和生产的过程中，作者深深感到，正确的工艺研发方法和思路对开展工艺研发工作的重要性。多年的研发经历过程中，作者也从最初的盲目和毫无头绪的盲人摸象式的研发方法，逐

渐过渡到正确的工艺研发方法上来，并最终形成了自己的工艺研发套路。之所以这样，是因为有关工艺研发的理论和技术还没有形成一套系统的学科，本科生和研究生在学校里没有得到全面系统的培训和指导。工艺研发者在从事工艺研发的过程中更多靠的是自己实践经验的逐渐积累和总结以及有丰富研发经验的前辈“师傅”们的指导。经验的积累是需要很大代价的，不仅要付出时间和金钱，有时还会冒着生命危险的风险。将经验以书籍的形式传授给同行，是减少代价的最佳方法。

对于专业水平很高的阅读者来说，本书的部分内容可能稍显啰嗦。作者希望读者在阅读本书之后，对反应过程的理解更加透彻，考虑问题更加深入全面。如果读后能有所收获，也算达到了出版本书的目的。

由于作者化学、化工理论水平有限，对化学反应的理解及一些观点难免存在一些偏差和错误，也希望读者谅解，提出宝贵意见与作者交流。

# 目 录

第1章 主反应与副反应 .....	( 1 )
1.1 反应物种 .....	( 1 )
1.1.1 亲核质点和亲电质点 .....	( 1 )
1.1.2 亲核基团和亲电基团 .....	( 2 )
1.1.3 亲核试剂和亲电试剂 .....	( 2 )
1.1.4 亲核底物和亲电底物 .....	( 2 )
1.2 反应质点的活性强弱 .....	( 3 )
1.2.1 反应质点的活性判断 .....	( 3 )
1.2.2 反应质点间的相对活性判断方法 .....	( 3 )
1.3 极性反应三要素 .....	( 4 )
1.3.1 亲核质点的亲核性 .....	( 4 )
1.3.2 亲电质点的亲电性 .....	( 5 )
1.3.3 离去基的离去能力 .....	( 5 )
1.4 副反应的分子结构根源 .....	( 5 )
1.4.1 问题反应基团 .....	( 5 )
1.4.2 问题反应试剂 .....	( 6 )
1.4.3 问题反应底物 .....	( 6 )
1.5 主反应的选择性 .....	( 7 )
1.6 主副反应质点的活性差异 .....	( 8 )
1.6.1 主反应质点活性远高于副反应质点 .....	( 9 )
1.6.2 主副反应质点的活性相当 .....	( 9 )
1.6.3 主反应质点的活性低于副反应质点活性 .....	( 9 )
1.7 副反应的基本类型 .....	( 11 )
1.7.1 平行副反应 .....	( 11 )
1.7.2 连串副反应 .....	( 13 )
1.8 研究副反应的重要性 .....	( 15 )
参考文献 .....	( 17 )

第2章 杂质概述 .....	( 18 )
2.1 杂质的分类与来源 .....	( 18 )
2.2 杂质的走向 .....	( 19 )
2.3 获得杂质信息的方法 .....	( 21 )
2.3.1 杂质结构的推断 .....	( 21 )
2.3.2 模拟杂质的生成实验 .....	( 23 )
2.3.3 杂质的结构确证 .....	( 24 )
2.3.4 统计实验设计法确定杂质的主要影响因素 .....	( 25 )
2.4 杂质的合成 .....	( 26 )
2.5 杂质的抑制策略 .....	( 27 )
2.5.1 重点抑制反应过程产生的杂质 .....	( 27 )
2.5.2 重点抑制影响产物收率和纯度的杂质 .....	( 27 )
2.5.3 针对主要影响因素抑制杂质 .....	( 29 )
2.6 杂质的清除难度 .....	( 30 )
2.6.1 结构相似度 .....	( 31 )
2.6.2 化学性质相似度 .....	( 33 )
2.6.3 杂质清除难度分类 .....	( 33 )
2.7 杂质的清除策略 .....	( 35 )
参考文献 .....	( 36 )
第3章 基于离去基团的副反应 .....	( 37 )
3.1 离去能力与反应 .....	( 37 )
3.1.1 良好离去基团满足的条件 .....	( 37 )
3.1.2 相对离去能力决定反应是否发生 .....	( 37 )
3.1.3 离去能力与反应机理 .....	( 38 )
3.2 离去能力的影响因素 .....	( 39 )
3.2.1 离去基团自身的影响因素 .....	( 39 )
3.2.2 亲电试剂的分子结构影响离去能力 .....	( 42 )
3.2.3 外部因素影响离去能力 .....	( 46 )
3.3 离去基团的转化致活 .....	( 47 )
3.3.1 氨基的转化 .....	( 47 )
3.3.2 羟基的转化 .....	( 49 )
3.3.3 硫原子的转化 .....	( 52 )
3.3.4 卤素的转化 .....	( 52 )
3.4 问题离去基团的副反应 .....	( 54 )

3.4.1	$\beta$ -消除和重排副反应	(54)
3.4.2	烷基化副反应	(57)
3.4.3	促进其他副反应的发生	(59)
3.4.4	碎裂反应	(60)
3.4.5	取代副反应	(60)
3.5	基于弱离去基团的副反应	(61)
3.5.1	硝基为离去基团的副反应	(61)
3.5.2	砷基为离去基团的副反应	(63)
3.5.3	缺电子芳醇作为离去基团	(64)
3.5.4	烷氧基作为离去基团引起的副反应	(68)
3.5.5	吡嗪作为离去基团	(70)
3.5.6	<i>N</i> -杂环丁烷的氨基作为离去基团	(71)
3.5.7	氨基氟作为离去基团	(73)
3.5.8	芳胺作为离去基团	(74)
3.5.9	甲硫基作为离去基团	(75)
	参考文献	(76)
<b>第4章</b>	<b>两可亲核试剂的区域选择性控制</b>	<b>(78)</b>
4.1	区域选择性影响因素	(78)
4.1.1	软硬酸碱理论	(78)
4.1.2	加入有利于离去基团离去的金属离子	(81)
4.1.3	溶剂效应	(81)
4.1.4	立体效应	(82)
4.2	两可亲核试剂的区域选择性控制实例	(83)
4.2.1	酰胺负离子	(83)
4.2.2	吡啶酮负离子	(87)
4.2.3	羟基异噁唑负离子	(90)
4.2.4	烯胺	(91)
4.2.5	烷基亚磺酸盐	(92)
4.2.6	氰基负离子	(93)
4.2.7	亚硝酸负离子	(95)
4.2.8	硝基烷负离子	(96)
4.2.9	酚氧负离子	(96)
4.2.10	不对称烷基铜烯醇负离子	(98)
4.2.11	甲基芳基酮烯醇负离子	(100)

4.2.12	1,3-二羰基化合物的烷基化和酰基化	(102)
4.2.13	脞的 <i>N</i> -烷基化反应	(106)
4.2.14	胍基的区域选择性反应控制	(107)
4.2.15	羟胺的区域选择性反应控制	(112)
4.2.16	过氧负离子	(113)
4.2.17	硫氰酸负离子和氰酸负离子	(115)
	参考文献	(116)
<b>第5章 问题亲电试剂的选择性控制</b>		(118)
5.1	乙烯基醚	(118)
5.2	烯丙型和炔丙型亲电试剂	(119)
5.3	氯甲酸酯	(121)
5.4	光气或固体光气	(125)
5.5	混合酸酐	(126)
5.6	草酰氯	(126)
5.7	乙酸乙酯	(127)
5.8	碳酸二甲酯与碳酸二乙酯	(128)
5.9	草酸二乙酯	(129)
5.10	$\beta$ -内酯	(131)
5.11	氯乙酰氯及其衍生物	(131)
5.12	氯乙酸酯类	(136)
5.13	$\alpha$ -卤代酸类	(138)
5.14	羟基乙酸	(139)
5.15	氯丙酮	(140)
5.16	1,3-二氯丙酮	(141)
5.17	卤代苯乙酮	(143)
5.18	卤代乙腈类	(146)
5.19	甲氧基乙酰氯	(147)
5.20	2-酰胺基-卤代乙烷	(148)
5.21	取代卤苄	(150)
5.22	$\alpha$ -卤代丙二酸酯类	(152)
5.23	同碳二卤代烷	(155)
5.24	异碳二卤代烷类	(156)
5.25	卤代烷基胺	(158)
5.26	卤代醇类	(159)

5.27	氯甲基碳酸烷基酯	(160)
5.28	异硫氰酸酯	(162)
5.29	丙烯酸酯	(165)
5.30	取代环氧化物的区域选择性开环反应	(168)
5.30.1	氢负离子进攻	(169)
5.30.2	氮亲核试剂进攻	(170)
5.30.3	氧亲核试剂进攻	(175)
5.30.4	含离去基团环氧化物的反应	(179)
	参考文献	(181)
<b>第6章 化学选择性控制(一)</b>		(183)
6.1	化学选择性控制类型	(183)
6.2	高活性基团的反应产物为目标物	(186)
6.2.1	双负离子使高活性基团优先反应	(186)
6.2.2	高活性基团优先反应	(190)
6.2.3	相同基团中高活性基团的反应选择性中等	(191)
6.2.4	降低反应试剂活性,提高高活性基团的选择性	(193)
6.2.5	首次引入基团降低低活性基团的活性	(194)
6.2.6	首次引入的基团提高低活性基团的活性	(195)
6.2.7	分子内氢键降低低活性基团活性	(196)
6.3	低活性基团反应产物为目标物	(196)
6.3.1	简单保护高活性基团	(197)
6.3.2	分子内氢键降低高活性基团活性	(198)
6.3.3	低活性亲核基团脱质子提高活性	(198)
6.3.4	空间诱导效应及分子内氢键提高低活性基团活性	(200)
6.3.5	改变化学环境提高低活性基团活性	(201)
6.3.6	形成络合物提高低活性基团活性	(202)
6.3.7	路易斯酸封闭高活性基团活性	(203)
6.3.8	通过化学反应除去高活性反应物而保留低活性反应物	(204)
6.4	两个近似对等基团之一反应	(204)
6.5	等活性双基团的单反应控制	(205)
6.5.1	采用过量的等活性双基团反应物	(205)
6.5.2	首次引入的基团钝化剩余基团的活性	(207)
6.5.3	首次引入的基团活化剩余基团	(209)
6.5.4	等活性双基团合并成一个只进行一次反应的高活性基团	(210)

(001)	6.5.5 反应结晶法提高单反应选择性 .....	(212)
(001)	6.5.6 对称二胺的单胺烷基化和单酰基化控制 .....	(215)
(001)	参考文献 .....	(217)
<b>第7章 化学选择性控制(二)——反应不充分与反应过度的控制 .....</b>		<b>(219)</b>
(001)	7.1 还原反应 .....	(219)
(001)	7.1.1 硝基的还原 .....	(219)
(001)	7.1.2 氰基的还原 .....	(221)
(001)	7.1.3 还原胺化反应 .....	(223)
(001)	7.1.4 酯的还原 .....	(228)
(001)	7.1.5 磺酰氯还原为亚磺酸钠 .....	(229)
(001)	7.1.6 氯代芳基酮的还原脱氧反应 .....	(230)
(001)	7.2 氧化反应 .....	(231)
(001)	7.2.1 硫醚的氧化 .....	(231)
(001)	7.2.2 硫醇或硫酚的氧化 .....	(233)
(001)	7.2.3 醇的氧化 .....	(234)
(001)	7.2.4 羰基 $\alpha$ -烃基的氧化 .....	(235)
(001)	7.2.5 烯丙位甲基的氧化 .....	(236)
(001)	7.3 氰基的水解 .....	(237)
(001)	7.3.1 水解为酰胺 .....	(237)
(001)	7.3.2 水解为羧酸 .....	(241)
(001)	7.4 格氏试剂与羧酸衍生物的加成反应 .....	(242)
(001)	7.4.1 采用亲电性较弱的羧酸衍生物制备酮 .....	(243)
(001)	7.4.2 格氏试剂转化为亲核性较弱的有机金属试剂 .....	(244)
(001)	7.4.3 加入络合剂降低亲核试剂的亲核性 .....	(244)
(001)	7.4.4 滴加格氏试剂减少叔醇的生成 .....	(245)
(001)	7.4.5 利用位阻障碍减少叔醇的形成 .....	(246)
(001)	7.5 氨基的单烷基化反应 .....	(247)
(001)	7.5.1 便宜的胺大大过量 .....	(248)
(001)	7.5.2 价格昂贵的胺等当量 .....	(249)
(001)	7.5.3 控制 pH 抑制双烷基化反应 .....	(250)
(001)	7.5.4 烷基化试剂的空间障碍影响芳胺的二次烷基化 .....	(250)
(001)	7.6 单迈克尔加成反应 .....	(252)
(001)	7.7 伯胺的单曼尼奇反应 .....	(254)
(001)	7.8 芳烃侧链自由基单卤化反应 .....	(255)

7.8.1	控制溴化剂用量抑制二溴代物的形成	(256)
7.8.2	反应结晶法提高一溴代物选择性	(257)
7.8.3	反应法除去二溴代物	(258)
7.8.4	采用温和卤化剂	(258)
7.9	活性亚甲基的单卤代反应	(260)
7.10	活性亚甲基的单酰化反应	(261)
7.11	活性亚甲基的单烷基化反应	(263)
7.12	硫化物的合成	(267)
7.13	胍的单酰化反应	(268)
	参考文献	(269)
<b>第8章</b>	<b>立体异构体的控制</b>	<b>(271)</b>
8.1	手性源合成	(271)
8.1.1	构型保持手性源合成法	(272)
8.1.2	构型反转手性源合成法	(274)
8.2	消旋化方法及控制	(276)
8.2.1	酸催化消旋化	(277)
8.2.2	碱催化消旋化	(277)
8.2.3	将手性中心的相似基团转化为相同基团	(279)
8.2.4	离去基团的离去-加成消旋化	(280)
8.2.5	通过烯醇化消旋化	(281)
8.2.6	氨基形成亚胺或亚胺离子消旋化	(281)
8.2.7	逆反应消旋化	(283)
8.2.8	手性亚砷的还原-氧化消旋化	(283)
8.2.9	反应过程中抑制消旋化	(284)
8.3	结晶诱导的动力学拆分	(287)
8.4	双键顺反异构体的选择性控制	(290)
8.4.1	分子内氢键有利于顺式异构体	(291)
8.4.2	络合物的位阻效应	(292)
8.4.3	E2 消除反应的 <i>E</i> -选择性控制	(293)
8.4.4	迈克尔加成反应的 <i>Z</i> -选择性控制	(295)
8.4.5	Wittig 反应的顺反异构体控制	(296)
8.4.6	HWE 反应的顺反异构体控制	(298)
8.4.7	环内双键和环外双键的选择性控制	(301)
8.4.8	Julia 烯基化反应的顺反异构体控制	(303)

8.4.9	Perkin 缩合反应顺反异构体控制	(304)
8.4.10	Aldol 缩合反应的顺反异构体控制	(306)
8.4.11	Erlenmeyer 反应的顺反异构体控制	(308)
8.5	顺反异构体的转化	(308)
8.5.1	酸催化异构化	(308)
8.5.2	碱催化转化	(309)
8.5.3	催化加成-消除异构化	(309)
8.5.4	热致异构化	(311)
8.5.5	紫外光直接照射方法	(311)
8.5.6	结晶诱导的连续异构化	(311)
	参考文献	(314)
<b>第9章 常见的副反应</b>		(316)
9.1	消除副反应	(316)
9.1.1	脱水副反应	(317)
9.1.2	脱磺酸副反应	(317)
9.1.3	脱吡咯副反应	(318)
9.1.4	脱卤化氢副反应	(319)
9.2	还原脱卤素副反应	(323)
9.2.1	钯催化脱卤素	(323)
9.2.2	金属氢化物还原脱卤素	(328)
9.2.3	格氏试剂脱卤素	(330)
9.2.4	芳基重氮盐还原时脱溴	(331)
9.2.5	硫化物还原剂脱卤素	(333)
9.3	酯交换副反应	(333)
9.4	内酯化副反应	(336)
9.5	酰胺交换副反应	(339)
9.6	氧化副反应	(340)
9.6.1	活泼亚甲基的氧化副反应	(341)
9.6.2	硫醇或硫酚的氧化副反应	(342)
9.6.3	吡啶的氧化副反应	(344)
9.6.4	卤离子的氧化副反应	(345)
9.7	重排副反应产生杂质	(345)
9.7.1	烯醚双键的重排	(345)
9.7.2	克莱森重排反应中的副反应	(347)

9.7.3	双键迁移副反应	(347)
9.7.4	芳基溴原子在硝化反应中的迁移	(348)
9.7.5	O-苯甲酰羟胺的重排副反应	(349)
9.7.6	芳基锂的重排副反应	(351)
9.7.7	Gabriel-Colman 重排反应	(352)
9.7.8	异羟肟酸的劳森重排副反应	(352)
9.7.9	甲基迁移	(353)
9.8	可逆反应	(354)
9.8.1	反迈克尔加成反应	(354)
9.8.2	曼尼奇碱的分解	(356)
9.8.3	反克莱森缩合反应	(356)
9.8.4	反傅氏酰基化反应	(357)
9.8.5	反加成反应	(357)
9.9	酯基的水解	(358)
9.9.1	负电荷不利于酯基水解	(358)
9.9.2	酯基的自催化水解	(359)
9.9.3	大位阻酯的水解	(359)
9.9.4	无水条件酸性水解	(360)
9.9.5	二酯的选择性水解	(360)
9.10	酰胺的水解	(361)
9.10.1	碱性水解和酸性水解的区别	(361)
9.10.2	空间位阻抑制水解	(364)
9.10.3	弱碱抑制酰胺的水解	(364)
9.10.4	酰胺水解时的一些副反应	(365)
9.11	氰基的酯解	(367)
9.12	其他基团的水解副反应	(369)
9.12.1	活泼卤原子的水解副反应	(369)
9.12.2	砷基的水解副反应	(371)
9.12.3	氨基的水解副反应	(372)
9.12.4	氰基的水解副反应	(372)
9.13	脱羧副反应	(373)
9.14	脱保护基产生杂质	(377)
9.14.1	脱去的保护基形成杂质	(378)
9.14.2	脱保护反应条件形成杂质	(380)

参考文献 .....	(382)
<b>第10章 肽合成中的副反应 .....</b>	<b>(385)</b>
10.1 概述.....	(385)
10.2 氨基酸的酰化反应.....	(386)
10.2.1 <i>N</i> -酰化反应 .....	(386)
10.2.2 羧基的活化.....	(388)
10.3 羧酸-羧酸混合酸酐 .....	(389)
10.4 羧酸-碳酸单酯混合酸酐 .....	(390)
10.4.1 烷氧羰基化副反应.....	(391)
10.4.2 对称酸酐的形成.....	(392)
10.4.3 混合酸酐分子内环合副反应.....	(393)
10.4.4 酰胺交换副反应.....	(394)
10.5 羧酸-磺酸混合酸酐 .....	(395)
10.6 羧酸-磷酸混合酸酐 .....	(397)
10.6.1 $T_3P$ 混合酸酐 .....	(398)
10.6.2 $T_3P$ 的分解 .....	(399)
10.6.3 羧酸-磷酸酐和有机叔胺反应 .....	(399)
10.7 羧酸-CDI 混合酸酐 .....	(401)
10.8 羧酸-硼酸混合酸酐 .....	(403)
10.9 HOBt 活性酯 .....	(404)
10.9.1 碳二酰亚胺偶联剂.....	(404)
10.9.2 氨基酸自身偶联反应.....	(406)
10.9.3 氨基物分子内酯基的胺解副反应.....	(407)
10.9.4 位阻引起羧基物分子内的酰胺化副反应.....	(407)
10.9.5 季磷盐偶联剂 .....	(409)
10.9.6 胍盐和脲盐偶联剂.....	(410)
10.10 三嗪偶联剂 .....	(412)
参考文献 .....	(413)
<b>第11章 工艺过程产生杂质 .....</b>	<b>(414)</b>
11.1 与反应溶剂有关的杂质.....	(414)
11.1.1 从副反应角度对溶剂分类.....	(414)
11.1.2 溶剂作为反应物发生的副反应.....	(416)
11.1.3 溶剂中的杂质发生的副反应.....	(419)
11.1.4 溶剂分解发生的副反应.....	(420)

11.2	反应物产生杂质	(421)
11.2.1	反应物中的杂质产生杂质	(421)
11.2.2	反应物分解产生杂质	(422)
11.2.3	反应物中不相容基团产生杂质	(423)
11.2.4	反应物中的结晶水产生杂质	(425)
11.2.5	反应物中的离子产生杂质	(426)
11.3	反应试剂产生杂质	(427)
11.3.1	活化试剂产生杂质	(427)
11.3.2	Swern 试剂产生的杂质	(427)
11.3.3	催化剂产生杂质	(429)
11.3.4	催化剂配体产生杂质	(431)
11.3.5	醇钠中少量氢氧化钠产生杂质	(432)
11.3.6	亲核反应试剂分解物产生杂质	(432)
11.3.7	弱亲核性碱产生杂质	(433)
11.4	反应副产物产生杂质	(434)
11.4.1	二氧化碳发生的副反应	(435)
11.4.2	氟化氢产生的副反应	(437)
11.4.3	氯化氢产生的副反应	(438)
11.4.4	溴化氢产生的副反应	(442)
11.4.5	卤化盐产生的亲核取代副反应	(442)
11.4.6	甲醇产生的甲基化副反应	(443)
11.5	产物在反应条件下分解	(445)
11.6	淬灭阶段产生杂质	(445)
11.6.1	淬灭活泼金属试剂产生杂质	(445)
11.6.2	淬灭三氯氧磷产生杂质	(448)
11.6.3	淬灭方法不正确引起副反应	(448)
11.7	萃取过程产生杂质	(450)
11.8	蒸馏浓缩过程产生杂质	(451)
11.8.1	高温蒸馏产生杂质	(451)
11.8.2	浓缩时被空气氧化	(452)
11.8.3	浓缩液干燥脱水不合格产生水解副反应	(452)
11.8.4	萃取液共沸蒸馏脱水时产生杂质	(453)
11.8.5	浓缩过程产生的水产生杂质	(453)
11.8.6	酸性条件下蒸馏引起产物的水解副反应	(454)
11.8.7	浓缩液中残留的溴化镁产生副反应	(455)
11.8.8	溶剂置换过程中产生杂质	(455)