

**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 郜志农 等 译

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 郜志农 等 译

科学出版社

北 京

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>

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)

作者简介

尼尔·安德森博士，曾在制药行业的化学工艺研发部门工作过 20 多年。他从伊利诺斯大学获得学士学位，从密歇根大学获得药物化学博士学位，并在麦克尼尔实验室完成了博士后研究。在新泽西州新布伦瑞克市的施贵宝公司近 18 年工艺研发生涯中，安德森博士拥有了丰富的实验室、中试车间和生产工厂的实际操作经验。他对施贵宝公司包括卡托普利在内的四个主要药物的生产工艺做出过重要贡献。他参加过 12 项工业化工程，并成功地把许多工艺应用到中试车间。他获得过百时美施贵宝总统奖和许多现场奖。他在施贵宝公司的最后职位是首席科学家。1997 年，安德森博士离开施贵宝，成立了一家名为工艺解决方案的咨询公司，专门提供实用的制定和实施医药及精细化学品生产工艺的指导方案。作为这些咨询服务的一部分，他还教授实用工艺研发的课程。他对化学的爱好也延伸到他的厨房里，那就是自酿啤酒。



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）、杨桢云（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我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！），也不是每天都会有新的发现。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一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·恰拉梅拉、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 工艺研发的途径	1
I 导言	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 导言	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 导言	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

III 放大中要考虑的问题	209
III. A 明确放大目标	209
III. B 安全因素	209
III. C 确定关键工艺步骤	210
III. D 限定设备的使用范围	211
III. E 在放大反应中使用 IPC	211
III. F 设计不完全反应和失控反应的应急处理方案	212
III. G 确定延长工艺过程或中断工艺过程带来的影响	212
III. H 针对特定化学物研究路线	212
III. I 检验放大反应的最大承受量	213
III. J 确保有最终产品的分析方法	213
III. K 明确清洗工艺和废物处理工艺	213
III. L 技术转让书写指南	213
IV 实施放大	214
IV. A 准备放大反应研究的说明	217
IV. B 工厂机械化操作实验指南	219
IV. C 千克级实验室操作说明	219
参考文献	220
第 15 章 故障排除	221
I 引言	221
II 工艺问题的物理及化学原因	221
III 故障排除的步骤	225
IV 排除工艺瓶颈	230
参考文献	231
第 16 章 手性合成	232
I 简介	232
II 一些通过不对称合成制备的药物分子例子	232
II. A 发酵法和手性池法	233
II. B 对映异构体化合物的晶体性质和拆分途径	234
III 不对称合成	238
参考文献	241

第 1 章 工艺研发的途径

“众所周知，工业界没有技术最优，只有经济最优……”^[1]

I 导 言

用于研发医药工业和农业中活性化合物的成本正显著增加，其速度明显加快。据分析，开发一种药物的平均成本从 1997 年的 3.5 亿美元^[2]增加到 1999 年的 5 亿美元^[3]。组合化学和高通量筛选增加了发现新先导化合物的速度^[3~6]。新筛选方式也不不断地被用来协助挑选所需的具有生物活性的化合物^[7]。由于制药公司的目标是将具有活性的先导化合物转变成能够获得批准并且能够带来收益的药物，故研发的压力也随之增大。

为了制备公斤级的候选药物和活性成分，采用高效的工艺研发是保证药物开发的进度、节省研发费用的必要环节。同时，作为药物研发的一部分，参与工艺研发的人员必须不断开发出合适的工艺来生产大量的候选药物和药品，以保持整个研发的进程。

迅速设计和运行可靠的制造工艺是药物或化学品在专利允许的独家销售期内获得最大利润的关键。

只用少于四个简单步骤就能够制备多数药物的时代一去不复返了。今天典型“小分子”（通常是化合物分子量不超过 750Da）的合成需要 10~15 步反应，其中一些还可能相当复杂。在制备原料药（活性药物成分或 API，有时或称大宗原料药）或中间体过程中的一个错误会拖延关键的毒理研究、临床试验或上市时间，从而产生巨大的经济损失^[8]。制药过程中的这种紧迫感常常沉重地压在工艺研发部门。例如，对年销售 4 亿美元的药物，迟延一天批准或原料药迟延一天交付就会损失 100 万美元！及时研发和应用可靠的工艺是制药公司保持经济效益的关键。从表 1.1 可以看出，药物研发的巨额成本压力要求缩短开发时间，并且这种压力在不断增加。

表 1.1 药物开发的费用评估^{a,b}

开发成本（平均）	3.5~5 亿美元
开发时间（平均）	12~15 年
每小时开发成本	2660~4750 美元（研发期的每小时）
专利允许的独家市场营销期	根据国家而异（20 年美国专利）
实际独家营销的销售期	专利寿命减少开发时间
拖延一天进入市场的成本（预期出售 4 亿美元的药物）	大约 100 万/天

^a C.M.Cimarusti, contributed talk at The Third International Conference on Process Development Chemistry, Amelia Island, FL, March 26, 1997.

^b C.Littlehales, “The Price of a Pill.” *Modern Drug Discovery* **1999**, 2 (1), 21.

工艺研发的作用是及时提供高品质的药用原料以满足研发新药的需要。工艺化学家

必须满足两类客户的要求：使用原料药的人（主要是毒理和药物化学家）和应用工艺的人（大规模制造商和外包供应商）。第一类客户要求原料药保质保量及时交付，他们不关心原料药是如何制备的。第二类客户则需要制备原料药和中间体的可靠工艺。为了满足不同时期客户的需求，参与工艺研发的人员必须不断评估和改进工艺，尽早将开发大规模生产工艺的研发融入到一个候选药物的开发过程中，缩短药物开发周期。

工艺研发的重点随着药物研发的进程而改变（表 1.2）^[2]。在药物开发的早期阶段，药物化学家常常利用已有相关文献报道的有效合成路线来制备化合物。少至 10mg 的药物化合物先在实验室里制备出来用于体外筛选。一旦有前景的候选药物被确定，公斤级实验室就要制备较大的量用于进一步研究：包括毒理研究、制剂研究，还可能包括早期人体试验（第一期）。这一阶段关键是要制备足够量的原料完成预定的研究内容。药物发现阶段的合成路线往往被采用，所做的任何改变都旨在使大规模的制备更实际可行。其后进行的工艺研究，需要首先在实验室设计出更加有效的合成路线，再在中试车间测试。在中试车间生产出的原料药进一步用于临床研究（第二和第三期），同时用于开发最佳剂型的制剂。放大反应中要采用的是最优路线。这条路线考虑了制备过程中所有能够降低成本的手段。

表 1.2 工艺研发在不同发展阶段的要求^a

	发现	早期开发	全面开发	启动上市
化合物的量/批次	10mg~10g	10g~10kg	10~100kg	100kg 以上
合成类型	快速	实用	高效	优化
制备场所	实验室	公斤级实验室	中试车间	工厂
批次数量	1~5	1~10	10~100	10~1000

^a C.M. Cimarusti, contributed talk at The Third International Conference on Process Development Chemistry, Amelia Island, FL, March 26, 1997.

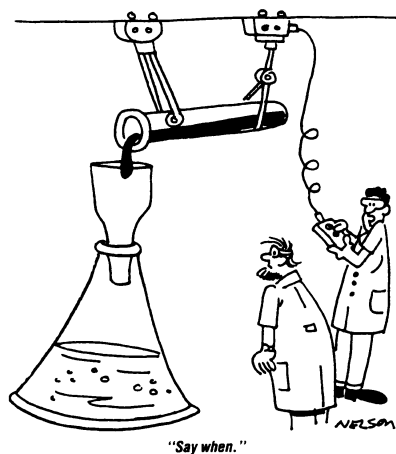


图 1.1 化工工艺放大

经授权转载自 CHEMTECH, 1994 年 7 月, 27 (7) 期, 第 61 页。1994 年美国化学学会版权所有

人们对工艺研发的定义也在不断变化。几十年前的看法是，放大反应可按照在实验室中制备克级产品的方法来生产，只不过必须使用大型设备而已。图 1.1 说明了这一理念。相对于药物发现，通常认为工艺化学较沉闷，没什么令人激动人心的地方。但近年来越来越多的制药公司将精英放到工艺研发方面，这是因为研发高效的工艺可以带来巨大的经济利益。越来越多的人认识到，成功的工艺研发需要不同的设备和不同于常规实验室发现活性化合物研究方法。

提示：对非化学专业的人，可以将此看作一个烘面包过程。当大量的面包需要一批次制得的时候，有效揉合面团所需的时间变长，就需要专门的、更强大的设备。烘烤更多的面包可能需要比食谱上规定的时间更长和更高的温度。但对烘烤的整体效率

而言，仅仅靠购买更多的烤箱是不够的！

缜密的科学研究是高品质工艺研究和发展的基础。实用工艺的研发将基础研究的结果转化为具有实用价值的成果，没有扎实的应用研究就不能进行可持续的基础研究^[9]。对于成功的应用研究工作者来说，全面理解工艺过程，成功地进行大规模生产，制备出为人类带来潜在利益的化合物是最大的回报。

制药业有两个目的：生产出满足患者需要的药物，同时为投资者获得经济回报。因此经营医药公司是一个利他主义和实用主义的有机统一。

虽然获得经济回报对当今制药研究形成了潜在压力，但其他许多因素也可以间接地对这种压力产生重大影响。例如，因反对“事后避孕药”的政治原因，美国主要的制药公司停止了对 RU486 的开发^[10]。他们也抵制住了市场上要求销售一种性行为三天后也能避免怀孕的避孕药的壓力^[11]。ACTUP 和其他团体的强烈呼吁可能加速了艾滋病治疗的发展。5 年间，拨款 1 亿美元用于治疗非洲艾滋病，虽然有些利他主义者认为这只是为了发展长期的商业关系^[12]。默克拿出价值数百万美元的伊维菌素治疗非洲河盲症^[13]。化学品对环境的影响以及由此产生的立法，限制了某些溶剂和试剂的使用^[14]。细菌对现有药物不断产生的抗药性促进了新抗生素的发展^[13]。提高放大反应收率的几个百分点就能大幅度降低成本。在人事层面上，企业通过提级、加薪、奖金、奖品和额外补贴等从上到下逐层来施加对研发人员的业绩压力。成本因素是工艺研发所有阶段都要考虑的关键因素。

放大阶段的生产能力是药物能否有效上市的重点。在大规模生产中，生产能力是与产量，即每个反应釜单位体积每天可生产的产品数量有关。有时，这被称为时空产率或容积效率^[15]。为了提高生产能力，必须优化条件，以尽量缩短反应时间，简化操作并简化工艺过程。

II 简单放大操作的重要性

放大反应的可靠性对原料药的成本产生重大影响，因此必须明智地选择工艺条件。工艺必须在规定的最后期限或之前提供足量优质的原料药。如果质量不够高，返工的时候将会浪费更多的时间和损失更多产品，从而增加了整体成本。健全的工艺必须包括三个因素：在预定的周期内制备出优质的产品；适应相对广泛的投料纯度范围，无论自制的还是购买的原辅料；在容易控制的参数范围内操作，例如，温度和 pH。如果这个工艺不完善，操作起来可能消耗更多的时间，原料药质量可能受到影响。合适的生产过程监控（IPC）对维持低生产成本是必要的。生产工艺必须尽可能简单，但过分简单的工艺反而可能导致出错。

提示：在工艺研发中，工艺化学家寻求的是简单并且高效的方法。

在大规模生产上要避免一些在实验室能够进行的、但是费时繁琐的操作，这些操作会增加生产时间和生产成本。多余的步骤会增加物理损失、降低产量，并有可能增加工人暴露在危险环境和化学品的时间。此外，更多的步骤会增加批次受污染的几率，使生产出的原料药难以达到药品生产质量管理规范（cGMP）的要求。生产设备管理者总是

设法消除不必要的步骤，以尽量减少人力成本，优化生产力。

例如，刚刚接触工艺的工作者经常遇到的一个问题就是要避免使用如硫酸钠和硫酸镁这样的固体干燥剂去干燥有机溶剂。如果溶剂能够与水共沸，并且后处理中需要浓缩溶液，在实际操作中就没有必要使用干燥剂除水了。用干燥剂除水在放大反应上需要相当长的时间（见表 1.3）。

表 1.3 放大反应中硫酸钠干燥的工时分析

干燥操作	估计操作时数/h
安装和测试过滤器 ^a	2
投硫酸钠 ^b	0.5
搅拌悬浮液	2
过滤固体	2
运送冲洗液到车间	0.5
冲洗固体	0.5
吸干固体	0.5
处理固体	0.5
冲洗设备	0.5
清洗反应釜和设备管线 ^c	4
测试反应釜和设备管线的清洗结果	2
存储设备	1
共 16h	

^a 不包括其他因使用助滤剂如硅藻土而增加的额外时间。

^b 与硫酸钠缔合的固体往往会形成密集沉淀，但有时也会絮凝，所以将物料从反应釜完全转移到过滤器的操作会产生不同的问题。

^c 包括搅拌器、过滤器、滤液接收器和传输线。

保守估计用硫酸钠干燥萃取液需要 16 个工时（两个操作工每天 8 小时的工作时间）。这个估计还没有考虑因生产中出现困难而导致延长作业的时间，也没有计算对每一步的监控时间。如果每个操作需要两个操作员，操作工时总数可能会翻倍。但由于很多操作可以同时进行，所以并非这些步骤都会延长制备原料药的时间。

对满负荷生产的工厂来说，两个工时的时间非常宝贵。在这段时间里的实际运营成本可能多达一万到十万美元，与用该设备处理的物料成本一样高。在中试工厂，这段时间里多余操作的成本，可以认为是对工艺信息造成的损失。因此，多余步骤带来的随机成本是非常高的。

使用干燥剂不仅增加了不必要的经济负担，而且增加了物料损失和被污染的可能。特别当底阀被无意中打开的时候，在传输线、接头和反应釜（“锅”）处都可能造成泄漏。使用过滤器和滤液接收器会增加交叉污染的机会。因此，对于任何一个操作步骤都必须认真考虑其必要性。

提示：共沸干燥不一定总是最佳选择，当产品具有热敏感性时，共沸干燥就不适合了。有些溶剂的除水能力相对较差，进行共沸干燥要增大共沸溶剂量或对共沸溶剂进行回收（见第 4 章）。有些溶剂则不与水形成共沸物，在这些情况下，则可以使用固体干

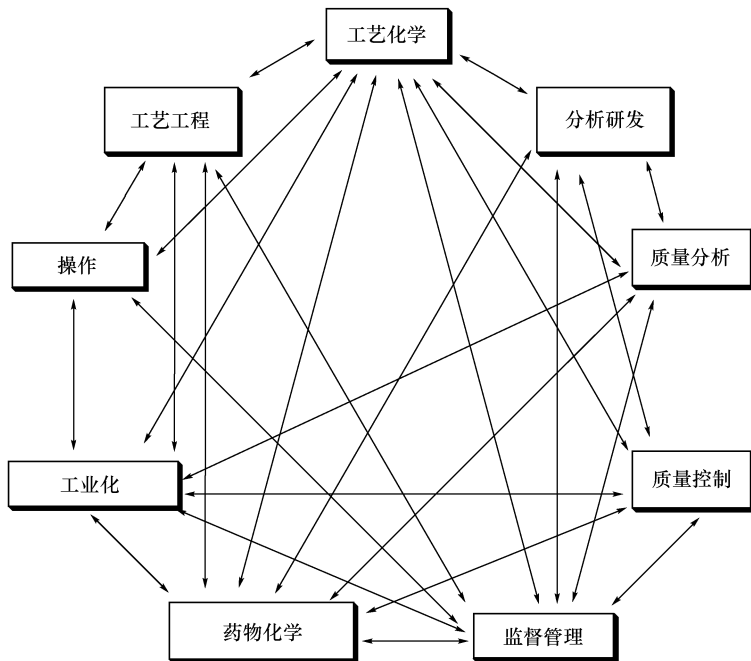
燥剂或分子筛进行干燥。

在开发的末期，工艺化学家必须对工艺有细致深入的了解。在早期的优化过程中就去除不必要的步骤。例如，工艺化学家知道什么时候没有必要进行二次萃取，也知道哪个阶段物料在设备里多停留一段时间不会对质量和产量产生影响。

尽量简单的工艺过程和尽可能详细的工艺说明，在工艺技术转让过程中是很重要的。当工艺在工厂初试成功后，并且主要负责的化学家和工程师不在现场时，那些连研发者都意想不到的突发情况就成为该工艺的关注点。一个简单的工艺可以减少意外事故发生的机会，保证生产的稳定性。

III 团队合作的重要性

为了在工厂高效生产大量原料药和其他成分，工艺化学家一定会接触许多不同学科、不同水平的人。图 1.2 显示部分互动过程。交流和帮助是双向的，良好的团队合作至关重要，没有一个人可以预见和解决所有问题。为了制定实用且低成本的工艺，化学家往往向工程师和原料药放大反应的负责人^[16]进行咨询。一线的操作工人绝不只是“一双手”，他们的意见也是非常宝贵的，因为常常只有他们真正清楚所有操作的细节。操作工人也可以为工艺的实施提供实际可行的方法，特别是使用他们熟悉的设备。工艺化学家还应该向分析化学家解释工艺过程，以便筛选出预期的可能出现的杂质的分析方法。分析和质量控制部门的分析化学家常常会发现新的杂质，这些发现可能导致工艺的改变。其他互动关系可以参看图 1.2。



部门	主要职责
工艺化学	启动开发化工工艺
工艺工程	确定放大反应需要考虑的实际情况
工序	进行放大试验，并制备大量的材料
生产	生产原料药
药物化学	将原料药制成成品药
监督管理	与 FDA 和其他权威沟通
质量控制	确保用于人体的药物产品的质量稳定性
质量分析	确保高品质的材料用于制备原料药及关键中间体
分析研发	严格分析工艺化学、工艺工程，以及其他业务部门制作的材料

图 1.2 工艺放大过程中的部门互动关系图

IV 确定操作在放大反应上的可行性

选择放大反应的反应釜时，大多数都要考虑对不同工艺的操作灵活性。尤其是中试车间和多功能车间更是这样。如图 1.3 就是一个化工标准反应釜。

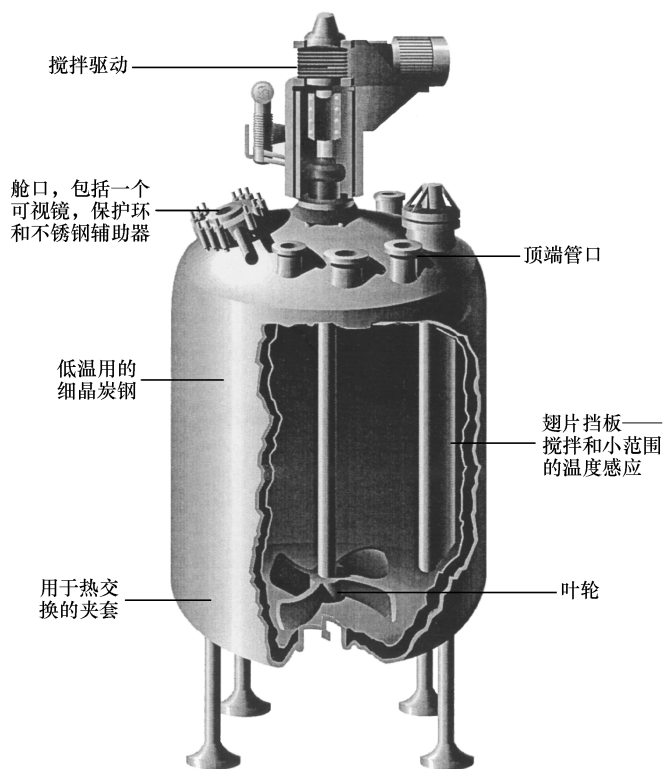


图 1.3 放大反应中的标准化工反应釜
(图片获法德尔公司的使用许可)

图 1.3 揭示了放大反应中的几个重要特征。反应釜的内部情况是通过加料口上的视镜来观察的。如果反应液上方有烟雾生成，例如氨气和氯化氢混合，通过视镜就无法观察到反应釜内部情况。但一般监控工艺终点是用仪器检测而不是用视觉观察。在生产期间，对反应釜内的人工操作仅限于通过加料口进行，导致进行釜内操作相当麻烦，尤其是对距离加料口最远的容器底部进行操作的时候。所以需借助于搅拌器，搅拌器（叶轮）与反应釜底部有一定距离（而不是像搅拌子卧在底部），其半径和容器内部半径比例是 $(0.4 \sim 0.5) : 1.0$ ，最低搅拌量大约是反应釜额定容积的 10%。最高釜容积通常是反应釜额定容积的 90% ~ 105%，具体取决于釜内搅拌和发泡的情况。液体可以通过反应釜圆顶上的喷嘴或加料口加入反应釜。垂直隔板可以减少涡旋，使得加入的物料在搅拌时分布得更均匀。隔板也可以为添加管线和诸如热电偶等监测设备提供底座。反应釜的不可动性，体积和其他物理因素限定了可以用于放大反应中的操作。

放大反应中的某些操作比在实验室里能够更容易、更可靠地进行；而其他操作则很难实现。这里，“放大反应”中的反应是指在 50L 或以上固定反应釜里进行的，并且只能通过一个相对于实验室玻璃器皿大小同比例放大的加料口操作的反应（在 22L 甚至 50L 玻璃釜里运行的反应往往与克级规模反应具有类似的操作）。表 1.4 比较了一个工艺在实验室和工业规模上操作的异同。必须强调的是，任何放大反应的操作都可以通过购置适当控制设备在实验室进行模拟。同样，任何实验室开发的项目都可以通过购买适当的设备进行大规模生产。然而，为了把工艺快速应用于实际生产，工艺化学家通常是通过修改工艺，使现有的设备得以充分利用。

提示：假设有足够的时间和资金，在实验室中使用的任何操作都可用于放大反应。

表 1.4 实验室中和放大反应的操作对比

操作	在实验室中		放大反应 ^a	
	常用	容易产生效果	常用	容易产生效果 ^b
旋转蒸发	X	X		
浓缩干燥	X	X		
研磨	X	X		
使用易燃的溶剂（例如，乙醚、戊烷）	X	X		
转移	X	X		
虹吸	X	X		X
柱层析纯化	X	X		X
固体干燥剂干燥（如 Na_2SO_4 、 MgSO_4 ）	X	X		X
共沸干燥		X	X	X
危险试剂的滴加（例如， $n\text{BuLi}$ 、 CH_3I ）	X	X	X	X
持续滴加		X	X	X
保持低温	X	X		X
加热/冷却的良好控制	X	X	X	X
保持 pH	X	X	X	X

续表

操作	在实验室中		放大反应 ^a	
	常用	容易产生效果	常用	容易产生效果 ^b
有效混合非均相体系	X	X	X	X
管式流动反应器				X
快速淬灭/转移	X	X		X
蒸馏	X	X	X	X
通过蒸馏进行溶剂转换		X	X	X
重打浆		X	X	X
活性炭处理	X	X		X
减压过滤	X	X	X	X
离心过滤			X	X
喷雾干燥				X
托盘烘干	X	X	X	X
冷冻干燥			X	X

^a “放大反应”要根据适合反应的反应釜的大小而定，一般为 50L 或者更大的容积。

^b 许多放大反应在合适的反应仪器中很容易产生效果。

IV. A 旋转蒸发

在放大反应中浓缩大量的溶液或干燥固体需要相当长的时间，并且效率不高。虽然可以购买用来旋蒸的 100L 的烧瓶，但半满的 22L 圆底烧瓶是大多数人不需仪器的额外处理就可以方便和安全操作的极限。在大规模生产上没有和旋转蒸发器类似的设备。大多数浓缩在反应釜里搅拌进行。

IV. B 浓缩至干

随着残余固体或粘稠液体逐渐浓缩至干，搅拌变得困难，特别是在不动的反应釜里。由于大型设备的表面积与体积的比值比实验室类似设备小得多，传热、蒸馏需要更长的时间，可能会由于加热时间的延长而发生分解反应，特别是在受热不均的情况下。由于加料口的大小有限，完全取出反应釜里剩余固体和粘性液体是很困难的。在不完全浓缩（保留部分溶剂）的情况下，液体里的残留溶剂可以用专门的蒸馏器除去，例如薄膜蒸发器，液体流过加热的区域而使溶剂迅速蒸发。只有很少情况下萃取溶液需要浓缩至全干。

IV. C 研磨过程

把残留物和溶剂进行物理混合，或进行研磨是进行纯化的一种老方法。通常残留物是一种粘性油状物或固体，在研钵手工完成这种物理混合，而如果残留物不易分散在溶剂中，在放大反应中进行研磨是很难的。重结晶和固体打浆则是有效的替代办法（第 11 章）。

IV. D 易燃溶剂

考虑到操作的安全性，在放大反应中使用易燃溶剂需要相当周全的预防措施。设备必须接地，以防止静电放电而导致火灾。必须用惰性气体吹扫设备的顶部空间，以防止积累挥发溶剂。人员活动和操作的区域必须进行监测，以避免接触危险溶剂和暴露其中。这种广泛的预防措施往往限制或延时使用戊烷和乙醚等危险溶剂。可替代溶剂包括庚烷和甲基叔丁基醚（MTBE）（第4章）。

IV. E 倾析和虹吸

重型设备或固定设备中的上层清液不能被倾倒出来。虹吸是一个更好的选择。通过虹吸移除上层清液在放大反应中往往难以控制，因为随着液面接近悬浮固体的上方，控制软管的位置就变得困难。虹吸往往更容易在圆锥形或直长的反应釜里进行，可是这类反应釜在放大反应中并不常用。如果一个工艺会在一个专用的设备上反复运行，最好能够投入时间好好研究如何能够使虹吸达到最好的效果。

IV. F 柱色谱分离纯化

考虑到装柱、吸附粗品（上样）、大量的溶剂洗脱、再到浓缩溶液进一步处理所花费的大量时间，柱层析需要耗费大量的劳动。在放大反应中，时间和资源主要用在开发实用的方法、回收溶剂和改变固相上。柱层析纯化所带来的困难，常常促使工艺化学家在放大反应中设计路线对可结晶中间体进行重结晶以提高纯度。因此只有在其他纯化方法效率极低的情况下，才会在放大反应中使用柱层析纯化。柱层析得到的产品产量低，但是产品的附加值高，它们通常用非常低的剂量就可以测出生物活性。柱层析分离纯化在放大反应中的注意事项将在第11章进行讨论。

IV. G 固体干燥剂干燥

如前所述，用硫酸钠、硫酸镁或分子筛干燥的操作在放大反应中很少使用，优先选用的是共沸除水。只有在溶质是受热不稳定的情况下，或因为操作时间和成本等其他因素排除了共沸除水的可能性，分子筛固定床的干燥方法才有可能使用。

IV. H 采用共沸法干燥溶液

不同极性的溶剂在加热蒸馏时往往形成最低恒沸混合物。该操作可用于除去溶解或悬浮在某些溶剂或溶液里水分。关于共沸除水的详细信息可参见第4章。

IV. I 危险试剂的加料

在有通风柜（橱）控制的情况下，是能够相对容易的保证有毒试剂的安全使用，但在放大反应上使用这种原料则必须经过深思熟虑。不过一旦合适的条件在放大反应中被确定，那么完成这种反应通常是比较容易和安全的。例如，辛伐他汀的生产就用到挥发性的、具有神经毒性的 CH_3I 来进行烷基化反应（图 1.4）^[17]。这个试剂通过惰性的、

无泄漏的永久性连接管加入到反应釜中。为了保护操作工、工厂和社区的安全，还必须要对操作条件进行彻底的评估。

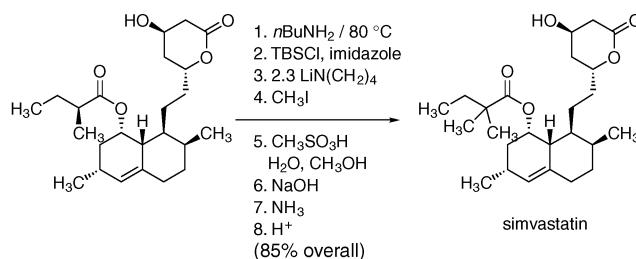


图 1.4 用碘甲烷生产辛伐他汀

IV. J 延长加料时间

在大多数的学术研究中，除了大环内酯化反应中高稀释的条件对反应有利外，很少会延长加料时间。注射器泵通常用于实验室，而在工艺化学实验室使用这种设备也是一个明智的选择。在放大反应中，为了保证理想的反应速度、温度或催化剂与底物的比例，要求 30 分钟至 3 小时或更长加料时间的工艺很常见。在放大反应上，加料速率很容易用计量泵或计量阀来控制。

IV. K 低温的保持

“低温”是指温度约 $-50\text{ }^\circ\text{C}$ 或更低。在实验室，把反应容器沉浸在干冰-溶剂浴中很容易将反应冷却。对于时间较长的低温反应，或者是需要密切控制温度的反应，反应容器可以通过循环冷却浴来冷却。如果冷却液不能将反应釜冷却到所需的温度，可以通过把某个溶剂和干冰混合起来，然后用溶剂泵向反应器夹套中泵入冷却液来建立一个简单的冷却系统。直接注入液氮到反应中也是一种可行的选择。要在 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 范围内有效运作，金属反应釜是最优选择；而常用的玻璃钢反应釜导热性能相对较差，而且由于玻璃和金属不同的热收缩系数，玻璃衬里在低温时容易出现裂缝。

提示：确定昂贵的金属反应釜不被反应混合物腐蚀是非常重要的！

IV. L 加热和冷却的精确控制

一旦大型反应釜和其中的溶液达到了预期的温度范围，保持反应温度就相对容易了。但是，如果反应是适度放热的，由于大型反应釜较小的表面积-体积比（见第 13 章），散热需要更多的时间，并且为了保持所需的温度范围，加料也可能需要更长的时间。对于在放大反应中重复进行的反应，安装一些设备监控温度和关键成分的加料过程，能够简化操作。而在放大反应的结晶过程中，将加热和冷却精确控制在 $2\text{ }^\circ\text{C}$ 的范围内，有时是保证可重复性的必要条件。

IV. M 保持恒定的 pH

在实验室和放大反应中，反应的酸碱度很容易用 pH 稳态仪来控制，即 pH 计配合