

# 如何创立一个新的化学研究领域?

唐宇

中国科学院上海有机化学研究所 生命过程小分子调控全国重点实验室

Email: tangyu@sioac.ac.cn

## 摘要

如何创立一个新的化学研究领域?是值得化学家们认真思考的一个重要问题。本文主要介绍了作者在研究生阶段对化学发展史以及自身研究经历的总结与思考,其所聚焦的中心问题是如何扩展新的化学领域。这一问题的答案来自于对已有化学领域形成的基本过程及其发展过程中的限制性因素的分析。分析切入点是化学研究过程中的三个基本要素及其相互关系。这三个基本要素是化学过程、化学研究工具以及化学信息。化学研究的基本过程就是采用适当的化学研究工具研究化学过程,获取其中的一部分化学信息,并在此基础上形成化学理念。化学理念有两种形成途径:一种是对已知化学信息的分析归纳抽象;另一种则是由“化学设想”经过实践验证形成。化学理念的形成是一个化学领域发展的起点。化学领域的发展则是围绕该理念不断积累相应化学信息的过程。化学领域发展的限制性因素主要在于认识与工具两个层面。认识层面包含了相关化学信息的积累程度、关键化学信息的获取及对领域价值的认识三个方面;工具层面则主要包含化学研究工具的开发及化学研究模式的形成两个方面。在这一分析基础上,作者认为拓展新化学领域的突破方向在于以新化学研究目标为导向的新化学研究工具开发。具体包括以新化学信息为导向和以新化学研究模式为导向两种途径。这两种途径的具体实施方案也已结合文献中的经典实例及作者的研究经历作了详细介绍。

## 关键词

化学研究领域;化学过程;化学研究工具;化学研究对象;化学信息;化学理念

时间已经到了 21 世纪上半叶,化学研究也正处于一个蓬勃发展的新阶段。经典化学领域如糖化学,天然产物合成,有机合成方法学等由于研究方法的不断完善及不同领域间的相互促进而得到快速发展;引人瞩目的新方向如点击化学、金催化、碳氢键活化、光氧化还原催化、过渡金属催化的有机氟化等层出不穷,并迅速发展,逐渐形成新的化学领域;与此同时,新的研究技术如流动化学技术、高通量筛选技术、原位红外技术等也不断出现,对化学研究的发展起到了显著的推动作用,催生了更多的新化学领域。在这一背景下,如何选择适合自己的研究方向,充分发挥自己的研究特长,做出具有一定特色的化学成果,成了每一个化



图 1 化学研究过程中的三个基本要素及其关系

如图 1 所示，化学研究的基本过程是：选定研究对象——通常是一个化学过程，采用适当的化学研究工具对其进行研究，获取其中的一部分化学信息；整合（全部研究工具）所得信息，形成“研究所得信息集合”。

这一研究过程包含了三个基本要素：化学过程、化学研究工具以及化学信息。化学过程是研究对象，其中包含着关于该过程的全部化学信息。化学信息，泛指化学过程中的一切化学方面的信息，如产物分布、反应速率、反应能量变化、反应中间体以及化学键的断裂-形成历程等。化学研究过程的基本目的，就是从研究对象中获取化学信息。这一目的是通过化学研究工具实现的。化学研究工具，是指能够从研究对象中获取化学信息的一套完整的研究程序，包括研究方法、实验技术、数据处理和结果分析两个部分。每一套研究工具都有其结构特点、研究功能和适用范围。对于一个化学过程，一套工具只能得到其中一部分化学信息；同一信息，也可能经由不同的研究工具得到；对每套研究工具所获得的信息进行整合，就得到了研究所得信息集合。这样，就完成了一次研究过程的化学信息收集。

以上即为一次化学研究的基本过程。对于同一化学研究对象，可在不同阶段采用不同的研究工具进行多次研究，分别形成相应的信息集合。对所有集合中的化学信息进行整合，就得到了关于一个化学过程的已知化学信息集合，该集合代表我们对一个化学过程的认知程度；相应地，尚未通过研究获得的那部分化学信息则构成了未知化学信息集合；这两个集合呈互补关系，如图 2 所示。

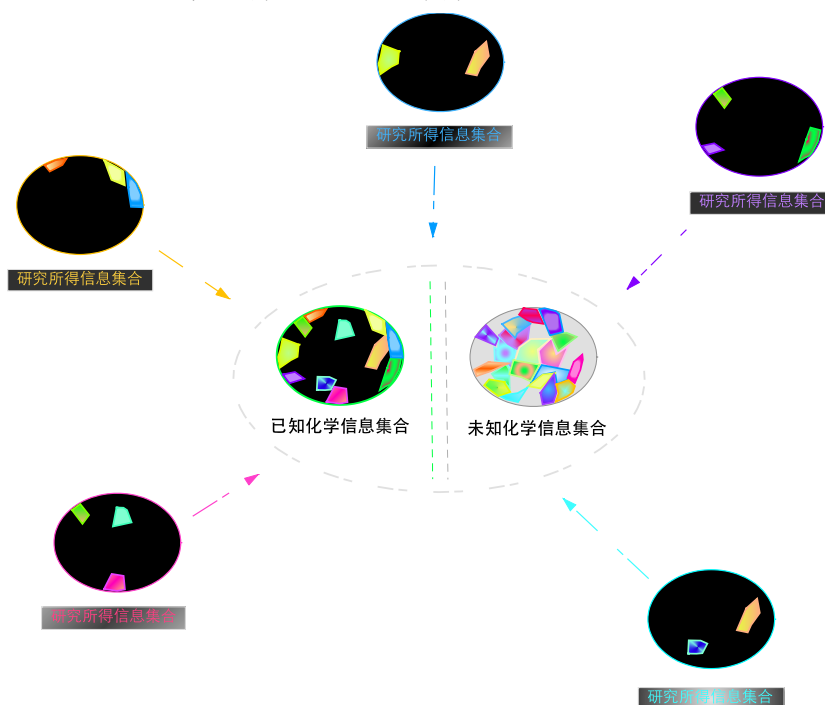


图 2 “已知化学信息集合”与“未知化学信息集合”的形成过程及其互补关系

在大量化学过程的已知化学信息集合的基础上，将逐渐产生“化学理念”。这里的化学理念，指的是化学信息中所蕴含的具有一定本质特征和普适意义的化学方面的基本概念，例如催化、化学平衡、反应能、化学作用力等。图3显示了化学过程、化学信息及化学理念之间的基本关系。

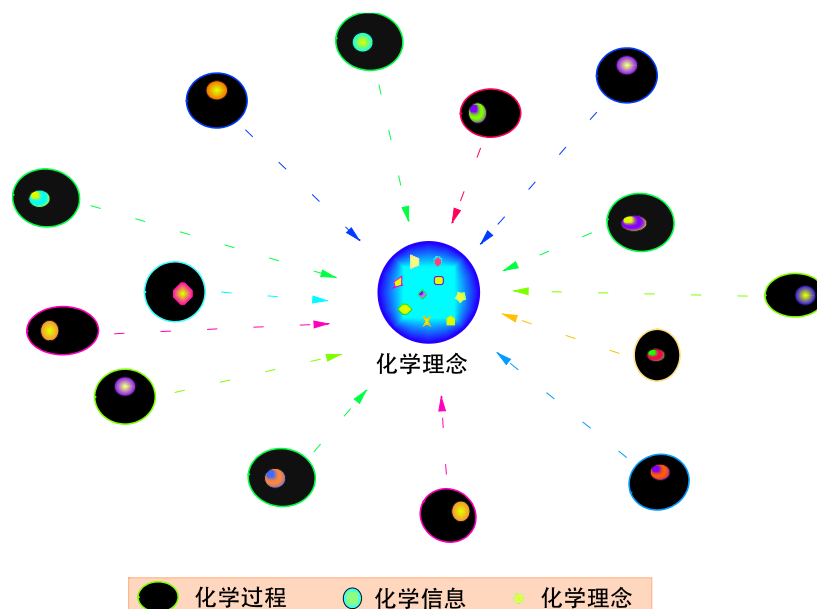


图3 化学过程、化学信息以及化学理念之间的基本关系

化学理念的形成包含了两种途径：一种途径是对大量化学过程的已知化学信息集合进行分析归纳，总结其中所共有的“基本特征”，抽象形成“化学理念”。这一途径在化学发展史中得到了充分体现，物理化学创始人之一——德国化学家 Ostwald 的著作《关于催化》(On Catalysis)中所介绍的“催化”理念的形成过程就是一个很好的例子，这里作一个详细介绍。催化现象在自然界广泛存在，并且很早就为人类所利用，早期的催化反应的一个典型实例是利用淀粉与酸共沸制备糊精和糖，该反应在19世纪初即已实现大规模工业化。化学家们在研究该反应时发现，酸虽是反应所必须的，但其数量在反应中却始终保持不变；此外，麦芽提取物也可以促进反应的进行。但这些化学信息中所蕴含的“基本理念”却在很长一段时期内都未被化学家明确意识到。瑞典化学家 Berzelius 在详细研究另一个已知化学过程——硫酸存在下由醇制备醚的反应时，也发现在该过程中酸并未消耗。他意识到这些实验现象（化学信息）的背后似乎包含着一些共同的“基本特征”，于是整合了全部的相关化学信息，包括：淀粉与酸共沸制备糊精和糖；淀粉在麦芽提取物存在下分解为糊精和糖；过氧化氢在铂、二氧化锰等存在下分解为水和氧气；易燃气混合物在高度分散的铂粉存在下的氧化反应；醇在硫酸作用下生成醚。Berzelius 发现这些表面上看互不关联的化学过程存在一个共同特点：反应只有在加入一定的添加物以后才能发生，而添加物在反应过程中并未被

消耗。他引入“催化”(catalysis)这一概念来表述上述基本特征,将其中促进反应的添加剂命名为“催化剂”(catalyst),并使用“催化力”(catalytic force)来表示催化剂的“催化能力”。这些定义的提出,标志着“催化”这一理念的初步形成。这一经典实例清晰地显示了化学理念的一条基本形成途径:它来自于对大量相关化学过程的已知相关化学信息的分析归纳。

化学理念的另一种形成途径是先形成主观的“化学设想”,再通过有目标有方向地实践获得充分的相关化学信息支持,形成化学理念。化学理念与化学设想的主要区别在于前者建立在已知化学信息的基础之上,具有充分的可靠性与合理性;而后者则属于主观的研究构想,并无充分的化学信息作支撑。这条途径的一个经典的例子是“手性催化”理念的形成过程<sup>1</sup>:手性催化——采用人工设计的手性催化剂实现不对称反应——在最初只是一个化学设想,并未有相关化学信息作支持,1966年,日本名古屋大学的 Nozaki、Noyori 等研究者首次采用人工设计的手性催化剂实现了一个不对称环丙烷化反应,获得了 10%左右的 ee 值,这一反应结果证明了“手性催化”确实是可以实现的,使得这一“化学设想”真正转变成了“化学理念”。类似的“梦想成真”的例子还有很多,如近年的“碳氢键活化”、“光氧化还原催化”,以及一些“仿生理念”的形成过程。所有的这一类最初的“主观设想”,都只有在充分化学信息支持的基础上才能够真正成为化学理念。

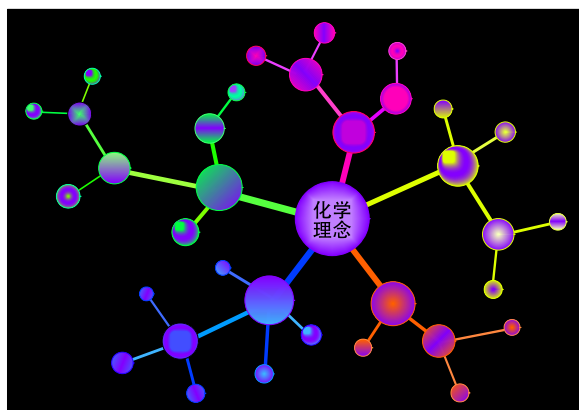


图 4 化学理念在发展过程中的多样化与具体化

在化学发展过程中,最初建立的一些基本的化学理念将逐渐与新的化学信息以及由此形成的新化学理念结合,形成更为多样和更为具体的化学理念,这一情形如图 4 所示。例如,“催化”这一基本理念在发展过程中逐渐与更多化学信息以及由之形成的新化学理念结合而形成了酶催化、固体酸催化、手性催化、金催化、纳米催化、有机小分子催化、光氧化还原催化等诸多具体理念,这些理念又将随着化学研究的发展而进一步具体化多样化形成更多的化学理念,这是化学发展的一个基本趋势。



化学理念的形成，是一个化学领域发展的起点。化学领域，在这里是指由所有包含同一化学理念的化学过程所组成的一个集合，这一理念则是该领域的“中心主题”，如图 5 所示。一个化学领域的实际范围，严格地说取决于该集合中的化学过程的数量及其在现实世界中的分布，是一个客观存在的信息，但该信息并不能在领域形成发展之初获得或是被准确预见，而是随着化学研究的发展而逐渐被认识到。我们在这里所讨论的化学领域的范围则只限于已经通过研究而认知到的那一部分，即当前的发展程度。

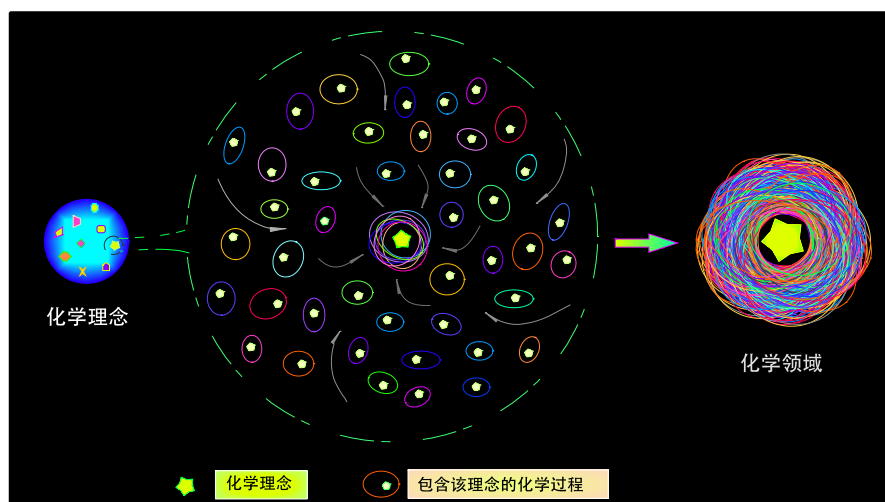


图 5 化学过程、化学理念与化学领域的关系以及化学领域形成发展的基本过程

化学领域的发展，实际上就是一个不断获取包含相应理念的化学信息，发现相应的化学过程，充实完善该领域的过程。一个化学领域在相应的化学理念形成之初实际上就已具备了扩展的基本条件，这是由于，化学理念来自于相应化学信息，而化学信息则是通过采用适当的研究工具对化学过程进行研究而获得的，化学理念的形成，意味着已经存在相应的化学信息作支持，而这进一步意味着相应的研究工具已经存在。理论上，采用这些工具，我们就有可能对更多的化学过程进行研究，获得更多包含该理念的化学信息，发现更多相应的化学过程，充实该领域。如此一来，我们似乎可以认为化学领域的发展其实就是一个化学理念形成以后简单“复制扩增”的过程。然而，研究化学发展史以后我们发现，情况并非如此简单，一个化学领域的发展存在着一些关键的“限制性因素”，值得我们仔细分析。

## 2 化学领域发展过程中的“限制性因素”分析

假如我们仔细研究一个化学领域的发展史——或者仅仅是结合自己的研究体会——就不难发现，化学领域的发展并不是一个“线性匀速”过程，而是经常伴随着“加速”或是“减速”的一个过程，这就涉及到了“发展限制因素”的问

题——哪些因素是化学领域发展的限制性因素呢？

答案还要根据前面的基本关系并结合诸多具体实例去寻找。从化学研究过程中的基本关系（图 1）以及化学领域形成发展的基本过程（图 5）中我们可以看到，化学信息是化学领域形成及发展的“物质基础”，化学领域的发展实质上就是一个围绕其“中心主题”不断积累化学信息的过程。化学领域发展的关键就在于“如何积累相关化学信息”，而发展的限制性因素也源自于此。据此分析，我认为化学领域发展的限制性因素主要包括“认识”与“工具”两个层面的内容，这里分别进行详细讨论。

## 2.1 认识层面

化学领域发展的限制性因素之一在于认识层面——即我们对该领域的“认识程度”，其中的认识对象包括化学信息——分为“相关化学信息”及“关键化学信息”，以及领域本身。该层面具体包含三方面的内容：1）“相关化学信息”的积累程度，2）“关键化学信息”的获取，3）对领域“价值”的认识。

### 1. “相关化学信息”的积累程度

“相关化学信息”在这里并非单指本领域内的化学信息，而是泛指与研究领域存在关联的所有化学信息。例如，对于“金催化的多重键（炔键、联烯或烯键）活化”这一领域而言，相关化学信息除包括已研究的该类化学过程中的化学信息以外，还包括了金催化剂方面的、其它催化剂参与的多重键活化方面的以及具有化学（结构、机理等）关联性的其它化学过程方面的化学信息。对于一个化学领域的发展而言，相关化学信息积累得越充分，发展空间就越大，发展机会就越多，就越有利于使一个化学领域向着更广更深的层面扩展；反之，相关化学信息的匮乏将给研究带来极大不便，使该领域的发展变得困难重重，这种情形在化学发展的早期尤为普遍，有机化学早期的探索者之一、有机合成化学的创始人德国化学家 Wöhler 的著名比喻“有机化学看来像是一个原始的热带丛林，充满着最诱人的东西；也像是一个可怕的无穷无尽的丛林，看来似乎无路可走，因而使人不敢入内。”就十分形象地展现了相关化学信息严重匮乏情况下研究者所面临的困境。这里以我在金催化多重键活化方面的一些研究经历为例来具体展示相关化学信息的积累程度对于化学领域发展的影响。

在含金络合物的催化下，含有多重键（如炔键、联烯或烯键等）的有机分子可以发生活化，接受亲核试剂进攻或是发生分子重排生成一系列结构新颖的产物，最常用的催化剂是膦配体或氮杂卡宾配体配位的一价金络合物，一个典型实例如图 6 所示。我在研究生初期曾进行过这方面的研究，考虑到 N,O 配体配位的含金络合物在该领域的应用较少，我希望探索该类金络合物的催化性能，如能取得

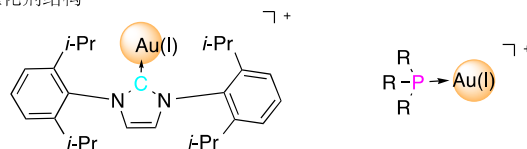
进展, 将为该领域增加新的催化剂选项, 同时也可能发现新的反应类型, 进一步扩展该领域 (图 7)。



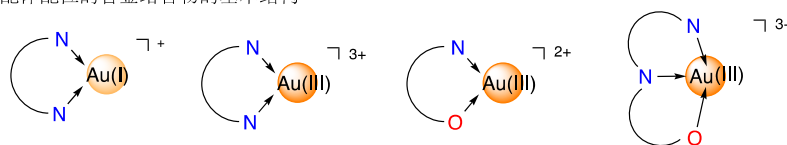
图6 金催化炔键活化反应的一个典型实例 ( J.H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1415-1418)

这项研究需要的一些“相关化学信息”是 N,O-配位的含金络合物的结构、化学反应性以及制备方法。文献检索后我发现该类信息十分有限, 这意味着想要进行上述研究, 需要首先合成一系列 N,O-配位的含金络合物, 对其进行结构表征及化学性质研究, 在此基础上才能进一步探索它们的催化性能。于是我首先合成了一系列的 N,O-配体, 并尝试制备相应的含金络合物。然而该类络合物的合成表征工作却很不顺利, 产物难以被分离鉴定, 这使得我不得不暂时放弃了这方面的研究。

目前常用的金催化剂结构



N,O-配体配位的含金络合物的基本结构



一些N,O-配体的结构

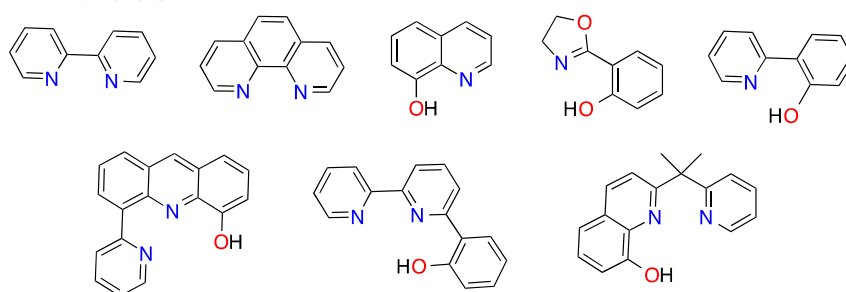


图 7 均相金催化领域的一个探索方向——N,O 配体配位的含金络合物的催化性能探索

从这一经历中我意识到了“相关化学信息”的积累程度对于化学领域发展的



重要影响——很多化学领域的发展事实上都离不开相关领域的化学信息的充分积累。具体到这一例子而言，N,O-配位的含金络合物的基础研究进展对其应用领域的发展有着重要的影响。

另一方面，丰富的“相关化学信息”将为一个化学领域带来更大的发展空间和更多的发展机会，这里仍以我在均相金催化领域的一个研究经历来说明。

在对均相金催化领域有了充分了解以后，我开始尝试发展新的金催化反应。在查阅资料的过程中，我注意到一个经典有机反应——Overman 重排反应可以在一些金属离子如  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  的催化下进行，联系到金催化反应的基本特点——活化多重键引发反应——以及金正离子的一些基本化学信息，设想金正离子也可作为该反应的催化剂，于是考虑进行该项研究。文献检索以后我意外发现该反应已经在 2011 年由香港大学的 Yang 小组报道<sup>2</sup>（图 8），这一研究结果证实了上述设想的合理性。

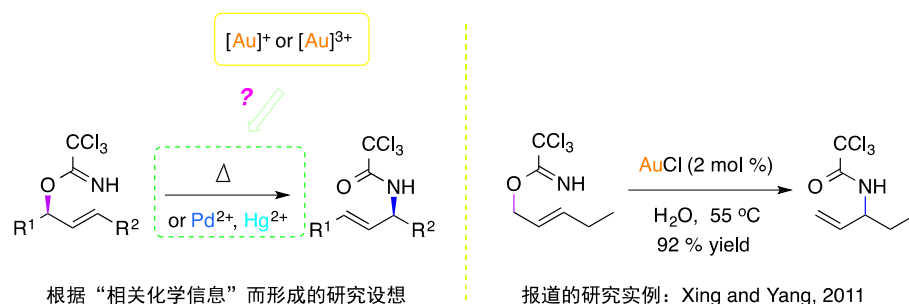


图 8 “相关化学信息”的充分积累对化学领域发展起到促进作用的一个实例——金催化 Overman 重排反应的研究

考察这一“合理设想”的来源，我们不难发现其中包含了很多“相关化学信息”：均相金催化的基本机理、已知的反应类型及底物范围、金正离子的基本化学信息、Overman 重排的基本特点，反应机理及已知催化剂的结构等，缺少了这些信息的支持，就很难形成这一合理设想，也就不太可能取得相应的研究进展（作者的成功也的确是在参考了很多相关信息的基础上取得的）。

类似情形也许每个化学研究者都曾经遇到过。事实上，大多数研究进展正是在参考了大量“相关化学信息”的基础上经过合理构思和有方向地实践而取得的。可以说，相关化学信息为一个化学领域的发展提供了必要物质基础。

## 2. “关键化学信息”的获取

“关键化学信息”指的是对一个化学领域的发展有着至关重要作用的化学信息。考察化学发展史我们常会发现，在一个领域形成初期其发展往往十分缓慢，而经过某一时间点后则变得突飞猛进。假如对这一类现象进行仔细分析我们就会发现，很多情况下这与“关键化学信息”的获取有着密切的关系。为了对上述内

容有更加直观的认识，我们首先以均相金催化领域的发展为例来详细说明。

均相金催化领域的“中心主题”是均相（通常为溶液状态）条件下含金络合物催化的化学转化，其中发展最为充分的方向是金催化多重键活化——含有多重键如炔键、联烯键、烯键或芳环等的有机分子在金催化剂作用下发生多重键活化，接受分子内或分子间亲核基团的进攻或是发生分子内重排，以高产率和高选择性得到结构新颖的产物。

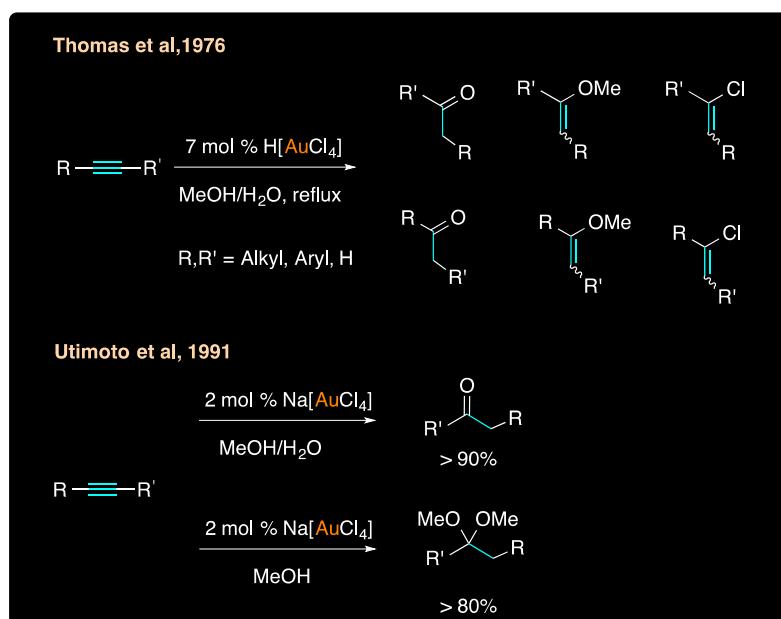


图9 均相金催化领域形成过程中的一些代表性工作

这方面的研究早在上世纪 70 年代就已开始。1976 年，英国约克大学的 Thomas 小组报道炔烃可在氯金酸作用下发生活化，接受体系中的亲核试剂如水、醇、氯离子等的进攻，生成一系列相应产物，如图 9 所示<sup>3</sup>。这是首例包含“金催化的多重键活化”的化学过程<sup>4</sup>。然而，作者当时并未正确认识该过程的机理，误认为反应是一个当量氧化反应，氯金酸是氧化剂而非催化剂。由于含金化合物的高价格以及反应产物的复杂性（这降低了该反应在合成方面的应用价值），这一认识误区阻碍了对该类反应的进一步探索。此后十多年，这方面的研究没有取得进展。1987-1991 年，日本京都大学的 Utimoto 小组对该类反应作了进一步研究，通过一系列实例证实这其实是一类金催化过程，仔细控制条件即可以较低金催化剂用量和较高产率得到单一的水合产物<sup>5</sup>。这些研究标志着“金催化的多重键活化”乃至“均相金催化”这一领域的形成。

最初几年间，该领域的发展十分缓慢，相关研究报道很少，也没有引起化学界的广泛关注。这主要是由于上述已报道金催化过程所涉及的有机转化均属已知反应，完全可以通过更经典的反应条件如  $Hg^{2+}$  催化来实现，相比之下，金催化体

系的催化效率较低、成本较高、缺乏足够的新颖性和实用性——“研究价值”尚未得到充分体现，因而未能激起化学家们足够的研究热情。

1998-2000 年，对该领域发展起着至关重要作用的一些“关键化学信息”先后被报道：德国 BASF 公司的 Teles 等人于 1998 年报道了膦配体配位的金（I）离子——一类在金化学领域十分常见并被充分研究的金络合物结构——可以极高效地催化碳-碳叁键的活化，催化剂用量低至 0.001 mol%<sup>6</sup>；德国法兰克福大学的 Hashmi 研究小组（现在斯图加特大学）则在 2000 年报道了通过金催化可以高效实现一些全新类型的碳-碳键形成反应，得到与其它催化剂如  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^{+}$  等完全不同的反应结果，如图 10 所示<sup>7</sup>。

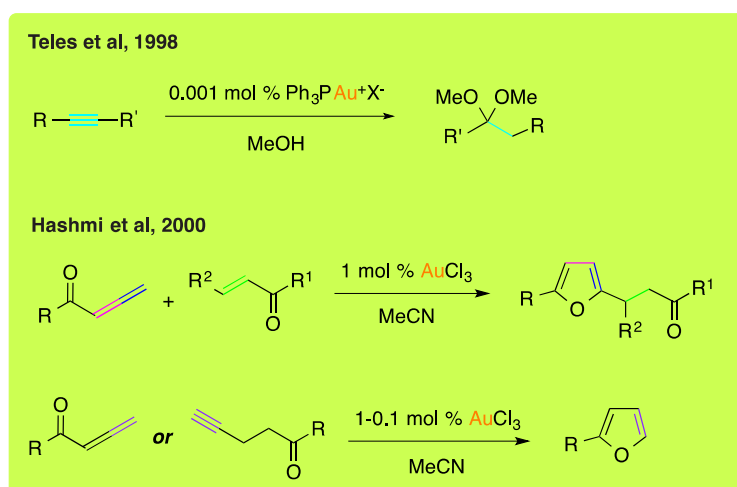


图 10 均相金催化领域发展过程中的一些“关键化学信息”

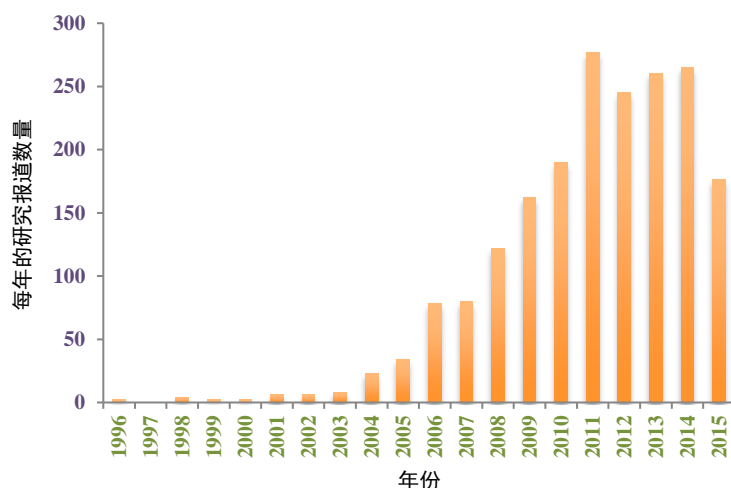


图 11 均相金催化领域在 1996 年至 2015 年 8 月的研究报道数量随时间变化图

这些“关键化学信息”为均相金催化领域的进一步发展奠定了基础，并迅速

受到诸多化学家的关注。此后的几年间，该领域的研究报道数量迅速增加，由 1996-2000 年的每年 0-4 篇增加到 2006 年的 80 多篇，并于 2011 年突破 270 篇，此后维持在每年 260 篇左右（如图 11 所示）。截至 2015 年 8 月，该领域的累计研究报道数已接近 2000 篇，成为近年来广受瞩目并取得蓬勃发展的化学领域之一。

以上所讨论的“关键化学信息”这一概念，是根据其在化学发展过程中的所“外在”表现出来的贡献情况而做出的一个历史层面的定义，更为实用的一个定义方法，则是根据其“内在本质特征”来定义。在化学研究中，能够率先准确判断出一项化学信息的“价值”，及时发现“关键化学信息”，才能够在研究中占得先机。然而在现实研究过程中，我们所面临的化学信息极多，新化学信息又层出不穷，如何准确判断一项新化学信息的价值，就成了一个极为关键的问题。这时就有必要认真考虑“关键化学信息”的内在评判标准——具备什么特征的化学信息属于“关键化学信息”呢？

根据前面的讨论我们可以认为，“关键化学信息”是包含能够促进一个领域发展的要素（内在层面）并且为随后的实际发展过程所充分证实（外在层面）的那一类化学信息。那么这一类“促进发展的要素”具体包括哪些内容呢？我们首先以前面介绍的两项关键化学信息为例作一个详细分析。

在均相金催化领域形成之初的 10 年间（1991-2000 年），相关的研究工具已经完善，相关的金化学信息也已充分积累——这意味着该领域的基本发展条件已经具备，但为什么却没有得到实际的发展呢？假如我们站在一个当时的化学研究者的角度（这需要结合我们自己的切身研究体会）就不难明白其中的答案：已报道金催化过程的催化效率较低，成本较高，缺乏潜在的实用性；反应类型有限且都属已知转化，缺乏足够的新颖性；投身到这样一个前景尚不明朗的领域是一项风险较高而预期收获却未知的“冒险行为”——该领域缺乏足够的吸引力。在这种情况下，就需要一些能够充分展示该领域的潜在研究价值并提供切实可行的一些探索路径的化学信息，去“激活”化学家们对该领域的探索热情。

Teles 以及 Hashmi 等人所报道的两项发现充分满足了上述基本要求：Teles 等人的发现首次证明了金催化反应可以十分高效，而催化剂竟是在金化学领域十分常见并已被充分研究的化合物，充分展示了金催化反应的潜在实用性，并提供了一类值得充分研究的高效金催化剂结构（很多目前最常用的金催化剂的确是在该发现的基础上优化得到的）；Hashmi 等人的报道则首次展示了金催化的独特优势——通过该过程可以将一些常见有机分子转变为新结构的产物，而这些转化又难以通过其它已知的催化途径实现，这就为发现更多全新类型的催化反应提供了一条现实可行的探索途径。

通过对这两个实例的具体分析，我们发现，“促进发展的要素”至少包括：充分的实用性——能够展现领域的研究价值；一定原创性——能够突破认识局限；充分的启发性——能够带来更多研究机会。

按照这一思考分析方法，我们还可以对更多实例进行分析，从而总结出更全面的“关键化学信息”的内在基本特征。图 12 列出我个人的一些总结。从前面的实例分析中我们也已经看到，“关键化学信息”并不一定具备全部这些基本特征——事实上，只要一项化学信息具备其中一条以上的基本特征，就有可能对该领域的发展产生重要影响，也就可以被称为“关键化学信息”。

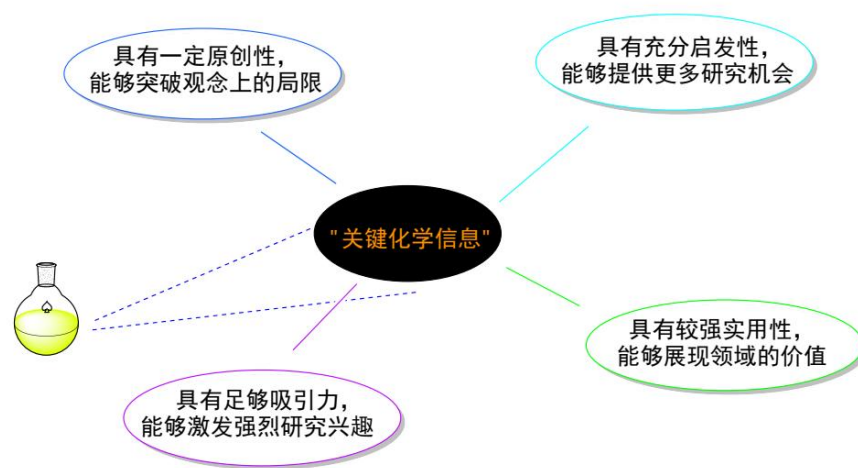


图 12 “关键化学信息”的内在基本特征

纵观化学发展史，“关键化学信息”的获取对一个化学领域发展起到重要推动作用例子比比皆是，这里仅列举其中一些较为著名的例子（以及这些“关键化学信息”所包含的主要内在基本特征）：1938 年聚四氟乙烯的发现显著推动了含氟材料领域的发展（实用性、原创性、吸引力、启发性）；1952 年二茂铁结构的发现极大促进了金属有机化学领域的发展（原创性、启发性、吸引力）；1953 年 Ziegler 催化剂的发现推动了高分子化学及配位催化领域的发展（原创性、实用性、吸引力、启发性）；1962 年首个稀有气体化合物六氟铂酸氙的成功制备开创了“稀有气体化学”这一崭新的化学领域（原创性、吸引力、启发性）；1985 年富勒烯的发现改变了人类对碳化学的认识，开创了“富勒烯化学”这一全新领域（原创性、吸引力）；2004 年石墨烯的成功制备则促进了相关材料领域的迅猛发展（原创性、吸引力、实用性、启发性）。

从这些实例中我们既明显感受到“关键化学信息”对一个化学领域发展的重要促进作用，同时也能更深刻地理解“关键化学信息”的几项内在基本特征。可以说，“关键化学信息”是一个化学领域发展过程中的“催化剂”，而其获取则是化学领域发展过程中一个十分重要的“限制性因素”。



### 3. 对领域“价值”的认识

一个化学领域的创立往往是少数化学家的努力,而该领域的发展则离不开众多化学研究者的参与。化学研究在很大程度上是一种“自由探索”的科学研究过程,众多化学研究者投身到一个研究领域的关键,就在于(从主观上)充分认识到这一领域的“价值”。“价值”是一个随着“化学价值观”不同而异的概念——从不同化学价值观下审视同一个化学研究领域,就可能形成不同的“价值认识”。

“化学价值观”因人而异,我们经常听到不同化学家对于同一化学研究工作的不同(有时甚至是截然相反的)评价,就充分显示了“化学价值观”的多样性。

化学价值观包含了多个层面的内容,由此形成的对一个领域的价值认识也相应地包括了多个方面。层面的分类方法可以有多种,图 13 所示的是我个人的一种分类方法,其中包括“科学”、“现实”以及“精神”三个层面。科学层面,是指一个化学领域的纯粹的科学内涵;现实层面,是指一个化学领域与现实世界——包括自然界以及人类社会的关联;精神层面,是指一个化学领域所带给人们的精神方面的感受,如兴趣、美感、启发性以及激情等,该层面的内容在很大程度上取决于科学及现实层面。相应地,由此形成的价值认识也包括了科学、现实以及精神等三个方面。一套化学价值观可以认为是这三层面的内容按照一定的比例“调和”而成,由此形成的对一个领域的价值认识也自然会有所不同。

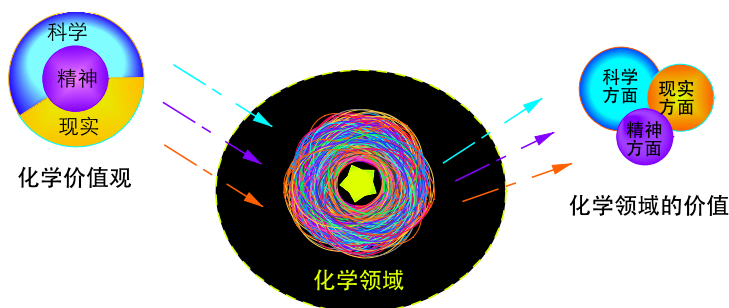


图 13 “化学价值观”与化学领域的“价值”之间的关系

“价值感”是一项化学研究的“驱动力”。在一个化学领域发展的不同阶段,人们对其价值的认识也有所不同,相应的研究力量的投入也不同。总的来说,在科学、现实以及精神层面具有较高“价值”的研究领域,会吸引更多化学家投身其中,相应地也会得到较快和较充分的发展。可以认为,对领域“价值”的认识是一个化学领域发展过程中的一个基本的“限制性发展因素”。

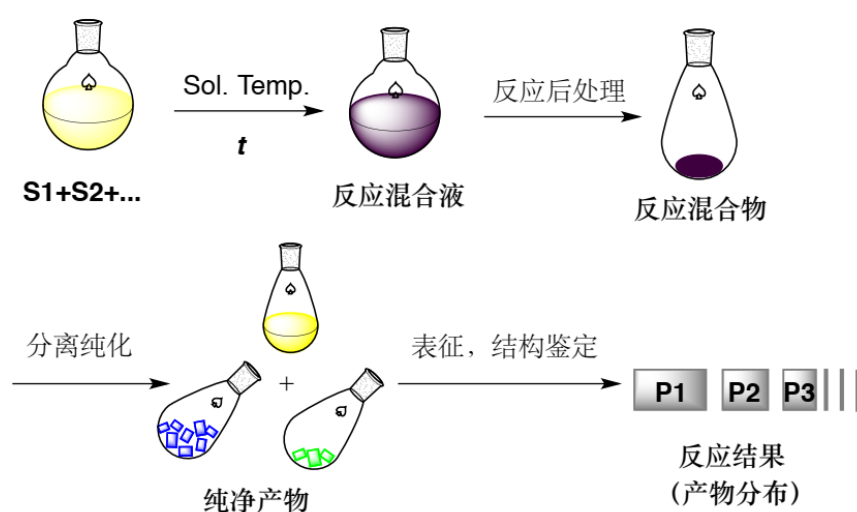
### 2.2 工具层面

化学信息是化学领域发展的物质基础,而它的取得离不开化学研究工具。工具,是化学领域发展过程中另一层面的限制因素。该层面主要包含两部分内容:

1) 化学研究工具的开发, 2) “化学研究模式”的形成。

## 1. 化学研究工具的开发

化学研究工具是化学研究过程中的一项基本要素,也是获取化学信息的基础条件。化学领域的发展实质上是一个化学信息不断积累的过程,而这也同时伴随着化学研究工具不断发展。能够更高效、更全面获取化学信息的新研究工具的出现,对于化学领域的发展有着广泛而巨大的促进作用。这里以有机合成领域的发展为例详细说明。



“产物分布”获取工具的基本组成: 分离-纯化-表征-结构鉴定-产率计算			
分离纯化方法		表征与结构鉴定方法	
● 1940s	● 2010s	● 1940s	● 2010s
● (衍生化-) 结晶		● (衍生化-) 熔点测定 (与标准样品对照)	● 红外光谱
● (衍生化-) 减压蒸馏		● 元素分析	● 质谱
● (衍生化-) 升华		● 旋光测定 (与标准样品对照)	● 核磁共振 (NMR)
● 拆分		● 根据化学性质推断	● X-射线单晶衍射
● 薄层层析 (TLC)		● 根据合成条件及反应机理推断	
● 柱层析		● 由不同方法合成后相互对照	
● 气相色谱 (GC)		● 从后续结果中反推	
● 高效液相色谱 (HPLC)			

图 14 20 世纪 40 年代及目前 (2015 年) 的“反应产物分布”信息获取工具的比较

有机合成领域的中心主题是开发有机化合物的制备方法。这一领域最重要的化学信息当属反应的“产物分布”——反应结束后体系中各组分的结构及产率。这一信息对了解反应结果及进一步的反应条件优化有着决定性的作用。该信息的获取有赖于相关的化学研究工具。在有机合成发展史上,研究工具的发展对于该

领域发展的促进作用显而易见且十分巨大。为了具体展示这一点，我们对有机合成领域在 20 世纪 40 年代和目前（2015 年）的“反应产物分布”信息获取工具作一个详细比较（图 14）。

20 世纪 40 年代有机合成领域的一项里程碑式的工作是有机合成大师——美国哈佛大学的 Woodward 教授等人 1944 年完成的天然抗疟药物奎宁的全合成<sup>8</sup>，该工作中采用的有机合成研究工具代表了当时的最高水平。我们对其进行了总结，并与目前的进行了对比，结果列于图 14 中。

从文献中的情况来看，大多数反应在当时缺乏有效的监测方法，无法确定何时完成（氢化以及伴随着气体或低沸点组分生成等明显特征的反应除外），因此，反应时间普遍较长——通常在 12 h 以上，以保证反应完全。随后对反应液进行简单的后处理，如萃取、减压除去溶剂等操作，得到反应混合物。对该混合物进行纯化尝试——通常为结晶、蒸馏或升华，以得到“纯净物”，如晶体、沸点恒定的馏分或是升华产物等，在此基础上对其进行表征和结构鉴定。这方面的研究工具也十分有限，最常用的是晶体熔点测定——可以根据该信息鉴定样品纯度并与标准已知样品进行比对来确定是否为同一化合物，以及元素分析——根据样品的 C、H、N 以及卤素等的含量来推断分子式。此外，也要充分借助其它的信息，如原料结构、合成条件、反应机理以及产物的化学性质等来辅助推断。对于推测得到的结构，常需要通过多种不同合成方法制备样品并进行相互比对（熔点及元素分析数据）来验证推测结构的正确性。当上述方法仍无法确证产物结构时（鉴于当时有限的研究工具，这种情况并不少见），则需要从后续反应结果反推来间接证实结构的正确性。上述这些过程都需要反复尝试才能完成。例如，为了从反应混合物中得到晶体，需要尝试尽可能多的结晶条件（不同的溶剂、温度及挥发方式等），并要将得到的所有不同的晶体都进行表征和结构鉴定，这是十分困难和耗时的。（根据我们的研究经验，从反应混合物中析出单一晶体往往是不易成功的）而一旦（足够幸运地）得到所需产物的标样并初步掌握其纯化方法之后，还要优化反应条件来获得较高的反应收率，这同样是一个需要反复尝试的过程，从文献报道情况看，绝大多数反应都重复了 10 次以上。

而在今天，上面提到的多数研究工具都已成为了历史。我们可以通过各种色谱技术如 TLC、柱层析、GC 及 HPLC 等对反应进行实时监测并对反应混合物进行高效分离纯化，得到其中的各纯净组分；在结构鉴定方面，通过质谱、NMR 并结合反应机理分析，我们就能够快速准确地得到多数产物的结构，而对于复杂和难以确证的结构，则可以通过培养单晶并进行 X-射线衍射来得到其晶体结构。上述这些工具的联用，更使得“产物分布”信息的获取变得快捷高效，成为有机合成研究者的一项常规的基础工作。

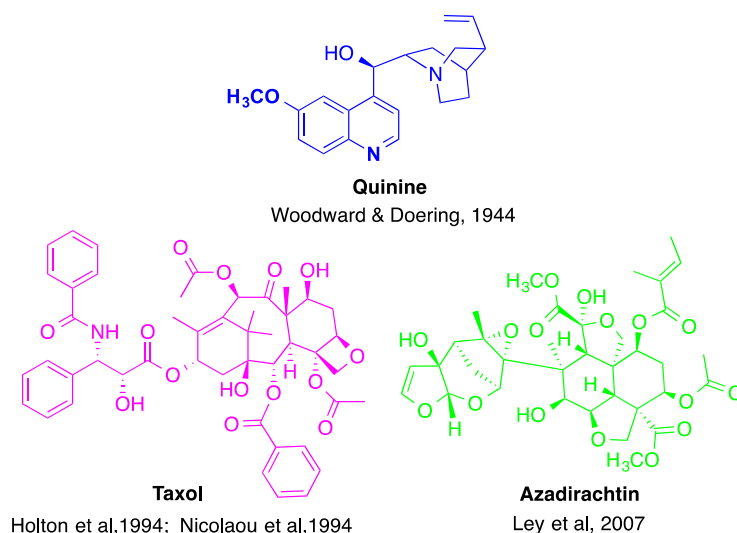


图 15 有机合成领域在不同发展阶段的一些代表性工作

伴随着研究工具不断发展,有机合成领域在最近的几十年间得到快速发展,新的合成方法层出不穷,有机合成化学家所能合成的分子的复杂程度也不断增加。图 15 列出了有机合成领域在不同发展阶段的一些代表性工作,从中我们可以明显感受到该领域所获得的巨大发展——1944 年,代表当时有机合成最高成就是奎宁(Quinine)合成,这一工作曾轰动世界;而 50 年后结构远较奎宁复杂的紫杉醇(Taxol)的合成则代表了有机合成的一个新高度;2007 年,历时 22 年艰苦努力才取得成功的印楝素(Azadirachtin)合成成为了有机合成领域的另一巅峰之作。这一系列重要成就的取得与研究工具的不断进步是密不可分的。

以上实例具体展示了化学研究工具的开发对于一个化学领域(有机合成领域)发展的重要促进作用。事实上,仔细考察化学发展史以后我们将会发现,大多数的化学领域的发展与突破都与全新化学研究工具的开发有着极为密切的关系,这里仅列出其中一小部分经典例子:光谱分析方法的开发(Bunsen & Kirchhoff, 1859 年,德国)带来了化学元素发现的新突破——一系列新元素如铯、铷、铊、铟、全部的稀有气体元素以及大多数稀土元素等借助该方法被相继发现,从根本上推动了无机化学及分析化学领域的发展;电解制氟方法的开发(Moissan, 1886 年,法国)使得氟元素被成功制备,氟化学领域也由此进入了一个全新的发展阶段;电熔炉的发明(Moissan, 1891 年,法国)为化学家提供了一种前所未有的高温实验技术,一系列高熔点合金(包括各种类型的不锈钢)以及碳化硅等全新材料通过该技术相继问世,极大促进了无机材料等领域的发展;高压气相反应装置的开发(Haber & Rossignol, 1905 年,德国)使得人工化学固氮成为了现实,推动了相关化学工业的发展;飞秒激光闪光成像技术的开发(Zewail, 1987 年,美国)则使得人类首次观察到了化学反应中原子间化学键的断裂-形成过程,带来了化学发展的一次新革命。这些激动人心的历史成就无不充分展示着新化学研究工具



的开发对于化学领域发展的根本性的推动作用。

除了可以从化学发展史中清晰地发现上述基本关系以外，结合日常研究经历我们也能明显感受到研究工具对化学发展的重要作用。这里结合我的一个研究经历来具体说明。

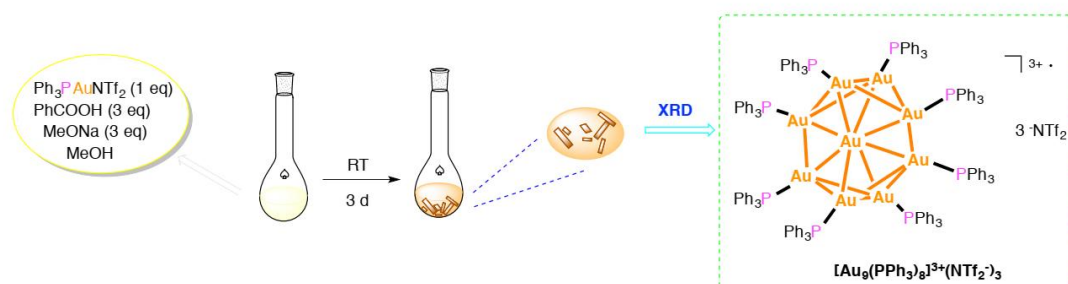


图 16 金纳米簇 $[\text{Au}_9(\text{PPh}_3)_8]^{3+}(\text{NTf}_2)_3$ 的制备过程及结构

在研究含金络合物化学的过程中，我曾意外制得了如图 16 所示的金纳米簇，其制备过程是：将 1 当量的金络合物  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  溶于适量甲醇中，向其中分别加入 3 当量的苯甲酸及甲醇钠，振荡溶解，得到浅黄色溶液，并逐渐加深。静置三天后，溶液变为深棕色，并析出大量棕黑色晶体。X-射线衍射证实该晶体的结构为 $[\text{Au}_9(\text{PPh}_3)_8]^{3+}(\text{NTf}_2)_3$ 。查阅文献后发现，该类结构早在 1971 年就被意大利无机化学家 Bellon 等人发现<sup>9</sup>，属于一种典型的金纳米簇结构（这意味着，我无意中进入了纳米金化学领域），此后的 40 多年间，该类络合物也已被较多研究。但我的上述发现仍有一定新意——上述制备条件从未被报道过（通常制备方法为还原法——最经典条件为  $\text{NaBH}_4$  还原），这给了我一个研究纳米金化学的机会，同时，也使得我有机会详细了解无机以及纳米领域的化学家是如何研究这一类化学问题的。

通过一系列对比实验，我发现苯甲酸及甲醇钠是反应所必须的，接下来的工作就集中于研究反应体系中的物种组成以及金纳米簇的生成机理上。作为一个无意中闯入该研究领域的“初来者”，我很希望了解相关的纳米金研究文献中是如何研究该类体系的。在仔细整理文献以后，我发现化学家们目前所拥有的对该类体系的研究工具仍相对有限，在很多情况下，并没有特别有效的研究工具来鉴定体系中存在物种的溶液结构。核磁方法在该类体系研究中的作用较为有限；经典的紫外光谱方法在很多情况下成了我们可以采用的为数不多的有效工具之一，尽管该方法所能够获得的“化学信息”十分有限；质谱也许是我们可以考虑的另一种可能的研究工具，然而实际研究经验表明该类纳米簇合物在质谱测试过程中常发生分解，不能准确获得相关的溶液结构信息。最终，这项研究由于工具所限而不得不暂时中止。

通过这一研究经历，我意识到研究工具对于化学发展的重要作用——我们对



一个化学体系的认识程度，事实上在很大程度上取决于研究工具！面对上述的一瓶美丽的棕红色溶液，我们也许能够通过核磁技术获取其中所包含的“有机结构”方面的信息，然而对其中的“金簇结构”方面信息的获取却变得无能为力，更无法详细了解溶液中各物种之间的相互转化及平衡。这是很多化学领域所面临的共同问题。研究工具，很多情况下决定着一个化学领域的“发展程度”。

## 2. “化学研究模式”的形成

单一化学研究工具的“研究功能”是有限的，所能获得的研究信息也相对较少。为实现一定的化学研究目的，常需要采用多套研究工具研究多个化学过程来获得一系列化学信息，这就涉及到了研究工具的整合。这一过程是通过“化学研究模式”这一基本单元来进行的。

化学研究模式，是在化学领域发展过程中所逐渐形成的按照一定的研究思路，采用适当的研究工具，研究一个或多个化学过程，获取并整合一部分已知类型的化学信息，从而实现一定化学研究目的的一套相对完整固定的研究流程。一套化学研究模式包含了“研究目的”、“研究思路”、“研究对象”、“研究工具”以及“化学信息”等五个组成部分，如图 17 所示。其中，前两者属于“意识部分”，在领域发展过程中保持相对恒定；后三者属于“实践部分”，将随着具体研究对象的不同、研究工具的改进以及领域的不断发展而有所变化。通过一套研究模式，不同研究工具被有意识地系统整合在了一起，从而能够充分地发挥各自的研究功能，协同地实现一个化学研究目的。

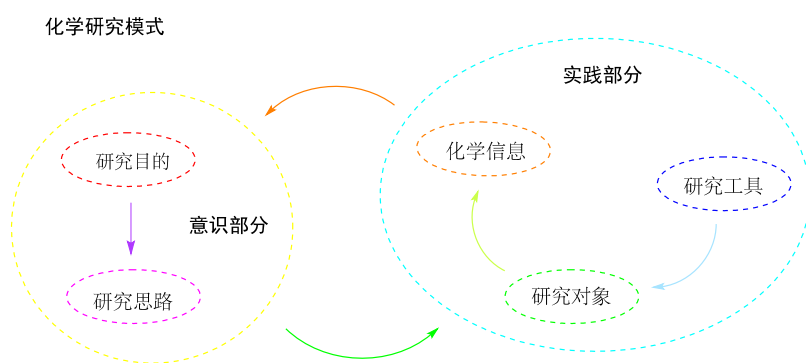


图 17 化学研究模式的基本组成及其相互关系

在一个化学领域发展过程中，绝大多数化学信息的积累都是经由少数的“化学研究模式”进行的。化学研究模式的形成和完善，是一个领域扩展的关键，这里仍以有机合成领域的发展为例来说明。

前已述及，有机合成领域关注的焦点在于各种有机化合物的制备。该领域在发展过程中逐渐形成了多套研究模式，其中一个极具吸引力和生命力的主流研究模式是天然产物全合成——由简单原料出发人工合成具有复杂结构的天然产物。

这一研究模式的形成及推广经历了一个曲折的过程,而在该过程中起到关键作用的一项研究工作是 1944 年的 Woodward-Doering 奎宁合成,这项工作实际建立了“天然产物全合成”这一研究模式,对有机合成领域的发展起到了广泛而深远的影响。这里从“研究模式”的角度对该工作作一个详细分析。

20 世纪 40 年代之前,由于研究工具的限制及相关化学信息积累的尚不充足,有机合成领域的发展远不充分,主要的研究内容集中于新的合成方法的探索以及结构相对简单的有机物的合成中。虽然 1901 年德国化学家 Willstätter 以及 1917 年英国化学家 Robinson 先后从简单原料出发完成的天然产物托品酮的合成被公认为该领域的经典之作,但当时的有机合成化学家们普遍认为从简单原料出发人工合成复杂天然产物属于几乎不具备现实可行性的极为困难的工作,这类研究工作尚未形成一种普遍的“研究模式”。

正是在这一背景下,年轻的美国化学家 Woodward 投身到了有机合成领域,他根据当时的时代背景及自身的研究兴趣,将研究方向选定为“从简单原料出发人工合成复杂天然产物”,希望能够通过一些成功实例来充分展示这一研究模式的现实可行性,使之成为有机合成领域的一套“流行”的研究模式。1944 年获得成功的 Woodward-Doering 奎宁合成代表了他们在该方向上所获得的第一个成功实例,在化学界引起了巨大轰动——在此之前,化学家对该类复杂天然产物的人工合成是不敢想象的。这项研究中包含了一套在当时看来十分新颖甚至有些不可思议的“研究模式”,并在随后逐渐得到推广,延续至今。我们按照图 1.17 中基本关系对该模式作一个结构方面的分析。

从图 17 中我们可以看到,一套研究模式包括了“意识”及“实践”两个方面。“意识”方面又包括“研究目的”及“研究思路”两个组成部分。具体到这项工作而言,“研究目的”是:选定一个复杂天然产物——奎宁,由简单原料出发,对其进行人工合成;“研究思路”是:在充分参考已知相关化学信息的基础上,设计一条合理可行的合成路线,实现由起始原料到目标产物的转化。

根据当时的已知信息,奎宁可以从图 1.18 中的奎宁前体 **A** 通过已报道的转化制得,这样就进一步将合成目标设定为奎宁前体 **A**。该前体又可以按照已知合成方法从关键中间体 **B** 经过酯缩合反应制备。这样,就将研究目标进一步集中于中间体 **B** 的合成。按照这一简化分析并结合当时已知的相关化学信息,Woodward 等人设计了由简单起始原料 **C** 出发合成关键中间体 **B** 的路线,如图 18 所示。这一路线即代表了该工作的主要“研究思路”。

以上就是该模式中“意识”方面的具体分析。接下来我们再来分析“实践”方面。

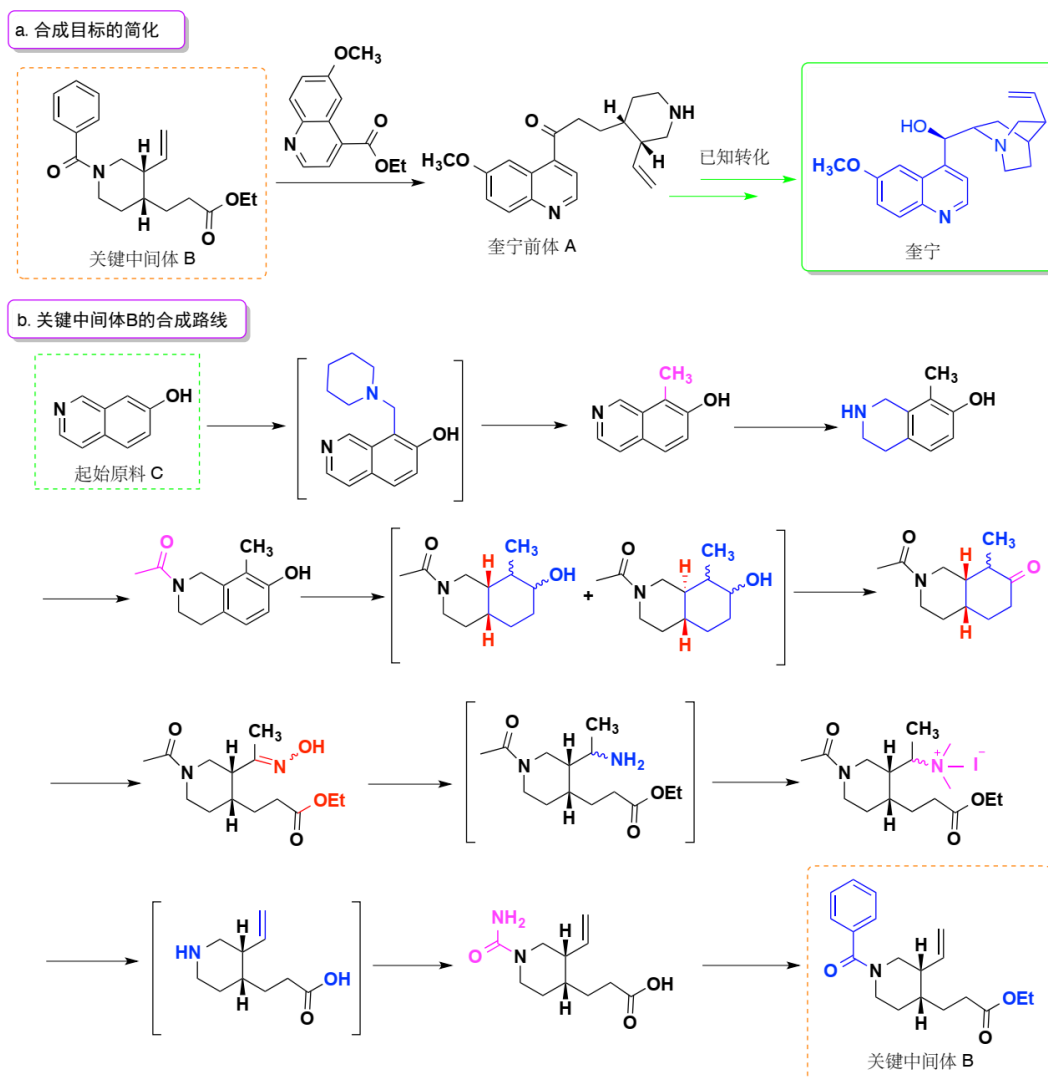


图 18 Woodward-Doering 奎宁合成的具体研究思路

该方面包含了“研究对象”、“研究工具”及“化学信息”三个组成部分。“研究对象”即为图 18 中所包含的一系列待研究的化学过程；“研究工具”则包括了与研究对象中的化学过程所对应的一系列反应实施工具及“产物分布”信息的获取工具，如前图 14 所示；“化学信息”则主要为产物分布——尤其是所需产物的产率。

这样，这一套研究模式的整体结构就变得十分清晰，如图 19 所示。

一套研究模式是否可行，需要通过实际研究过程进行验证。Woodward 和 Doering 按照上述研究模式，以精湛的合成技艺和坚韧不拔的毅力成功完成了奎宁前体 A 的合成，以充分的实验事实证明了这一研究模式的可行性，打破了当时化学界所普遍存在的“复杂天然产物的人工合成几乎不具备现实可行性”这一观念束缚，震动了化学界。从此，“天然产物全合成”这一研究模式逐渐被众多化学家所接受，如今已成为有机合成领域一项主流研究模式。

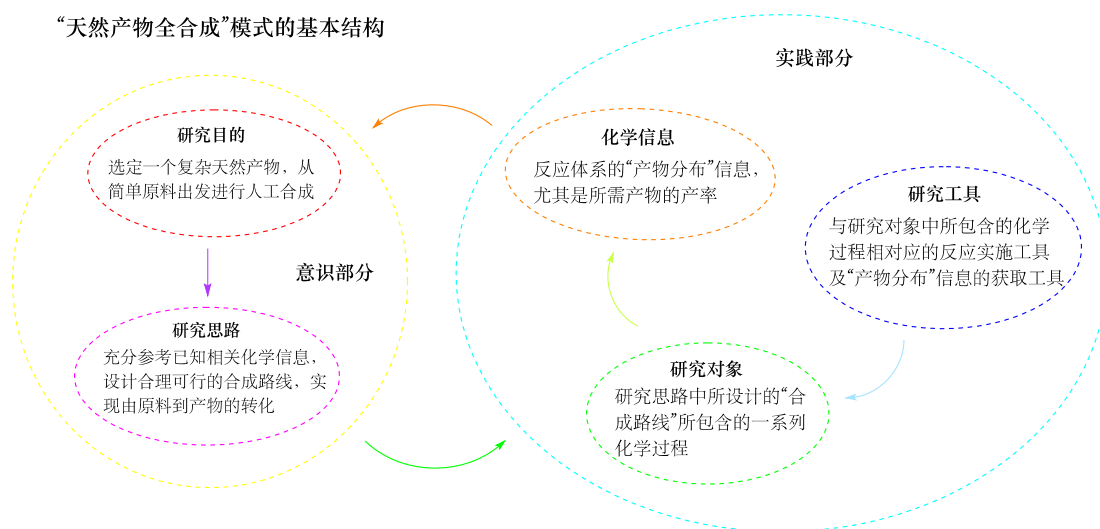


图 19 “天然产物全合成”研究模式的基本结构

图 20 显示了过去 100 年间包含该研究模式的研究论文数量随时间的变化情况。在 1950 年以前，每年的研究报道数很少，通常在 0-5 篇之间；之后，研究论文数呈现逐年增长的趋势，直至目前的每年 650 篇左右；其间，1965 年 Woodward 以及 1990 年另一位美国化学家 Corey 由于在该领域的杰出贡献而获得诺贝尔化学奖；截至目前（2015 年 9 月），包含该研究模式的论文数已经达到 2.5 万篇左右，极大地扩展了“有机合成”这一经典化学研究领域。

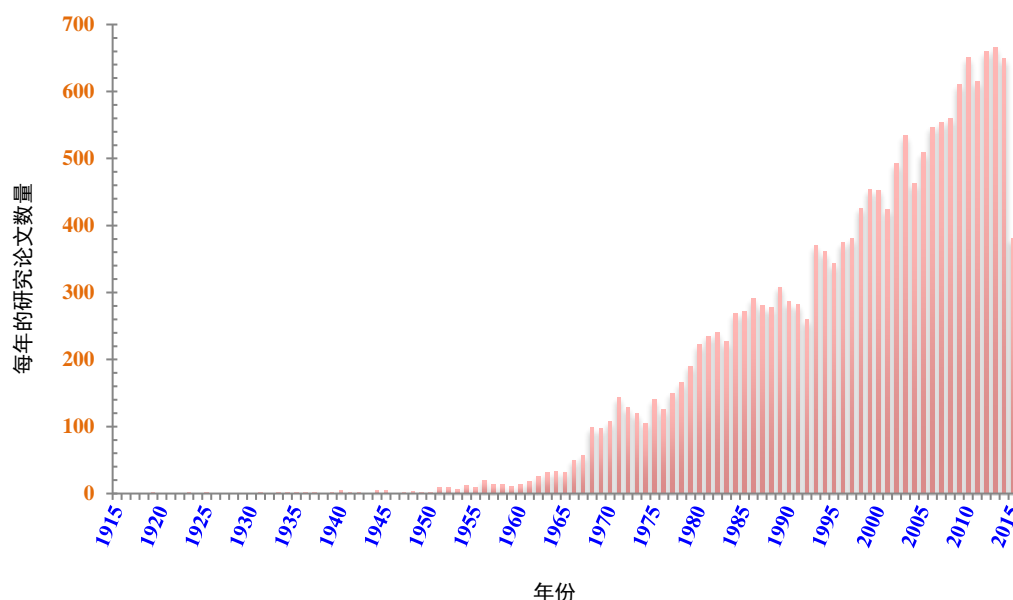


图 20 包含“天然产物全合成”研究模式的研究论文数量随时间的变化情况（1915 年-2015 年 9 月）

假如我们从“纯化学”的角度分析 Woodward-Doering 奎宁合成这项工作就

会发现，这一研究没有创造太多新物质，没有发展新的合成方法，没有开发新的研究工具，研究目标本身不具备化学普适性，研究成果本身也不具备现实工业价值。其真正伟大之处在于创立了一套影响深远的“化学研究模式”，改变了化学家们的传统研究观念，为有机合成领域提供了一套全新的“研究方案”，深刻地影响了该领域的发展，并彻底改变了该领域的面貌与格局。

将这一工作与目前的包含该模式的研究工作进行对比，我们还可以发现，一套研究模式的“实践”方面会随着化学领域的发展而逐渐发生改变，而“意识”方面则保持基本稳定。具体而言，如今的天然产物全合成研究模式中的“研究对象”、“研究工具”以及所能获得的“化学信息”与“Woodward-Doering 奎宁合成”时代相比，都有了很大不同——甚至是质的飞跃，但其所包含的“研究目的”及“研究思路”却仍与当时的基本相同；图 19 中所示的这五个组成部分之间的基本关系也没有发生改变。这表明，化学信息的积累以及研究工具的改进在很多情况下并没有改变一个研究模式的基本结构。

这就引出了化学研究工具与化学研究模式之间的关系问题，有必要作一个更详细的讨论。

从化学研究过程中三个要素间的基本关系（图 1）中我们可以看到，化学研究工具是获取化学信息的基础条件，因此，也是建立化学研究模式的必要基础。具体到上述实例而言，“天然产物全合成”研究模式的建立及推广与当时研究工具的发展程度有着密切关系——仅依靠极为有限的研究工具来运行该模式是十分困难甚至不现实的，这是其之前一直没有真正成型的主要原因；而其之后的逐渐推广也与研究工具的发展有着很大关系。

每项化学研究工具都有着一定的结构特点、研究功能和适用范围。从“研究功能”的角度看，工具的发展包括两种形式：1）基本功能不变，但化学信息的获取效率及精度提高；2）具备新功能，能够提供全新类型的化学信息。这两种发展形式对研究模式的影响亦有所不同：第一种不改变（包含该工具的）研究模式的结构，正如前面的例子中，获取产物分布信息的研究工具的改进并没有改变“天然产物全合成”这一研究模式的基本结构；第二种则可能改变原有模式的结构乃至催生全新模式，一个经典实例是计算化学研究工具的开发在一定程度上改变了“有机反应机理”研究的模式；另一个经典实例是美国的 Zewail 等开发的飞秒激光闪光成像技术提供了全新的化学信息——化学反应中原子间化学键的断裂-形成过程，进而形成了一套新的化学研究模式。

以上讨论了化学研究模式的基本结构、其对化学领域发展的重要作用及其与化学研究工具之间的关系。所有这些内容都是通过对经典历史实例的分析得到的，那么我们能否从现实研究经历中发现上述基本关系呢？答案是肯定的。对于一个



初入化学领域的研究者而言，我们所从事的每项研究，事实上都遵循着一套已有的“研究模式”，结合自己的研究经历用心体会，我们完全能够认识到这一点，这里以我的一个研究经历来说明。

我在博士研究阶段的一项主要工作是研究图 21 所示的金催化糖基邻炔基苯甲酸酯 **A** 的异构化过程的机理。该反应是我们小组在研究新型金催化糖苷化方法时所收获的一个意想不到的“新发现”，其机理也很可能包含了一些新化学内容，值得详细研究。

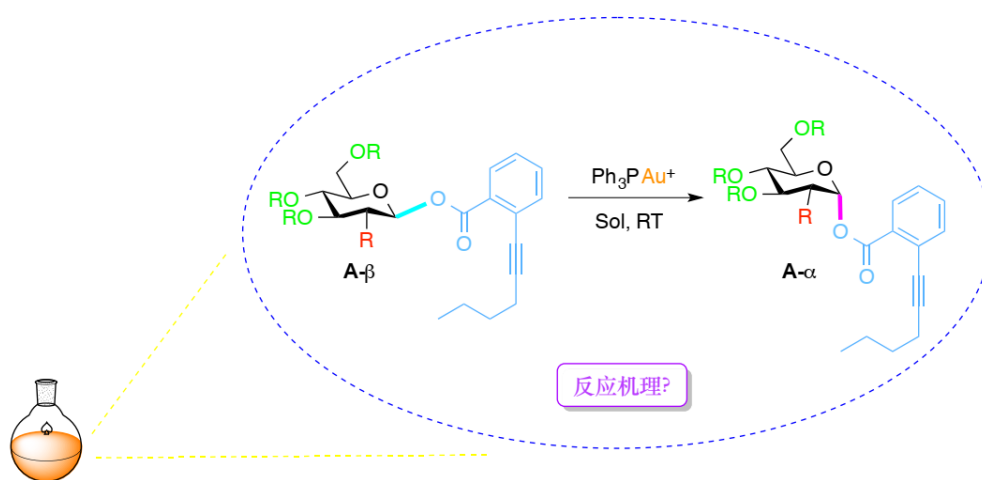


图 21 我在博士阶段的一项主要研究工作

在我从事这项研究之前，我们小组已对该反应作了一定研究，得到很多关于该反应的化学信息，并已初步了解了该反应的机理。我的任务则是进一步研究该反应，获得更全面的化学信息；对所有的化学信息进行整合，提出该过程的完整机理，使之成为一份系统完整的机理研究工作。

由于专业背景（之前我的主要工作为有机合成研究）以及研究氛围（我们组的主要研究方向为天然产物全合成以合成方法学）的原因，反应机理研究对我而言是一种较为陌生的“研究类型”，为了更好地进行该研究，有必要对机理研究的“惯例”及“流程”作一个详细了解，也只有这样，才能让这项研究更加符合“科学研究规范”。为此，我认真查阅并学习了有机反应机理研究方面的一些最新的以及经典的文献，并结合自己的实际研究工作进行了总结思考，逐渐发现，有机反应机理研究事实上存在着相对固定的“研究模式”。也正是在这一过程中，“化学研究模式”的概念在我的头脑中逐渐变得清晰起来。这里首先讨论我对有机反应机理研究模式的一些认识。

有机反应机理，是一个有机反应由起始原料转化为最终产物的详细变化历程，这是一个真实客观存在并且可以重现的自然过程。从物质的角度看，该过程是经

由一系列中间体进行的，不同中间体之间存在着复杂的化学关系，并可能存在多条反应路径。这些使得“真实有机反应机理”显得较为复杂，如图 22 所示。机理研究，就是要通过一系列化学研究工具获取其中所包含的机理方面的化学信息，并对其进行整合，从而尽可能接近真实地详细认识这一“反应历程”。

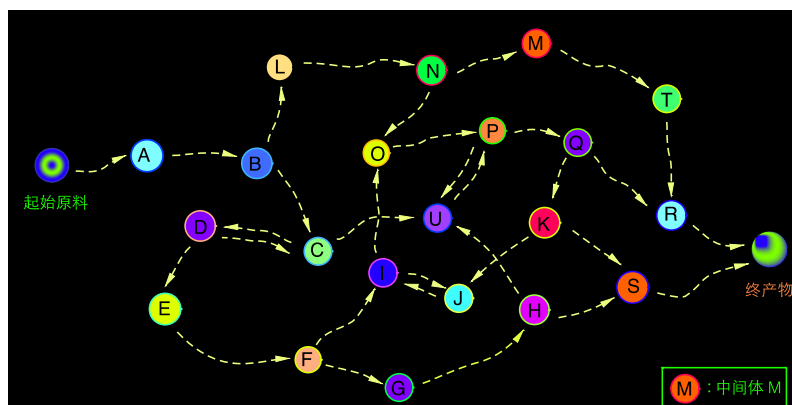


图 22 “真实有机反应机理”的示意图

那么我们如何做到这一点呢？

从物质的角度看，就是要尽可能充分地表征其中的中间体并详细了解各中间体间的化学关系。理论上讲，假如我们能够把反应中所经历的全部中间体都进行详细实验表征，并对其中的化学关系有一个充分的了解，那么我们就能够以一种“完全真实”的方式去认识一个反应的机理。然而在现实情况下，由于研究工具的限制以及相关化学信息的不足，我们很难达到上述“完美境界”——事实上通常只能得到其中一部分（甚至是很小一部分）的反应中间体信息。这时就需要以这些化学信息为基础，按照已有化学原理并充分参考相关化学信息去构建一套“机理模型”，这套模型应该具备一定的化学合理性，包含目前已知的所有化学信息，并能够能够在一定程度上正确预测“未知化学信息”。图 23 展示了“机理模型”示意图及其与“真实反应机理”之间的关系。

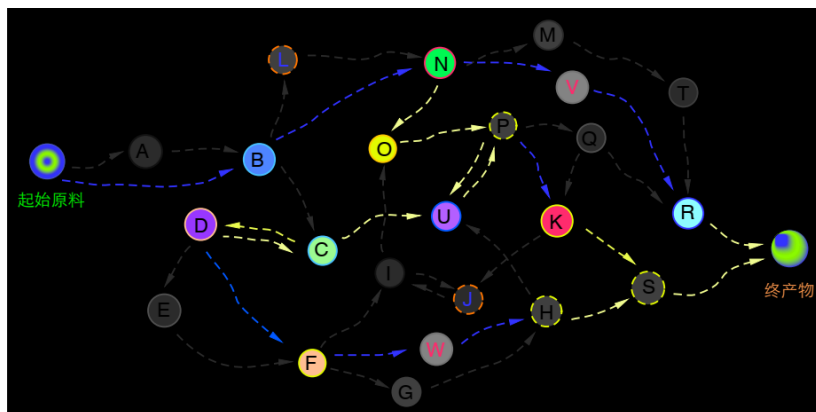


图 23 “机理模型”示意图及其与“真实反应机理”之间的关系

从认识、实践及真实性三个层面来看，图 23 中包含了 **I,II,III,IV,V** 五种类型的反应中间体，如表 1.1 所示。**I** 类是真实存在、已被认识到并已为实践所证实的中间体，如 B,C,D,F,K,N,O,R；**II** 类是真实存在、已被认识到但尚未被实践所验证的中间体，如 H,P,S；**III** 类是真实存在、未被实践所验证也尚未被认识到的中间体，如 A,E,I,G,M,Q,T；**IV** 类是真实存在、已为实践所检测到但尚未被认识到的中间体，如 L,J；**V** 类是实际不存在的、未被实践所验证的“假设中间体”，如 W,V。

表 1.1 由认识、实践及真实性三个层面所划分的反应中间体的 5 种类型

类型编号	图中标记	认识	实践	真实性
<b>I</b>	B,C,D,F,K,N,O,R	✓	✓	✓
<b>II</b>	H,P,S	✓	✗	✓
<b>III</b>	A,E,I,G,M,Q,T	✗	✗	✓
<b>IV</b>	L,J	✗	✓	✓
<b>V</b>	W,V	✓	✗	✗

由此看来，“机理模型”与“真实机理”之间尚存在着一定区别：1）仍有相当一部分真实存在的中间体尚未被发现，也未被认识到（**III** 类），因而没有出现在机理模型中；2）部分真实存在的中间体虽然在实践中被检测到，但尚未被认识到（**IV** 类），也没有出现在机理模型中；3）部分中间体是“合理假设”的，既可能是真实存在的 **II** 类中间体，也可能是并不存在的 **V** 类中间体，有待进一步实践验证；4）各中间体间的化学关系可能未被全面认识或是和真实情况不尽相同。这几类情形在图 1.23 中都有相应的展示。

有机反应机理研究的基本模式

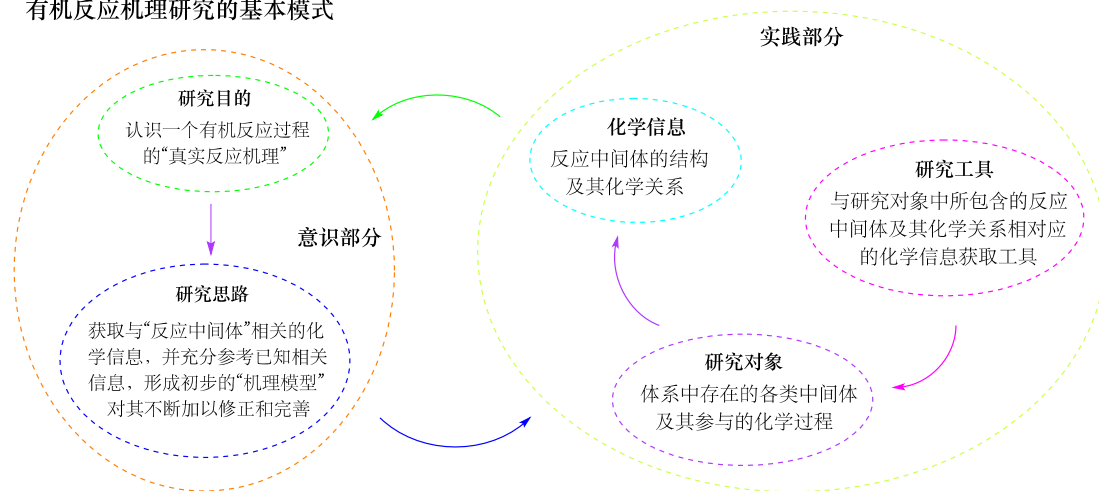


图 24 有机反应机理研究的基本模式

以上分析的机理模型的各种局限与不足，都是在现实研究中客观存在并且可以随着研究的深入而被逐渐认识到的。事实上，机理研究的过程，就是一个机理模型的形成-修正-完善的过程。而相关化学信息的积累程度、研究者的直觉与判断力以及研究工具的发展程度都会对该过程起到重要影响。

根据这些分析，我们也就不难理解有机反应机理研究的基本模式了，这里总结在图 24 中。

在我们认识了这一模式的基本结构以后，机理研究工作的思路及流程就变得十分清晰。按照该模式，我对图 21 所示的反应过程进行了详细的机理研究，提出了反应机理模型（详细内容参见第二章）。该模型包含了全部已知化学信息并能够预测部分未知化学信息，成为相关反应方法学开发的理论参考。事实证明，研究模式的认识对于该研究的顺利进行起到了关键作用。

正是通过这一研究经历，我明确认识到了“化学研究模式”这一概念，并逐渐认识到了其对化学领域发展的重要意义——一套成熟的研究模式能够保证化学研究工作的合理规范，推动相应化学领域的规模化发展；而富有生命力的新研究模式的形成则为一个化学领域的发展带来了新的活力。

### 3 拓展新化学领域的突破方向与一些现实途径

前面两小节对化学领域形成发展的基本过程、其中的一些基本关系及发展的限制性因素作了详细介绍。我们的目标当然不仅限于认识已有发展过程，而是要通过分析思考去掌握其中的基本规律，在此基础上结合自己的现实情况做出新的创造。

根据前面的讨论，我们可以认为化学信息是化学领域形成发展的物质基础；从图 1 中我们则可看到，化学工具是获取化学信息的基础条件；就目前的现实情况而言，化学研究工具在很大程度上仍是一个领域发展的“边界性限制因素”。因而，新化学研究工具的开发是拓展新化学领域的一个重要的“突破方向”。这一点不仅可以通过上述内在基本关系分析认识到，更可为前面展示的众多历史实例所证明。可以说，新化学研究工具的开发是化学发展过程中的一个永恒主题，这一努力方向有着内在的合理性，同时也符合化学发展的历史潮流。

然而，化学研究工具的开发本身是一项“化学成分”含量不多的工作，作为化学家，更愿意将研究精力集中于“化学问题”本身（对于这一点，我在长期的研究经历中深有体会），这是很多情况下新研究工具的开发工作并没有成为化学研究工作所关注的重点的原因。

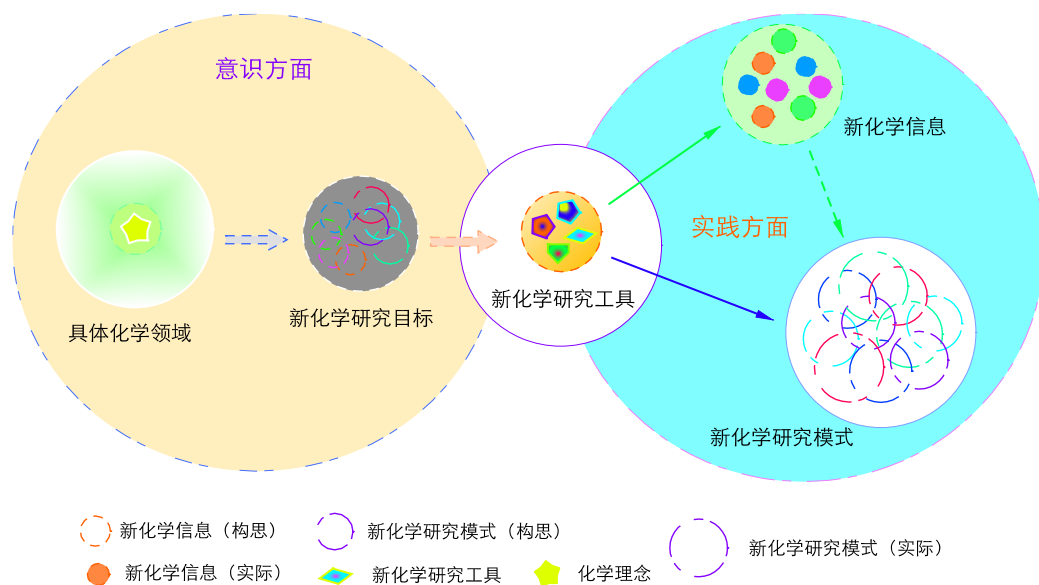


图 25 以新化学研究工具开发为突破点拓展新化学领域的基本思路

鉴于这一实际情况，我的思路是：以“新化学研究目标”为导向去开发新的化学研究工具，以此为突破点去获取新的化学信息并形成新的化学研究模式，如图 25 所示。这里的“新化学研究目标”来自于对化学领域实际发展现状的考察、分析与思考，具体包括了“新化学信息”以及“新化学研究模式”两种类型。

这一思路的关键在于新化学研究工具的开发，而按照其“导向”的不同又可具体分为“以新化学信息为导向”以及“以新化学研究模式为导向”两类途径。

### 3.1 以新化学信息为导向的化学研究工具开发途径

一个化学过程中包含了丰富的化学信息，就目前的化学发展现状而言，我们所获得的“已知信息”只是其中的一小部分，仍有一大部分化学信息是有待通过研究去获取的“未知信息”。按照“认识”与“工具”两个方面可将这些“未知信息”分成四类，如图 26 所示。其中，Ⅰ类不能通过已有研究工具获得，所属类型未知；Ⅱ类所属类型已知，但不能通过已有工具获得；Ⅲ类所属类型未知，但可通过已有工具获得；Ⅳ类所属类型已知，也可通过已有工具获得。（需要指出的是，“未知信息”的类别与其“化学价值”之间并无必然联系，这里的分类方式只是出于寻找“新研究目标”的方便）

在这四类未知信息中，我们关注的重点是其中的Ⅰ类及Ⅱ类信息，这两类信息可以通过对化学领域研究现状的考察分析认识到，而其获取则只有通过开发新的化学研究工具而实现。

#### 1. 基于Ⅰ类未知信息的化学研究工具开发途径

对于Ⅰ类未知信息，由于首先在意识层面上尚未形成明确的概念，因而就更



不具备相应的研究工具以及研究模式了。对这一类化学信息的研究往往能够拓展出全新的化学领域。很多如今“司空见惯”以至“不可或缺”的经典类型的化学信息，都曾是历史上的“Ⅰ类未知信息”，例如化学反应速率、化学平衡常数、化学势、反应自由能、有机分子的构象以及有机反应的对映选择性等。这里结合“化学反应速率”这一经典化学信息类型的研究史进行实例分析，主要资料仍来自德国化学家 Ostwald 的著作《关于催化》(On Catalysis)。

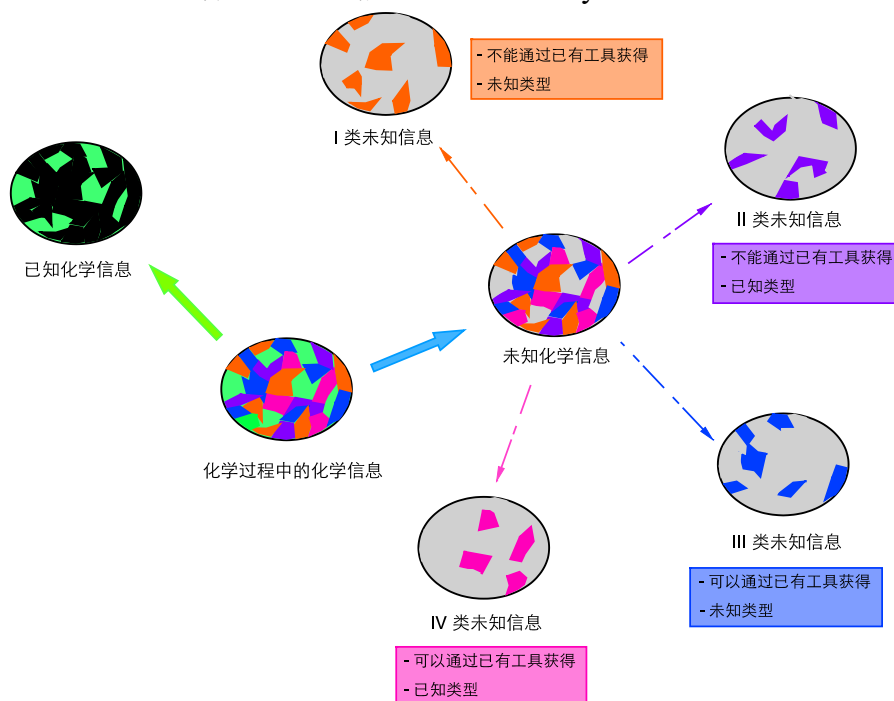


图 26 按照“认识”与“工具”两个方面所作的化学信息分类

前面提到，在 19 世纪 30 年代化学家们初步形成了“催化”这一基本理念。今天我们知道，绝大多数催化过程的一个主要的特征在于“反应加速”——催化剂的存在加快了反应的速率。然而在当时，“反应速率”这一概念尚未形成，化学家们并没有意识到反应速率——化学过程中各反应物的产率及相对比例随时间的变化——是一类值得研究的重要的化学信息类型，更没有专门研究这一类信息的工具。这一状况极大阻碍了化学家们对“催化”现象的深入认识。

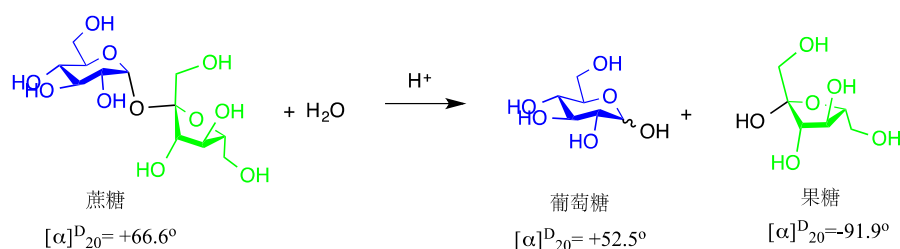


图 27 化学史上的首次定量反应速率研究的研究对象——蔗糖水解反应

1850 年，德国化学家 Wilhelmy 首次对一个化学过程的“反应速率”进行了定量研究，选定的研究对象是蔗糖水解反应，如图 27 所示。当时化学家们已经知道蔗糖可以在酸的存在下发生水解反应，生成葡萄糖和果糖，这三者的比旋值不同；并观察到反应过程中，体系的旋光逐渐发生变化，由右旋变为左旋。Wilhelmy 利用这些信息，设计了通过检测反应旋光随时间的变化来获取各组分的比例随时间变化信息的反应速率研究工具，对不同条件下（起始反应物浓度、酸的浓度、反应温度等）该过程的反应速率进行了定量研究，得到了反应速率方程以及各反应因素对速率的影响。这是化学家们首次有意识地研究“化学反应速率”（这一重要的化学信息类型），标志着化学动力学研究的开端，并为催化现象的深入研究提供了必要基础。

这项研究获得成功的关键在于一项新的研究工具——基于旋光的反应速率研究工具的开发，而其“导向”则是一类全新类型的化学信息——反应速率。通过该途径所完成的这一工作为化学界开辟了一条化学动力学研究的新道路。这一历史实例充分证明了通过“基于 I 类未知信息的化学研究工具开发途径”去拓展新的化学研究领域的可行性。

从化学发展史中我们还可以看到，由于“全新类型”的化学信息与现有化学信息之间的联系及其现实意义往往不能被立刻充分认识到，该类开创性研究在最初常得不到充分重视，而随着化学研究的发展，这些“新型化学信息”的重要意义才逐渐显现出来。具体到这一例子而言，Wilhelmy 的这项工作在当时并未引起化学界的重视，这是由于“反应速率”的重要而广泛的意义在当时尚未显现出来，而如今，作为化学领域的一项经典“基本信息类型”的“反应速率”已成为很多领域的不可或缺的重要研究内容。

有鉴于此，在设计这一类研究方案时，有一个较为长远的眼光，从历史发展的角度去思考研究的意义及价值就显得十分重要。从长远来看，很多目前看来并无太大现实价值，与现有领域关联不大，然而又具备充分的科学新意的新化学信息类型及新化学研究方向，都将随着化学研究的不断发展而显现出其真正的科学意义与现实价值。（在“催化”概念形成之初时，是无论如何也预测不到其在今天的巨大意义的，因为按照当时的化学发展程度，该领域的广泛重要性尚未呈现出来！）开发这类化学信息的获取工具去探索这些“I 类未知化学信息”，是很有价值并值得付出真正努力的创新工作。

## 2. 基于 II 类未知信息的化学研究工具开发途径

每一种化学研究工具都有一定的适用范围，只有在这一范围内，该工具的研究功能才能得到充分发挥；在此之外就难以发挥其相应功能。例如，对于单晶 X-

射线衍射这一物质结构鉴定工具而言，只有单晶状态的物质才能够通过该工具精确鉴定结构，而对于溶液状态或是无定型状态的物质，该工具就难以发挥其功能，这时就要考虑采用其它的结构鉴定工具，如 NMR 等。在这一现实背景下，围绕同一“研究功能”而开发出多种结构、原理及适用范围各不相同的研究工具就显得十分必要了。

在现实研究中，我们时常遇到这样一种情形：对于选定研究对象的某些“已知类型”的化学信息，不能通过目前已有的研究工具去获取（II 类未知信息）。这往往是由于现有的相关研究工具的“适用范围”尚未覆盖该研究对象而产生的。这时，就需要考虑开发新的研究工具去获取这类化学信息，该类研究往往能够带来相关领域的新突破。这里以有机锂化学领域一些新突破的取得为例作一个详细说明。

有机锂化合物是含有碳-锂键的一类有机金属化合物，该类化合物在“纯化学”及现实两个方面都有极广泛的用途，受到化学家们的普遍重视。围绕该类化合物的研究逐渐形成了有机锂化学这一领域。其所关注的一类重要化学信息是有机锂化合物的结构，这是研究有机锂化合物的一个重要基础<sup>10</sup>。

对于该类化合物的固体结构，可通过培养单晶进而采用 X-射线衍射加以确定。采用这一方法，化学家们已对大量的有机锂化合物的晶体结构进行了表征，发现了极为丰富的结构类型。例如，对于常见的环戊基锂，其晶体结构随溶剂的不同而有所不同：在环戊烷中结晶时，该化合物呈六聚体存在，如图 28 所示；而在含有 5% 四氢呋喃的环戊烷中结晶时，则呈四聚体存在<sup>11</sup>。这一特点使得该领域所包含的“化学内容”异常丰富，吸引了很多化学家投入其中。

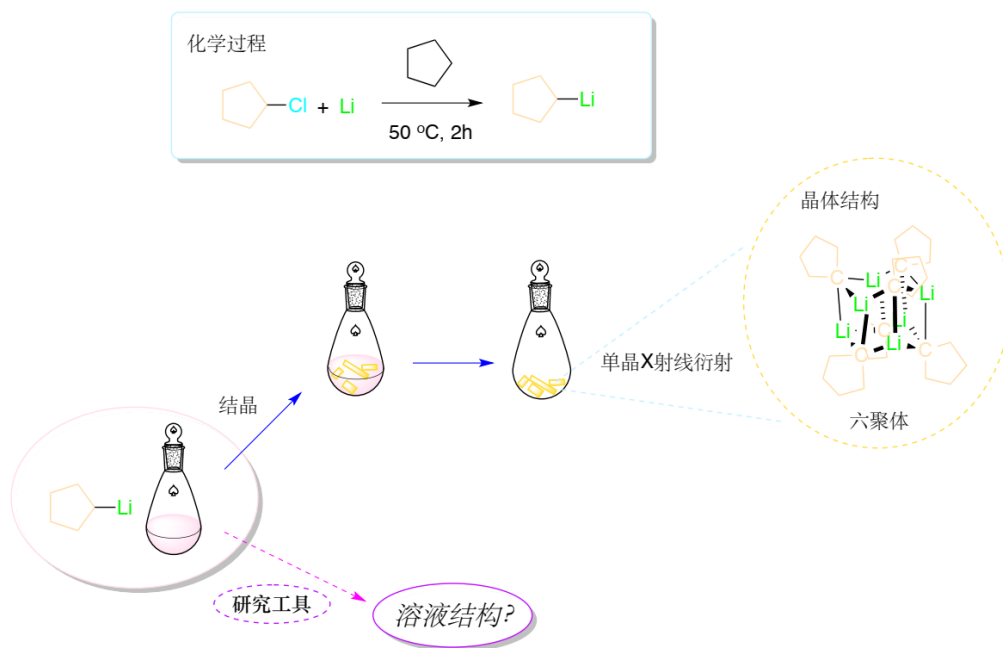


图 28 有机锂化学领域中曾经存在的一些“II 类未知信息”

既然有机锂化合物在晶体中呈多聚体存在，那么其在溶液中结构又如何呢，是否也呈聚集态存在呢？

想要研究这一问题，就需要相应的溶液结构研究工具。核磁共振（NMR）无疑是其中最有力的一个。通过该工具，化学家们对于该类化合物的溶液结构有了较为详细的了解，发现在溶液中有有机锂化合物以多种聚集状态共存。例如对于上面提到的环戊基锂，其甲苯溶液中存在相互平衡的两种聚集态。然而，这些聚集态所对应的聚合数却是经典核磁工具所难以解决的。

想要解决这一问题，需要能够测量溶液中各物种分子量的研究工具。我们立刻可以想到质谱，但由于该类化合物对水和空气高度敏感，经典的质谱方法并不适合测量其分子量。事实上，我们所能想到的各种已有的分子量测定工具对该体系都不太适用。“有机锂化合物在溶液中的分子量”一度成为了有机锂化学领域中的“II 类未知信息”。

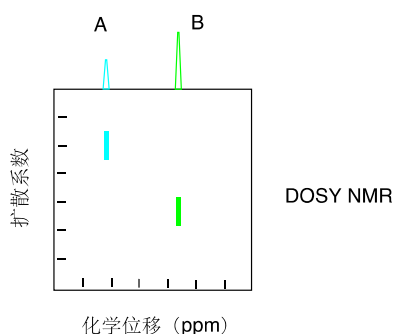


图 29 Johnson 等开发的 DOSY NMR 谱示意图

在这一问题长期困扰有机锂化学界的时候，核磁工具的研究功能也在不断扩展。1992 年，美国化学家 Johnson 等开发了一种新型核磁技术——DOSY 核磁共振谱，通过该技术可以测量核磁信号所对应物种的扩散系数，如图 29 所示<sup>12</sup>。

新型有机锂化合物溶液分子量测量工具：扩散系数-分子量相关分析工具

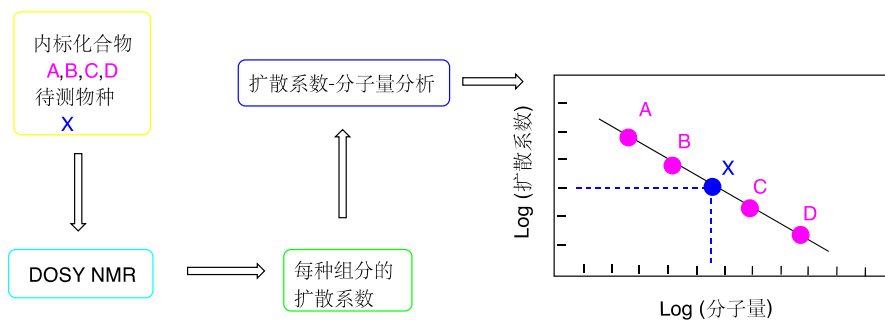


图 30 Williard 小组开发的“扩散系数-分子量相关分析”研究工具的基本原理及结构

美国布朗大学的 Williard 小组致力于有机锂化合物的研究，曾在 1993 年首次表征了经典有机锂化合物正丁基锂的晶体结构。他们在长期研究过程中意识到了有机锂化合物溶液分子量测量工具的开发对该领域发展的重要意义，在研究“纯化学问题”的同时，也开始了新研究工具的开发。2009 年，他们成功开发出基于 DOSY 核磁共振技术的有机锂化合物分子量测量新方法<sup>13</sup>，如图 30 所示。

该工具的基本原理是：向待测物种溶液中加入数种分子量不等的（惰性）内标化合物，测量体系的 DOSY NMR 谱；通过该谱图，得到每种组分的扩散系数；该条件下的扩散系数与分子量之间存在数学关系——两者的对数值呈线性关系，通过线性回归，即可由已知内标物的分子量求出待测物种的分子量。该方法的相对误差通常在 5 % 以内。

采用该工具，Williard 小组对一系列有机锂化合物的溶液分子量进行了测量，得到了很多新的化学信息（II 类未知信息）。例如，通过该工具他们发现，环戊基锂在甲苯溶液中以四聚体和六聚体状态平衡共存；而在含有 5 % 四氢呋喃的甲苯中则主要呈四聚体存在，解决了该领域这一类长期存在的基本问题。基于该研究工具所取得的这一系列重要成果成为近年来有机锂化学领域的重要突破，而该工具也逐渐成为有机锂化学乃至有机金属化学领域的一项有力的新化学研究工具。

这一实例很好地展示了采用“基于 II 类未知信息的化学研究工具开发途径”去拓展化学领域的具体实施方法及有效性。类似的例子还有很多，事实上，经典化学领域的很多重要突破都是经由该途径产生的。这仍将是今后实现新的化学突破的一条极为重要的途径。

### 3. 讨论

从前面两个例子所包含的发展历程来看，“发现 I/II 类未知信息-开发新的化学工具-实现新的化学突破”似乎是一件“顺理成章”的事情，然而现实研究中的情况却远非如此顺利。我在长期研究中积累了一部分这方面的经验及体会，这里作一个详细讨论。

我曾经从事的研究工作涉及了不对称催化、有机合成、金属络合物化学、金属催化有机转化、糖苷化机理研究等化学领域。在我刚进入这些领域的时候，相关化学信息、研究工具及研究模式等都是前人已经确立的，在通过学习及实践掌握了这些研究基础以后，我就开始按照经典的研究流程，选择新的研究对象进行研究工作。在这一过程中，我逐渐认识到每个领域都存在着相当一部分“未知信息”。这时我就有了一个疑问：这些“未知信息”为什么没有被充分研究？

于是我开始结合领域现状及自己的实践经验去分析其中的原因，逐渐发现，



主要在于“认识”及“工具”两个层面：其中一类“未知信息”虽然具备充分的研究工具，然而由于尚未形成化学方面的“突破”，其意义尚未被充分认识到，因而未被充分研究（图 26 中的 III/IV 类未知信息）；另一类“未知信息”则完全是由于研究工具尚不具备而无法获得的（图 26 中的 I/II 类未知信息），而这类信息中有相当一部分对该领域而言实际是十分重要的。

对未知信息的识别与分类是一个需要充分了解领域发展现状及现实的研究情况才能完成的一项工作，很多的“I/II 类未知信息”并没有在该领域形成明确的“标识”，只是蕴含在“相关研究较少”这一表面现象的背后，不经过仔细考察难以被充分认识到。

而对于“研究工具”的认识程度，也曾在很大程度上影响了我对“未知信息”类别的判断。在没有长期从事实际研究之前，我总是有一个认识上的误区——既然我们已经有能力获取“更深层面”的化学信息，那么对于“较浅层面”的化学信息就更加容易获得了。例如，既然我们能够清楚地认识原子核的基本组成，那么对于由原子组成的分子的结构就更容易认识了；既然我们已经能够详细研究毫秒级（ $10^{-3}$  s）的反应，那么对于秒级的反应就更能够清楚研究了；或者，既然我们已经能够精确获得有机小分子的结构，那么对于由之组成的大分子的结构就更容易获得了。然而，现实情况清楚地证实了上述认识的不正确。究其原因，在于研究工具的“研究范围”不同——原子核结构的研究工具与分子结构的研究工具的“研究范围”并不相同；快反应与慢反应或是不同类型反应的动力学研究工具也并不相同；有机小分子与大分子的研究工具也是有区别的。由此我就逐渐认识到，每种研究工具都只有在其“研究范围”内才能实现其研究功能。这样，就不难理解为什么一些看似容易获取的化学信息（例如前面提到的有机锂化合物的分子量）却实际上属于一个领域的“II 类未知信息”了。

对一个化学领域的发展现状作一个详细考察，分析其中所包含的“未知化学信息”并准确判断其类别，在此基础上发现新的研究机遇（I/II 类未知信息），以此为导向，开发新的研究工具获取这类“未知信息”，是实现化学领域突破的有效方法。这里结合我的研究经历来说明。

前面提到，我在博士阶段的一项主要研究工作是金催化糖基邻炔基苯甲酸酯活化反应的机理研究。该反应属于糖苷化反应，基本过程如图 1.31 所示——单一构型的糖基邻炔基苯甲酸酯 **A-β**（或 **A-α**）在金催化剂  $\text{Ph}_3\text{PAu}^+\text{X}^-$  作用下发生活化，糖苷键断裂，生成中间体糖基氧鎓离子 **B** 及烯基金络合物 **C**，两者随后再次结合，生成异构化产物 **A-α** 及重组产物 **A-β**，并再生金催化剂，完成一次催化循环。

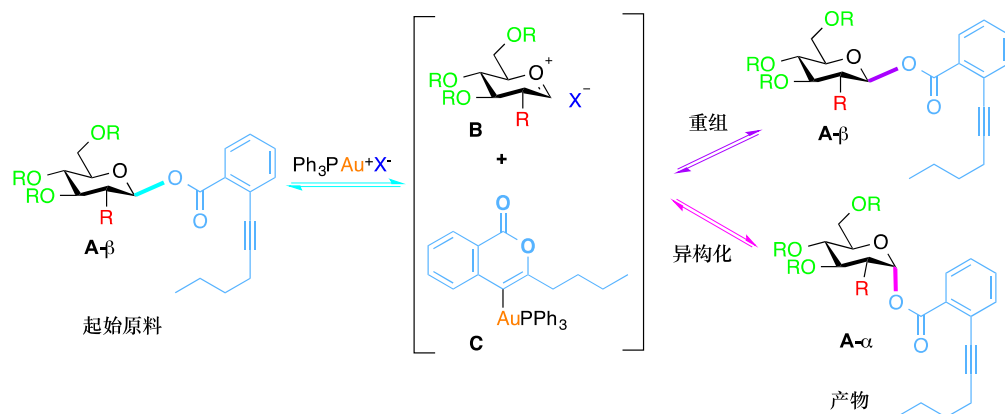


图 31 金催化糖基邻炔基苯甲酸酯活化反应的基本过程

机理研究除了需要表征反应中间体并研究其化学关系外，还需要详细了解反应整体方面的化学信息，例如反应平衡常数及反应速率等，这样才能更全面地认识该反应。于是，我考虑进行反应动力学研究，希望能详细了解各反应因素（温度，溶剂，催化剂种类，糖环取代基性质等）对该反应速率的影响。这在很多有机反应机理研究中属于常规的基本研究项目。

然而，研究过程中我很快发现，常用的现有动力学研究工具如核磁分析等并不适于研究该反应，这促使我详细考察了糖苷化反应动力学研究的现状。这时，我惊讶地发现，已报道的糖苷化动力学方面的研究相当少，而且研究工具也不适于目前的研究。鉴于这一情况，我决定开发一套适用于该研究的动力学分析系统，充分获取该反应动力学方面的化学信息。

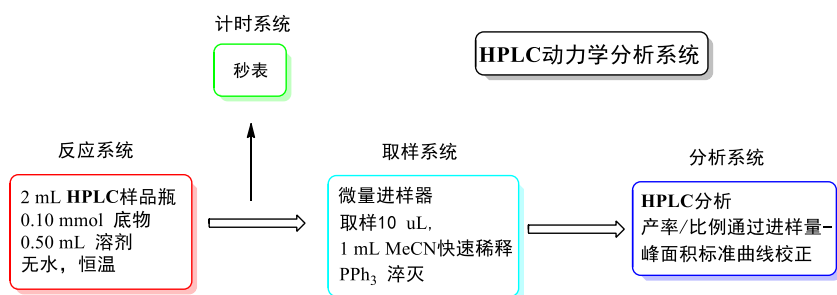


图 32 新开发的金催化糖基邻炔基苯甲酸酯活化反应的动力学研究工具

在充分考虑了动力学研究工具的基本组成并详细考察了现有的定量化学分析工具以后，结合反应的实际特点，我们开发了一套基于 HPLC 的动力学分析工具，如图 32 所示。该工具包括了反应系统、取样系统、分析系统和计时系统四个组成部分，具有样品用量少、反应条件可控、分析及计时精度高等特点，很好地满足了研究要求。采用该工具，我们对图 31 所示的反应进行了详细的动力学研究，得到了丰富的反应动力学信息，加深了我们对该反应机理的认识。同时，

这一动力学研究工具开发也为其它糖苷化过程的动力学研究提供了有益参考。

在这一研究实例中，“糖苷化反应的动力学信息”是化学糖苷化领域的一类广泛存在的“未知信息”。这一情况，是我们在长期的糖苷化反应研究中逐渐认识到的（文献中并未明显提示这一情况）。而该类信息的类型划分，则需要结合现实研究情况深入分析才能得出准确结论。就这一例子而言，对该类信息的研究较少，既可能是由于其重要性尚未显现，未能引起化学家们的足够关注（**IV** 类未知信息的基本特点），也可能是由于研究工具缺乏，使得该类信息难以方便精确地获取（**II** 类未知信息的基本特点）。根据当时的研究现状，我们认为主要原因仍在于研究工具的缺乏，该类信息属于典型的“**II** 类未知信息”。鉴于其对该领域的重要意义，有必要开发相应的工具对其进行研究。这就是上述研究工作的基本策略（采用“基于 **II** 类未知信息的化学研究工具开发途径”去拓展化学领域）。

我们的上述分析也得到了一些相关文献的印证。2012 年，糖化学机理研究的权威——美国韦恩州立大学的 Crich 教授在一篇糖苷化机理研究论文中指出，糖苷化反应的动力学数据通常难以获得，主要原因在于反应体系存在多个组分，难以精确分析<sup>14</sup>。这就进一步印证了该类信息的较不充分是由于工具限制造成的，而我们开发的糖苷化动力学研究工具在一定程度上改善了这一状况，对糖苷化领域的发展具有一定的积极意义。

这一研究工具的开发，也为深入探索糖苷化反应的机理提供了可能。在前面动力学研究的基础上，我们对图 31 的反应体系所包含的“未知信息”进行了详细分析，希望能发现新的研究机遇。在此过程中，我们发现该反应体系除了包含一个“可见”的异构化途径外，还包含了一个“不可见”的重组途径。该途径生成的产物与起始原料结构完全相同，难以通过常规方法研究。在一些情况下，这一“不可见”途径甚至可能是金催化糖基邻炔基苯甲酸酯活化过程的主要途径，与该途径相关的化学信息（**II** 类未知信息）的获取对于深入认识该活化过程有着重要的意义。在锁定了这一新的研究目标以后，我们以之为导向开发了一套研究该重组过程的化学标记方法，其基本原理如图 33 所示：

对糖基炔酸酯的糖环及炔基侧链分别进行化学标记，得到一对标记的起始原料 **A1-β** 及 **A2-β**；这样，在活化以后将生成标记中间体——糖基氧鎓离子 **B1**, **B2** 及烯基金络合物 **C1**, **C2**；这两类标记中间体自由结合，得到包含了 4 种重组产物 **A1-β**, **A2-β**, **A3-β**, **A4-β** 及 4 种异构化产物 **A1-α**, **A2-α**, **A3-α**, **A4-α** 在内的 8 种标记产物；其中的 2 种重组产物 **A3-β**, **A4-β** 的结构与起始原料结构不同，可以被分离分析；这样，就实现了该“不可见”重组过程的“可见化”。将该标记方法与前面图 32 中开发的糖苷化动力学研究工具结合，就得到了一套研究该活化过程的新工具。采用这一工具，我们对该活化机理进行了更详细的研究，获得了异构化

/重组途径的速率比等重要化学信息，取得了机理研究的新突破。

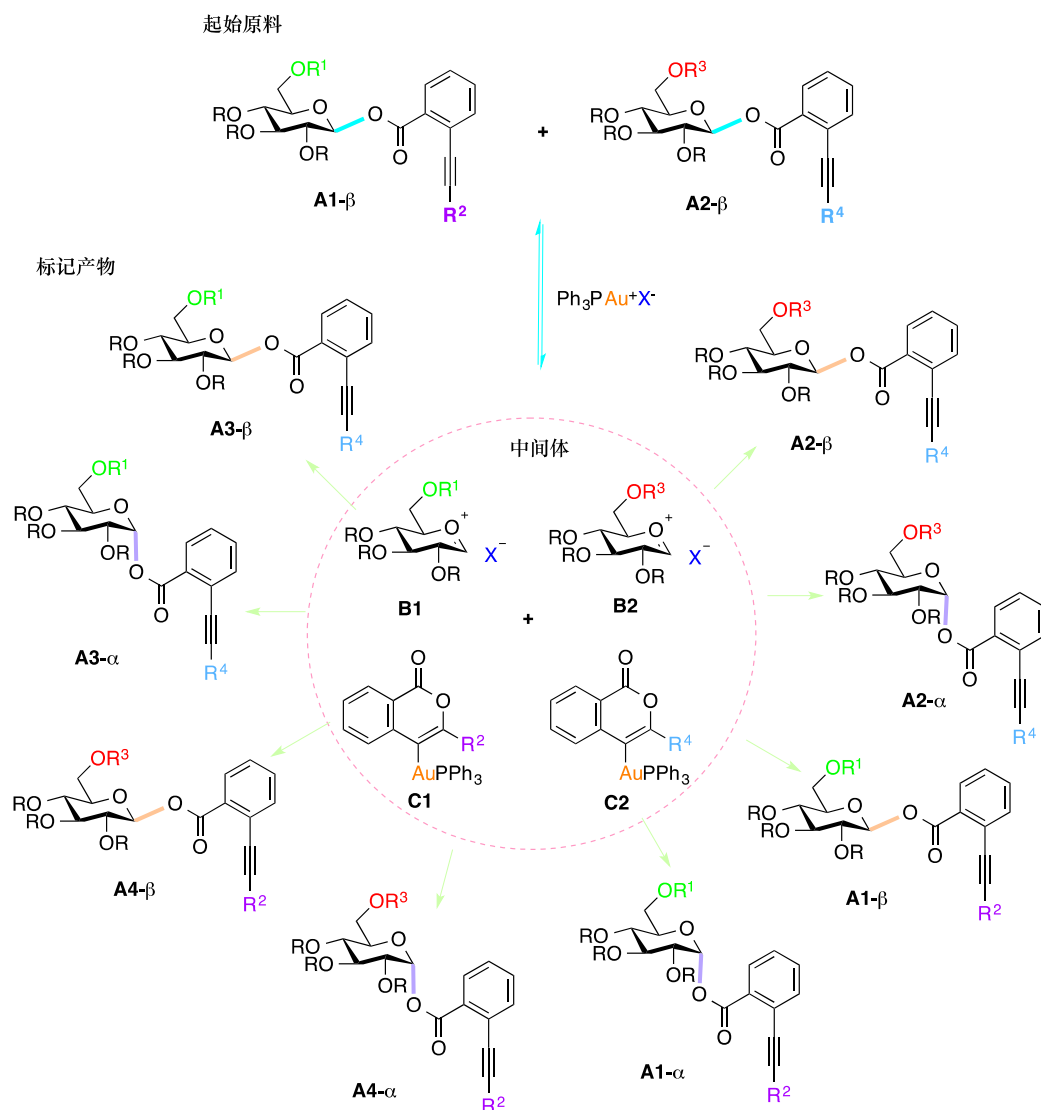


图 33 新开发的研究金催化糖基邻炔基苯甲酸酯重组过程的化学标记法的基本原理

以上就是我们采用“以新化学信息为导向的化学研究工具开发途径”实现化学突破的一些实践经验。从中我们可以看到，“新化学研究工具”的开发并非一件神秘的事情，其实质就在于结合研究对象的实际特点去设计专门的研究工具，实现预期的研究目的。已有研究工具并非是针对我们的研究对象而设计的，在很多情况下未必完全适用或是未必能充分实现我们的研究目的。在这种情况下，设计更具针对性的研究工具是必要的。鉴于化学研究工具对于化学领域的广泛意义，从某种程度上讲，新化学研究工具的开发本身就是对化学发展的一项贡献。

### 3.2 以新化学研究模式为导向的化学研究工具开发途径

从前面 2.2 节的讨论中我们已经看到，新化学研究模式的形成能够为化学领域的发展带来新的活力，推动其实现规模化发展。因而，富有生命力的新化学研究模式的创立是拓展化学领域的一个极有效途径。从化学研究模式与化学研究工具关系的讨论中我们也已经认识到，新化学研究工具的开发在一些情况下将催生全新的化学研究模式，这是以化学研究工具开发为突破点实现化学突破的另一类重要途径。下面结合我的研究经历及一些经典实例对该途径作一个详细说明。

前面提到，我曾在研究中无意发现了一种金纳米簇合物，该簇合物的新奇结构引起了我的研究兴趣，我希望能进一步探索该簇合物的应用。从有机化学角度而言，该类簇合物最有潜力的应用在于催化，这就涉及到如何寻找其催化用途的问题。查阅文献以后我发现，该类纳米金簇合物的结构类型较为丰富，相关的化学性质的研究也较为充分，但其在催化（以及材料、医药等）方面的应用却仍然远不充分，而原因则主要在于缺乏高效快速发现其潜在用途的“研究模式”。后来，随着研究经历的增加，我发现这一类问题事实上是普遍存在的——我们也许有了一些很好的新化合物，然而却很难快速有效地发现其合适的用途。具体到催化应用方面而言，如何寻找一类化合物的催化用途，成为了催化领域的一项极为重要的基本问题。

想要让一类具有催化潜力的新化合物发挥其催化用途，就化学方面而言，需要两个基本条件：1) 寻找到其所能催化的反应类型；2) 具备合适的反应条件。这样，上述问题就可以更具体化为：如何寻找合适的反应类型及反应条件？

考虑到反应的类型多样性及条件多变性，这一问题的解决并不是一件容易的事情（图 34）。带着这一问题，我对催化领域的很多相关研究资料尤其是新催化反应的开发历程进行了总结与分析，逐渐发现，存在多条解决途径，这里列举两条主要途径。

其中一条途径是由相关化学信息出发，经过合理设计，开发（以该类化合物为催化剂的）新的催化反应。这里的相关化学信息包括了反应机理、催化剂化学及相关的催化反应类型等。一个具体例子是前面 2.1 中所讨论的金催化 Overman 重排反应的开发。这一途径在目前的新催化反应开发中应用十分广泛，很多新的过渡金属催化反应都是经由该途径开发的，我们小组的金催化糖苷化反应的开发也是其中的一个成功实例。

另一途径是由新的“反应线索”出发，揭示其所包含的化学信息，在此基础上发现新的催化反应类型。具体实例包括图 10 中 Hashmi 小组报道的金催化反应的开发，这一类新催化反应就是以含金络合物催化性质探索中意外发现的一些“反应线索”为基础开发的。

这两条途径有着不同的特点，在很大程度上是优势互补的：第一条途径的目



的性强，成功率高，但需要有一个充分的相关化学信息的积累（“合理设计”的必要基础是充足的相关信息）；第二条途径不需要太多的相关化学信息（可在没有任何“研究基础”的情况下进行），有可能发现全新类型的催化反应，但偶然性大，成功率低，风险较高（正如图 34 所示的，从成百上千个潜在的反应类型及反应条件中发现少数能够真正成功进行的催化反应是相当困难的）。

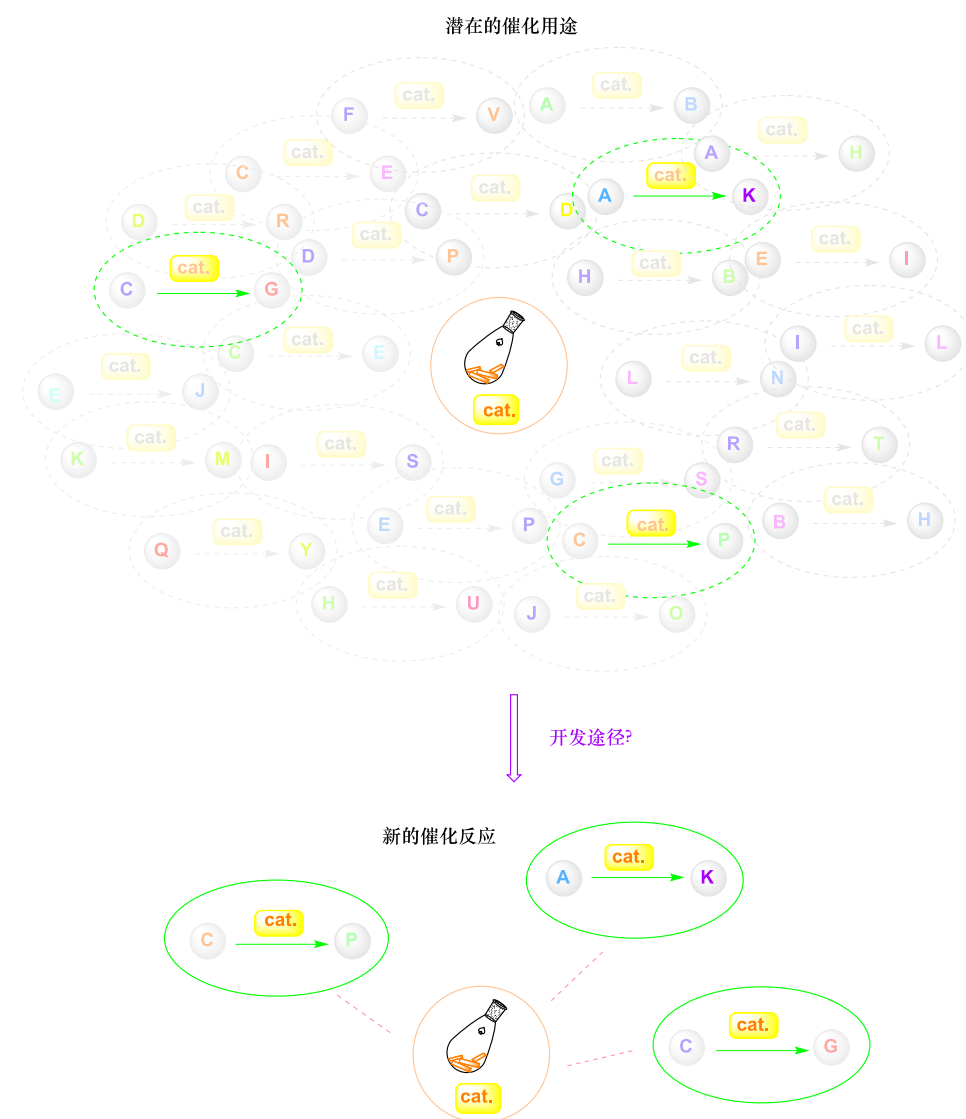


图 34 化合物催化应用开发中所面临的基本问题

这两条途径也有一个共同点，就是只有在相关化学研究工具发展到一定程度的基础上才能够顺利进行。具体而言，只有当我们有了高效的反应实施工具及产物分布获取工具时，我们才可能发现并进一步开发新的催化反应。在相关研究工具发展尚不完善时（例如前面所讨论的 20 世纪 40 年代），即使面对一个全新反应，我们也很难充分获取其所包含的“产物信息”。在这种情况下，无论采用上述

哪条途径去开发新反应都是十分困难的。此时，新的反应研究工具的开发成为新反应开发的“限制性因素”。

而就目前的化学发展程度而言，研究一个新催化反应的相关工具已经较为完备，充分揭示一个新反应所包含的产物信息变得快捷高效。在这种情况下，新反应开发的“限制性因素”类型逐渐由“研究工具”转变为“化学信息”。具体到第一种途径而言，在目前的发展阶段，相关化学信息的积累程度是该途径成功的关键；而对第二种途径而言，发现新的“反应线索”则成为了关键。

第一条途径在目前应用十分广泛，已逐渐成为新催化反应开发的主流途径（以至于我们很难想象在离开了“相关化学信息”的基础上如何开发新反应）；而第二条途径由于存在较大“偶然性”及较高风险性，尚未得到普遍采用，而这其中最重要的内在原因，就在于缺乏高效发现新“反应线索”的研究模式——按照目前研究工具的发展程度，有了新的“反应线索”，我们就能够快速发现其中的“化学信息”，进而开发新的催化反应，但问题在于，怎么得到这些宝贵的反应线索呢？

这就需要建立能够有效发现新“反应线索”的研究模式——在传统研究中，新反应线索大多是在研究过程中“意外”获得的（可遇而不可求），而现在，我们能否通过设计一套研究模式，去有意识地寻找这一类“反应线索”呢？

假如我们能够构建一套“反应线索筛选工具”，就有可能通过广泛而大量的“随机筛选”发现一些有价值的“反应线索”，在此基础上开发新的催化反应。而解决类似问题（先导化合物的开发）的类似方案（高通量筛选）在药物化学领域早已得到成功应用，这一思路的合理性和有效性是毋庸置疑的。

“新反应线索筛选”模式的基本结构

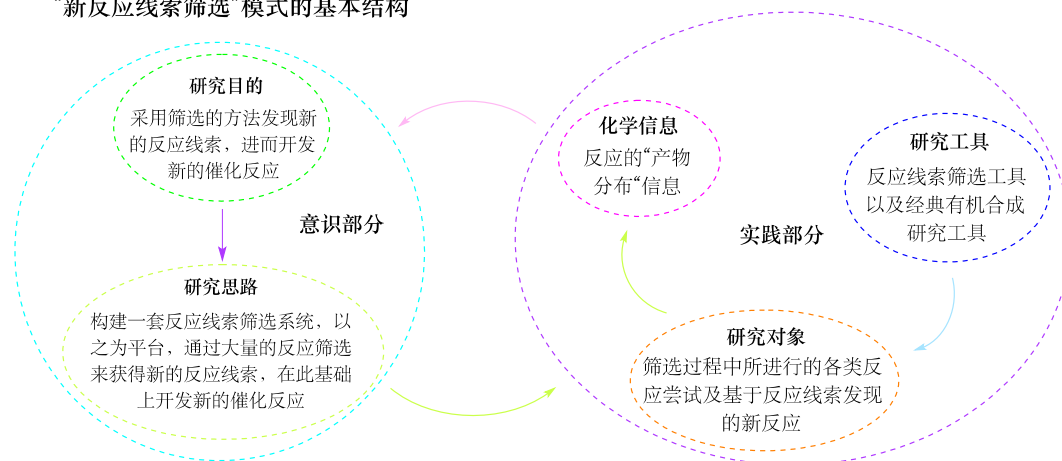
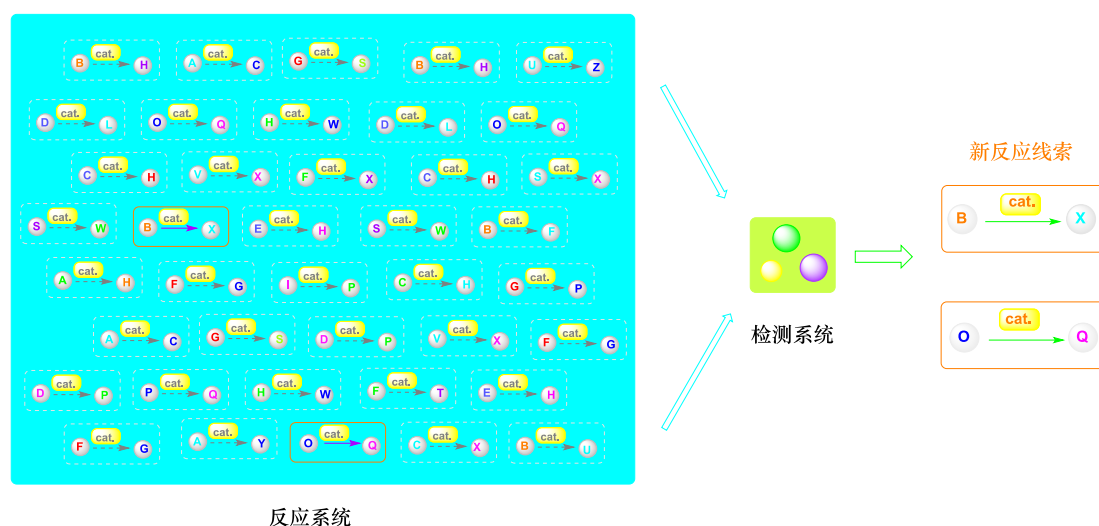


图 35 “新反应线索筛选”模式的基本结构

这样，通过上述分析，我们就找到了一类不同于传统的新催化反应开发模式——“新反应线索筛选”模式，其基本结构如图 35 所示。这一模式的目的在于采

用筛选的方法发现新的反应线索，进而开发新的催化反应；其研究思路是构建一套反应线索筛选系统，以之为平台，通过大量的反应筛选来获得新的反应线索，在此基础上开发新的催化反应；其研究工具是新的反应线索筛选工具以及经典有机合成研究工具；其研究对象是筛选过程中所进行的各类反应尝试以及基于新反应线索而发现的新反应；而其所关注的化学信息则主要为反应的“产物分布”信息。

这一研究模式成功的关键在于新的反应线索筛选工具的构建（这也正是该途径属于“以新研究模式为导向的新化学研究工具开发途径”的原因）。一套反应线索筛选工具包含了反应系统及检测系统两个部分，如图 36 所示。与经典有机反应研究模式中的反应及检测系统所不同的是，这里的反应系统能够在较短的时间内进行较大量的“反应尝试”，而检测系统则能以较高的效率和精度获得相应的“新产物信息”，从而（在大量的反应尝试中）筛选出其中极少数的新反应线索。



反应系统

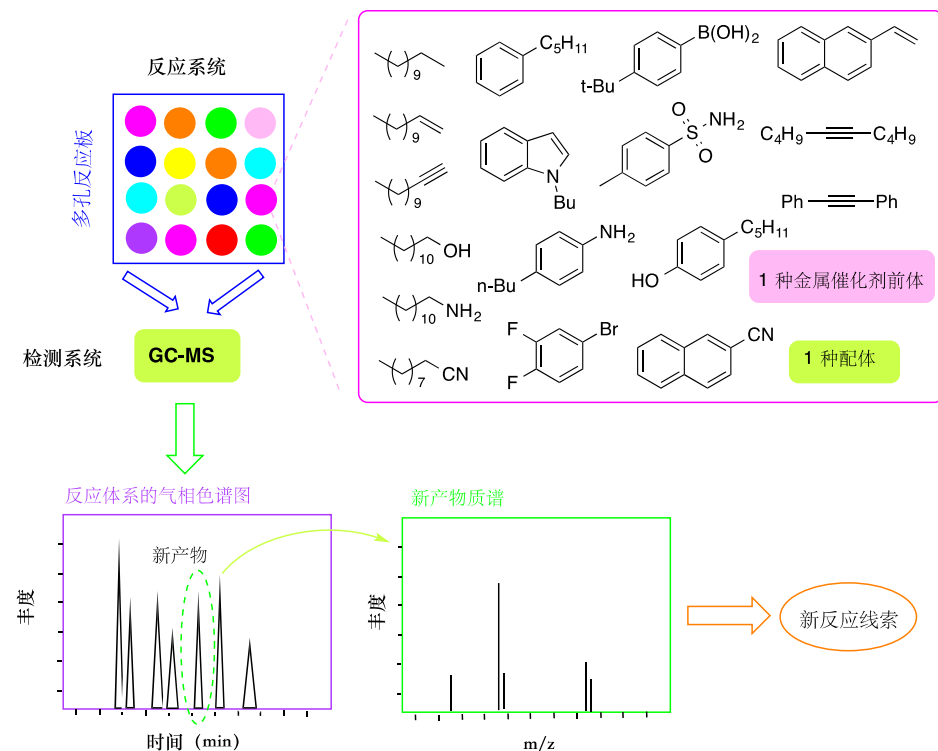
图 36 “新反应线索筛选”工具的基本组成

通过以上介绍，我们也许已经可以感受到“新反应线索筛选”模式的科学合理性及其巨大的发展潜力了——的确，按照这一模式的基本结构，我们有可能设计出多种多样的新反应线索筛选工具，对不同反应类型、反应条件及催化剂进行广泛的筛选，从而发现更多有价值的新反应线索，为新催化反应的开发增加一类新的探索途径。

在进一步确认了这一新研究模式的价值以后，接下来的问题就是如何具体设计新的筛选工具了。我们一定会感兴趣的问题是：化学家们是否已经注意到了上述模式的价值，是否已经开始这方面的探索，有没有成功的先例？

事实上，该研究模式的确早就引起了一些化学家们的注意，并且已经有了一些成功先例（虽然尚未广泛“流行”）。这里从“新反应线索筛选工具开发”的角度对其中两个成功例子作一个详细介绍。

Hartwig 小组开发的新反应筛选工具的基本结构



Hartwig 小组通过该模式筛选发现的一些新的催化反应

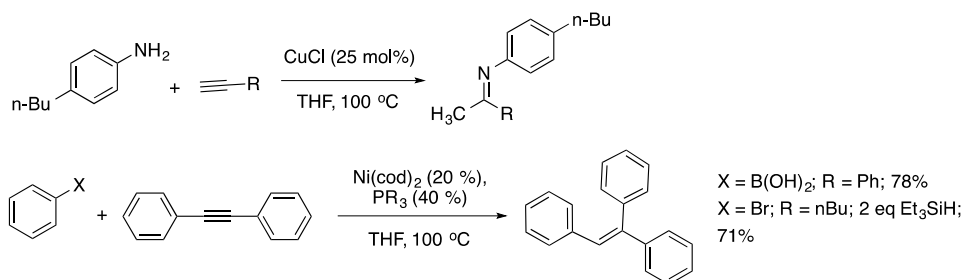


图 37 Hartwig 小组开发的新反应筛选工具的基本结构及筛选发现的新催化反应

2011 年 9 月，美国伊利诺伊大学香槟分校的 Hartwig 小组（现在加州大学伯克利分校）报道了一种新的反应线索筛选工具，如图 37 所示<sup>15</sup>。反应系统是一个多孔反应板，每个孔中包含了 17 种不同结构的底物、一种金属催化剂前体（共测试了 15 种可能的催化剂）及一种配体（共测试了 23 种），代表着一个相应的筛选条件。将该体系在一定条件下（这里的条件是以四氢呋喃为溶剂，100 °C 下加热 18 h）反应以后，对其进行产物分析。这里采用的检测系统是 GC-MS。通过反应体系的气相色谱图判断是否有新的产物生成，通过质谱判断产物的可能结构。对于检测得到的新产物，则通过一系列底物数目递减的对照实验确定其来源，从而发现新的催化反应。采用该工具，他们发现了三类新的过渡金属催化反应——铜催化的炔烃氢胺化反应及镍催化的氢芳基化反应。

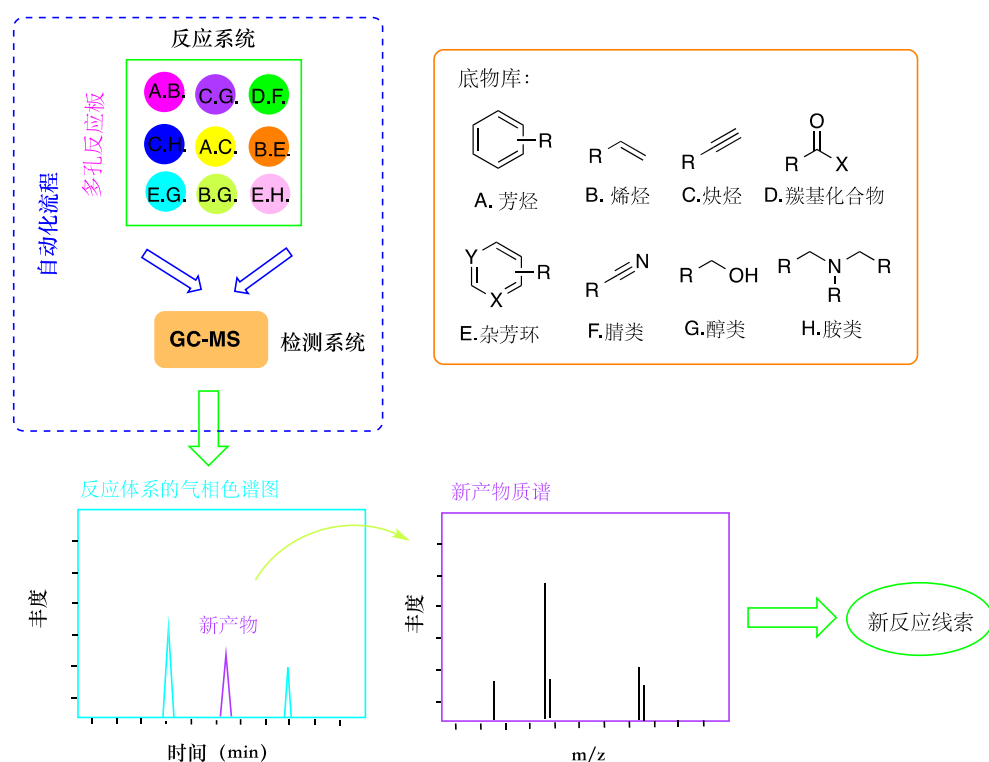
该反应系统的筛选方式属于典型的“一锅式”，其优点是一次实验即包含了丰

富的反应条件——按照组合原理，17 种底物、15 种金属催化剂及 23 种配体共包含了 5,865 种单组分反应条件，46,920 种双组分反应条件及 234,600 种三组分反应条件，而这些条件仅通过 345 次筛选实验即可全部实现！这就极大提高了发现新反应的可能性。同时，这一筛选模式保证了新反应的“官能团兼容性”——的确，所发现的这些新反应都具有很好的官能团兼容性。

在检测系统方面，采用 GC-MS 作为检测工具虽然可以有效地发现新产物，但考虑到每一筛选条件中均包含了十多种组分，发现新产物并鉴定其结构并非十分方便。为了确定新产物的来源，常需要多次的对照实验与 GC-MS 分析。再考虑到可能存在的各种“已知反应”，这一检测系统更是显得效率较低，难以快速准确鉴定新产物及新反应。

尽管存在上述局限，这一筛选模式的成功运行还是充分展示了采用“新反应线索筛选”模式开发新的催化反应的现实可行性及广泛前景，成为近年来新催化反应开发领域的一项重要突破。

MacMillan小组开发的新反应筛选工具的基本结构



MacMillan小组通过该模式筛选发现的一些新的催化反应

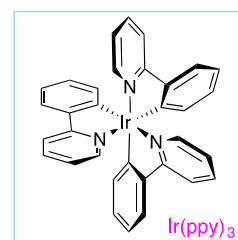
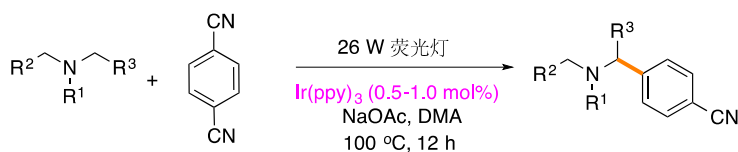


图 38 MacMillan 小组开发的新反应筛选工具的基本结构及筛选发现的新催化反应

几乎在同一时间，2011 年 11 月，美国普林斯顿大学的 MacMillan 小组报道了另一套新反应线索筛选工具，如图 38 所示<sup>16</sup>。反应系统仍为多孔反应板，检测系统仍为 GC-MS，与多组分“一锅式”筛选不同的是，这里采用了两组分筛选方式，将按照已知反应机理不存在“反应可能”的 2 个组分与 1 种催化剂混合，在一定条件下反应，通过 GC-MS 对反应后的组分进行检测。如果出现新的组分，即表明新反应的发生。此时，由于反应体系相对简单，新产物的分离鉴定较为方便。但这一筛选方式的反应条件多样性远不及“一锅式”（这里的一次筛选仅相当于 2 次单组分筛选及 1 次两组分筛选；前面的一次“一锅式”筛选则相当于 17 次单组分筛选，136 次两组分筛选，680 次三组分筛选），为此，作者采用了一套自动化筛选流程，这样可以保证每人每天进行 1000 次以上的随机筛选实验。为了尽可能排除大量“已知反应”的干扰，作者将筛选的反应类型集中于光氧化还原催化这一较新的研究领域，以增加发现新反应的机会。

采用这一新的筛选工具，他们发现了一个全新催化反应——光氧化还原催化的胺的 $\alpha$ -C-H 芳基化反应。这是近年来有机合成方法学领域的一项重大突破，引起了化学界的普遍关注，并在近几年间得到了迅速发展。这一例子真正展示了这一新反应开发模式的巨大价值和广阔前景。

虽然有了这两个成功实例，但迄今，这一新的研究模式尚未普遍流行，原因是多方面的。首先，从认识层面而言，这一不同于传统的“新模式”似乎仍显得有些“疯狂”，需要更多的实例充分证明其“现实可行性”，这样才能够为更多化学家接受，从而涉足到这一新领域中来；其次，新反应筛选工具的开发（这一模式成功运行的关键）仍然是一件具有很大挑战性的工作，而其设计方案也远非唯一。仅仅从这两个例子中我们就看到了两套不同的筛选工具，再根据“化学研究模式”的基本特点（可推广性），我们可以预测到未来该领域更多高效的新筛选工具的出现。总的来看，这一新研究模式有着其内在的合理性和不可替代的优势，必将在未来得到逐渐推广，成为有机合成方法学领域的一种重要的基本研究模式。以这一新模式为导向的新化学研究工具（反应线索筛选工具）开发将成为实现有机合成方法学领域突破的一条重要途径。

以上通过具体实例详细介绍了基于“以新化学研究模式为导向的化学研究工具开发途径”实现新化学突破的具体实施方法。与“新化学信息”一样，“新化学研究模式”建立在对相关领域的详细考察分析的基础上，其构思设计的出发点往往是解决现有领域的一些普遍存在而又难以通过常规方式（尤其是常规工具）克服的问题（例如在上述例子中，“新的寻找反应线索的途径”是“新反应线索筛选模式”设计的基本出发点），而其成功的关键则在于新化学研究工具的开发。



一套新化学研究模式能否推广并具有持久生命力,关键在于其是否具有内在的合理性,是否能够提供切实可行的解决问题的新方案,是否具有一些不可替代的独特优势。该途径能够给化学领域带来解决问题的全新方式,是实现化学突破及领域发展的一条极为重要的途径。

## 4 小结

前面主要介绍了我在研究生阶段形成的化学思想,这些思想来自于我对化学发展史以及自身研究经历的总结与思考,其所聚焦的中心问题是如何扩展新的化学领域。

这一问题的答案来自于对已有化学领域形成的基本过程及其发展过程中的限制性因素的分析。分析切入点是化学研究过程中的三个基本要素及其相互关系。这三个基本要素是化学过程、化学研究工具以及化学信息。化学研究的基本过程就是采用适当的化学研究工具研究化学过程,获取其中的一部分化学信息,并在此基础上形成化学理念。化学理念有两种形成途径:一种是对已知化学信息的分析归纳抽象;另一种则是由“化学设想”经过实践验证形成。化学理念的形成是一个化学领域发展的起点。化学领域的发展则是围绕该理念不断积累相应化学信息的过程。化学领域发展的限制性因素主要在于认识与工具两个层面。认识层面包含了相关化学信息的积累程度、关键化学信息的获取及对领域价值的认识三个方面;工具层面则主要包含化学研究工具的开发及化学研究模式的形成两个方面。

在这一分析基础上,我认为拓展新化学领域的突破方向在于以新化学研究目标为导向的新化学研究工具开发。具体包括以新化学信息为导向和以新化学研究模式为导向两种途径。这两种途径的具体实施方案也已结合文献中的经典实例及我的研究经历作了详细介绍。

显然,这里所讨论的一些基本问题对于化学创新而言是十分重要的,然而其答案却远非唯一。这里所介绍的只是我个人的一套答案。我深信,通过长期的实践、广泛的考察和深入的思考,我们一定能寻找到更为丰富和更为精彩的答案,这对化学领域的发展而言是十分必要和极为有益的。

## 参考文献

1. Noyori, R. *化学通报*, **2002**, 6, 363.
2. Xing, D.; Yang, D.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 781
3. Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1976**, 1983.
4. Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7896.

5. a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles*. **1987**, *25*, 297; b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3729; <sup>[1]</sup><sub>SEP</sub> c) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013.
6. Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.
7. Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.
8. a) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849; b) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849;
9. Bellon, P. L.; Cariati, F.; Manassero, M.; Naldini, L.; Sansoni, M.; *Chem. Commun.* **1971**, 1423.
10. Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130–7178.
11. Su, C.; Hopson, R.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12400–12406.
12. Morris, K. F.; Johnson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139–3141.
13. a) Sun, C.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7829; b) Li, D.; Kagan, G.; Hopson, R.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 562; c) Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 270.
14. Huang, M.; Retailleau, P.; Bohe, L.; Crich, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14746.
15. Robbins, D. W.; Hartwig, J. F.; *Science*. **2011**, *333*, 1423.
16. McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Science*. **2011**, *334*, 1114.