配体的纯度对于做不对称催化的, 以及利用配体来改进某些金属催化反应的化学工作者来说, 至关重要。但是, 不同批次合成的配体, 其纯度由于采用原料的不同, 或者纯化时所用的硅胶等材料的性能有所不同, 就会导致反应的结果不能重复。如果前后配体的纯度有差异, 或者溶剂等使用的不同, 导致反应条件筛选前后不是在可比较的前提下进行, 有可能导致一些好结果的埋没。

我们在发表论文时, 详细写清楚试验的操作, 试剂的纯化方法, 就是为保证别人按照相同的方法处理, 可以重复试验结果。因此, 我们必须保证自己的实验方法是在同一条件下进行。

我们在实验过程中, 确实也发现某些实验数据较难重复, 这个问题不少从事不对称研究的小组都曾碰到。分析其原因, 可能有以下几点:

1. 配体的纯度不符合要求, 所以反应的活性和对映选择性与以前的结果不相吻合, 特别是分离纯化时用的溶剂和硅胶质量得不到保证, 导致按照以前纯化条件得不到符合研究工作的要求纯度的配体;
2. 反应的操作存在误差: 这突出表现在称量这一环节。由于配体和金属盐的量均只有几毫克, 静电的干扰在天气干燥的时候尤为突出;
3. 反应的溶剂多为丙酮、 CH_3CN 和卤代烷等难以检测其含水量的溶剂, 不同批次处理的溶剂, 可能含水量不同, 从而导致反应结果不能重复。

为了保证实验数据的可重复性, 我们摸索并建立一套配体纯度检验的方法和标准的反应条件。特别是配体 30a 在几个反应中展示了优异的性质后, 这一要求对于开展其他研究尤为关键。经过较长时间的实践, 我们总结得到以下经验供参考:

一、标准反应条件的建立

1. 配体合成所用的 CH_3CN 、三乙胺和四氯化碳按照标准方法处理, 再经小量反应证明合格后 (能合成出配体), 保存在活化后的分子筛中供使用;
2. 条件实验中所用的溶剂, 如果不能通过指示剂显色来确保其无水, 则严格按照标准方法处理后, 再经活化后的分子筛进一步处理后, 蒸出使用; 对于已经筛选出的最佳溶剂, 每次新处理后, 均用标准反应检验, ee 值与以前的实验符合后才能使用;
3. 称量过程中, 尽可能避免静电的干扰。

二、配体纯度方法的建立

对于合成的新配体, 在用核磁氢谱和碳谱确定初步纯度后, 先用于某一反应得到一个关于反应速率和 ee 值的数据; 然后, 用不同的展开剂再次纯化配体后并取其最纯的部分, 在相同的条件下重复与前相同的反应。如果反应情况 (包括速率和 ee 值) 变化不大, 表明配体的纯度已经合格; 如果反应结果有明显改善, 这表明配体纯度有了提高, 这需要再次纯化配体, 直至反应结果的不同在误差范围内, 才表明配体纯度已经合格。

举例如下: 对于配体 30a, 先用石油醚和丙酮(4:1, V/V)的展开剂经柱层析得到一淡黄色的油状液体, 虽然此液体经核磁鉴定, 纯度已经很好, 但是用菲咯啉配体最常用的模型反应——DA 反应(eq1)—检验, 在以 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 为 Lewis 酸, CH_2Cl_2 为溶剂, -30°C 的反应条件下, 却发现反应几乎不进行。再用石油醚和乙酸乙酯(1:1, V/V)的展开剂进一步纯化后, 再在相同的条件下一试, 反应在一小

时内结束，ee 值为 36%。将配体再次纯化后，重试反应，反应时间和反应的 ee 值不变。于是认为配体已经很纯，可以用于反应的条件筛选。每次重新合成出来的配体，都在此反应条件下反应。当反应时间和 ee 值均与上述结果相符，表明配体纯度合格后，才能将配体用于条件反应。

首先，你从现在起，有时间就泡在实验室，观察你的师兄们是如何操作的，每一个细节都不要放过。仔细想一想，为什么要这样操作，不懂就问，直到你弄清楚了为什么要这样操作。你也可以想清楚原因后，再去和其他师兄交换意见，看看别人的想法。当然，刚进实验室，你肯定要当当下手，多跑跑腿，这样才能和师兄们套近乎，他们也才愿意和你多交流。

其次，进入实验室后，失败是经常的，但是你一定要弄清楚失败的原因。不要在还没有弄清楚原因的情况下，盲目再进行相同的实验操作。记住，分析好原因后，再做试验，做一次试验，就要排除一个可能的因素。不要因为怕导师说你反应开得少，就开一大堆试验。这样的结果是让你陷于大量的体力劳动，没有时间思考，总结提高。

在做每一个实验之前，不要查到一篇文献，就马上按照文献方法去试。反复调研文献，看一看，要得到目标产物，有哪些方法，每种方法的优点和缺点是什么，经过反复比较，选择最方便的开始。这不但是提高工作效率的捷径，而且是在培养你的判断能力，也是在积累你的经验和知识。你想，一个实验你就可以积累一系列资料，一个学期下来，你将有多大的收获？这种方法累，但是绝对有效。我相信，只要坚持，毕业的时候，你会脱胎换骨。

对于你所采用方法的文献，实验步骤的每一个细节，要问问什么这么做？如果不这样做，后果是什么？能不能用其他方法代替？参考其他合成相同产物的文献，看看别人的实验步骤又是如何？他们做了什么改动？为什么要这样改动？因为实验是相通的，这些问题你一旦掌握了，坚持一个月的时间，其他问题也就迎刃而解了。

在我的周围，有很多人一直到要博士毕业了，这些问题都没有解决，吾未见其明也。

关于 DMF 的无水处理方法引起这么多争议，实在出乎我的意料。不可否认，不同的实验对试剂、溶剂的纯度等各方面的要求不同。不需要严格无水的反应，你去进行严格的无水处理就是浪费时间；反之亦然。

我也承认，有时候试剂中的一些微量杂质的存在，往往会使反应有出人意料的结果。在我所知道的范围（上海有机所）内，就有两个这样的例子：李安虎博士（戴立信小组）在首例通过叶立德途径实现的高立体选择性的氮杂环丙烷的反应中，使用的是未处理的国产分析纯 CH_3CN 溶剂。文章在 *Angew. Chem. Int. Ed* 上发表后，引起了一位法国科学家的注意，但是他在重复该试验的过程中，发现直接使用商业化的分析纯 CH_3CN 溶剂不能重复反应结果，只有在反应体系添加一定量的水后才能重复试验结果，于是专门撰文指正。我们分析原因，认为是国产试剂的含水量比进口试剂的要高；第二个例子是：袁宇博士在杂 DA 反应中，发现试验结果不能重复，而且所用的苯甲醛越纯，反应结果越差。从而想到了最初使用的苯甲醛可能有部分被氧化成苯甲酸，进而发现使用酸为添加剂可以大大改善反应的结果（文章发表在 *Chem. Eur. J.*）。

但是，这并不意味着我们的试验不需要严格按照标准方法。特别是当我们在

进行未知领域的探索时，需要对反应成功（或者失败）的原因进行总结。如果我们反应所使用的试剂或溶剂含有少量的杂质，那我们如何保证试验的可重复性？我们又如何根据实验结果来分析，设计下一步的实验方案，改进试验结果？

按照一套标准的实验方法进行操作，对于新进实验室的同学更为重要。因为失败是新手们的常事，如果我们不能保证我们试验试剂的纯度以及无水要求是否满足等等，那么一旦实验失败了，我们如何寻找原因？到底是操作失误还是其他？

作为一名即将毕业的同学，在几年试验生涯中，深感按照标准方法试验的重要性。可能是因为我从事的不对称催化对杂质的敏感程度较高，所以我在几年中，曾经花了很多时间来重复，寻找原因。

我很庆幸我刚进实验室时，接受了一位师姐的忠告，即一切溶剂、试剂严格按照标准方法处理，哪怕他再繁琐。这个方法就是我推荐给大家的书 *Purification of Laboratory Chemicals*, Edited by W. L. F. Armarego and D. D. Perrin, 4th Edition, 这也是我们上海有机所每个课题组的导师要求学生严格执行的。因为这本书是不断综合文献中的最新处理方法，和对各种方法的不足之处的最新发现而修订的。

在我的第一篇文章(*J. Am. Chem. Soc.*)发表半年后，有位韩国化学家到我们所交流的时候，专门提到在他们花了半年的时间合成了一个和我合成的一模一样的配体的时候，却非常失望发现我们的文章都已经发表了。我为什么感谢那位师姐？因为我接受她的忠告后，各种溶剂严格处理，所以只花了两个星期就合成了该配体。而事实上，在我文章发表后，还有国内同行不能重复合成该配体，我们课题组的其他同学一开始的时候也不能重复合成，原因无他，他们的溶剂处理都有问题。

有同学提到，他们的处理方法是参照某某文献的，事实上，很多文献的处理方法是不完善的，也在不断变化的。所以才会有专门的丛书来总结。我想进入实验室时间较长的人，都会发现有些文献的结果是很难重复的，仔细研究他们的实验方法，你会发现有些操作是完全没有必要的，有些是错误的，当然也有可能作者有所保留。

提高我们的化学素养，其中之一就在于根据自己的知识，去判断文献的正确与否，而不是盲从。