

第三章 结构化学

结构化学渊源于现代立体化学，它研究原子在空间互相结合成分子或化学实体方式（结构）、依据（化学键本质）和规律以及结构与性能的联系。结构化学与量子化学均以化学体系的微观结构为其研究对象。结构化学、量子化学与化学热力学、化学动力学并列构成物理化学的基础理论体系，并与物理化学诸分支学科有广泛的交叉。1912年晶体衍射效应的发现为人们进入三维微观世界开辟了广阔的前程。瑞士化学、晶体学教授邓尼兹（J. D. Dunitz）在其《X射线晶体分析和有机分子的结构》一书中这样写道：“当初若无X射线晶体学之发现，今日化学面貌如何，实不堪设想！”由此可见X射线晶体学对于化学发展之重要性。

一、晶体结构分析的历史发展

（一）X射线晶体学的诞生

1895年11月8日德国维尔茨堡大学物理研究所所长伦琴发现了X射线。自X射线发现后，物理学家对X射线进行了一系列重要的实验，探明了它的许多性能。根据狭缝的衍射实验，索末菲（Sommerfeld）教授指出，X射线如是一种电磁波的话，它的波长应当在1埃上下。

在发现X射线的同时，经典结晶学有了很大的进展，230个空间群的推引工作使晶体构造的几何理论全部完成。当时虽没有办法测定晶胞的形状和大小以及原子在晶胞中的分布，但对晶体结构已可臆测。根据当时已知的原子量、分子量、阿伏伽德罗常数和晶体的密度，可以估计晶体中一个原子或一个分子所占的容积，晶体中原子间距离约1—2埃。1912年，劳厄（Laue）是索末菲手下的一个讲师，他对光的干涉现象很感兴趣。刚巧厄瓦耳（P. Ewald）正随索末菲进行结晶光学方面的论文，科学的交流使劳厄产生了一种极为重要的科学思想：晶体可以用作X射线的立体衍射光栅，而X射线又可用作量度晶体中原子位置的工具。刚从伦琴那里取得博士学位的弗里德里克（W. Friedrich）和尼平（P. Knipping）亦在索末菲教授处工作，他们自告奋勇地进行劳厄推测的衍射实验。他们使用了伦琴提供的X射线管和范克罗斯（Von. Groth）提供的晶体，最先对五水合硫酸铜晶体进行了实验，费了很多周折得到了衍射点，初步证实了劳厄的预见。后来他们对辉锌矿、铜、氯化钠、黄铁矿、沸石和氯化亚铜等立方晶体进行实验，都得到了正面的结果，为了解释这些衍射结果，劳厄提出了著名的劳厄方程。劳厄的发现导致了X射线晶体学和X射线光谱学这二门新学科的诞生。

劳厄设计的实验虽取得了正面的结果，但X射线晶体学和X射线光谱学成为新学科是一些得力科学家共同努力的结果。布拉格父子（W. H. Bragg, W. L. Bragg）、莫塞莱（Moseley）、达尔文（Darwin）完成了主要的工作，通过他们的工作认识到X射线具有波粒二重性；X射线中除了连续光谱外，还有波长取决于阴极材料的特征光谱，发现了X射线特征光谱频率和元素在周期表中序数之间的规律；提出了镶嵌和完整晶体的强度公式，热运动使衍射线变弱的效应，发展了X射线衍射理论。W. L. 布拉格在衍射实验中发现，晶体中显得有一系列原子面在反射X射线。他从劳厄方程引出了布拉格方

程，并从 KCl 和 NaCl 的劳厄衍射图引出了晶体中的原子排列方式，W·L·布拉格在劳厄发现的基础上开创了 X 射线晶体结构分析工作。

伦琴在 1901 年由于发现 X 射线成为世界上第一个诺贝尔物理奖获得者，而劳厄由于发现 X 射线的晶体衍射效应也在 1914 年获得了诺贝尔物理奖。

(二) X 射线晶体结构分析促进了化学发展

W·L·布拉格开创的 X 射线晶体结构分析工作把 X 射线衍射效应和化学联系在一起。当 NaCl 等晶体结构被测定后，使化学家恍然大悟，NaCl 的晶体结构中没有用 NaCl 表示的分子集团，而是等量的 Na⁺离子和 Cl⁻离子棋盘交叉地成为三维结构。当时 X 射线结构分析中的位相问题是通过强度数据和强度公式用试差法来解决的，只能测定含二三十个参数的结构，这些结构虽简单，但使无机物的结构化学有了真正的开始。

从 1934 年起，帕特孙 (Patterson) 法和其他应用付里叶级数的方法相继提出，位相问题可通过帕特孙函数找出重原子的位置来解决，使 X 射线晶体结构分析摆脱了试差法。1940 年后计算机的使用，使 X 射线晶体结构分析能测定含重原子的复杂的化合物的结构。X 射线晶体结构分析不但印证了有机物的经典结构化学，也为有机物积累了丰富的立体化学数据，使有机物的结构化学有了很大提高，以下通过几位诺贝尔奖获得者的工作来说明 X 射线晶体结构分析在化学进展中所起的作用。

1954 年诺贝尔化学奖获得者鲍林 (L.C.Pauling) 以研究物质结构和化学键理论而闻名于世，他长期从事晶体结构的研究，X 射线晶体结构分析的逐渐广泛使用，提供了许多分子内部的结构信息，鲍林把量子力学和近代化学理论结合起来，建立和发展了现代结构化学。他提出的电负性计算方法和概念、原子杂化轨道理论和价键学说以及关于离子化合物结构的规则是阐明各种复杂物质分子构造及性质的有力武器。他根据晶体结构测定得到的数据提出的——螺旋体二级结构模型，为研究生物大分子的奥秘打开了通道。

1964 年诺贝尔化学奖获得者霍奇金 (D.M.C.Hodgkin) 是世界上获得这项荣誉为数极少几个女科学家之一，是擅长 X 射线晶体结构分析的女化学家。她用 X 射线晶体结构分析测定了盘尼西林的晶体结构，在 1949 年又成功地测定出维生素 B₁₂ 的更为复杂的空间构型和构象，从而为合成维生素 B₁₂ 和其它复杂的化合物开辟了道路，她还测定了胰岛素生物大分子的晶体结构。维生素 B₁₂ 的晶体结构的测定使帕特孙函数重原子法到了里程碑的水平。

1962 年诺贝尔化学奖授予佩鲁茨 (M.F.Perutz) 和肯德鲁 (Sr.J.C.Kendrew) 二位生物、结晶学家。他们发展了 X 射线晶体结构分析技术，通过浸泡把重原子引入到蛋白质中，然后用同晶置换法解决位相问题，测定了鲸肌红蛋白和马血红蛋白的空间精细结构。从发现蛋白质具有肽链结构到完全搞清楚蛋白质分子的精细的空间结构，前后差不多经过了半个世纪。在生物学对蛋白和核酸这两类大分子的三维结构研究无法前进的时候，X 射线晶体结构分析为生物化学研究带来了突破。当今 X 射线晶体结构分析已成为生物大分子研究中的有力工具。

(三) 晶体结构分析的发展

晶体结构分析的发展，是一个不断完善自身和扩大应用的过程。诺贝尔奖的年鉴记录了晶体结构分析历史上的重大事件并展示了它与其他学科相互作用所产生的丰硕成果。

晶体结构分析的方法主要有两大类。这就是以 X 射线衍射分析为代表的衍射分析方法和以电子显微术为代表的显微成像方法。电子显微成像也可以认为是两个相继的电子衍射过程。因此可以说衍射分析是晶体结构分析的核心。用衍射分析方法测定晶体结构的理论依据，在于晶体结构同它的衍射效应之间互为 Fourier 变换的关系。这里说的衍射效应，是指从晶体向各个方向发出的衍射波的振幅和相位。从衍射实验可以记录下各个方向上衍射波的振幅。但是在目前以及可见的将来，还不能找到有普遍意义的实用方法来记录由晶体发出的衍射波的相位。因此，要想从衍射的 Fourier 变换解出晶体结构，必须先设法找回“丢失了的”相位。这就是晶体学中的“相位问题”，它一直是研究晶体结构分析的关键问题。

紧接着 Laue 发现 X 射线衍射，Bragg 父子 (W. H. Bragg 和 W. L. Bragg) 就迅速建立了用 X 射线衍射方法测定晶体结构的实验手段和理论基础。这使人类得以定量观测原子在晶体中的位置。为此他们两人同获 1915 年的诺贝尔物理学奖。晶体结构分析最初用于一些简单的无机化合物。对碱金属卤化物结构的研究导致 W. L. Bragg 提出原子半径的概念。不久 Bragg 又将晶体结构分析应用于研究硅酸盐以及金属和合金。硅酸盐晶体结构分析的工作为硅酸盐结构化学提供了最早的实验基础，而有关金属和合金的工作则把物理冶金、金属物理以及相平衡图的研究推上一个新的台阶，使有关工作深入到原子层次。

晶体结构分析在研究无机化合物上取得成功，引起人们对有机物尤其是生命物质内部结构的兴趣。英国从 20 年代中期就开始研究有机物晶体结构。但是过了 10 多年仍未见有重大的突破。原因是当时的分析技术和方法还很原始。于是迎来了三四十年代晶体结构分析方法和技术大发展的时期。如前所述，晶体结构分析中有所谓“相位问题”。早期的晶体结构分析用以解决相位问题的方法是所谓试差法。其要点是：先根据已掌握的线索猜出一个结构模型，再从这个模型计算出相应的一组理论衍射强度，然后同实验所得的衍射强度作比较并据此对模型进行修改。上述步骤须经多次反复，直至理论和实验的衍射强度得以吻合。用这样的“方法”来测定晶体结构，说是科学试验却更像艺术创作。它显然适应不了测定复杂的晶体结构的需要。早在 20 年代中期，英国的 W. L. Bragg 和 J. M. Cork 为解决相位问题分别提出了所谓重原子法和同晶型置换法。重原子法的大意是：假定晶体中含有少数原子序数较大的原子，即所谓重原子，而且它们的位置是已知的，这时就可以计算出重原子对相位的贡献并以此代替由全体原子贡献的相位。用这样的相位配以由实验测得衍射振幅就可以近似地计算出一幅代表晶体结构的电子密度图。同晶型置换法的要点则是：如果能够制备出待测晶体的重原子衍生物，而且衍生物的晶体与母体晶体是“同晶型”。这时如果已知重原子位置，就可以根据母体和衍生物两者在衍射强度上的差异来推算相应的衍射相位。这两种方法后来在一系列有机物以及蛋白质的晶体结构分析中作出了关键的贡献。但是它们在诞生后相当一段时间里并未发挥很大的作用。原因是它们都依赖于已知的重原子位置而当时还没有便于确定重原子位置的方法。1934 年，美国的 A. L. Patterson 提出用衍射振幅平方为系数以计算 Fourier 级数，从而

绕开相位问题。Patterson 指出，这样一个级数是晶体中电子密度的自卷积，在一定的条件下可以从中提取出有关晶体中原子位置，首先是重原子位置的信息。这个用衍射振幅平方计算的 Fourier 级数后来被称作 Patterson 函数，相应的分析方法被称为 Patterson 法。此法发表几年之后，Patterson 法和以它为基础的重原子法、同晶型置换法等就成为 X 射线单晶体结构分析中用以处理相位问题最有效的手段。再加上实验技术和结构精修技术的改进，晶体结构分析达到了一个新的水平并终于打开了有机物质和生命物质的大宝藏。

美国 L. Pauling 领导的小组花了十几年时间，测定了一系列氨基酸和肽的晶体结构，从中总结出形成多肽链构型的基本原则并于 1951 年推断多肽链将形成 α -螺旋构型或折叠层构型。这是通过总结小分子结构规律预言生物大分子结构特征的非常成功的范例。为此 Pauling 获得 1954 年诺贝尔化学奖。英国 D. Hodgkin 领导的小组测定了一系列的生物化学物质的晶体结构，其中包括青霉素和维生素 B₁₂。她因此获得了 1964 年诺贝尔化学奖。美国 W. N. Lipscomb 研究硼烷结构化学工作获得 1975 年诺贝尔化学奖。所有这些获奖工作都是以晶体结构分析为研究手段。可以说，没有晶体结构分析本身在理论和技术上的长期积累，就不会有上面几个诺贝尔奖。

英国的 J. D. Bernal 早在 30 年代中期就开始用 X 射线研究蛋白质的结构。但是真正取得进展是在 W. L. Bragg 主持 Cavendish 实验室之后。分子生物学发展史上具有划时代意义的发现中，有两项出自 Cavendish 实验室。第一项是 1953 年 J. D. Watson 和 F. H. C. Crick 根据 X 射线衍射实验建立了脱氧核糖核酸 (DNA) 的双螺旋结构。它把遗传学的研究推进到分子水平。这项工作获得了 1962 年的诺贝尔生理学或医学奖。另一项是用 X 射线衍射分析方法测定肌红蛋白和血红蛋白晶体结构工作。它始于 30 年代，前后延续了 20 多年并牵涉到为数众多的科学家。这两项蛋白质的晶体结构终于在 1960 年被测定出来。这项工作不仅首次揭示了生物大分子的立体结构并了解其功能，还为测定生物大分子晶体结构提供了一种沿用至今的有效方法——多对同晶型置换法。它以原有同晶型置换法为基础，但是在实验技术和分析理论上都加入了崭新的内容。作为这项工作的代表人物，J. C. Kendrew 和 M. F. Perutz 获得 1962 年诺贝尔化学奖。在 Kendrew 和 Perutz 两人之后，由于测定蛋白质晶体结构而获诺贝尔奖的还有美国的 J. Deisenhofer 和德国的 R. Huber 和 H. Michel。他们因测定了光合作用中心的三维结构而获得 1988 年诺贝尔化学奖。

晶体结构分析中的“直接法”走过了一条与 Patterson 法有所不同的道路。它不像 Patterson 法那样由于迫切需要而降临人间很快就肩负重任。1947 年，直接法诞生之日正值 Patterson 法春风得意之时。他们无意采用另一种方法来改换口味。但是，在晶体学家当中有一小批人却要弄清衍射分析本身的规律。他们怀疑：衍射相位到底是“丢了”还是我们自己肉眼凡胎视而不见？他们的答案是：没丢，而且就藏在衍射振幅当中。这样就产生了“直接法”。它的特点是利用数学方法，在一定的约束条件下，由一组衍射的振幅直接推出它们自己的相位。起初，由于直接法尚不完善，又由于当时采集衍射数据的精度还达不到要求，直接法从诞生至 60 年代初的十几年间，基本上是在纸上谈兵。以 H. Hauptman 和 J. Karle 为代表的一批人把整个 50 年代的时间用于建立直接法的理论体系。在此基础上 J. L. Karle 和 J. Karle 于 1963

年和 1964 年取得了两项重大突破：解出用其他方法不容易解决的晶体结构。稍后，M.M.Woofson 等人在发展直接法的新算法，并使之标准化和自动化方面取得了革命性的进展。及至 70 年代，直接法终于在小分子晶体结构分析中取代了 Patterson 法而占据统治地位。直接法成功，成十倍地提高了晶体结构分析的能力和效率。有力地推动了结构化学的发展并促成了药物设计的创立。为此，直接法的两位先驱 Herbert.A.Hauptman(1917—)和 Jerome Karle(1918—)于 1985 年获得诺贝尔化学奖。

晶体结构分析的显微成像方法，也经历了一个不平凡的发展过程。用衍射分析的方法测定晶体结构，多少有点像破译密码。通过显微成像来研究晶体结构，是否就可比看图识字呢？问题就在于能否得到那张一看便识的、把晶体结构放大 10^7 倍左右的图。故事就从寻找这样一张图开始了。

普通的光学显微镜和电子显微镜（在旁轴近似条件下）的成像过程，可以看作是两个相继发生的衍射过程。这就是说，当光或电子束打到被观察的物体上时，首先产生一幅衍射图（相当于对物体作一个 Fourier 变换）。然后光或电子束继续作用于那张“衍射图的衍射图”（即对物体的 Fourier 变换再作一次 Fourier 变换），这就是物体的像。1942 年，正在主持 Cavendish 实验室工作并亲自参与蛋白质晶体结构分析的 W.L.Bragg 产生了一个怪念头：如果能造出一种“双波长”的显微镜，在进行第一次衍射时使用某种波长的光而在进行第二次衍射时则使用另一种波长的光，这样的显微镜，如果不考虑透镜本身的放大作用，其放大倍数将取决于第二种波长与第一种波长之比。如果第一种光是 X 射线而第二种光是普通可见光，其放大倍数足以使人用肉眼“看见”原子。要实现这种双波长的显微术，首先得设法把由第一种波长产生的衍射图“完整地”记录下来。所谓完整，就是不但要记录衍射振幅，还要记录衍射相位。可惜 Bragg 一直没有解决这个问题。七年后，在双波长显微术这一设想启发下，为了提高电子显微镜的分辨率和改善电子显微镜的质量，D.Gabor(1900—1979)提出了将电子衍射的振幅和相位一起记录下来的电子全息照相术。当时由于电子光学技术水平所限，Gabor 只用可见光做了模拟实验。他的文章由 Bragg 推荐到英国皇家学会会刊上发表，这是 1949 年的事。那时候，除了 Bragg 以外，恐怕没有多少人对 Gabor 的文章感兴趣。又过了近十年，可见光波段的激光问世，很快就出现了几乎是家喻户晓的光学全息照相术。Gabor 因而获得 1971 年的诺贝尔物理奖。这个奖看来与晶体结构分析风马牛不相及，其实两者却有着不解的姻缘。

一张电子显微像所反映的是被观察物体沿电子入射方向的投影。如果能从有限的若干个投影重构出物体的立体图像，这将使电子显微镜的视野从二维空间扩展到三维空间。英国的 A.Klug(1926—)在 1968 年把晶体结构分析原理应用于电子显微学，建立了所谓三维重构技术，从而开创了“晶体电子显微学”。它是近年来兴起的“电子晶体学”的重要内容。A.Klug 因开创了“晶体电子显微学”并用于揭示了核酸—蛋白质复合物的结构而获得 1982 年诺贝尔化学奖。有趣的是，人们所熟悉的 CT、医用 X 射线层析诊断仪，也是根据类似的三维重构原理而建造的。发明人是美国的 A.M.Cormack，时间是 1978 年，第二年 Cormack 就获得了诺贝尔生理学或医学奖。

晶体结构分析已过了 80 多个春秋，由于计算机技术、自动化技术的进展，都把晶体结构分析提高到一个新水平。现在衍射强度的收集已完全自动化，计算机控制的四圆衍射仪已进入实验室为化学家所掌握。X 射线晶体结

构分析已成为鉴定化合物的结构最可靠的方法。据 1988 年的统计，约有 66,000 种化合物（其中 30,000 种无机化合物和 400 种生物大分子）的晶体结构已被测定。现每年约有 6000 种新化合物的晶体结构在各类杂志中报导。结构分析是研究原子在三维空间中结合的有力手段，它的进步必将推动化学的进展。