

实用化导向的X射线晶体学与结构解析教学改革探索

周宇乔, 曹伟地, 董顺喜, 林丽丽, 刘小华*

四川大学化学学院绿色化学与技术教育部重点实验室, 成都 610064

摘要: 结构决定性能。物质结构是当代化学、材料、生物学科前沿探索的基石和导引, 测定解析物质结构是很多科研工作者必备的技能和研究手段。X射线衍射是结构测定最常见的方法之一。在科研一线工作的师生对X射线晶体学知识和结构解析技能有着大量的需求。然而, 当前国内高校开设专业X射线晶体学课程较少, 课程内容理论性强, 实践环节不足, 不能完全满足非晶体专业方向学生需求。面对X射线衍射结构解析的实际问题, 学生难以从传统课程和导师等渠道得到足够支持帮助, 需求和供给存在缺口。本文分析国内X射线晶体学教学和知识传播现状以及存在的问题, 从知识提升、技能培养和信心树立三个方面针对性地改革X射线晶体学与结构解析的教学方式和内容, 通过将传统课程拆分为X射线衍射原理、简明晶体学和结构解析技术三部分, 扩充实践内容环节, 特别是晶体数据收集和结构解析精修的要点技巧, 辅以必要的基础理论知识, 有效补充广大非晶体专业方向师生亟需的X射线晶体学基础知识和结构解析技术, 围绕学生科研一线实际需要, 以提升实战技能来解决学生的痛点和难点, 同时树立学生面对结构解析的自信心。

关键词: 实用X射线晶体学; 结构解析; 教学改革

中图分类号: G64; O6

Study on the Teaching Reformation of Practical X-ray Crystallography

Yuqiao Zhou, Weidi Cao, Shunxi Dong, Lili Lin, Xiaohua Liu *

Key Laboratory of Green Chemistry & Technology, Ministry of Education, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China.

Abstract: The properties of materials are determined by their structures. The research on structures is the basis and guidance of modern chemistry, material and biology, and the structure determination is an essential skill and method for scholars and students. X-ray diffraction is the most common method to investigate the structures of matter. However, current X-ray crystallography courses offered by Chinese universities were hindered by the limited capacities, the overemphasis on theories and the lack of practices, which cannot fulfill the need of students especially those who focused their research on non-crystallographic areas. Consequently, students find it difficult to obtain efficient and accurate support and guidance from existing resources and instructors, leaving a large gap between the requirement and supply when facing problems in X-ray structure determination. In this work, the current domestic situation of the popularization of X-ray crystallography was investigated. To improve the capabilities of X-ray structure determination for the teachers and students, the current teaching methods and contents of X-ray crystallography courses need to be reformed to be more practical to meet the needs of non-crystallographic users. Detailed suggestions were clarified for the improvement from three aspects: knowledge, skill, and confidence, and assigned the practical X-ray crystallography into three section: the principle of X-ray, introduction to crystallography, skills for X-

收稿: 2023-03-01; 录用: 2023-05-18; 网络发表: 2023-07-06

*通讯作者, Email: liuxh@scu.edu.cn

基金资助: 四川省高等教育人才培养质量和教学改革重点项目(JG2021-2)资助; 四川省高等教育人才培养质量和教学改革项目(JG2021-36)资助; 四川大学新世纪高等教育教学改革工程研究重点项目(SCU9013)资助; 四川大学研究生教育教学改革研究重点项目(GSSCU2021020)资助

ray diffraction data collection and structure refinement. We also need to improve students' confidence during processing the structure determination.

Key Words: Practical X-ray crystallography; Determination of structures; Teaching method reformation

晶体学是一门古老的学科。我国古人在硫化铅晶体生长和重结晶制盐过程中已经应用了一些晶体学相关知识。随着人类对微观世界认识的深入,现代晶体学已经成为物质科学的基石之一。对物质结构的解析和研究深入到了化学、物理、生物、材料中的各个领域,成为科学前沿研究的重要内容和有力工具^[1]。结构决定性能。理论和技术的突破往往需要特定的新结构来完成。随着科学技术研究的快速发展,每年都有大量具有新颖结构的化合物被合成出来。因此,测定解析物质结构成为很多科研工作者的必备技能和研究手段。各高校也普遍开设了晶体学或结构化学相关课程。

核磁共振、红外和紫外光谱等谱学方法通过物质对不同波长的电磁波的吸收或者发射得到谱图,从中推导出物质的一些结构和性质特征。上述方法快速简便,但是难以提供新化合物结构的直观精细结构信息。考虑到X射线衍射由于其波长($\lambda = 0.5\text{--}2 \text{ \AA}$)与晶体结构中原子距离相近($1\text{--}3 \text{ \AA}$),能与晶体相互作用形成衍射,即X射线衍射(X-Ray Diffraction)。每种物质对X射线的衍射响应不同,得到X射线衍射图样几乎是唯一的。X射线衍射成为解析鉴定晶体结构的最重要的手段和最常用的工具之一。广大师生对学习X射线晶体学知识,用好X射线衍射技术有着迫切的需求。

和侧重于研究晶体物理化学性能的晶体物理学和侧重于晶体制备生长方法技术的结晶学相比,X射线晶体学是一门利用X射线衍射技术精确测定分子三维空间结构的学科,不宜用其他类型的晶体学分支简单替代。X射线晶体学中理论和实践高度结合,数学、物理、化学、工程技术和计算机技术深度交叉^[2]。X射线单晶测试所依赖衍射仪和射线源是现代工程技术的结晶,数据收集和参数确定需要衍射几何和晶体对称性知识,数据还原处理需要计算机程序和数学算法的支撑,而结构解析往往需要依靠化学的敏锐才能从电子密度图中找到合理的结构模型。可见,X射线晶体学既有传统的晶体学和化学知识,又融合了日新月异的工程学和计算机数据处理技术,是一门交叉型复合型科学。

综上,X射线晶体学作为进行化学、材料、生物研究探索的利器,科研一线需求量大,多学科交叉特征明显,理论和实践复合性强。这对X射线晶体学课程内容设置和课堂教学都提出了较高要求。要提供高水平的专业X射线晶体学课程,要求教学人员既有相关科研背景,又熟悉晶体学基本理论和方法,还要掌握一线的实践经验和操作技巧。与此对应的是,很多高校由于课程设置的限制,X射线晶体学相关知识通常被分散杂糅到固态物理、结构化学或其他晶体学课程中,专门的X射线晶体学课程普及率不高,与广大师生的迫切需求相比严重不足。同时,我们必须认识到,X射线晶体学的参与者是一个复杂和广泛的群体,其中既有从事基础理论研究和程序编写的专业晶体学者,也有从事X射线实验室测试与管理的晶体学家,还有广大化学、材料、生物非晶体专业方向科研工作者。后者更多是一个用户的角色,需求的是晶体学的技术应用,具体来说,就是物质结构的测定和分析。“从实用角度上说,技术的应用者没必要成为理论的研究者”^[3],就如同电视机用户不必要成为电子和电气工程师一样。而现有X射线晶体学课程教学方式和内容更多是为有志成为专业晶体学研究人员设计的。对非晶体研究方向的学生,上述课程中针对单晶测试,结构精修等实践内容较少,难以满足实际需求。本文面向广大非晶体学专业师生实际需求,针对国内X射线晶体学学科教学现状,分析了X射线晶体学及结构解析知识传播和普及面临的痛点和难点,为有限时间内有针对性地提升师生结构解析知识水平和技巧能力提出了自己的观点。

1 国内X射线晶体学课程教学与实践应用问题

1.1 自动化程序的普及使X射线晶体学用户增加,但仅依靠电脑程序不能解决所有结构问题

现代科学的发展离不开新颖物质结构的研究。利用X射线衍射进行结构解析是获取新结构的重

要手段方法,也是广大非晶体专业师生学习X射线晶体学的主要目的。曾经,一个X射线衍射结构测试和解析需要整个晶体学家测试团队数周甚至数月的努力。经过数十年的发展,晶体学家和仪器供应商开发了自动化X射线衍射仪和一整套专门程序收集数据和解析结构^[4]。其产生的晶体结构信息文件(Structure Information File, CIF)拥有严格的规范并可通过CheckCIF结构检验程序协助检查CIF和晶体结构问题^[5,6]。自动化数据处理的出现极大地方便了专业晶体学家的工作,也为不甚了解晶体学的普通科研工作者打开了结构解析的大门。“解结构”成为科研生活的日常词汇。然而自动化解析校验的普及也带来了新的问题。部分科研工作者解结构时不求甚解,干脆把工作全部交给计算机,成为了程序的附庸——软件怎么建议我就怎么做,自己闭上眼睛一直点击“下一步”到生成最后结果。实际的晶体结构千变万化,机器和程序是固定不变的,不可能考虑到所有的情况。盲目轻信程序有可能解出错误的结构。同时,目前解析程序只是初步实现了自动化,如果测试数据质量高时,能够正常完成解析。但遇到晶体质量或者数据集质量不佳时,自动化解析就可能出现问题甚至得不到合理的结构模型。比如化合物 $[\text{Cd}(\text{NCS})_2(\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的晶胞参数中 $\beta = 89.98(4)^\circ$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, β 角由于很接近 90° 很容易被计算机程序误认为是仪器误差而划为正交晶系,即 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ^[7]。在药物化学中,不同晶型结构与药效和专利保护紧密相关。晶体结构模型的正确解析和可靠性在阿司匹林、非洛地平等多晶型药物研究中显得尤为关键和突出^[8,9],若干新报道的晶型结构因为模型质量问题引起了广泛争论^[10,11]。另一个常见的误区是,只要CIF模型通过CheckCIF程序检查,没有A类或B类错误就万事大吉。固定逻辑的程序通常都会存在缺陷。CheckCIF不可能发现所有的晶体学错误(漏报),甚至可能把正常结构误认为是有问题数据(误报)。消除了A类、B类错误的晶体结构并不代表结构一定正确,反之亦然。正因为如此,每份CheckCIF生成的检查报告开始都会在醒目位置标注:“该报告仅供参考。文章同行评议中不应使用该报告代替有经验的晶体学家的判断。”曾在剑桥大学担任晶体学家的A. D. Bond在*CrystEngComm*期刊发表文章指出^[12],自动化测试解析程序在处理多晶型数据时可能会忽视比例较小的晶型的衍射点,从而只得到其中一个晶体的结构。这样的数据模型可能通过CheckCIF等程序检查,但不一定反映了化合物的真实结构。要想高质量完成结构解析并保证其正确性,不能盲目依靠自动化程序,必要的晶体学和结构解析知识培训是十分必要的。

1.2 现有X射线晶体学教学内容分散,不能满足师生的需求

与国内科学研究发展的迫切需要和广大师生高涨的需求相对应的是,高校科研院所X射线晶体学与结构解析课程设置普遍存在内容分散、针对性不强的问题。在高校课程中,晶体结构相关内容在化学、物理、材料专业开设的课程如固体物理、结构化学中多有涉及,但是多仅作为课程的一个章节,讲授内容局限于基本晶体学知识如对称性、最紧密堆积上,且课程之间内容重复,更关键的是,缺少专门的X射线晶体学和结构解析课程,从而导致学生难以对该学科建立系统的知识体系。同时,部分X射线晶体学课程内容存在理论比例大、实践内容少的现象。诚然,理论是实践的基石,也是成为一个优秀的晶体学家的必经之路。但是,对于基础薄弱的非晶体专业方向学生来说,传统晶体学课程花费很多时间讲解空间群的演化过程、结构矩阵的换算、模型精修的数学原理。大量高深复杂的基础理论和数学公式使他们望而却步,打击了他们学习X射线晶体学的积极性和热情。我们认为,这些内容是成为一个专业的晶体学研究人员的要求。对于广大从事材料、化学、生物研究的晶体学用户,他们的目标是将X射线晶体学作为工具应用到科研实践中,诉求更直接简单:如何挑晶体做一次成功的测试,如何处理精修中遇到的问题,如何判断一个结构数据质量的好坏,能不能发表。有了基础理论的“枪”,要想打准高质量结构的“靶子”,还需要有“瞄准”的实践技巧。限于课程容量和客观条件,这些面向结构解析应用的实战技术内容在传统的X射线晶体学课程中往往一笔带过,使课程成为了“纸上谈兵”。这可能是部分学生反映,学了X射线晶体学课程还是解不好结构,进一步打击了学生自信心和获得感的原因。因此,亟待一门实用化导向的X射线晶体学课程满足广大非晶体专业学生及科研工作者的结构解析需求。

1.3 X射线晶体学知识传播途径不通畅，传播内容碎片化

一方面，科研任务需要广大师生能够对数据进行解析和精修，对最后结构质量进行判断和校正，甚至要能够亲自上机挑晶体测试。另一方面，广大师生晶体学知识储备不足，遇到结构问题不知所措，求告无门。很多学生由于课程容量和专业设置的关系没有得到专门学习X射线晶体学的机会，也缺乏相应的结构解析和数据精修技巧培训。很多导师由于术业专攻对此也不甚了解，遑论在此方面给予学生专业指导。面对实践需求和知识供给的巨大缺口，结构解析知识技巧通常在学生之间传帮带下互学自学，或者去网络空间求助热心网友。这样一问一答，口口相传的经验之谈效率低，难以保证正确性，势必有很多缺漏，造成知识的碎片化，甚至时常出现以讹传讹的现象。这样的知识传播不仅难以满足广大师生对X射线晶体学和结构解析知识的需求，也不能保证提供正确的解决方法，把求助的师生带到错误的方向，一错再错，最终造成有学生认为晶体结构解析在“撞大运”，是一门摸不透搞不懂的“玄学”。对单晶测试、结构解析，广大科研工作者想用、要用，但不知道怎么用、不懂怎样才能用得好。

2 实用化导向的X射线晶体学教学改革

X射线晶体学是一门多学科交叉的前沿课程，涉及内容广泛，从涉及的学科层面就需要现代物理、晶体学、化学、数学等专业知识，面向的学生除少数专业从事晶体结构研究的科研工作者外，大多是非晶体专业方向的用户。笔者认为以图1为纲要，将X射线晶体学课程核心内容和实践部分重新组织，有针对性地实用化、工具化，在有限的课时中完成课程目标，让X射线晶体学基础知识及结构解析基本技能走入广大师生科研和工作中，成为他们今后的伙伴和工具。

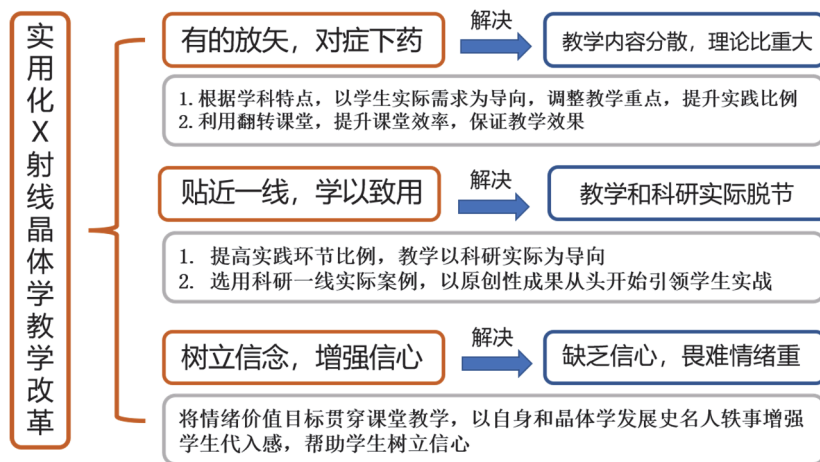


图1 X射线晶体学实用化教学改革要点图解

2.1 课程内容设置有的放矢，有针对性地进行X射线晶体学知识普及

由于X射线晶体学课程涉及背景知识多，内容庞杂，围绕有效实现课程“学了就能用，用了就有效果”的目标，如何在有限的课时内选择教学内容成为首要问题。传统的X射线晶体学课程花费大量时间进行数学模型演算，让学生望而生畏，产生抵触情绪。实用X射线晶体学面向零基础非晶体专业的学生用户开设，与传统课程有所区别，旨在有限时间内快速形成对X射线衍射学和晶体学的初步认识，能够使用相应工具完成通常情况下的晶体测试和结构数据解析。课程重点突出创新性和挑战度，贴近科研一线，将有限的课堂教学集中讲解关键结论、核心知识要点和案例分析，同时将理论背景、数学推导作为背景材料，交于学生在课前预习和课后补充复习。这样既避免了在课堂上漫长枯燥的理论推导，又能让学生集中精力吸收核心知识要点，在课上学之有物，课后夯实补充。根据以上思想，将X射线晶体学课程拆分为X射线衍射原理、简明晶体学和结构解析技术三个部分(见表1)，其中X射

线衍射原理围绕X射线衍射为中心，重点讲解X射线及其衍射特性、能量特性和结构解析技术，适当缩减X射线生成方法和单色器相关知识，同时适当精简传统晶体学课程中的理论部分，仅保留X射线衍射和结构解析必需的晶胞、对称性讲解，将不同空间群的关系和对称操作转换作为课后背景材料交由学生自习。整个课程以实用化结构解析为中心，将课堂教学重点放在技能技巧培养上，辅以必要的理论基础补充，针对性传授解析所需的知识和技巧，帮助学生快速建立相应知识体系。

表1 实用X射线晶体学教学目标和教学大纲

教学目标	知识目标	<ol style="list-style-type: none"> 1. 掌握进行结构解析必需的晶体学基础知识 2. 理解X射线特性和X射线衍射基本原理 3. 理解X射线衍射仪结构解析软件运行原理
	能力目标	<ol style="list-style-type: none"> 1. 熟练掌握X射线衍射仪使用方法收集高质量数据 2. 熟练运用软件解析晶体结构 3. 学会分析判断结构常见问题并发表结构
	情感价值目标	树立学生面对X射线单晶衍射测试和结构解析的信心
课堂教学大纲	X射线原理	<ol style="list-style-type: none"> 1. X射线的产生、强度、吸收和选择 2. 散射因子与X射线衍射几何 3. 结构因子与相角问题
	简明晶体学	<ol style="list-style-type: none"> 1. 格子与点阵, Bravais格子 2. 对称性操作 3. 晶系、点群与空间群
	结构解析技术	<ol style="list-style-type: none"> 1. 单晶培养技术和晶体选择 2. X射线衍射仪的发展历程 3. Bruker APEX操作软件使用介绍 4. 基于Bruker平台的SHELXTL程序讲解 5. 如何判断结构可以发表 6. 走进晶体学信息文件CIF 7. 氢原子相关问题 8. “电子皆蓝色”——无序结构处理简介 9. 简单孪晶数据处理方法

2.2 提高实践比例，运用实际案例，让学生迅速领悟结构解析技能要领

实用X射线晶体学结构解析技术部分采用案例化教学。案例均采用四川大学X射线实验室日常解析中的真实晶体结构数据。X射线实验室年均解析获得物质结构数百个，形成了庞大的数据库，在解析过程中遇到了各类晶体学问题，为实用X射线晶体学课程提供了丰富的案例资源。相比教科书上的标准示例，讲解这些案例能给学生带来天然的亲切感，因为这些结构就来自学生和课题组日常的科研工作，遇到的问题可能是自己或者周围同学在数据处理过程中头疼的问题。案例化教学让学生的学习尽可能真实还原科研过程，消除学生的陌生感，增强现实体验，让学生感受到课堂所学可以高效应用在研究实践中，所学即所用。表2为实用X射线晶体学课堂实践性教学知识要点示例，说明了课堂教学以技能为核心，讲授补充传统理论课程缺少的内容，让学生学以致用，让知识走出课堂进入科研一线。同时，实用X射线晶体学课程还设置实践环节，包含晶体挑选、X射线测试条件选择和数据还原。通过带领学生进入X射线实验室实地上机培训，帮助他们快速上手X射线衍射仪操作，尽快成为能够独立使用X射线衍射仪的合格科研工作者。

表2 实用X射线晶体学课堂实践性教学知识要点二则

课程	基于Bruker平台的SHELXTL程序讲解	走进晶体学信息文件CIF
知 识 点	1. SHELXTL的前世今生	1. 什么是CIF? 为什么有CIF?
	2. SADABS/TWINABS吸收校正	2. CIF组成部分和语法格式
	3. XPREP程序功能讲解	3. CIF信息部分面面观
	4. 解析程序XT/XL/XD	4. CheckCIF检测
	5. XL精修程序的基本原理	5. CheckCIF报告常见AB类警告
	6. SHELXTL生成文件和使用方法	6. Crystallographic Table填写
	7. .ins/.res文件语法格式和常用命令	7. CCDC数据上传

2.3 加强课程情感价值目标提升学生自信心

笔者认为,一门优秀的课程本身除了满足学生知识需求外,也应帮助学生树立自信心,培养学生对待该学科正确的思维导向和价值观。针对学生对X射线晶体学和结构解析产生的畏惧心理,本课程通过晶体学发展历史上的名人轶事,结合自身经历,激发学生学习兴趣,通过案例化教学、实地上机培训,增强学生学习信心,树立晶体结构解析是一门有规律可循、理论与实践高度结合的科学信念。通过精准的知识传授、严格的能力强化,实现技术与教学的融合;通过知识探究、能力建构和态度养成、价值确立的结合,内化课堂内容为学生的习惯,树立起学生对待X射线晶体学及结构解析的正确态度。

3 结语

随着先进测试技术在科学研究中的广泛应用,X射线晶体学与结构解析技术在师生中有广泛和迫切的需求。本文详述了大学教学中开设X射线晶体学和结构解析课程的紧迫性和重要性,分析了当前课程设置中的缺陷与不足,提出了实用型X射线晶体学教学指导思路和改革方法。通过可视化的教学目标、有针对性的学习计划和贴近科研一线方案式学习过程,致力于使学生在较短时间快速掌握X射线晶体学与结构解析的核心知识技能,能够准确独立完成晶体结构解析。笔者将继续致力于X射线晶体学和结构解析的实用型教学,实现课程以“教”为中心向以“学”和“用”为中心的教学方式根本性改变,帮助广大非晶体专业师生获得亟需的X射线晶体学知识技能,树立对结构解析的正确观念和信心。

致谢: 感谢四川大学化学学院郑成斌教授的悉心指导!

参 考 文 献

- [1] 苏浩,王鹏飞,李晖. *大学化学*, 2019, 34 (2), 30.
- [2] 陈小明,蔡继文. *单晶结构分析原理与实践*. 北京: 科学出版社, 2007: 1.
- [3] Müller, P.; Herbst-Irmer, R.; Spek, A. L.; Schneider, T. R.; Sawaya M. R. *Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL*. 陈昊鸿,赵景泰,译. 北京: 高等教育出版社, 2010: I.
- [4] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
- [5] Spek, A. L. *Appl. Cryst.* **2009**, 36, 7.
- [6] Spek, A. L. *Acta Crystallogr.* **2009**, D65, 148.
- [7] Zhu, H. G.; Yang, G.; Chen, X. M.; Ng, S. W. *Acta Cryst.* **2000**, C56, e430.
- [8] Vishweshwar, P.; McMahon, J. A.; Oliveira, M.; Peterson, M. L.; Zaworotko, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16802.
- [9] Lou, B.; Boström, D.; Velaga, S. P. *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 1254.
- [10] Bond, A. D.; Boese, R.; Desiraju, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 615.
- [11] Bond, A. D.; Boese, R.; Desiraju, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 618.
- [12] Bond, A. D. *CrystEngComm* **2012**, 14, 2363.