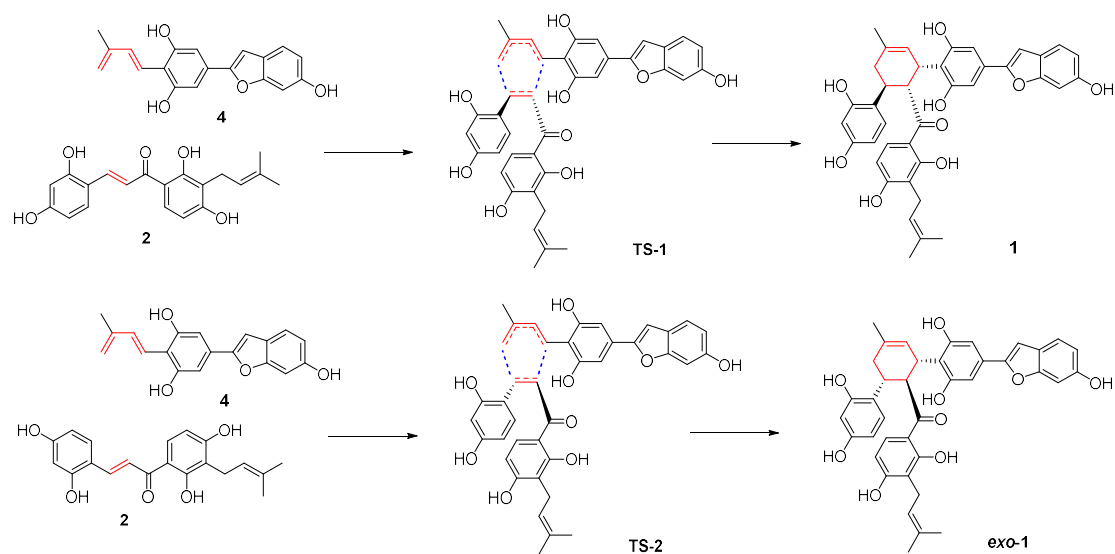


Gaussian16 计算过渡态能量流程

本文档主旨

复现雷晓光组 *Nat. Chem.* **2020**, 12(7), 620-628 中 D-A 反应 TS-1, TS-2 过渡态的计算过程，总结经验以用于其他实例的计算。



Toolbox

Windows 10: Chemdraw 15, Chem3D 15, Maestro 11, GaussView 6, Sermo 2.4
Linux: Gaussian 16

1. 构象搜索和分子力场 (MM) 优化--Maestro 11 (Schrodinger 2018), 本文仅有 *exo-1* 用到了这一步，其余均使用文献 SI 中给出坐标。

*****注意: **Maestro** 不识别中文安装路径和工作目录*****

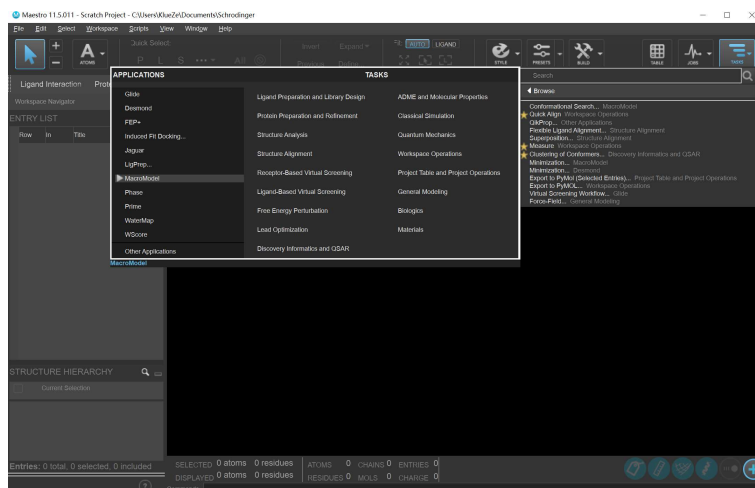
(1) 将分子结构 (最好是可能正确的构型) 导入到 Chem3D 软件中, 并利用 MM2 力场进行初步优化, 确认构型无误后将文件保存为*.sdf 格式 (或者*.mol2), 并保存在单独的英文文件夹中作为整个项目的工作目录 (这一步非常重要, 路径必须是全英文)。

(2) 在 Maestro 11 软件中打开*.sdf 文件 (软件内按住鼠标中键旋转结构, 滚轮放大结构), 双击 entry list 中的 title 键入名称。

(3) 改变工作目录: Maestro 中, File → Change Working Directory → 包含*.sdf 的 folder。

(4) 设置参数进行构象搜索。

Tasks---Browse---MacroModel---Conformational Search



对话框中的参数设置如下：

Potential

Force field: OPLS_2005 (根据需求自选，也用 MMFFs, OPLS3) | Solvent: Water (自选)

CSearch

Method, 一般选 Torsional sampling (MCMM)

Multi-ligand 取消勾选

Perform automatic setup during calculation 取消勾选

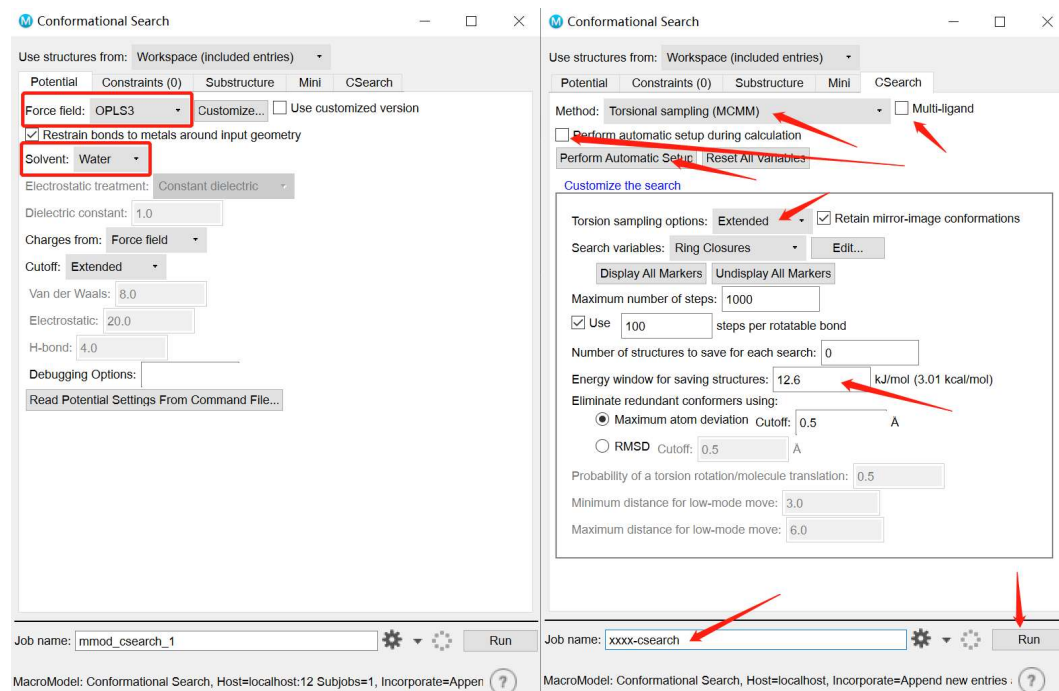
点击 Perform automatic setup 选项卡，结构出现标注

Torsional sampling options: Extended

Energy window for saving structures 一般设置为 12.6 kJ/mol (根据结构柔性可合理改变该值，一般小分子在 12.6~21.0)

Torsional sampling options: Extended

Job name: xxxx-csearsh, run。重命名，开始构象搜索。

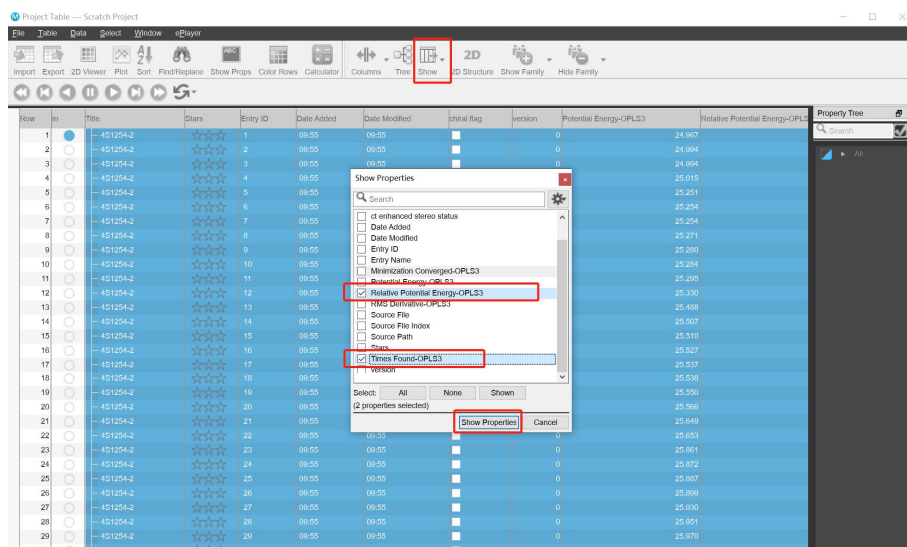


(5) 构象搜索完成后，File---Close Project.

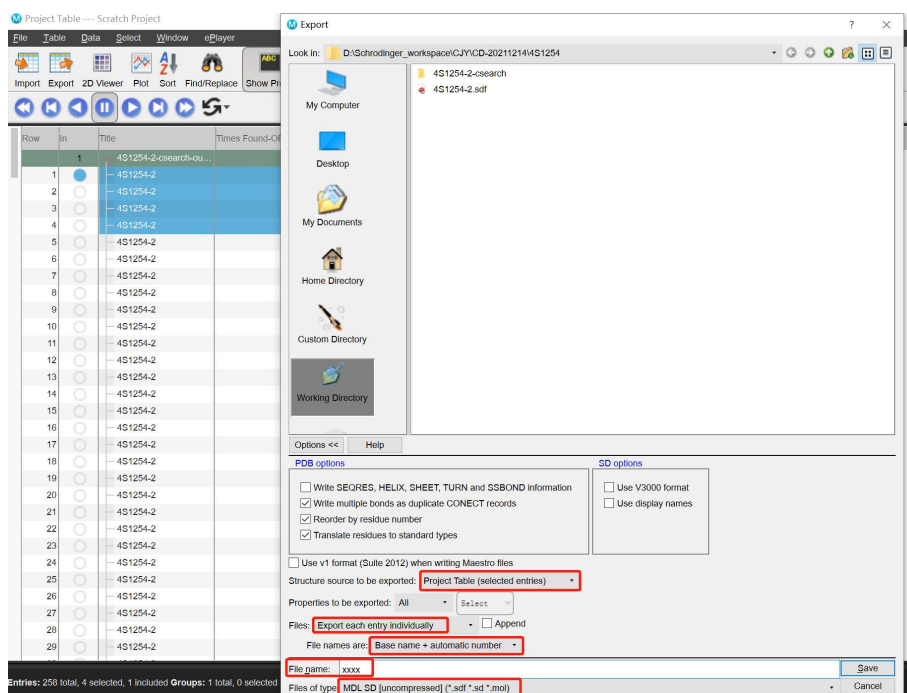
(6) 在工作目录中 xxxx-csearsh 文件夹中打开*-out.maegz 文件。

(7) 可以在 Table 中查看构象搜索的结果，重点关注 relative potential energy 和 times found 参数，可以在 show---select 中选择。

构象选择标准：根据 NOE 信号和耦合常数选择合理构象，relative potential energy 越低越好，times found 越高越好（一般大于 10）。

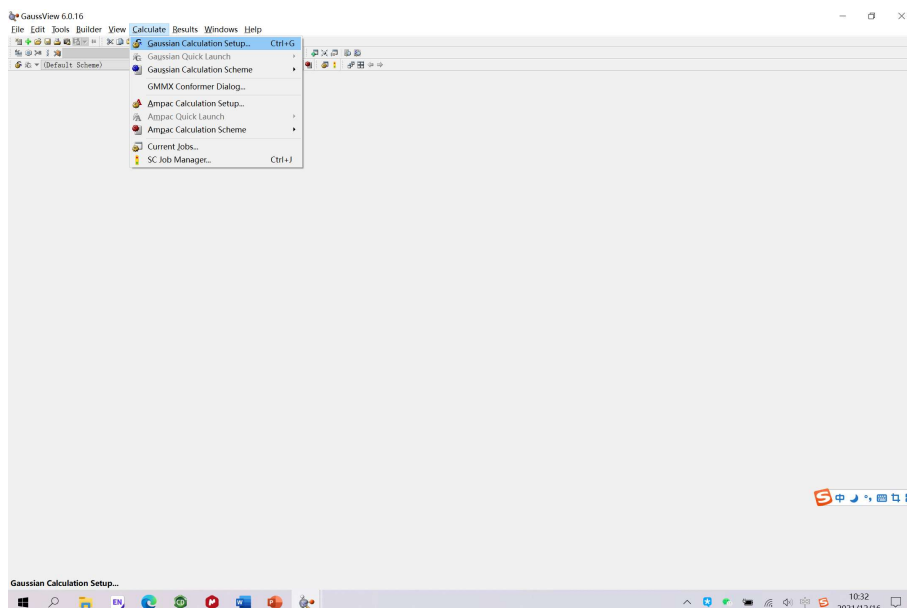


(8) 构象导出：先选中需要的构象，状态为 selected（区别于 included），然后可以在 Export 中批量导出为 xxx-xx-*.sdf，如下图所示。



2. Opt_freq 和 energy 计算任务文件的生成-Gaussian View 6.0

(1) 将上步生成的 sdf 文件依次导入 Gaussian View 6.0 软件中，设置好量子力学（主流使用 DFT）构象优化的参数，并生成相应的*.gjf 或*.com 文件供 Gaussian 计算。



对话框中的参数设置如下：

Job Type----Opt + Freq, no raman

Optimize to a: minimum, TS (Berny) (minimum 为局部最小值, TS 为过渡态优化)

Method----Ground State | DFT | Default Spin | ω B97XD (根据需求自选)

Basis Set----6-31G | 空 | d (根据需求合理选择)

Title----Job Title (备注行, 给人看的说明, 不影响计算条件)

Link 0----Memory Limit | Specify | 8 | GB (根据计算资源选择)

Shared Processors | Specify | 4 (根据计算资源选择)

Checkpoint File | Specify | *.chk 合理命名, 去掉 Full Path 的勾选 (必须去掉否则会报错)

General----取消勾选 write connectivity

Solvation----Model | CPCM | water (根据需求选择)

点击右下角的蓝色按钮可以保存当前的设置, 后续构象的 sdf 直接应用保存的设置即可 (需修改 Job Title)。

点击 Edit, 保存为*-opt_freq-conf-*.gjf 文件, 预览输出如下图

```
G1:M1:V1 - D:/GsynBioT/FAD-MaDA/calc/MaDA-1-opt_freq-conf-1.com
File Edit View
%mem=28gb
%nproc=14
%chk=MaDA-1-conf-1.chk

# wb97xd/6-31G(d) opt freq=noraman integral(ultrafinegrid) scrf=(cpcm,read,solvent=water)

Candidate Structure: MaDA-1, Conformer: 1, geometry optimization and frequency calculation with water solvation

0 1
C -6.49866700 1.91475900 -1.59337900
C -7.39138600 0.89133000 -1.90612600
C -7.32804000 -0.31786900 -1.22125800
C -6.37033800 -0.48645600 -0.22377700
C -5.46621800 0.51293100 0.12079400
C -5.55070300 1.71857800 -0.59706500
H -6.55951200 2.85213500 -2.13987400
H -8.01628200 -1.12485900 -1.46006400
H -6.32778500 -1.43909000 0.29443800
O -8.29545900 1.14081100 -2.89079600
H -8.84721100 0.35937200 -3.01437500
O -4.65384800 2.69640700 -0.27349800
H -4.84639100 3.48569000 -0.79329000
C -4.39791500 0.36486500 1.19153500
H -4.35082300 1.32077800 1.72534700
C -3.02603700 0.16153000 0.50551300
H -2.97396700 0.84418000 -0.33962500
```

依次操作将所有构象文件生成相应的 gjf 或 com 文件。

G1:M1:V1 - Gaussian Calculation Setup

Title: **Fragment**
Keywords: **# opt freq=noraman hf/3-21g geom=connectivity**
Charge/Mult.: **0 1**

Job Type	Method	Title	Link 0	General	Guess	Pop.	PBC	Solvation	Add. Inp.	Preview
<div> <div>Opt+Freq</div> <div> Optimize to a Minimum <input type="checkbox"/> Use RFO step <input type="checkbox"/> Use Quadratic Macrostep Force Constants Default <input type="checkbox"/> Use tight convergence criteria <div> <div>Compute Raman</div> <div>No</div> </div> Save Normal Modes Options Default <input type="checkbox"/> Compute VCD Compute ROA No Read Incident Light Freqs Default <input type="checkbox"/> Skip diag. of full matrix <input type="checkbox"/> Select Normal Modes Modes: <input type="text"/> Atoms: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Anharmonic Corrections <input type="checkbox"/> Specify Anharmonic Modes: <input type="text"/> </div> </div>										

Additional Keywords: **Update**

Scheme: **(Unnamed Scheme)** **Assign to Molecule Group**

Submit... **Quick Launch** **Cancel** **Edit...** **Retain** **Defaults**

G1:M1:V1 - Gaussian Calculation Setup

Title: **Fragment**
Keywords: **# opt freq=noraman b3lyp/6-311g(d,p) geom=connectivity**
Charge/Mult.: **0 1**

Job Type	Method	Title	Link 0	General	Guess	Pop.	PBC	Solvation	Add. Inp.	Preview
<div> <div> <div>Method: Ground State</div> <div>DFT...</div> <div>Default Spin</div> <div>B3LYP</div> </div> <div> Basis Set: 6-311G (d , p) Charge: 0 Spin: Singlet <input type="checkbox"/> Use sparse matrices </div> </div>										

Additional Keywords: **Update**

Scheme: **(Unnamed Scheme)** **Assign to Molecule Group**

Submit... **Quick Launch** **Cancel** **Edit...** **Retain** **Defaults**

G1:M1:V1 - Gaussian Calculation Setup

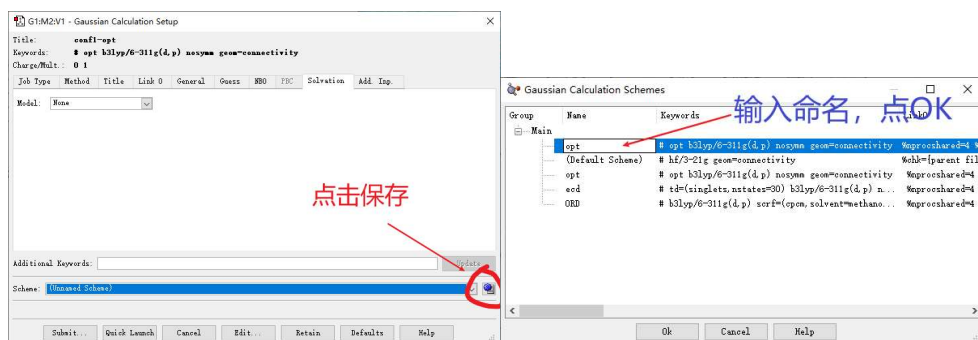
Title: **opt + freq**
Keywords: **# opt freq=noraman b3lyp/6-311g(d,p) geom=connectivity**
Charge/Mult.: **0 1**

Job Type	Method	Title	Link 0	General	Guess	Pop.	PBC	Solvation	Add. Inp.	Preview
<div> <div> <div>Job Title:</div> <div>opt + freq</div> </div> </div>										

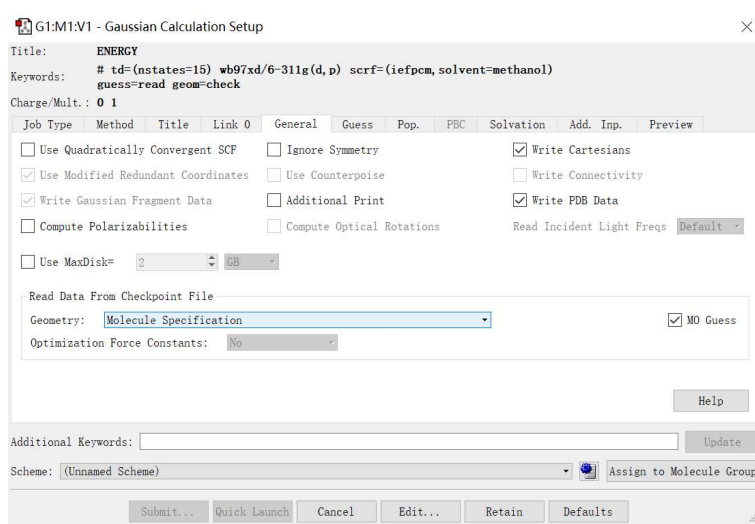
Additional Keywords: **Update**

Scheme: **(Unnamed Scheme)** **Assign to Molecule Group**

Submit... **Quick Launch** **Cancel** **Edit...** **Retain** **Defaults**



(2) energy 文件的生成。



过程与 opt_freq 操作类似，仅 General 部分不同，具体操作如下：

Calculate----Gaussian Calculation Setup

对话框中的参数设置如下：

Job Type----Energy

Method----DFT | Default Spin | wb97XD, 6-311++G(d,p)

Basis Set----6-311G | 空 | d | p (根据需求合理选择)

Title----Job Title (备注行, conf-1, 数字与构象对应)

Link 0----Memory Limit | Specify | 8 | GB

Checkpoint File | Specify | *.chk (与 opt_freq 必须保持相同)，去掉 Full Path 勾选；

Shared Processors | Specify | 4

General----Geometry: Molecule Specification, 并勾选 MO Guess。(预览中出现 geom=check)

Guess----Guess method: Read checkpoint file。(预览中出现 guess=read)

Solvation----Model | CPCM | water

点击右下角的蓝色按钮可以保存当前的设置，后续构象的 sdf 直接应用保存的设置即可（需修改 Job Title）。

点击 Edit，保存为*energy-conf-*.gjf 文件，预览输出应为如下图所示（注意：无坐标）：


```

G1:M1:V1 - D:/GsynBioT/FAD-MaDA/calc/MaDA-1-energy-conf-1.com
File Edit View
%mem=28gb
%nproc=14
%chk=MaDA-1-conf-1.chk

# wb97xd/6-311++G(d,p) integral(ultrafinegrid) guess=read geom=check scrf=(cpcm,read,solvent=water)

Candidate Structure: MaDA-1, Conformer: 1, Single-point energies calculated with wb97X-D/6-311++G(d,p)

0 1

```

依次操作将所有构象文件生成相应的*.gjf/com 文件。

3. Opt_freq 和 energy 计算--Gaussian 09/16

(1) 在 Linux 中通过命令提交 Gaussian 计算任务，先 ssh 登录并选择所使用的 node。
cd XXX (改变工作目录)
ls (查看文件夹中文件，检查文件传输是否正确)
nohup g16 xxx-opt_freq-conf-1.gjf & (禁止挂起，后台运行)
 依次提交任务，最终将全部 gjf 任务提交，**注意根据工作站资源控制每次运行的任务数量。**
top (查看工作站运行情况，类似 Windows 中的任务管理器)，ctrl+c 退出该模式。
free -g, 查看内存使用情况
 另有 grep, cat, sed, tail, head 等命令方便读取、修改输入和输出等 Linux shell 命令，。

```

[zhoujunsu@admin ~]$ ssh node2
Last login: Thu Jul 13 09:38:54 2023 from 192.168.168.70
[zhoujunsu@node2 ~]$ ls
calc g16 G16-A03-AVX2.tbz perl5
[zhoujunsu@node2 ~]$ cd calc/
[zhoujunsu@node2 calc]$ ls
MaDA-1-conf-1.chk      MaDA-4-energy-conf-1.log      MaDA-TS-1-opt_freq-conf-1.log
MaDA-1-energy-conf-1.com  MaDA-4-opt_freq-conf-1.com  MaDA-TS-2-conf-1.chk
MaDA-1-opt_freq-conf-1.log  MaDA-exo-1-conf-1.chk      MaDA-TS-2-energy-conf-1.com
MaDA-1-opt_freq-conf-1.log  MaDA-exo-1-energy-conf-1.log  MaDA-TS-2-energy-conf-1.log
MaDA-2-conf-1.chk        MaDA-exo-1-energy-conf-1.log  MaDA-TS-2-opt_freq-conf-1.com
MaDA-2-energy-conf-1.com  MaDA-exo-1-opt_freq-conf-1.com  MaDA-TS-2-opt_freq-conf-1.log
MaDA-2-energy-conf-1.log  MaDA-exo-1-opt_freq-conf-1.log  nohup.out
MaDA-2-opt_freq-conf-1.com  MaDA-TS-1-conf-1.chk      tms-mPW1PW91-6-311.chk
MaDA-2-opt_freq-conf-1.log  MaDA-TS-1-energy-conf-1.log  tms-test.com
MaDA-4-conf-1.chk        MaDA-TS-1-energy-conf-1.log  tms-test.log
MaDA-4-energy-conf-1.com  MaDA-TS-1-opt_freq-conf-1.com
[zhoujunsu@node2 calc]$ nohup g16 MaDA-exo-1-energy-conf-1.com &

```

(2) 等待工作站 **opt_freq** 任务计算完成，再进行 **energy** 的计算（需调用前者的.chk 文件）。
nohup g16 xxx-energy-conf-1.gjf &
 (3) 等待工作站 **energy** 任务计算完成，将生成的所有 log 文件通过 sftp 下载。

4. 数据后处理，计算反应的底物，过渡态和产物的 Gibbs 自由能

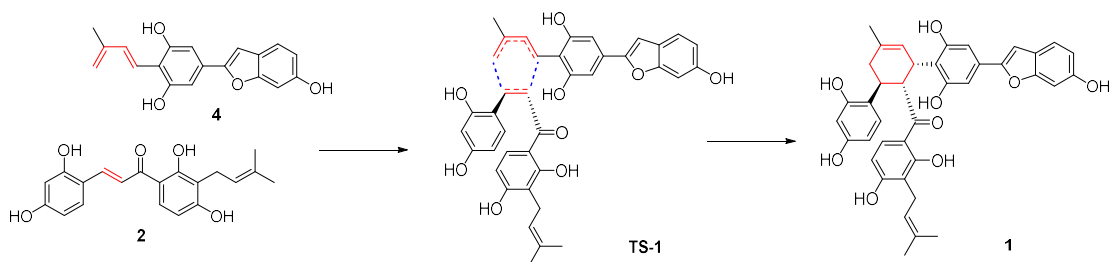
以文献的化合物 **2, 4** 到过渡态 **TS-1** 到 D-A 环加成产物 **1** 的反应为例，我们对四个分子先在 ω B97X-D/6-31G(d), CPCM(H₂O)理论水平上 **opt_freq**（几何优化+频率）计算。其中化合物 **1, 2, 4** 是 minimum 的 **opt_freq** 计算，**TS-1** 是 TS (Berny)的 **opt_freq** 计算。对应的 4 个输入文件是：

```

MaDA-1-opt_freq-conf-1.com
MaDA-2-opt_freq-conf-1.com
MaDA-4-opt_freq-conf-1.com

```

MaDA-TS-1-opt_freq-conf-1.com



随后进行的 energy 单点能计算对应的 4 个输入文件是：

MaDA-1-energy-conf-1.com

MaDA-2-energy-conf-1.com

MaDA-4-energy-conf-1.com

MaDA-TS-1-energy-conf-1.com

Gaussian 16 计算得到 8 个输出的 log 文件：

MaDA-1-opt_freq-conf-1.log

MaDA-2-opt_freq-conf-1.log

MaDA-4-opt_freq-conf-1.log

MaDA-TS-1-opt_freq-conf-1.log

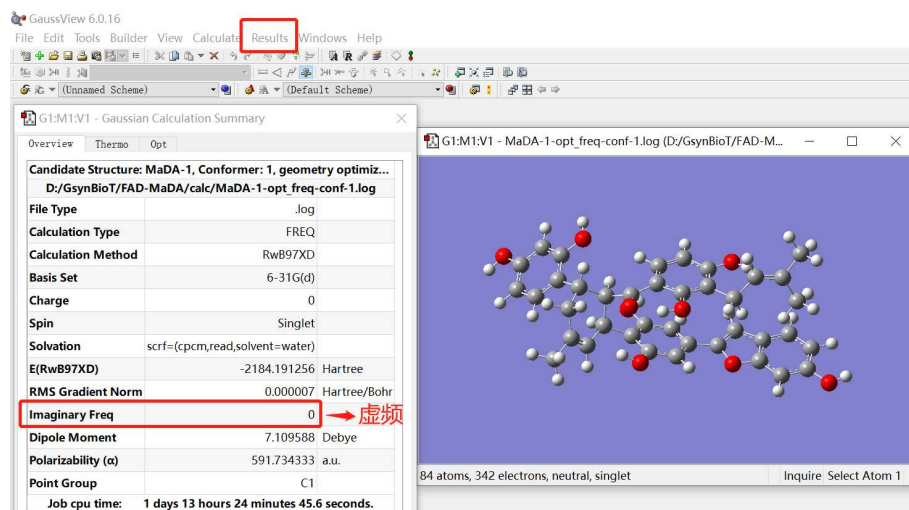
MaDA-1-energy-conf-1.log

MaDA-2-energy-conf-1.log

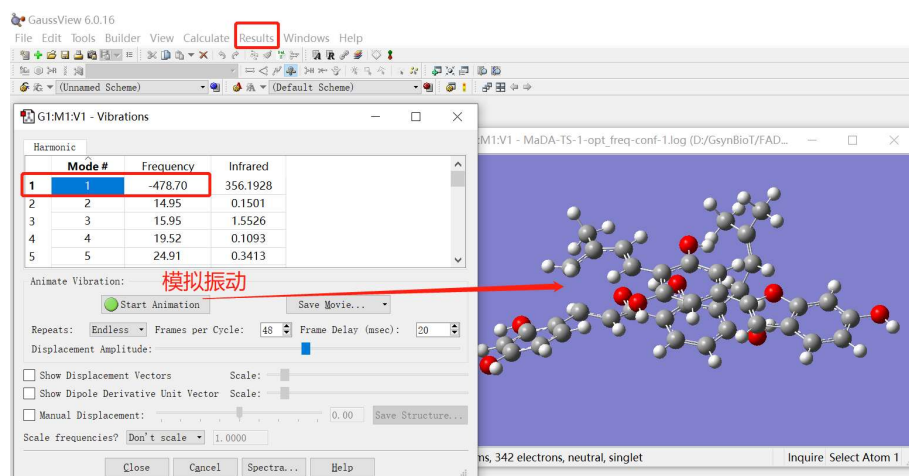
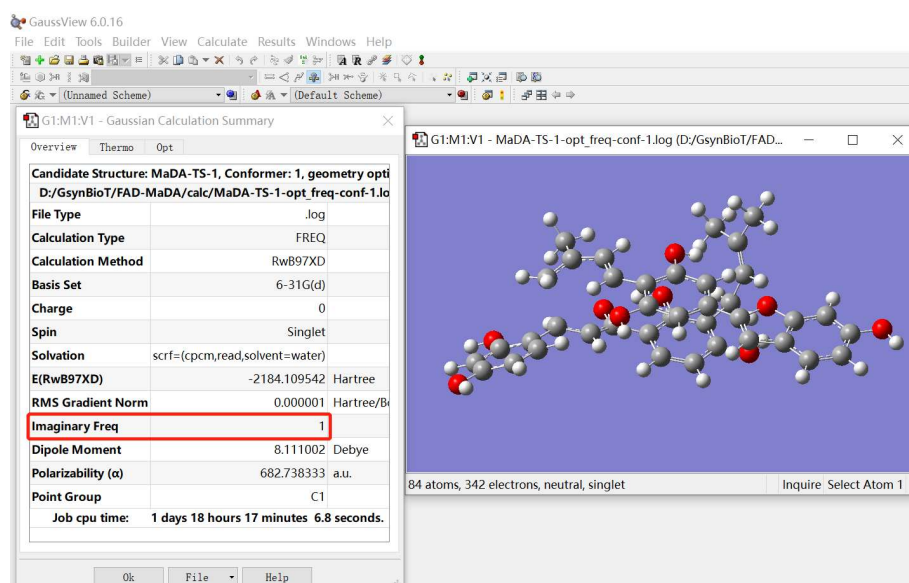
MaDA-4-energy-conf-1.log

MaDA-TS-1-energy-conf-1.log

将 opt_freq 的 log 文件用 gaussview6 依次打开，点击菜单栏 Results|Summary 查看，反应物和产物 1, 2, 4 的虚频应为 0 个，说明已经优化到了局部最小值 minimum。



过渡态 TS-1 的虚频应为 1 个（频率为负值），说明优化到了一阶鞍点。可进一步通过 Results|Vibrations|start animation 查看计算出的虚频是否对应反应的键形成位置，如不是应更换 TS-1 的初始猜测结构重新优化。



先修改 Shermo 文件夹中初始化参数 setting.ini 文件，修改其中的 sclZPE = 0.9743 (该值为 ω B97X-D/6-31G(d)理论水平下的 opt_freq 计算的谐振校正因子，可通过[各来源谐振校正因子汇总表格](#)查询所需值)。将 opt_freq 的 log 文件用 Shermo.exe 依次打开（拖入，enter），查看输出，记录 thermo correction to G 的值（三个值仅为单位不同，kJ/mol, kcal/mol, a.u.）：

```

D:\Sci App.Package\Shermo_2.4\Shermo.exe

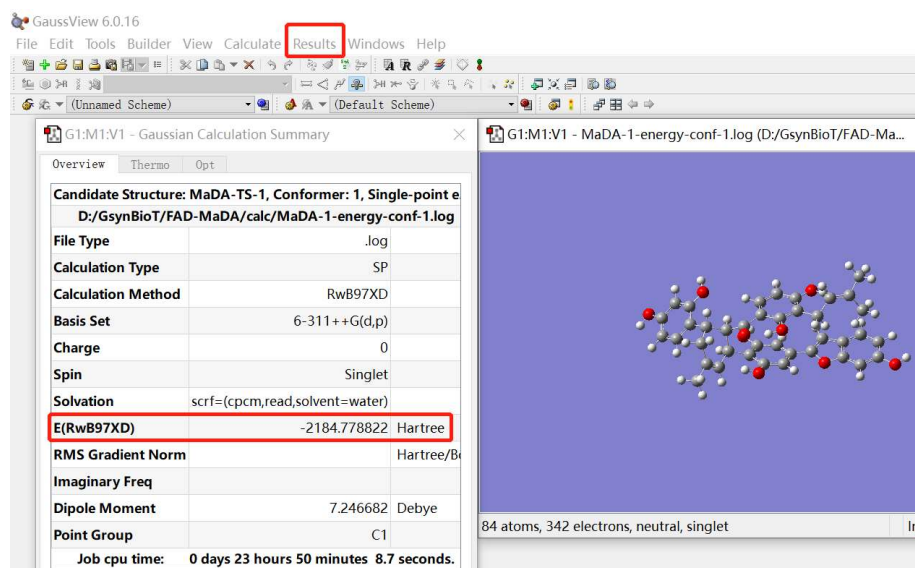
===== Electron excitation =====
Electronic q: 1.000000E+000
Electronic U: 0.000 kJ/mol 0.000 kcal/mol =H
Electronic S: 0.000 J/mol/K 0.000 cal/mol/K -TS: 0.000 kcal/mol
Electronic CV: 0.000 J/mol/K 0.000 cal/mol/K =CP

===== Total =====
Total q(V=0): 1.375383E+058
Total q(bot): 1.068707E-256
Total q(V=0)/NA: 2.283876E+034
Total q(bot)/NA: 1.774629E-280
Total CV: 709.563 J/mol/K 169.590 cal/mol/K
Total CP: 717.878 J/mol/K 171.577 cal/mol/K
Total S: 966.235 J/mol/K 230.936 cal/mol/K -TS: -68.853 kcal/mol
Zero point energy (ZPE): 1746.864 kJ/mol 417.511 kcal/mol 0.665345 a.u.
Thermal correction to U: 1858.629 kJ/mol 444.223 kcal/mol 0.707914 a.u.
Thermal correction to H: 1861.108 kJ/mol 444.815 kcal/mol 0.708858 a.u.
Thermal correction to G: 1573.025 kJ/mol 375.962 kcal/mol 0.599133 a.u.
Electronic energy: -2184.7741347 a.u.
Sum of electronic energy and ZPE, namely U/H/G at 0 K: -2184.1087894 a.u.
Sum of electronic energy and thermal correction to U: -2184.0662205 a.u.
Sum of electronic energy and thermal correction to H: -2184.0652763 a.u.
Sum of electronic energy and thermal correction to G: -2184.1750013 a.u.

Running finished! Press ENTER button to exit
  
```

G的热力学校正值

将 energy 的 4 个 log 文件用 gaussview6 依次打开，点击菜单栏 Results | Summary 查看计算得到的高精度单点能（单位 hartree = a.u., 1 hartree = 627.51 kcal/mol），记录该值：



将上述得到的 thermal corrections to G 和 single point energies 数值汇总入下表并计算其余值，其中最后一列是以底物 **2, 4** 的 Gibbs 自由能取零值计算出的相对自由能，由此我们得出 TS-1 的活化能为 22.25 kcal/mol。

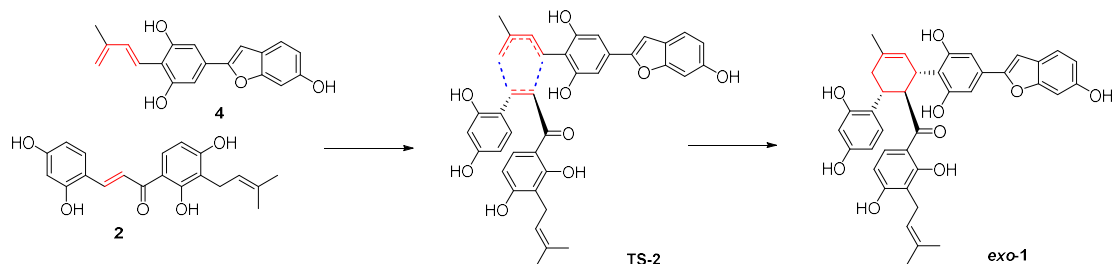
Table 1. Calculated energies (kcal/mol) for optimized TS-1 structures

	E^a	ΔG^b	$G (= E + \Delta G)$	Relative G
2	-721787.738865	191.010279	-721596.728586	-
4	-649136.601264	160.874739	-648975.726525	-
2, 4	-1370924.340129	351.885018	-1370572.455111	0.000000
TS-1	-1370921.484274	371.280724	-1370550.203550	22.251561
1	-1370970.558744	375.961949	-1370594.596795	-22.141684

^a single point energies calculated at ω B97X-D/6-311++G(d,p), CPCM(H₂O)

^b thermal corrections to G calculated at ω B97X-D/6-31G(d), CPCM(H₂O)

类似的，我们计算化合物 **2, 4** 到 *exo* 过渡态 TS-2 到 *exo*-D-A 环加成产物 *exo*-1 的反应。



得到 TS-2 过渡态的活化能为 24.58 kcal/mol，相比 TS-1 高出 2.33 kcal/mol，由此可以说明 TS-1 也就是 *endo*-D-A 过渡态是活化能更低的过渡态。同时我们还发现，*endo* 产物 **1** 相比 *exo* 产物 *exo*-1 的 Gibbs 自由能低 2.2 kcal/mol，产物自由能低说明产物 **1** 相比 *exo*-1 是优势产物。更低的过渡态活化能，更低的产物自由能这二者相结合，说明了 *endo*-D-A 是该反应的优势路径。

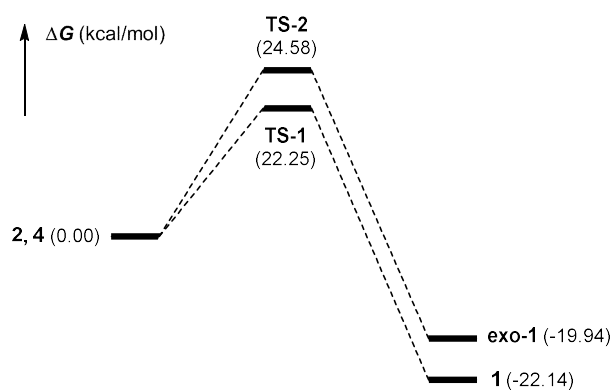
Table 2. Calculated energies (kcal/mol) for optimized **TS-2** structures

	E^a	ΔG^b	$G (= E + \Delta G)$	Relative G
2	-721787.738865	191.010279	-721596.728586	-
4	-649136.601264	160.874739	-648975.726525	-
2, 4	-1370924.340129	351.885018	-1370572.455111	0.000000
TS-2	-1370919.406068	371.534866	-1370547.871202	24.583909
exo-1	-1370967.617266	375.221487	-1370592.395779	-19.940668

^a single point energies calculated at ω B97X-D/6-311++G(d,p), CPCM(H₂O)

^b thermal corrections to G calculated at ω B97X-D/6-31G(d), CPCM(H₂O)

最后可以作图展示计算结果。



5. 总结

过渡态计算的难点是 TS 初猜结构是否足够精确，如何找准 TS 初猜结构是整个计算的核心。本文档以文献给出的 TS 作为示例，但是文献作者背后可能尝试了多种过渡态结构最后才给出了较为合理的结果发表出来。如果优化出来的 TS 不是预期的 TS，需要多次尝试不同的初猜结构或者不同的反应机理反复尝试，直到找到合理的过渡态。

其次是 Gaussian16 是功能非常强大的计算程序，在计算之前需要准确掌握不同计算任务中不同参数设定的含义。同时计算的时候不要盲目追求高级的理论计算水平（更复杂的泛函，基组合），很多时候费力不讨好。

周均慷
2023 年 7 月