

1,4-二氢吡啶衍生物光物理性质的理论研究

李浩静¹, 葛常威¹, 钟启迪², 闫红¹, 孙国辉¹

(1. 北京工业大学化学与生命科学学院, 北京 100124;

2. 华北理工大学药学院, 唐山 063210)

摘要 采用密度泛函理论(DFT)及含时密度泛函理论(TD-DFT)方法, 在M06-2X/def2-TZVP计算水平下, 研究了1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸乙酯衍生物(1a~1h)中N-1位取代基对其光物理性质及光环加成反应的调控机制. 结果表明, 化合物1a~1h的N-1位取代基类型显著影响分子激发特性, 电子激发主要表现为1,4-二氢吡啶环的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁; 激发态电荷分布高度重叠且局域于环内C=C双键区域, 呈现典型的局域激发特征, 促使分子在激发态下保持近平面构型, 另外关键反应位点键长的显著变化, 均有利于光环加成反应的发生. 从理论上建立了1,4-二氢吡啶衍生物光物理性质与光环加成反应之间的系统性关联, 为设计高效光化学反应体系和构建多环骨架提供了重要的理论依据与创新指导.

关键词 1,4-二氢吡啶衍生物; 光物理性质; 密度泛函理论; 光环加成反应

中图分类号 O641 文献标志码 A doi: 10.7503/ejcu20250250

Theoretical Studies on the Photophysical Properties of 1,4-Dihydropyridine Derivatives

LI Haojing¹, GE Changwei¹, ZHONG Qidi², YAN Hong^{1*}, SUN Guohui¹

(1. College of Chemistry and Life Sciences, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China;

2. College of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China)

Abstract Density functional theory (DFT) and time-dependent density functional theory (TD-DFT) methods at the M06-2X/def2-TZVP level were used to systematically reveal the regulatory mechanism of N-1 substituents on the photophysical properties and photocycloaddition reactions of ethyl 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate derivatives (1a–1h). The results demonstrate that the type of N-1 substituent significantly influences the molecular excitation characteristics. Electronic excitations are predominantly characterized by $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions within the 1,4-dihydropyridine ring. The excited-state charge distribution is highly overlapping and localized in the C=C double bond region of the ring, exhibiting typical localized excitation features. This promotes a nearly planar molecular conformation in the excited state, accompanied by significant bond length changes at key reactive sites, both of which facilitate the occurrence of photocycloaddition reactions. This work establishes a systematic theoretical correlation between the photophysical properties and photocycloaddition reactivity of 1,4-dihydropyridine derivatives, providing important theoretical insights and innovative guidance for designing efficient photochemical reaction systems and constructing polycyclic frameworks.

Keywords 1,4-Dihydropyridine derivatives; Photophysical property; Density functional theory; Photocycloaddition

1,4-二氢吡啶衍生物是一类具有重要研究价值的氮杂环化合物, 其独特的化学性质和广泛的生物活性使其在医药、材料和光化学等领域展现出广阔的应用前景. 吡啶环上非共轭不饱和的碳碳双键使

收稿日期: 2025-09-08. 网络首发日期: 2025-11-11.

联系人简介: 闫红, 女, 博士, 教授, 主要从事以药物合成为基础进行的抗病毒、抗肿瘤等有机合成方面的研究.

E-mail: hongyan@bjut.edu.cn

其易发生氧化、环化和重排等化学反应^[1-3]。这类化合物以1,4-二氢吡啶为母核,通过在3,5位引入不同取代基(如酯基、酰胺基等)和在4位连接芳环等修饰,可显著调控电子结构和功能特性。在药物化学领域,1,4-二氢吡啶衍生物不仅是多种临床药物(如抗高血压药物尼非地平等钙离子通道阻滞剂)的核心结构,还可用于合成抗流感、抗肿瘤及抗抑郁等活性分子,其中,3,5-二氨基甲酰基-1,4-二氢吡啶类衍生物表现出显著的抗菌活性,而吡啶类光环加成产物(如3,9-二氮杂四星烷类化合物和3,9-二氮杂四环双烯)则能有效抑制表皮生长因子受体(EGFR),血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2等肿瘤相关激酶的活性^[4-11]。

近年来,得益于有机合成方法学的快速发展,发现1,4-二氢吡啶衍生物不仅具有优异的生物活性,更因其独特的电子结构在光化学合成中展现出广阔的应用前景,尤其是其参与的光环加成反应,可获得常规热化学反应不能获得的多环骨架(如氮杂四星烷等多面体烷类衍生物)而备受关注^[12,13]。光环加成反应是一类在光激发条件下,两个或多个不饱和分子(如烯烃)通过 π 电子重组形成环状结构的光化学反应,可高效构建多环骨架。1,4-二氢吡啶衍生物在光照下易发生[2+2]环加成反应,可获得顺式/反式二聚体以及笼状二聚体,且反应的区域选择性与底物的结构有关^[14]。Zhu等^[15,16]开发了一种新型高效的液相均相光敏剂(PIm),采用液相光合成方法,以1,4-二氢吡啶为原料,在四氢呋喃/甲醇溶液中以365 nm光照高效合成了3,9-二氮杂四星烷类化合物(产率35%~63%),然后通过激光闪光光解与DFT计算率先揭示了该类化合物通过双自由基中间体进行光环加成的反应机理;Sun等^[17]进一步研究发现,在 γ -环糊精(γ -CD)空腔限域作用下,1,4-二氢吡啶衍生物以平行头尾排列方式高效发生[2+2]光环加成,笼状二聚体产率提升至77%~89%;Tan等^[18]以邻苯二甲酰基连接1,4-二氢吡啶衍生物,通过溶液中C—C单键旋转诱导头对头平行排列实现分子内[2+2]光环加成,以92%~97%的高产率构建了3,6-二氮杂四星烷等;基于1,4-二氢吡啶的二聚取向研究,Wang等^[19]发现头对头/头对尾光环加成方式直接决定了产物3,6-与3,9-二氮杂四星烷的 C_1/C_2 对称性差异;钟启迪^[20]通过系统调控反应条件,拓展了1,4-二氢吡啶衍生物的[2+2]光环加成反应的范围,选择性地获得了7类新颖产物,并验证了双自由基机理的普适性;Sun等^[21]和Zhang等^[22]的研究则突破了单一反应模式的限制,前者在365 nm LED光照下构建了3,9-二氮杂四环十二烷,后者通过精确调控波长实现了[2+2]与[3+2]光环加成的选择性转化;Fan等^[14]通过理论计算发现,1,4-二氢吡啶衍生物激发态下C=C双键的电子结构变化是其发生[2+2]光环加成的关键因素。尽管1,4-二氢吡啶衍生物的光环加成反应的研究已取得重要进展,但目前对其分子结构特征与光物理性质之间的系统性关联仍缺乏深入探索,特别是这些光物理性质对光环加成反应机制的影响尚不明确。

基于此,本文采用密度泛函理论(DFT)及含时密度泛函理论(TD-DFT)方法,研究了1,4-二氢吡啶衍生物的光物理性质,为进一步阐述1,4-二氢吡啶衍生物的光环加成反应机制和构建多环骨架的高效光化学反应体系提供了理论依据。

1 计算方法

采用DFT/TD-DFT方法,在M06-2X/def2-TZVP计算水平下优化所有衍生物1的 S_0 态几何结构并进行能量计算^[23-25]。基于上述优化后的几何结构 S_0 ,在M06-2X/def2-TZVP计算水平下对 S_1 态和 T_1 态结构进行优化和计算,其中, S_1 态的优化采用TD-DFT方法, T_1 态的优化采用非限制性密度泛函理论(UDFT)方法完成(优化后 T_1 态所有体系的 $\langle S^2 \rangle$ 期望值均介于2.007~2.009之间,与纯三重态的理想值(2.000)极为接近,表明自旋污染可忽略不计)。计算过程中采用PCM溶剂模型,模拟THF/MeOH体积比为1:3的混合溶液^[26,27]。使用Multiwfn 3.8程序^[28,29]进行所有波函数分析,并使用VMD 1.9.2软件^[30]绘制电子密度差的等值面图。所有的量子化学计算均使用Gaussian 16软件包^[31]完成。

2 结果与讨论

基于1,4-二氢吡啶衍生物及其光环加成产物所展现出的显著药理活性(图S1,见本文支持信息),

理解其光化学反应调控机制已成为设计与合成新型活性分子的关键. 为此, 以1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸酯衍生物(1a~1h, 图1)为研究对象, 基于M06-2X/def2-TZVP计算水平, 系统研究了取代基(C-4位取代基 R_1 和N-1位取代基 R_2)对其光物理性质(包括电子激发性质、分子轨道、电子激发内在特征及基态和激发态几何结构)的调控作用, 以及其与光环加成反应的内在联系.

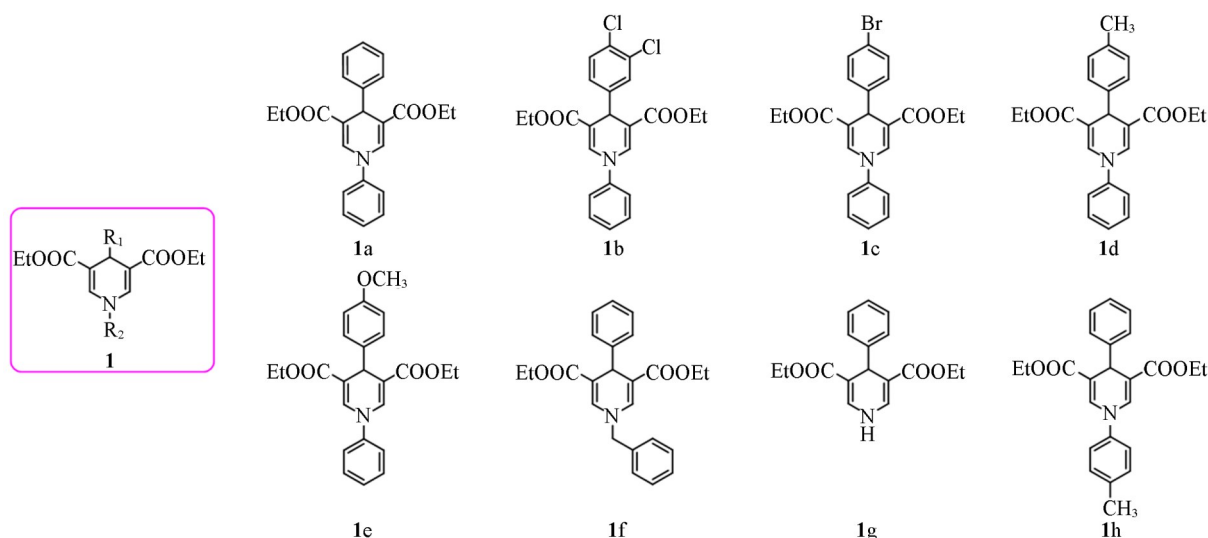


Fig. 1 Representative structures of 1,4-dihydropyridine derivatives(1a—1h)

2.1 1,4-二氢吡啶衍生物1的电子激发

为了考察1,4-二氢吡啶衍生物1的电子激发特征, 在M06-2X/def2-TZVP计算水平下, 对化合物1a~1h的紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱分别进行了模拟[图2(A)~(D)], 光谱相关参数列于表S1和表S2(见本文支持信息, 其中, λ_{abs} 为吸收波长, E 为激发能, f 为振子强度, MO为各轨道的对激发贡献值).

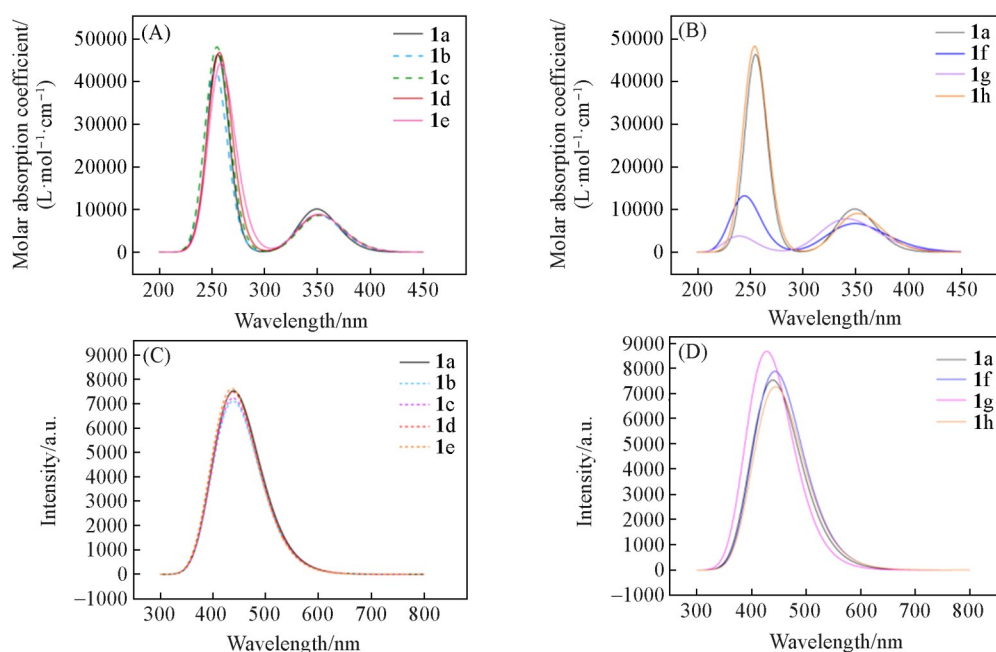


Fig. 2 Predicted UV-Vis absorption(A, B) and fluorescence emission(C, D) spectra of compounds 1a—1h

由图2和表S1的紫外-可见吸收光谱结果可见, 1,4-二氢吡啶衍生物的光物理性质主要受N-1位取代基 R_2 的结构调控, 而C-4位取代基 R_1 的电子效应影响较小. 当 R_2 为芳基(化合物1a~1e)时, 分子表现

出较低的激发能(如化合物 **1a** 为 3.5466 eV)和较高的摩尔吸收系数;其中 C-4 位吸电子基团(化合物 **1b**, **1c**)引起吸收蓝移,供电子基团(化合物 **1d**, **1e**)仅导致轻微红移.而当 R_2 为苄基/氢取代(化合物 **1f/1g**)时,因苯环缺失导致 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁减弱,化合物 **1f** 和 **1g** 的紫外-可见吸收光谱较化合物 **1a** 整体出现蓝移,系间窜越效率降低,从而使光环加成反应能力下降.并且,化合物 **1g** 的第一激发态的垂直激发能较化合物 **1a** 明显提升(3.6221 eV > 3.5466 eV),说明 N-1 位缺少取代芳基时,限制了电子的离域能力,从而增加了激发能,降低了光环加成反应能力.由图 2 及表 S2 的荧光发射光谱结果可见,当 R_2 为芳基(化合物 **1a~1e**)时,发射波长约在 438.00 nm 左右;当 R_2 为苄基(化合物 **1f**)时发射光谱蓝移,而 R_2 为氢(化合物 **1g**)时观察到红移现象.由表 S1 中电子跃迁机制进一步揭示: $S_0 \rightarrow S_1$ 跃迁高度集中于 $H \rightarrow L$ (>97.0%),但 $S_0 \rightarrow S_2$ 跃迁具有取代基依赖性,尤其是化合物 **1g** 表现出显著的多重轨道贡献特征(如 $H-1 \rightarrow L$ 占 57.6%),而化合物 **1h** 则仍以 $H \rightarrow L+1$ 主导(约 95.0%).此外,由表 S2 可知,化合物 **1a~1h** 的荧光发射均主要源于 $H \rightarrow L$ 的电子跃迁贡献(贡献率 >99.0%).这些结果共同证实 N-1 位取代基 R_2 通过调控 π 电子离域能力,决定化合物激发态能量及光环加成反应能力.

将计算模拟的光谱数据与 Fan 等^[32]和 He 等^[33]报道的 1,4-二氢吡啶衍生物的实验数据进行对比,验证了计算结果的可靠性.具体而言,计算得到的 N-芳基取代体系的吸收波长为 349.59 nm,发射波长为 439 nm,与 Fan 等^[32]的实验值(吸收波长 380 nm,发射波长 441 nm)高度吻合,也与 He 等^[33]报道的实验数据(吸收波长 348 nm,发射波长 442 nm)几乎完全一致.这一光物理性质规律也进一步获得了光化学反应实验的有力支持, Li 等^[34]的研究表明,具有更低激发能的 N-1 位芳基取代衍生物较 N-1 位非芳基取代衍生物在光环加成反应中确实表现出更高的反应效率,其光环加成笼状光二聚产物的产率高达 71%~80% (vs. 60%).这一系统验证从光谱数据、变化规律到反应效率 3 个层面证明,计算模型能准确预测 1,4-二氢吡啶衍生物的光物理性质,并为理解 N-1 位取代基对光物理性质及光环加成反应的作用机制提供了可靠依据.

2.2 1,4-二氢吡啶衍生物 **1** 的分子轨道特征

为了能更加深入剖析化合物 **1a~1h** 的电子激发特征,基于轨道贡献计算数据(表 1),对其第一激发单重态(S_1)和第二激发单重态(S_2)激发过程中涉及的分子轨道进行分析,绘制分子轨道图(图 3).在轨道波函数的可视化中,正相位以绿色标识,负相位以蓝色标识.

Table 1 Molecular orbital energy levels of compounds **1a~1h**

Compound	$E_{\text{HOMO}}/\text{eV}$	$E_{\text{LUMO}}/\text{eV}$	$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}/\text{eV}$
1a	-7.1562	-1.0553	6.1009
1b	-7.2416	-1.1607	6.0809
1c	-7.1803	-1.1181	6.0622
1d	-7.1155	-1.0355	6.0799
1e	-7.1132	-1.0296	6.0836
1f	-7.2550	-1.0776	6.1774
1g	-7.2968	-0.9861	6.3107
1h	-7.0889	-1.0469	6.0420

由图 3 可见,化合物 **1a~1h** 的 HOMO 轨道主要对称定域于 1,4-二氢吡啶环,呈现 C=C 双键 π 成键轨道及 N 原子孤对电子特征(化合物 **1a~1e** 及 **1h** 在 N-1 位取代基 R_2 上也有少量分布); LUMO 轨道则集中于该环的 C=C 双键及侧链羰基,并沿键轴方向存在节面,表现为 π^* 反键轨道特征. HOMO \rightarrow LUMO 跃迁 ($S_0 \rightarrow S_1$) 过程中轨道分布未发生明显转移,表明第一激发态为局域激发(LE)过程,且以 $\pi \rightarrow \pi^*$ 激发为主.相比之下, $S_0 \rightarrow S_2$ 跃迁涉及 HOMO - 1 \rightarrow LUMO 和 HOMO \rightarrow LUMO+1 轨道: HOMO - 1 主要分布于 C-4 位取代芳基(π 成键/孤对特征),而 LUMO+1 的分布具有显著的结构依赖性(化合物 **1a~1e** 及 **1h** 主要在 N-1 位取代芳基,化合物 **1f** 在苄基,化合物 **1g** 在 C-4 位取代苯基,均呈 π^* 特征).该激发过程导致电子密度在二氢吡啶环、N-1 位取代基(芳基/苄基)及 C-4 位取代芳基间发生显著转移,因此第二激发态(S_2)为电荷转移激发(CT)过程,该过程可以指认为 $\pi \rightarrow \pi^*$ 激发.

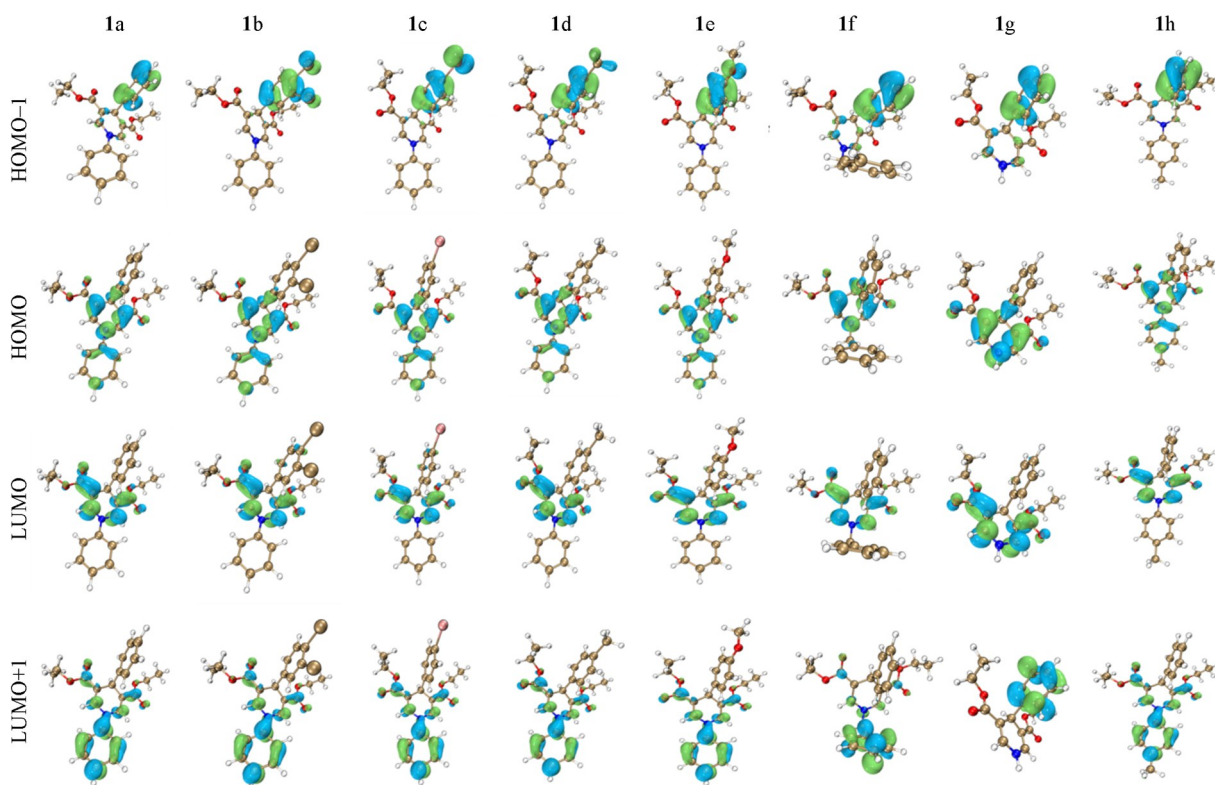


Fig. 3 Molecular orbitals of compounds 1a—1h(isosurface: 0.05 a. u.)

HOMO 轨道与 LUMO 轨道之间的能级差 ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$) 是衡量化合物化学性质的关键参数. $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ 值越小, 表明化合物具有更低动力学稳定性和更高的化学反应性. 表 1 列出了化合物 1a~1h 的轨道能量及 $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ 值.

从表 1 可以看出, 化合物 1a~1e 及 1h 的 $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ 值较低(6.0420~6.1009 eV), 表明其有更高的化学反应性; 而化合物 1f 和 1g 的 $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ 值较高(分别为 6.1774 和 6.3107 eV), 电子跃迁难度增大, 导致反应能力相对降低^[35]. 这一结果与化合物 1a~1h 在紫外-可见吸收光谱(图 3)中展现的特征一致, 即与化合物 1f 和 1g 相比, 化合物 1a~1e 和 1h 拥有更高的电子跃迁能力和光环加成反应效率.

综上所述, 衍生物 1 的结构变化可引发分子轨道分布和轨道能级的改变, 化合物 1a~1e 及 1h 较低的轨道能级差赋予其更优的电子跃迁能力和更高的光化学反应性, 使其更易发生光环加成反应. 这与 Fan 等^[32]报道的 1,4-二氢吡啶的实验和理论结果一致. 当氮原子连接苯基时, HOMO 部分离域至苯环(约 20%), 降低激发能(如苯基取代化合物 4 的 3.26 eV 较苄基取代的化合物 5 的 3.34 eV 更低), 证实 N-芳基取代可缩小 $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$, 有利于光环加成反应; 而苄基或位阻结构会抑制电子离域, 导致反应能力降低. 这些数据与本文计算结果高度吻合, N-1 位的取代基类型可影响分子轨道分布和轨道能级的变化, 从而影响光环加成反应的效率.

2.3 1,4-二氢吡啶衍生物 1 的空穴-电子分析

为了更加准确、直接地表征化合物 1a~1h 的第一激发单重态特征, 引入空穴-电子分析方法进行分析. 该方法通过定性与定量相结合的研究策略, 描述电子激发过程中的电荷转移行为, 结合可视化表征手段系统考察了电子激发前后的转移方向及激发特性, 并辅以相关数据进行说明.

在图 4 中, 第一列空穴-电子分布图(蓝色空穴区/绿色电子区)直观展示 $S_0 \rightarrow S_1$ 跃迁的电子转移路径, 第二列累积分布图则揭示其总体特征. 从图 4 可看出, 空穴主要定位于 1,4-二氢吡啶环(片段 2), 平面无节面, 呈 π 成键轨道特征; 电子同样富集于此环, 且在垂直 C=C 键方向具有节点, 显示 π^* 轨道特性, 因此 1,4-二氢吡啶 $S_0 \rightarrow S_1$ 的跃迁可指认为具有 $\pi \rightarrow \pi^*$ 特征的 LE 过程(与 2.2 节轨道分析一致).

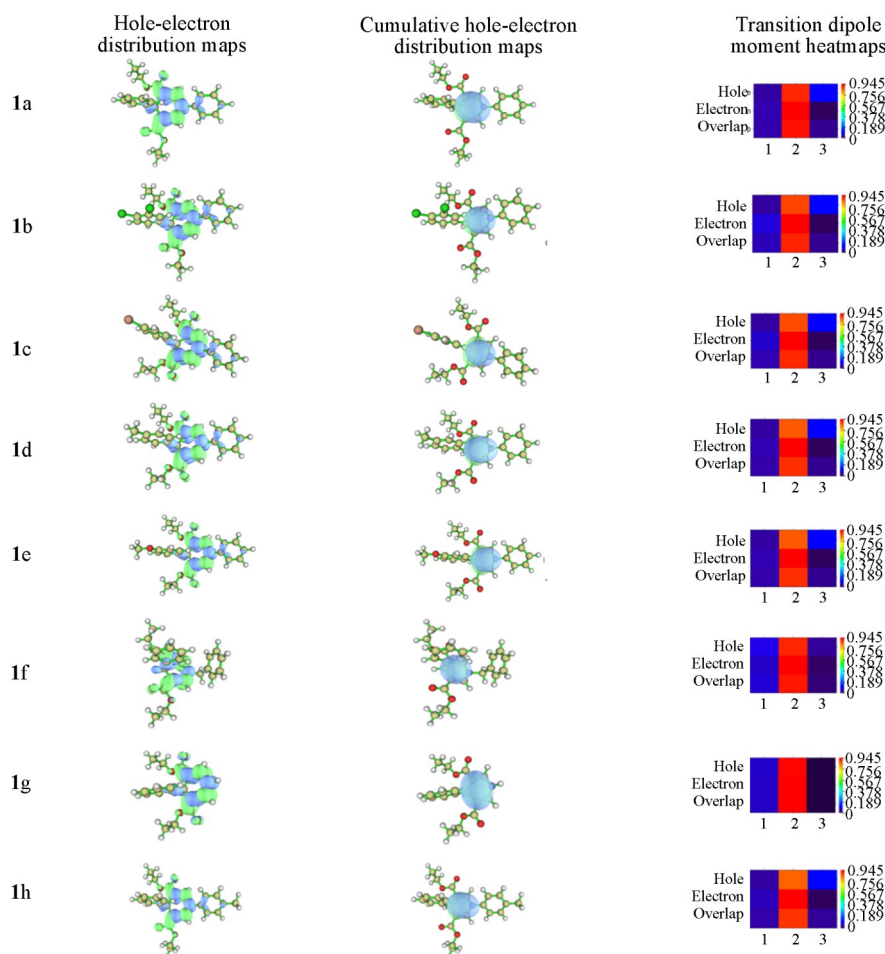


Fig. 4 Hole-electron distribution maps, cumulative hole-electron distribution maps and heatmaps of TDM of compounds 1a—1h($S_0 \rightarrow S_1$)

此外,为了深入分析衍生物 1a~1h 的电子激发特性,引入并计算了空穴与电子的重叠比(Overlap ratio)、距离(Distance, D)和分离程度指数(Separation index, t)3个量化指标,重叠比(空穴-电子空间重叠指数, 0~1)、 D (空穴-电子质心距离, nm)和 t (电荷转移分离度, nm)是描述激发态电荷转移特性的3个关键参数.其中,重叠比越接近1,表明空穴与电子分布重叠度越高; D 值越小代表两者空间分布越接近; $t > 0$ 时,显示电荷转移过程中空穴与电子显著分离.这3个指数共同量化了激发态的电荷分离与重组行为.由表2量化参数验证:重叠比为0.6~0.7 a. u.,表明空穴-电子高度重叠; D 在化合物 1a~1e 及 1h 中为0.0577~0.0649 nm,化合物 1f/1g 低至0.0157/0.0054 nm,均小于C—C单键长度的一半(0.077 nm);分离指数($t < 0$, $|t| \approx 0.1$)均显示空穴-电子无显著分离.三项参数均表明化合物的激发过程表现出 LE 特征.

Table 2 Relevant excited indexes of compounds 1a—1h

Compound	Excitation index			Intrafragment rearrangement		
	Overlap ratio	D	t	Fragment 1	Fragment 2	Fragment 3
1a	0.66078	0.0595	-0.1065	0.00227	0.79881	0.00129
1b	0.65760	0.0649	-0.0950	0.00283	0.78474	0.00130
1c	0.65810	0.0620	-0.0945	0.00257	0.79052	0.00116
1d	0.66031	0.0577	-0.1051	0.00210	0.80076	0.00130
1e	0.66005	0.0586	-0.1015	0.00191	0.80507	0.00128
1f	0.68625	0.0157	-0.1215	0.00459	0.81850	0.00063
1g	0.69800	0.0054	-0.0982	0.00382	0.87821	0
1h	0.65878	0.0645	-0.1064	0.00224	0.78854	0.00153

最后,采用片段电荷转移(Interfragment charge transfer, IFCT)方法,定量分析电子激发过程中分子内任意两个片段之间电子的转移情况.将化合物结构分为3个片段:片段1为1,4-二氢吡啶4-位碳原子上的取代芳基,片段2为1,4-二氢吡啶环及其酯基侧链,片段3为1,4-二氢吡啶1-位氮原子上的取代芳基、苄基或氢.图4第三列热图显示(红色区域贡献最高),空穴和电子均主要分布在片段2,且可以看出两者在此区域内重叠程度最高,表S2、表1和表2中的数据进一步证实此处发生约0.8 e的电子重排.另外,化合物1a~1f和1h中,有少部分空穴分布于片段3上,而化合物1g的片段3上未有电子和空穴分布,该结果表明 $S_0 \rightarrow S_1$ 激发过程以片段2内部的电子转移为主导,再次印证其LE特征.

以上结果充分说明取代基对激发态空穴-电子分布及转移路径的影响甚微,激发过程的核心始终由1,4-二氢吡啶环主导.该LE特性导致激发态能量高度局域化于片段2的C=C双键区域,这种电子分布特征有利于促进后续的光环加成反应.所得理论结果与光化学反应研究实验结果相互印证^[20,33].空穴与电子在1,4-二氢吡啶环上高度重叠(0.6~0.7),呈现典型的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 型LE跃迁,这直接解释了文献[20,33]中观察到的[2+2]光环加成反应位点.计算显示取代基对激发态分布的影响可忽略,与实验中不同衍生物均能发生光环加成的现象一致^[33].1,4-二氢吡啶的 S_1 激发态以LE为主,且激发能主要局域于环内C=C双键区域,与取代基类型无关.此外,片段2内部电子重排(0.7~0.9 e)的主导性,进一步表明LE特性,这种LE特性导致激发态能量主要集中于环状结构,从而增强其光环加成反应能力.

2.4 1,4-二氢吡啶衍生物1的基态与激发态的几何结构

在光化学反应中,分子的三维空间构型对反应的选择性以及难易程度起着至关重要的作用.为此,通过DFT/TD-DFT方法优化了1,4-二氢吡啶衍生物1的基态(S_0)、第一激发单重态(S_1)及第一激发三重态(T_1)的几何构型,并计算了其均方根偏差(RMSD)以量化激发态结构变化[图5和表S3(见本文支持信息)].RMSD值直接反映分子受激后的整体形变程度,其数值越大表明结构变化越显著,可为解析其光化学行为提供关键的结构动力学依据.

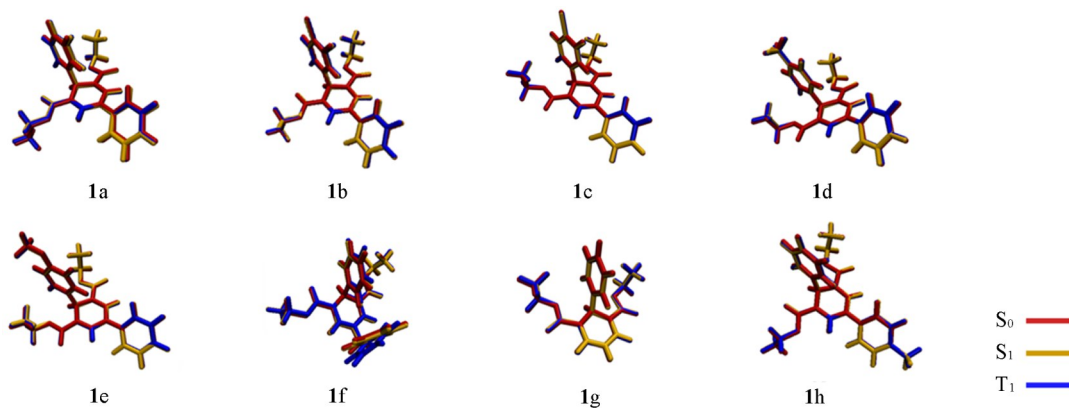


Fig. 5 Structural superposition of the ground states and excited states of compounds 1a—1h

图5与表S3中的数据表明,1,4-二氢吡啶衍生物的激发态构型变化具有显著的取代基依赖性.当 R_2 为芳基时(化合物1a~1e,1h),激发态结构高度稳定(RMSD \approx 0.01200),这得益于芳基的 π 共轭效应增强了电子离域,使分子在激发态下仍保持近平面构型,从而降低了光环加成反应的空间位阻,有利于高效发生[2+2]环加成反应.相比之下,苄基取代物(1f)由于柔性较大,激发态下苄基与吡啶环的二面角显著增加(T_1 态RMSD=0.05431),导致分子构型扭曲,可能降低反应效率;而 R_2 为氢的衍生物(1g)虽然构型变化最小(T_1 态RMSD=0.00912),但因缺乏芳基的电子离域作用,反应能力相对较弱.所有衍生物的1,4-二氢吡啶环在激发态下均维持近平面构型,推测是由于侧链酯基C=O与环内C=C的共轭效应及结构对称性的协同稳定作用,这种平面性不仅减少了分子间碰撞的位阻,还使激发态能量局域于双键区域,进一步促进了光环加成反应的发生.

以化合物1a为模型体系(图6),定量解析了电子激发对分子结构的影响.定义吡啶环关键键长(Bond lengths, BL)为(BL1~BL6/nm)与二面角(Dihedral angles, DA)为[DA1~DA5/($^\circ$)],通过DFT/TD-

DFT计算获得化合物1a~1h在基态(S_0)、激发单重态(S_1)及三重态(T_1)的对应参数(表S4~表S6, 见本文支持信息). 此外, 根据上述参数数值计算不同激发态与基态间各参数的变化值, 并将其以折线图的形式绘制, 如图7所示.

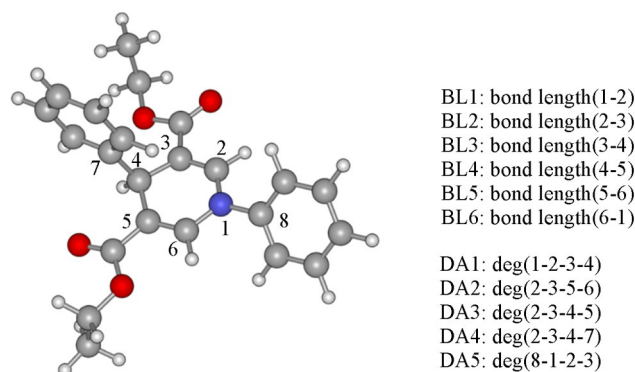


Fig. 6 Structural diagram of compound 1(taking 1a as an example)

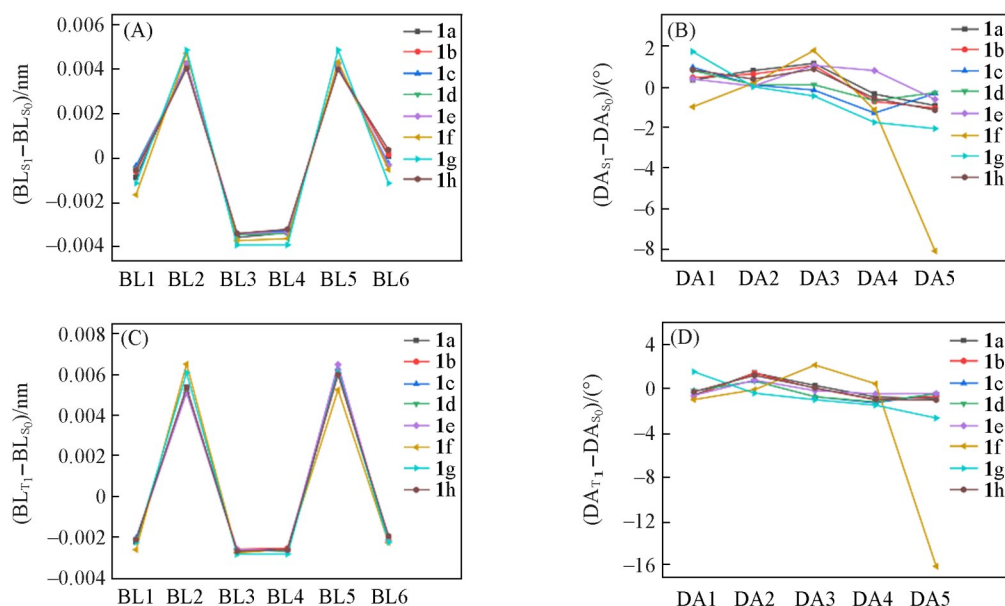


Fig. 7 Variation of bond lengths(A, C) and dihedral angles(B, D) before(A, B) and after(C, D) excitation of compounds 1a—1h

由表S4~表S6和图7可知, 所有1,4-二氢吡啶衍生物在激发态下呈现一致的键长演化规律: S_1 态与 S_0 态相比, S_1 态的C=C双键(BL2/BL5)增长0.004 nm, 相邻单键(BL3/BL4)缩短0.004 nm(BL1/BL6)微减<0.002 nm[图7(A)]. 当化合物跃迁至 T_1 态后, BL2/BL5增幅扩大至0.006 nm, 其余变化趋势不变[图7(C)]. 以上数据均表明, 化合物1a~1h经激发后碳碳双键键长增加, π 电子在吡啶环上发生了一定程度的离域, 此种变化将会使双键更易与其它分子或自身的双键发生[2+2]环加成反应, 形成环丁烷类产物.

另外, 1,4-二氢吡啶环在激发态下具有显著的结构刚性: 环内二面角(DA1~DA3)与C-4芳基二面角(DA4)变化均 $\leq \pm 3^\circ$ [图7(D)]. 而1-位取代苯基与吡啶环二面角(DA5)的变化幅度受到取代基种类的影响产生显著差异, 苄基衍生物1f在 S_1 和 T_1 态下苄基-吡啶环二面角变化达 -8.066° 和 -15.568° [图7(B)和(D)]; 其余化合物变化值均处在 $\pm 3^\circ$ 范围内. 总之, 化合物1a~1h吡啶环的平面性未受到明显改变, 使得分子间相互进攻的空间位阻相对较小, 易于发生光环加成反应. 这些结构特征表明, 电子激发使双键键长增加、反应能力增强, 同时维持吡啶环平面性, 共同促进了分子间光环加成反应的发生.

Zhu等^[15]通过单晶分析证实1,4-二氢吡啶衍生物的激发态行为具有显著的取代基依赖性. 如图S2(见本文支持信息)所示, 实验显示中间体**4a**(Anti)和**5a**(Syn)都保持吡啶环平面性, 但因取代基不同的构型, 直接影响光环加成路径的选择. 中间体**5a**(Syn)中C=C和C—N键长介于单双键之间, 证实了激发态电子离域现象, 为光环加成提供了反应基础. 产物**6a**(Dimer)的C₂对称结构表明反应后共轭体系得以保持, 这种结构稳定性既降低了空间位阻, 又通过共轭效应调控了反应选择性, 解释了芳基取代更有利于特定光环加成产物形成的原因. 这些结果与理论计算高度吻合, 从结构层面阐明了取代基对反应的调控机制.

3 结 论

采用DFT和TD-DFT方法在M06-2X/def2-TZVP计算水平下, 分析了1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸乙酯衍生物(化合物**1a**~**1h**)的电子激发性质、分子轨道、电子激发内在特征及基态和激发态的几何结构等光物理性质, 阐明了N-1位取代基对1,4-二氢吡啶衍生物光物理性质及光环加成反应的调控机制. 结果表明, 当N-1位为芳基取代时(化合物**1a**~**1e**, **1h**)分子表现出较低的激发能(3.51~3.55 eV)和较高的摩尔吸收系数, 有利于光环加成反应的进行; 而苄基或氢取代时(化合物**1f**, **1g**), 由于电子离域能力减弱, 激发能升高(3.62 eV), 反应效率显著降低. 分子轨道和空穴-电子分析进一步揭示, 所有衍生物的S₁激发态均呈现典型的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 局域激发特征, 激发态电子密度高度集中于1,4-二氢吡啶环的C=C双键区域(重叠比为0.6~0.7, $D < 0.065$ nm), 片段内电子重排达0.8 e, 这种局域激发特性为光环加成提供了有利的电子结构基础. 几何结构分析结果表明, 激发态下分子维持近平面构型有利于分子间碰撞, 同时C=C双键键长显著增加, 键强减弱, 为光环加成反应提供了优越的电子与结构前提. 研究结果不仅阐明了1,4-二氢吡啶衍生物光物理性质与光环加成反应的内在关联, 更为理性设计高效、高选择性的光化学反应体系提供了原创性的理论指导, 具有重要的科学意义与应用前景.

支持信息见 <http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/cjcu20250250>.

参 考 文 献

- [1] Wang C., Lu Z., *Org. Lett.*, **2017**, 19(21), 5888—5891
- [2] Zhang Y., Tanabe Y., Kuriyama S., Nishibayashi Y., *J. Org. Chem.*, **2021**, 86(18), 12577—12590
- [3] Zhong Q., Fan Q., Yan H., *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58(13), 1292—1295
- [4] Yan Z., Li J., Zheng Y., Miao Z., *Chin. J. Chem. Educ.*, **2023**, 44(18), 1—16
- [5] Chaudhari S. R., Shirkhedkar A. A., *Chin. J. Org. Chem.*, **2021**, 51(3), 268—277
- [6] Liu Y., Tan H., Yan H., Song X., *Chem. Biol. Drug Des.*, **2013**, 82(5), 567—578
- [7] Manna D., Bhuyan R., Ghosh R., *J. Mol. Model.*, **2018**, 24(12), 340
- [8] Ong S. T., Nam Y. W., Nasburg J. A., Ramanishka A., Ng X. R., Zhuang Z., Goay S. S. M., Nguyen H. M., Singh L., Singh V., Rivera A., Eyster M. E., Xu Y., Alper S. L., Wulff H., Zhang M., Chandy K. G., *PNAS*, **2025**, 122(18), e2425494122
- [9] Trivedi A. R., Dodiya D. K., Dholariya B. H., Kataria V. B., Bhuva V. R., Shah V. H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21(18), 5181—5183
- [10] Valente S., Mellini P., Spallotta F., Carafa V., Nebbioso A., Polletta L., Carnevale I., Saladini S., Trisciuglio D., Gabellini C., Tardugno M., Zwergel C., Cencioni C., Atlante S., Moniot S., Steegborn C., Budriesi R., Tafani M., Del Bufalo D., Altucci L., Gaetano C., Mai A., *J. Med. Chem.*, **2016**, 59(4), 1471—1491
- [11] Zhu H., Chen S. J., Lin Y. X., Zhong Q. D., Sun W. J., Zhang X. J., *Z. Kristallogr. New Cryst. Struct.*, **2019**, 234(4), 793—794
- [12] Chen X., Niu N., Li D., Zhang Z., Zhuang Z., Yan D., Li J., Zhao Z., Wang D., Tang B. Z., *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, 33(8), 2211571
- [13] Lian C., Zhang J., Mo F., *Org. Chem. Front.*, **2024**, 11(4), 1140—1149
- [14] Fan Q., Tan H., Li P., Yan H., *New J. Chem.*, **2018**, 42(20), 16795—16805
- [15] Zhu X., Li W., Yan H., Zhong R., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2012**, 241, 13—20
- [16] Zhu X. H., Ni C. L., Song X. Q., Yan H., Zhong R. G., *Chin. J. Org. Chem.*, **2010**, 30(2), 276—281
- [17] Sun W., Fan Q., Yan H., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2018**, 359, 33—39
- [18] Tan H. B., Zhao Z. C., Ma Z. S., Yan H., *Tetrahedron*, **2018**, 74(5), 529—534
- [19] Wang S., Wang Y., Ge C., Sun R., Wang H., Yan H., *J. Mol. Struct.*, **2023**, 1273, 134316

- [20] Zhong Q. D., *Study on Photochemical Reactions and Mechanism of 1,4-Dihydropyridine Derivatives*, Beijing University of Technology, Beijing, 2017(钟启迪. 1,4-二氢吡啶衍生物的光化学反应及反应机理研究, 北京: 北京工业大学, 2017)
- [21] Sun R., Song X., Wang S., Zhang X., Yan H., Wang Y., *Chin. Chem. Lett.*, **2023**, 34(12), 108183
- [22] Zhang X., Wei C., Zhang Y., Yan H., Li P., *J. Mol. Struct.*, **2024**, 1306, 137893
- [23] Frisch M. J., Pople J. A., Binkley J. S., *J. Chem. Phys.*, **1984**, 80(7), 3265—3269
- [24] Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L., *J. Comput. Chem.*, **2011**, 32(7), 1456—1465
- [25] Stephens P. J., Devlin F. J., Chabalowski C. F., Frisch M. J., *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98(45), 11623—11627
- [26] Cammi R., Tomasi J., *J. Chem. Phys.*, **1994**, 100(10), 7495—7502
- [27] Miertuš S., Scrocco E., Tomasi J., *Chem. Phys.*, **1981**, 55(1), 117—129
- [28] Lu T., Chen F., *J. Comput. Chem.*, **2012**, 33(5), 580—592
- [29] Lu T., *J. Chem. Phys.*, **2024**, 161(8), 082503
- [30] Humphrey W., Dalke A., Schulten K., *J. Mol. Graph.*, **1996**, 14(1), 33—38
- [31] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Petersson G. A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A. V., Bloino J., Janesko B. G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H. P., Ortiz J. V., Izmaylov A. F., Sonnenberg J. L., Williams Y., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V. G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J. A. Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M. J., Heyd J. J., Brothers E. N., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T. A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A. P., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Millam J. M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J. B., Fox D. J., *Gaussian 16, Rev. B.01*, Wallingford CT, Gaussian Inc., 2016
- [32] Fan Q., Li P., Yan H., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2018**, 358, 51—60
- [33] He Y., Wang H., Ge C., Yan H., *J. Mol. Struct.*, **2023**, 1281, 135167
- [34] Li P., Wang S., Tian N., Yan H., Wang J., Song X., *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19(17), 3882—3892
- [35] Costa R. A., Pitt P. O., Pinheiro M. L. B., Oliveira K. M. T., Salomé K. S., Barison A., Costa E. V., *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2017**, 174, 94—104

(Ed.: Y, K, S)