

一种基于多烯桥接的近红外荧光生物成像探针设计及机制研究

庞楚璇¹, 彭永进², 张右梓^{2*}

¹锦州医科大学附属第一医院, 辽宁 锦州

²锦州医科大学智能医学学院, 辽宁 锦州

收稿日期: 2025年7月16日; 录用日期: 2025年8月19日; 发布日期: 2025年8月28日

摘要

本文通过量子化学计算(Gaussian-16等软件)研究基于多烯桥接的杂化罗丹明近红外荧光生物成像探针(Rh-1、Rh-2、Rh-3)的成像机制。多烯碳链作为桥接单元, 通过 π 电子离域连接罗丹明与苯并吡啶, 形成扩展共轭体系。研究显示, 多烯碳链长度决定荧光性能: 链越长, 电子吸收和辐射波长越长。当碳链含5个C-C键时(Rh-3), 荧光波长达到近红外NIR-II区的1093 nm, 吸收波长延伸至1029 nm。激发过程分析表明, 探针电子跃迁以局域激发为主, 基态与激发态结构稳定性高, 可减少荧光淬灭。该研究揭示“链长-共轭-波长”构效关系, 为NIR-II区探针设计提供理论依据, 未来可通过杂原子修饰、引入响应性基团优化荧光探针的性能。

关键词

荧光探针, 生物成像, 近红外, 多烯桥接, 理论计算

Design and Mechanism Study of a Near-Infrared Fluorescent Bioimaging Probe Based on Polyene Bridging

Chuxuan Pang¹, Yongjin Peng², Youzi Zhang^{2*}

¹The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

²School of Intelligent Medicine, Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

Received: Jul. 16th, 2025; accepted: Aug. 19th, 2025; published: Aug. 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 庞楚璇, 彭永进, 张右梓. 一种基于多烯桥接的近红外荧光生物成像探针设计及机制研究[J]. 物理化学进展, 2025, 14(3): 583-590. DOI: 10.12677/japc.2025.143055

Abstract

This paper designs hybrid rhodamine-based near-infrared fluorescent bioimaging probes (Rh-1, Rh-2, Rh-3) based on polyene bridging and investigates their imaging mechanisms via quantum chemical calculations (using software such as Gaussian-16). The polyene carbon chain, as a bridging unit, connects rhodamine and benzindolium through π -electron delocalization, forming an extended conjugated system. Studies show that the length of the polyene carbon chain determines fluorescence performance: a longer chain leads to longer electron absorption and emission wavelengths. When the carbon chain contains 5 C-C bonds (Rh-3), the fluorescence wavelength reaches 1093 nm in the NIR-II region, with the absorption wavelength extending to 1029 nm. Excitation process analysis reveals that the electron transition of the probes is dominated by local excitation, and the structures of the ground and excited states are highly stable, which can reduce fluorescence quenching. This study clarifies the “chain length-conjugation-wavelength” structure-activity relationship, providing a theoretical basis for the design of NIR-II region probes. Future optimization can be achieved by heteroatom modification and introduction of responsive groups.

Keywords

Fluorescent Probe, Bioimaging, Near-Infrared, Polyene Bridging, Theoretical Calculation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

生物成像技术是解析生命活动机制、实现疾病早期诊断的核心工具之一。传统光学成像(如可见光区)因组织对光的强吸收(血红蛋白、水等)和散射效应,存在成像深度浅(通常<1 mm)、信噪比低等局限,难以满足深层组织(如肿瘤、血管)的精准观测需求。近红外(NIR)光的发现为突破这一困境提供了可能[1]-[5]。根据波长范围,近红外光可分为近红外 I 区(NIR-I, 700~900 nm)和近红外 II 区(NIR-II, 1000~1700 nm): NIR-I 区光因组织吸收和散射较弱,成像深度可达数毫米,已广泛用于小动物活体成像; NIR-II 区光的组织吸收(尤其是水的吸收)和散射进一步降低,成像深度可延伸至厘米级,且空间分辨率显著提升(因散射减少,光子传播路径更稳定),被认为是下一代活体光学成像的“黄金窗口”。然而, NIR-II 区成像的发展高度依赖高性能荧光探针的开发。理想的 NIR-II 探针需满足:长波长发射(>1000 nm)、高量子产率(减少光漂白)、良好生物相容性(降低毒性)。目前, NIR-II 探针的设计仍是领域内的核心挑战,尤其是如何通过分子结构调控,将荧光发射波长稳定拓展至 NIR-II 区,并兼顾光学性能与生物适用性[6][7]。

荧光探针的发射波长本质上由分子内电子跃迁能决定:跃迁能越低,发射波长越长。而电子跃迁能与分子的共轭体系大小密切相关——共轭体系(如 π 键共轭网络)越扩展,电子离域范围越大,跃迁能越低,波长越易红移(向长波长方向移动)。常见的 NIR 荧光团(如菁类、罗丹明类、BODIPY 类)均通过构建共轭体系实现波长调控。其中,罗丹明衍生物因优异的光稳定性、高量子产率和易于修饰的结构(可引入靶向基团、响应性位点),成为生物成像领域的“明星分子”。但传统罗丹明荧光团的共轭体系有限,发射波长多集中在可见光至 NIR-I 区(<800 nm),难以覆盖 NIR-II 区,极大限制了其深层组织成像能力。为突破这一局限,研究人员通过“杂化设计”拓展罗丹明的共轭体系:将罗丹明与其他共轭单元(如吡啶、吡咯、苯并噻唑等)通过桥接基团连接,形成“罗丹明-桥接单元-杂环”的杂化结构。桥接单元的选择

是关键——它不仅需要将两个共轭片段的 π 电子网络“串联”，形成更大的共轭体系，还需保证电子离域的连续性，避免因结构断裂导致的波长调控失效。早期研究中，桥接单元多为短链烷基或单双键(如乙烯基)，共轭扩展效果有限[8]-[11]。直至 Shi 等人提出“多烯桥接”策略：以多烯碳链(-C=C-C=C-...)作为桥接单元，将罗丹明荧光团与苯并吡啶噻吩衍生物(另一类强共轭杂环体系)连接。多烯链中的连续 π 键可作为“电子桥梁”，使罗丹明与苯并吡啶噻吩的 π 电子完全离域，形成跨分子的超大共轭体系，从而显著红移发射波长，使得该探针的成像深度和空间分辨率得到显著的增强，这一设计为 NIR-II 探针的开发提供了全新思路[12]。本文旨在对 Shi 等人报道的近红外荧光探针系列进行一次系统性的机理解读，通过对该研究中的实验结果进行理论计算和分析，为读者提供一个深入理解该系列探针工作原理的范例。

2. 研究方法

本文采用 Gaussian-16 软件进行量子化学计算，结构优化和激发过程计算分别采用基于 B3LYP/def2TZVPP 的泛函/基组组合的密度泛函和含时密度泛函方法，该组合及方法被证明适合于有机小分子光激发过程的计算[13]-[17]。计算结果分析采用了 Multiwfn 3.8 (dev)和 VMD1.9.3 软件程序[18][19]。

3. 多烯桥接的近红外荧光探针设计及探测机制

本文对该多烯桥接的杂化罗丹明衍生的近红外荧光探针机制进行了理论研究。该荧光探针系列(Rh-1、Rh-2、Rh-3)结构如图 1 所示，利用多烯碳链将罗丹明荧光团与苯并吡啶噻吩衍生物相连，多烯碳链中的 π - π 键将罗丹明荧光团与苯并吡啶噻吩中的 π 电子连接起来，如图 2 所示，这也可由荧光探针分子中各键键级看出：多烯链中 C-C 键的键级显著低于饱和碳链，表明 π 电子在整个链上的离域性(图 3)。为简化起见，图 2 和图 3 中只显示荧光探针 Rh-3 的结果，荧光探针 Rh-1 和 Rh-2 具有类似的结果。这样多烯碳链的长度将会影响荧光探针在光激发下的电子吸收和辐射波长，碳链越长，荧光探针的电子吸收和辐射波长就越长。实验和计算结果表明，当碳链增加至 5 个 C-C 键时(荧光探针 Rh-3)，荧光波长将增大至近红外 II 区的 1093 nm，这将极大地增强该探针生物成像性能。

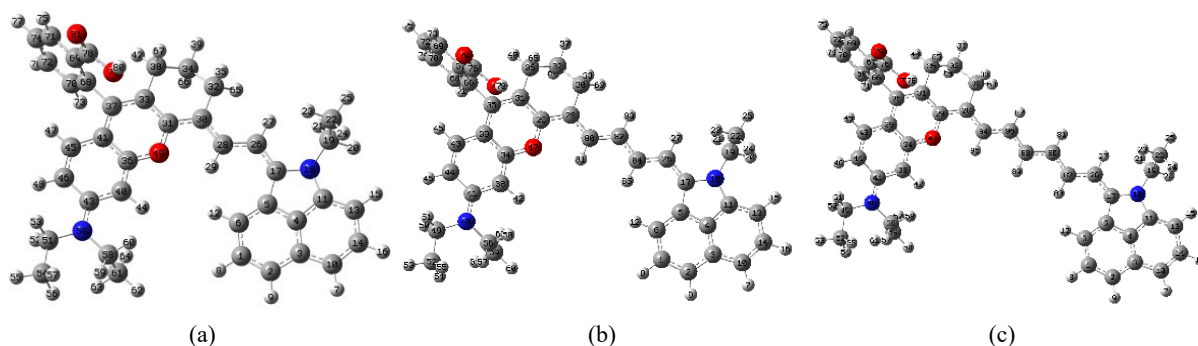


Figure 1. Structure of fluorescent probe. (a) Rh-1; (b) Rh-2; (c) Rh-3

图 1. 荧光探针结构。(a) Rh-1; (b) Rh-2; (c) Rh-3

对该系列荧光探针的电子吸收谱计算表明(如图 4 所示)，光激发下电子由基态(S_0)向第一激发态(S_1)激发主要特征为局域激发，电子激发区域发生于苯并吡啶噻吩、多烯碳链和罗丹明荧光团部分。Rh-1、Rh-2、Rh-3 系列荧光探针的电子由基态 S_0 到第一激发态 S_1 激发特性相似。随着多烯碳链中碳碳键个数的增多，该激发过程中电子吸收波长逐渐增长：824 nm→926 nm→1029 nm，从近红外 I 区拓展至近红外 II 区，使探针的生物成像性能得以提高。

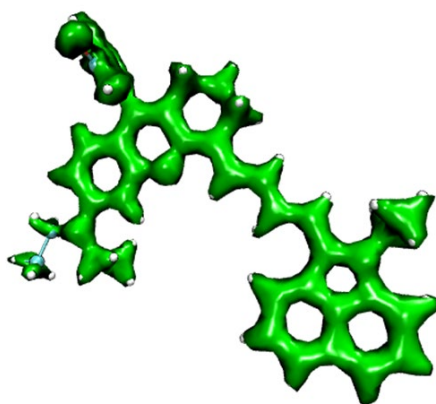


Figure 2. Schematic diagram of π electrons in the fluorescent probe Rh-3
图 2. 荧光探针 Rh-3 中的 π 电子示意图

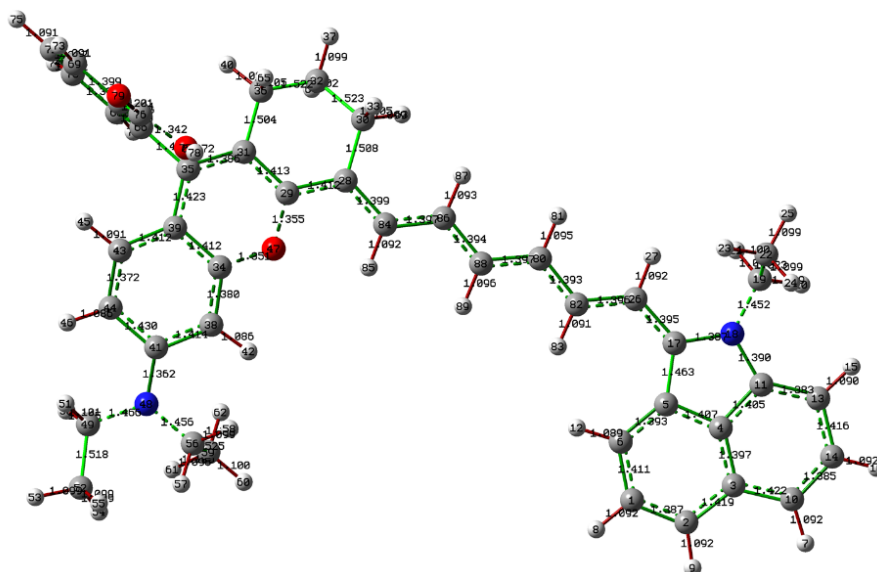


Figure 3. Schematic diagram of bond orders of each bond in the fluorescent probe Rh-3
图 3. 荧光探针 Rh-3 中各键键级示意图

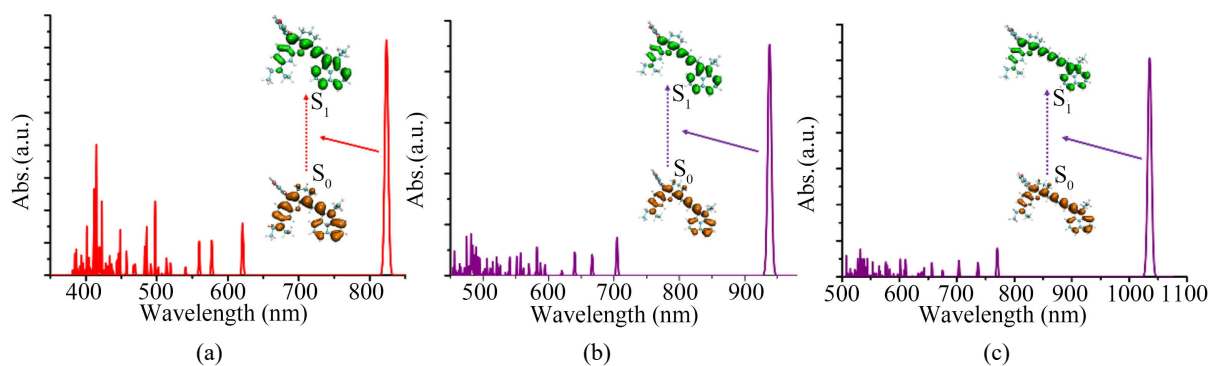


Figure 4. Electronic absorption spectra of the fluorescent probes. (a) Rh-1; (b) Rh-2; (c) Rh-3
图 4. 荧光探针的电子吸收谱。(a) Rh-1; (b) Rh-2; (c) Rh-3

Rh-1、Rh-2、Rh-3 系列荧光探针由基态至第一激发态的激发过程中各原子的贡献可由其电子转移热

图(图 5)看出, 图中横轴和纵轴分别表示探针分子中各原子对电子激发过程中空穴(电子由此被激发)和电子(电子激发至该原子)的贡献, 从图中也可看出该系列探针 S_0 - S_1 过程中较为明显的局域激发特性, 电子激发区域主要发生于苯并吡啶、多烯碳链和罗丹明荧光团部分, 探针分子中其他区域参与较少。这与之前的电子吸收谱计算结果(图 4)是一致的。

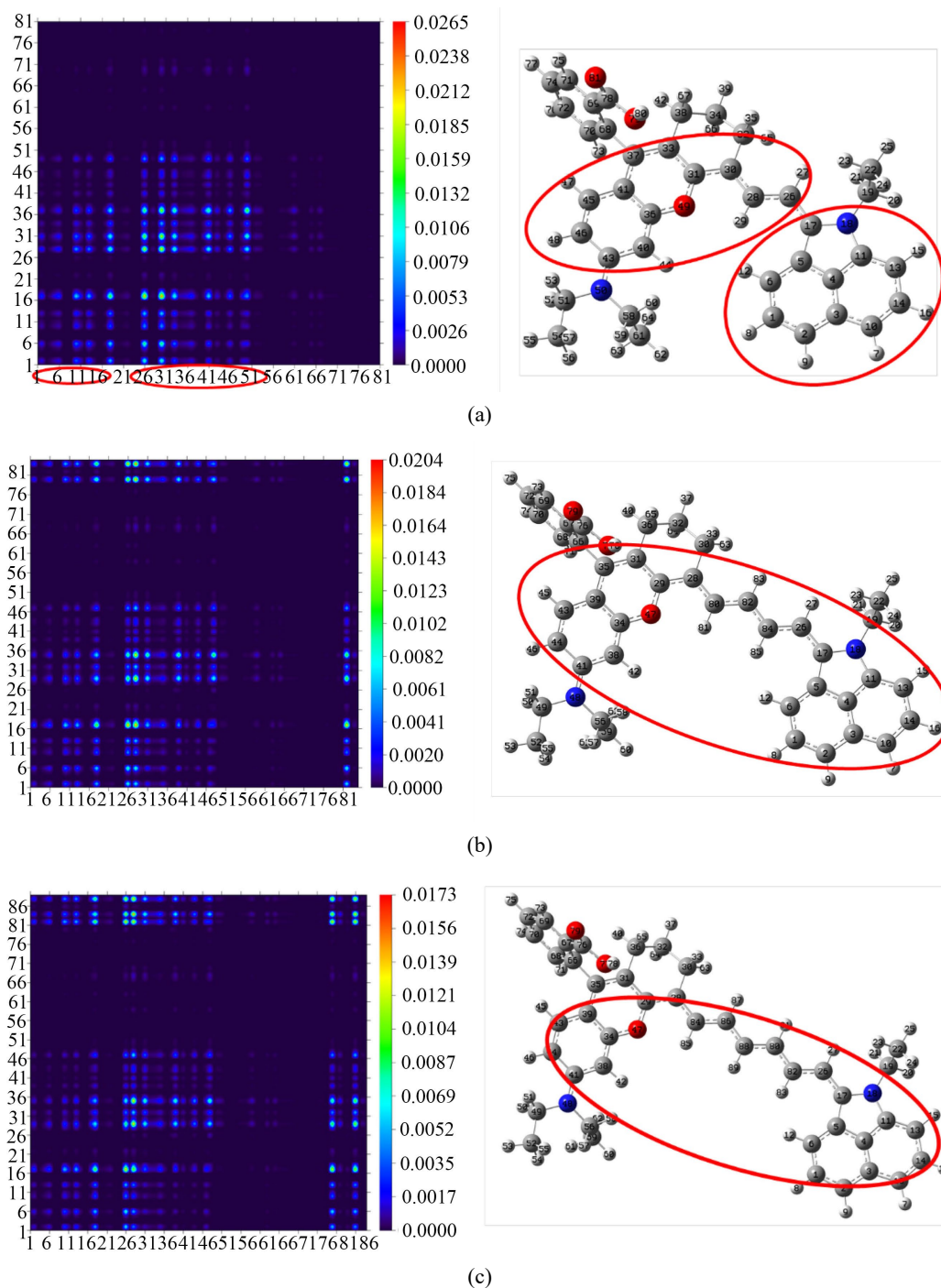


Figure 5. Heatmaps of electron transfer showing the contribution of each atom during the excitation process from the ground state to the first excited state of the fluorescent probes. (a) Rh-1; (b) Rh-2; (c) Rh-3

图 5. 荧光探针由基态至第一激发态的激发过程中各原子贡献的电子转移热图。(a) Rh-1; (b) Rh-2; (c) Rh-3

为进一步明晰该系列荧光探针的电子激发过程的特点, 本文还对该系列荧光探针在基态 S_0 和第一激发态 S_1 的结构进行比较, 从图 6 中可以看出, 除图中红圈中显示出基态 S_0 与第一激发态 S_1 比较轻微的结构变化之外, 两者的结构变化并不明显, 这也反映了该系列探针荧光发射过程中的局域激发特性。同时说明该系列荧光探针激发过程中分子结构稳定性高, 减少了因构象变化导致的荧光淬灭, 保证了其高量子产率。这些理论结果不仅揭示了多烯桥接探针“链长-共轭-波长”的构效关系, 更从电子层面验证了“扩展共轭体系实现 NIR-II 发射”的设计合理性, 为后续探针优化(如通过修饰多烯链提高稳定性)提供了明确的理论指导。

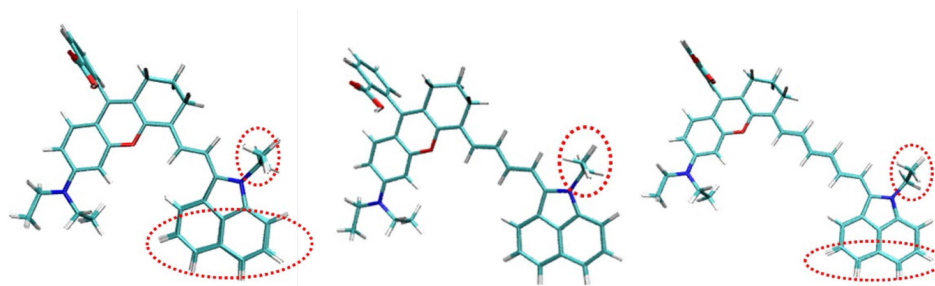


Figure 6. Structural comparison of the fluorescent probes in the ground state (S_0) and the first excited state (S_1). (a) Rh-1; (b) Rh-2; (c) Rh-3

图 6. 荧光探针在基态 S_0 和第一激发态 S_1 的结构比较。(a) Rh-1; (b) Rh-2; (c) Rh-3

4. 结论与展望

本研究通过设计基于多烯桥接的杂化罗丹明荧光探针(Rh-1、Rh-2、Rh-3), 并结合量子化学计算, 系统揭示了“多烯链长-共轭体系-荧光波长”的构效关系: 多烯碳链通过 π 电子离域作用连接罗丹明与苯并咪唑, 形成连续扩展的共轭网络, 链长每增加一个 C-C 键, 荧光发射与吸收波长均向长波方向显著红移; 当碳链含 5 个 C-C 键时(Rh-3), 荧光波长达 NIR-II 区的 1093 nm, 吸收波长延伸至 1029 nm, 同时基态与激发态结构稳定性高, 可有效减少荧光淬灭, 满足深层组织成像对长波长、高量子产率的核心需求。这一结果不仅验证了多烯桥接策略在 NIR-II 探针设计中的可行性, 更从分子电子层面阐明了波长调控的本质机制, 为高性能近红外荧光探针的理性设计提供了明确的理论依据。

多烯链长对荧光性能的调控并非简单的“链长增加 = 波长红移”, 其核心在于 π 共轭网络的“连续性扩展”与“电子离域效率”的协同作用。罗丹明母体与苯并咪唑作为两个共轭单元, 多烯链的角色不仅是“连接桥”, 更是 π 电子的“传导通道”——当链长增加一个 C-C 键时, π 电子的离域范围从“局部共轭”向“整体共轭”延伸, 直接导致分子的 HOMO (最高占据分子轨道) 与 LUMO (最低未占据分子轨道) 能隙缩小。量子化学计算在此发挥了关键验证作用: 通过模拟不同链长探针的基态/激发态电子云分布, 可清晰观察到 Rh-3 (5 个 C-C 键) 的 π 电子密度在整个分子骨架中均匀分布, 而 Rh-1 (短链) 的电子则主要局限于罗丹明或苯并咪唑局部, 这也解释了为何链长增加会带来“吸收与发射波长同步红移”的现象。

更值得关注的是 Rh-3 的“结构稳定性”——其基态与激发态的构型差异极小, 这意味着激发态分子不易通过扭曲、振动等非辐射跃迁释放能量, 从而减少荧光淬灭。这种“刚性共轭骨架”设计, 规避了传统长链共轭分子易因构象松弛导致量子产率下降的问题, 为“长波长”与“高量子产率”的兼顾提供了分子设计范式。

在生物成像领域, 荧光探针的“波长-穿透深度-分辨率”一直是相互制约的三角关系。传统近红外一区(NIR-I, 700~900 nm)探针虽已应用, 但受限于组织对该波段光的散射(血红蛋白、水的吸收较强),

穿透深度通常不足 1 cm, 且易受自发荧光干扰; 而现有 NIR-II 区(1000~1700 nm)探针多依赖花菁类、量子点等材料, 前者存在共轭链易氧化、量子产率低的问题, 后者则有潜在生物毒性风险。

本研究的 Rh-3 探针在 1093 nm (NIR-II 区)的荧光发射, 恰好避开了生物组织的主要吸收窗口: 该波长下, 水和脂肪的吸收系数较 NIR-I 区降低约 1 个数量级, 散射系数降低约 2 个数量级, 理论穿透深度可提升至 3~5 cm, 足以覆盖小动物活体的大部分组织(如小鼠肿瘤、肝脏等)。同时, 其高结构稳定性带来的“低淬灭特性”, 能有效提升成像信噪比——例如在肿瘤成像中, 即使探针在体内循环数小时, 仍可保持稳定荧光信号, 避免了传统探针因降解导致的“假阴性”结果。

从应用潜力来看, 该探针体系为解决生物成像“深度-分辨率”瓶颈提供了新方案。NIR-II 区 1093 nm 的荧光发射可显著降低组织散射与吸收干扰, 结合其结构稳定性, 未来有望应用于小动物活体肿瘤精准定位、血管微循环动态监测等场景, 甚至为临床前疾病模型的早期诊断研究提供工具。此外, 局域激发主导的电子跃迁特性使其具备修饰灵活性——可通过在罗丹明或苯并咪唑噻吩单元引入靶向基团(如肽段、抗体), 实现对特定细胞(如癌细胞)的特异性成像, 进一步提升成像信噪比。

尽管 Rh-3 探针展现出显著优势, 仍需关注实际应用中的核心问题: 其一, 体内代谢稳定性——多烯链虽在体外稳定, 但体内的氧化酶(如细胞色素 P450)可能导致其降解, 需通过引入甲基、氟原子等取代基增强抗降解能力; 其二, 生物相容性——罗丹明衍生物的细胞毒性需进一步验证, 可通过 PEG 修饰降低其对细胞膜的破坏; 其三, 成像设备适配性——现有 NIR-II 成像仪的探测器在 1093 nm 处的灵敏度仍有提升空间, 需联合设备厂商开发定制化检测系统。

未来可进一步拓展“链长-功能”的调控维度: 例如在多烯链中引入杂原子(如氮、氧), 通过调整电子离域能力实现荧光波长的“精准微调”; 或设计“响应型”多烯链(如对 pH、活性氧敏感), 使探针不仅具备成像功能, 还能实时反馈病灶微环境变化。

在后续优化方向上, 可从三个维度拓展研究: 一是通过杂原子(N, O)修饰多烯链, 调控共轭电子云密度。例如, 在碳链中嵌入氧原子可能增强分子亲水性, 同时微调 π 电子离域能力, 在保持长波长发射的基础上提高量子产率与生物相容性; 二是引入响应性位点(如 pH 敏感键、酶切序列), 开发“智能激活型”探针。当探针进入酸性肿瘤微环境或接触特定酶时, 多烯链构象变化触发荧光增强, 实现对疾病微环境的动态响应成像; 三是拓展荧光团体系, 将多烯桥接策略应用于 BODIPY、卟啉等其他骨架, 探索覆盖 NIR-II 区全波段(1000~1700 nm)的探针库, 满足不同组织深度的成像需求。从学科交叉视角而言, 本研究彰显了理论计算与实验设计结合的优势——通过量子化学模拟提前预测链长对波长的影响, 可大幅减少实验试错成本。未来需进一步推动“计算指导合成”模式, 结合分子动力学模拟预测探针在生物介质中的稳定性, 或利用机器学习模型筛选最优链长与修饰方案, 加速探针从实验室到临床转化的进程。总之, 多烯桥接探针的设计不仅是分子结构的创新, 更为近红外光学成像领域提供了“结构调控-性能优化-场景适配”的完整研究范式。

基金项目

2024 年辽宁省自然科学基金项目 2024-MSLH-147。

参考文献

- [1] Rossa, M., Serrano, E., Carvalho, J., Fernández, N., López-Olvera, J.R., Garel, M., *et al.* (2025) Predicting Fiber Content in Herbivore Fecal Samples Using a Multispecies NIRS Model. *PLOS ONE*, **20**, e0317145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0317145>
- [2] Li, J.J., Dang, W.X.; Liu, Y.Q. and Wang, L. (2025) Removal of Chlorpheniramine Maleate by Electrochemical Reduction at Pd/CGC/Al₂O₃ Membrane Electrode: Performance and Mechanism. *Separation and Purification Technology*, **361**,

- 2651.
- [3] Sun, X., Zhang, X., Gao, K., Zhao, W., Tian, Y., Liu, T., *et al.* (2024) A Mitochondria-Specific NIR Fluorescence Probe for Dual-Detection of Sulfur Dioxide and Viscosity in Living Cells and Mice. *Analytical Methods*, **16**, 3839-3846. <https://doi.org/10.1039/d4ay00515e>
 - [4] Chen, Y., Zheng, S., Kim, M.H., Chen, X. and Yoon, J. (2023) Recent Progress of TP/NIR Fluorescent Probes for Metal Ions. *Current Opinion in Chemical Biology*, **75**, Article 102321. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102321>
 - [5] Yan, F., Cui, J., Wang, C., Tian, X., Li, D., Wang, Y., *et al.* (2022) Real-Time Quantification for Sulfite Using a Turn-On NIR Fluorescent Probe Equipped with a Portable Fluorescence Detector. *Chinese Chemical Letters*, **33**, 4219-4222. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2022.03.006>
 - [6] Lei, P., Wang, R., Dong, C., Shuang, S. and Li, M. (2024) Mitochondria-Targeted NIR Molecular Probe for Detecting Viscosity of Gland Damage and SO₂ in Actual Samples. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, **140**, 658-664. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2024.09.046>
 - [7] Qu, W., Yang, B., Guo, T., Tian, R., Qiu, S., Chen, X., *et al.* (2023) A Dual-Response Mitochondria-Targeted NIR Fluorescent Probe with Large Stokes Shift for Monitoring Viscosity and HOCL in Living Cells and Zebrafish. *The Analyst*, **148**, 38-46. <https://doi.org/10.1039/d2an01693a>
 - [8] Liu, C., Zhang, D., Ye, S., Chen, T. and Liu, R. (2022) D- π -a Structure Fluorophore: NIR Emission, Response to Viscosity, Detection Cyanide and Bioimaging of Lipid Droplets. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **267**, Article 120593. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120593>
 - [9] Sun, C., Wang, B., Dong, B., Du, W., Zhou, G., Yan, H., *et al.* (2021) Review—Advances in the Application of Micro-environment-Responsive NIR-II Fluorescent Probes in Organisms. *ECS Journal of Solid State Science and Technology*, **10**, Article 076002. <https://doi.org/10.1149/2162-8777/ac0f11>
 - [10] Zhang, G., Ni, Y., Zhang, D., Li, H., Wang, N., Yu, C., *et al.* (2019) Rational Design of NIR Fluorescence Probes for Sensitive Detection of Viscosity in Living Cells. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **214**, 339-347. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.02.068>
 - [11] Chen, T., Chen, Z., Liu, R. and Zheng, S. (2019) A NIR Fluorescent Probe for Detection of Viscosity and Lysosome Imaging in Live Cells. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **17**, 6398-6403. <https://doi.org/10.1039/c9ob01222b>
 - [12] Shi, Y., Yuan, W., Liu, Q., Kong, M., Li, Z., Feng, W., *et al.* (2019) Development of Polyene-Bridged Hybrid Rhodamine Fluorophores for High-Resolution NIR-II Imaging. *ACS Materials Letters*, **1**, 418-424. <https://doi.org/10.1021/acsmaterialslett.9b00265>
 - [13] Peng, Y., Huang, H., Liu, Y. and Zhao, X. (2023) Theoretical Insights into a Near-Infrared Fluorescent Probe NI-VIS Based on the Organic Molecule for Monitoring Intracellular Viscosity. *Molecules*, **28**, Article 6105. <https://doi.org/10.3390/molecules28166105>
 - [14] Liu, P., Liu, Y., Huang, H., Bai, G. and Peng, Y. (2023) Theoretical Investigation on FRET Strategy of Ratio Metric Fluorescent Probe Sensing Hydrogen Sulfide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **289**, Article 122223. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.122223>
 - [15] Fu, L., Huang, H., Zuo, Z. and Peng, Y. (2023) A Single Organic Fluorescent Probe for the Discrimination of Dual Spontaneous ROS in Living Organisms: Theoretical Approach. *Molecules*, **28**, Article 6983. <https://doi.org/10.3390/molecules28196983>
 - [16] Liu, Y., Huang, H. and Peng, Y. (2022) Fluorescent Probe for Simultaneous Detection of Human Serum Albumin and Sulfite: A Theoretical Analysis. *Journal of Molecular Structure*, **1255**, Article 132441. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132441>
 - [17] Frisch, M.J., Gaussian, Inc., Wallingford, C.T., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., *et al.* (2019) Gaussian 16, Revision C.02.
 - [18] Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K. (1996) VMD: Visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, **14**, 33-38. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
 - [19] Lu, T. (2024) A Comprehensive Electron Wavefunction Analysis Toolbox for Chemists, Multiwfn. *The Journal of Chemical Physics*, **161**, Article 082503. <https://doi.org/10.1063/5.0216272>