

Quantum Chemical Calculations on Chemical Reactivity Index of μ -Opioid Receptor Antagonist

Qiao Wang^{1,2}, Jinsheng Guo³, Kaiyuan Shao¹, Wenxiang Hu^{1,2*}

¹Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

²School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

³Langfang Normal College, Langfang Hebei

Email: [*huwx66@163.com](mailto:huwx66@163.com)

Received: Jan. 28th, 2015; accepted: Feb. 6th, 2015; published: Feb. 13th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

Abstract

μ -opioid receptor antagonist is more and more widely used in clinical practice, and quantum chemistry calculations on compounds design to improve efficiency and reduce synthesis workload also play an important role. This paper designed 12 target compounds based on the structure of antagonist 1-(2-cyclohexylethyl)-4-(N-2-furoyl-N-(5-methylpyridin-2-yl) amino) piperidine which has good antagonist activities, and calculated the lowest energy conformations and nucleophilic reactions index (the chemical potential change rate and Fukui function value) by the quantum chemical *ab initio* method. In this paper, it predicted that when the substituents at the fourth position are the same, the sequence of compound activity is 1-cyclohexylseries compound, 1-phenethylseries compound, 1-thiopheneseries compound and 1-vinylseries compound, in which 1-cyclohexylseries compound is the strongest. In the later work, we will compare the results with the actual results of animal experiments to establish an optimum theory algorithm, and build a reasonable QSAR model equation to provide theoretical guidance for the future compounds synthesis.

Keywords

μ -Opioid Receptor Antagonist, Reactions Index, Fukui Function Value, Compound Activity

μ 型阿片受体拮抗剂化学反应性指数的量子化学计算

*通讯作者。

王 乔^{1,2}, 郭金生³, 邵开元¹, 胡文祥^{1,2*}

¹北京神剑天军医学科学院, 北京

²武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉

³廊坊师范学院, 河北 廊坊

Email: huwx66@163.com

收稿日期: 2015年1月28日; 录用日期: 2015年2月6日; 发布日期: 2015年2月13日

摘 要

μ 型阿片受体拮抗剂在临床上具有越来越广泛的应用, 量子化学计算的评估方法在提高化合物设计效率、减少合成工作量上也发挥着更加重要的作用。拮抗剂1-(2-环己基乙基)-4-(氮-2-咪喃甲酰基-氮-(5-甲基吡啶-2)氨基)哌啶具有较好的拮抗活性, 本论文以其为结构基础, 设计出12个目标化合物, 通过基于量子化学从头计算法的理论计算获得最低能量构象和亲核性反应指数(化学势变化率和福井函数值), 同时预测在4-位取代基一定时, 1-位环己基系列化合物活性最强, 苯乙基、噻吩基、乙烯基系列化合物活性依次减弱。后续工作中将与实际动物实验结果相比较, 确立较优的理论算法, 并构建出合理的构效关系模型方程, 为以后的化合物设计合成提供理论指导。

关键词

μ 型阿片受体拮抗剂, 反应性指数, 福井函数值, 化合物活性

1. 引言

化学反应中, 化合物的亲核能力对反应能否发生及是否容易进行有很大影响。采用量子化学计算的方法, 合理评估化合物的亲核性能, 对于化学反应设计、反应机理推断及药物与受体作用机制探索具有重要意义。

随着计算机的硬件和软件技术的飞速发展, 量子化学计算也得到飞速发展, 计算方法推陈出新, 计算速度大大提升, 获得了许多可喜的成果。然而, 对于药物的构效关系研究(QSAR)进展仍不十分理想, 普遍使用的描述参数仍大多是非反应性的描述参数, 包括传统 Hansch 方程中的立体参数、电性参数和疏水参数, 以及不断发展的各种分子结构性描述参数(分子原子构成参数、分子拓扑链接参数、CoMFA的分子场描述参数以及电子拓扑描述指数)等, 其均是利用训练集和机器学习的方式, 尽管能够形成一个高的相关系数的 QSAR 方程, 但将其方程放到外部测试集上计算时, 与实际结果相差很大, 预测的成功率极低。这可能是由于存在所谓的“活性悬崖”问题, 及使用这些参数没有涉及到药物分子与受体或酶作用中的电子转移变化过程, 即忽略了化学反应性指数(量子化学参数), 从而不能有效和精确地描述药物与受体作用过程, 导致构建的 QSAR 模型的预测性能较差。

在此基础上, 本论文将根据概念密度泛函理论[Conceptual Dendity Functional Theory (CDFT)], 对 12 种哌啶类 μ 型阿片受体拮抗剂进行化学反应性指数的量子化学计算, 获得其亲核性能的相关反应性指数, 以期通过这些反应性指数来定性和定量地预测化合物的活性强弱, 并为进一步的 QSAR 研究奠定基础。

2. 反应性指数的计算

μ 型阿片受体拮抗剂大多在结构上与阿片受体激动剂类似, 其本身对阿片受体无激动效应, 但与阿

片受体具有较强的亲和能力，能够与激动剂竞争性结合受体活性位点，从而移除或替代与受体结合的激动剂，达到拮抗目的，同时能够消除使用阿片类药物所引起的呼吸抑制、胃肠功能紊乱等副作用，在临床上有很大的应用价值。本文以拮抗活性的哌啶类化合物 1-(2-环己基乙基)-4-(氮-2-呋喃甲酰基-氮-(5-甲基吡啶-2)氨基)哌啶[1]结构类似物为研究对象，通过量子化学计算获得相关的反应性指数，结构见表 1。

本文所有计算都是采用 Gaussian03 和 GaussView3.09 软件包，在 3.0 GHz 四核和 8 GB 内存的微机完成。

反应性指数的计算方法是根据我们课题组提出的化学势变化率和福井函数值来评估失去一个电子体系的反应性指数[2]，其计算公式如下：

$$\eta^- \approx \Delta\mu = \mu(N) - \mu(N-1) \approx \frac{1}{2}(\Delta\varepsilon_H^0\varepsilon_H^{-1} + \Delta\varepsilon_L^0\varepsilon_L^{-1})$$

η^- 表现为失电子前后化学势的变化，即 $\Delta\mu$ 。表现为分子失电子前后最高占有轨道的能量变化与最低空轨道能量变化和的平均值，体现了分子的亲核反应能力，其值越大，说明化学反应的能力也越强。

分子的局域反应性，对亲电试剂的敏感度，表示为：

$$f_j^- = q_j(N) - q_j(N-1)$$

$q(N-1)$ 表示失去 1 个电子后(成为阳离子)的电荷布居。

η^- 为当分子失去 1 个电子时，第 j 原子的电荷变化率。其值越大，说明失去电子的能力越强，即反映亲核能力。

本文选择 DFT/B3LYP (6-311G++(2d, 2P)基组，基态下进行结构优化和频率计算(Opt + Freq)，完成后构象见图 1，查看是否存在虚频(负值)，确定无虚频后，进行气相条件的 NBO 电荷能量计算：

对于中性分子 Charge = 0, Spin = Single; 限制条件 Restricted;

对于失电子分子失去一个电子(charge = 1), spin = Doublet, 非限制性条件 Unrestricted (分别计算 α 和 β 轨道能量)。

3. 结果与讨论

化学势变化率的计算：

ε_H^0 为中性分子 HOMO 能量； ε_L^0 为中性分子 LUMO 能量。

ε_H^{-1} 为失去一个电子分子 HOMO 能量； ε_L^{-1} 为失去一个电子分子 LUMO 能量

$$\Delta\varepsilon_H^0\varepsilon_H^{-1} = \Delta\varepsilon_L^0 - \varepsilon_L^{-1}; \Delta\varepsilon_L^0\varepsilon_L^{-1} = \varepsilon_L^0 - \varepsilon_L^{-1}$$

$$\eta^- = \frac{1}{2}(\Delta\varepsilon_H^0\varepsilon_H^{-1} + \Delta\varepsilon_L^0\varepsilon_L^{-1})$$

经过计算获得相关数据，化合物分子失电子前后化学势变化率参数见表 2，化合物各原子福井函数值见附表 1。

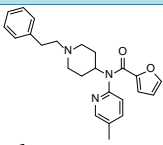
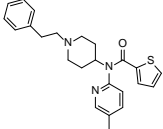
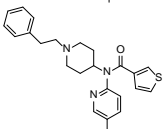
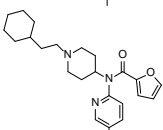
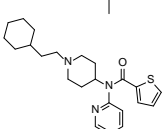
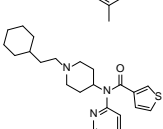
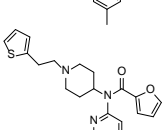
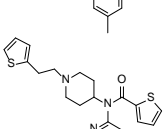
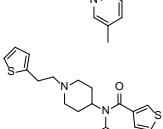
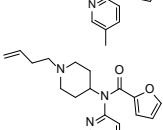
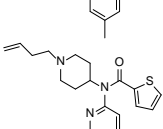
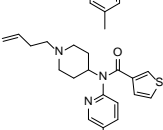
将附表 1 中各个化合物的化学势变化率和哌啶环上氮原子的福井函数值归纳结果，见表 3。

从表 3 可以看出：1) 纵向看，4-位取代基相同，1-位环己基系列的福井函数明显高于其他系列。基本上依次为苯乙基、噻吩基、乙烯基；2) 分子的化学势变化率有差别，只有 KP06 较小，但其福井函数值较大。

1994 年，胡文祥等[3]在研究抗胆碱能药物抗 N 样作用规律时发现氮上电荷密度越大，抗 N 样作用越强。由此类推，当 4-位取代基一定时，1-位环己基系列化合物的哌啶环上氮原子亲核能力最强，则生物活性也最好，苯乙基、噻吩基、乙烯基系列化合物以此递减。准确的生物活性数据还有待进一步动物实验验证。

Table 1. List of compounds

表 1. 化合物列表

序号	化合物编号	结构	分子式	分子量
1	KP01		$C_{24}H_{27}N_3O_2$	389.5
2	KP02		$C_{24}H_{27}N_3OS$	405.6
3	KP03		$C_{24}H_{27}N_3OS$	405.6
4	KP04		$C_{24}H_{33}N_3O_2$	395.5
5	KP05		$C_{24}H_{33}N_3OS$	411.6
6	KP06		$C_{24}H_{33}N_3OS$	411.6
7	KP07		$C_{22}H_{25}N_3O_2S$	395.5
8	KP08		$C_{22}H_{25}N_3OS_2$	411.6
9	KP09		$C_{22}H_{25}N_3OS_2$	411.6
10	KP10		$C_{20}H_{25}N_3O_2$	339.4
11	KP11		$C_{20}H_{25}N_3OS$	355.5
12	KP12		$C_{20}H_{25}N_3OS$	355.5

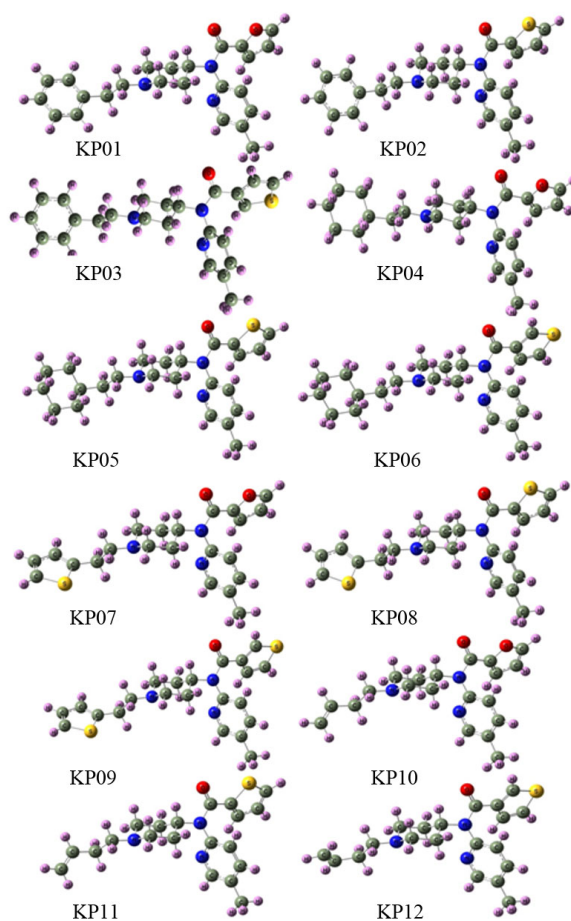


Figure 1. The structure of KP01-KP012 after ground state optimization by DFT/B3LYP (6-311G++ (2d, 2P))
图 1. 经 DFT/B3LYP (6-311G++ (2d, 2P))基态优化的 KP01~KP012 结构

Table 2. Chemical potential gradient parameters before and after losing electron
表 2. 化合物分子失电子前后化学势变化率参数

化合物	ε_H^0	ε_L^0	ε_H^{-1}	ε_L^{-1}	$\Delta\varepsilon_H^0\varepsilon_H^{-1}$	$\Delta\varepsilon_L^0\varepsilon_L^{-1}$	η^-
KP01	0.2200	0.0559	0.3193	0.1658	0.0993	0.1099	0.1046
KP04	0.2157	0.0555	0.3410	0.1713	0.1253	0.1158	0.1206
KP07	0.2166	0.0616	0.3155	0.1641	0.0989	0.1026	0.1007
KP10	0.2142	0.0609	0.3229	0.1747	0.1088	0.1137	0.1112
KP02	0.2205	0.0594	0.3237	0.1583	0.1032	0.0988	0.1010
KP05	0.2119	0.0648	0.3213	0.1760	0.1093	0.1112	0.1102
KP08	0.2223	0.0598	0.3304	0.1634	0.1080	0.1036	0.1058
KP11	0.2198	0.0596	0.3245	0.1755	0.1047	0.1160	0.1103
KP03	0.2202	0.0525	0.3251	0.1815	0.1049	0.1291	0.1170
KP06	0.2182	0.0659	0.2175	0.0699	0.0007	0.0041	0.0017
KP09	0.2166	0.0637	0.3171	0.1616	0.1005	0.0979	0.0992
KP12	0.2141	0.0631	0.3444	0.1734	0.1303	0.1103	0.1203

Table 3. The comprehensive assessment table of chemical potential gradient and Fukui function value
表 3. 化学势变化率和福井函数值综合评估表

化合物	f_j^-	η^-	化合物	f_j^-	η^-	化合物	f_j^-	η^-
KP01	0.2350	0.1046	KP02	0.26088	0.1010	KP03	0.26803	0.1170
KP04	0.2903	0.1206	KP05	0.32148	0.1102	KP06	0.55352	0.0017
KP07	0.2196	0.1007	KP08	0.17396	0.1058	KP09	0.22816	0.0992
KP10	0.2178	0.1112	KP11	0.24429	0.1103	KP12	0.21188	0.1203

4. 结论与展望

本论文中对 μ 型阿片受体拮抗剂的化学反应性指数进行了理论计算, 并对拮抗活性强弱进行了预测, 以期获得的理论预测值与实际的生物活性相近或相同, 后续工作中将与实际动物实验结果比较, 再以此确立较优的理论算法, 并构建出合理的构效关系模型方程, 为以后的化合物设计合成提供了理论指导。

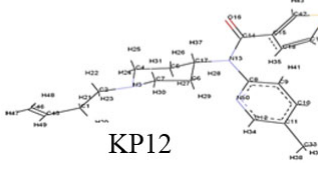
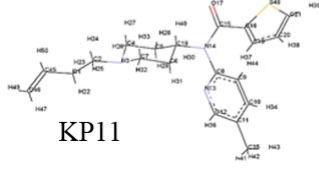
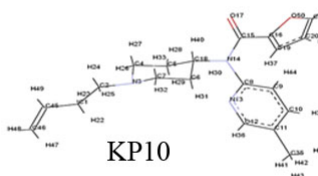
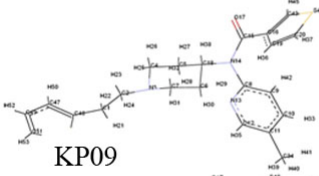
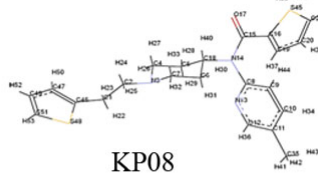
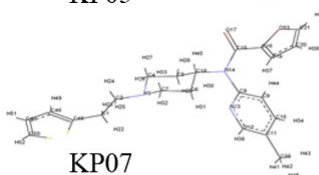
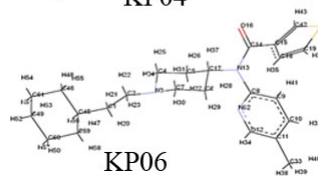
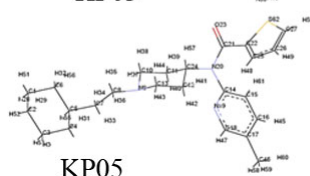
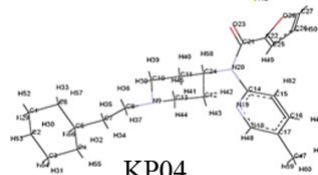
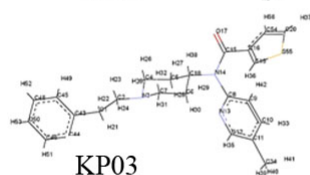
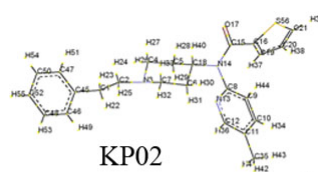
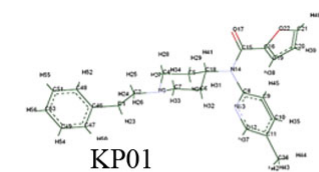
芬太尼类镇痛药在我国广泛使用于临床, μ 型阿片受体拮抗剂活性强、转移性高, 是潜在的有效拮抗芬太尼激动剂的药物。几十年来人们对阿片镇痛和耐受成瘾的分子药理机制做了大量的研究, 但仍有许多问题尚未阐明, 因此, 继续拓展分子药理作用机制的研究, 开发作用更加高效持久、毒副作用低的新型 μ 阿片受体拮抗剂是阿片药学研究的发展趋势, 具有重大的理论意义和实际应用价值。

参考文献 (References)

- [1] Fukutomi, R., Inoue, H., Kawamura, K., et al. (2008) 4-(2-Furoyl)aminopiperidines, intermediates in synthesizing the same, process for producing the same and medicinal use of the same. US Patent No. 7375115.
- [2] 邵开元, 王乔, 邢欣, 等 (2014) 应用量子化学反应性指数评估化合物的亲核能力. *化学通报*, **3**, 227-235.
- [3] 胡文祥, 恽榴红 (1994) 抗胆碱能药物抗 N 样作用的分子药理学研究. *科学通报*, **1**, 79-81.

附录

化合物各原子标号(由机器自动产生):



Schedule 1. Fukui function value of each atom

附表 1. 化合物各原子福井函数值

(a)

KP01		KP04		KP07		K10	
原子	f_j^-	原子	f_j^-	原子	f_j^-	原子	f_j^-
C1	-0.0099	C1	-0.0020	C1	-0.0042	C1	0.0035
C2	-0.0242	C2	-0.0016	C2	-0.0211	C2	-0.0325
N3	0.2350	C3	-0.0023	N3	0.2196	N3	0.2178
C4	-0.0287	C4	-0.0005	C4	-0.0231	C4	-0.0319
C5	-0.0044	C5	-0.0035	C5	-0.0025	C5	0.0771
C6	-0.0088	C6	-0.0001	C6	-0.0058	C6	-0.0071
C7	-0.0314	C7	-0.0018	C7	-0.0253	C7	-0.0348
C8	-0.0110	C8	-0.0304	C8	-0.0075	C8	-0.0083
C9	0.0144	N9	0.2903	C9	0.0137	C9	0.0159
C10	0.0038	C10	-0.0313	C10	0.0056	C10	0.0063
C11	0.0432	C11	-0.0023	C11	0.0371	C11	0.0435
C12	0.0131	C12	-0.0073	C12	0.0133	C12	0.0162
N13	0.0055	C13	-0.0347	N13	-0.0015	N13	-0.0009
N14	0.0417	C14	-0.0068	N14	0.0334	N14	0.0390
C15	-0.0203	C15	0.0169	C15	-0.0085	C15	-0.0100
C16	0.0399	C16	0.0054	C16	0.0313	C16	0.0368
O17	0.0445	C17	0.0460	O17	0.0315	O17	0.0364
C18	-0.0002	C18	0.0175	C18	0.0015	C18	0.0008
C19	0.0300	N19	0.0009	C19	0.0258	C19	0.0298
C20	0.0229	N20	0.0448	C20	0.0195	C20	0.0226
C21	0.0635	C21	-0.0118	C21	0.0571	C21	0.0658
O22	0.0108	C22	0.0438	H22	0.0159	H22	0.0098
H23	0.0135	O23	0.0373	H23	0.0115	H23	0.0083
H24	0.0133	C24	0.0009	H24	0.0410	H24	0.0525
H25	0.0438	C25	0.0323	H25	0.0168	H25	0.0207
H26	0.0193	C26	0.0250	H26	0.0170	H26	0.0251
H27	0.0217	C27	0.0707	H27	0.0407	H27	0.0536
H28	0.0432	O28	0.0053	H28	0.0182	H28	0.0221
H29	0.0192	H29	0.0076	H29	0.0076	H29	0.0096
H30	0.0101	H30	0.0018	H30	0.0190	H30	0.0230
H31	0.0204	H31	0.0094	H31	0.0068	H31	0.0086
H32	0.0080	H32	-0.0047	H32	0.0222	H32	0.0290

续表

H33	0.0272	H33	0.0025	H33	0.0457	H33	0.0595
H34	0.0483	H34	0.0068	H34	0.0138	H34	0.0159
H35	0.0165	H35	0.0076	C35	-0.0085	C35	-0.0100
C36	-0.0121	H36	0.0522	H36	0.0107	H36	0.0130
H37	0.0144	H37	0.0215	H37	0.0064	H37	0.0076
H38	0.0099	H38	0.0263	H38	0.0155	H38	0.0178
H39	0.0186	H39	0.0518	H39	0.0160	H39	0.0182
H40	0.0192	H40	0.0209	H40	0.0066	H40	0.0076
H41	0.0084	H41	0.0094	H41	0.0075	H41	0.0090
H42	0.0092	H42	0.0217	H42	0.0128	H42	0.0151
H43	0.0158	H43	0.0085	H43	0.0141	H43	0.0160
H44	0.0157	H44	0.0305	H44	0.0073	H44	0.0084
H45	0.0092	H45	0.0582	C45	0.0282	C45	-0.0195
C46	0.0073	H46	0.0165	C46	0.0338	C46	0.0537
C47	0.0252	C47	-0.0106	S47	0.0334	H47	0.0064
C48	0.0073	H48	0.0142	C48	0.0254	H48	0.0162
C49	0.0057	H49	0.0093	H49	0.0119	H49	0.0109
H50	0.0016	H50	0.0191	C50	0.0721	O50	0.0063
C51	0.0223	H51	0.0197	H51	0.0186		
H52	0.0012	H52	0.0093	H52	0.0167		
C53	0.0523	H53	0.0120	O53	0.0055		
H54	0.0121	H54	0.0069				
H55	0.0113	H55	0.0026				
H56	0.0114	H56	0.0157				
		H57	-0.0056				
		H58	0.0076				
		H59	0.0096				
		H60	0.0161				
		H61	0.0163				
		H62	0.0086				

(b)

KP02		KP05		KP08		K11	
原子	f_j^-	原子	f_j^-	原子	f_j^-	原子	f_j^-
C1	0.00034	C1	-0.00178	C1	-0.0105	C1	0.00144
C2	-0.03314	C2	-0.00162	C2	-0.01888	C2	-0.02954
N3	0.26088	C3	-0.00227	N3	0.17396	N3	0.24429

续表

C4	-0.03087	C4	-0.00063	C4	-0.02195	C4	-0.02867
C5	-0.00483	C5	-0.00352	C5	-0.00404	C5	0.01804
C6	-0.00966	C6	-0.00037	C6	-0.00766	C6	-0.00698
C7	-0.03344	C7	-0.0021	C7	-0.02412	C7	-0.0315
C8	-0.00187	C8	-0.03258	C8	-0.00615	C8	-0.00388
C9	0.01915	N9	0.32148	C9	0.01478	C9	0.01822
C10	0.0048	C10	-0.03392	C10	0.00286	C10	0.00492
C11	0.04865	C11	-0.00363	C11	0.04022	C11	0.0467
C12	0.01563	C12	-0.00758	C12	0.01231	C12	0.01854
N13	0.00635	C13	-0.03708	N13	0.00507	N13	0.00176
N14	0.04944	C14	-0.00597	N14	0.04137	N14	0.04815
C15	0.03152	C15	0.01487	C15	-0.01963	C15	-0.01206
C16	-0.28311	C16	0.00606	C16	0.04131	C16	0.04143
O17	0.04834	C17	0.04168	O17	0.0406	O17	0.03747
C18	-0.00104	C18	0.01536	C18	0.00066	C18	0.00098
C19	0.03408	N19	-0.00146	C19	0.01719	C19	0.02199
C20	0.05059	N20	0.03463	C20	0.01446	C20	0.01864
C21	-0.24097	C21	-0.0086	C21	0.06601	C21	0.07156
O22	0.01306	C22	0.02909	H22	0.01901	H22	0.00973
H23	0.01071	O23	0.03415	H23	0.01347	H23	0.00776
H24	0.04916	C24	0.00123	H24	0.037	H24	0.04819
H25	0.01957	C25	0.0214	H25	0.01564	H25	0.01925
H26	0.02317	C26	0.0164	H26	0.01563	H26	0.02402
H27	0.04784	C27	0.06241	H27	0.03543	H27	0.04797
H28	0.02163	H28	0.00782	H28	0.01712	H28	0.01985
H29	0.01129	H29	0.00195	H29	0.00915	H29	0.00888
H30	0.02174	H30	0.00974	H30	0.01772	H30	0.02039
H31	0.01041	H31	-0.00481	H31	0.00763	H31	0.00786
H32	0.02866	H32	0.00279	H32	0.02214	H32	0.02872
H33	0.05359	H33	0.00651	H33	0.03954	H33	0.05391
H34	0.01686	H34	0.009	H34	0.01514	H34	0.01633
H35	-0.01256	H35	0.05622	C35	-0.01136	C35	-0.01054
C36	0.01457	H36	0.02283	H36	0.01301	H36	0.01415
H37	-0.00301	H37	0.0272	H37	0.00589	H37	0.00625
H38	0.0111	H38	0.05641	H38	0.01644	H38	0.01731
H39	0.03863	H39	0.02277	H39	0.01566	H39	0.01735
H40	0.00756	H40	0.01007	H40	0.00779	H40	0.00771
H41	0.00945	H41	0.0234	H41	0.00841	H41	0.00955
H42	0.01558	H42	0.00913	H42	0.01407	H42	0.01593
H43	0.01819	H43	0.03071	H43	0.01515	H43	0.01656
H44	0.00831	H44	0.06202	H44	0.00832	H44	0.00832
H45	0.01126	H45	0.01525	S45	0.02113	C45	-0.01666
C46	0.0123	C46	-0.00964	C46	0.05212	C46	0.05164
C47	-0.00527	H47	0.0127	C47	0.02632	H47	0.00607
C48	0.00476	H48	0.00473	S48	0.02019	S48	0.03725
C49	0.01141	H49	0.01577	C49	0.02829	H49	0.01502

H50	0.02066	H50	0.01588	H50	0.01407	H50	0.00973
C51	0.01134	H51	0.00979	C51	0.08412		
H52	0.04433	H52	0.0124	H52	0.02035		
C53	0.01953	H53	0.00712	H53	0.01756		
H54	0.01896	H54	0.00271				
H55	0.01925	H55	0.01653				
H56	0.46509	H56	-0.00568				
		H57	0.00692				
		H58	0.00881				
		H59	0.01457				
		H60	0.01545				
		H61	0.00772				
		S62	0.03952				

(c)

KP03		KP06		KP09		K12	
原子	f_j^-	原子	f_j^-	原子	f_j^-	原子	f_j^-
C1	0.0029	C1	-0.00389	C1	-0.00448	C1	0.0015
C2	-0.02417	C2	-0.05217	C2	-0.02188	C2	-0.03156
N3	0.26803	N3	0.55352	N3	0.22816	N3	0.21188
C4	-0.01959	C4	-0.05709	C4	-0.02413	C4	-0.03308
C5	0.00718	C5	-0.00691	C5	-0.00272	C5	0.09711
C6	-0.02781	C6	-0.0058	C6	-0.00599	C6	-0.00738
C7	-0.02437	C7	-0.05845	C7	-0.02636	C7	-0.03676
C8	-0.00084	C8	-0.00634	C8	-0.00116	C8	-0.00159
C9	-0.01319	C9	0.00318	C9	0.01775	C9	0.02177
C10	-0.01193	C10	0.00301	C10	0.0053	C10	0.00582
C11	0.07229	C11	0.00481	C11	0.04037	C11	0.04876
C12	0.0074	C12	0.00205	C12	0.01236	C12	0.01596
N13	0.02116	N13	-0.00254	N13	-0.00116	N13	0.04593
N14	0.00169	C14	0.00355	N14	0.03747	C14	-0.00653
C15	0.03033	C15	-0.0024	C15	-0.00487	C15	0.01702
C16	0.00216	O16	0.00744	C16	0.0125	O16	0.04133
O17	0.0341	C17	0.00076	O17	0.03457	C17	0.00084
C18	0.00755	C18	-0.00014	C18	0.00174	C18	-0.01091
C19	0.06583	C19	0.00169	C19	-0.00945	C19	0.02771
C20	0.03944	H20	0.01827	C20	0.02296	H20	0.00479
H21	0.00869	H21	0.01696	H21	0.01658	H21	0.00899
H22	0.0045	H22	0.09662	H22	0.01209	H22	0.05127
H23	0.03849	H23	0.03516	H23	0.04241	H23	0.0212
H24	0.02112	H24	0.04005	H24	0.01731	H24	0.02653
H25	0.01829	H25	0.10349	H25	0.01744	H25	0.05556
H26	0.03857	H26	0.02846	H26	0.0422	H26	0.02359
H27	0.01953	H27	0.01655	H27	0.01948	H27	0.01028
H28	0.001	H28	0.02849	H28	0.00805	H28	0.02404
H29	0.06351	H29	0.01656	H29	0.01965	H29	0.00905

续表

H30	-0.00011	H30	0.04221	H30	0.00711	H30	0.0305
H31	0.02663	H31	0.10558	H31	0.02313	H31	0.06197
H32	0.04226	H32	0.0018	H32	0.04733	H32	0.01621
H33	0.01356	C33	-0.00057	H33	0.01379	C33	-0.01071
C34	0.0024	H34	0.00211	C34	-0.0089	H34	0.01336
H35	0.01714	H35	0.00022	H35	0.01044	H35	0.00144
H36	0.0105	H36	0.00081	H36	0.00073	H36	0.01323
H37	0.01766	H37	0.00936	H37	0.01119	H37	0.00771
H38	-0.02867	H38	0.00073	H38	0.00656	H38	0.00932
H39	0.00542	H39	0.00123	H39	0.00742	H39	0.01589
H40	0.0015	H40	0.00141	H40	0.01312	H40	0.01714
H41	0.01346	H41	0.0019	H41	0.01469	H41	0.00929
H42	0.01635	C42	0.00328	H42	0.00742	C42	0.02359
C43	0.02032	H43	0.00082	C43	0.01954	H43	0.00979
C44	0.02223	S44	0.00519	S44	0.06431	S44	0.07614
C45	-0.00898	C45	-0.0004	H45	0.0081	C45	-0.00956
C46	0.01157	C46	-0.00204	C46	0.02945	C46	0.03566
H47	0.00592	H47	0.00073	C47	0.03468	H47	0.01908
C48	0.03911	H48	0.00548	S48	0.03454	H48	-0.00326
H49	0.00415	C49	-0.00048	C49	0.02627	H49	0.01975
C50	0.04765	H50	0.00371	H50	0.01237	N50	0.00031
H51	0.0129	H51	0.00354	C51	0.07426		
H52	0.0111	H52	0.00298	H52	0.01912		
H53	0.01202	H53	0.0017	H53	0.01713		
C54	0.01798	H54	0.00399				
S55	0.01132	H55	0.00013				
H56	0.00271	H56	0.01515				
		H57	0.00282				
		H58	0.00477				
		C59	-0.00177				
		C60	-0.00025				
		C61	0.00028				
		N62	-0.00128				

注：表中黑体字为哌啶环上氮原子及其福井函数值。原子编码序号见上图。