DOI:10.19789/j.1004-9398.2015.05.010



# 几种常见镇痛药分子活性的DFT及DRFT研究*

龙 威
(南华大学化学化工学院,湖南 衡阳 421001)

## 摘 要

结合PCM溶剂模型利用密度泛函方法B3LPY/6-311G**对阿司匹林、布洛芬、非那西丁、氨酚黄那敏等常见的镇痛药分子进行量子化学研究,从几何参数、红外光谱、电荷布居、分子轨道、Fukui函数等分析了几种药物分子的活性.计算结果表明,分子中的苯环结构在药理活性发挥上有一定的作用,酯基、氨基、酚羟基、羧基等基团也能发挥一些作用.综合得知,几种药物分子的亲电能力很强却亲核能力较差,阿司匹林的药效发挥最好,布洛芬分子主要靠苯环结构发挥药效,吸收效果和药效发挥相对欠佳,非那西丁和氨酚黄那敏颗粒的吸收效果好且氨基毒性不大.

**关键词:** 密度泛函,药物活性,分子模拟,Fukui,DRFT.
**中图分类号:** O641.12

## 0 序 言

一直以来,药物与人类健康息息相关,药物的制备和正确使用可以直接有益于人类的健康.人类长期依赖的常见镇痛药物[1-2]主要有阿司匹林、布洛芬、非那西丁、氨酚黄那敏等四种,这些药物为非处方药物,在药理上均具有解热、镇痛、消炎等作用,可用于发热、头痛、关节痛和感冒的治疗上.由于这类药物在普通药店均可轻易购买到,我们往往忽视其区别而胡乱用药,导致不可设想的后果,故此类药物的药理活性对比研究显得十分有意义.

阿司匹林(Aspirin)又叫乙酰水杨酸[3],早于十九世纪初就被人类发现,由于它能良好地控制前列腺素而达到镇痛效果被得到迅速开发和广泛利用.在消炎方面它也是一种很好的药物,但过量地使用阿司匹林会导致肝脏和肾脏的危害,因而不能大量使用,若服用过多可以服用大量的维生素B1来促进它的分解.乙酰水杨酸的化学式为$C_9H_8O_4$,整个分子由一个苯环,一个羧基及邻位的酯基官能团构成,其结构如图1(a)所示.

布洛芬(Ibuprofen)也是一种具有抗炎、镇痛、解热作用的药物[4],它是世界卫生组织推荐的儿童退烧药,也是公认的儿童首选抗炎药,同时适用于各种关节炎、神经炎等治疗,药效要弱于阿司匹林.在体内布洛芬也可以抑制前列腺素达到镇痛的目的,但是大量使用会造成对肾脏的毒害作用,部分国家禁止使用.它的化学式为$C_{13}H_{18}O_2$,又叫异丁苯丙酸,分子主要由苯环、羧基等[5]构成,其结构如图1(b)所示.

非那西丁(Phenacetin)的解热效果强于镇痛,药效强度与阿司匹林相当,作用续缓而持久[6].它又称乙酰氧乙苯胺,在人体的肝脏中会迅速脱去乙基生成对乙酰氨基酚,从而发挥解热、镇痛、退烧等疗效,但小部分的对乙酰氨基酚经去乙酰基生成对氨基苯乙醚,使得血红蛋白转变成高铁血红蛋白,从而表现成为非那西丁的发绀毒性反应,故也有较大的副作用.非那西丁的化学式为$C_{10}H_{13}NO_2$,虽然它同样可以抑制前列腺素,但从分子组成上多了一个N原子,其结构主要由苯环、羰基、醚基、氨基等构成,而含N的有机物一般具有毒性,故它作为药品在社会上使用并未得到较大的推广,其结构如图1(c)所示.

氨酚黄那敏(Acetaminophen)也是一种解热镇痛药物,其主要成分为对乙酰氨基酚[7],化学式为$C_8H_9NO_2$.它可以用于缓解儿童普通感冒及流行性

收稿日期:2014-11-13
* 本项目受衡阳市科技局基础研究项目(2013KJ23)资助.



(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

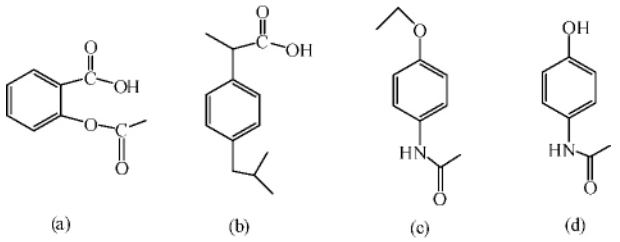



图 1　几种常见的解热镇痛药分子的结构

感冒引起的发热、头痛、四肢酸痛、打喷嚏、流鼻涕、咽喉痛等,药理上它也是抑制前列腺素来达到解热镇痛的目的. 我们都知道酚类化合物具有较强的抗炎消炎的作用,分子结构如图 1(d)所示,不难发现除羰基、氨基、苯环外,明显有一个酚羟基. 过多地服入对乙酰氨基酚会加重对肝肾的负担,同时它也含有 N 原子,会造成一定的毒性和赖药性[8].

国内外对于镇痛药的研究[9-10]一直十分热门,我国的冯丽娟等[11]对镇痛药活性部位的药效学和安全性评价做了详细的阐述,并对镇痛药作用机理进行了初步探究,获得了满意的成果. 计算机用于药物活性的分析是当今化学研究的热门先进技术,许多药物分子的活性及药效取决于它们独特的分子结构,而构效关系告诉我们不同的分子结构决定了分子具有不同的化学性质[12],因此,计算机的分子模拟计算能进一步揭露药物药理发挥的根源. 早在 1991 年 Bonaccorsi 等[13]就提出先进的半经验方法、密度泛函理论对药物分子计算和模拟有独特的作用. 2002 年,周鲁等[14]通过量化计算就提出药物分子中苯环的芳香性可抑制某些酶的活性,同时提出了电荷布居、分子能量、前线轨道能级等量化指标能较好地与药物分子活性相关联. 作者本人也长期致力于药物分子的活性量化研究,取得了一系列的研究成果[15-18],这些都奠定了本文较好的方法基础.

四种药物相似之处是均可以发挥抑制前列腺素的作用,且均有解热镇痛的作用,但是它们在药理上发挥的效果不一致,导致用途也各有所区别. 然而,我们知道药物分子的活性取决于它们自己独特的结构,从图 1 的分子结构上来分析,(c)和(d)都含有氨基,而(a)和(b)主要是酯基、羧基在分子中发挥作用. 我们利用密度泛函及概念密度泛函的方法对四种药物分子进行深入的量子化学研究,从而得到一系列量化指标参数,这些与药理活性的优劣较好地关联起来,为进一步认识药物分子活性的根源有积极的意义.

## 1　研究方法

量子化学理论中的 B3LYP 泛函方法[19]在 6-311G**水平上,对各种镇痛药分子的几何构型进行了全优化. 同时用 FREQ 方法计算分子的总能量,并进行了振动频率分析,所有稳定构型的振动频率皆为正值,表明在预测这种化合物的结构和反应活性时,这些基本设置是有效和可信的[20].

为了研究不同镇痛药分子的组成结构,考虑到它们的溶解性不同,选择了极性溶剂水构建 PCM 模型. 同时对不同的体系做了分子轨道和电荷布居分析,用自然键轨道(NBO)分析法获得了体系部分原子的 Mulliken 电荷值. 新的密度泛函活性指数在预测化学反应活性和局域选择性方面,无论是在理论上还是在实践上,都是非常有效的[21]. 在 DFRT 框架中,全局性反应活性指数如化学势 $\mu$ 和化学硬度 $\eta$ 可分别表示为:

$$\mu = -\chi = (\partial E/\partial N)_\nu,$$

$$\eta = (\partial^2 E/\partial N^2)_\nu = (\partial \mu/\partial N)_\nu$$

式中 $E$ 为体系的总能量,$N$ 是体系的电子总数,$\nu$ 为外部势能,$\mu$ 可定义为电负性 $\chi$ 的负值. 根据 Mulliken 原理[21],$\mu = -\chi = -(I+A)/2$. 而 Pearson[22]认为,$\eta = I - A$,其中 $I$ 和 $A$ 分别是第一电离势和电子亲和势. 根据 Koopman 的闭壳层理论,$I \approx -E_{HOMO}$,$A \approx -E_{LUMO}$,其中 $E_{HOMO}$ 为分子最高占据轨道能量,$E_{LUMO}$ 为分子最低空轨道能量. Parr 和 Liu 等[23]人提出了亲电性指数 $\omega$,$\omega = \mu^2/2\eta$,及亲核力差值指数 $\Delta E_n = -A + \omega = (\mu+\eta)^2/2\eta$,亲电力差值指数 $\Delta E_e = I + \omega = (\mu-\eta)^2/2\eta$.

定域反应活性指数应用 Fukui 函数[24]分别是电子密度 $\rho(r)$ 对电子数 $N$ 的一阶微商. 因为 $f(r) = (\partial\rho(r)/\partial N)_\nu$,由于 Fukui 函数是非连续性的,运用有限差分近似方法简化亲电 Fukui 函数 $f^-(r)$、亲核 Fukui 函数 $f^+(r)$,可以获得:$f^-(r) = \rho N(r) - \rho_{N-1}(r)$,$f^+(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho N(r)$,在式中 $\rho_N(r)$、$\rho_{N-1}(r)$、$\rho_{N+1}(r)$ 分别是中性分子、阳离子和阴离子的电子密度[25].

全部的计算工作均使用 Gaussian 03 程序完成[26],考虑到分子的存在状态,我们构建了溶剂模型(PCM),溶剂为水(water),部分图像借助 Gaussian-view、Chemoffice2008、Multiwfn 2.5 等程序[27]进行分析和绘制.



(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

## 2 结果与讨论

### 2.1 几何参数

采用量子化学中的 B3LYP 泛函方法在 6 - 311G** 水平上,对镇痛药分子的几何构型进行了全优化. 并用 FREQ 方法计算分子的总能量,同时进行了振动频率分析,所有稳定构型的振动频率皆为正值,表明其分子是稳定可信的. 我们为了讨论苯环上支链的基团对苯环结构的影响,先将苯环上的碳原子编号,如图 2 所示,其结构对应图 1 中各个分子的苯环,即(a)分子中是 2,3 位上有支链,(b)(c)(d)分子上都是 1,4 位有支链,优化得到的键长和键角数据如表 1 所示.

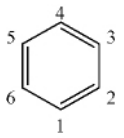



图 2 苯环上碳原子编号

表 1 DFT 计算得到分子苯环上的键长及键角数据

| Bond(nm) | $C^1$-$C^2$ | $C^2$-$C^3$ | $C^3$-$C^4$ | $C^4$-$C^5$ | $C^5$-$C^6$ | $C^6$-$C^1$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (a) | 0.140 | 0.141 | 0.141 | 0.139 | 0.140 | 0.139 |
| (b) | 0.140 | 0.139 | 0.140 | 0.140 | 0.139 | 0.140 |
| (c) | 0.140 | 0.139 | 0.140 | 0.140 | 0.139 | 0.140 |
| (d) | 0.140 | 0.139 | 0.140 | 0.140 | 0.139 | 0.140 |
| Angle(°) | $C^6$-$C^1$-$C^2$ | $C^1$-$C^2$-$C^3$ | $C^2$-$C^3$-$C^4$ | $C^3$-$C^4$-$C^5$ | $C^4$-$C^5$-$C^6$ | $C^5$-$C^6$-$C^1$ |
| (a) | 120.39 | 120.26 | 118.33 | 121.43 | 119.56 | 120.03 |
| (b) | 117.63 | 121.17 | 120.98 | 118.11 | 120.69 | 121.42 |
| (c) | 118.46 | 120.64 | 120.68 | 119.06 | 119.86 | 121.30 |
| (d) | 118.92 | 119.76 | 121.03 | 119.33 | 119.79 | 121.17 |

表 1 的数据表明,四种药物分子的苯环中键长数值基本一致并趋向平均值 0.140 nm,说明支链的结构并没有影响苯环结构的键长. 四种药物分子的苯环中 3 个碳原子之间的键角数据相差较大,其中(a)分子中 $C^2$-$C^3$-$C^4$ 角度明显偏小和(b)分子中 $C^3$-$C^4$-$C^5$ 角度明显偏小,这可能是由于支链的羧基具有强吸电子效应导致;(c)(d)两分子中 $C^6$-$C^1$-$C^2$ 角度明显偏小于 120°,这是由于支链上的 N 原子的强电负性导致,故四种药物分子的键角数据表明苯环结构还是表示出微弱的变形,但总体结构仍为等边六边形.

### 2.2 红外光谱

我们利用 FREQ 方法计算了各个分子的振动频率,并在 Chemoffice 2008 软件的归属模拟下得到四种药物分子的模拟红外光谱图,而右边则是由日本有机化合物光谱数据库 SDBS 查询到的标准物质的红外光谱图[28],两者比较如图 3 所示. 我们非常明显地看到了各个分子的红外模拟图和实验光谱图有着十分惊人的相似性,从而证明了我们计算的可行性和准确性.

### 2.3 电荷布居及前线轨道分析

为了进一步了解药物分子中原子对整个分子的贡献,我们在已获得的计算基础上进行了 Mulliken 电荷布居分析,数据如表 2 所示. 非常明显可知当苯环上的碳原子连有外部支链时候,其 Mulliken 电荷呈正性,且数值随所连原子的电负性有密切关联,最大值是(c)分子中的 $C^4$ 原子,所带的电荷为 0.385 eV,是因为所连 O 原子具有较大的电负性的缘故. 非连有支链的苯环上的碳原子由于有 H 原子做电子贡献,其电荷值为负,这也有助于分子中苯环结构的稳定性.

表 2 DFT 计算得到分子苯环上的碳原子的 Mulliken 电荷布居分析(单位:eV)

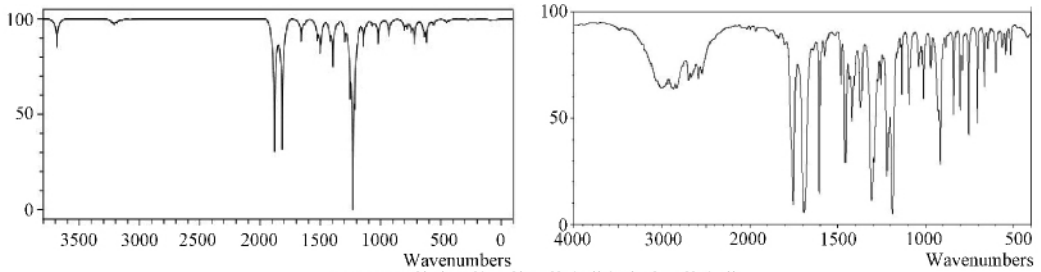
| Molecule | $C^1$ | $C^2$ | $C^3$ | $C^4$ | $C^5$ | $C^6$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (a) | -0.157 | 0.284 | 0.064 | -0.176 | -0.127 | -0.129 |
| (b) | 0.179 | -0.185 | -0.184 | 0.152 | -0.178 | -0.182 |
| (c) | 0.304 | -0.149 | -0.189 | 0.385 | -0.200 | -0.171 |
| (d) | 0.349 | -0.167 | -0.210 | 0.356 | -0.163 | -0.201 |

前线轨道理论提出分子的活性首先体现在 HOMO、LUMO 等分子轨道上,我们绘制了各个分子的前线轨道如图 4 所示. HOMO 是已占电子的最高能级轨道,LUMO 是未占电子的最低空轨道. 认真对比四种不同的药物分子发现,苯环结构的轨道是前线轨道的主要部分,其 LUMO 轨道主要是由苯环结构上的反键做贡献,而 HOMO 轨道主要是由苯环结构上的成键做贡献,进一步说明了苯环结构对药物分子活性起了决定性作用. 其中(a)分子的 HOMO 轨道有酯基轨道做贡献,这是由于酯基上有较多的电子可以通过水解反应失去. 我们应该注意的是(b)分子中羧基对前线轨道的贡献是不可忽视,体现了该药物具有较强的抗菌消炎功效.

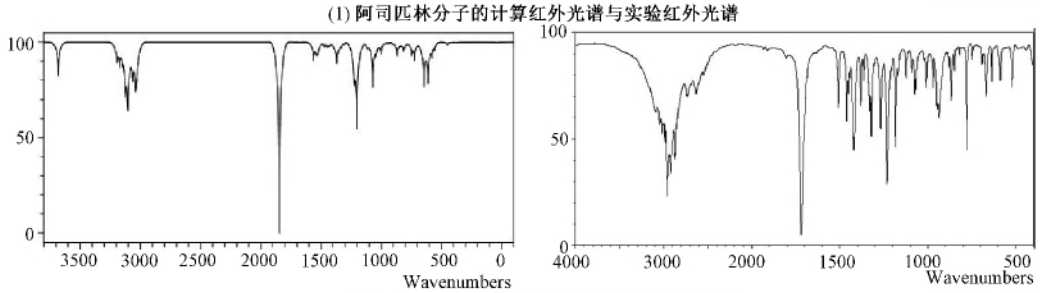
分子能量及前线轨道能级也能进一步体现不同药物分子的活性,因为分子中电子跃迁最先于 HOMO → LUMO,两轨道的能级差 $\Delta E_a = E_{LUMO} - E_{HOMO}$,$\Delta E_a$ 越小电子跃迁的能级越低容易跃迁,分子越易发生反应从而活性越大. 分子的总能量越低,分子越稳定,零点能校正为 $E_{tot} = E_0 + E_{ZPE}$. 相关数据如表 3 所示,我们发现(a)分子的能量最低,且 $\Delta E_a$ 数值最小,故它的活性是最大的. (c)和(d)分子的



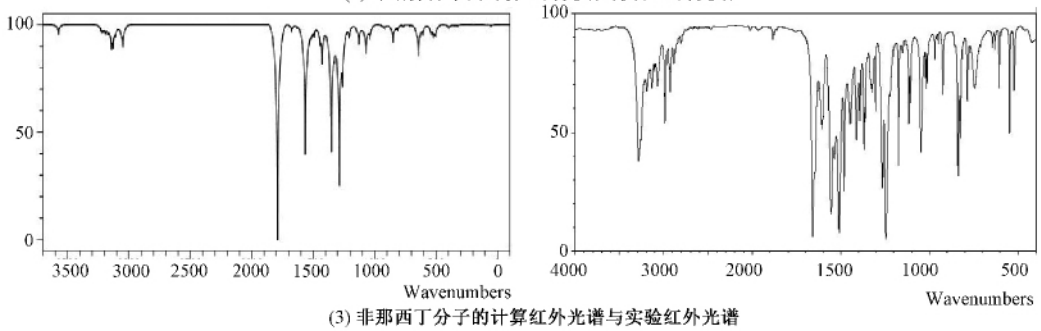
(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net



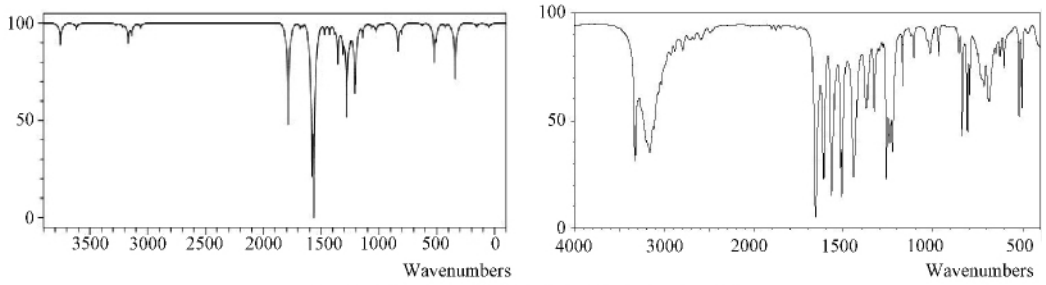

(1) 阿司匹林分子的计算红外光谱与实验红外光谱




(2) 布洛芬分子的计算红外光谱与实验红外光谱




(3) 非那西丁分子的计算红外光谱与实验红外光谱




(4) 氨酚黄那敏分子的计算红外光谱与实验红外光谱

**图 3　药物分子的计算红外光谱和实验光谱图**

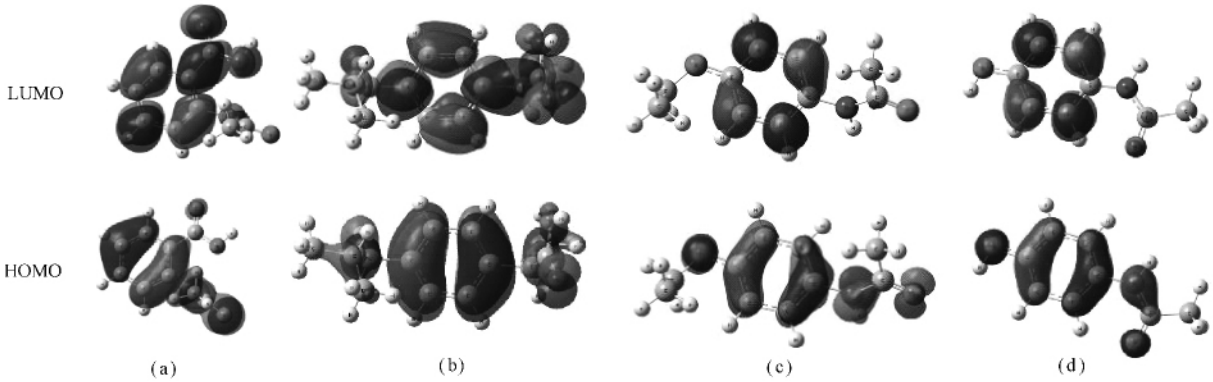



**图 4　药物分子的前线轨道图**



(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 3 分子能量、零点能及前线轨道能级

| Molecule | $E_0$ (kal/mol) | $E_{ZPE}$ (kal/mol) | $E_{tot}$ (kal/mol) | $E_{LUMO}$ (eV) | $E_{HOMO}$ (eV) | $\Delta E_a$ (eV) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (a) | -407 056.53 | 98.84 | -406 957.69 | -3.61 | -12.45 | 8.84 |
| (b) | -412 086.68 | 179.35 | -401 907.33 | -1.05 | -12.38 | 11.33 |
| (c) | -372 802.53 | 136.08 | -372 666.45 | -1.00 | -10.88 | 9.88 |
| (d) | -323 468.50 | 100.22 | -323 368.28 | -1.05 | -10.84 | 9.79 |

$\Delta E_a$数值都比(b)的要小,说明它们发挥药理活性是比较强的,但他们的能量相对较高,稳定性稍差一些.

## 2.4 概念密度泛函指数

概念密度泛函(DRFT)的活性指数($\mu$,$\eta$,$\omega$,$\Delta E_n$, $\Delta E_e$等)在无机和有机体系的反应活性研究中有广泛的应用,化学势 $\mu$ 和化学硬度 $\eta$ 能体现分子的稳定状态,亲电指数 $\omega$ 表明其分子对亲电试剂的结合程度,而亲核力差值指数 $\Delta E_n$与亲电力差值指数 $\Delta E_e$能鲜明地表明分子的亲核与亲电的活泼性能大小. 相关的 DRFT 指数列于表 4,Log $P$ 为疏水参数指标,数值越大表明水溶性越差,人体的吸收效果也较差,所以(b)分子所代表的布洛芬水溶性相对较差;tPsA 指数为拓扑极化表面,利用它们可以判断药物分子是否在人体内能通过膜达到良好的吸收,四种药物分子的 tPsA 指数均小于 120 Å$^2$,表明它们均能较好地在人体内通过消化细胞膜达到吸收的效果. 四种药物分子的化学硬度 $\eta$ 数值相差不大且均为正值,说明它们的稳定性都比较好;(a)分子的化学势 $\mu$ 数值最小而(d)分子在的化学势 $\mu$ 数值最大,表明(d)分子的药效发挥上比(a)分子要快;(a)亲电指数 $\omega$ 最大,表明其最容易与人体内亲电基团结合;四种分子的 $\Delta E_n$数值均较小表明它们都不易接受体内亲核基团的反应,$\Delta E_e$数值均较大,表明它们有与亲电基团较强结合的反应趋势,其中(a)分子的数值最大,说明在药理发挥上最易与体内亲电基团结合发生反应.

表 4 分子的概念 DFT 活性指数

| Molecule | Log $P$ | tPsA (Å$^2$) | $\mu$ (eV) | $\eta$ (eV) | $\omega$ (eV) | $\Delta E_n$ (eV) | $\Delta E_e$ (eV) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (a) | 1.21 | 63.6 | -8.03 | 8.84 | 3.65 | 0.04 | 16.10 |
| (b) | 3.75 | 37.3 | -6.72 | 11.33 | 1.99 | 0.94 | 14.37 |
| (c) | 1.56 | 38.3 | -5.94 | 9.88 | 1.79 | 0.79 | 12.67 |
| (d) | 0.28 | 49.3 | -5.95 | 9.79 | 1.81 | 0.76 | 12.65 |

## 2.5 Fukui 函数扫描分析

为了更进一步认识分子活性的发挥,我们对四种分子在 Multiwfn 3.35 软件中(isovalue = 0.01)进行了局域 Fukui 指数计算,并将分子的$f^-$(r)、$f^+$(r)图形化如图 5 所示. 图中第一行为$f^-$(r)图,我们不难得知:(a)分子的亲电部位主要是酯基,(b)分子的亲电部位不明显,主要是苯环上连支链碳原子,(c)分子的亲电部位主要是醚氧基上的 O 原子及 N 原子,(d)分子的亲电部位主要是酚羟基上的 O 原子及 N 原子,这些都与他们原子上是否带有多余电子密切相关,结合亲电力差值 $\Delta E_e$数值的讨论,我们推知分子的实际药理活性部位. 第二行为$f^+$(r)图,我们发现(a)分子的亲核部位是苯环上一个碳原子及羧基,(b)分子的亲核部位仍不明显,主要是苯环上部分碳原子及羧基,(c)分子的亲核部位主要是苯环上的非支链碳原子,(d)分子的亲核部位是羰基 C═O 双键,结合亲核力差值指数 $\Delta E_n$分析得知,这几种分子的亲核部位能力均较弱.

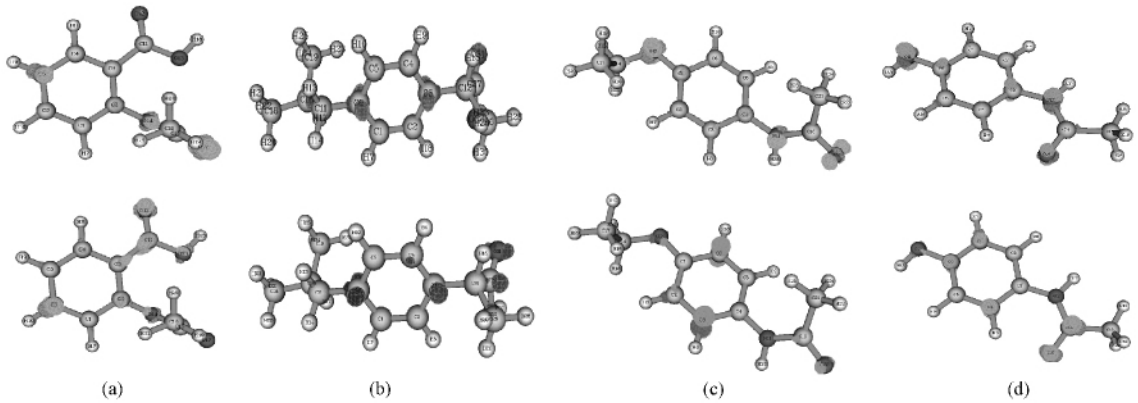



图 5 分子的 Fukui 指数分布图



(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

## 3　结　论

通过对四种药物分子的密度泛函及概念密度泛函方法研究,镇痛药物分子中的苯环结构在药物药理活性发挥上有一定的作用,酯基、氨基、酚羟基、羧基等基团也能发挥一些作用. 我们发现四种药物分子的苯环中原子间键角受支链的影响发生了一系列的键角变形,但仍为比较完整的苯环结构. 通过模拟几种药物分子的红外光谱,得到了几乎与标准实验光谱一致的较好结论,进一步证明了我们选择的方法和基组的可信性. 结合了电荷布居分析及前线轨道能级,我们发现不同的药物分子药效发挥的部位不尽相同,而概念密度泛函指数表明几种药物分子的亲电能力很强却亲核能力较差. 总而言之,阿司匹林的药效发挥最好,非那西丁和氨酚黄那敏颗粒的吸收效果好且氨基毒性不大,布洛芬分子主要靠苯环结构发挥药效,吸收效果和药效发挥慢且副作用较强,药理效果欠佳. 这些可以构成理论化学研究和比较药物分子活性的重要模型,为认识药物分子的药效根源发挥了积极的指导意义.

## 参　考　文　献


[1] 徐国柱,蔡志基. 镇痛药临床评价方法研究[J]. 中国新药杂志,1995(4):20 - 22.

[2] 余汉华,周莉红. 临床麻醉性镇痛药应用分析[J]. 中国医院药学杂志,2005,25(4):354 - 355.

[3] 史旭波,胡大一. 阿司匹林的作用机制及相关临床问题[J]. 临床荟萃,2005, 23(16): 1141 - 1143.

[4] 王雅珍,陈秋潮,侯惠民. 布洛芬缓释胶囊的研制及体内外评价[J]. 中国医药工业杂志,1997,28(5):212 - 214.

[5] 于凤丽,赵玉亮,金子林. 布洛芬合成绿色化进展[J]. 有机化学,2003,23(11):1198 - 1204.

[6] 张红鸽,吕九如,何云华,等. 非那西丁的分子印迹 - 化学发光分析法研究[J]. 有化学学报,2005,63(3):210 - 214.

[7] 欧阳吉德,王灿,胡雯婷,等. 小儿氨酚黄那敏颗粒质量标准的研究[J]. 药物分析杂志,2009,29 (8):1352 - 1355.

[8] 吴亮,田地,张莉,等. 小儿氨酚黄那敏颗粒致成人 Steven-Johnson 综合征一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版. 2013,7(4):603 - 604.

[9] 李恒云,李文健,王新民. 解热镇痛药的作用评价及应用原则[J]. 医学动物防制, 2005,21(9):671.

[10] Ampai Panthong, Pinpaka Norkaewa, Duangta Kanjanapothi, et al. Viehai Reutrakul Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic aetivities of the extract of gamboge from Garcinia hanburyi Hookf[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2007, 111:335 - 340

[11] 冯丽娟. "退热止痛散"解热镇痛活性部位的药效学与安全性评价及其作用机理探讨[D]. 广州: 南方医科大学, 2009,7.

[12] 郭宗儒. 药物分子设计和构效关系研究[R]. 中国药学年鉴. 1996:38 - 43.

[13] Bonaccorsi R, Cammi R, Tomasi J. On the Ab Initio Geometry Optimization of Molecular Solutes[J]. J. Comput. Chem,1991,12:301 - 309.

[14] 左之利,周鲁,苏怡,等. 部分镇痛药的分子模拟及其量化计算[J]. 生理物理学报,2002,18(1):95 - 98.

[15] 龙威,黄坤荣. 双酚 A 与双酚 B 的理论研究[J]. 青岛科技大学学报(自然科学版),2013,34(1):6 - 11 + 16.

[16] 龙威. 阿昔洛韦的药理活性量化方法探究[J]. 闽西职业技术学院学报,2013,15(3):117 - 120.

[17] 龙威,周昕. 5 种磺胺类药物 SN、ST、SD、SG 及 SMP 分子活性的量子化学计算[J]. 青岛科技大学学报(自然科学版),2013,34(4):362 - 367.

[18] 龙威. 菊糖同分异构体活性的密度泛函研究[J]. 首都师范大学学报(自然科学版),2014, 35(5):43 - 50.

[19] Andersson M P, Uvdal P. New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the B3LYP density functional method with the triple-ζ basis set 6 - 311 + G (d, p)[J]. The Journal of Physical Chemistry A, 2005, 109(12): 2937 - 2941.

[20] Parr R G, Yang W. Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity[J]. J Amer Chem Soc, 1984, 106(14): 4049 - 4050.

[21] Parr R G, Yang W. Density-functional theory of atoms and molecules[M]. Oxford university press, 1989.

[22] Pearson R G. Structure and Bonding in Chemical Hardness[M]. Sen K D Ed,Springer-Verlag: Berlin,1993:101 - 114.

[23] Liu S B. Conceptual density functional theory and some recent developments[J]. Acta Physico-Chimica Sinica, 2009, 25




(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

(3):590 - 600.

[24] Parr R C, Pariser R. Structure Theory [J]. Concepts and Methods in Modern Theoretical Chemistry: Electronic Structure and Reactivity, 2013: 431.

[25] Li Y, Evans J N S. The Fukui function: A key concept linking frontier molecular orbital theory and the hard-soft-acid-base principle [J]. Journal of the American Chemical Society, 1995, 117(29): 7756 - 7759.

[26] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, et al. Gaussian03, Revision D.02; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 2003.

[27] Lu T, Chen F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer [J]. Journal of Computational Chemistry, 2012, 33(5): 580 - 592.

[28] Spectral Database for Organic Compounds [OL]. http://sdbs.db.aist.go.jp.

# Theory Research of Several Normal Analgesic Molecular Activity Combine DFT and DRFT Method

Long Wei

(College of chemistry and chemical engineering, University of South China, Hunan Hengyang 421001)

**Abstract**

By using density functional theory (DFT) method in B3LYP on the 6 - 311 + G (d, p) basis set level combine PCM model, we have researched the geometric parameters, infrared spectroscopy, natural charge population, the molecular energy, the frontier orbital and Fukui function scanning about aspirin, ibuprofen, Phenacetin and acetaminophen. The calculation results show that the benzene ring in the molecule, which play a certain role in pharmacological activity, esther, amidogen, amino, hydroxyl and carboxyl radical also take out many effects. From the total calculate result, the electrophilic activity of several drug molecules is very strong but the nucleophilic activity is poor, the pharmacological effect of aspirin is the best of all, and the pharmacological activity of Ibuprofen molecule mainly depends on the benzene ring structure and it's absorption effect and pharmacological effect is not good. The adsorbing effect of phenacetin and acetaminophen molecule are good and the toxicity is small.

**Key words:** density functional theory, activity of pharmacology, molecular simulation, fukui function, DRFT.



(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net