

# DDT及びその代謝物のシクロデキストリンによる包接作用に関する分子シミュレーション

伊原靖二\*, 寺政知美, 縄田真也

山口県立大学名誉教授\*, 生活科学部生活環境学科

## Molecular Simulation Studies on Inclusion Complex Formation of DDT and its Metabolite with Cyclodextrin

Yasuji Ihara\*, Tomomi Teramasa and Shinya Nawata

\*Emeritus Professor of Yamaguchi Prefectural University

### Summary

The inclusion complex formation of DDT (4,4'-Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane) and its metabolite with cyclodextrins (CD) was investigated by molecular simulation. Molecular modeling studies were performed by means of Monte Carlo Simulation on Molecular Mechanics in order to determine the preferred complex formation of cyclodextrins and guest molecules. The simulations in gas phase and water model showed that the inclusion of the guest into CD lead to stabilization of the total steric energy. The formation of the complex involves the one phenyl group of the guest molecules which mainly interact with electrostatic interaction and hydrophobic interaction by van der Waals forces. Molecular mechanics (MM) calculations served to investigate the molecular inclusion. The more energetically stable complexes by inclusion with CD calculated based on semiempirical molecular orbital (MO) calculation were obtained by compared with CD and guest alone, respectively.

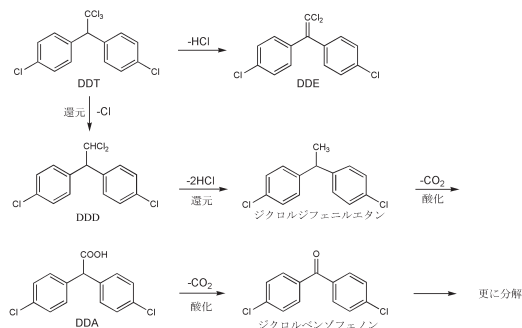
Key Words : Cyclodextrin, DDT and its metabolite, Hydrophobic interaction, Molecular simulation, Molecular mechanics calculation, Molecular orbital calculation, Total steric energy

### 1. 緒言

DDT (4,4'-Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane) は殺虫剤として有名な化合物であるが、また、内分泌攪乱物質 (環境ホルモン) として疑われている物質でもある<sup>1-3)</sup>。1939年P.H. ミュラーらがDDTを開発し、日本では1948年に農薬登録され多量に使用された。しかし、生態系に悪影響を及ぼすことが発見され現在日本では製造が禁止されている。DDTはクロロベンゼンとクロラールを酸性条件化で加熱することによって比較的簡単に多量に合成することが出来る<sup>4)</sup>。

DDTの代謝経路は次に示すとおりであり多岐に渡るが、分解物のDDE、DDAは非常に安定しており分解しにくく環境中に長期間残留し影響を与える可能性があり、また食物連鎖を通じて生体濃縮され

ることがわかった。このように、DDTはじめ多くのポリ塩素系殺虫剤は化学的に大変安定で分解されにくいため自然環境や生態系の汚染や人体や動物に対する残留毒性が大きく、このため、現在、日本での禁止をはじめ各国で相次いで使用禁止になった。

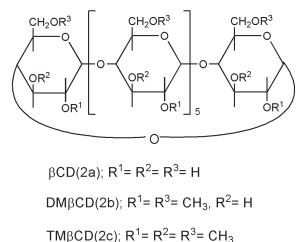
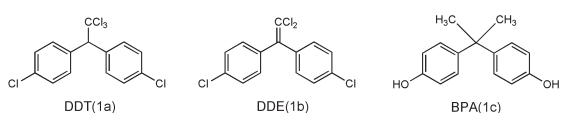


\*山口県立大学名誉教授 (Emeritus Professor)

BPA (Bisphenol A) はDDTと異なり、分子中に塩素原子は含まれておらず、ポリカーボネート製のプラスチックを製造する際のモノマーや、エポキシ樹脂の原料として利用されている。また抗酸化剤、あるいは重合禁止剤としてポリ塩化ビニルの可塑剤に添加されている。このBPAがプラスチックから溶出し、摂取するとDDTと同様に環境ホルモンとして、エストロゲン受容体が活性化されて、エストロゲン自体に類似した生理作用を示す。1930年代に卵巣を除去したマウスにこの物質を投与する実験が行われ、作用が初めて認められた<sup>5,6)</sup>。

筆者らは、以前からCDの包接作用に着目し、染料分子との選択的包接作用や生体レセプターモデルとして環境ホルモン類との相互作用の研究を行ってきた<sup>7-10)</sup>。本研究では、環境ホルモン類との相互作用の研究の一環として、分子力学法 (MM) 及び分子軌道法 (MO) の計算手法を用いた分子シミュレーションによりシクロデキストリン (CD) による環境ホルモンと疑われているDDT (1a) とその代謝物であるDDE (1b)、及びBPA (1c) の3種類の包接機能について比較検討した。

シクロデキストリン (CD) は上記のゲスト分子と効果的に包接可能と考えられるβCD (2a) とそのジメチル (DMβCD, 2b) 及びトリメチル誘導体 (TMβCD, 2c) を用いた。これら分子シミュレーションにより、気相中及び水溶液モデルでのCD誘導体と環境ホルモンの包接作用で得られる分子複合体の安定構造を探索すると共に、CDを用いた除去機能の可能性を考察した。



## 2. 実験

### 2-1 分子力場 (MM) 計算

分子モデル計算はMicrosoft Windows上で動作するコンフレックス社の分子力場計算プログラム (Conflex, Ver.6.0)<sup>11)</sup> のMMFF94s力場にて配座探索を行い最適化を試みた。水溶液モデルではGB/SAパラメーターを設定し計算を行った。

複合体形成の全エネルギー変化はそれぞれ単独で

得られた最適化エネルギー変化の差として算出した。

シクロデキストリン (CD) 分子の初期構造はX線結晶解析のデータを用いた。DDTとその代謝物 (DDE) 及びBPAの分子構造はChem3D等の分子構造作成ソフトを用いて作成した。

CDとの相互作用は、図1の模式図に示すように、4タイプの初期構造からConflexのMMFF94s力場にて配座探索を行った。さらに、そこで各極小構造から得られた最小のTOTAL STERIC ENERGYについてCOMPLEX形成時のエネルギーを各コンポーネント別に分類しその最安定化エネルギーを算出した。

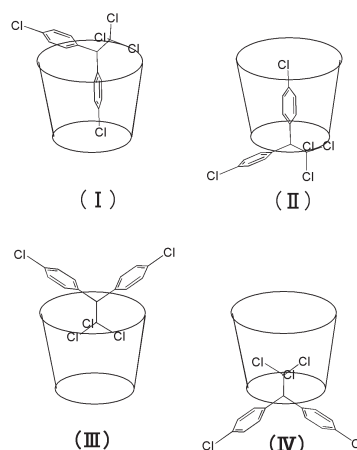


Figure 1 Sketch of the Different Topologies for the Entry of the Guest Molecule into the Cavity of the CD Host.

### 2-2 半経験的分子軌道 (MO) 計算

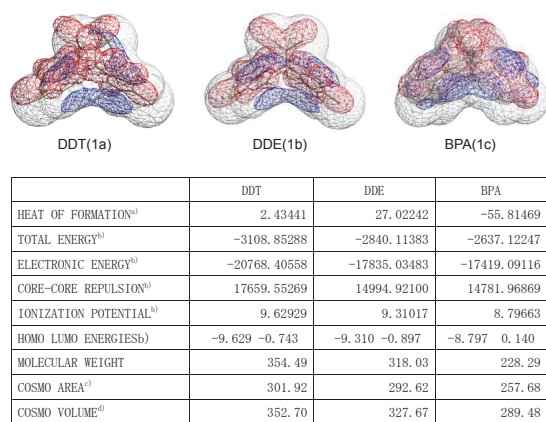
DDT、DDE及びBPAとCDとの包接複合体の最適化計算は、Microsoft Windows上で動作する半経験的分子軌道計算プログラムであるMOPAC2009 (Version : 10.060W)<sup>12)</sup> を用いて行った。計算はPM6ハミルトニアン<sup>13)</sup> を使用して、EFルーチンを用いてGNORMを0.1に設定して最適化を行った。包接複合体の場合は、前もって上記の分子力場計算で極小化したものを計算の初期構造として用いた。原子数が多い複合体の場合はXYZ座標パラメーターを設定し計算した。また、水溶液モデルの場合、EPSを78.3に設定した。

## 3. 結果及び考察

### 3-1 DDT及びその代謝物の電子状態

はじめに、DDT、DDE及びBPA分子の電子の分布状態を調べた。本計算ではChem3D (Ver.8.0) に含まれているMOPAC2002 (FUJITSU Version 1.00) を用いた。図2に静電ポテンシャル (ESP, Electrostatic Potential) 及び疎水性 (Hydrophobicity) の分布図を示した。赤及び青

のメッシュはそれぞれプラス及びマイナスの電荷を示し、白のメッシュは疎水性の分布状態を表している。電荷の分布はそれぞれの分子で大きな違いは見られなかったが、疎水性値はDDTとDDEの場合、中心の塩素分子の部分に大きな分布が認められた。DDT及びDDEの場合は分子構造図にも示したように、中心部及び末端にそれぞれ塩素分子が含まれており、その部分の疎水性が増加していることがわかる。それに対して、BPAは分子の中心に2個のメチル基と両末端に水酸基を含んでおり、DDT及びDDEとは電子状態において大きく異なることが分かった。このことは、電子図の下に示された分子量やCOSMO (Conductor-like Screening Model) 表面積と体積の違いからも明らかである。これらの結果から、CDとの包接はそれぞれ異なることが考えられる。



Based on Mopac (PM6) calculation

a) KCAL , b) EV, c) SQUARE ANGSTROMS, d) CUBIC ANGSTROMS

Figure 2 Compute Properties of DDT, DDE and BPA based on MOPAC Calculation.

### 3-2 包接複合体の分子シミュレーション

本研究では複合体形成に伴う相互作用を分子力場 (MM) 及び半経験的分子軌道計算 (MO) により検討した。最適化により得られた複合体形成の様式を疎水性側鎖異なる各修飾CDに対する効果を比較検討することにした。

シクロデキストリン (CD) は、グルコピラノース単位からなる  $\alpha$ -1,4結合の環状オリゴ糖である。正多角形に近い断面を有する円筒状の立体構造をしている。CDの第一級水酸基側 (Primary face) は狭く、第二級水酸基 (Secondary face) は広い。これは、グルコース間の立体障害と分子間水素結合のためと考えられる。CDの周辺は、親水的で水に可溶であるがその空洞の内部は疎水的であるため疎水性化合物及び疎水性残基をもつ親水性化合物が存在すると取り込むことが知られている<sup>14-20)</sup>。今回使用し  $\beta$  CDの内孔の直径は7.8Å、深さが約8Åである。DM  $\beta$  CD及びTM  $\beta$  CDはメチル基の導入によ

り約9Åとなり、包接される分子もしくは、分子の一部はこの中に安定に収容されるものでなければならない<sup>21-25)</sup>。

### 3-2-1 分子力場計算による分子シミュレーション

分子力場計算はWindows上で動作する分子設計支援ソフトConflexのMMFF94s力場を用いた。分子シミュレーションに必要なCD分子の初期構造はX線結晶解析のデータを用いた。DDT、DDE及びBPAの各ゲストの分子構造はChem3D等の分子構造作成ソフトを用いて作成した。

上記の前もって単独で最適化されたゲスト分子はホストであるCDと重ね合わせ、複合体を作成した。複合体形成にはゲスト分子は左右対称なので図1の(I) - (IV)に示すように、CDの第2級水酸基側を上にし、上下からそれぞれの分子方向に挿入して重ね合わせた場合と、CDの上下に平行に配置した場合の4タイプの複合体形成を考え、これらの4種の複合体モデルを基にConflexを用い配座探索を行い、そこで得られた最小のTOTAL STERIC ENERGYについてCOMPLEX形成時のエネルギーを各コンポーネント別に分類しその最安定化エネルギーを算出した。水溶液モデルではGB/SAパラメーターを設定し分子シミュレーションを試み、上記と同様に配座探索を行い、安定化エネルギーを算出した。Conflexは、適当な分子力場のポテンシャル空間中に存在する、予め特定できないエネルギー極小点、すなわち配座異性体を発生する独自のアルゴリズムを用いて、最安定構造を配座探索することができる分子シミュレーションプログラムである<sup>11)</sup>。

その結果、4タイプのシミュレーションから得られた、全エネルギー (Total Steric Energy) とその各複合体の差の値をまとめたのが表1及び表2である。この表では4タイプの初期構造から得られたもののみ記載した。赤字で示されたのが、各複合体別の最安定化の全エネルギーである。この表から明らかなように、気相中ではDDT及びDDEにおいて各タイプの安定化複合体が得られたが、BPAの場合はI型のみ複合体形成が認められた。DDTはCDの種類により、II型 ( $\beta$  CD)、I型 (DM  $\beta$  CD)、III型 (TM  $\beta$  CD) とドラスチックに変化した。DDEにおいてもIII型 ( $\beta$  CD)、I型 (DM  $\beta$  CD, TM  $\beta$  CD) と変化した結果が得られた。GB/SA水溶液モデルの場合も同様に、BPAはI型のみであるが、DDTとDDEでは気相中とよく似た結果が得られた。これらの結果は後で示すように、複合体形成時の各分子間相互作用の変化から得られたものと考えられる。特に、DDTとDDEの場合は分子の中心部分の疎水性が大きく複合体形成に関与していることが明らかである。

図3に、一例としてI~IVタイプの複合体形成が

Table 1. Total Steric Energies for the Complex Formation of DDT, DDE and BPA with Cyclodextrins in Gas Phase<sup>a), b)</sup>

	$\beta$ CD (2a)		DM $\beta$ CD (2b)		TM $\beta$ CD (2c)		
DDT (1a)	I	674.206	1.336	744.510	0.000	796.462	1.919
	II	672.870	0.000	749.295	4.785	799.113	4.570
	III					794.543	0.000
	IV						
DDE (1b)	I	649.927	2.593	719.058	0.000	768.233	0.000
	II	647.540	0.206	721.614	2.556	771.935	3.702
	III	647.334	0.000				
	IV	649.450	2.116				
BPA (1c)	I	622.827	0.000	696.778	0.000	746.139	0.000
	II	626.137	3.310	705.115	8.337	756.102	9.963
	III					755.652	9.513
	IV						

a) Based on MM (MMFF94s force field) Calculation  
b) Kcal/mol

Table 2. Total Steric Energies for the Complex Formation of DDT, DDE and BPA with Cyclodextrins in GB/SA Water Model<sup>a), b)</sup>

	$\beta$ CD (2a)		DM $\beta$ CD (2b)		TM $\beta$ CD (2c)		
DDT (1a)	I	655.678	3.527	731.340	0.000	780.529	0.000
	II	652.151	0.000	735.162	3.822	780.695	0.166
	III	658.750	6.599			781.612	1.092
	IV					783.568	3.039
DDE (1b)	I	637.752	2.699	709.173	0.000	755.559	0.000
	II	635.053	0.000	711.578	2.405	755.980	0.421
	III						
	IV	640.107	5.054				
BPA (1c)	I	614.088	3.714	685.266	0.000	729.042	3.038
	II	610.374	0.000	688.830	3.564	726.004	0.000
	III						
	IV						

a) Based on MM (MMFF94s force field) Calculation  
b) Kcal/mol

認められた水溶液モデルでのDDTとTM  $\beta$  CDからの分子図を示した。すべての分子図はCDの第2級水酸基側を上にして表示した。ほぼ図1に示した初期構造と同じパターンの分子図が得られた。

分子力場を用いた分子シミュレーションの結果、

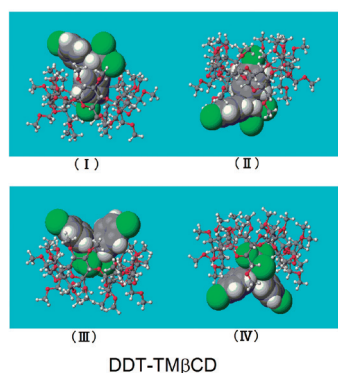


Figure 3. Computer-simulated Molecular Models of Complexes Detected for the DDT with TM $\beta$ CD Host in Water Model

気相中 (Gas Phase) 及びGB/SA水溶液モデルで得られた各複合体の内、赤字で示された最安定化全エネルギーが得られた複合体の全エネルギー変化及び各コンポーネント別のエネルギー変化を表3及び表4に示した。表中、上からそれぞれ結合ひずみ、角

ひずみ、ねじれ、面外変角、非結合、静電、伸縮変角、及び全エネルギーの各コンポーネントを示す。最安定化した各シクロデキストリンとDDT、DDE及びBPAの包接作用に伴うエネルギー (Complex形成過程のエネルギー) は、包接複合体のエネルギーからCDとDDT、DDE及びBPAの単独のエネルギーを足したものを引いた値であり、その差が大きくなるほど包接複合体が安定しているといえる。表3から明らかのように、気相中でのTOTAL STERIC ENERGYを比較すると包接に伴うエネルギー変化は、すべてマイナスであり、包接することにより化合物が安定化されることを示している。各複合体形成における安定化の全エネルギーはDDTの場合、約23~25kcal/mol、DDEの場合、約22~29kcal/mol、またBPAでは約34~36Kcal/mol減少し複合体形成において安定な結果が得られた。

また、未修飾の $\beta$  CDより、メチル基を導入した

Table 3. Change in the Energies and Their Components of Complex Formation of DDT, DDE and BPA with CD Hosts in Gas Phase<sup>a), b), c)</sup>

	DDT		
	$\beta$ CD	DM $\beta$ CD	TM $\beta$ CD
TOTAL BOND STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0001
TOTAL TORSION STRAIN ENERGY	0.0005	0.0006	-0.0003
TOTAL OUT-OF-PLANE ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL NONBONDED STRAIN ENERGY	-20.1572	-24.0420	-22.8300
TOTAL CHARGE INTERACTION ENERGY	-3.4141	-2.5610	-2.5257
TOTAL STRETCH-BEND ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL STERIC ENERGY	-23.5713	-26.6034	-25.3563
	DDE		
	$\beta$ CD	DM $\beta$ CD	TM $\beta$ CD
TOTAL BOND STRAIN ENERGY	0.0001	0.0000	-0.0001
TOTAL ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL TORSION STRAIN ENERGY	0.0003	-0.0004	-0.0005
TOTAL OUT-OF-PLANE ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL NONBONDED STRAIN ENERGY	-19.4644	-24.5160	-25.7282
TOTAL CHARGE INTERACTION ENERGY	-2.4865	-2.7981	-3.7344
TOTAL STRETCH-BEND ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL STERIC ENERGY	-21.9497	-27.3143	-29.4617
	BPA		
	$\beta$ CD	DM $\beta$ CD	TM $\beta$ CD
TOTAL BOND STRAIN ENERGY	0.0001	0.0001	0.0000
TOTAL ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	-0.0001	-0.0001
TOTAL TORSION STRAIN ENERGY	-0.0004	-0.0003	0.0001
TOTAL OUT-OF-PLANE ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL NONBONDED STRAIN ENERGY	-15.9207	-18.8680	-15.1215
TOTAL CHARGE INTERACTION ENERGY	-17.7602	-17.5811	-19.9102
TOTAL STRETCH-BEND ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL STERIC ENERGY	-33.6808	-36.4499	-35.0319

a) Based on MM (MMFF94s force field) Calculation  
b) Kcal/mol

c) Change in the energy [total energy of inclusion compound (Host-Guest)] - [total energy of Guest] + (total energy of Host)

DM  $\beta$  CDとTM  $\beta$  CDの方が安定化エネルギーの値が低く、より安定化されることが示された。さらにBPAがDDTやDDEと比べてより大きな安定化エネルギーが得られた。各コンポーネント別のエネルギーでは、DDTとDDEでは非結合エネルギーの効果が大きく、またBPAでは静電エネルギーと非結合エネルギーの両方の効果が認められた。DDTとDDEはCDと水素結合する基が存在しないがBPAでは末端に結合している水酸基によりその効果が得られたと考えられる。特に静電エネルギー、非結合エネルギーにおいて低いエネルギーが得られたため、水素結合及びCD空洞内の疎水性が包接に大きく関与しており、ベンゼン骨格との疎水性相互作用の効

果が高まり、包接複合体の安定性が増加することを示している。それに対し、DDTとDDEは水素結合の効果はほとんどみられず、その結果BPAの方の安定化エネルギーの値が大きくなったと考えられる。静電エネルギーはCDのOH基とBPAの親水性基との水素結合から得られるものであり、真空状態ではその寄与がかなり大きく見積もられている。

次に、表4に水溶液モデル (GB/SA) の結果を

Table 4 Change in the Energies and Their Components of Complex Formation of DDT, DDE and BPA with CD Hosts in GB/SA Water Model<sup>a), b), c)</sup>

	DDT		
	$\beta$ CD	DM $\beta$ CD	TM $\beta$ CD
TOTAL BOND STRAIN ENERGY	0.0000	0.0001	-0.0001
TOTAL ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL TORSION STRAIN ENERGY	0.0000	-0.0002	0.0000
TOTAL OUT-OF-PLANE ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL NONBONDED STRAIN ENERGY	-20.5065	-24.6390	-19.0771
TOTAL CHARGE INTERACTION ENERGY	-2.3161	-1.6211	-1.9073
TOTAL STRETCH-BEND ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL GB/SA ENERGY (GB TERM)	6.2328	3.8983	2.1538
TOTAL GB/SA ENERGY (SA TERM)	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL STERIC ENERGY	-16.5891	-22.3624	-18.8313

	DDE		
	$\beta$ CD	DM $\beta$ CD	TM $\beta$ CD
TOTAL BOND STRAIN ENERGY	-0.0001	0.0000	0.0000
TOTAL ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL TORSION STRAIN ENERGY	0.0002	0.0006	-0.0001
TOTAL OUT-OF-PLANE ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL NONBONDED STRAIN ENERGY	-18.7145	-23.9207	-23.1088
TOTAL CHARGE INTERACTION ENERGY	-1.3232	-2.3331	-3.0305
TOTAL STRETCH-BEND ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL GB/SA ENERGY (GB TERM)	4.5438	2.8618	2.7230
TOTAL GB/SA ENERGY (SA TERM)	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL STERIC ENERGY	-15.4944	-23.3917	-23.4161

	BPA		
	$\beta$ CD	DM $\beta$ CD	TM $\beta$ CD
TOTAL BOND STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	-0.0001	0.0000
TOTAL TORSION STRAIN ENERGY	-0.0007	0.0001	-0.0002
TOTAL OUT-OF-PLANE ANGLE STRAIN ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL NONBONDED STRAIN ENERGY	-20.6885	-20.0016	-18.8455
TOTAL CHARGE INTERACTION ENERGY	-3.2652	-8.4119	-11.8421
TOTAL STRETCH-BEND ENERGY	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL GB/SA ENERGY (GB TERM)	5.4551	4.5735	1.7545
TOTAL GB/SA ENERGY (SA TERM)	0.0000	0.0000	0.0000
TOTAL STERIC ENERGY	-18.4994	-23.8399	-28.9342

a) Based on MM (MMFF94s force field) Calculation

b) Kcal/mol

c) Change in the energy [total energy of inclusion compound (Host-Guest)] - [total energy of Guest] + (total energy of Host) ]

示した。この表では表3の各コンポーネントに、さらにGB/SAの項目が追加されている。GB/SA法は、静電ポテンシャルを一般化Born (GB) 式で求め、かつ非極性の寄与を溶媒接触可能表面積 (SA) をもとに溶媒和エネルギーを計算するモデルである<sup>26-28)</sup>。表より明らかなように、水溶液モデルの各複合体形成における安定化の全エネルギーはDDTとDDEの場合、約17~22kcal/molと15~23kcal/mol、またBPAの場合、約18~29kcal/mol減少し、安定な複合体形成が認められた。全体的に水和による静電結合のエネルギー項目が減少し、その結果気相中と比べて全エネルギーは減少した。

特に、気相中で大きな安定化エネルギーが得られたBPAの場合、静電エネルギー項目での安定度が減少し、またGBエネルギーが少し増加した結果、TOTAL ENERGYが大きく減少した。DDTとDDEのDM  $\beta$  CD、及びTM  $\beta$  CDから得られた複合体を比較すると、DDTではDM  $\beta$  CDの方が大きな安定化エネルギーが得られたが、DDEではその値はほぼ同じであった。また、各コンポーネント別のエネルギー変化から、それぞれ形態は異なるが、GB/

SAエネルギーと共に、非結合エネルギーが大きく関与しているが、静電エネルギーの寄与は低く、疎水性結合により包接複合体が安定化されることが示唆された。

そして、そこで得られた最安定化した包接複合体について、さらに下記に示す半経験的分子軌道計算プログラムであるMOPAC2009を用い安定化構造を求めた。

### 3-2-2 分子軌道計算による分子シミュレーション

次に、MM計算 (MMFF94s) にて各タイプの初期構造から安定化した包接複合体について、半経験的分子軌道計算プログラムであるMOPAC2009を用いて分子シミュレーションを試みた。

MM計算と同様に、各4タイプのそれぞれについてMOPAC2009より最適化し、包接複合体の生成熱 (Heat of Formation) を求めた。水溶液モデルでは誘電率 (EPS=78.3) を設定し計算を行った。

その結果、4タイプのシミュレーションから得られた、生成熱とその各複合体の差の値をまとめたのが表5及び表6である。この表では4タイプの初期構造から得られたもののみ記載した。赤字で示されたのが、各複合体別の最安定化の全エネルギー変化である。この表から明らかなように、MM計算の場合と同様に、気相中ではDDT及びDDEにおいて各タイプの安定化複合体が得られたが、BPAの場合はI型のみ複合体形成が認められた。DDTはCDの種類により、II型 ( $\beta$  CD、DM  $\beta$  CD)、III型 (TM  $\beta$  CD) とドラスチックに変化した。DDEにおいてもI型 ( $\beta$  CD)、II型 (DM  $\beta$  CD、TM  $\beta$  CD) と変化した結果が得られた。表6の水溶液モデルの場合も同様に、BPAはI型のみであるが、DDTとDDEでは気相中と異なり、かなりドラスチックに変化した。DDTはCDの種類により、III型 ( $\beta$  CD)、I型 (DM  $\beta$  CD、TM  $\beta$  CD) とドラスチックに変化した。DDEにおいてもIV型 ( $\beta$  CD)、I型 (DM  $\beta$  CD)、II型 (TM  $\beta$  CD) と変化した結果が得られた。また、一部MM計算の結果とも異なるものが得られた。MM計算では結合距離や結合角等にそれぞれパラメータを設定し極小化しており、計算手法の違いによりこのような結果が得られたと考えられる。

Table 5. Heat of Formation for Complex Formation of DDT, DDE and BPA with Cyclodextrins in Gas Phase<sup>a), b)</sup>

	$\beta$ CD (2a)		DM $\beta$ CD (2b)		TM $\beta$ CD (2c)		
DDT (1a)	I	-1579.16	4.70	-1522.28	5.02	<b>-1498.97</b>	0.00
	II	<b>-1583.86</b>	0.00	<b>-1527.30</b>	0.00	-1486.57	12.40
	III						
	IV						
DDE (1b)	I	<b>-1554.06</b>	0.00	-1491.81	1.57	<b>-1452.78</b>	0.00
	II	-1552.50	1.56	<b>-1493.38</b>	0.00	-1453.14	3.70
	III	-1553.04	1.02				
	IV	-1550.55	3.51				
BPA (1c)	I	<b>-1640.41</b>	0.00	-1574.74	3.16	<b>-1554.55</b>	0.00
	II	-1636.98	3.43	<b>-1577.90</b>	0.00	-1536.50	18.05
	III						
	IV						

a) Based on Mopac(PM6) Calculation

b) Kcal/mol

 Table 6. Heat of Formation for Complex Formation of DDT, DDE and BPA with Cyclodextrins in Water Model<sup>a), b)</sup>

	$\beta$ CD (2a)		DM $\beta$ CD (2b)		TM $\beta$ CD (2c)		
DDT (1a)	I	-1641.19	3.02	<b>-1565.79</b>	0.00	<b>-1521.98</b>	0.00
	II	-1639.14	5.07	-1561.33	4.46	-1519.69	2.29
	III	<b>-1644.21</b>	0.00				
	IV						
DDE (1b)	I	-1614.74	1.48	<b>-1541.52</b>	0.00	-1494.53	4.96
	II	-1614.12	2.10	-1539.00	2.52	<b>-1499.49</b>	0.00
	III						
	IV	<b>-1616.22</b>	0.00				
BPA (1c)	I	<b>-1707.56</b>	0.00	<b>-1626.47</b>	0.00	<b>-1589.08</b>	0.00
	II	-1699.03	8.53	-1626.08	0.39	-1580.18	8.90
	III						
	IV						

a) Based on Mopac(PM6) Calculation

b) Kcal/mol

図4及び図5に気相中及び水溶液モデルでの最安定化エネルギーが得られた各複合体の分子図を示した。すべての分子図はCDの第2級水酸基側を上にして表示した。

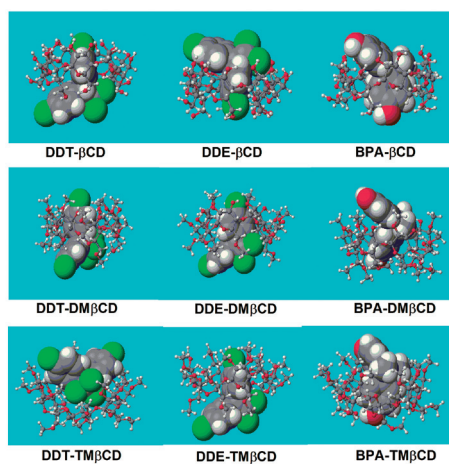
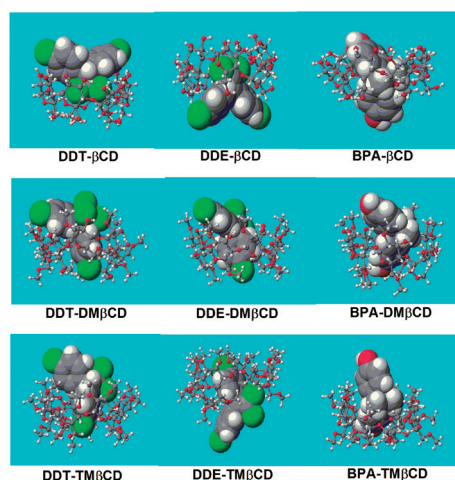


Figure 4. Computer-simulated Molecular Models of Complexes Detected for DDT, DDE, and BPA with CD Hosts in Gas Phase

分子軌道計算を用いた分子シミュレーションの結果、気相中 (Gas Phase) 及び水溶液モデルで得られた各複合体の内、表5と表6の赤字で示した最安定化構造が得られた複合体の最安定化エネルギー及


 Figure 5. Computer-simulated Molecular Models of Complexes Detected for DDT, DDE, and BPA with  $\beta$ CD Hosts in Water Model

び各コンポーネント別のエネルギー変化を表7及び表8にまとめた。

表7の気相中での結果は、分子力場計算 (MM) の計算と同様に、最安定化した各シクロデキストリンとDDT、DDE及びBPAの包接作用に伴う生成熱及び全エネルギー変化 (Complex形成過程のエネルギー) は、包接複合体のエネルギーからCDとDDT、DDE及びBPAの単独のエネルギーを足したものを引いた値であり、その差が大きくなるほど包接複合体が安定しているといえる。生成熱の変化を比較すると包接に伴うエネルギー変化の値はすべてマイナスであり、包接することにより化合物が安定化されることを示している。各複合体形成における安定化のエネルギーはDDTの場合、約21~23kcal/mol、DDEの場合、約15~21kcal/mol、またBPAでは約19~24Kcal/mol減少し複合体形成において安定な結果が得られた。生成熱のエネルギー変化は、

 Table 7. Change in the Energies and Their Components of Complex Formation of DDT, DDE and BPA with CD Hosts in Gas Phase<sup>a), b)</sup>

	DDT		
	$\beta$ CD	DM $\beta$ CD	TM $\beta$ CD
HEAT OF FORMATION <sup>c)</sup>	-20.7792	-22.9939	-23.3621
TOTAL ENERGY <sup>d)</sup>	-0.9011	-0.9971	-1.0131
ELECTRONIC ENERGY <sup>d)</sup>	-96067.6373	-114211.8609	-117601.0407
CORE-CORE REPULSION <sup>d)</sup>	96066.7362	114210.8638	117600.0276
IONIZATION POTENTIAL <sup>e)</sup>	-10.3191	-9.8377	-9.7479
	DDE		
	$\beta$ CD	DM $\beta$ CD	TM $\beta$ CD
HEAT OF FORMATION <sup>c)</sup>	-14.8527	-17.1122	-21.3541
TOTAL ENERGY <sup>d)</sup>	-0.6441	-0.7421	-0.9260
ELECTRONIC ENERGY <sup>d)</sup>	-88354.0342	-105533.0830	-108266.2980
CORE-CORE REPULSION <sup>d)</sup>	88353.3901	105532.3409	108265.3720
IONIZATION POTENTIAL <sup>e)</sup>	-10.2363	-9.8284	-9.5916
	BPA		
	$\beta$ CD	DM $\beta$ CD	TM $\beta$ CD
HEAT OF FORMATION <sup>c)</sup>	-21.0402	-18.7936	-23.9652
TOTAL ENERGY <sup>d)</sup>	-0.9124	-0.8150	-1.0392
ELECTRONIC ENERGY <sup>d)</sup>	-87429.3588	-98999.1386	-108268.7238
CORE-CORE REPULSION <sup>d)</sup>	87428.4464	98998.3236	108267.6845
IONIZATION POTENTIAL <sup>e)</sup>	-10.1892	-9.7873	-9.7898

a) Based on Mopac (PM6) calculation

b) Change in the energy [total energy of inclusion compound (Host-Guest) [total energy of Guest]+total energy of Host]

c) KCAL

d) EV

DDTとDDEの場合 $TM\beta CD > DM\beta CD > \beta CD$ の順であり、CD側鎖の疎水性の増加により、安定性が大きくなったものと考えられる。また、BPAでは、 $TM\beta CD > \beta CD > DM\beta CD$ の順となり、異なる結果が得られた。BPAの場合、エネルギー変化の値はDDTおよびDDEとほぼ同じであり、これらの結果は表3のMM計算の全エネルギーの値と異なっていることが認められた。

表8に水溶液モデルでは気相中と同様に複合体の安定化エネルギー変化を算出したが、ほとんどの場合、その値は小さく又各ゲスト及びホスト間の関連性は認められなかった。この結果は前報<sup>29)</sup>のメチルオレンジ同族体のCD誘導体による包接作用の場合と同様であり、今のところこの原因は不明であるが、MOPACでは量子化学計算において溶媒効果を考慮する方法として、溶媒を連続体モデル(COSMO法)<sup>30)</sup>として扱う方法を用いており、複合体のコンフォメーションを求め、最安定配座からのエネルギー差としての安定化エネルギーの計算は効果的でないように思われる。ただし、得られた最安定エネルギーの複合体の構造はMM計算の水溶液モデルと類似しており、相関関係が認められた。

Table 8 Change in the Energies and Their Components of Complex Formation of DDT, DDE and BPA with CD Hosts in Water Model<sup>a), b)</sup>

	DDT		
	$\beta CD$	$DM\beta CD$	$TM\beta CD$
HEAT OF FORMATION <sup>c)</sup>	-3.3251	-7.0124	-5.2491
TOTAL ENERGY <sup>d)</sup>	-0.1442	-0.3041	-0.2276
ELECTRONIC ENERGY <sup>d)</sup>	-18669.0160	-36530.2827	-38458.4310
CORE-CORE REPULSION <sup>d)</sup>	18668.8718	36529.9786	38458.2034
IONIZATION POTENTIAL <sup>d)</sup>	-10.3966	-10.1628	-10.0645
	DDE		
	$\beta CD$	$DM\beta CD$	$TM\beta CD$
HEAT OF FORMATION <sup>c)</sup>	-14.8527	-4.3900	-6.2140
TOTAL ENERGY <sup>d)</sup>	-0.6441	-0.1904	-0.2695
ELECTRONIC ENERGY <sup>d)</sup>	-88354.0342	-31991.2255	-35250.0336
CORE-CORE REPULSION <sup>d)</sup>	88353.3901	31991.0351	35249.7642
IONIZATION POTENTIAL <sup>d)</sup>	-10.2363	-10.1265	-9.8653
	BPA		
	$\beta CD$	$DM\beta CD$	$TM\beta CD$
HEAT OF FORMATION <sup>c)</sup>	-4.7619	-3.9635	-3.7142
TOTAL ENERGY <sup>d)</sup>	-0.2065	-0.1719	-0.1611
ELECTRONIC ENERGY <sup>d)</sup>	-19547.1394	-27879.8982	-34955.1978
CORE-CORE REPULSION <sup>d)</sup>	19546.9329	27879.7263	34955.0367
IONIZATION POTENTIAL <sup>d)</sup>	-10.1650	-10.2452	-9.9494

a) Based on Mopac(PM6) calculation

b) Change in the energy [total energy of inclusion compound (Host-Guest) - [total energy of Guest) + (total energy of Host) ]

c) KCAL

d) EV

以上のように、DDT、DDE及びBPAは、CDにより安定な包接複合体を形成することが確認出来た。また分子シミュレーションにより、複合体形成における安定構造を探求すると共に、得られた安定エネルギーや電子状態の変化の結果から、DDT、DDE及びBPAがどのようにCDに結合されるかを推定し、包接に伴うホストとしてのCDの役割、その電子状態が変化するかを予測するとともに、CDによる補足機能効果が可能であることが推定すること

が出来た。今後、さらに包接能の高いCD、例えばCDを二個結合したダブルCD誘導体等を用いることにより、より強力な環境ホルモン捕捉機能の開発の可能性が期待できる。

### 3-3 結論

DDT、DDE及びBPAとシクロデキストリン(CD)との相互作用に伴う電子状態と安定化エネルギーの変化を理論的に検討した結果、次のような知見が得られた。

1) DDT、DDE及びBPAのCDによる複合体形成を分子力場計算(MM)により算出したところ、気相中及び水溶液モデル共に、4タイプの包接複合体の分子形態が認められた。BPAの場合は、ほぼCDの第2級水酸基側を上にして片方の1個のベンゼン環が内孔に包接されていることがわかった。しかしDDT及びDDEでは、BPAと同様な複合体以外に第1級水酸基側から1個のベンゼン環が包接されるものや、分子の中央に存在する疎水性大きな塩素原子の存在により中央の塩素原子部分がCDの第1級水酸基側及び第2級水酸基側に包接される複合体も得られた。

2) 最安定化した各シクロデキストリンとDDT、DDE及びBPAの包接作用に伴うエネルギー(Complex形成過程のエネルギー)は、すべてマイナスであり、約22~36kcal/mol減少し、各コンポーネント別のエネルギーでは、DDTとDDEは非結合ファンデルワールス力の効果、BPAは静電エネルギーの効果が大きく表われた。両者間の疎水性相互作用及び水素結合の効果が高まり、包接複合体の安定性が増加することを示している。

3) MOPAC2009を用いた包接複合体の分子軌道計算の結果より生成熱及び全エネルギー変化を比較すると、気相中では包接に伴うエネルギー変化の値はすべてマイナスであり、包接することにより化合物が安定化されることが示された。DDT及びDDEでは $TM\beta CD > DM\beta CD > \beta CD$ 、の順で安定化エネルギーの値が増加したが、BPAでは $TM\beta CD > \beta CD > DM\beta CD$ の順となり異なる結果が得られた。水溶液モデルでの計算では各包接に伴うのエネルギー変化値はマイナスを示し、包接複合体が安定化する結果が得られたが、その値は小さく又各ゲスト及びホスト間の関連性は認められなかった。

### 参考文献

- 1) 環境庁リスク対策検討会監修, “環境ホルモン外因性内分泌攪乱物質問題に関する研究班中間報告書”, 環境新聞社 (1998).
- 2) 日本化学会編, “ダイオキシンと環境ホルモン”, 東京化学同人 (1998).

- 3) 生活環境科学の部屋, <http://www.ecosci.jp/>, “環境ホルモンと疑われている化合物”, (2011/6/21).
- 4) 山本猛嗣, “日本発 環境ホルモン報告”, 日刊工業新聞社, 1998年.
- 5) E. C. Dodds, and W. Lawson, *Nature* **137**.996 (1936).
- 6) E. C. Dodds, and W. Lawson, *Proc. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* **125**.222-232 (1938).
- 7) 伊原靖二, *山口県立大学生活科学部研究報告*, **24**. 1 (1997).
- 8) 伊原靖二, 中野昭夫, *山口県立大学生活科学部研究報告*, **27**. 11-18 (2001).
- 9) 阿部浩, “シクロデキストリンホストの多次元機能の開発に関する理論的実験的研究”, 2002年度山口県立大学大学院修士論文.
- 10) 伊原靖二, 今村主税, *山口県立大学大学院論集*, **3**. 61-70 (2002).
- 11) Conflex manual (コンフレックス株式会社)、東京.
- 12) MOPAC<sup>®</sup> is a registered trademark of Stewart Computational Chemistry (SCC) .
- 13) J. J. P. Stewart, *J. Mol. Mod.*, **13**, 1173-1213 (2007).
- 14) 田伏岩夫・西谷孝子・木村栄一・服部憲治郎・小田嶋和徳・古賀憲司・戸田不二緒, “ホスト-ゲストの化学”, 共立出版 (1979).
- 15) M. L. Bender and M. Komiyama, “Cyclodextrin Chemistry,” Springer-Verlag, New York (1977).
- 16) ) W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**. 344 (1980) .
- 17) L. J. Cline Love, M. L. Grayesky, and J. Novoski, *Anal. Chim. Acta*, **170**. 3 (1985).
- 18) F. Garcia Sanchez, M. Hernandez, and A. Heredia, *Anal. Chim. Acta*, **187**. 147 (1986) .
- 19) H-J. Buschmann, D. Knittel, and E. Schollmeyer, *Melliand Textilber.*, **72**. 1012 (1991).
- 20) E. Junquera, G. Tardaios, and E. Aicart, *Langmuir*, **9**. 1213 (1993).
- 21) K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 1493 (1976).
- 22) R. L. VanEtten et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3242 (1967) . *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3253 (1967).
- 23) G. C. Catena and F. V. Bright, *Anal. Chem.*, **61**, 905-909 (1989).
- 24) 築部浩, “分子認識化学”, 三共出版, 東京 (1997).
- 25) R. J. Clarke, J. H. Coates, and S. F. Lincoln, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. I.*, **82**. 2333 (1986).
- 26) D. Q. Peter and S. Shenkin, F. P. Hollinger, W. C. Still, *J. Phys. Chem. A*, **101**. 3005-3014 (1997).
- 27) S. A. Best, K. M. Merz Jr., and C. H. Reynolds, *J. Phys. Chem. B*, **101**. 10479-10487 (1997).
- 28) A. Cheng, S. A. Best, and K. M. Merz Jr., C. H. Reynolds, *J. Mol. Graph. Mod.*, **18**, 273-282 (2000).
- 29) 伊原靖二, 山口県立大学共通教育機構紀要, **2**. 5-18 (2011).
- 30) A. Klamt and G. Schuurmann, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2*, **1993**. 799.