

# エストラジオール-シクロデキストリン包接化合物の分子構造 ; 多成分混在系の分子構造推定

高橋圭子<sup>\*1</sup> 蕪木和孝<sup>\*2</sup> 成澤俊明<sup>\*3</sup>

Molecular structure of estradiol-cyclodextrin inclusion complexes;  
strategy for estimation of multi inclusion complexes

Keiko Takahashi<sup>\*1</sup> Wako Kaburagi<sup>\*2</sup> Toshiaki Narusawa<sup>\*3</sup>

## Abstract

The optimized structure and the heat of formation of 17 $\beta$  estradiol (E2),  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins (CyD) and their inclusion complexes were calculated using semi-empirical molecular orbital method in order to predict the stability of each inclusion complexes and understand NMR spectra. Six types 1:1 structures (**s1**, **s2**, **s3**, **s4**, **s5** and **s6**) and four types of 1:2 structures, head to tail (**d1** and **d2**), head to head (**d3**) and tail to tail (**d4**) with  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -CyD were configured. Permutation of the heat of formation (HOF) of the inclusion complex among E2 and CyD were determined. In the  $\alpha$ -CyD system, stability permutation were **As2>As6**, **Ad3**, **As1>Ad2>Ad1>>Ad4>>As5**, **As4**, **As3**, in  $\beta$ -CyD system, **Bd4>Bd2**, **Bd1>Bd3**, **Bs6>Bs1,Bs2**, **Bs5>Bs3**, **Bs4** and in  $\gamma$ -CyD system **Gd4>Gd1**, **Gd2>>Gd3>Gs3>Gs6**, **Gs1**, **Gs4**, **Gs2>Gs5**. Owing to the permutations, the cross peaks of NOE in NMR of the CyD complexes were able to be assigned and the inclusion complex structures were determined. The method is useful to estimate the hetero complex systems taking with NMR spectroscopy.

## 1. 緒言

### 1-1 シクロデキストリン

とうもろこしでんぷんより酵素的に産生されるシクロデキストリン (CyD) は D-グルコースが 6~8 個  $\alpha$ -1,4 結合で連なった環状オリゴ糖で、それぞれ  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CyD と呼ばれている。CyD の最大の特徴は中央の疎水性空洞に、大きさに応じた分子を包接するところにある。日本はもとより各国で食品や薬剤への添加が認可されており、化学修飾 CyD も含めて医薬、サプリメント、食品、トイレタリなどに应用されている<sup>1)</sup>。一方、分子ネックレス<sup>2)</sup>に端を発した超分子機能は自己修復性などの様々な分子レベルでの機能制御ゲル<sup>3)</sup>を生み出し、まさに超分子素材として注目され続けている。最近、メチル修飾 CyD の制癌作用<sup>4)</sup>やグルクロニルグリコシル修飾 CyD の家族性アミロイドポリニューロパチの新規治療薬としての有効性<sup>5)</sup>が報告され、さらなる研

究の進展が期待されている。

### 1-2 CyD 包接分子構造の解析

CyD 化学の基本は、分子構造である。これまで、紫外可視吸光 (UV)、蛍光、円偏光二色性 (CD)、核磁気共鳴法 (NMR)、X 線などの分光法や、溶解度法、マイクロカロリメトリなど様々な方法で、包接化合物解析が報告されてきた<sup>6)</sup>。CyD 包接現象は化学平衡に立脚し、1:1 の包接化合物以外にも、1:2、2:2、2:1 など種々の化学量論比が存在する。天然酵素-基質錯体のように 1 種類の結晶解析で全てを解析するわけにはいかない。医薬品の生物学的利用能 (bioavailability) を解析する場合、どのような化学量論比で、どのような分子構造が存在するのかを簡便かつ正確に知る必要がある。

NMR は有機化学分野で日常的に用いられる分析手段の中で最も効果的で用途の広い分析法となった<sup>7)</sup>。発色団が無くとも観測核が存在すれば分子を

<sup>\*1</sup> 東京工芸大学工学部生命環境化学科/ナノ化学科 教授

<sup>\*2</sup> 東京工芸大学大学院工学研究科工業化学専攻 博士前期課程 2 年生

<sup>\*3</sup> 東京工芸大学大学院工学研究科工業化学専攻 客員研究員

2012 年 9 月 18 日 受理

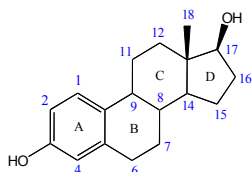


Fig. 1. Structure of 17 $\beta$ -estradiol (E2).

構成する原子レベルでの情報から立体構造と直結する情報まで得ることができる。CyD-ゲスト分子包接化合物の形成は空洞内部のプロトンの化学シフト変化を引き起こす。CyD 空洞内部に存在する H3, H5 のシフト値変化を比較検討してゲスト分子と CyD の相対的位置関係を推測できる。また、未包接ゲスト分子と包接ゲスト分子の化学シフトが異なる場合は定量的包接現象の解析もできる<sup>8)</sup>。直接証拠は核オーバーハウザー効果 (Nuclear Overhauser Effect, NOE) で得られる<sup>9)</sup>。ある核の空間的近傍にある核がラジオ波の照射を受けることによって核のシグナル強度が変化する現象である。核と近傍の核の直接的な磁気的相互作用により空間経路で起こるので、結合経路の相互作用であるスカラーカップリングを必要とせず、スカラーカップリングがあってもなくても NOE は起こる。NOE が観測されるならばそれらの核は 0.4nm 以内の距離にあることになる。2次元 NMR 測定法である NOESY (Nuclear Overhauser Effect correlated Spectroscopy) もしくは ROESY (Rotating frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) と呼ばれるパルスシーケンスを用いた CyD 包接化合物の立体構造推測は日常的なものになってきた<sup>10)</sup>。しかし、化学平衡にある状態を観測するので試料濃度に依存する。NOE が観測されるかどうかは CyD とゲスト分子の平衡会合定数およびその速度に関連する。会合定数が  $10^1$  オーダーであれば NOE 相関がでにくい場合もある。また、包接平衡の運動が NMR の時間オーダーより速い場合は NOE 相関観測できない。この場合は測定温度に依存することになる。複数の化学両論比の包接化合物や包接分子構造が混在する場合はさらに複雑である。NOE 相関は観測できても矛盾なく説明することは非常に難しい。複数の構造を仮定することが必要であるが、妥当な分子構造の仮定は難しい。

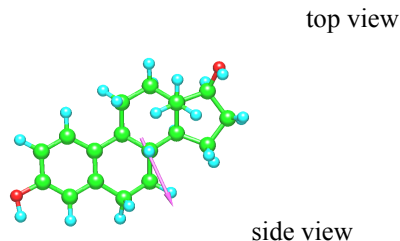


Fig.2. Molecular structure of E2.

### 1-3 分子軌道計算による分子構造推定

精密な分子構造計算は創薬分野などで古くから行われてきた。CyD 化学においても包接構造を可視化し、より理解しやすくするため半経験的分子軌道計算が導入されている。最適化した構造からは双極子モーメントや生成熱(heat of formation:HOF)も算出される。算出された生成熱を比較することにより構造異性体の熱力学的な優先度を求めることも可能である。CyD は水溶液中で疎水性相互作用を主な駆動力として包接がおこる。分子は水溶媒中 (比誘電率: 78.3 at 25 $^{\circ}$ C) に存在するにもかかわらず、空洞内は 1,4-ジオキサンと同等の比誘電率(2.1)であることが知られている。さらに空洞縁に水酸基が存在するため、水分子が存在し、 $\beta$ -CyD 結晶構造では 11H<sub>2</sub>O 結晶水の存在が知られている。これら全てを考慮した分子構造解析計算は現実的ではない。分子量のより大なる分子を扱うペプチド化学や核酸化学分野より、超分子化学分野で分子構造計算解析が汎用されていない理由がここにある。実験化学を前提とした簡便な分子構造推定ができないであろうか。

### 1-4 本研究の目的

本研究では、半経験的分子軌道計算を用いて NMR スペクトルの NOE 結果を矛盾なく説明し、複数存在する CyD-ゲスト包接体分子構造系を予測することを目的とした。

ゲスト分子として、発色団がなく、低溶解性の脂肪族多環炭化水素である 17 $\beta$ -エストラジオール ((8R,9S,13S,14S,17S)-13-methyl-6,7,8,9,11,12,14,15,16

,17-decahydrocyclopenta[a]phenanthrene-3,17-diol : E2, Fig.1)を選択した。E2 は、卵胞ホルモンであり、白色結晶性粉末で1,4-ジオキサンに溶けやすく水にほとんど溶けない。通常、水性懸濁注射剤として使用されている。ステロイド誘導体テストステロンがCyDと1:2包接体形成により可溶化された報告があるが<sup>11)</sup>、E2に関する報告はない。

## 2.計算と測定

### 2-1 計算方法

多種類の大規模分子の分子軌道計算を網羅的に行うため、計算時間が短い半経験的分子軌道計算を実施した。半経験的分子軌道計算プログラムにはWinMOPAC V3.9<sup>12)</sup>に搭載のMOPAC2002<sup>13)</sup>を使用した。分子構造の三次元形状について検討するための描画プログラムにはWinMOPAC V3.9に搭載の可視化機能<sup>12)</sup>を使用した。半経験的分子軌道計算に於けるパラメーター毎の計算値の違いを把握するため、AM1法<sup>14)</sup>およびPM5法<sup>15)</sup>を併用した。計算機はDell社製Workstation PWS670 (3.60GHz CPU, 2.00GB RAM)を使用した。

### 2-2 計算対象の基本構造設定

CyDは $\alpha$ -D-glucoseを $\alpha$ -1,4グリコシド結合でそれぞれの個数を結合させ、分子軌道計算の初期構造とした。E2-CyD包接体はステロイド誘導体とCyD包

接体の既報<sup>11)</sup>に準じて1:1包接体と1:2包接体を仮定した。1:1包接体についてはCyD空洞中央の1,4グリコシド酸素面がE2のA環に近接し、狭い空洞縁(1級水酸基側)に存在しているs1、B環に近接しているs2、ほぼ中央の8位9位面が近接しているs3、同様にそれぞれが広い空洞縁(2級水酸基)に配向しているs4, s5, s6を設定した。1:2包接体については、2級水酸基と1級水酸基が向き合ったhead to tail構造；d1(A環が左1級水酸基側に配向)、d2(D環が左1級水酸基側に配向)、1級水酸基が向きあったhead to head構造；d3, 2級水酸基側が向きあったtail to tail構造；d4、4種の初期構造を設定した。初期構造はE2とCyD空洞の相対的位置で約0.6nmの差異がある。各構造の接頭に、 $\alpha$ -CyD系ではA、 $\beta$ -CyD系ではB、 $\gamma$ -CyD系ではGをつけた。各構造の模式図は生成熟結果の図(Fig.4)下段に示した。

### 2-3 測定

E2は和光純薬(株)製をそのまま用いた。 $\alpha$ -、 $\beta$ -および $\gamma$ -CyDは日本食品化工(株)製を用いた。包接化合物は3.5mg (12.8mmol)のE2を0.75mlのD<sub>2</sub>O (Sigma Aldrich)に懸濁させ、当モルの $\alpha$ -、 $\beta$ -および $\gamma$ -CyD (12.6mg, 14.8mg, 16.9mg)をそれぞれ加えた後、超音波処理を1分行い、不溶物を除去した。

NMRは断りのないかぎり、日本電子製JMN-LA500 (500MHz)を用い、5mm管で測定した。

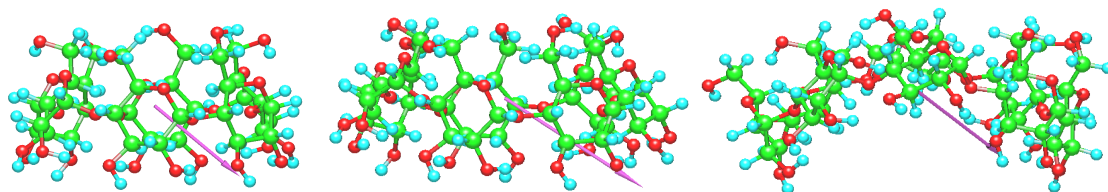


Fig.3. Molecular drawing of  $\alpha$ -CyD (left),  $\beta$ -CyD (middle) and  $\gamma$ -CyD (right).

Table1. Heat of formation of CyDs and  $\alpha$ -D-glucose.

Compound	双極子モーメント/D	HOF/kcal/mol( $\Delta$ HOF%)	
		( $\alpha$ -D-glucose) <sub>n</sub> <sup>a</sup>	
$\alpha$ -D-glucose	2.7	-303.7	
$\alpha$ -CyD	4.6	-1422.9 (+22)	-1822.2
$\beta$ -CyD	6.7	-1662.5 (+22)	-2125.9
$\gamma$ -CyD	6.8	-1895.4 (+22)	-2429.6

a: n= number of glucose group consisting cyclodextrin molecules.

2D-NOESY は E2 (7mg, 25.7mmol) と  $\beta$ -CyD (58.3mg, 51.4mmol) を  $D_2O$  に懸濁させ、NaOD aq. を添加し、30 分攪拌して可溶化させた後、測定した。Scan:134, mixing time:1.0s, X point: 1024. E2 (6.5mg, 23.9mmol) と  $\gamma$ -CyD (45.1mg, 34.8mmol) は同様に処理し、日本電子製 ECA600 (600.17MHz) にて 2D-ROESY 測定をした。Scan:438, mixing time:500ms, X point:4096.

### 3. 結果と考察

#### 3-1. シクロデキストリンおよびエストラジオール単体での計算結果

真空条件下、AM1 で最適化すると、E2 は A 環 B 環がほぼ平面構造をとるが、C 環 D 環が傾き、18 位メチル基が垂直方向をとる。生成熱は -107.6 kcal/mol、双極子モーメントは 3.3 D であった (Fig.2)

同条件で CyD について最適化すると、 $\alpha$ -CyD は生成熱 -1422.9 kcal/mol、双極子モーメントは 4.6 D であった。同様に、 $\beta$ -CyD は生成熱 -1662.5 kcal/mol、双極子モーメント 6.70D、 $\gamma$ -CyD では生成熱 -1895.4 kcal/mol、双極子モーメント 6.78 D であった (Table 1, Fig.3)。 $\alpha$ - および  $\beta$ -CyD はほぼフラットな環構造

が予測されるが、 $\gamma$ -CyD は少し歪んだ構造となることが予測される。水酸基は全て 4 $\rightarrow$ 1 方向に並んでいる。1 $\rightarrow$ 4 方向に並べて最適化すると、生成熱はいずれも高い値となった ( $\alpha$ -CyD ; -1406.5,  $\beta$ -CyD ; -1655.5,  $\gamma$ -CyD; -1877.3 kcal/mol)。CyD の生成熱は構成グルコース数を単純に乗じた生成熱よりも 22~23% 高い値を示している。構成グルコース残基数の増加は、グリコシド結合のフレキシビリティを増加させ、ひいては環構造のフレキシビリティにより生成熱増加分を補填していると考えられる。双極子モーメントは、いずれの場合も 1 級水酸基から 2 級水酸基方向に CyD リング平面に対して斜めに傾いて 4.6, 6.7, 6.7 D であった。この方向はゲスト包接時に CyD により誘起される二色性の符号と合致し、真空中での分子描画の信頼性を示している。CyD 空洞は、単純なドーナツ型ではなく非対称である。さらに 4 種設定した CyD 2 分子集合体は生成熱に差異があり、双極子モーメントからは、同方向である head to tail 構造 (**d1**, **d2**) が有利であると考えられる。

#### 3-2. 包接体の生成熱

$\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CyD それぞれについて 1:1 の 6 種の構造 (**s1**, **s2**, **s3**, **s4**, **s5**, **s6**) と 1:2, head to tail (**d1**, **d2**), had to

Table 2. Comparison among heat of formation and dipole moment values calculated with MOPAC.

		$\alpha$ -CyD		$\beta$ -CyD			$\gamma$ -CyD		
	type	HOF/kcal/mol ( $\Delta$ HOF%)	/D <sup>a</sup>	type	HOF/kcal/mol ( $\Delta$ HOF%)	/D	type	HOF/kcal/mol ( $\Delta$ HOF%)	/D <sup>a</sup>
	E2	-107.6	3.3						
	CyD	-1422.9	4.6		-1662.5	6.7		-1896.4	6.8
	E2 & CyD	-1530.5			-1770.1			-2004.0	
	<b>s1</b>	<b>As1</b> -1532.0(-0.1)	5.5	<b>Bs1</b> -1773.1(-0.2)	7.7	<b>Gs1</b> -1995.1(+0.4)	8.4		
	<b>s2</b>	<b>As2</b> -1533.7(-0.2)	6.2	<b>Bs2</b> -1772.3(-0.1)	4.6	<b>Gs2</b> -1994.1(+0.5)	8.1		
	<b>s3</b>	<b>As3</b> -1502.4(+1.8)	3.4	<b>Bs3</b> -1767.9(+0.1)	4.5	<b>Gs3</b> -1996.5(+0.4)	9.5		
	<b>s4</b>	<b>As4</b> -1506.6(+1.6)	6.2	<b>Bs4</b> -1766.5(+0.2)	2.5	<b>Gs4</b> -1994.2(+0.5)	8.7		
	<b>s5</b>	<b>As5</b> -1507.1(+1.5)	1.4	<b>Bs5</b> -1772.5(-0.1)	4.3	<b>Gs5</b> -1991.1(+0.6)	10.1		
	<b>s6</b>	<b>As6</b> -1532.4(-0.1)	3.2	<b>Bs6</b> -1773.7(-0.2)	5.3	<b>Gs6</b> -1995.3(+0.4)	9.1		
	E2 & (CyD) <sub>2</sub>	-2953.4			-3432.6			-3900.4	
	<b>d1</b>	<b>Ad1</b> -2947.3(+0.2)	3.4	<b>Bd1</b> -3448.0(-0.5)	9.7	<b>Gd1</b> -3897.2( $\approx$ 0)	18.7		
	<b>d2</b>	<b>Ad2</b> -2952.4( $\approx$ 0)	8.0	<b>Bd2</b> -3448.6(-0.5)	10.4	<b>Gd2</b> -3898.0( $\approx$ 0)	14.1		
	<b>d3</b>	<b>Ad3</b> -2956.5(-0.1)	3.6	<b>Bd3</b> -3440.0(-0.2)	5.3	<b>Gd3</b> -3890.6(+0.3)	4.7		
	<b>d4</b>	<b>Ad4</b> -2937.3(+0.6)	4.6	<b>Bd4</b> -3454.8(-0.7)	4.7	<b>Gd4</b> -3910.5(-0.3)	10.5		

a: dipole moment

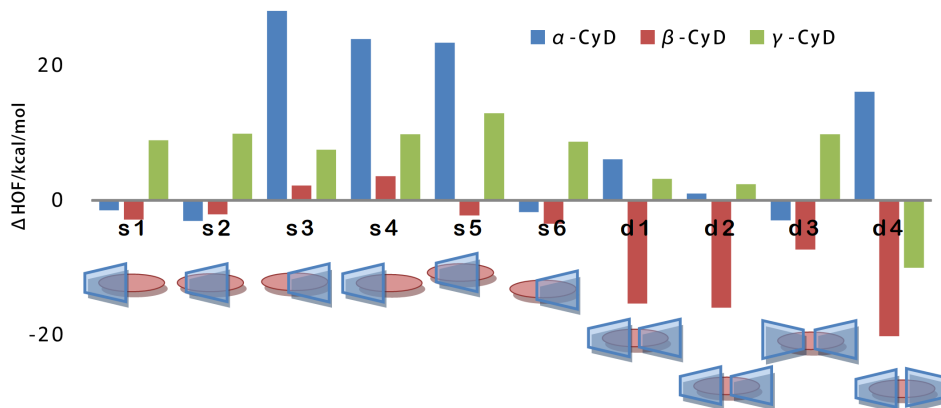


Fig.4. Dependency of HOF on the complex structure after optimization.

head (d3), tail to tail (d4)の4種構造、計30種について真空条件でAM1により最適化した。結果をTable 2に示す。想定しああああた全ての包接化合物のそれぞれの生成熱絶対値から CyD 分子由来の生成熱を減じた値(ΔH/kcal/mol)を Fig.4 に示した。プロットが下方にあるほど包接化合物は安定である。

### 3-2-1. E2-α-CyD 包接化合物

β-, γ-CyD の場合に比べ、ΔH は上方にプロットされ、非包接分子生成熱の単純加算和と比して最大1.8%しか変化がなかった。1%程度の差異もある程度の有意差であるとする、安定性の順位は

As2>As6, Ad3, As1>Ad2>Ad1>>Ad4>>As5, As4, As3と予測される。

### 3-2-2. E2-β-CyD 包接化合物

1%を超える生成熱の差異は算出されなかった。安定性の順位は Bd4>Bd2, Bd1>Bd3, Bs6>Bs1, Bs2, Bs5>Bs3, Bs4 となり、2量体の生成熱はすべての構造において単純加算和より低く、Bd4 が -22.2kcal/mol で-0.6%の値を示した。β-CyD の場合においてもα-CyD と同様、ゲスト分子は CyD 空洞の中心には位置しにくい。双極子モーメントに関してもα-CyD と同様の結果であった。

### 3-2-3. E2-γ-CyD 包接化合物

順位は Gd4>Gd1, Gd2>>Gd3>Gs3>Gs6, Gs1, Gs4, Gs2>Gs5 となり、最も空洞直径が大きいにも関わらず、単純加算和より低い生成熱を示したのは2量体3種のみであった。その割合も最大0.3%であり、1:1包接体の0.4~0.6%より低い値を示した。

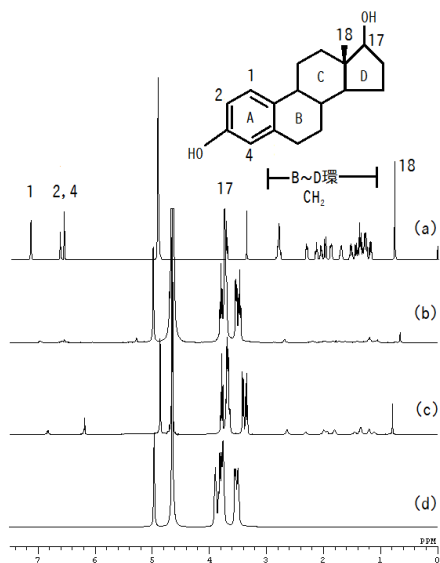


Fig.5. <sup>1</sup>H-NMR spectra of E2 in CD<sub>3</sub>OD (a), E2 with α-CyD (b), β-CyD, (c), γ-CyD in D<sub>2</sub>O, (d).

## 3-3 NMR スペクトル解析への応用

### 3-3-1 <sup>1</sup>H-NMR スペクトル

E2 は難水溶性のため重水中のスペクトルは観測不能であったが、CD<sub>3</sub>OD 中では6~7ppm にA環、3.7ppm に17位CH (H17'), 0.7ppm に18位CH<sub>3</sub> (H18'), 1~3ppm にB, C, D環CH<sub>2</sub>由来のシグナルが観測された。3.5mgのE2を当モルCyDでD<sub>2</sub>O中処理し、未包接E2を除去した<sup>1</sup>H-NMRスペクトルをFig.5に示す。α-CyD存在下ではCyD構成グルコースに由来するH1, H3, H5, H6, H2, H4に帰属されるシグナルしか観測されず、E2がα-CyDに包接された証拠を得ることができなかった。β-CyD存在下では

CyD の H1, H3, H5, H6, H2, H4 に帰属されるシグナルの他に 6~7, 1~3 ppm 付近にシグナルが観測された。CD<sub>3</sub>OD 中の E2 のスペクトルと比較すると、それぞれ E2 由来のシグナルと帰属される。CyD のアノメリック H1 プロトンと CH<sub>3</sub> 由来 H18' の積分比は 7:0.14 であり、β-CyD 1 分子に対し、0.05 分子の E2 が存在している。γ-CyD 存在下でも、CyD 由来のシグナルの他に E2 由来のシグナルが観測され、CyD 由来 H1 と CH<sub>3</sub> 由来 H18' の積分比は 8:0.34 であった。γ-CyD 1 分子に対し 0.11 分子の E2 が存在している。この比は包接化合物の化学量論比を直接反映したものではなく、包接化合物とゲスト未包接の CyD の混合物であり、包接によって可溶化された E2 が重水中に存在していると考えられる。

### 3-3-2 二次元 NOE スペクトル

包接の直接証拠として、1D<sup>1</sup>H-NMR スペクトル測定試料の NOESY スペクトルを測定したが、低濃度のため有意な相関を観測できなかった。そこで、E2 の 3 位フェノール性水酸基を解離させた塩基性条件で、NOESY を測定した。E2-β-CyD 系の NOESY スペクトルを Fig.6 に示す。

E2 の A 環 H1', H2', H4', B 環 H6', H9', C 環 H12', H14', D 環 H15', H16' および H18' と CyD グルコ-

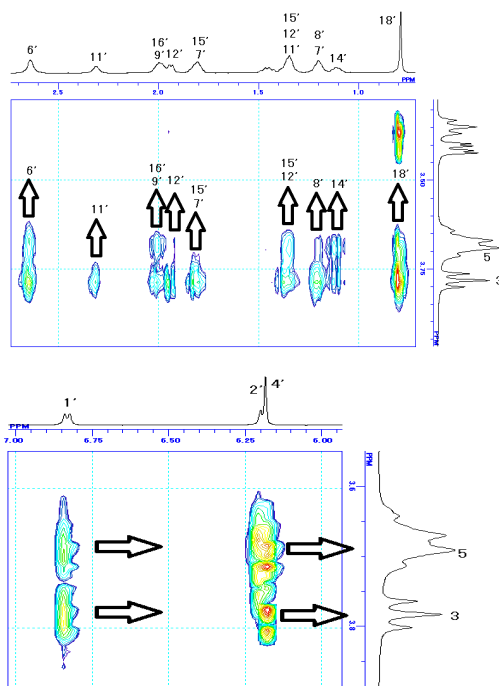


Fig.6. NOESY spectra of E2-β-CyD system in D<sub>2</sub>O/NaOD solution.

ス由来 H3, H5 間に強い相関を示し、B 環 H7' と H8' と CyD の H3 間にも強い相関が、やや弱い相関が

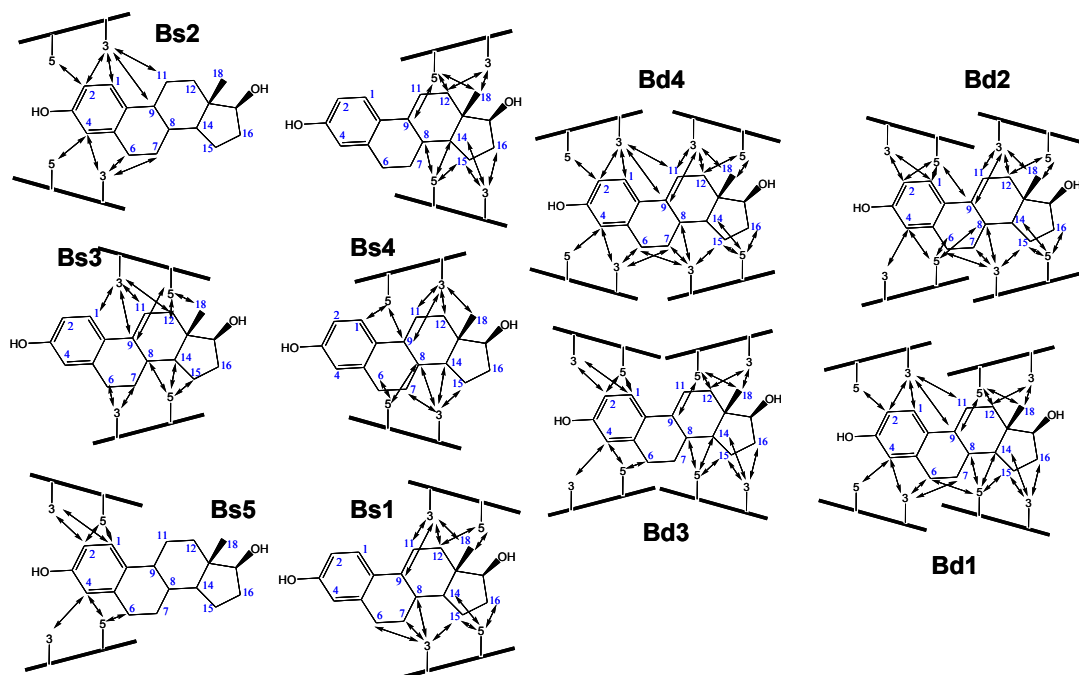


Fig.7. Possible inclusion complex structures of E2-β-CyD speculated only with NOE cross peaks.

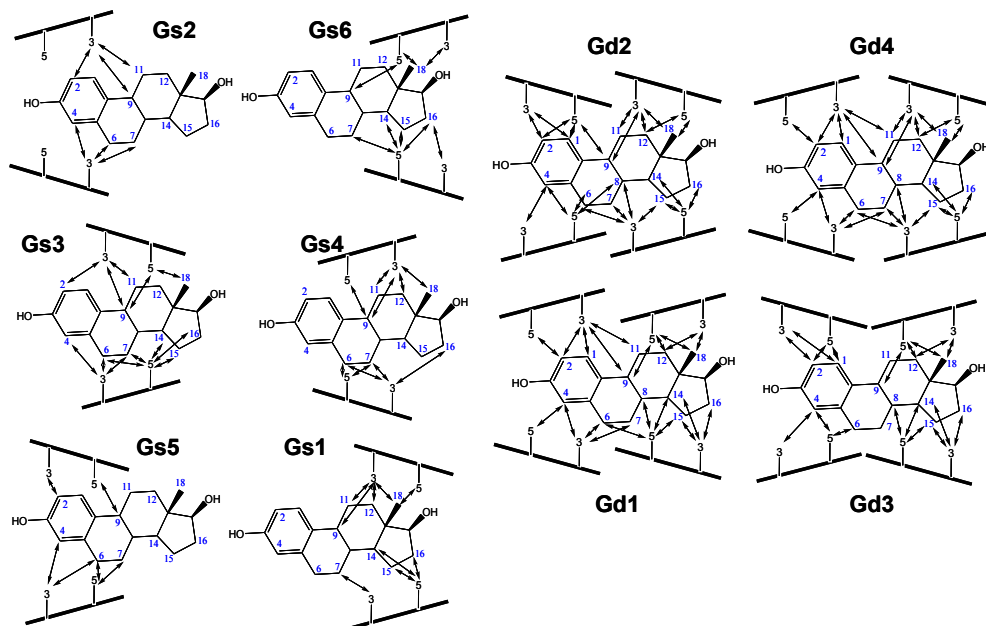


Fig.8. Possible inclusion complex structures E2- $\gamma$ -CyD speculated only with NOE cross peaks.

H8'-H5 間に示された。さらに C 環 H11' と H3 間に強い相関を示した。NOE 相関を全て説明するには複数の構造の存在が必要となる (Fig.7)。

同様に E2- $\gamma$ -CyD 系の NOESY スペクトルを測定した。E2- $\beta$ -CyD 系より相関ピークは局在化しており、CyD の広い縁内側 H3 と強い相関を示したのは A 環 H4', B 環 H7', D 環 H15', H18' であり、弱い相関を示したのは H4', H6', H9', H12', H16' であった。狭い縁内側 H5 と強い相関を示したのは H7', H9', H15', H16' であり、弱い相関は H6', H14, H18' に観測された。これらの相関を全て存在する包接構造も複数の混在系 (Fig.8) となる。

### 3-3-3 包接化合物の推測

NMR の結果を矛盾なく説明できる E2-CyD 包接化合物構造は推定できるのであろうか。生成熱による順位を用いて帰属を試みた。

E2- $\alpha$ -CyD 系は、 $^1\text{H-NMR}$  スペクトルからは包接化合物存在の証拠はない。

E2- $\beta$ -CyD 系 NOESY スペクトルでは 10 種の構造の中で相関の強さから tail to tail 構造 (Bd4) head to tail 構造 (Bd2, Bd1)、head to head 構造 (Bd3)、E2 の A, D 環が CyD の縁から包接した 1:1 構造 (Bs6, Bs1) を想定すると、全ての相関が説明でき、順位どおりである。

E2- $\gamma$ -CyD 系の ROESY スペクトルでは圧倒的に HOF の低い Gd4 で強い相関が帰属され、弱い相関は、Gd1, Gd2, Gd3 を考慮すればよい。E2- $\gamma$ -CyD 系は体 tail to tail 型 1 : 2 包接化合物が多くを占めていることが判明した (Fig.9)。

## 4 結論

E2-CyD 系において NMR より推定した構造を半経験的分子軌道計算により決定した順位を元に、実際の包接化合物の存在推定をした。NOE のみでは優先順位をつけることが難しかったが、生成熱順位を参考にして E2- $\beta$ -CyD 系、E2- $\gamma$ -CyD 系それぞれより焦点をしばった包接化合物の予測をすることができた。今後の実験条件設定や分子設計に有用であると思われる。

CyD は水中疎水性相互作用を主な駆動力として包接が起こり、空洞縁に存在する水酸基由来の水素結合も分子認識に重要な役割を示している。しかしながら、真空中において最適化した結果が、CyD 分子構造解析実験結果の解釈に有用であることが示された。本研究でとりあげた 17 $\beta$ -エストラジオールでは矛盾なく帰属ができたが、もっと多くの水素結合が関与するゲスト分子ではさらなる計算方法の改善が必要となると思われる。薬学、食品分野など

応用を念頭に置き、複雑系での分子構造決定が必要な超分子化学においては、有効なコンピュータによる研究戦略構築は必須である。超分子分野、糖化学分野での分子描画による研究戦略の一例となれば幸甚である。

## 謝辞

本研究に着手するにあたり、貴重な指針をいただきました、(財)野口研究所研究員 山ノ井孝 博士、

小田慶喜 博士に心より感謝いたします。また本計算は文部科学省学術フロンティア推進事業(平成13年度~平成17年度)により発足した東京工芸大学大学院工学研究科ナノ科学研究センターの設備および協力で行われました。ナノ科学研究センターの設立にご尽力いただいた方々、および引き続き維持・運営にご助力いただいている方々全てに深く感謝いたします。

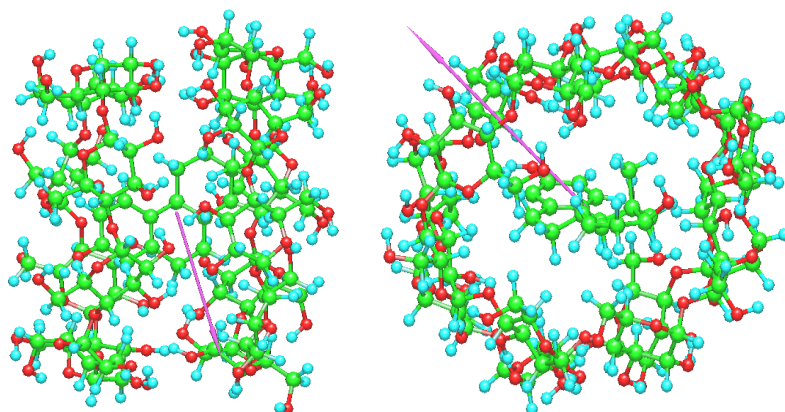


Fig.9. Gd4 type inclusion complex among 2  $\gamma$ -CyDs and E2.

## 参考文献

- 1) ナノマテリアルシクロデキストリン, 日本シクロデキストリン学会 編, 米田出版 **2005**.
- 2) 原田明, 有機合成協会誌, **2004**, *63*, 464-470.
- 3) A. Harada, R. Kobayashi, Y. Takashima, A. Hashidzume, H. Yamaguchi, *Nat. Chem.*, **2011**, *33* (1), 34-37.
- 4) R. Onodera, K. Motoyama, H. Arima, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2011** *70*, 321-326.
- 5) S. Tavornvipas, F. Hirayama, S. Takada, H. Arima, K. Uekama, *J. Pharm. Sci.*, **2006**, *95*, 2722-2729.
- 6) M. L. Bender, M. Komiyama, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer-Verlag, New York, **1978**.
- 7) J. Ø. Duus, C. H. Gotfredsen, K. Bock, *Chem.Rev.*, **2000**, *100*, 4589-4614.
- 8) 森本嵩世, 東京工芸大学工学研究科修士論文, **2011**.
- 9) D. Neuhaus, N. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Spectral and Conformational Analysis*, Verlag Chemie, New York, **1989**.
- 10) H. -J. Schneider, F. Hacker, V. Rüdiger, H. Ikeda, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1755-1785.
- 11) S. T. Oswald, M. B. J. Hoeven, T. A. Gadosy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8990-8998.
- 12) WinMOPAC V3.9, Fujitsu Ltd, Tokyo, Japan, **2004**.
- 13) J. J. P. Stewart, MOPAC2002 1.5, Fujitsu Ltd, Tokyo, Japan, **2003**.
- 14) M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3902-3909.
- 15) J. J. P. Stewart, MOPAC2002 1.0 Fujitsu Ltd, Tokyo, Japan, **2001**.