

PCDD 類の電子構造とその生物活性との関係について

—単純 Hückel 分子軌道法を用いた予備的考察—

大和田秀一・阪口聖恵・酒田和彦・加藤 勲

Relationships between the Electronic Structure and Biological Activity of PCDDs. A Preliminary Consideration Using the Hückel Molecular Orbital Method

Syuichi OHWADA, Masae SAKAGUCHI, Kazuhiko SAKATA
and Isao KATO

(June, 1993)

緒 言

PCDD (polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin) とは、dibenzo-*p*-dioxin (以下 DBPD と略記) 骨格に塩素が 1~8 個置換した環状有機塩素化合物の総称である (Fig. 1)。DBPD には 8 個の塩素置換可能な箇所があるので、置換塩素の数や位置が異なる同族体及び異性体を 75 種類考えることができる。一般に PCDD 類は高い発癌性、催奇形性、体重増加抑制作用、胸腺萎縮作用、肝臓薬物代謝酵素誘導作用などを示すが、塩素の位置と数によってその毒性は大きく変化する¹³⁾。例えば、雄モルモットの 1 回経口投与時における 2, 3, 7-TriCDD の半数致死量は、29,444 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であるのに対して、2, 3, 7, 8-TetraCDD ではわずか 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ である⁴⁾。このように 2, 3, 7, 8-TetraCDD の毒性は特に高く、毒物「ダイオキシン」と呼ばれている。

さらに種々の異性体や同族体について調べてみると、塩素が 2, 3, 7, 8 位により多く置換すると毒性が強くなることが経験的にわかっている。このことから、2, 3, 7, 8 位がすべて塩素置換されたときの $10 \text{ \AA} \times 3 \text{ \AA}$ の長方形の形に近いものほど毒性が強いのではないかとし、分子の立体的な形から生物活性の違いを説明できると考える研究者も多い^{3, 8, 9)}。さらに、分子の形状ばかりでなく、分極率や静電的な相互作用を考慮して、毒性と構造の間関係の求めようとした報告もある^{6, 16)}。

一方、多核芳香族炭化水素とそれらの持つ発癌性との関係については、1939 年に Schmidt¹⁴⁾ がメゾ位置の π 電子密度と発癌性との相関を指摘して以来、分子の電子構造に基づいて発癌の機構を解明しようとする試みが積み重ねられて来た。例えば、Pullman らによるいわゆる「K 領域」理論^{10, 11)}、福井らによるフロンティア電子理論の立場からの「主発癌団、副発癌団」の考え方⁷⁾ など、枚挙にいとまがない。

PCDD 類の毒性発現のメカニズムとしてはレセプターが介在する機構が考えられているが (Fig. 2)、この aryl hydrocarbon (Ah) レセプターと強く結合するリガンド (すなわち PCDD) ほど、高い毒性を発現する傾向がある¹³⁾。そして、一般には前述のようにリガンドの立体的形状や静電ポテンシャル等が Ah レセプターに対する結合能力に影響していると考えられており、発癌研究で見られたような量子化学的な立場から分子構造と生物活性との間の相関を取り扱った研究はまだ報告されていない。

リガンド上に広がる π 電子がレセプターとの結合に深く関わっていることは十分に考えられることである。そこで、 π 電子のみを扱う単純 Hückel 法を用いて 14 種類の PCDD 類の分子軌道を計算し、それらの電子構造と生物活性 (Ah レセプターに対する結合能) との関係について予備的な考察を行った。

* 酪農学園大学教養科化学研究室

Department of General Education (Chemistry), Rakuno Gakuen University, Ebetsu, Hokkaido 069, Japan.

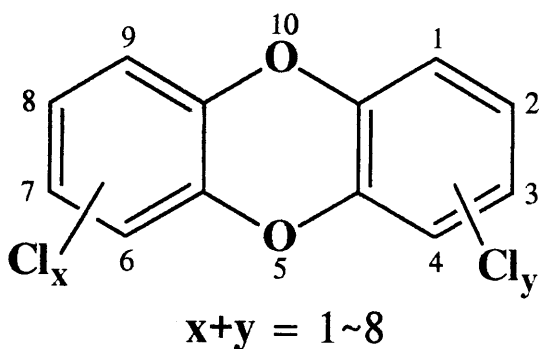


Fig. 1. Structures of the polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs).

方 法

1) 計算方法

ヘテロ原子のパラメーターとしては、Streitwieser の提出した値¹⁵⁾を用い、クーロン積分 (α)、共鳴積分 (β) の値には、それぞれ $\alpha = -7.06$ eV, $\beta = -2.49$ eV を用いた。成書⁵⁾を参考にして、N₈₈-日本語 BASIC (86) (MS-DOS 版) バージョン 6.1 を使用してプログラミングを行った。プログラムの作製作業や目的分子の計算は、数値演算コプロセッサを装着した日本電気 PC-9801 ES で行った。

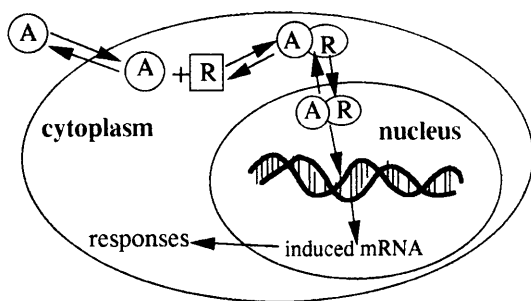
2) 反応性指数

目的分子の分子軌道を計算するとともに、芳香環上の原子 r に対する反応性指数として、局在化エネルギー L_r 、超非局在化度 S_r 、フロンティア電子密度 $f_r^{1,2)$ も各原子について計算した。

局在化エネルギーは、基質と反応試薬の間で活性錯合体が生成したときに失われる π 電子エネルギーを見積もる反応性指数である。したがって局在化エネルギーの小さい位置ほど反応を受け易いことになる。遷移状態では超共役効果による安定化も働くが、超非局在化度とフロンティア電子密度は、その安定化を評価する反応性指数である。したがって超非局在化度とフロンティア電子密度の大きい位置ほど置換が容易であることになる。また、これらの反応性指数は反応する相手が求電子試薬か求核試薬かラジカル試薬であるかによって異なるので、それぞれに対する値を計算した。

3) 生物活性の指標

生物活性を評価する値としては、ラット肝細胞の細胞質 Ah レセプターに対する各 PCDD の pEC₅₀ 値¹²⁾ を使用した (Table 1)。pEC₅₀ は 50% 有効濃度 (EC₅₀ 値) の対数を取り符号を逆転させたものである。pEC₅₀ 値が既



- Ⓐ : PCDDs and related halogenated aromatics
- Ⓡ : Ah receptor
- ⒶⓇ : activated complex

Fig. 2. Model for the mechanism of action of PCDDs.

Table 1. Receptor binding avidities of the PCDDs for the at hepatic cytosol Ah receptor

Congeners	EC ₅₀ /M	pEC ₅₀
1-MonoCDD	1.0×10 ⁻⁴ #	4.00
2,8-DiCDD	3.2×10 ⁻⁶	5.49
2,3,7-TriCDD	7.1×10 ⁻⁸	7.15
2,3,6-TriCDD	2.2×10 ⁻⁷	6.66
1,2,4-TriCDD	1.3×10 ⁻⁵	4.89
2,3,7,8-TetraCDD	1.0×10 ⁻⁸	8.00
1,2,7,8-TetraCDD	1.6×10 ⁻⁷	6.80
1,3,7,8-TetraCDD	7.9×10 ⁻⁷	6.10
1,2,3,4-TetraCDD	1.3×10 ⁻⁶	5.89
1,2,3,7,8-PentaCDD	7.9×10 ⁻⁸	7.10
1,2,4,7,8-PentaCDD	1.1×10 ⁻⁶	5.96
1,2,3,4,7-PentaCDD	6.4×10 ⁻⁶	5.19
1,2,3,4,7,8-HexaCDD	2.8×10 ⁻⁷	6.55
OctaCDD	1.0×10 ⁻⁵ #	5.00

More than this value.

知である PCDD を検討する対象とした。

結果と考察

1) 最高被占分子軌道 (HOMO) とレセプター結合能との相関

まず、3つの TriCDD, 4つの TetraCDD, 3つの PentaCDD について計算を行った。そして、各異性体間で分子軌道のエネルギーと pEC₅₀ の値の間に何らかの関係がないか検討した。その結果、3置換体、4置換

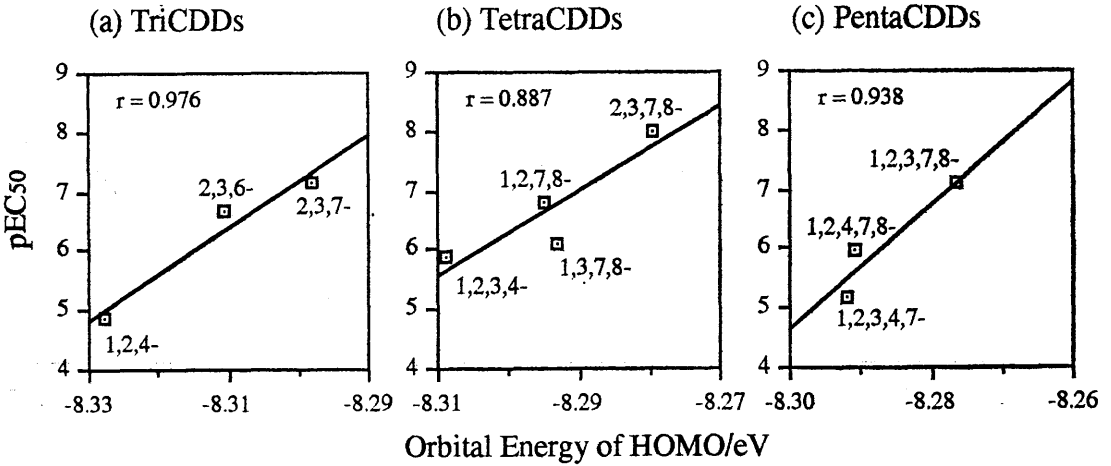


Fig. 3. Plots of the pEC₅₀ values vs. orbital energies of HOMOs for (a) TriCDDs, (b) TetraCDDs and (c) PentaCDDs.

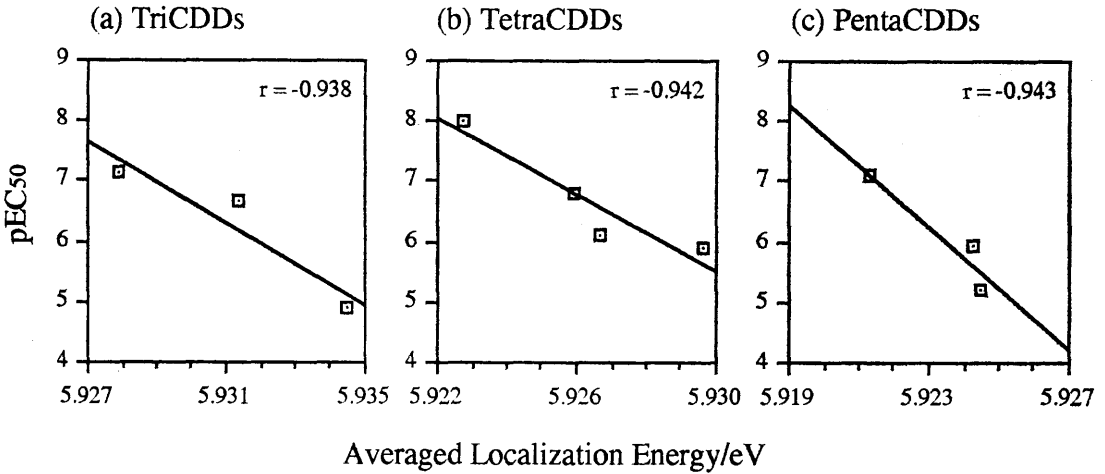


Fig. 4. Plots of the pEC₅₀ values vs. the averaged localization energies among 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 and 9 positions for (a) TriCDDs, (b) TetraCDDs and (c) PentaCDDs.

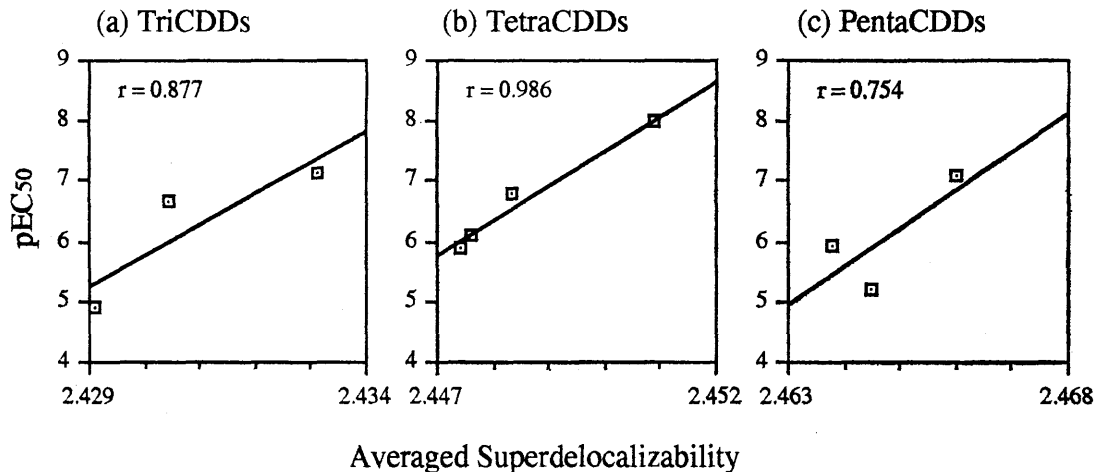


Fig. 5. Plots of the pEC₅₀ values vs. the averaged superdelocalizabilities among 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 and 9 positions for (a) TriCDDs, (b) TetraCDDs and (c) PentaCDDs.

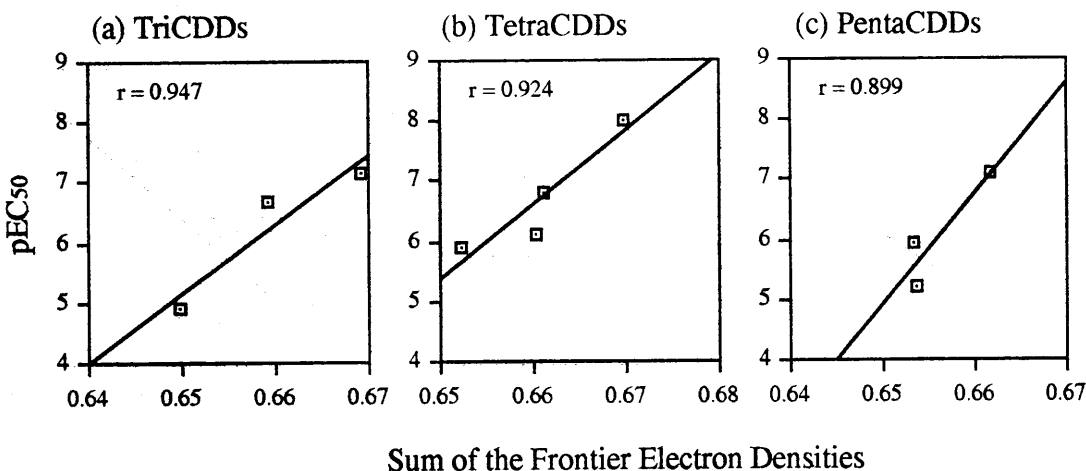


Fig. 6. Plots of the pEC₅₀ values vs. the sum of the frontier electron densities over 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 and 9 positions for (a) TriCDDs, (b) TetraCDDs and (c) PentaCDDs.

体, 5置換体の3つの場合とも最高被占分子軌道 (highest-occupied molecular orbital, HOMO) のエネルギーの高いものほど活性が高くなるという傾向がみられた (Fig. 3)。この HOMO のエネルギーと活性との間の相関は, Ah レセプターのリガンドに対する作用が求電子的である可能性を示唆している。そこで次に各異性体について求電子試薬に対する反応性指数と pEC₅₀ 値の関係を検討することとした。

2) 求電子試薬に対する反応性指数とレセプター結合能との相関

反応性指数を芳香環上の特定の位置同士で比較してしまうと任意性のある結果になりかねないので, 局在化エネルギー, 超非局在化度については求電子置換反応が起こり得る位置, すなわち 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 位の平均を, フロンティア電子密度については同様の位置の和を考えた。

3置換, 4置換, 5置換の3つの場合とも局在化エネルギーの平均が小さいものほど活性が高くなる傾向を示している (Fig. 4)。

超非局在化度について検討してみると, 5置換体では超非局在化度の平均と pEC₅₀ 値との間に明確な相関はみられないが (Fig. 5(c)), 3置換体, 4置換体では超非局在化度の平均が大きい異性体ほど高い活性を持っている (Fig. 5(a) 及び Fig. 5(b))。

フロンティア電子密度では, 5置換体については明確な相関がみられないが (Fig. 6(c)), 3置換体, 4置換体についてはフロンティア電子密度の和の大きい異性体ほど活性が高くなる傾向にあることがわかる (Fig. 6(a) 及

び Fig. 6(b))。

3) 塩素置換数の異なる PCDD 同族体のレセプター結合能とフロンティア超非局在化度との相関

塩素置換数が等しい異性体間では, HOMO のエネルギー, 局在化エネルギー, 超非局在化度, フロンティア電子密度と Ah レセプター結合能との間に (いくつかの例外はあるにしても) 相関があることがわかった。しかし, 置換数の異なる同族体を同時に比較しても (フロンティア電子密度を除いて) このような相関は得られない (Figs. 7~10)。

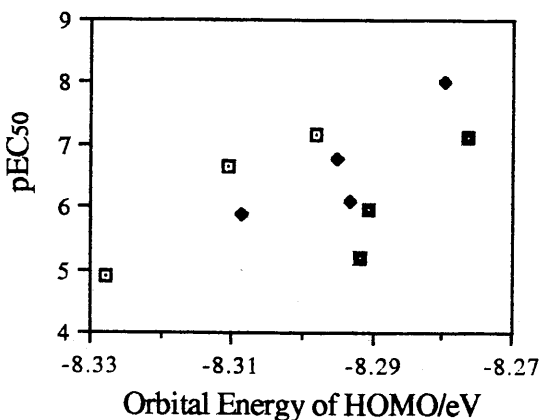


Fig. 7. A plot of the pEC₅₀ values vs. orbital energies of HOMOs. Three classes of the congeners are plotted on the same plane.

TriCDDs: □, TetraCDDs: ◆, PentaCDDs: ■.

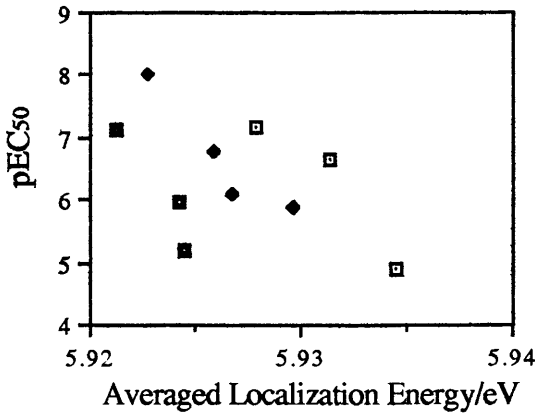


Fig. 8. A plot of the pEC₅₀ values vs. the averaged localization energies. Three classes of the congeners are plotted on the same plane.

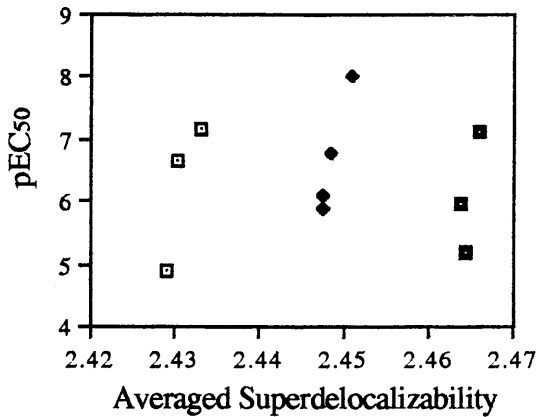


Fig. 9. A plot of the pEC₅₀ values vs. the averaged superdelocalizabilities. Three classes of the congeners are plotted on the same plane.

このように置換数の異なる同族体同士の比較は、分子式が同一である異性体同士を比較する場合と状況が全く異なる。例えば、HOMO は一般的に塩素置換数が多くなるほど高くなる傾向がある。このような場合に、HOMO の軌道エネルギーやフロンティア電子密度だけを取り上げて検討してみても適確な結論を得ることは期待できない。超非局在化度は、分子軌道のエネルギーと電子密度を同時に扱った量であるが、大まかな値は置換数で決まっておらず (Fig. 9)、置換数の異なる分子同士を比較するのに用いることはできない。

しかし、求電子試薬に対する超非局在化度は全占有軌道のエネルギーと電子密度を考慮した量である。一方、

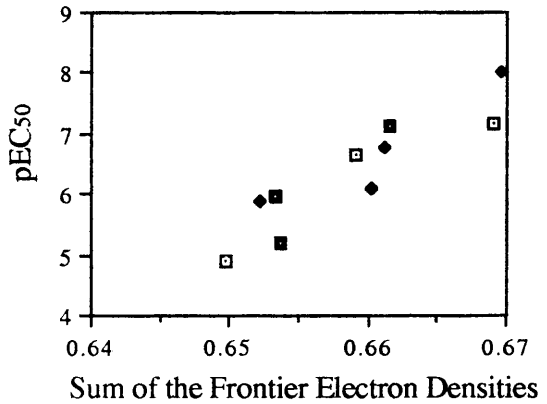


Fig. 10. A plot of the pEC₅₀ values vs. the sum of the frontier electron densities. Three classes of the congeners are plotted on the same plane.

HOMO のエネルギーと求電子試薬に対するフロンティア電子密度 (HOMO の電子密度) が各異性体毎に活性と相関することから、数多くある分子軌道の中でも HOMO がレセプターとの結合に重要な役割を担っていると考えることができる。したがって、超非局在化度の中のフロンティア軌道の寄与だけを取り出したフロンティア超非局在化度が、活性を予測するのに良い反応性指数になると期待できる。求電子試薬に対するフロンティア超非局在化度の定義を次式に示す⁷⁾。

$$S_r^* = \frac{f_r}{\lambda} \cdot (-\beta) \quad (1)$$

ここで、 λ は HOMO のエネルギーを $\alpha + \lambda\beta$ と表したときの値である。

そこで、ここまで扱ってきた 3 置換体、4 置換体、5 置換体に、EC₅₀ 値の報告されている 1 置換体、2 置換体、6 置換体、8 置換体 (それぞれ 1 分子) についての計算結果を加えて、PCDD 類全体についてフロンティア超非局在化度と pEC₅₀ 値との関係を検討した。

フロンティア超非局在化度も超非局在化度と同様に、1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 位の平均を考えたところ、フロンティア超非局在化度の平均と pEC₅₀ 値との間に明らかな相関が存在していることがわかった (Fig. 11)。

この結果より任意の PCDD を考えたとき、その分子のフロンティア超非局在化度を求めさえすれば、その PCDD のおおよその pEC₅₀ 値を得ることができるものと期待できる。

一方、HOMO のエネルギーとフロンティア電子密度の 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 位の総和を各 PCDD について

Table 2. A relationship between the numbers of two kinds of chlorine substitution and the orbital energy of HOMO expressed by λ

Congeners	Number of substitution		Orbital energy of HOMO (λ)	
	2, 3, 7, 8 positions	1, 4, 6, 9 positions	Actual	Estimated [#]
1-MonoCDD	0	1	0.5179	0.5184
2, 8-DiCDD	2	0	0.5048	0.5047
2, 3, 7-TriCDD	2	1	0.5022	0.5034
2, 3, 6-TriCDD	3	0	0.4972	0.4972
1, 2, 4-TriCDD	1	2	0.5092	0.5096
2, 3, 7, 8-TetraCDD	4	0	0.4898	0.4897
1, 2, 7, 8-TetraCDD	3	1	0.4960	0.4959
1, 3, 7, 8-TetraCDD	3	1	0.4953	0.4959
1, 2, 3, 4-TetraCDD	2	2	0.5015	0.5021
1, 2, 3, 7, 8-PentaCDD	4	1	0.4885	0.4884
1, 2, 4, 7, 8-PentaCDD	3	2	0.4943	0.4946
1, 2, 3, 4, 7-PentaCDD	3	2	0.4947	0.4946
1, 2, 3, 4, 7, 8-HexaCDD	4	2	0.4874	0.4871
OctaCDD	4	4	0.4849	0.4845

[#] Based on the following assumption: decreasing by 0.0075 per substitution on 2, 3, 7, 8 positions and by 0.0013 per substitution on 1, 4, 6, 9 positions from 0.5197 (the value of DBPD).

Table 3. A relationship between the numbers of two kinds of chlorine substitution and the sum of the frontier electron densities over 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 positions

Congeners	Number of substitution		Sum of the frontier electron densities	
	2, 3, 7, 8 positions	1, 4, 6, 9 positions	Actual	Estimated [#]
1-MonoCDD	0	1	0.6551	0.6564
2, 8-DiCDD	2	0	0.6682	0.6678
2, 3, 7-TriCDD	2	1	0.6592	0.6598
2, 3, 6-TriCDD	3	0	0.6691	0.6695
1, 2, 4-TriCDD	1	2	0.6497	0.6501
2, 3, 7, 8-TetraCDD	4	0	0.6696	0.6712
1, 2, 7, 8-TetraCDD	3	1	0.6611	0.6615
1, 3, 7, 8-TetraCDD	3	1	0.6603	0.6615
1, 2, 3, 4-TetraCDD	2	2	0.6522	0.6518
1, 2, 3, 7, 8-PentaCDD	4	1	0.6616	0.6632
1, 2, 4, 7, 8-PentaCDD	3	2	0.6533	0.6535
1, 2, 3, 4, 7-PentaCDD	3	2	0.6537	0.6535
1, 2, 3, 4, 7, 8-HexaCDD	4	2	0.6544	0.6552
OctaCDD	4	4	0.6396	0.6392

[#] Based on the following assumption: increasing by 0.0017 per substitution on 2, 3, 7, 8 positions and decreasing by 0.0080 per substitution on 1, 4, 6, 9 positions from 0.6644 (the value of DBPD).

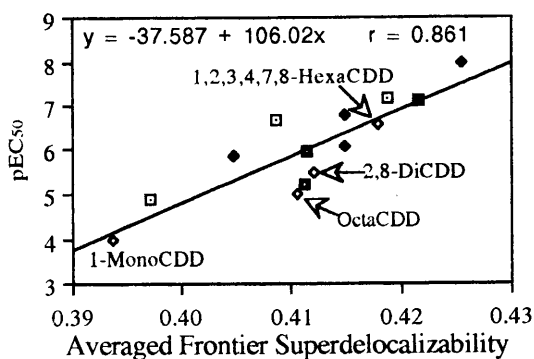


Fig. 11. A plot of the pEC_{50} values vs. the averaged frontier superdelocalizabilities among 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 and 9 positions. 14 congeners or isomers are plotted on the same plane.

TriCDDs: □. TetraCDDs: ◆. PentaCDDs: ■. other PCDDs: ◇.

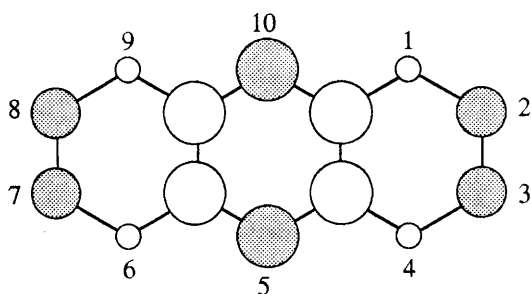


Fig. 12. The highest-occupied molecular orbital of dibenzo-*p*-dioxin. Each circle represents the π orbitals of each atom. The size of circles corresponds to the contribution of each π orbital to HOMO.

比較・検討したところ、この2つの量は2種類の塩素置換数ではほぼ決まることがわかった。

すなわち HOMO のエネルギーを $\alpha + \lambda\beta$ の形で表すとき、2, 3, 7, 8 位への塩素置換は 1 置換当たり λ を約 0.0075 減少させ、1, 4, 6, 9 位への塩素置換はおよそ 0.0013 減少させる (軌道エネルギーを高くする) のである (Table 2)。そして、フロンティア電子密度の総和に対しては、2, 3, 7, 8 位への塩素置換は 1 置換当たりおよそ 0.0017 増やす効果があり、1, 4, 6, 9 位への置換は約 0.0080 減少させる効果がある (Table 3)。したがって、DBPD の HOMO のエネルギー ($\lambda = 0.5197$) とフロンティア電子密度の総和 (0.6644) を基準にすると、フロンティア超非局在化度の 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 位の平均 S'_r は、

$$S'_r = \frac{1}{8} \sum_r \frac{f_r}{\lambda} (-\beta) \\ = \frac{(0.6644 + 0.0017A - 0.0080B) \times (1/8) \times 2.49}{(0.5197 - 0.0075A - 0.0013B)} \quad (2)$$

と表すことができる。ここで A は 2, 3, 7, 8 位への置換数、B は 1, 4, 6, 9 位への置換数である。これを Fig. 11 で求めた回帰直線

$$Y = -37.587 + 106.02 X \quad (3)$$

に代入すると

$$pEC_{50} \doteq -37.59 + 32.00 \\ \times \frac{0.6644 + 0.0017A - 0.0080B}{0.5197 - 0.0075A - 0.0013B} \quad (4)$$

という式が導かれる。

DBPD の 1, 4, 6, 9 位が塩素置換された場合と 2, 3, 7, 8 位が塩素置換された場合とで、何故 HOMO のエネルギーを高くする効果と芳香環内のフロンティア電子密度を増やす効果が異なるのかは、DBPD の HOMO の分布を考慮すると理解できる (Fig. 12)。芳香環に対する塩素置換には HOMO を高くする効果と環内のフロンティア電子密度を増加させる効果があるが、元の芳香環で HOMO の電子密度の大きい位置 (2, 3, 7, 8 位) が置換されるとその効果は大きく働くが、電子密度の小さい位置 (1, 4, 6, 9 位) が置換されても有効に働かないものと考えられる。

結 論

これまでにも、PCDD 類の Ah レセプターに対する結合能力や生物活性の違いを、個々の PCDD の立体的形状や静電ポテンシャルなどから解釈しようとするアプローチはあった。それに対して本研究では、PCDD 類の分子構造とレセプター結合能との関係を、電子構造の面から解明しようとしたのであるが、その結果 PCDD 類の HOMO が重要な役割を果たしていることが明らかになった。そして、フロンティア超非局在化度が PCDD 類全般でレセプター結合能と相関する有効な反応性指数であり、2, 3, 7, 8 位への塩素の置換は HOMO のエネルギーを大きく上昇させ、かつ環内のフロンティア電子密度を増大させる効果のあることが明らかになった。さらにそのことから、2種類の塩素置換数と pEC_{50} 値を直接結び付ける式を導き出すことができた。この関係式は、その毒性がまだ未知であるような PCDD 同族体の毒性をあらかじめ評価する上で有用であると思われる。また、塩素置換の果たす化学的役割が明らかになったことは、今後の PCDD 類の生物活性に対する分子レ

ベルでの研究に糸口を与えることになると考えられる。

要 約

Ah レセプターに対する EC₅₀ 値が既知である 14 種類の PCDD について単純 Hückel 分子軌道計算を行った。その結果、フロンティア超非局在化度の 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 位についての平均が、PCDD 類全般でレセプター結合能と相関する反応性指数であることがわかった。このことから、Ah レセプターと PCDD の結合には PCDD の HOMO が重要な役割を果たしており、2, 3, 7, 8 位への塩素置換は 1, 4, 6, 9 位への置換よりも効果的に HOMO を上昇させ、なおかつ環内のフロンティア電子密度の和を増加させる効果があることが明らかになった。さらそのことから、2 種類の塩素置換数と pEC₅₀ 値を直接結び付ける式を導き出すことができた。

文 献

- 1) Fukui, K., T. Yonezawa and C. Nagata, 1954: Theory of substitution in conjugated molecules. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **27**: 423-427.
- 2) Fukui, K., T. Yonezawa and C. Nagata, 1957: MO-theoretical approach to the mechanism of charge transfer in the process of aromatic substitutions. *J. Chem. Phys.*, **27**: 1247-1259.
- 3) Gillner, M., J. Bergman, C. Cambillau, B. Fernstörn and J.-A. Gustafsson, 1985: Interactions of indoles with specific binding sites for 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rat liver. *Mol. Pharmacol.*, **28**: 357-363.
- 4) 榎本 隆, 宮田秀明, 1983: ポリ塩化ジオキシン, ポリ塩化ジベンゾフランの毒性および分析法. *環境技術*, **12**: 779-788.
- 5) 菊池 修, 1979: 分子軌道法. pp. 23-92, 講談社, 東京.
- 6) McKinney, J. D., T. Darden, M. A. Lyerly and L. G. Pederson, 1985: PCB and related compound binding to the Ah receptor(s). Theoretical model based on molecular parameters and molecular mechanics. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **4**: 166-172.
- 7) Nagata, C., K. Fukui, T. Yonezawa and Y. Tagashira, 1955: Electronic structure and carcinogenic activity of aromatic compounds. *Cancer Res.*, **15**: 233-239.
- 8) Poland, A., W. F. Greenlee and A. S. Kende, 1979: Studies on the mechanism of action the chlorinated dibenzo-*p*-dioxins and related compounds. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **320**: 214-230.
- 9) Poland, A. and J. C. Knutson, 1982: 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **22**: 517-554.
- 10) Pullman, A. and B. Pullman, 1955: Electronic structure and carcinogenic activity of aromatic molecules. *New developments. Adv. Cancer Res.*, **3**: 117-169.
- 11) Pullman, B., 1979: Recent developments on the mechanism of chemical carcinogenesis by aromatic hydrocarbons. *Int. J. Quantum Chem.*, **16**: 669-689.
- 12) Safe, S. H., 1986: Comparative toxicology and mechanism of action of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **26**: 371-399.
- 13) Safe, S., 1990: Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **21**: 51-88.
- 14) Schmidt, O., 1939: Die Charakterisierung der einfachen und Krebs erzeugenden aromatischen Kohlenwasserstoffe durch die Dichteverteilung bestimmter Valenzelektronen (*B*-Elektronen). *Z. Physik. Chem.*, **B 42**: 83-110.
- 15) Streitwieser Jr., A., 1961: *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*. pp. 191, John Wiley & Sons, New York.
- 16) Waller, C. L. and J. D. McKinney, 1992: Comparative molecular field analysis of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls. *J. Med. Chem.*, **35**: 3660-3666.

Summary

Hückel molecular orbital calculations were performed for 14 kinds of PCDDs whose EC₅₀ values for the rat Ah receptor have been known. It was found that the frontier superdelocalizability for the electrophile, averaged among the 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 and 9

positions, could be the reaction index which was related to the receptor-binding avidity for all of the PCDDs. From this result, it became clear that highest-occupied molecular orbital (HOMO) of each PCDD played an important role in the binding between the Ah receptor and the PCDD. It was also revealed that chlorine substitution at the 2, 3, 7 and 8 positions heightened HOMO more efficiently than substitution at the 1, 4, 6 and 9 positions did, and also resulted in an increase in the sum of the frontier-electron densities over the aromatic ring. Furthermore, an equation that connects directly numbers of two kinds of chlorine substitutions with pEC_{50} values could be derived.