生理活性物質研究とコンピュータ

高山千代蔵*

膨大な文献を丹念にあさり、試行錯誤の多い合成を何回となく繰り返す。天然物化学の研究で求められたのは、頭脳（インスピレーション）とともにパースペクションであった。一昔前の科学者の流した汗の一部は、今やコンピュータで置き換えられつつある。サイバネティクスの父 ウィーナー博士の言葉をもじって言えば「コンピュータの発達によって得られるのは、科学者の人間性の回復」でなければなるまい。

近年、自然科学の領域において、コンピュータの果たしている役割は実に大きい。農薬や医薬をはじめとする生理活性物質に関する研究においても、新規な構造をもった薬物の創製（ドラッグデザイン）や、その合成経路の探索などの効率化をはかり、実り多い成果を得るために、コンピュータの有効利用が一つの重要な鍵になってきている。研究者の間にも、最近、コンピュータ支援の研究に対する関心が高まり、また強い期待感が持たれている。この傾向の背景として、コンピュータのハードウェアおよびソフトウェアの目ざましい進歩により、適用範囲が拡大し、また高度な利用が可能になってきたことなどが挙げられる。

本稿では、生理活性物質研究の領域におけるコンピュータのさまざまな応用面の中から、化学の立場より、化合物情報管理、有機化合物の構造決定、ドラッグデザインおよび合成反応設計の分野を取り上げ、これらの分野でコンピュータがどのように利用され、研究が進められているかについて述べてみる。

化合物情報の検索および管理

生理活性物質研究において、化合物に関する情報を有効に活用することが重要であることは言うまでもない。最近では、この情報検索および管理にコンピュータが広く使われるようになってきた。

コンピュータによる情報検索の代表的なものとして、外部の大きなデータベースを対象にしたオンライン情報検索が挙げられる。ここでデータベースとは、コンピュータによる取り扱いが可能なように蓄積された、大量のデータの集合のことである。

オンラインによる化合物情報検索において、利用頻度の高いものに Chemical Abstracts Service (CAS) の CA File および Registry File がある。前者は、CAS により刊行されている抄録誌 *Chemical Abstracts* (CA) の中で、1967 年以降採録された全文献の内容がデータベース化されたものであり、含まれる化学物質数は 600 万を超える。また、後者は 1965 年以降 CA に索引された 650 万を超える化学物質の構造に関するデータベースである。これらはいずれも、CAS ONLINE と呼ばれる CAS のオンライン情報サービスにより利用することができる。CAS ONLINE の特徴の一つは、化学構造式あるいは部分構造式を端末から入力し、ある特定の化学物質の検索や部分構造検索が行なえることである。部分構造検索により、ある骨格や官能基などを部分構造として持つ一連の化合物類を探し出すことができる。構造式を入力する場合、文字端末でも行なえるが、図形処理ができるグラフィック端末があればより簡単である。

化合物に関する数値データをオンライン検索できるシステムとして、アメリカの EPA（環境保護局）と NIH（国立衛生研究所）が共同開発した

* Chiyoza TAKAYAMA, 住友化学工業(株)宝塚総合研究所

図 1 ACACS 用グラフィック端末

手前の平板がタブレット、右手に持っているのがスタイラスと呼ばれる。これらとキーボードを使って構造式を描画することができる。

CIS (Chemical Information System) が有名であり、わが国からも利用することができる。CIS には、環境、毒性、機器分析データなどの各種データベースが含まれている。そして、これらのデータベースは、SANSS (Structure And Nomenclature Search System) と呼ばれる辞書的役割を果たすデータベースを通して、化学構造式、化合物名などにより検索される。また、グラフィック端末があれば、IR や質量スペクトルのチャートを表示させることができる。

外部で作成されたデータベースを検索する方法としては、上述のオンライン検索の他に、利用者からの依頼により情報サービス機関が検索を行なうオフライン検索と、データベースが収録された磁気テープを購入し利用者側のコンピュータで検索する方法がある。

新規な農薬や医薬の開発を目ざす化学会社や製薬会社では、毎年、数多くの化合物が合成され、生物試験にかけられる。これらの化合物に関する情報や外部から収集した情報などを管理するために、コンピュータが不可欠なものになってきた。この情報管理を行なうためのシステムとしてアメリカの MDL 社 (Molecular Design Limited) の MACCS (Molecular ACCESS System) や住友化学と日本電気のコンピュータケミストリーの統合システム ACACS (Advanced Computer Aided Chemistry System) を構成する CABIN (Chemical And Biological INFORMATION system)

図 2 CABIN の一画面

などがある。MACCS, CABIN いずれにおいても、グラフィック端末を用いて構造式を直接画面に描画し、データベースへの化学構造の蓄積および検索が行なえる (図 1, 図 2 参照)。グラフィック端末を用いる方法により、情報管理を専門業務としない社内の一般研究者にとっても、容易に化学構造検索が行なえる。

有機化合物の構造決定

生理活性物質など有機化合物の構造決定には、NMR, IR, 質量スペクトルなどのデータが広く用いられる。このようなスペクトルデータに基づく構造決定作業も、コンピュータを利用して進めることができる。それには、大別して二通りの方法がある。一つは、被検化合物のスペクトルを解析して、その中に含まれる部分構造を推定し、それらを組み合わせて全体の構造を推定する方法であり、もう一つは、構造既知化合物のスペクトルのデータベースを検索し、被検スペクトルとの照合により、構造の同定や推定を行なう方法 (ファイル検索法) である。

前者の方法によるシステムとして、佐々木らの CHEMICS (Combined Handling of Elucidation Methods for Interpretable Chemical Structures) および Stanford 大学の一派の GENOA (structure GENeration with Overlapping Atoms) が著名である。CHEMICS の場合、コンピュータへの入力データは、分子式, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR, IR の各スペクトルデータである。また、使用者が予め未知試料について持っている部

分構造情報も入力することができる。この入力
は、推定構造式の数を減らすのに有効である。な
お、CHEMICS は前述の CIS システムに登録さ
れており、また GENOA は MDL 社より販売さ
れている。

ファイル検索法によるシステムとしては、工業
技術院化学技術研究所の SDBS (Spectral Data
Bank System) や佐々木らの SPIRES (SPectral
Information REtrieval System) などがある。ま
た、各種スペクトルデータベースを含んでいる
CIS も本目的に利用できる。SDBS の場合、 ^1H -
NMR, ^{13}C -NMR, IR, 質量スペクトルなどのデ
ータベースを含み、複合検索が可能である。な
お、ファイル検索法システムにおいて、データベ
ースが質、量ともに充実していることが重要であ
ることは言うまでもない。

CHEMICS, GENOA のようなシステムとファ
イル検索法によるシステムを有機的に結びつけて
うまく併用すれば、より効率的に構造決定を行な
えるものと期待される。この意味から、CHE-
MICS にファイル検索法を結びつけた CHEM-
ICS-F に興味が持たれる。

ドラッグデザイン

優れた生理活性を有する農薬あるいは医薬の創
製を目ざすドラッグデザインの過程は、(1) あ
る特徴の生理活性を示す母核基準化合物 (lead 化
合物) のデザイン (lead generation あるいは lead
identification) と、(2) lead 化合物の構造修飾
による最適化 (lead optimization) という2段階
に分けられる。最近では、このドラッグデザイン
の研究にコンピュータが積極的にとり入れられる
ようになってきた。そこでは、各種の統計解析、
立体配座解析、分子の三次元構造表示など、さま
ざまな場面でコンピュータが利用される。

コンピュータ支援のドラッグデザインにおいて
最も広く利用されているのが、各種の定量的構造
活性相関 (QSAR : Quantitative Structure-Activ-
ity Relationships) の手法である。化合物の化学
構造と生理活性との間の関係を解析する QSAR
には、(1) 化学構造と生理活性の特徴 (あるいは

種類) との関係の解析と、(2) 一定の特徴の活性
を示す化合物群における化学構造と生理活性の大
きさとの関係の解析という二つの側面があり、そ
れぞれ、lead generation および lead optimiza-
tion と密接に関係する。相関解析にあたり、化学
構造がパラメータ (記述子とも呼ばれる) により
数値表現される。これには、分子全体あるいは置
換基の疎水性あるいは電子吸引性など物理化学的
性質を表わし連続的に変化するものと、ある特定
の原子、部分構造の有無あるいは数を表わすもの
などがある。一方、生理活性はその特徴および大
きさにより表わされる。そのうち、活性の大きさは
 LD_{50} や I_{50} の逆数の対数のような連続変量あ
るいは等級 (−, ±, +, ++ など) で表現され
る。構造および活性の表現形式により、各種の手
法が使われられる。

実用化の域に達したと考えられる lead opti-
mization へつながる QSAR の手法として、
Hansch-藤田法、Free-Wilson 法、ロジスティッ
ク回帰法、森口による適応最小二乗法、高橋らに
よる ORMUCS 法 (ORdered Multicategorical
Classification using Simplex optimization tech-
niques) などが挙げられる。また、lead gene-
ration への応用が期待されるものとして、Wold
による SIMCA 法 (Statistical Isolinear Multi-
ple Component Analysis)、学習機械法、前出のロ
ジスティック回帰法以下の3手法など、各種のパ
ターン認識と呼ばれる手法が挙げられる。なお、
これらの手法の中で、Hansch-藤田法が最も実用
性が高いと評価されている。事実、この手法を用
いてドラッグデザインに成功した実例が、これま
でにいくつも報告されている。たとえば、わが国
では、水田用除草剤 bromobutide (S-47) や抗菌
剤 norfloxacin (AM-715) などのデザインが挙げ
られる。

Hansch-藤田法においては、分子内のある特定
位置の置換基を種々変化させることにより、系統

的に構造修飾したある化合物系列の生理活性の大きさの変化が、種々の物理化学的性質の変化の関数として、たとえば式(1)のような形で表わされる。

$$\log 1/C = -a(\log P)^2 + b \log P + \rho\sigma + \delta E_s + \gamma I + \text{constant} \quad (1)$$

式(1)において、 C はある一定の大きさの活性を与えるのに要求される薬物量(たとえば LD_{50})である。 $\log P$ は1-オクタノール/水系の分配係数の対数値であり、分子全体の疎水性を表わす。また、 σ 、 E_s は、それぞれ置換基の電子吸引性、立体的かさ高さを表わす、Hammett および Taft の定数(パラメータ)である。 $-a(\log P)^2$ 項($a > 0$)は、投与部位から作用点までの薬物の輸送の段階に関係し、疎水性に最適値が存在することを表現する。 I はダミーパラメータで、ある特定の置換基あるいは部分構造が存在する時1、存在しない時0という値をとる。生理活性や化合物系列の種類に応じて、種々のパラメータがいろいろな組み合わせにより用いられる。

式(1)に代表される相関式の各項の係数および定数項は、コンピュータを用いた最小二乗法に基づく重回帰分析により決定され、その有意性がt-検定、F-検定により判定される。相関解析にあたり、まず、使用する各種のパラメータを集めなければならない。この作業を進める上で、Hansch らにより作成され、The Log P Database と名付けられたデータベースが有用である。このデータベースには、1984年現在、5,000以上の化合物についての $\log P$ の実測値(1-オクタノール/水系以外の値も含む)と2,800以上の置換基についての種々の疎水的、電子的、立体的なパラメータなどが収録されている。

パターン認識の手法により、活性の等級や種類の分類(クラス分類)が取り扱われる。そこでは、基本的に、分類の対象となるある化合物群に

図3 二次元パターン空間における化合物の分布
○: クラス1, ×: クラス2, △: クラス未知

属する各化合物が、分類に有意な化学構造を表わす記述子により、式(2)のようにベクトル(パターンベクトル)として表現される。

$$\mathbf{x}_i = (x_{i1}, x_{i2}, x_{i3}, \dots, x_{id}) \quad (2)$$

式(2)の場合、化合物*i*が*d*個の記述子で表わされている。言い換えると、その化合物は、各記述子を座標軸とする*d*次元空間(パターン空間あるいは記述子空間)の一点とみなすことができる。たとえば、拮抗薬と作動薬のように2クラスからなる化合物群が2個の記述子でベクトル表現されたとすると、各化合物は2次元パターン空間において、2クラスに分かれて存在することになる(図3)。このパターン空間にクラス未知の化合物を与えることにより、その化合物がいずれのクラスに属するかを決めることができる。

薬物が生理活性を発現する場合、疎水性や電子的性質などとともに、分子の三次元構造が重要な関わりを持っている。これは、鍵と鍵穴の関係でたとえられるように、薬物と対応する受容体(receptor, 酵素なども含む)上の作用部位の三次元構造の間の相補性を意味する。生理活性発現における、薬物分子および受容体の三次元構造の意義を把握することができれば、lead generation に向かって大きく前進できるものと期待される。また、それは lead optimization に対しても重要な知見となる。最近では、このような観点からドラッグデザイン研究を進めるために、コンピュータグラフィックス技術(コンピュータを用いて各種の図形処理を行なう技術)が、その進歩を反映して、積極的に活用されるようになってきた。

生理活性発現にとって重要な分子の三次元構造

を求める有力な方法の一つとして、X線結晶解析がある。この方法により、低分子は言うまでもなく、受容体となる酵素など高分子の三次元構造も求めることができる。しかし、実際にX線結晶解析を行なう場合、結晶化の段階も含め、三次元構造を手に入れるまでには、かなりの期間を必要とする。この意味において、これまでに得られている解析結果は貴重であり、有効に利用することがドラッグデザイン研究にとって重要である。このような目的に適う結晶構造解析結果のデータベースとして、Cambridge 結晶データベースと Brookhaven タンパク質データバンクが有名である。前者は、Cambridge 大学結晶学データセンターで作成されており、有機化合物、有機金属化合物および金属錯体に関する世界中のデータが取り扱われている。一方、後者のデータベースは、アメリカの Brookhaven 国立研究所で収録、配布されている各種酵素や核酸などの結晶に関するものである。

X線結晶解析の他に、分子の安定な三次元構造を求める方法として、分子力場法 (molecular mechanics) や分子軌道法による立体配座解析の手法がある。この計算による方法に従えば、たとえ結晶が手に入らなくても、また未合成の化合物についても、エネルギー的に安定な三次元構造を推定することができる。合成する前に、その分子の三次元構造を推定できるということは、ドラッグデザインの立場から非常に重要なことである。ここで、分子力場法とは、分子に機械的モデル (構成原子と結合がそれぞれ球とバネとして考えられる) を当てはめ、古典力学ポテンシャル関数を用いて立体エネルギーと三次元構造を求める方法である。分子力場法によれば、立体配座解析を迅速に進めることができる。しかし、現在よく用いられている分子力場法プログラムには、計算に必要な適切なポテンシャル関数パラメータが不足しているため、炭化水素以外の分子にはあまり広く適用することができない。一方、構造最適化の機能を持っている分子軌道法のプログラムを利用すれば、種々の分子の立体配座解析を精度よく行なうことができる。しかし、分子力場法計算に比

べ、計算時間がかかり過ぎるという欠点を持っている。計算の対象となる分子の構造および目的に応じて、分子力場法、分子軌道法の各種プログラムを使い分ける必要がある。なお、分子力場法や分子軌道法の優れたプログラムは、Indiana 大学の QCPE (Quantum Chemistry Program Exchange) と呼ばれる機関にいくつも登録されており、安価に入手することができる。

生理活性の発現につながる薬物と受容体の相互作用は、生体という複雑な場で起こる。したがって、結晶状態あるいは真空条件下における薬物および受容体の三次元構造を、そのまま実際の相互作用の系に適用することはできないのではないかという議論がある。しかし、一方では、X線結晶解析や真空条件下での立体配座解析の結果が、化学構造と生理活性の間の関係を検討する上で、重要な手掛りを与えたという多くの報告がある。結局、X線結晶解析結果などになんらかの重要な情報が含まれているのは事実であり、これをドラッグデザイン研究にいかに関活用するかが問題である。

分子の三次元構造を表現するために、これまでには各種の分子模型が一般に利用されてきた。しかし、最近では、従来の分子模型に加えて、それが持っていないさまざまな機能を備えたコンピュータグラフィックスが盛んに用いられるようになってきた。そこでは、X線結晶解析や立体配座解析などにより得られた分子の三次元構造が、グラフィック画面上に、結合骨格だけを表わす skelton, 原子と結合をそれぞれ球と棒で表わす ball and stick, van der Waals 半径を用いて原子を表わす space filling, 分子の表面を点で表わす dot surface などさまざまなパターンのモデルで表示される (図 4)。そして、分子全体の回転 (視点の変更)、任意の結合軸のまわりの部分回転、平行移動、拡大、縮小などの操作が行なわれる。また、従来の分子模型では不可能な図形の重ね合わせの機能を用いて、複数分子間での三次元構造の差違の検討も容易に行なうことができる。さらに、カラー表示機能があれば、分子毎にあるいは原子種、置換基や部分構造の種類などに応じて色を変える

図 4 コンピュータグラフィックスを用いた分子の三次元構造の表示例

X線結晶解析結果を基に描かれたピレスロイド系殺虫剤 fenvalerate (図 2 参照) の光学異性体 esfenvalerate の ball and stick モデル (a) と space filling モデル (b)。

(a) は立体対図と呼ばれ、左右の図をそれぞれ、左と右の目で別々に見るようにすれば、立体感が出てくる。なお、普通は立体眼鏡と呼ばれる眼鏡が使用される。

(b) は、ある光源からの光を追跡し、その反射も考慮した形で図形を表示する光線追跡法 (ray tracing) と呼ばれる技術による。

ことができる。薬物と受容体が相互作用する時、単に三次元的な形だけでなく、疎水の性質や静電的性質なども重要な役割を果たす。このような性質を表現するために、カラー表示機能が巧みに利用される。たとえば、分子の疎水的および親水的部分がそれぞれ、赤色、水色で表示される。

このように、コンピュータグラフィックスを用いて分子の三次元構造をさまざまなパターンで表示し、いろいろな操作、検討を行なう分子モデリングが、ドラッグデザインの強力な手法になってきている。そして、アメリカを中心にわが国でも、分子モデリングが行なえるコンピュータシステムが数多く開発されている。たとえば、Merk 社の MMMS (Merk Molecular Modeling System)、Du Pont 社の TRIBBLE、TRIPOS 社の TRIGRAPH、Langridge らの MIDAS、

住友化学と日本電気の ACACS (前出)、武田薬品の MODEST (MOlecular DEsigning System of Takeda) などがある。

ある薬物とその受容体の三次元構造がともに明らかにされている場合、それらの間の相互作用をグラフィック画面上で検討し、その結果を基に活性化化合物の予測が行なわれる。一方、大抵の場合、受容体の構造は未知である。このような場合には、同一受容体をターゲットにすると推定される複数個の活性化化合物および不活性化化合物の三次元構造から、その受容体の作用部位付近の立体構造を予測する試み (receptor mapping) も行なわれている。

コンピュータグラフィックスを用いることにより、まず視覚を通して研究者のアイデアが刺激される。さらに、薬物間およびそれらと受容体との間の三次元構造の類似性、相補性などを数値で定量的に表現できれば、QSAR 解析のパラメータとして利用することができる。また、QSAR 解析の結果を、グラフィック画面上に表示された薬物、受容体およびそれらの複合体の三次元構造情報と結びつけて検討し、相関式に含まれる各パラメータ項の意義を明らかにしようとする試みがある。このように、コンピュータグラフィックス技術を QSAR 解析と有機的に結びつけることにより、よりの確にドラッグデザインを進めることができるものと期待される。

合成反応情報検索および合成経路設計

ドラッグデザインなどに基づいてある化合物を合成しようとする時、研究者は一般に、自分の経験、知識および文献調査の結果などを活用して合成計画を立てるであろう。このような研究活動を補助し、さらにはよりよい成果を得るために、コンピュータの利用が考えられる。そして、その利用の対象分野としては、合成反応情報検索と合成経路設計などが挙げられる。

合成反応情報を検索するためのデータベースシステムとして、イギリスの Derwent 社の CRDS (Chemical Reactions Documentation Service) や MDL 社の REACCS (Reaction Access

図 5 合成経路設計における合成樹

System) などがある。CRDS には、合成反応の有名な二次資料である Theilheimer の “Synthetic Methods of Organic Chemistry” (一般に、Theilheimer と呼ばれる) と Derwent 社の抄録誌 *Journal of Synthetic Methods* に記載された反応データ全部が収録されており、磁気テープ購入あるいはオンライン検索により利用することができる。なお、CRDS では、出発物および生成物の化学構造が Ring Code と呼ばれる独特のコードで記述されており、使いこなすためには、このコード体系を修得する必要がある。REACCS は、利用者側がデータベースの作成および検索を実行するための反応情報管理システムであり、グラフィック端末を用いて構造式の入出力が行なえる。なお、現在 MDL 社により Organic Syntheses に記載された多数の反応データが REACCS に収録されている。また、Theilheimer から約35,000件の反応データを登載する作業が進められている。

コンピュータ支援による合成経路設計とは、目標となる化合物を合成するための一つ手前の化合物(前駆体)の候補をコンピュータにより探り出し、次にそれを目標化合物とみなして、その前駆体を探り出すという操作を繰り返し、入手が容易な化合物に結びつけようとするものである。言い換えると、図5に示すような、目標化合物を頂点とする合成樹(synthesis tree)と呼ばれる tree 構造をコンピュータを用いて築き上げることである。このような操作は、合成操作とは逆向きであり、逆合成(antithesis あるいは retrosynthesis)と呼ばれる。

コンピュータにより前駆体を見つけ出す方法と

して、既知の合成反応例を分類整理したデータベースに基づく経験指向型と、合成反応を行列で表現し、数学的な考え方で取り扱う論理指向型とがある。

経験指向型システムとしては、1969年 Corey グループが開発した OCSS (Organic Chemical Simulation of Synthesis) が最初のものである。OCSS は後に発展して LHASA (Logic and Heuristics Applied to Synthetic Analysis) と呼ばれるシステムとなり、さらに LHASA の共同研究者である Wipke が立体化学を重視した SECS (Simulation and Evaluation of Chemical Synthesis) を開発した。経験指向型システムでは、反応データベースがいかに充実しているかが非常に重要である。この種のデータベースの中で、ヨーロッパの企業連合体(Bayer, Hoechst など、巨大化学・医薬会社7社で組織)がSECSを改良して開発した CASP (Computer Assisted Synthesis Planning) と呼ばれるシステムにおけるものが最も充実しているとみられている。論理指向型システムはあまり多くないが、その中で Ugi と Gasteiger の EROS (Elaboration of Reactions for Organic Syntheses) が有名である。

*

以上、生理活性物質研究の領域におけるコンピュータの利用について、いくつかの適用分野をとり上げ、述べてきた。それらの他にも、コンピュータは、さまざまな分野で広く利用されている。そして、今後、本領域の研究者の間にますます普及し、その適用範囲も広がるものと思われる。しかしながら、コンピュータは、あくまでも研究者を補助する道具にすぎない。この道具を有用なものとし、研究を発展させるためには、研究者がこれをいかに使いこなすかが重要であろう。

文 献

- 1) 日本化学会編: “情報化学”, 化学総説 No.18, 学会出版センター, 1978.
- 2) “化学におけるコンピュータの活躍”, 現代化学, No.119, 10 (1981).

- 3) 'コンピューターによる分子・反応デザイン', 化学と工業, 35, 1 (1982).
- 4) 有機合成化学協会: "有機合成とコンピュータ (R & D レポート No.39)", シーエムシー, 1983.
- 5) 'コンピュータと有機合成', 有合成, 42, 694 (1984).
- 6) '計算 "器" 化学——フラスコにかえて計算機を', 化学と工業, 38, 247 (1985).
- 7) R. E. Maizell (飯塚 健, 山崎 昶訳): "化学情報へのアクセス", 学会出版センター, 1983.
- 8) D. H. Smith (ed.): "Computer-Assisted Structure Elucidation", ACS Symposium Ser. 54, Am. Chem. Soc., Washington, D. C., 1977.
- 9) 構造活性相関懇話会編: "薬物の構造活性相関", 化学の領域増刊 122 号, 1979.
- 10) 構造活性相関懇話会編: "薬物の構造活性相関 [II]", 化学の領域増刊 136 号, 1982.
- 11) E. C. Olson & R. E. Christoffersen (eds.): "Computer-Assisted Drug Design", ACS Symposium Ser. 112, Am. Chem. Soc., Washington, D. C., 1979.
- 12) G. Jolles & K. R. H. Wooldridge (eds.): "Drug Design: Fact or Fantasy?", Academic Press, London, 1984.
- 13) 佐々木慎一, 阿部英次, 高橋由雅, 高山千代蔵, 宮下芳勝: "化学者のためのパターン認識序説", 東京化学同人, 1984.
- 14) W. T. Wipke & W. J. Howe (eds.): "Computer-Assisted Organic Synthesis", ACS Symposium Ser. 61, Am. Chem. Soc., Washington, D. C., 1977.

新刊のお知らせ

“有機合成反応をいかに制御するか”

化学総説 No. 47

日本化学会／中井 武他編

B 5 判／190 頁／3,500 円

I. 反応による制御

1. 典型金属反応剤……………山本 尚
2. 超カチオンおよび超アニオンの有機反応
……………村田静昭, 野依良治
3. 金属エノラートの化学……………桑嶋 功
4. 選択的還元……………松本 毅
5. 選択的酸化……………大嶋幸一郎
6. 有機金属錯体……………山本隆一
7. 金属クラスター……………洪 邦夫, 山崎博史
8. リン・硫黄試剤……………大饗 茂

3. ラジカル反応……………永井洋一郎, 松本英之
4. 光反応……………金子主税
5. ヘテロ環生成反応……………岡崎廉治
6. 電解合成反応……………鳥居 滋

III. 反応メディアによる制御

1. 溶媒と合成反応……………近藤泰彦
2. 相間移動触媒反応による有機合成反応の制御
……………岡原光男
3. ホスト・ゲスト相互作用
……………塩谷光彦, 古賀憲司
4. 無機固体を用いる不均一系有機合成反応
……………安藤喬志, 市原潤子, 花房昭静
5. 酵素モデル……………田伏岩夫

II. 反応形式による制御

1. Synthetic Control ……向山光昭, 奈良坂紘一
2. シグマトロピー転位による立体化学制御
……………中井 武