

ベンツ[c]アクリジン類及び ベンゾ[a]フェノチアジン類のトポロジカル 共鳴エネルギーと発癌性あるいは 抗腫瘍性との関係

Relationship between Topological Resonance Energy of
Benz[c]acridines and Benzo[a]phenothiazines and their
Carcinogenic or Antitumor Activities

栗原 照夫*
Teruo Kurihara

1. 序にかえて

ここ 4~5 年我々はベンツ[c]アクリジン類, 多環状芳香族化合物の発がん性及びベンゾ[a]フェノチアジン類の抗腫瘍性と共鳴エネルギーとの関係を主に Anticancer Research (International journal of Cancer Research and Treatment) 誌に発表している¹⁻⁹⁾。これらの研究の契機とこれからの展望と限界をこの小論で述べ, 読者貴兄らのご批判とご教示を頂ければ幸いに存じます。

以前, 我々は特異な 7 員環構造を有するトロポロン, トロポロンのようなトロポノイド類の安定性と芳香族性を明かにする為に, 静岡大学相原惇一教授の提出した Topological Resonance Energy (TRE) 理論を適用し, これらトロポノイド類が芳香族性を持つことを報告してきた^{10,11)}。また, Gimarc の Topological Charge Stabilization 則 (TCS rule) をシクロヘプタ[e][1,4]ベンゾオキサジンとその N-, S-類似体の安定性及びそれらの反応により得られる多環状化合物の生成機構に適用した¹²⁾。この二つの理論の応用としてピラジン系化合物^{13,14)}, アザアズレン系化合物の安定性及び芳香環に由来する環電流効果と NMR ケミカルシフトとの関係を発表してきた¹⁵⁾。これらの研究を行っていた時, 本橋教授 (明治薬科大) - J. Molnar 教授 (ハンガリー, Albert Szent-Gyorgyi Medical University) グループからベンツ[c]アクリジン類及びベンゾ[a]フェノチアジン類のヒュケル分子軌道法による π -電子密度計算を依頼され, 依頼された π -電子密度以外に試みに TRE で共鳴エネルギーを計算したところ, 発がん性と共鳴エネルギーとの間に何らかの相関があるように思われた。また, 量子化学入門 (三訂版, 米沢貞次郎他,

* 城西大学理学部

化学同人) の p.846 ページに “しかし, bay 領域理論にも多くの問題点のあることは忘れてはならない。たとえば, 非発がん性の 1,2-ベンズナフタセンの bay 領域の ΔE_{deloc} は 0.846 であり, これは強発がん性のベンツピレンの値より大きい。また, 強い発がん性をもつ 1,2,5,6-ジベンズアントラセン, それに発がん性のない 1,2,3,4-ジベンズアントラセンの ΔE_{deloc} の値がほとんど同程度で差がみられないことも, bay 領域理論の問題点の一つとされている”。この記述部分がキノリン N-オキシド類の発がん性と π -電子密度の関係を発表して以来¹⁶⁾, 頭の隅にあった。何か例外の無い統一的な尺度が考えられないかどうか, また, 4 年次生の卒業研究テーマとなりうると考えて研究を開始した。

1.1 多環芳香族化合物の発がん性と K-領域理論および Bay 領域理論

1961 年に出版されたルイ・ド・ブロイ編の波動力学および分子生物学 (白水社) の訳者今泉正博士はあとがきに, “この本を読むと細胞の微細構造, 生体構成物質の分子構造, さらにはそれらの分子の電子分布の様式が 1950 年代にいかに発展したかが明かに物語られている” と述べている。1939 年 Schmidt は芳香族炭化水素のメゾ位置の π -電子密度と発がん性を関連づけた。その後, フランスの Pullman 夫妻はフェナントレン二重結合位置 (K-領域) の π -電子分布が発がん

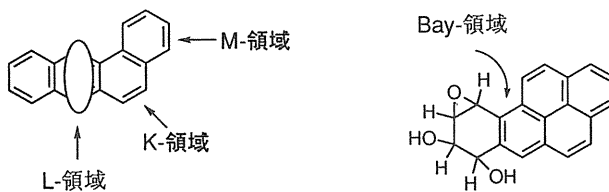


図 1 K-, M-および L-領域と Bay-領域

性により密接に関連することを見だし, K-領域理論を確立した。K-領域理論によれば K-領域の活性が大きく, L-領域はむしろ活性が小さいほど発がんに有利であるとした。しかし, 1970 年代に入り, 各種代謝体の研究より K-領域の代謝体よりもむしろ他の位置, ベンツピレンについてみると 7,8-ジオール-9,10-エポキシドがはるかによく DNA と結合することが実験的に確かめられた。ジオールエポキシドの形が湾に似ていることから Jerina, Yagi¹⁷⁾ らは Bay-領域と名付け, 現在では Bay-領域の代謝体の研究が主流である。しかし, 前述のように Bay-領域にも問題点があり, また発がん性を理論的に予測するために多数の化合物の全てのジオールエポキシドの異性体を計算する必要がある, これは半経験的分子軌道法においても現在では不可能に近く, 我々はあくまでも母体化合物の構造だけから導かれる何か統一的な新しい尺度を模索する必要があると考えていた。一つの可能性として我々は TRE 理論の適用を考えた。静岡大学理学部相原惇一教授は Dewar の芳香族性理論をグラフ理論を基に解析的に表現し, いわゆる TRE 理論を確立した¹⁸⁾。現在では芳香族化合物の安定性及びその起因を明かにする最も優れた理論の一つと考えられている。

1.2 計算方法

TRE は単純ヒュケル分子軌道法で計算した。単純ヒュケル分子軌道法のパラメータは Streitwieser¹⁹⁾, Hess 及び Schaad²⁰⁾ らの値を用いた。また, メチル基の発がん性および抗腫瘍性に及ぼす置換基効果の計算はヒュケル法範囲内での ω -法¹⁹⁾ により TRE を算出した。これらの計算はパソコンでも充分計算可能である。 ω -法のプログラムは 4 年次生でもプログラム作成は可能であった。

2. ベンツ[c]アクリジン類の発がん性と共鳴エネルギー

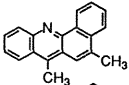
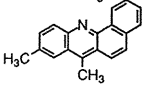
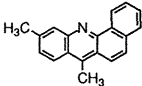
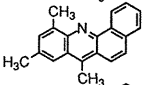
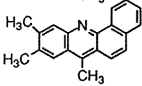
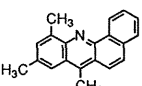
近年, 世界の多くの主要都市の空気をはじめとし, 自動車の排気ガス, タバコの煙, コールター, オイル, その他から広くアザ複素環炭化水素 (アザアレン) 類が検出, 分析されてきている。これらアザアレン類の中には 3,4-ベンツ[a]ピレンなどの多環芳香族炭化水素類と同様強い変異原性, 発がん性を有する化合物が数多く存在していることが知られている。特にメチル置換ベンツ[c]アクリジン類はアザアレン類の中でも最も発がん性が強いといわれており, この内, 7-メチルベンツ[c]アクリジンは発がん性が最も強い。Table 1 にベンツ[c]アクリジン (1) と 11 種のメチルベンツ[c]アクリジン (2-12) の電荷密度, π -電子一個当たりの共鳴エネルギー (resonance energy per π -electron, REPE) 及び発がん性を示す。+ は発がん性を, - は発がん性がないこ

Table 1. Carcinogenicity, charges, and resonance energy per π -electron of 1-6.

Compd No.	Charge of K-region	Charge of L-region	Charge of M-region	REPE (in β units)				Carcinogenicity index ^{a)}
				P ^{d)}	K ^{e)}	Δ PK ^{f)}	Δ PM ^{g)}	
1	1.9980 ^{b)}	2.2237	1.9865	0.0351	0.0377	-0.0026	0.0069	-
	1.9984 ^{c)}	2.0911	1.9888					
2	2.0025 ^{b)}	2.2591	1.9886	0.0317	0.0334	-0.0017	0.0064	+
	1.9985 ^{c)}	2.1032	1.9891					
3	1.9987 ^{b)}	2.2248	1.9869	0.0313	0.0332	-0.0019	0.0065	-
	1.9951 ^{c)}	2.0918	1.9890					
4	1.9979 ^{b)}	2.2271	1.9868	0.0315	0.0333	-0.0018	0.0066	-
	1.9983 ^{c)}	2.0901	1.9889					
5	1.9990 ^{b)}	2.2282	1.9870	0.0313	0.0331	-0.0018	0.0066	-
	1.9982 ^{c)}	2.0914	1.9887					
6	1.9975 ^{b)}	2.2233	1.9868	0.0315	0.0333	-0.0018	0.0066	-
	1.9984 ^{c)}	2.0922	1.9882					

a) Ref.15. b) Huckel MO. c) MNDO. d) Parent. e) K-region lack. f) Δ PK=P-K. g) Δ PM=P-M.
REPE: Resonance energy per π -electron.

Table 1. (Continued) Carcinogenicity, charges, and resonance energy per π -electron of 7-12.

Compd No.	Charge of K-region	Charge of L-region	Charge of M-region	REPE(in β units)				Carcinogenicity index ^{a)}	
				$p^d)$	$K^e)$	$\Delta PK^f)$	$\Delta PM^g)$		
7		2.0436 ^{b)}	2.2650	1.9876	0.0287	0.0334	-0.0047	0.0061	-
		2.0053 ^{c)}	2.1021	1.9916					
8		2.0028 ^{b)}	2.2621	1.9890	0.0287	0.0299	-0.0012	0.0061	+
		1.9985 ^{c)}	2.1033	1.9890					
9		2.0038 ^{b)}	2.2633	1.9890	0.0286	0.0297	-0.0011	0.0062	+
		1.9982 ^{c)}	2.1048	1.9890					
10		2.0024 ^{b)}	2.2585	1.9890	0.0287	0.0299	-0.0012	0.0061	+
		1.9986 ^{c)}	2.1046	1.9891					
11		2.0042 ^{b)}	2.2666	1.9895	0.0261	0.0269	-0.0008	0.0058	+
		1.9984 ^{c)}	2.1048	1.9887					
12		2.0027 ^{b)}	2.2616	1.9893	0.0262	0.0271	-0.0009	0.0058	+
		1.9984 ^{c)}	2.1048	1.9889					

とを表している。電荷密度の計算は Huckel 法と MNDO 法と呼ばれている二つの結果を示した。K-領域理論によれば K-領域の活性が大きく、L-領域はむしろ活性が小さいほど発がんにより有利であるとされているが、Table1 の計算結果より明かに K-領域の電荷密度の方が L-領域の電荷密度よりも小さい。従って、L-領域の活性が小さいとは言えない。K-領域の電荷密度より、5,7-ジメチルベンツ[c]アクリジン (7) を除けば電荷密度が 2.0024 より大きい値を持つ化合物は発がん性化合物である。TRE 理論はある化合物が芳香族性を有しているかどうかを予測することは可能であるが、反応機構上のエネルギーの相対関係には本質的に使えない。化学反応におけるエネルギー相関は、図 2 に示した様に遷移状態の持つエネルギーは、反応物、生成物の持つエネルギーよりも

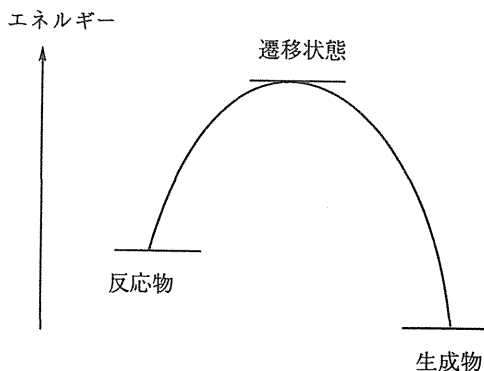


図 2 エネルギープロフィール



図3 母体構造, K-領域削除構造および M-領域削除構造

不安定と考えられる。反応機構の議論に使うことが出来ないのを承知の上で TRE をこれらの系に適用してみた。Table 1 中, REPE(P) は母体構造の共鳴エネルギーであり, REPE(K) は母体構造の共役系より K-領域の二重結合を除いた構造の共鳴エネルギーの値である。K-領域を共役系から除くことは活性である K-領域の二重結合に付加反応が起こる事を意味している。我々の当初の予想は REPE(K) 値は REPE(P) 値よりも小さく芳香族性が低いであろうと考えた。実際には化合物 1-12 全て K-領域を共役系より除いた REPE(K) 値は母体構造の REPE(P) 値より大きく, K-領域を母体構造より除いた構造は母体構造より芳香族性が高いことを示している。また, M-領域を母体共役系より除いた REPE(M) は母体 REPE(P) より小さく芳香族性が低い。従って, ある化合物が発がん性を有するには REPE(K) 値が REPE(P) 値より大きく, REPE(M) は REPE(P) より小さいことが必要ではないかと考えた。共鳴エネルギーの差, ΔP ($= \text{REPE(P)} - \text{REPE(K)}$) の値より, ΔPK が -0.00017β より小さい化合物は総て発がん性を有している。 ΔPM ($= \text{REPE(P)} - \text{REPE(M)}$) の値からは発がん性の化合物と非発がん性の化合物との差が小さく明確ではない。また, 発がん性の化合物と非発がん性の化合物の ΔPK の差も 0.0001β と非常に小さいことも指摘される。

3. ベンゾ[*a*]フェノチアジン類の抗腫瘍性と共鳴エネルギー

クロロプロマジン (16) のようなフェノチアジン誘導体は主にトランキライザとして現在, 約 30 種が医薬品として使用されている。薬理作用の発現はフェノチアジン骨格の非平面性に由来していると考えられている。また, 16 のようにフェノチアジンの窒素原子と側鎖置換基の窒素原子間の距離が約 5 オングストローム離れていること, および両窒素原子上の不對電子の配向性が薬理作用の発現に関係していると考えられる。フェノチアジンのベンゼン誘導体のベンゾ[*a*]フェノチアジン (17-20) について前節と同じ取り扱いを行った。17-20 の内, 10-メチルベンゾ[*a*]フェノチアジン (18) だけが抗腫瘍性を示している。メチル基の置換位置により活性が異なるのは何故か? 興味深い。Table 2 にベンゾ[*a*]フェノチアジン (17-20) の電荷密度, π -電子一個当たりの共鳴エネルギー (resonance energy per π -electron, REPE) および抗腫瘍性を示す。+ は抗腫瘍性を, - は抗腫瘍性が無い事を表している。K-領域, L-領域および M-領域に電荷密度と薬理活性との間には相関が認められない。前節と同様, REPE(P) は母体構造の共鳴エネルギーで

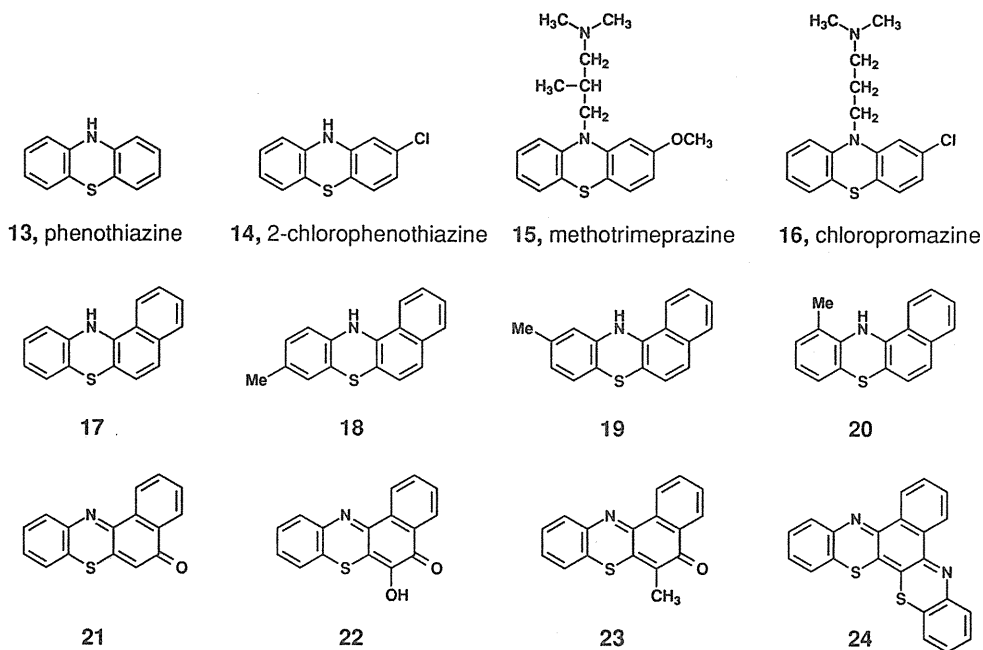


図4 フェノチアジン類 (13-16) およびベンゾ [a] フェノチアジン類 (17-24)

Table 2. Anticarcinogenicity, charges, and resonance energy per π -electron of 17-12.

Compd No.	Charge of K-region	Charge of L-region	Charge of M-region	REPE (in β units)				Anticarcinogenicity index ^{a)}
				P ^{d)}	K ^{e)}	Δ PK ^{f)}	Δ PM ^{g)}	
17	2.0727 ^{b)}	3.6855	2.0164	0.0292	0.0248	0.0044	0.0040	-
	1.9945 ^{c)}	3.5096	1.9878					
18	2.0730 ^{b)}	3.6863	2.0165	0.0264	0.0251	0.0013	0.0039	+
	1.9941 ^{c)}	3.5177	1.9879					
19	2.0728 ^{b)}	3.6866	2.0165	0.0264	0.0249	0.0015	0.0039	-
	1.9945 ^{c)}	3.5091	1.9877					
20	2.0731 ^{b)}	3.6867	2.0165	0.0264	0.0250	0.0014	0.0039	-
	1.9940 ^{c)}	3.5000	1.9877					

a) Ref.1-9,21, and 22. b) Huckel MO. c) MNDO. d) Parent. e) K-region lack. f) Δ PK=P-K. g) Δ PM=P-M. REPE: Resonance energy per π -electron.

あり, REPE(K) は母体構造の共役系より K-領域の二重結合を除いた構造の共鳴エネルギーの値である。化合物 17-20 全て K-領域を共役系より除いた REPE(K) 値は母体構造の REPE(P) 値より小さい。これはベンツ [c] アクリジンの結果と逆である事に注目してほしい。また, M-領域を母体共役系より除いた REPE(M) は母体 REPE(P) より小さく芳香族性が低い。共鳴エネル

ギーの差, ΔPK (REPE(P)-REPE(K)) の値より, ΔPK が 0.0013β より小さい化合物は抗腫瘍性を有しているように思われるが, 抗腫瘍性の化合物と抗腫瘍性を示さない化合物との ΔPK の差も 0.0001β と非常に小さいことも指摘される。

以上の結果より, ベンツ[c]アクリジン類及びベンゾ[a]フェノチアジン類に対して統一的な尺度を定義することは出来ず, またエチル基の置換基効果を定量的に現わすことも出来なかった。これは一つには, 発がん部位, 投薬方法, 実験動物等の違いによる発がん性の実験的尺度が統一的に表すことが出来ないことにも起因すると考えられる。

4. 発がん性及び抗腫瘍性に及ぼすメチル基の置換基効果

ベンツ[c]アクリジンの7-位にメチル基が置換すると発がん性が生じるようになる。また, ベンゾ[a]フェノチアジンの場合は9-位のメチル基が抗腫瘍性に対して効果的になることを前節で見てきた。このようなメチル基の置換基効果を再度検討した。もう一つの例として, クリセン類を挙げておく。図5にクリセン類11種を示した。化合物番号の後ろの+は発がん性を, -は非発がん性を表す。++は発がん性が強い。4-位, 5-位, 10-位, 11-位のようにメチル基がBay-領域に置換すると発がん性になり, その他の位置にメチル基が置換した場合はそのような効果は認められない。文献を調べた限り, このメチル基置換効果に関して理論的な統一解釈はないように思われる。そこで, ベンツ[c]アクリジン類 (1-12), フェノチアジン (13), ベンゾ[a]フェノチアジン類 (17-

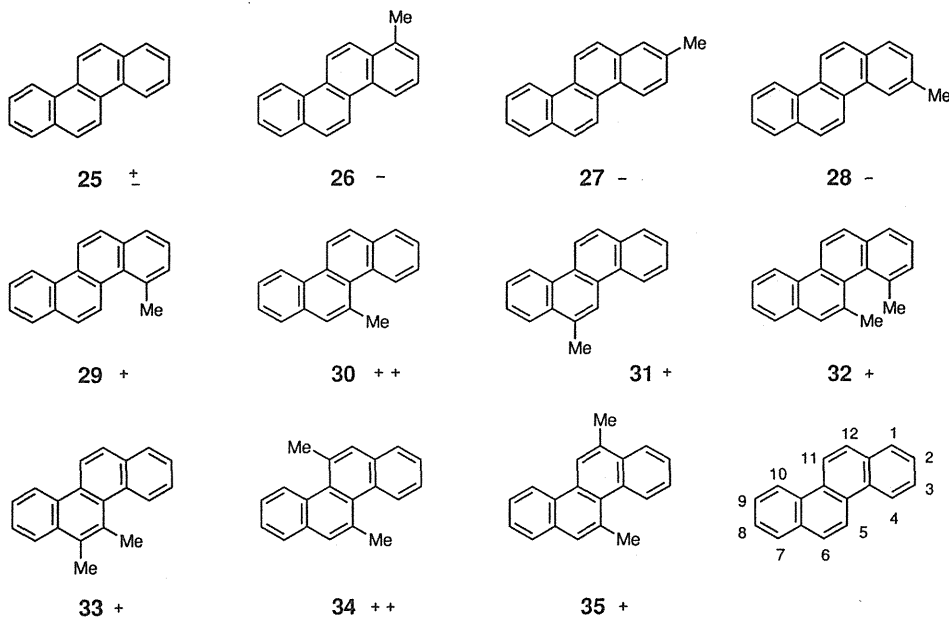


図5 クリセン類 (25-35) とクリセンのナンバリング

24) およびクリセン類 (25-35) について TRE の再検討をした。ヒュケル分子軌道法は異核原子の電荷分布が過剰に評価される傾向があるため、補正を加えていく ω -法を採用した。また、ベンツ[c]アクリジン類およびベンゾ[a]フェノチアジン類で見たように L-領域の電荷密度が大きく活性が高いと考えられる為、求電子反応に活性な位置を表わす $Sr^{(E)}$ の値を算出し、最も大きな $Sr^{(E)}$ 値を有する原子を共役系より除いた REPE で比較した。Table 3 に結果を示した。ベンツ[c]アクリジン類 (1-12) の求電子反応に活性な位置は全て N-12 位であり、この窒素原子を共役系から除いた REPE を $REPE(Sr^{(E)})$ と表した。母体構造の REPE との差 ΔPS より、5,7-ジメチルベンツ[c]アクリジン (7) を除外すれば、 ΔPS が 0.0034 β より小さい値を有する化合物は発がん性で

Table 3. REPEs and $Sr^{(E)}$ of 1-12, 13, and 17-35.

Compd's No	REPE(P)	REPE($Sr^{(E)}$)	ΔPS	Carcinogenicity index
1	0.0344	0.0304	0.0040	-
2	0.0306	0.0272	0.0034	+
3	0.0306	0.0269	0.0037	-
4	0.0308	0.0207	0.0040	-
5	0.0306	0.0269	0.0037	-
6	0.0308	0.0270	0.0038	-
7	0.0279	0.0246	0.0033	-
8	0.0279	0.0245	0.0034	+
9	0.0277	0.0244	0.0033	+
10	0.0279	0.0246	0.0033	+
11	0.0255	0.0222	0.0033	+
12	0.0257	0.0223	0.0034	+
13	0.0311	0.0371	-0.0060	-
17	0.0306	0.0360	-0.0054	-
18	0.0278	0.0324	-0.0046	+
19	0.0278	0.0323	-0.0045	-
20	0.0278	0.0324	-0.0046	-
21	0.0256	0.0254	0.0002	over
22	0.0232	0.0231	0.0001	±
23	0.0231	0.0231	0.0000	±
24	0.0264	0.0295	-0.0031	±
25	0.0382	0.0312	0.0070	+
26	0.0344	0.0275	0.0069	-
27	0.0344	0.0276	0.0068	-
28	0.0344	0.0276	0.0068	-
29	0.0344	0.0276	0.0068	+
30	0.0344	0.0281	0.0063	++
31	0.0344	0.0278	0.0066	+
32	0.0312	0.0240	0.0059	+
33	0.0312	0.0241	0.0058	+
34	0.0312	0.0253	0.0059	++
35	0.0312	0.0254	0.0058	+

ある。抗腫瘍性のフェノチアジン (13), ベンゾ[*a*]フェノチアジン類 (17-24) では ΔPS が負値かあるいは非常に小さい値を示している。クリセン類 (25-35) でも母体構造の REPE との差, ΔPS が 0.0068β より小さい値を有する化合物は発がん性である。単純ヒュケル法に比較して ω -法による計算ではメチル基置換基効果が改善されており, 発がんの為には母体構造の共鳴エネルギーよりも求電子反応に活性な原子を共役系より除いた共鳴エネルギーの方が小さい事が必要であると結論される。

我々は理論計算による Bay-領域の全代謝体構造から発がん性を予測することの困難さを避けるために, あくまでも母体構造よりの予測を試みたが, REPE と発がん性の間には比較的良好な関係が存在するが, 統一的な尺度を定義するには至らなかった。また, 芳香族アミン類あるいは芳香族系以外の構造を有する発がん性化合物に関しては今回の取り扱いが出来ず, あらためて違った見方が必要であると考えている。諸先輩からのご教示をお願い致します。

前述したように, クロロプロマジン (16) の薬理作用の発現はフェノチアジン骨格の非平面性, フェノチアジンの窒素原子と側鎖置換基の窒素原子間の距離と不対電子の配向性が関係しているように考えられる。また, クロロプロマジン (16) と 2'-deoxyguanosine-5'-monophosphate との溶液中での ESR²³⁾ 及び Raman スペクトル²⁴⁾ が報告されている。この実験結果をふまえ, 現在我々はクロロプロマジン (16) と DNA の相互作用機構を Conductor-like Screening Model (COSMO) 計算²⁵⁾ と Electrostatic Potential 計算²⁵⁾ から見積る事を開始した。これには生化学および薬学および構造活性相関の知識が要求されるが, 浅学の身にとっては読者諸兄のご教授ご支援を心よりお願い申し上げます。また, 共同研究者として参加頂ければ望外の喜びです。心よりお待ちしております。

〈引用文献〉

- 1) N. Motohashi, H. Sakagami, T. Kurihara, K. Csuri, and J. Molnar, *Anticancer Research.*, **12**, 135 (1992).
- 2) N. Motohashi, H. Sakagami, T. Kurihara, L. Ferenczy, K. Csuri, and J. Molnar, *Anticancer Research.*, **12**, 1207 (1992).
- 3) N. Motohashi, Y. Sasaki, Y. Wakabayashi, H. Sakagami, J. Molnar, and T. Kurihara, *Anticancer Research.*, **12**, 1423 (1992).
- 4) N. Motohashi, T. Kurihara, H. Sakagami, and J. Molnar, *Anticancer Research.*, **12**, 2105 (1992).
- 5) J. Molnar, S. Petofi, T. Kurihara, H. Sakagami, and N. Motohashi, *Anticancer Research.*, **13**, 263-266 (1993).
- 6) J. Molnar, Y. Mandi, I. Pentri, S. Petofi, H. Sakagami, T. Kurihara, and N. Motohashi, *Anticancer Research.*, **13**, 439-442 (1993).
- 7) T. Kurihara and N. Motohashi, *Anticancer Research.*, **14**, 1811-1822 (1994).
- 8) T. Kurihara, N. Motohashi, A. Shimizu, Gui Lin Pang, and J. Molnar, *Anticancer Research.*, **16**, 605-612 (1996).
- 9) T. Kurihara, N. Motohashi, Gui Lin Pang, M. Higano, K. Kiguchi, and J. Molnar, *Anticancer Research.*, in press.

- 10) T. Kurihara, S. Ishikawa, T. Nozoe, and J. Aihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2531–2539 (1990).
- 11) T. Kurihara, S. Ishikawa, and T. Nozoe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 1151 (1992).
- 12) T. Kurihara, K. Shindo, S. Ishikawa, and T. Nozoe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 2668–2676 (1991).
- 13) T. Kurihara, Ablikim Kerim, and A. Ohta, *J. Heterocycles Chem.*, **31**, 929 (1994).
- 14) T. Kurihara, Y. Watanabe, K. Takayama, and A. Ohta, *J. Heterocyclic Chem.*, **28**, 1557 (1991).
- 15) T. Kurihara, Ablikim Kerim, S. Ishikawa, T. Nozoe, and N. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 1229 (1993).
- 16) T. Kurihara, H. Ichimura, T. Igaki, and A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 37 (1971).
- 17) R.J. Chang, W. Levin, A.W. Wood, S. Kumar, H. Yagi, D.M. Jerina, R.E. Lehr, and A.H. Conney, *Cancer Res.*, **44**, 5161–5164 (1984); R.J. Chang, W. Levin, A.W. Wood, N. Shirai, A.J. Ryan, C.C. Duke, D.M. Jerina, G.M. Holder, and A.H. Conney, *Cancer Res.*, **46**, 4552–4555 (1986); W. Levin, A.W. Wood, R.L. Chang, S. Kumar, H. Yagi, D.M. Jerina, R.E. Lehr, and A.H. Conney, *Cancer Res.*, **43**, 4625–4628 (1983).
- 18) J. Aihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2750–2758 (1976); J. Aihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 3540–3543 (1978).
- 19) A. Streitwieser, "Molecular Orbital Theory for Organic Chemists," John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1960.
- 20) B.A. Hess, Jr., L.J. Schaad, and C.W. Holyoke, Jr., *Tetrahedron*, **31**, 295 (1975).
- 21) A. Lacassagne, NP. Buu-Hoi, R. Daudel, and F. Zajdela, *Adv Cancer Res.*, **4**, 315–369 (1956).
- 22) "Chemical Carcinogens," ed. by C.E. Searle, ACS Monograph 182, American Chemical Society, Washington, D.C (1984).
- 23) S. Ohnishi and H.M. McConnell, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2293 (1965).
- 24) N. Motohashi, K. Kamata, and R. Meyer, *Anticancer Research.*, **10**, 1611–1614 (1990).
- 25) J.J. Stewart, MOPAC Version 6.0, QCPE No.455, Chemistry Department, Indiana University, Bloomington, IN, 1987; T. Hirano, MOPAC Version 6.01, JCPE Newslett., **2**, 26 (1991).

化学物質の発がん性と電子状態に関する総説、成書、文献は多数出版されており全てを網羅することは不可能ですので最小限にとどめました。