

分子軌道論의 現物化學에의 應用 (第 1 報).  
化學發癌物質의 電子狀態와 發癌性과의 相關關係

朴 柄 廷

嶺南大學校 文理科大學 化學科

(1980. 2. 16 接受)

Application of Molecular Orbital Theory to Biological Chemistry (I).  
Correlation between the Electronic State of Chemical  
Carcinogens and their Carcinogenicity

Byung-Kak Park

Department of Chemistry, Yeung-Nam University, Gyung-san 632, Korea

(Received Feb. 16, 1980)

要 約. 化學發癌物質인 縮合炭化水素, 헤테로고리化合物 그리고 디메틸아미노아조벤젠 및 그의 유도체들의 電子狀態를 HMO 로 調査하고 그들의 發癌活性을 論議하였다. K-領域의 두 原子와 그의 이웃한 L-領域의 原子들의 親核反應의 프론티어 전자밀도의 總의 값이 0.5 以上인 化合物들은 發癌活性에 있어서 實驗結果와 一致함을 알았다. 따라서 K-領域과 L-領域이 發癌作用의 첫단계로서 化學發癌物質과 生體成分과의 結合이 일어난다는 것이 보고되어 있는 分子錯物의 形成에 重要な 役割을 한다고 생각한다.

ABSTRACT. The electronic states of chemical carcinogens such as polycyclic aromatic hydrocarbons, heterocyclic compounds and dimethylaminoazobenzene (DAB) and its derivatives were examined and discussed for their carcinogenicity by means of simple Hückel method.

The compounds which are 0.5 or more in the value of the sum of frontier electron density for nucleophilic reaction of the two atoms of K-region and that of the atom of L-region in the proximity of K-region were found to be agreed well with experimental results for carcinogenic activity. It is therefore suggested that both the K-region and the L-region play an important role in the formation of the molecular complex which was shown to be obtained in the combination of chemical carcinogen with cellular component in the first step of carcinogenesis.

1. 緒 論

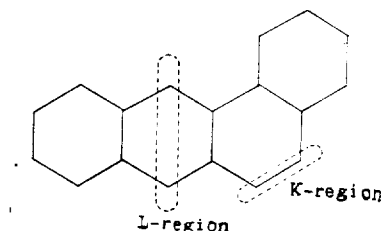
癌化의 機構에 關한 本質的인 說明은 現今 不可能하지만 癌을 일으키는 수단에 關해서는 많은 지식이 축적되어 있다. 그 수단은 放射性에너지, 癌바이러스 및 發癌性物質의 投與로 大別할 수 있다. 發癌性 化學物質의 자극에 의해서

發生하는 化學癌에 關한 研究가 重要地位를 차지하고 있다. 化學癌의 原因이 되는 化學物質의 探索解明을 世界保健機構(WHO)가 1976년에 世界主要大學·연구기관에 위촉해서 現在 3,000種에 가까운 물질의 발암성을 밝히고 매년 300~500種의 발암물질을 追加發表하고 있는 실정에 있다. 이들 化學物質을 관찰해 보면 化學機構

나 化學的 諸性質이 아주 닮아 있음에도 불구하고 어떤 것은 發癌性이 있고 다른 쪽은 發癌性이 없다. 혹은 發癌性物質의 發癌性程度의 差는 심대하다. 이 物質의 發癌性有無 그 程度의 差는 무엇때문일까? 卽 發癌性을 規定하고 있는 因子는 도대체 무엇일까? 이것을 밝히게 되면 發癌性의 原因을 해명함에 큰 도움이 될 것이다.

그래서 發癌性을 規定하는 因子를 지금까지 여러가지로 생각해 왔다. Bergmann<sup>2</sup>과 Robinson은 化學構造와 發癌性과의 關係를 생각했으며 Lettre는 分子의 對稱性이 發癌性을 規定하는 것이라 하였다. 이의 螢光<sup>3</sup>, 인광<sup>4</sup>, 흡수스펙트럼<sup>5</sup>, 적외선스펙트럼<sup>6</sup> 등 이들 化合物이 나타내는 여러가지 性質에 대해서 發癌性과의 比較를 해보았지만 關係성은 어느것이나 不充分하였다. 한편 化學者들은 一般으로 強力한 發癌性을 가진 化合物은 置換 및 첨가반응의 反應性이 있다는 사실에 注目해서 化學反應性과 發癌性과의 關係를 조사하였다. 즉 芳香族炭化水素에 대해서는 Diels-Alder 반응, 光酸化<sup>7</sup>, diazonium coupling<sup>8</sup>, 4 아세트산族에 의한 酸化反應<sup>9</sup>, 수소첨가에 의한 환원반응<sup>10</sup> 등의 여러 반응을 조사하였으며 azo 色素系에 대해서는 過벤조酸에 의한 酸化反應이 研究되었다<sup>11</sup>. 이상과 같이 많은 努力에도 不拘하고 發癌性과 만족한 並行關係를 가지는 反應은 發見치 못했다. 그런데 Schmidt는 量子力學的 近似方法에 의해서  $\pi$ -電子의 電子狀態와 發癌性과를 결부시켰다<sup>12</sup>. 즉 縮合核炭化水素의  $\pi$ -電子밀도를 계산하고 meso 位置가 發癌作用의 反應中心이 될 것이라 생각하였으나 충분한 成果를 얻지는 못했다. 그후 Pullman, Daudel 등은 理論的으로 meso 位置 以外的 場所 즉 phenanthren 型二重結合의 位置(이 位置를 K-영역이라 불렀다)가 發癌反應의 中心이 된다고 밝혔다<sup>13</sup>. 이 사실을 확인하기 위해서 Badger 등<sup>14</sup>은 4 산화오스뎀에 의한 芳香族炭化水素의 酸化를 調査하고 反應速度와 發癌性과를 比較하였다. 兩者의 並行關係는 지금까지의 어느 반응에 比較해도 월등히 좋고 發癌에 있어서는 meso 位置보다 K-영역의 位置가 중요하다고 결론지었다. 더우기 그 후실험에 의해서 體內단백질과

의 結合이 이 位置에서 생긴다는 것이 證明되어 있다.<sup>15</sup> 이 實驗을 계기로 많은 理論的 研究가 행하여졌다. 즉 Greenwood<sup>16</sup>, Dewar<sup>17</sup>, Lacassagne<sup>18</sup>, Nakajima<sup>19</sup>, Fukui<sup>20</sup> 등 多數의 研究者가 각자의 方法을 써서 發癌性의 解釋을 試圖하였다. 이들 研究者들은 모두 K-영역이 發癌에 關與하는 位置임을 재확인하였다. 특히 Nagata 공동연구자들은 K-領域을 主發癌團(principal carcinogenophore) 여기에 이접한 meso 位置를 副發癌團(subsidiary carcinogenophore) 이 되어야 한다고 주장하고 있다.



이들은 副發癌團의 전하의 大小와 發癌性과는 아무런 相關關係가 없고 오로지 主發癌團에서의 반응을 용이하게 하는 補助作用을 하는 것이라고만 說明하였다. 그런데도 아직까지 明確한 發癌性物質에 대한 規定을 못하고 있는 실정이다. 더구나 上記 諸理論에서는 系列이 다른 물질은 계수도 틀리는 것이었다. 本論文에서는 이상의 많은 理論的 結果 및 실험사실을 면밀히 檢討하고 量子化學的 立場에서 發癌物質의 조건을 規定하고자 한다. 本論文에서는 以上の 理論을 종합해서 分子化合物을 만드는 조건이 K-영역과 meso 位置의 親核的反應의 中心이 될 것이 豫想되므로 多縮合芳香族化合物, 窒素異環化合物 및 그의 關係化合物, 그리고 dimethyl-azo-benzene(DAB) 및 그의 置換體의 三系列의 親核反應에 대한 프론티어 電子밀도를 계산하여 그들의 發癌性을 豫測하고 他理論結果 및 실험결과와 比較檢討하였다.

## 2. 理論 및 計算

緒論에서 言及한 바와 같이 化學構造나 性質이 대단히 닮아 있어도 어떤 物質은 強力한 發癌性

을 나타내고 다른 어떤 物質은 發癌性이 거의 없든지 或은 置換基의 種類나 그의 位置에 따라서도 發癌性이 현저히 변한다. 이 사실들을 說明하기 위해서 여러가지로 시도되었지만 結局 電子狀態와의 관련과 가장 밀접하다는 것이 明白히 되었다. 그래서 筆者들은 發癌反應도 一種의 生體內化學反應이라 생각하고 有機反應理論을 適用해서 몇가지 계열의 電子狀態를 調査하고 發癌性과의 관련을 맺고저 한다. 電子狀態는 단순 Hückel 으로 계산하였으며 그때 취한 異節原子나 置換基의 parameter는 Table 1에 표시하였으며 Nagata의 parameter를 擇하였다<sup>20</sup>.

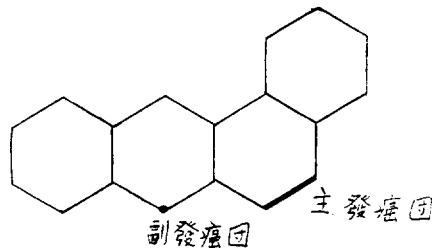
發癌物質이 體內에 吸收되면 어떤 경로로 癌이 생기는지의 發癌作用의 機構에 대한 종래의 理論 및 實驗結果들을 살펴볼 필요가 있을 것이다. 發癌에 関여하는 體內活性中心은 electron rich center 로써 電子는 體內成分에서 發癌物質 쪽으로 移動하는 것과 發癌過程과의 사이에 어떤 密接한 關係가 있을 것이라고 豫想한 보고도 있으며<sup>21</sup>, 緒論에서 言及한 바와 같이 Mason이나 Hoffmann도 생체성분의 단백질이나 DNA의 最高占有軌道에서 發癌物質의 最低空軌道로 電子가 移動한다는 것을 보고하였다. 또 多數의 實驗事實에 의해서 化學發癌의 第一단계는 發癌物質과 特定한 단백질과의 사이에 複合體形成이나 혹은 發癌의 第一步는 發癌物質과 DNA분자 사이의 직접적인 相互作用에 의해서 일어난다는 것이 支枝되고 있다<sup>22</sup>.

이상의 사실들로부터 알 수 있는 것은 發癌物質은 電子를 받아들이는 親電子體(Electrophile)로써 作用할 것이고 어떤 生體成分은 電子를 주

는 親核體(nucleophile)로 作用할 것이 確實하다. 따라서 有機反應理論의 有力한 프론티어 理論에 의하면 發癌物質이 親電子體가 될려면 바닥 상태에서 LUMO에 두개의 電子를 배치되었을 때 그 電子밀도가 가장 큰 위치 즉 親核的 反應에 對한 프론티어 電子밀도가 큰 r 위치에서 반응이 일어나야 할 것이다. 親核的 反應에 對한 프론티어 電子密度가 크다는 것은 親核體가 가까이 접근하면 電子 혹은 電荷를 받아들이는 能力이 크다고 바꾸어 말할 수 있다. 親核反應에 對한 r원자의 프론티어 電子密度는 (1)식과 같이 계산된다.

$$f_r^{(N)} = 2(Cr^{LU})^2 \quad (1)$$

여기에서  $Cr^{LU}$ 는 最低空軌道の 계수이다. 發癌物質이 體內에 들어가서 어떤 體內成分과 分子錯物을 形成하는데 있어서 發癌物質의 主發癌團(K-領域)의 두 原子와 副發癌團(L-領域)의 原子가 重要役割을 한다고 가정하고 이들 세 原子의 親核反應에 對한 프론티어- $\pi$ -電子密度의 합이 어느 임계치 以上이 되어야 한다고 생각한다.



즉 生體成分의 電子密度가 一定하므로 發癌物質의 이들 位置에서 電子를 받아들이는 能力이 어느 크기 以上이 되어야 第一단계로 分子錯物을 形成한다고 가정한 것이다. 親核反應에 對한 主發癌團과 副發癌團의 電子密度의 합  $F_p^{(N)}$ 을 (2)式으로 表示한다.

$$F_p^{(N)} = f_p^{(N)} + f_s^{(N)} \quad (2)$$

여기에서  $f_p^{(N)}$ 는 親核反應에 對한 主發癌團(K-영역) 두 原子의 프론티어  $\pi$ -電子密度이고  $f_s^{(N)}$ 는 副發癌團(L-領域)原子的 프론티어  $\pi$ -電子密度임을 나타낸다.

Table 1. Parameters adopted.

| Bond            | Coulomb integral     | Coulomb integral of adjacent carbon | Resonance integral |
|-----------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------|
| CH <sub>3</sub> | $\alpha + 3\beta$    | $\alpha$                            | $\beta$            |
| F               | $\alpha + 3\beta$    | $\alpha + 0.5\beta$                 | $\beta$            |
| Cl              | $\alpha + 2\beta$    | $\alpha + 0.5\beta$                 | $\beta$            |
| O               | $\alpha + \beta$     | $\alpha$                            | $0.7\beta$         |
| NH <sub>2</sub> | $\alpha + 0.46\beta$ | $\alpha$                            | $0.4\beta$         |
| N               | $\beta$              | $\alpha$                            | $\beta$            |
| N               | $\beta$              | $\alpha$                            | $\beta$            |

## 朴炳珪

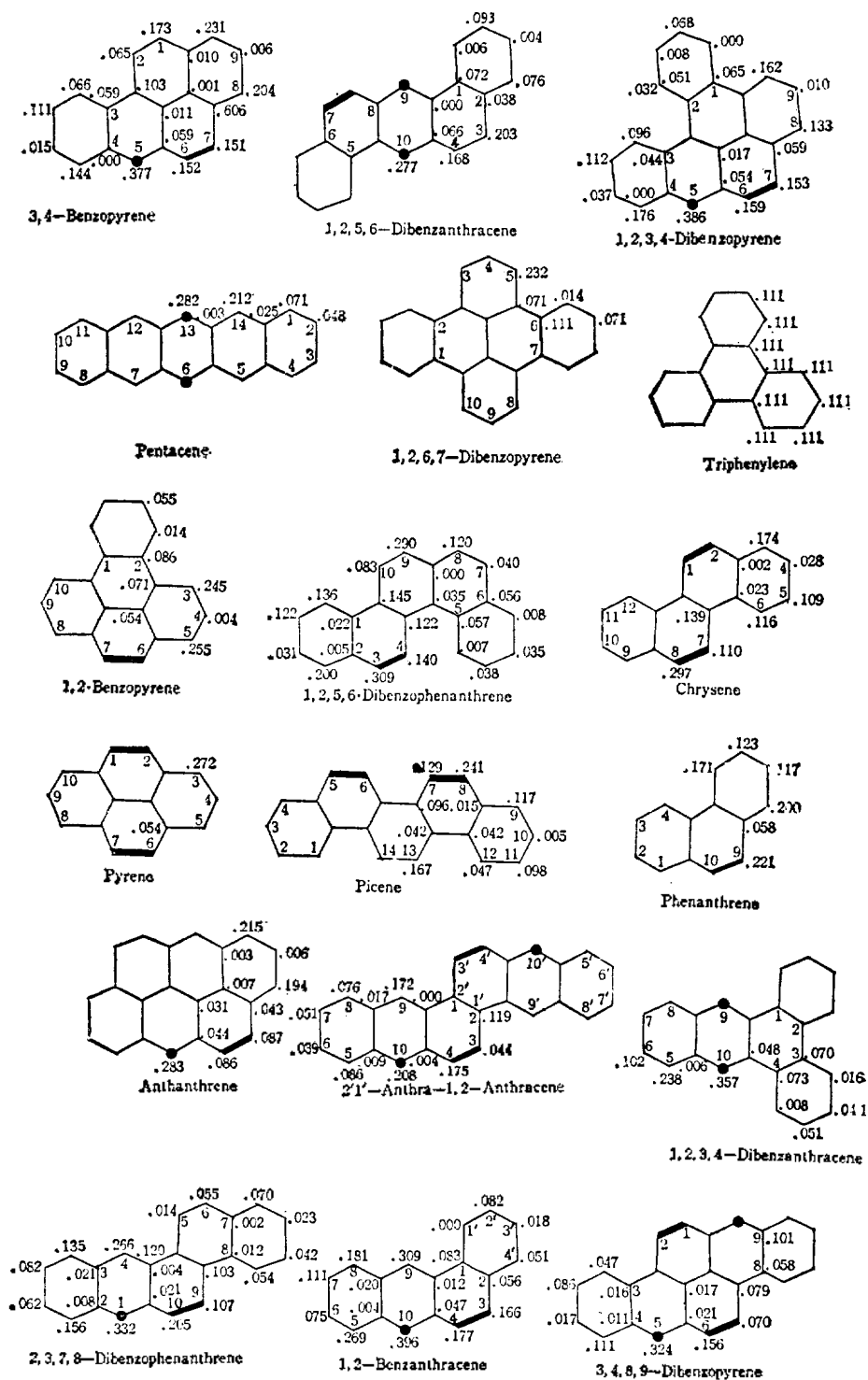


Fig. 1. Frontier electron density for nucleophilic reaction.

3. 結果 및 考察

多縮合芳香族化合物의 K-영역 및 이에 인접한 L-영역을 表示하고 그 位置의 親核反應에 對한 프론티어 電子密度( $f_p^{(N)}$ )를 Fig. 1에 나타내었다. Fig. 1의 K-領域과 이에 인접한 L-領域의 親核反應에 對한 프론티어 電子密度의 合  $F_p^{(N)}$ 과 K-領域만의  $f_p^{(N)}$ , 그리고 實測發癌活性의 程度를 Table 2에 總괄하였다. Fig. 1에서 유의할 것은 1,2-benzopyrene에서 phenanthrene까지의 6가지 化合物은 이웃한 L-영역이 존재하지 않는다는 것을 알아야 한다. 그러므로 Table 2에서  $f_p^{(N)}$ 값과  $F_p^{(N)}$ 의 값이 일치한다. 또 pentacene은 L-領域만 존재하고 K-領域은 존재하지 않으며 마지막 두 化合物 즉 1,2,6,7-dibenzopyrene 및 triphenylene 化合物은 K-領域이나 L-領域 어느것도 갖고있지 않는 화합물임을 알아야 한다. Table 2에서 보면  $F_p^{(N)}$ 의 값이 대략 0.5 이상인 化合物은 發癌活性임을 알 수 있고  $f_p^{(N)}$ 만으로 생각한 것보다 實測值인 發癌

活性程度와 더 잘 一致함을 볼 있다. 2,3,7,8-Dibenzophenanthrene과 1,2,5,6-dibenzophenanthrene 만이 예외이다. 과거 1,2-benzanthracene은 非發癌性으로 알려졌지만 그후 Steiner<sup>23</sup> 등의 實驗에 의해서 發癌性이 확인되었다.

Table 2에서 보면 이 物質의 프론티어 전자밀도가 0.5보다 크며 筆者는 이 物質이 發癌性이라는 것을 理論적으로 結論내릴 수 있으며 Steiner의 實驗결과와 一致한다. 2,3,7,8-Dibenzophenanthrene은 오늘날까지 비발암성으로 보고되어 있으나 Table 2에서 보면 임계치 0.5보다 더큰 값인 0.644이므로 理論적으로 發癌性物質이라 할 수 있다. 前述한 1,2-benzanthracene과 같이 앞으로 長期的이고도 면밀한 實驗을 行하면 發癌性이 될 것도 期待할 수 있으므로 再實驗이 必要하다고 생각된다. 以上에서는 多縮合芳香族炭化水素의 電子狀態와 發癌性과의 關係를 살펴 보았다.

다음은 重要한 發癌物質로 알려진 아조화합물에 대하여도 저자들이 채택한 모형에 따른

Table 2. Comparison of the values of frontier electron densities at carcinogenophores with carcinogenic activities.

| Compounds                   | $f_p^{(N)}$ | $F_p^{(N)}$ | Carcinogenic activity* |
|-----------------------------|-------------|-------------|------------------------|
| 3,4-Benzopyrene             | 0.303       | 0.680       | ++++                   |
| 1,2,5,6-Dibenzanthracene    | 0.371       | 0.648       | +++                    |
| 1,2,3,4-Dibenzoprene        | 0.312       | 0.698       | +                      |
| 2,3,7,8-Dibenzophenanthrene | 0.312       | 0.644       | -                      |
| 1,2-Benzanthracene          | 0.343       | 0.739       | +                      |
| 3,4,8,9-Dibenzopyrene       | 0.226       | 0.550       | +                      |
| 1,2-Benzopyrene             | 0.422       | 0.422       | -                      |
| 1,2,5,6-Dibenzophenthrene   | 0.449       | 0.449       | +                      |
| Chrysene                    | 0.407       | 0.407       | ±                      |
| Phreen                      | 0.350       | 0.350       | -                      |
| Picene                      | 0.370       | 0.370       | -                      |
| Phenanthren                 | 0.442       | 0.442       | ±                      |
| Anthauthrene                | 0.173       | 0.456       | -                      |
| 2',1'-Anhra-1,2-Anthracence | 0.219       | 0.427       | -                      |
| 1,2,3,4-Dibezanthracene     | 0           | 0.357       | -                      |
| Pentacene                   | 0           | 0.282       | -                      |
| 1,2,6,7-Dibenzopyrene       | 0           | 0           | -                      |
| Triphenylene                | 0           | 0           | -                      |

\* Ref. (20)

프론티어 電子밀도와 發癌사이의 相關關係를 조사하기로 한다. 아조화합물중에서 比較的 入手하기 용이하고 強力한 肝發癌發生物質인 dimethylaminoazobenzene(DAB) 및 그 置換體들을 구대상물질로 택하였다. 이들 화합물의 K-영역의 位置와 L-영역의 位置를 표시하고 그 位置에서의 親核反應의 프론티어 電子밀도를 Fig. 2에 표시하였다. Fig. 2에서 굵은 선으로 표시한 영역이 K-영역이며 흑점으로 표시한 위치가 L-영역임을 표시한다. K-영역의  $f_p^{(N)}$  값과 본모형의  $F_p^{(N)}$  값을 比較해 보기 위해서 實測值인 發癌活性을 Table 3에 총괄하여 수록하였다. Table 3를 살펴보면  $F_p^{(N)}$ 의 값이 0.5 이상인 化合物이 發癌活性임을 볼 수 있으며 아울러 K-영역만을 고려한  $f_p^{(N)}$  보다는 훨씬 더 잘 일치함을 알 수 있다. 여기서 特記할만한 事實은 芳香族化合物

이나 아조화합물에서나 他理論에서는 볼 수 없었던 臨界值 0.5 이상이라는 共通性을 가지고

Table 3. Comparisons of frontier electron densities at carcinogenophores with carcinogenic activities.

| Compounds      | $f_p^{(N)}$ | $F_p^{(N)}$ | Carcinogenic activities |
|----------------|-------------|-------------|-------------------------|
| DAB            | 0.115       | 0.5407      | +++                     |
| 2'-methyl-DAB  | 0.1093      | 0.5014      | +                       |
| 3'-Methyl-DAB  | 0.1117      | 0.5412      | ++++                    |
| 4'-Methyl-DAB  | 0.1109      | 0.4912      | ±                       |
| 2-Methyl-DAB   | 0.1214      | 0.4468      | ±                       |
| 2-Fluoro-DAB   | 0.1116      | 0.5761      | ++++                    |
| 2'-Hydroxy-DAB | 0.1096      | 0.4899      | -                       |
| 4'-Hydroxy-DAB | 0.1102      | 0.4917      | -                       |
| 2-Hydroxy-DAB  | 0.1195      | 0.4502      | -                       |
| 4'-Amino-DAB   | 0.1099      | 0.5050      | -                       |

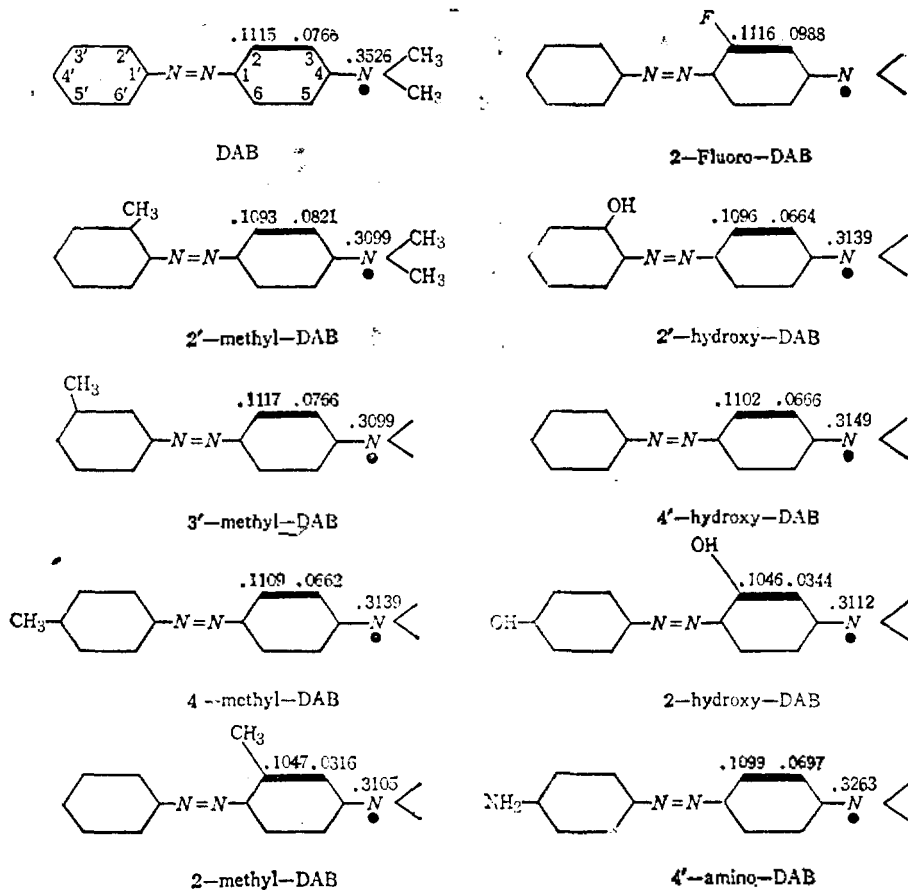


Fig. 2. Frontier electron density for nucleophilic reaction.

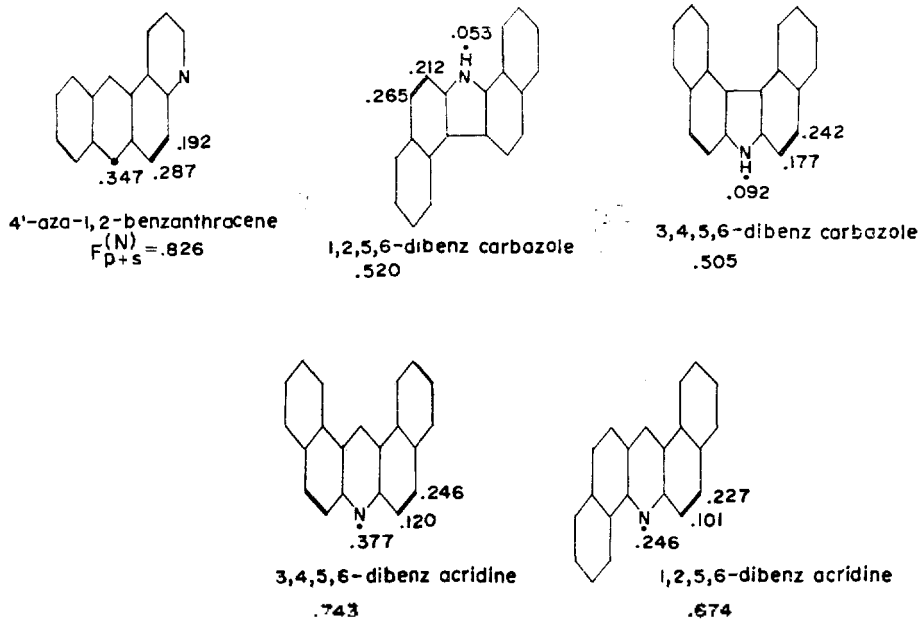


Fig. 3. Frontier electron density for nucleophilic reaction of heterocyclic compounds.

있는 사실이다. 즉 한 例로써 Table 2와 Table 3의 둘째란의  $f_p^{(N)}$  값을 比較하면 분명해진다. 계열이 다르면 임계치가 달라진다. 다른 계열로 이 공통점을 가지고 있는지 조사하여 보았더니 사실대로 적용되었다. 즉 窒素異環化合物을 文獻에서 찾아 Fig. 3에 例示하여둔다. 上記한 物質은 모두 強力한 發癌物質로 알려져 있으며 예외없이 임계치 0.5 이상임을 볼 수 있다. Table 2, Table 3에서 보는 바와 같이 電子 밀도와 發癌性의 大小와는 近似的인 並行關係는 成立하지만 發癌의 엄밀한 大小關係까지 만족하고 있지 않는다. 電子 밀도로 發癌의 엄밀한 大小關係까지 論하는 것은 아마 無意味할 것이다. 왜냐하면 發癌反應은 複雜한 生體內反應이고 細胞內에서의 삼투압 혹은 溶解度 등이 부차적이긴 하지만 어느정도의 영향이 미친다고 생각되며 아울러 發癌性의 실험에서 使用한 試驗物質, 實驗方法 등에도 크게 의존하기 때문이다. 本論 文에서의 電子 밀도와 發癌性과의 並行關係는 지금까지 행한 어느 理論보다 더 並行性이 좋을뿐만 아니고 系列을 초월해서 임계치 0.5 이상이라는 共通性 및 統一性이 있다. 發癌性物質의

親核的 反應에 대한 프론티어 전자밀도가 0.5 이상이어야만 비로소 體內 어떤 성분과 一次的으로 分子錯物을 만드는 것이 아닌가 생각된다. 親核反應에 대한 프론티어 전자밀도의 定義가 表示하는 바와 같이 LUMO의 eigen vector의 振幅을 2배한 것이므로 상대방(여기서는 體內의 어떤成分)으로부터 電荷를 받아들이는 能力이 0.5 이상이 되어야 分子錯物을 형성할 가능성이 있다고 추리할 수 있다. 따라서 分子錯物을 형성함에 있어서 發癌性 物質은 전자받게 (electron acceptor) 로써 體內成分은 전자주게 (electron donor) 로써 작용할 것이다. 體內의 어떤成分이 어느 位置에서 錯物을 形成할 것인가에 대하여는 第2報에 상술할 것이다.

#### 4. 結 論

몇개 계열의 發癌性物質의  $\pi$ -電子狀態를 調査하여 다음과 같은 結論을 얻을 수 있었다.

(1) 多縮合芳香族化合物, 디메틸아미노아조벤젠 및 그 置換體들 그리고 窒素異環化合物들의 K-영역의 兩原子와 이에 이웃한 L-영역 원자의 親核的 프론티어 전자밀도의 合이 系列을 초

월하여 그 臨界值가 0.5 이상이면 發癌活性 (carcinogenic activity)을 가진다는 共通性과 統一性이 있음을 알았다. 종래의 많은 이론들은 계열이 다르면 임계치가 각각 다르다.

(2) 親核的 프론티어 전자밀도의 定義로부터 發癌性物質의 上記 兩영역에서 LUMO의 電子密度가 0.5 이상이 되어야 分子錯物을 이룰 수 있을 것이라 예상되며 分子錯物을 形成함에 K-영역과 이에 이웃한 L-영역이 重要役割을 할 것이라 생각되며 發癌物質은 전자받게로써 體內 어떤 成分은 전자주게로 작용할 것이라 예상하였다.

#### REFERENCES

1. R. Winter, "Cancer-Causing Agents", A Herbert Michelman Book Crown Publishers Inc, New York, 1979.
2. F. Bergmann, *Cancer Research*, **2**, 660 (1942).
3. W. F. Bruce, *J. Amer. Chem. Soc.*, **63**, 304 (1941).
4. H. M. Moodie and C. Reid, *J. Chem Phys.*, **22**, 252 (1954).
5. R. N. Jones, *J. Amer. Chem. Soc.*, **62**, 148 (1946).
6. N. Fuson and, M. L. Josien, *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 3049 (1956).
7. L. M. Schabad, *Cancer Research*, **5**, 405 (1945).
8. L. F. Fieser *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **60**, 1142 (1938).
9. L. F. Fieser *et al.*, *ibid.*, **60**, 1893, 2542 (1938).
10. L. F. Fieser *et al.*, *ibid.*, **59**, 1082, 2502 (1937).
11. G. M. Badger *et al.*, *J. Chem. Soc.*, 2143, 2147 (1953).
12. O. Schmidt, *Z. Physik. Chem.*, **39**, 59 (1938); **42**, 88 (1939); **43**, 185 (1935); **44**, 193 (1939).
13. (a) B. Pullman *et al.*, *J. Chem. Phys.*, **18**, 257 (1950); (b) R. Daudel and A. Pullman, *Compt. Rend.*, **222**, 663 (1946).
14. G. M. Badger, *J. Chem. Soc.*, 456 (1949).
15. P. M. Bhargava *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 877 (1955).
16. H. Greenwood, *Brit. J. Cancer*, **5**, 441 (1951).
17. M. J. S. Dewar, *J. Amer. Chem. Soc.*, **74**, 3357 (1952).
18. A. Lacasagne *et al.*, *Adv. in Cancer Research*, **4**, 316 (1956).
19. T. Nakajima, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **27**, 423 (1954).
20. C. Nagata *et al.*, *Cancer Research*, **15**, 233 (1955).
21. 米澤 "量子化學入門(上)" P. 256, 化學同人株式會社, 1968.
22. P. Daudel and R. Daudel, "Chemical Carcinogenesis and Molecular Biology", Chapt. 8, John Wiley & Sons, Ltd., New York, 1966.
23. P. E. Steiner *Cancer Research* **11**, 56 (1956).