

금속이온에 대한 화학발암성의 척도

朴柄奘 · 呂煥鏞*†

영남대학교 이과대학 화학과

*경북대학교 사범대학 화학과

(1984. 7. 25 접수)

A Measure of Chemical Carcinogenic Activity for Metal Ions

Byung-Kak Park and Hwhan-Jin Yeo*†

Department of Chemistry, College of Science, Yeungnam University

Kyonsan 632, Korea

*Department of Chemistry, Teacher's College, Kyungpook University,

Deagu 635, Korea

(Received July 25, 1984)

요 약. 금속이온이 생체내에서 생체성분과 금속착물을 형성하는것이 여러가지 생물학적 작용의 첫단계로 인정되고 있다. 본 연구에서 금속이온의 착물형성에 중요한 인자로서 과잉편극세기(excess polarizing strength)를 채택하였다. 금속이온의 전자친화력 보다 과잉편극세기가 순수한 친자성 척도가 됨을 알았으며, 또한 과잉편극세기가 금속착물의 생성상수와 관련된 Irving-Williams 계열을 설명할 수 있었다. 실험적으로 발암성이 밝혀진 금속이온의 과잉편극세기의 값이 0.22 이상이 있으며 나아가서 과잉편극세기의 값이 0.22 이상인 금속이온은 발암성을 가질수 있을 것으로 예측된다. 따라서 이 양을 금속이온의 화학발암성의 척도로 채택할 것을 제안한다.

ABSTRACT. Formation of metal complex is the first step in the many biological actions of metal ions present in the biological systems. In this work the not electron affinity necessary for the formation of such metal complexes has been determined for a series of metal ions. It has been found that excess polarizing strength can be adopted as a measure of netelectron affinity and trend is the excess polarizing strength is related to Irving-Williams series. Those metal ions having greater than 0.22 in value of excess polarizing strength have been found to show carcinogenicity and other metal ions, which are supposed to be carcinogenic, have shows to have greater than 0.22 in value of excess polarizing strength, demonstrating that excess polarizing strength could be used to determine if any metal ion possesses carcinogenic activity.

I. 서 론

발암성 유기화합물의 화학발암성에 대해서는 실험적으로나 이론적으로 많이 연구되어 있으나 금속 혹은 금속 이온의 화학발암성에 대해서는 실험적으로 연구되어 있지만 이론적 연구는 거의 없는 실정이다.

생물체 내에는 미량이나마 필수금속으로서 Mn, Fe, Co, Cu, Zn, V, Cr, Mo, W, Nb, Cd, Se 등이 존재하고 있으며, 또한 효소중 30%가 금속효소로서 존재하고 있으므로 금속원소와 생물체와는 밀접한 관계가 있음이 많이 보고되어 있다. 금속원소의 발암성도 유기물의 발암성처럼 직업암으로부터 나타났다. 즉 광산이나

금속제련소의 노동자에게 암의 발생율이 높았다. 예를들면 Cr^1 , Ni^2 등을 다루는 노동자에게는 폐암, Pb^3 를 다루는 노동자는 뇌종양이 발생하고 있다. 특히 Ni의 발암성 물질로서는 Ni_3S_2 , NiO , NiCO_3 , $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ 등이 최근 보고 되었으며⁴ $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$ 은 강력한 발암 물질임이 동물 실험에서 확인되었다.⁵ 이 외에도 Fe, Co, Cu, Zn, As, Se, Ag, Cd, Sn, Hg 등 많은 금속원소와 그 화합물의 화학 발암성에 대해 보고된바 있다.⁶ 이와같이 금속원소의 화학발암성에 대해서 실험적으로 활발히 연구되고 있으나 발암메카니즘에 대한 연구는 아직 실험적으로 증명되지 않은 단계이다.

일반적으로 생체내에서 금속원소나 무기금속염의 형태로는 발암작용이 일어날수 없으며 금속이나 금속이온이 지용성의 형태가 되므로서 세포막을 투과하게되어 효소 혹은 nucleic acid와 상호작용을 하므로서 발암성이 나타나게 된다는것이 정설로 되어있다.

Furst에 의하면 금속혹은 금속이온이 생체내에서 효소의 작용으로 생체성분과 분자착물을 형성하므로 발암성이 나타난다고 하였으며⁷ 분자착물의 형성을 발암의 첫단계로 생각하고 있다. 그 증거로 nucleic acid 성분인 pyrimidine이나 purine 염기가 금속이온과 킬레이트를 형성한다는 실험적 보고가 많으며 특히 유기발암물질이 금속이온과 π -착물을 형성한다는 실험보고가 있으며⁸ 이들 유기발암물질의 대부분이 지용성으로서 금속착물을 잘 형성한다는것이 보고되어 있다.

금속 혹은 금속이온이 생체내에서 금속착물을 형성하므로서 지용성이 되어 세포속에 들어간후 그 일부는 해리하여 금속이온과 리간드로 분리되며 이 금속이온은 효소에 의해 생체성분과 상호작용을 하게 되며 필수금속 이외의 이상금속이나 필수금속이라도 그 양이 많으면 금속효소의 동화작용과 이화작용의 균형이 깨어지므로서 금속이온과 DNA와의 상호작용이 일어날 가능성이 커진다. 따라서 이상금속이온이 존재하게 되면 정상적인 DNA의 합성이 방해받게되고 이상금속이온과 nucleic acid와의 상호작용의 결

과로 새로운 유전정보에 의해 단백질이 합성되며 수명이 긴 세포 혹은 세포형성 속도가 큰 세포종이 암이된다고 보고되어 있다.

최근에 와서 Furst 등은 금속이온의 발암메카니즘을 물리화학적 방법으로 설명하려 했으나 만족한 설명이 되지 못했다⁹. 즉 금속이온과 nucleic acid 혹은 아미노산과 금속착물을 형성하는 용이성을 금속이온의 전자친화성과 관련을 지웠으나 상관성이 없으며 이온의 반경, 전하, 전자구조 등을 고려한 금속착물의 형성능력과 발암성과의 관계에서도 동일성이 없었다. 그리고 킬레이트의 특성에 따른 금속착물의 형성능력과 금속이온의 발암성 사이에서도 상관성을 찾지 못했다. 이것은 금속이온의 올바른 전자친화력을 찾지 못한데 원인이 있다고 생각된다.

Szent-Györgi 등은 금속 혹은 금속이온이 생체성분과 전하이동착물을 형성하므로 전하이동량과 금속의 발암성 사이에 어떤 상관성이 있을것이라고 제안 한바 있으며¹⁰ 그리고 금속이온이 생체성분으로 부터 국부적으로 하나의 전자를 받아 수용하므로서 전하이동착물이 생성될 가능성이 있을 것이라는 Huggins의 제안¹¹ 등에 기초를 둔다면 금속이온과 생체성분사이에 금속착물을 형성하는것이 발암의 첫단계로 볼 수 있으며 발암능력은 금속착물형성의 용이성과 상관성이 있다고 생각 할수 있다.

따라서 필자들은 금속 혹은 금속이온의 화학발암성은 금속이온과 생체성분이 금속착물을 형성하는 용이성에 상관성이 있다고 가정하고 금속착물의 형성능력에 미치는 요인중 금속이온이 생체성분으로 부터 전자를 받을 수 있는 능력인 친전자성 적도로서 순수전자친화력을 찾아내므로서 금속이온의 화학발암성을 예측하고자 한다.

2. 이론 및 모형의 설정

모형의 설정

서론에서 여러 연구자들의 제안을 종합하여 보면 금속이온의 발암메카니즘의 첫단계로서 금속착물을 형성한다는 것이다. 따라서 본 논문에서도 발암의 첫 단계로 친핵체로서 생체성분 혹은 킬레이트 형성능력이 있는 유기발암물질과

금속이온이 금속착물을 형성한다고 가정한다. 친핵체로부터 금속이온이 전자를 받아들일수 있는 최대능력이 존재할 것이다. 환원하면 금속이온의 친전자성척도로서 순수전자친화력(net electron affinity)을 고려할 수 있을 것이다.

금속 혹은 금속이온의 친전자성척도

전술한 모형에 의하여 금속 혹은 금속이온이 생체성분으로부터 전자를 받을수 있는 능력의 척도 즉 친전자성 척도로서 전자친화력과 편극도를 고려할 수 있다.

전자친화력과 화학발암성

Ahren 는 (+)이온의 전자친화력은 그 (+)이온 보다 (+)전하가 하나 적은 이온이나 원자의 이온화에너지와 같다고 보고 (+)이온의 전자친화력의 크기를 다음과 같은 서열로 정했다.¹²

Cs⁺, Rb⁺, K⁺, Na⁺, Li⁺, Tl⁺, Ag⁺, Cu⁺, Au⁺, Ba²⁺, Sr²⁺, Ca²⁺, H⁺, Sn²⁺, Pb²⁺, Mg²⁺, Mn²⁺, Fe²⁺, Cd²⁺, Co²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, Be²⁺, Hg²⁺, Pd²⁺, Cu²⁺, La³⁺.....커진다.
(고딕체 이온은 실험적으로 발암성이 있음.)

금속이온의 화학발암성과 전자친화력을 관련 지워 보면 친화력이 큰 금속일수록 발암성을 갖는다는 일반성은 있으나 완전한 규칙성은 찾을 수 없다. 예를 들면 Ba²⁺, Sr²⁺, Ca²⁺, Be²⁺ 등은 전자친화력은 크지만 발암성은 없다. 따라서 Ahrens 의 전자 친화력은 발암성의 척도가 될수 없음을 알 수 있다.

편극세기(polarizing strength)와 화학발암성

금속이온의 친전자성척도로서 편극세기(P.S.)를 고려할 수 있다.

Grinberg 는 비활성기체와 동전자구조를 가진 금속이온의 편극세기를 단순정전기 모델로서 다음과 같이 정의하고 Table 1과 같은 값을 얻었다.¹³

$$\text{편극세기 (P.S.)} = \frac{|Z|}{r^2} \quad (1)$$

여기서 |Z|는 이온의 절대전하이고 r을 이온 반경이다.

Table 1의 편극세기의 값은 유효핵하전량이

Table 1. Polarizing strength of metal ions

M ⁺	M ²⁺	M ³⁺	M ⁴⁺
Li ⁺ 1.7	Be ²⁺ 16	Al ³⁺ 9.2	Si ⁴⁺ 26
Na ⁺ 1.0	Mg ²⁺ 3.3	Sc ³⁺ 4.4	Ti ⁴⁺ 9.8
K ⁺ 0.6	Ca ²⁺ 1.8	Y ³⁺ 2.7	Zr ⁴⁺ 5.3
Rb ⁺ 0.5	Sr ²⁺ 1.2	La ³⁺ 2.0	Ce ⁴⁺ 3.8
Cs ⁺ 0.4	Ba ²⁺ 1.0		Th ⁴⁺ 3.3

고려되지 않았으나 M⁺, M²⁺ 계열에서는 편극세기 값이 전자친화력과 같은 경향성을 나타낸다. 즉 원자번호가 증가할수록 편극세기 값이 감소되는 경향이다. 이 값도 역시 발암성과의 상관성은 찾을수 없다. 예를 들면 발암성인 Al³⁺, Ti⁴⁺의 편극세기는 비발암성의 Si⁴⁺의 편극세기보다 작다. 따라서 금속착물을 형성할 수 있는 능력의 척도라고 볼수 있는 친전자성척도 즉 유효핵하전을 고려한 어떤 양을 찾아야 한다. 유효핵하전의 고려에는 다음 두 인자를 생각해야 한다. 첫째는 Li⁺, Be²⁺와 같은 비활성기체와 동전자구조를 가진 이온들의 편극 능력은 주로 정전기적 효과로 생각되며 둘째로, 공유결합성이 강한 Ag⁺, Hg²⁺은 이들의 전하나 이온의 크기에 비해 전자친화력이 크게 되는것을 보정해야 한다. 이들의 전자친화력이 크게되는 원인에는 두가지의 요인이 있다. 하나는 바로 이웃을 넘어서 상당히 먼거리에 있는 물질과 상호작용을 하는 보통 혹은 장거리 정전기적인력(ordinary or long-range electrostatic attraction)에 가인한 것이고, 또 다른 요인은 바로 이웃 전자가 d-궤도의 침투로 인한 단거리효과(short-range effect)이다. 이들 요인을 보정하기 전에 우선 이온반지름과 s-전자에 대한 비활성기체형이온의 전자친화력과 관계를 알아야 한다. s-궤도에만 전자가 들어있는 알칼리금속과 알칼리토금속의 s전자의 친화도와 이온의크기 사이에는 직선관계가 성립한다. 그러나 Sc²⁺와 같은 전형적인 전이금속 이온은 바닥상태에서 한개의 d전자를 갖고 있다. 3d에서 최저 4s상태로 전이하는데 3.16eV의 에너지가 필요하다. 따라서 이 금속이온의 s전자에 대한 친화도는 제 3 이온화에너지 24.75eV에서 3.16eV를 뺀 21.59eV이다. 그외 다른 전이

금속 이온에 대해서도 같은 방법으로 계산하면 Fig. 1과 같이 직선관계가 성립한다.¹⁴

이제 앞에서 언급된 두 인자를 보정할 수 있다. 즉 크기와 전하가 동일한 (+)이온이 한개의 전자물 그 최저 s케도로 수용한 경우 즉 비활성기체, 혹은 8전자계로 생각할수 있는 부분을 공제한 전자친화도가 순수 다른 물질에서 전자를 받아 드릴수 있는 순수전자친화력에 해당하는 Rich의 과잉편극세기(excess polarizing strength)를 채택하고자 한다.

즉 Rich는 다음식으로 나타내었다.¹⁵

$$\text{과잉편극세기} = \frac{E_a - E_n}{E_n} \quad (2)$$

여기서 E_a 는 실제전자친화력이고 E_n 는 비활성기체의 전자친화력이다.

우리들은 이 E_a 값을 각 금속이온에서 (+)전하가 하나 적은 이온이나 원자의 이온화에너지 값으로 하여 계산하였다.

이 과잉편극세기의 값을 금속이온의 발암성 척

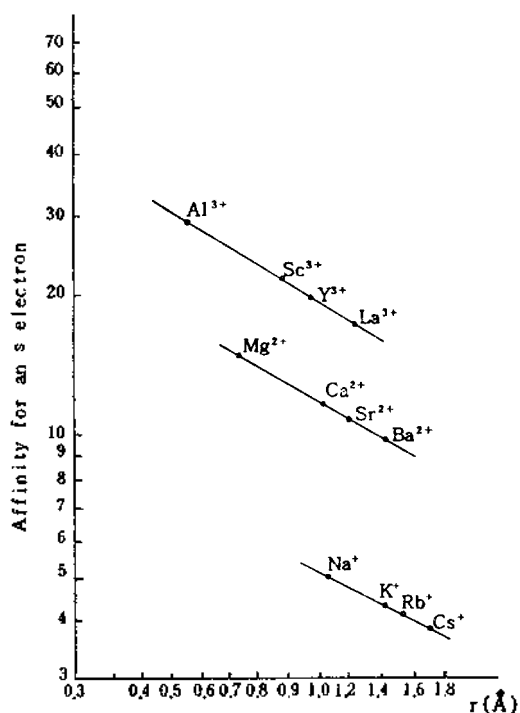


Fig. 1. Affinity of noble gas type ions for an s electron.

도로 삼고자 한다. 왜냐하면 금속이온이 직접 생체성분이나 혹은 유기발암물질과 금속착물을 형성하기 위해서는 이들 금속이온이 어느 정도 이상의 친전자성을 가져야 하기 때문이다. 따라서 이 과잉편극세기의 값이 순수 전자친화력이며 금속이온의 친전자성의 척도로 볼 수 있다고 생각된다.

3. 결과 및 고찰

금속착물의 안정도 상수와 과잉 편극세기

금속착물의 안정도에 미치는 요인으로서는 금속이온의 전하, 이온반경, 배위수, 전자배치, 리간드의 염기성, 킬레이트고리의 크기와 수 및 착물의 구조, 용매의 유전율, 산-염기성 등 여러 가지가 있다. 특히 M^{2+} 의 착물형성에서 착물의 안정도의 실험적 결과로 Irving-Williams 계열이 있으며¹⁶ 이것을 여러가지 열역학적 효과 즉 격자에너지, 배위열, 표준전극 전위등으로 설명하고 있으나¹⁷ 과잉편극세기로 설명할수 있다. 왜냐하면 착물의 안정도는 금속이온의 친전자성에 좌우되기 때문이다. M^{2+} 이온의 배위열과 과잉 편극세기의 상관관계는 Fig. 2와 같다.

Fig. 2에서 Mn^{2+} 을 제외한 Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} 의 과잉편극세기의 값과 리간드 en의 배위열 ΔH 와는 직선 관계가 성립한다. 따라서 과잉편극세기가 금속착물의 생성상수의 척도로서 고려될수 있다고 생각되며 나아가서 과잉편극세기 값이 금속착물 형성의 용이도를 나타낼 수 있는 양으로 받아들일 수 있다고 생각된다.

발암성 금속이온의 과잉편극세기 값과 발암성과의 관계

발암성 금속이온의 산화상태에 따른 과잉편극세기의 값은 Table 2와 같다. Table 2에서 Fe^{2+} (0.15), Co^{2+} (0.2), As^{3+} (0.07), As^{5+} (0.15) Se^{5+} (0.11) 등은 실험적으로 비발암성임이 알려져 있다. 이들의 과잉편극세기 값을 보면 모두 0.22이하이며 발암성인 Ti^{3+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Sn^{4+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Tl^{+} , Pb^{2+} 등의 과잉 편극세기의 값은 0.23 이상이다. 따라서 과잉편극세기값의 발암성의 임계치를 0.22 이상으로 잡을 수 있다.

여기서 특히 주목할 만한 사실은 0.22를 발암성의 임계치로 정하면 As^{3+} (0.07), As^{5+} (0.15)는 분명히 비발암성이라고 예측할 수 있다. 실

로 As 는 Neubauer의 실험에서는 발암성이 있음을 밝혔으나¹⁸ 그 뒤 Kanisawa의 실험에서 비발암성임을 밝혔다.¹⁹ 따라서 0.22를 발암성의 임계치로 정하였을때의 이론적 예측과 실험적 사실이 일치한다.

금속이온의 발암성 예측

금속이온의 발암성의 척도로서 과잉편극세기 값의 임계치를 0.22로 정했을때 발암성이 아직 알려져 있지 않은 여러가지 금속에 대하여 발암성 여부를 예측할 수 있을 것이다.

Table 3에 발암성이 확인된 금속이온과 아직 확인되지 않은 금속이온의 과잉편극세기를 계산하여 총괄하였다.

Table 3에서 원소기호에 "○"표를 한 것은 금속이온의 발암성의 실험결과와 우리들의 예측과 일치한 것이고 "△"표를 한것은 금속이온의 발암성을 과잉편극세기의 임계치로 우리들이 예언한 것이며 "※"표는 실험결과에서 문젯점이 있는 것이다.

Table 3에 의하면 Ti^{3+} , V^{3+} , Cr^{2+} , Mn^{3+} ,

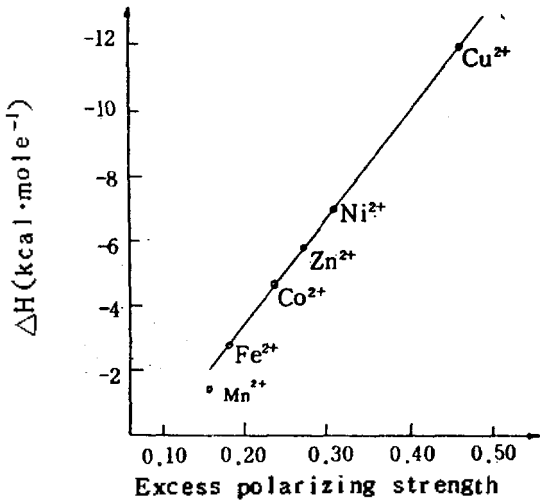


Fig. 2. Relation between ΔH (for the reaction $M^{2+} + en \rightleftharpoons M(en)^{2+}$) and excess polarizing strength values of M^{2+} .

Table 2. Values of excess polarizing strength for already known carcinogenic metal ions

Group	I _a	II _a	III _a	IV _a	V _a	VI _a	VII _a	← VIII →	I _b	II _b	III _b	IV _b	V _b	VI _b	VII _b		
5 ⁺														0.15	0.11		
4 ⁺				0.31													
3 ⁺						0.23		0.23	0.34						0.07		
2 ⁺				0.23		0.26		0.15	0.20	0.24	0.42	0.27					
1 ⁺											0.50						
Element				Ti		Cr		Fe	Co	Ni	Cu	Zn			As	Se	
Oxida. No.																	
5 ⁺																	
4 ⁺															0.28		
3 ⁺																	
2 ⁺											0.70	0.41			0.19		
1 ⁺											0.68						
Element											Ag	Cd			Sn		
Oxida. No.																	
5 ⁺																	
4 ⁺															0.49		
3 ⁺															0.53		
2 ⁺												0.59			0.42		
1 ⁺															0.46		
Element															Hg	Tl	Pb
Oxida. No.																	

Table 3. Values of excess polarizing strength

Group	Ia	IIa	IIIa	IVa	Va	VIa	VIIa	VIII	IX	X	XI	XII	IIIb	IVb	Vb	VIb	VIIb
5+					0.43										0.15	0.11	
4+				0.31	0.39										0.18		
3+			0.15	0.23	0.29	0.23	0.38	0.23	0.34				0.21		0.07		
2+		-0.17			0.15	0.26	0.16	0.15	0.20	0.24	0.42	0.27					
1+	-0.14										0.50						
Oxidation No. / Element	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As*	Se*	Br
5+																0.27	
4+				0.16												0.28	0.20
3+			0.04		0.18	0.28		0.46	0.46				0.30		0.13		
2+		-0.11			0.28	0.28		0.33	0.43	0.54	0.70	0.41		0.19			
1+	-0.06										0.68						
Oxidation No. / Element	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I
5+																0.44	
4+															0.49		
3+													0.53		0.30		
2+		-0.08				0.62	0.52	0.55	0.55	0.67		0.59		0.42			
1+	-0.08		0.64								1.14		0.46				
Oxidation No. / Element	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At

Note, marks on elements indicate; ○; the already known carcinogens. △; our predict. ※; reasonable

Fe³⁺, Co³⁺, Ni²⁺, Cu⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Mo²⁺, Ru²⁺, Rh²⁺, Pd²⁺, Ag⁺, Ag²⁺, Cd²⁺, In³⁺, Sn⁴⁺, Sb⁵⁺, Hf⁺, W²⁺, Re²⁺, Os²⁺, Ir²⁺, Pt²⁺, Au⁺, Hg²⁺, Tl²⁺, Pb²⁺, Bi³⁺ 상태에서 발암성이 나타날수 있다고 생각되며 이 산화상태에서 생체성분과 금속이온이 금속착물을 용이하게 형성될 것으로 기대된다.

특히 As³⁺, As⁵⁺는 비발암성으로 판단되며 실험사실과 일치하고, Se⁵⁺도 Schroeder의 실험에서는 발암성이 있다고 주장하고 있으나²⁰ Se⁵⁺의 과잉편극세기의 값이 0.11이므로 우리들의 예측에서 벗어나서 발암성에 대해 재실험이 요망된다.

Schrauzer 등은 As-Se group는 발암성이 있다고 보고한바 있다.²¹

다음 금속들은 발암성에 대한 실험되지 않은 것으로 V²⁺(V³⁺, V⁴⁺, V⁵⁺), Mn³⁺, Mo²⁺(Mo³⁺) Ru²⁺(Ru³⁺), Rh²⁺(Rh³⁺), Pd²⁺, In³⁺, Sb⁵⁺, Hf⁺, W²⁺, Re²⁺, Os²⁺, Ir²⁺, Pt²⁺, Au⁺, Bi³⁺(Bi⁵⁺)의 산화상태에서 과잉편극세기의 값이 임계치 0.22 이상이므로 발암성이 있을 것으로 예측된다.

4. 결 론

금속이온의 화학발암성에 대해서 실험적으로 연구중이나 이론적으로 연구가 거의 안되어 있는 실정이며 특히 발암성 지수도 아직 발견되지 않는다. 따라서 본 논문에서

(1) 발암작용의 첫단계는 분자착물을 형성한다는 일반론을 받아드려 금속착물형성의 용이성을 나타낼수 있는 과잉 편극세기 값을 계산하여 발암성의 척도로 채택하였다.

(2) 금속이온의 과잉편극세기의 값과 금속착물의 안정도 상수는 비례관계가 성립하며

(3) 금속이온의 발암성의 과잉편극세기의 임계치가 0.22임을 알았다.

따라서 과잉편극세기의 값이 0.22 이상인 금속이온은 발암성을 가질수 있을 것으로 예상된다.

본 연구는 기초과학 연구소의 문교부 지원으로 이루어 졌으며 이에 대해 사의를 표합니다.

인 용 문 헌

1. P.L. Bidstrup, *Brit. J. Indust. Med.*, 8, 302 (1951).

2. G. A. Stephens, *Med. Press & Circ.*, **36**, 194 (1933).
3. R. W. Portal, *Brit. J. Indust. Med.*, **18**, 153 (1961).
4. A. Furst, *Geol. Soc. Am.*, Memoir No. **123**, 109 (1971).
5. F. W. Sunderman *et al*, *Arch. Indust. Health*, **20**, 36 (1959).
6. (a) L. Winter, "Cancer Causing Agent" Crown pub. N. Y., 1979; (b) Yoram Cohen, *et al.*, *cancer*, **53**(2), 296 (1984); (c) P. Zatta, *et al*, *J. of Inorg. Biochem.*, **15**, 269 (1981).
7. A. Furst, "Chemistry of Chelation in Cancer," Charles C. Thomas pub. (1963).
8. M. Ishidate *et al.*, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **10**, 75 (1962).
9. A. Furst *et al.*, "The Jerusalem Symposia on Quantam Chemistry and Biochemistry," Vol I, (1969).
10. A. Szent-Györgyi *et al*, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **46**, 1444 (1960).
11. C. Huggins, "Horizons in Biochemistry," Acad. Press, N. Y., (1962).
12. L. H. Ahrens, *Nature*, **169**, 463(1952).
13. A. A. Grinberg, "An Introduction to the Chemistry of Complex Chemistry" Pergamon, London, (1962).
14. L. H. Ahrens, *Geochem. cosmochim. Acta*, **2**, 155 (1952).
15. R. Rich, "Periodic correlations," W. A. Benjamin, INC. N. Y., (1965).
16. H. Irving, R. J. Williams., *J. Chem. Soc.*, 3192(1953).
17. B. N. Figgs, "Introduction to Ligan Field", Interscience pub. N. Y., (1966).
18. O. Neubauer, *Brit. J. Cancer*, **1**, 192 (1947).
19. M. Kanisawa, *et al*, *Cancer Res.*, **27**, 1192 (1967).
20. H. A. Schroeder, *et al*, *J. Chrom. Dis.*, **23**, 227 (1970).
21. G. N. Schrauzer, *et al* *Bioinorg. Chem.*, **9**, 245 (1978).