

## 레티노익 산의 형태와 구조-활성 관계 -레티노벤조익 산-

이종달\* · 이인자\*

영남대학교 약학대학, \*표성여자대학교 약학대학

(Received March 11, 1994)

## Conformation of Retinoic Acid and Structure-Activity Relationships -Retinobenzoic Acid-

Jong-dal Rhee\* and In-ja Rhee\*

College of Pharmacy, Yeungnam University, Kyungsan, 712-749

\*College of of Pharmacy, Hyosung Women's University, Hayang, 713-702

**Abstract**—The structure-activity relationships of (E)-chalcone-4-carboxylic acids, flavone-4'-carboxylic acids, two types of aromatic amides, terephthalic monoanilides, and (arylcarboxamido)benzoic acids, which were made by Shudo group, are discussed by conformation analysis(AM1) of retinoic acid and those compounds. Conformer of each compound is superimposed on the conformationally restricted compound, 4-(6,7,8,9-tetrahydro-6,6,9,9-tetramethyl-4H-4-oxonaphto[2,3-b]pyran-2-yl)benzoic acid(Fv80), possessing the strongest differentiation-inducing activity on human promyelocytic leukemia cells HL-60. The results indicated that the lengths between the carboxylic carbon and the two 6, 9 carbons binding to dimethyl, 1.20 nm and 1.09 nm, as well as the planarity of molecule are very important factors for the activity, especially 1.20 nm. In the case of the recently synthesized azulenic retinoic acids by Sato, *et al.* in 1993, the distance probably is also important, resulted from superimposing them on a Ch55 conformer and Fv80. The distance 1.0 nm is also important in Ch55. Several conformers of all-trans retinoic acid (RA) are well superimposed on the almost non-flexible Fv80, RA, 9-cis RA, and, specifically s-10,12 cis RA. And a simple hexangular model of RA is suggested to draw RA conformers easily without computer drawing model or molecular model.

**Keywords** □

천연 또는 합성 레티노이드는 본래의 많은 생물학적 작용(특히 상피 조직의 분화)<sup>1-4</sup>를 하는 것 이외에도 피부병 치료제 또는 암예방제 및 치료제로 쓰이고 있다.<sup>5-14</sup> 비타민 A, 레티놀은 생체내에서 산화되어 all-trans 레티노익 산(RA) 및 9-시스 레티노익 산 등<sup>15,16</sup>이 된다. 생체내에는 RA와 결합하는 CRABP (Cellular Retinoic Acid-Binding Protein)<sup>17</sup>이 있어 이들의 친화력과 생물학적 작용간에는 서로 상관성이

있다고 한다. 1989년 Shudo 등<sup>18</sup>은 합성 레티노이드, Chalcone-4-carboxylic acid는 비타민 A의 작용을 가지고 있지만 CRABP와의 친화력이 없다는 사실을 밝히고 새로운 수용체가 있을 것을 시사하였다. 이 시기 전후에 실제로 두 종류의 핵수용체 단백질 RAP (retinoic acid protein)- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 와 RXR(retinoid X receptor)- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 가 알려졌다. RA 또는 레티노이드가 이들을 활성화하므로 생물학적 과정에 영향을 미친다고 한다.<sup>12</sup> RA는 물론 지금까지 합성된 레티노이드들 대부분(가장 대표적 물질은 TTNPB)은 강한 독

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

성(hypervitaminosis A)을 가지고 있어 임상에서 사용하는 데 많은 제약이 따른다. 이러한 강한 독성은 구조적으로 레티노이드 대부분이 탄화수소 골격을 가지고 있기 때문에 생기는 강한 소수성에 기인하는 것으로 생각하였다.<sup>19)</sup> 한편으로는 이 독성은 대부분 레티노이드의 생리적 기능의 과다 표현에 기인한다고 한다.<sup>20)</sup>

RA가 이런 많은 생물학적 작용을 가지고 있는 것은 이것의 화학적 구조의 다양성에 기인한다고 생각된다. 즉 공액하고 있는 네 개의 이중 결합으로 해서 16개의 이성체가 있을 수 있고 다시 16개의 conformer(시스, 트랜스 형만 고려)가 존재할 수 있다. 물론 여기서 ring 및 카복실기의 conformer는 고려하지 않고 하는 얘기다. 1, 5, 9, 13번 탄소에 결합하고 있는 메틸기의 입체장으로 인하여 어떤 이성체는 용이하게 생길 수 있고 어떤 것은 그렇지 못할 것이다. 이들 256개의 이성체에 대한 conformation 분석과 양자화학적 parameter의 계산은 지금 따로 진행중이다. 이것을 행하는 이유는 합성 레티노이드의 함양작용 또는 다른 작용이 어떤 RA conformer의 기여로 인한 것인가를 알 수 있는 한 방법이 될 것으로 생각되기 때문이다. 여기서는 conformer의 수를 줄이는 방법으로 ring를 도입하고 또 소수성을 감소시키는 수단으로 질소, 산소를 도입한 chalcone-4-carboxylic acid, flavanone-4'-carboxylic acid, aromatic amide<sup>18,19)</sup> (retinobenzoic acid라 부른다)의 구조-활성 관계, 즉 SAR(structure-activity relationships)를 주로 AM1 방법으로 이들의 형태(conformation)를 분석하고 RA conformer와 비교검토하였다. 때로는 MM(molecular mechanics) 또는 MD(molecular dynamics)를 행하였다. 상기의 방법은 PC용 HyperChem에 들어 있는 program이다. 이 AM1법의 데이터와 Mopac 6.0(work station)용을 PC용으로 저자들이 개조한 것)의 AM1의 데이터와 좋은 일치를 보였다. 그러므로 이 program은 신뢰성이 있다. 다른 언급이 없으면 AM1 데이터를 의미한다.

### 결과 및 고찰

Fig. 1에 RA의 분자모형이 육각형틀 속에 그려져 있다. 이 모형에서는 수소원자들은 생략하였고 모든 결합길이가 같다고 가정하였다. 그리고 RA의 각 시스,

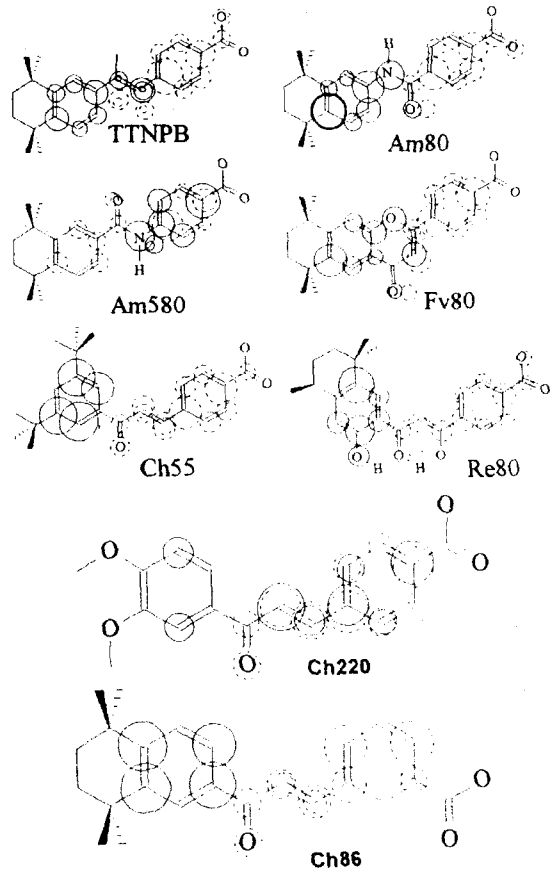
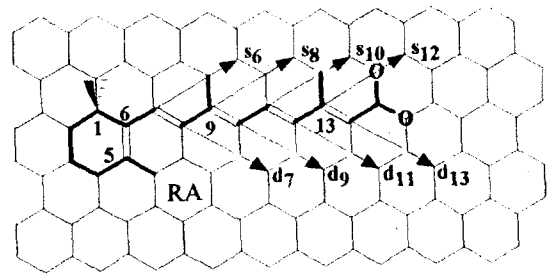


Fig. 1—Hexagonal model of RA and frontier orbital densities of HOMO(real circle) and LUMO (dotted circle).

트랜스 형의 conformer는 이 육각형틀을 더 많게 그려놓고  $C_2$ 축인 s, d를 적당히 선택하여 대칭조작하면 원하는 conformer를 쉽게 그릴 수 있다. 가령 9-cis s-10,12-cis RA를 얻으려면  $d_9s_{10}s_{12}$  RA=9-cis, s-10, 12-cis RA가 된다. 이 대칭조작에서 여러 원자가 한 자리에 모일 경우가 생길 수 있다. 이 때의 conformer는 비뿔어진 형으로 생각하면 된다. 실제로 RA의

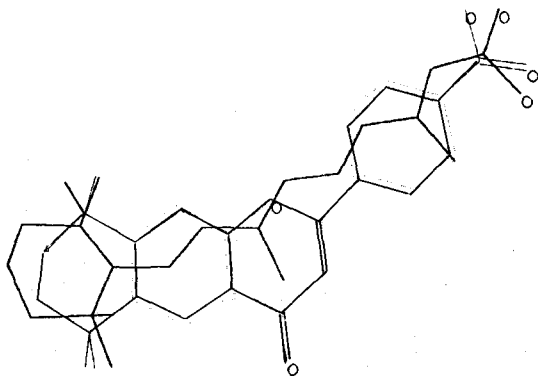


Fig. 2—Superimposition of RA and Fv80. not superimposed atom on atom.

all-cis형은 나선형이 된다. 이 모형의 상세한 사용법은 생략하지만 이 간단한 모형을 제시한 이유는 기존 분자모델을 사용하지 않아도 쉽게 그릴 수 있을 뿐만 아니라 정성적으로 합성 레티노이드의 활성을 평가할 수 있는 수단이 될 수 있다는 데 있다. s6-cis RA가 s6-trans RA보다 약 2.5 Kcal/mol 정도 더 안정하다고 한다.<sup>16)</sup> 그러나 우리 계산에 의하면 1.5 Kcal/mol 정도였다. AM1 계산에 의하면 이면각 C5-C6-C7-C8 약 2°부터 약 120°(-52°에서 -120°)까지 각 confor-

mer의 에너지는 약 2 Kcal/mol 정도의 차이밖에 없었다. EHT, CNDO계산에서도 비슷한 결과를 얻었다. 그리고 에너지장벽은 150°, 0°, 150°에서 약 30 Kcal/mol이었다. 이렇게 되면 s6-cis형, s6-trans형의 의미가 없어진다. 이것은 생체내에서 이 각도 범위 내에서의 두 형태가 존재할 수 있고 또 생물학적 작용은 어느 한 형태가 관여할 가능성이 있다. 이 사실은 5번 탄소의 메칠기 한 개가 실제로는 두 성질의 메칠기 즉 C6-C7-C8로 되는 평면의 위 쪽에 있는 것과 아래 쪽에 있는 것으로 나누어 진다는 것이다. 만약에 이 성질을 가지고 있는 즉 양쪽에 메칠기가 있는 레티노이드를 만들면 더 좋은 생물학적 작용을 가지게 된다. 왜냐하면 같은 농도에서 두 배의 효과가 있을 것이다. 불행하게도 RA의 5번 탄소에 이중결합이 있기 때문에 두 개의 메칠기를 도입하고 5번탄소는 벤젠핵에 융합시킨 레티노이드가 일반적으로 좋은 생물학적 작용을 가지는 것은 이 때문이라 생각된다. Fig. 2는 Fv80(Table I참조)과 RA를 포개 그림이다. 포개방법은 두 레티노이드의 원자대 원자로 하지 않고 카복실기의 탄소, 1번 탄소, 5번 탄소가 Fv80에 잘 포개질 수 있도록 했다. Fig. 4에서는 원자대 원자로 포개는 방법으로 이들을 중첩시켰다. 여기서 문제점은

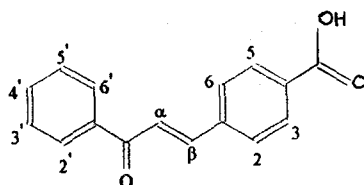


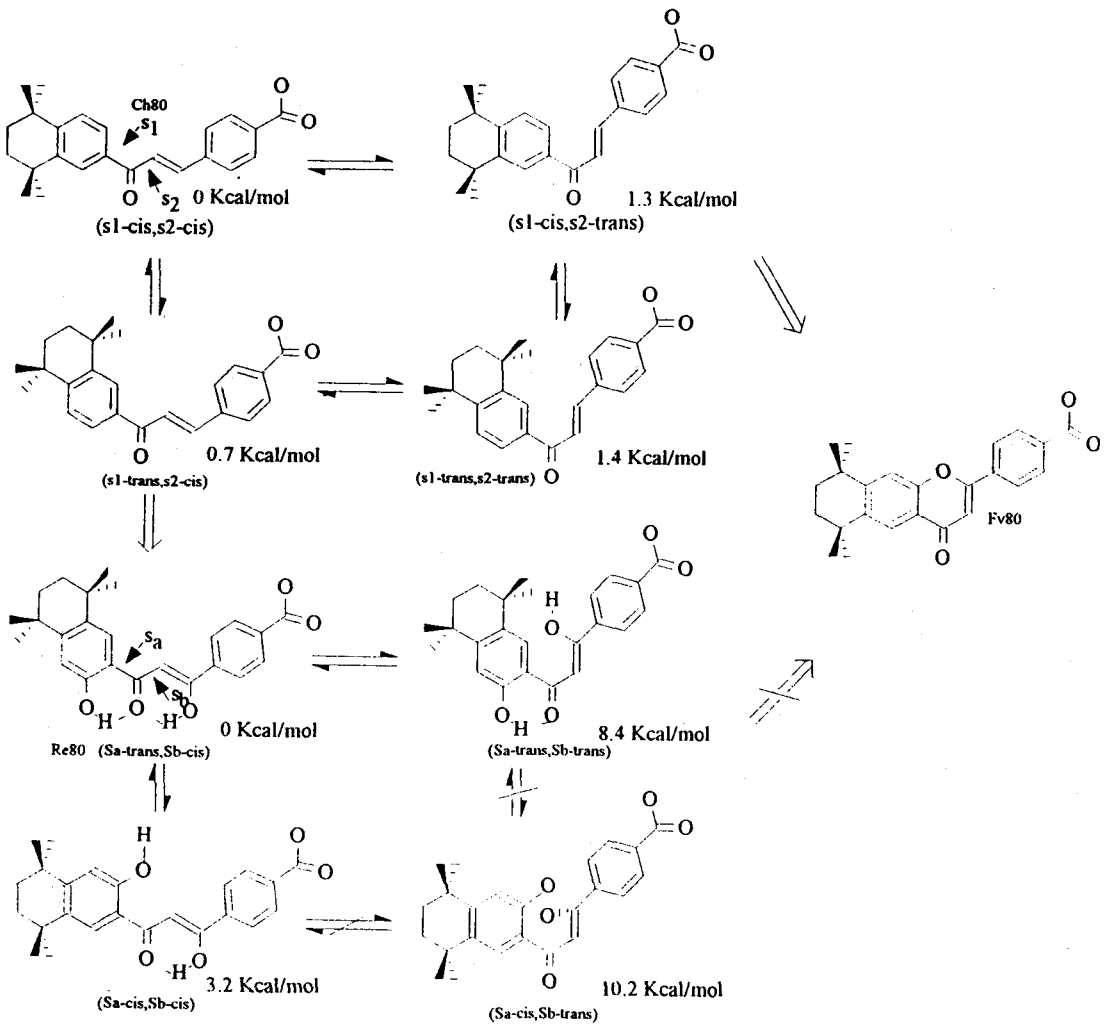
Table I—Differentiation-inducing activities

Name	substituents								relative activity
	2'	3'	4'	5'	6'	$\beta$	3	4	
RA <sup>a)</sup>									1
ch00	H	H	H	H	H	H	H	COOH	inactive
Ch40	H	H	tBu	H	H	H	H	COOH	$3.9 \times 10^{-2}$
Ch55	H	tBu	H	tBu	H	H	H	COOH	6.4
Ch80	H	-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	H	H	H	COOH	2.8
Ch86	H	-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	H	H	COOH	H	$< 10^{-4}$
Ch220	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H	COOH	inactive
Re80	OH	H	-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	OH	H	COOH	7.6
Fv80 <sup>a)</sup>									27.4
Am80 <sup>a)</sup>									3.5
Am580 <sup>a)</sup>									7.2

a: see Fig. 1.

과연 RA의 5번 탄소의 메틸기의 생물학적 작용을 가지게 된다. 왜냐하면 같은 농도에서 두 배의 효과가 있을 것이다. 불행하게도 RA의 5번 탄소에 이중결합이 있기 때문에 두 개의 메틸기를 도입할 수 없다. 다른 방법으로 4번 탄소에 두 개의 메틸기를 도입하고 5번 탄소는 벤젠핵에 융합시킨 레티노이드가 일반적으로 좋은 생물학적 작용을 가지는 것은 이 때문이라 생각된다. Fig. 2는 Fv80(Table I참조)과 RA를 포개 그림이다. 포개 방법은 두 레티노이드의 원자대 원자로 하지 않고 카복실기의 탄소, 1번 탄소, 5번 탄소가 Fv80에 잘 포개질 수 있도록 했다. Fig. 4에서는 원자대 원자로 포개는 방법으로 이들을 중첩시켰다. 여

기서 문제점은 과연 RA의 5번 탄소의 메틸기의 생물학적 작용을 합성 레티노이드의 두 개의 메틸기가 대신 하느냐하는 점이다. 이 점은 실험적 방법으로 확인하여야 할 것이다. Fig. 1에서는 각 레티노이드의 frontier orbital densities, 즉 HOMO, LUMO의 비교적 큰 전자밀도(주로 p)를 각각 실선원, 점선원의 크기로 정성적으로 표시하고 있다. 원이 두 개 이상 있는 경우는 p<sub>x</sub>, 또는 p<sub>y</sub>의 전자밀도의 크기를 나타내고 있다. RA의 경우는 표시하지 않았다. RA 및 합성 레티노이드는 Fig. 1에서 보는 바와 같이 소수성 쪽에 HOMO의 전자밀도가, 극성인 카르복실기 쪽에 LUMO의 전자밀도가 분포되어 있는 경향이 있다. 가운



데 부분에서는 이들이 중첩하고 있다. Am580의 경우는 예외이다. 이것은 친전자반응, 친핵반응, 라디칼반응이 어느 부분에서 잘 일어나는가 하는 지표가 된다. RA의 중앙부분에 극성원자, 주로 산소, 질소 등을 도입하고 어느 정도 직선성 또는 편면성을 가진 레티노이드도 작용이 있다는 것은 물질 전체의 크기가 중요한 인자가 된다는 사실을 의미하고 있다. 작용이 있는 물질과 없는 물질과의 전자밀도가 큰 위치가 다름을 쉽게 알 수 있다(Table I 참조). 그러나 작용이 있는 물질들간의 전자밀도의 비교로는 작용의 크기를 평가하기에는 지금으로써는 곤란하였다. Fv80은 이들 물질중에서 가장 강력한 작용(HL-60 세포를 분화하여 과립상 백혈구로 유도하는 작용)을 가지고 있고 또 RA의 10, 11의 위치만 회전할 수 있고 모든 다른 위치는 고정된 RA(실제로는 RA의 분자모형인 육각형틀에서 그려보면 RA의 몇의 conformer라고 할 수 있다)라고 생각할 수 있다. 그래서 Fv80을 모델로 삼고 다른 레티노이드가 이것에 얼마나 중첩을 잘 하는 정도로써 구조-활성 관계를 기술하고자 한다. Fv80의

벤젠환의 파라 위치의 회전에너지는 AM1계산에 의하면 약 2 Kcal/mol밖에 되지 않았다. 그러므로 Fv80은 천이상태로의 활성화에너지는 거의 필요하지 않다고 볼 수 있을 것이다. 그리고 카복실기의 탄소에서 메틸기가 붙어 있는 탄소간의 거리가 1.09 nm, 1.20 nm이었다. 이 거리는 RA의 카복실기의 탄소에서 5번 탄소, 7번 탄소까지의 거리 1.12 nm, 1.22 nm와 잘 일치하고 있다. RA의 이 길이의 변화는 molecular dynamics로 알아본 결과 약 2Å 정도의 범위였다. RA는 구조로 보아 매우 유동적이므로 그만큼의 변화가 있을 수 있음을 쉽게 짐작할 수 있다. 이 사실은 RA의 conformer중에는 이 거리를 가질 수 있는 conformer가 상당수 있을 수 있을 것이다. RA의 9번, 13번 탄소의 메틸기는 RA의 다양한 conformer중에서 어떤 conformer의 에너지장벽의 크기에 영향을 미치는 효과, 즉 입체장애효과가 있다. 이 효과를 대신하는 방법으로 ring 또는 이중결합을 도입하면 될 것이다. 실제로 retinobenzoic acid류는 이런 종류에 속하는 레티노이드이다.

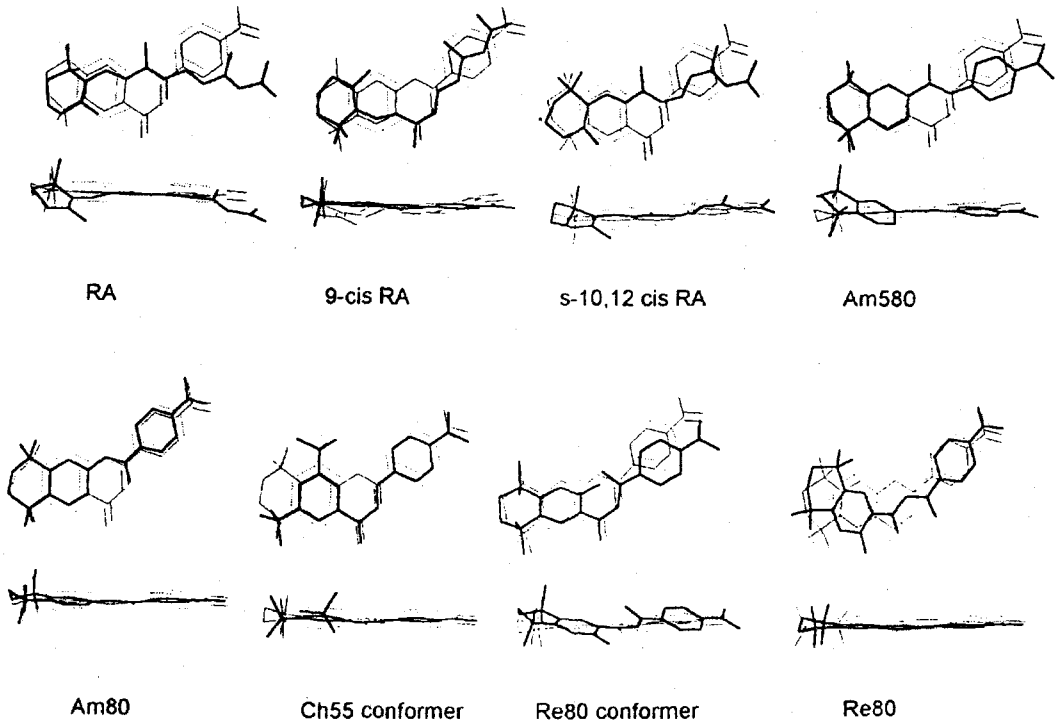


Fig. 4—Superimposition several retinoids on Fv80. omitted nitrogen, oxygen for clarity. see Fig. 1.

작용의 크기가 RA보다 큰 Ch80과 Re80의 형태분석한 결과 및 Fv80구조를 Fig. 3에 도시하였다. 그리고 그들의 에너지를 보면 원래의 구조가 가장 안정한 형태임을 알 수 있다. MM계산에 의하면 이들의 에너지장벽은 대략 30 Kcal/mol범위였다. Re80(sa-trans, sb-trans)형에서 Re80(sa-cis, sb-trans)형으로의 에너지장벽, 그리고 Re80(sa-cis, sb-cis)에서 Re80(sa-cis, sb-trans)형으로의 에너지장벽은 매우 높아 그들간의 평형은 불가능한 것으로 생각된다. 그렇다면 Ch80형의 conformer중에는 Fv80구조와 비슷한 구조가 있으므로 Ch80의 작용이 있다는 실험사실을 설명할 수 있지만 Ch80의 작용보다 더 큰 작용을 가진 Re80의 경우는 어떻게 설명할 수 있는가? 그것은 다음과 같이 설명할 수 있을 것이다. Re80은 작용이 큰 Ch55와 아주 중첩이 잘된다. 그리고 평면성이 대단히 좋다. 카복실기의 탄소에서 두 메틸기가 붙어 있는 탄소까지의 거리 둘 중에 짧은 것은 0.97 nm이다. 이 사실은 수소성부분 tetrahydronaphthalene환이 시계 방향으로 120° 정도 회전한 것도 작용을 나타낼 수 있다는 것이다. Re80(sa-cis, sb-cis)형은 RA와 중첩이 잘된다.

Fig. 4에서는 작용이 있는 몇 개의 레티노이드의 conformer들과 Fv80를 중첩한 것의 그림이다. 여기서 그림을 간단히 그리기 위하여 산소, 질소원자를 표시하지 않았다(Fig. 1 참조). RA의 경우에는 카복실기 쪽에 잘 일치가 되지 않고 있다. 그러나 앞에서 언급한 바와 같이 원자대 원자로 중첩하지 않을 때는 Fv80과 좋은 일치를 보였다. RA에서 9-cis RA로 되는데 에너지장벽은 약 65 Kcal/mol이었고, 이 값은 이중결합의 에너지장벽의 표준치이다.<sup>21,22)</sup> 9-cis RA의 경우에는 그런대로 일치하나 전체 거리가 좀 짧다. 여기서 주의할 점은 RA의 13번 탄소에 붙어있는 메틸기가 Fv80의 벤젠환 속에 있다는 것이다. s-10,12-cis RA의 경우도 마찬가지다. 이들 conformer에 대해 molecular dynamics를 행하여 보면 쉽게 Fv80에 일치하는 형태를 볼 수 있다. 또 여기서 주목할만한 점은 이들이 Fv80의 가운데 부분에서의 중첩하는 위치가 다르다는 것이다. 이것은 Fv80의 환들의 역할이 이중적이라는 것을 뜻한다.

RA는 RAR 수용체에 잘 결합하고 9-cis RA는 RXR 수용체 뿐만 아니라 RAR 수용체에도 RA보다 더 강하게 결합한다고 한다.<sup>20)</sup> 이런 점으로 보아 Fv80에

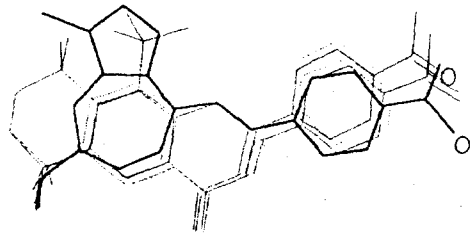
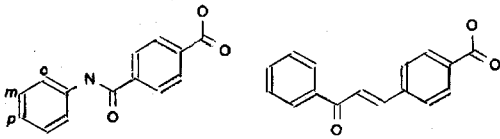


Fig. 5—Superimposition azulenic retinobenzoic acid and Ch55 conformer on Fv80.

대해 이들 수용체에 대한 친화력실험을 하면 흥미있는 결과가 나올 수 있을 것이다. Am580, Am80의 경우에는 Am80이 더 나은 일치를 보이고 있다. 그런데 Am580이 Am80보다 더 작용이 강한 이유는 Am580의 C=O의 산소가 tetrahydronaphthalene환의 회전을 방해하는 성질이 더 커서 평면성이 더 쉽게 유지될 수 있기 때문이라 생각된다. Am80의 N-H의 수소 대신에 메틸기로 치환한 레티노이드는 작용이 없는데 그 이유는 메틸기로 인하여 벤젠환이 Am80의 그것보다 70° 정도 평면성에서 벗어난다. 이 평면성을 유지하려면 많은 에너지(30 Kcal/mol 이상)가 필요하기 때문에 작용이 거의 없는 것으로 사료된다. Ch55 conformer의 경우에는 여기서 다루고 있는 다른 레티노이드들과는 구조가 크게 다르다. 그러나 RA보다 약 7배 정도의 강한 작용이 있다고 한다(표 1 참조). *t*-butyl의 세 개의 메틸기중 하나는 RA의 *b*-cyclogeranyliden환의 한 개의 탄소의 역할, 나머지는 원래의 역할을 한다고 보면 될 것이다. Re80과 Ch55와의 중첩그림은 Fig. 5이다. Ch55의 구조자체로 인한 작용이 있다고 가정하면 어떤 추론을 할 수 있을까? Ch55를 Fig. 1의 RA의 분자모형틀에 그려 보면 Ch55의 벤젠핵의 양 *meta*에 붙어 있는 한 개의 *t*-butyl기는 RA의 2번, 3번의 탄소역할, 그리고 2번 탄소에 붙는 두 개의 메틸기의 역할로 볼 수 있게 된다. 다른 한 개의 *t*-butyl기는 7-cis, s-10,12-cis RA conformer의 3번, 4번 탄소의 역할 및 4번 탄소의 두 개의 메틸기의 역할로 볼 수 있을 것이다. 여기서의 문제점은 7-cis conformer는 생체내에서 있을 수 있는가 하는 것이다. 레티날의 경우에는 광화학반응에서 7-cis형이 소량씩 생기고 있다.<sup>16)</sup> 또 다른 해석으로는 회전으로 인한 대칭관계가 있으므로 두 개의 *t*-butyl가 같은 역할을 할 수 있을 것으로도 볼 수 있다. Fv80구조와

비슷한 Re80 conformer의 중첩그림을 보면 이 conformer가 평면성에서 많이 벗어나 있음을 알 수 있고 또 앞에서 언급한 바와 같이 Re80에서 이 conformer로 될 확률이 매우 낮을 것이다. 그러면 Re80 자체가 작용에 기여하는 것이다. 그렇다면 Fv80형의 구조와 Re80형의 구조가 다 함께 작용을 일으키는데 기여할 것으로 사료된다. Fig. 5는 Ch55와 Re80과의 중첩그림이다. 카복실기의 탄소에서 그림의 위 쪽의 두 메틸기가 붙어 있는 탄소까지의 거리가 Re80의 경우는 1.01 nm, Ch55의 경우는 0.98 nm이다. 이 거리도 레티노이드의 작용에 기여할 것으로 여겨진다.



이 Am00, Ch00 두 구조에서 같은 *ortho*-, *meta*-, *para*-위치에 *i*-propyl, *t*-butyl기가 붙을 때 Ch계열이 Am계열보다 작용이 큰 것<sup>19)</sup>은 Ch계열이 Am계열보다 RA구조에 더 유사한 구조가 되기 때문이라 생각된다(RA의 모형틀에 넣어보라). Ch86는 Fv80과의 중첩성이 좋지 않을 뿐만 아니라 카복실기의 탄소에서 두 메틸기까지의 거리는 1.21, 1.27 nm로 잘 맞지 않고 있다. 또 Fig. 1에서 보면 반응성의 위치가 다른 물질과는 다르다. Ch40의 경우는 두 메틸기가 있을 수 있는 세 위치중 한 위치를 차지하고 있다. 그래서 약간의 작용을 가질 수 있다고 하겠다.

1993년 최근에 합성한 azulenic 레티노이드<sup>22)</sup>는 발암제로 유도된 종양변형(neoplastic transformation)을 억제하는 작용이 있지만 RA보다 그 작용이 약하다고 한다. 이들중 작용이 강한 azulenic retinobenzoic acid와 Fv80, 및 Ch55 conformer와의 중첩도를 Fig. 5에 도시하였다. 그런대로 중첩이 좋음을 알 수 있다.

레티노이드의 HOMO, LUMO의 에너지 준위, 이들 에너지의 차, electrostatic map, 그리고 dipole moment의 데이터를 비교 검토하였지만 이들 레티노이드의 화학성이 다양하기 때문인지는 모르겠으나 구조-활성 관계를 지금으로는 구명할 수 없었다. QSAR법의 하나인 OASIS법<sup>23)</sup>을 적용한 다른 레티노이드 계열의 항암작용<sup>24)</sup>에는 어느 정도의 상관성이 있다고 한다. 여기서는 형태분석을 행하므로 한 구조의

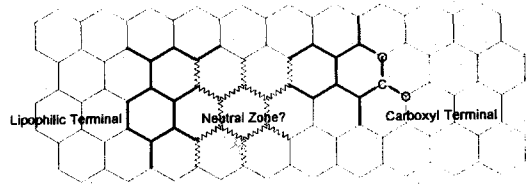


Fig. 6—Suggested space of retinobenzoic acid to possess activity by hexangular model of RA.

dipole moment는 conformer에 따라 상당히 많이 변하므로 상세히 조사되지 않았다.

여기서의 논의에서는 정성적 구조-활성 관계를 기술하였고 예를 들면 이들 레티노이드의 약물속도론, 용해도, 소수성에 대해 조사하여 비교 검토하므로써 정량적 구조-활성 관계를 알 수 있을 것이다. 결론적으로 여기서 취급한 레티노이드의 구조 모두를 RA의 모형틀에 도시한 것이 Fig. 6이다. 이 그림에서 알 수 있듯이 레티노이드의 생물학적 작용을 가질려면 1) 분자전체의 크기, 2) 중앙부분이 극성원자가 들어갈 수 있고, 그리고 분자의 평면성, 3) 소수성 말단에 두 개의 메틸기가 붙어 있는 탄소들은 카복실기의 탄소로부터 세 위치 약 1.00, 1.10, 1.20 nm 중 두 위치에 있을 것, 및 4) retinobenzoic acid의 경우는 벤젠의 *para*-위치가 중요한 인자가 될 것으로 생각한다. 이와 같이 다양한 구조가 작용을 나타내는 것은 레티노이드의 여러 가지 수용체가 있어 각각 다른 수용체에 결합하는 능력의 차이지도 모른다.

## 감사의 말씀

본 연구는 산학협동 연구재단 및 학원 재단 영남대학교에서 연구비의 지원으로 이루어졌다.

## 문헌

- 1) Jatten, A. M., Jetten, M. E. R., and Sherman, M. I.: Stimulation of Differentiation of Several Embryonal Carcinoma Cell Lines by Retinoic Acid. *Exp Cell Res.*, **119**, 289 (1979).
- 2) Bretman, T. R., Selonick, S. E., and Collins, S. J.: Induction of Differentiation of the Human Promyelocytic Leukemia Cell Line(HL-60) by Retinoic Acids. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **79**, 2936 (1980).

- 3) De Luca, L. M.: Retinoids and their Receptors in Differentiation Embryogenesis, and Neoplasia. *FA-SERJ*, **5**, 2924 (1991).
- 4) Moor, T.: Effects of Vitamin A deficiency in animals: Pharmacology and Toxicology of Vitamin A In: Sebrell, W. H., and Harris, R. S.(eds), *The Vitamins*, 2, Vol. 1, New York: Academic Press Inc., pp. 245-266 (1967).
- 5) Becci, P. J., Thompson, H. J., Grubbs, C. J., Squire, R. A., Brown, C. C., Sporn, M. B., and Moon, R. C.: Inhibitory Effect of 13-cis-Retinoic Acid on Urinary Bladder Carcinogenesis Induced in C57BL/6 Mice by N-butyl-N(4-hydroxybutyl)Nitrosamine. *Cancer Res.*, **38**, 4463 (1978).
- 6) Moon, R. C., Grubbs, G. J., and Sporn, M. B.: Inhibition of 7,12-dimethylbenz(α)Anthracene-induced Mammary Carcinogenesis by Retinyl Acetate. *Cancer Res.*, **36**, 2626 (1976).
- 7) Moon, R. C., Grubbs, G. J., and Sporn, M. B., and Goodman, D. G.: Retinyl Acetate Inhibits Mammary Carcinogenesis Induced by N-methyl-N-methyl-Nitrourea. *Nature*, **267**, 620 (1977).
- 8) Lasnitzki, I.: Reversal of Methylcholanthrene-induced Changes in Mouse Prostates *in Vitro* by Retinoic Acid and its Analogues. *Br. J. Cancer*, **34**, 239 (1976).
- 9) Lasnitzki, I., and Goodman, D. S.: Inhibition of the Effects of Methylcholanthrene on Mouse Prostate in Organ Culture by Vitamin A and Its Analogs. *Cancer Res.*, **334**, 1564 (1974).
- 10) Lotan, R., Giotta, G., Nork, E., and Nicholson, G. L.: Inhibitory Effects of Retinoids on the *in vitro* Growth of two Malignant Murine Melanomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, **60**, 1035 (1978).
- 11) Lotan, R., and Nicholson, G. L.: Inhibitory Effects of Retinoic Acid or Retinyl Acetate on the Growth of Untransformed, Transformed, and Tumor Cells *in Vitro*. *J. Natl. Cancer Inst.*, **59**, 1717 (1977).
- 12) Asato, A. E., Peng, A., Hossain, M. A., Miradegan, T., and Bertram, J. S.: Azulenetic Retinoids: Novel Nonbenzenoid Aromatic retinoids with Anticancer Activity. *J. Med. Chem.*, **36**, 3137 (1993).
- 13) Bertram, J. S., Kolonel, L. N., and Meyskens, F.L.: Rationale and Strategies for Chemoprevention of Cancer in Humans. *Cancer Res.*, **47**, 3012 (1987).
- 14) Huang, M. E., Ye, Y. C., Chen, J. R., Lu, J. X., Zhao L., Gu, L. J., and Wang, Z. Y.: Use of All-trans Retinoic Acid in the treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood*, **72**, 567 (1988).
- 15) Ganguly, J.: *Biochemistry of Vitamin A*: CRC Press, Boca Raton, pp. 195-207 (1989).
- 16) Frickel F.: *The Retinoids*, Sporn, M. B., Robert, A. B., Goodman, D. S., Eds. Academic Press, Inc.: Orlando, Vol. 1, pp. 25-40 & therein refs. (1984).
- 17) Trown, P. W., Palleroni, A. V., Bohosiawec, O., Richelo, B. N., Halpern, J. M., Gizzi, N., Geiger, R., Lewinski, C., Machlin, L. J., Jetten A., and Jetten, M. E. R.: Relationship between Binding Affinity Cellular Retinoic Acid-binding Protein and *in vivo* and *in Vitro* Properties for 18 Retinoids. *Cancer Res.*, **40**, 212 (1980).
- 18) Kagechika, H., Kawachi, E., Hashimoto, Y., Himi, T., and Shudo, K.: Retinobenzoic Acids. 1. Structure-Activity Relationships of Aromatic Amides with Retinoidal Activity. *J. Med., Chem.*, **31**, 2182 (1988).
- 20) Jong, L., Lehmann, J. M., Hobbs, P. D., Harlev, E., Huffman, J. C., Pfall, M., and Dawson, M. I.: Conformational Effects on Retinoid Receptor Selectivity. 1. Effect of 9-Double Bond Geometry on Retinoid X Receptor Activity. *J. Med. Chem.*, **36**, 2605 (1993).
- 21) Lowry, T. H. and Richardson, K. S.: *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*. 3rd ed., Harper & Row, Publishers, Inc., p. 129 (1987).
- 22) Veillard, A.: Quantum Mechanics of Molecular Conformations. Pullman, B., Ed., John Wiley&Sons, p. 56 (1976).
- 23) Bonchev, D., Mountain, C. F., Seitz, W. A., and Balaban, A. T.: Modeling the Anticancer Action of Some Retinoid Compounds by Making Use of the OASIS Method. *J. Med. Chem.*, **36**, 1562 (1993).
- 24) Newton, D. L., Henderson, W. R., Sporn, M. B.: Structure-Activity Relationships of Retinoids in Hamster Tracheal Organ Culture. *Cancer Res.*, **40**, 3413 (1980).