

PROPESTICIDE란 무엇인가?

안전성 향상, 약효증진, 사용의 편리성 도모

기존농약 결점보완한 신농약

이영득 농약연구소 농약화학과



근대농업에 있어 병해충 및 잡초로부터 작물을 보호하기 위한 화학적 방제법의 이용은 필수적이다. 그러나 이러한 화학적 방제시 사용되는 대부분의 유기농약들은 많건 적건간에 인축에 대한 독작용이나 환경오염과 같은 부작용을 나타낼 가능성이 있어 그 대책으로 고선택성 또는 고효율의 신농약을 개발, 안전성을 향상시키고자 하는 노력이 활발히 이루어져 왔다.

이러한 결과의 하나로 최근 propeesticide(前驅的 農藥)란 형태의 신농약들이 실용화되고 있는바, 이를 간략히 소개하고자 한다.

신농약 개발경로

작물보호를 위하여 필수불가결하게 사용되는 농약의 개발(창제) 경로는 크게 나누어 다음의 2가지 부류로 대별될 수 있다.

합성·탐색과정의 우연한 발견
막대한 투자에도 성공을 낮아

첫째는 착안적 우연발견 경로(guided and serendipitous discovery)이다. 현재 보편적으로 사용되고 있는 농약들의 대부분은 이러한 경로에 의하여 개발되었다.

이러한 경로는 농약으로서 가능성이 있는 천연 또는 인공 화합물들을 1차적으로 검색한 후, 유사한 구조의 수많은 화합물들

을 합성 및 탐색하는 과정에서 우연적(?)으로 발견, 개발되는 경로를 의미한다. 즉 전형적인 예를 들자면 유기인계 농약의 경우, 2차대전 당시 신경가스로서 개발된 화합물들을 농약으로서의 실용가능성을 검색하는 과정에서 개발되었으며, 카바메이트계 농약의 경우는 아프리카 토인들이 재관용 독약으로 사용하던 calabar bean 중 함유된 유효성분인 physostigmine 으로부터 유래한 바 있다. 최근의 예로는 구충제 개발을 목적으로 검색하던 과정에서 우연히 발견된 응애약인 avermectin 류의 농약이나 고효율 제초제인 sulfonyl urea 계열 농약들을 들 수 있다.

이러한 경로는 일반적으로 언급되는 신농약 개발과정이지만 나 이를 수행하기 위하여는 막대한 인력과 경비가 소요되며 또한 막대한 투자에도 불구하고 그 농약개발이 성공할 가능성은 아무도 예측할 수 없는 커다란 단점이 있다. 게다가 근래, 농약의 안전성 문제가 고조됨에 따라 이러한 개발경로는 더욱 시도하기 어려운 실정에 있어,

평균적으로 검색되는 화합물 중 농약으로서 실용화될 확률은 약 1/20000이며 이에 따른 투자비용은 1농약당 2000만불 이상인 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 무모한(?) 개발과정을 개선함과 동시에 보다 확실한 농약 개발을 위하여 다음의 개발경로가 최근 소개 활용되고 있다.

분자설계를 이용한 방법으로

즉 둘째의 신농약 개발경로는 분자설계를 이용한 방법(molecular design-assisted synthesis)이다. 이 개발경로는 기존의 기초정보에 근거하여 생화학적 모델설정, 적합한 분자구조 설계 및 합리화, 목적생물체에 대한 활성 극대화 등을 수행하므로써 신농약을 개발하고자 하는 방법이다. 새로운 계열의 농약을 창출해낼 가능성은 첫번째 경로에 비하여 상대적으로 희박하나 저렴한 개발비용으로도 안전하고 약효가 확실한 농약을 개발할 수 있다는 장점이 있다. 필자가 언급하고자 하는 propesticides는 이러한 두번째 경로에 의하여 개발된 신농약들이며 주로 기존

농약들의 인축 및 환경에 대한 안전성 향상을 목적으로 개발, 실용화된 농약들이다.

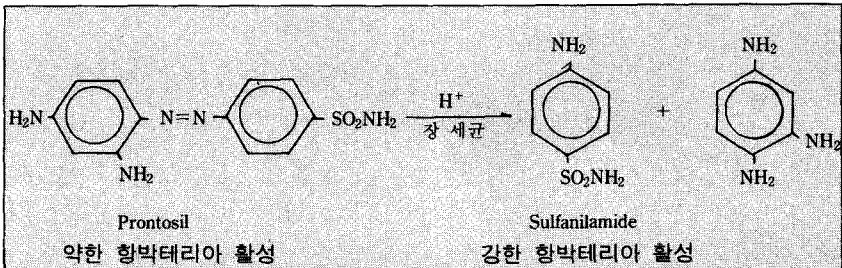
충균간의 선택성을 결정짓는 중요한 요소이다.

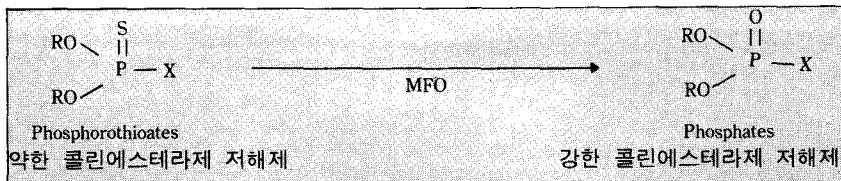
Propesticide의 개발이론

Propesticide (前驅的 農藥)이라 함은 원래의 화합물 상태로는 해충에 강한 활성을 나타내지 않으나 일단 환경이나 해충체내에 존재하게 되면, 활성이 강한 물질로 변환, 높은 방제효과를 나타내는 농약들을 총체적으로 일컫는다. 이러한 변환과정은 환경중 여러 물리화학적 요인들에 의하여 일어날 수도 있고, 또한 해충체내에 존재하는 효소군들에 의한 이른바 “자기 살상”적 효소반응에 의하여도 일어난다. 이러한 변환과정의 상대적 용이성이 propesticide가 지향하는 인간 및 비목적 생물계와 해

체내흡수후 강활성물질로 변환

Propesticide개발에 관한 개념은 전혀 새로운 것은 아니며 의약품 개발과정에서 오래전부터 사용되어 왔다. 그 대표적 예로 sulfanilamide계 항박테리아제들의 개발을 들 수 있다. 즉 Domagk란 약학자가 prontosil이란 우수한 항박테리아제를 발견하였는데(이 공로로 1938년 노벨 의학상 수상) 여러 연구자들의 인체내 대사연구 결과, prontosil 자체는 항박테리아 활성이 약하나 인체내에 흡수된 경우, 체내 효소 반응에 의해 sulfanilamide를 대사산물로 생성하고, 생성된 sulfanilamide가 비로소 진정한 항박테리아 활성을 나타내는 물질임을 알게 되었다.





이후 이러한 발견에 근거, 체 내에서 sulfanilamide를 생성할 수 있는 전구적 화합물들이 의도적으로 합성, 실용화된 바 있다.

안전성, 편이성, 약효증진목표

농약에 있어서는 가장 잘 알려진 예가 바로 phosphorothioate계통의 유기인계 살충제들이다. 위에 나타난 도식과 같이 살포되는 화합물은 그다지 콜린에스테라제 저해력이 크지 않으나 일단 곤충체내에 들어가면 체내 복합산화효소군(mixed function oxidase, MFO)에 의해 산화되며 산화된 phosphate 형태가 살충력을 결정짓는 강한 콜린에스테라제 저해제임이 알려져 있다.

그러나 이러한 발견 결과가 실제로 새로운 유기인계 살충제 개발에 그다지 잘 활용되지 못했던 아쉬움이 있다.

한편 이러한 예들과 같이 이미 우수한 방제효과가 알려진 기존의 농약들이 인축이나 환경에 어떠한 결점을 지니고 있다면 (예를 들면 강한 급성독성에 의한 농약중독 가능성등) 이를 합리적 분자설계에 의하여 전구화합물을 합성, 농약취급이나 살포시 안전성을 향상시키고 살포 후에는 원래의 우수한 방제효과를 나타내도록 하는 시도가 가능할 것이다. Propesticide의 개발이론은 바로 이러한 개념에 그 근거를 두고 있으며 아울러 기존약제들의 분자설계에 의한 물리화학적 특성 개선과 이에따른 사용상 편이성 및 약효증진에도 그 목표를 두고 있다.

Propesticide의 개발과정

Propesticide 개발시 주요 대상은, 기존의 약제로서 우수한 방제효과를 나타내나 인축에 대

한 독성이나 사용상 결점이 있는 화합물로서, 분자구조내에 추가적으로 결합이 가능한 관능기를 내재하고 있어야 한다.

개발비용 절감, 실패확률 낮아

개발과정은 이러한 분자구조내 관능기에, 합리적 분자설계에 의하여 계획된 추가적 측쇄결합을 시도하는 것으로 시작하며, 합성된 새로운 화합물들의 원활성 성분의 방출성, 독성학적 안전성 및 물리화학적 특성등을 고려, 바람직한 화합물들을 선별하고 이를 실용화하게 된다. 이러한 개발과정을 모식적으로 간략히 도시하면 아래와 같다.

이러한 개발과정은, 이미 사용되고 있는 기존 약제들을 최종 활성물질로 이미 알고 있으므로 개발추진 비용이 대폭 절감되며

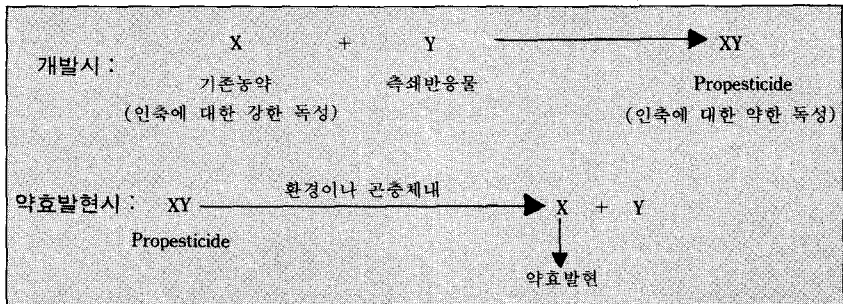
또한 신계열의 농약개발시 우려되는 우발적 특이독성 발현의 가능성이 매우 낮아 개발의 실패확율이 매우 낮은 장점이 있다.

Propesticide 개발현황

이러한 신농약개발의 한 분야로서 propesticide의 개발현황과 실용화된 농약들을 농약군별로 간략히 소개하면 다음과 같다.

가. 카바메이트계 살충제

기존 카바메이트계 살충제에 대한 propesticide 개발은 분자구조내 methylcarbamyyl기에 함유 황측쇄기등을 부가적으로 반응시켜 시도되고 있는데 이를 모식적으로 도시하면 그림1과 같다. 주요 합성대상인 기존 카바



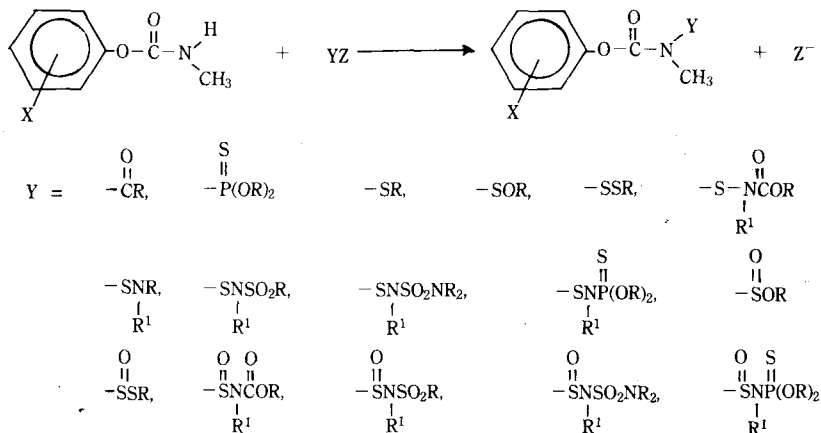


그림1. 카바메이트계 살충제의 propeesticide 개발 일반합성식

메이트 살충제들은 그 살충력은 매우 우수하나 인축에 대한 독성이 높아 위해가능성이 있는 화합물들이며 이에선 carbofuran, propoxur, methomyl 등이 포함되고 있다.

안전성 향상으로 제형 다양화

합성된 후보화합물들은 다양한 선별 과정을 거쳐 신농약으로서의 적합성이 검토되는데 그 한예로 carbofuran유도체들의 물리적 특성, 해충에 대한 살충력 및 인축에 대한 독성을 비교점검한 결과를 표1에 예시하였다. 이러한 표1과 같은 검색과정등에

의하여 실용화될 수 있는 propeesticide가 선별되고, 현재 국내 등록된 실용 pro-carbofuran농약들은 표2와 같다. 표2에서 같이 실용화된 pro-carbofuran농약들은 그 분자구조에 carbofuran을 내재하고 있으며, 인축에 대한 독성이 기존 carbofuran에 비하여 현저히 낮다는 것을 알 수 있다. 이는 이러한 농약을 취급 및 사용하는 살포자에 대한 안전성이 향상되었다는 것을 의미하며 또한 경감된 독성에 힘입어 종래에는 불가능하였던 제형의 다양화(종래에는 입제로만 사용 가능)가 이루어져 방제효과를

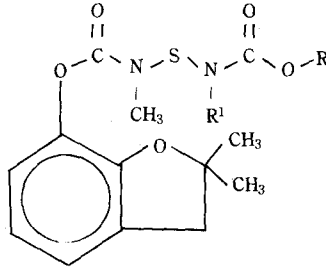


표1. Carbofuran의 thiocarbamate유도체들의 특성 비교

R	R ¹	log P*	집파리 (LD ₅₀ , μmol/g)	모기유충 (LC ₅₀ , μM)	생쥐 (LD ₅₀ , μmol/kg)
Carbofuran		—	0.030	0.235	9
Me	Me	2.28	0.027	0.068	132
Et	Me	2.78	0.025	0.045	203
Me	Et	2.78	0.025	0.045	175
i-Pr	Me	3.08	0.024	0.024	141
Pr	Me	3.28	0.025	0.045	238
Et	Et	3.28	0.025	0.027	231
Et	i-Pr	3.58	0.031	0.015	327
Bu	Me	3.78	0.026	0.011	340
C ₅ H ₁₁	Me	4.28	0.027	0.0056	353
C ₇ H ₁₅	Me	5.28	0.026	0.0024	412
C ₈ H ₁₇	Me	5.78	0.027	0.0019	433
C ₁₀ H ₂₁	Me	6.78	0.030	0.0026	536

*옥탄올/물 분배계수의 10g치

더욱 높일 수 있다는 추가적 이점이 있음을 알 수 있다.

또한 oxime계 카바메이트계 살충제의 하나인 methomyl에 대하여도 표3에 나타낸 pro-methomyl 살충제가 개발되어 있으며 이중 thiodicarb는 국내에도 등록되어 있는 약제이다.

위에 언급한 예들은 인축에 대한 독성을 경감, 안전성을 향상하고자 하였으나 한편으로는 기존 농약들의 물리화학적 특성을 개선, 그 약효를 극대화하는 것을 목적으로한 propesticide도 개발되고 있다. 한 예로 oxamyl의 경우 종래의 상부 전면

표2. Carbofuran과 pro-carbofuran 농약

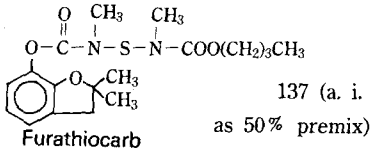
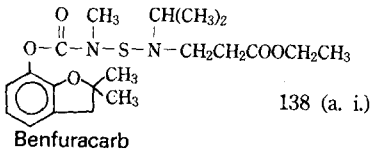
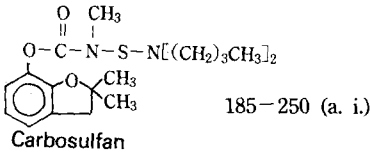
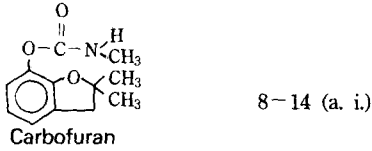
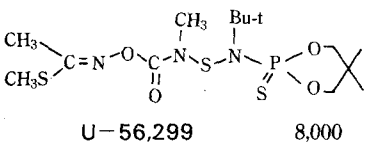
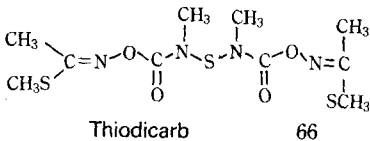
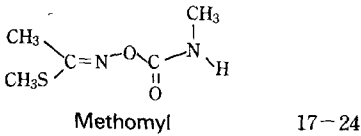
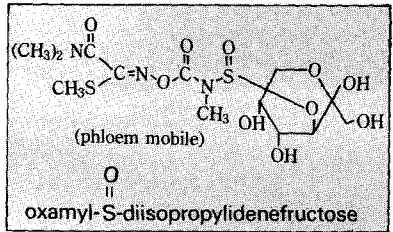


표3. Methomyl과 pro-methomyl 농약

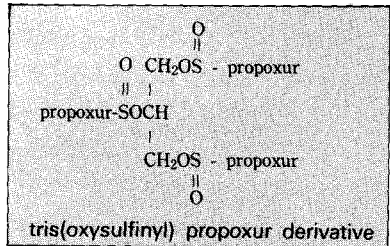


*오른쪽의 숫자(표2, 표3)는 쥐에 대한 급성경구독성(LD₅₀, mg/kg)임

살포로는 그 방제가 매우 어려운 근부 서식 해충을 용이하게 방제하기 위하여, 그 분자구조를 작물체 도관을 통하여 근부로 이동할 수 있게끔 변개한 예를 아래에 나타내었다.



또한 아래와 같은 구조의 pro-pesticide를 개발, 살포농약의 지효성을 증진시키고자 한예도 발표되고 있다.



나. Nereistoxin

Nereistoxin은 갯지렁이로 부터 발견된 살충성분인데 그 자체로는 휘발성이 크고 독성이 강하여 농용 살충제로는 부적합하다. 따라서 취급 및 사용시에는

안전성이 높고 살포후에는 환경 중이나 해충 체내에서 본래의 nereistoxin으로 변환되도록 분자설계된 pro-nereistoxin 농약들이 연구개발되었다. 현재 국내에서도 널리 사용되고 있는 pro-nereistoxin 농약들을 표4에 나타내었다.

표4. Nereistoxin과 pro-nereistoxin 농약

$(CH_3)_2N-CH \begin{cases} \text{CH}_2-S \\ \\ \text{CH}_2-S \end{cases}$	118
Nereistoxin	
$(CH_3)_2N-CH \begin{cases} \text{CH}_2SCN \overset{O}{\parallel} NH_2 \\ \\ \text{CH}_2SCN \overset{O}{\parallel} NH_2 \end{cases}$	325-345
Cartap	
$(CH_3)_2N-CH \begin{cases} \text{CH}_2SSO_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2SSO_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	1,120
Bensultap	

*오른쪽의 숫자는 쥐에 대한 급성 경구독성(LD₅₀, mg/kg)임

다. 기타 propesticides

카바메이트계 농약이나 nereistoxin계 농약들에 대한 propesticide와 더불어 formamidine 계통의 chlordimeform도 실제 살충성분인 DCDM(demethylchlor-

rdimeform)의 propesticide로 소개되어 있으며, 유기인계 농약중 methamidophos나 acephate와 같은 phosphoramidothioate 농약들에 대한 propesticide 개발도 활발히 이루어지고 있다.

국내연구에 적극적 투자필요

Propesticide 농약개발은 신농약개발의 한 분야로서 신계열 물질의 발견경로에 비하여 획기적인 면은 다소 부족하나 그 개발시 소요되는 비용이 절감되고 위험성이 적으며 또한 안전성이나 약효증진을 기대할 수 있는 접근방법이다.

현재 국내에서 신농약계열의 창출에 대한 제반여건이 거의 전무한 실정임을 감안할 때, 기존농약의 분자설계에 의한 propesticide 개발분야는 국내사정에 적합한 시도방향이라 생각된다. 또한 이 분야연구를 통하여 국내농업여건에 적합한 신농약 개발도 가능하다고 사료되어 산업계, 학계 및 국공립연구소에서 적극적으로 이 분야에 대한 투자가 필요하다고 생각된다.