

유기인계 화합물의 산화대사중 반응성 중간체와 반응기작에 관한 고찰

김정한* · Robert F. Toia** · 박창규

Reactive Intermediates and Reaction Mechanisms in the Oxidative Metabolism of Organophosphorus Compounds

Jeong-Han Kim*, Robert F. Toia** and Chang-Kyu Park

Abstract

Organophosphorus pesticides, which are an important part of synthetic pesticides in current use contain sulfur atom in their molecules and can be activated or detoxified by environmental and/or biological metabolism. Among the related metabolic reactions, oxidative processes are particularly important with their final products and the study on the reactive intermediates formed in those reactions is essential to elucidate the metabolic pathways and mechanisms and to understand the toxicological properties. This review dealt with the reactive intermediates formed in various reactions from the structural and mechanistic point of view for organophosphorus pesticides and related compounds.

서울대학교 농업생명과학대학 농화학과(Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture and Life Sciences, Seoul National University)

* 한국 화학연구소 안전성연구센터(Environmental Toxicology Team, Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology)

** Department of Environmental Science, University of San Francisco, CA94117-1080, USA

서 론

유기인계 농약에 대하여 대사경로를 비롯한 다양한 분야에서 많은 연구가 이루어져 왔으며 100여개가 넘는 화합물중 2/3가 황원자를 포함하고 있는 phosphorothioates이다¹⁾. 이 농약들은 생체나 환경중에서 더욱 독성이 강한 대사물로 전환되는 활성화 반응이나 독성이 없는 화합물로 대사되는 무독화 반응을 거치는 경우가 대부분인데, 이와 같은 대사반응들은 동물에서는 mixed function oxidase(mfo)가, 식물에서는 peroxidase 등이, 환경중에서는 태양광선이 주작용자로 보고 되어 있으며²⁾, 많은 경우에 있어서 산화반응경로에

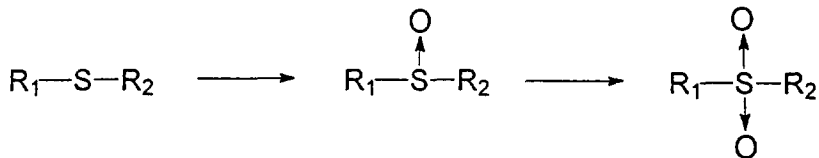
의해서 일어난다. 이들 중에 중요한 반응으로 (a) thio-phosphoryl group의 산화적 탈황반응, (b) sulfide의 sulfoxide 또는 sulfone화 반응을 꼽을 수 있고, 이외에 (c) alkyl 또는 aryl group의 수산화 반응과 (d) phosphoramidates의 N-oxidation등을 들수 있다²⁾(Scheme 1).

이상의 반응중에서 (a), (b)는 주로 활성화된 대사물을 생성하게 되는데 예를 들면 (a) 반응은 탈황반응에 의해 모화합물보다 독성이 강한 phosphate를 생성하게 되며 parathion이나 fenitrothion 같은 phosphorothionates, dimethoate나 malathion 같은 phosphorodithioates, 또는 fonofos같은 phosphonodithioates등의 다양한 농약에서 그 예를 볼 수가 있다(Table 1)²⁾.

(a) Oxidative desulfuration



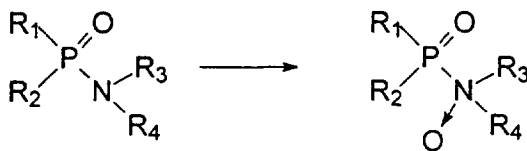
(b) Conversion of sulfide to sulfoxide and sulfone



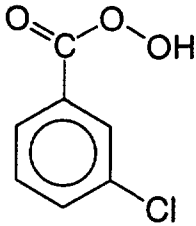
(c) Hydroxylation of an aryl or alkyl group



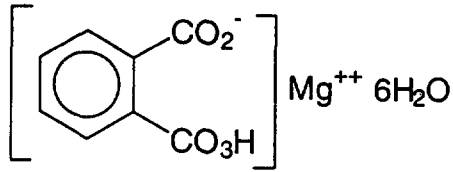
(d) N-oxidation of a phosphoramidate



[Scheme 1]



(1)



(2)

[Structure 1]

Table 1. Selected examples for oxidative bioactivation.(LD₅₀=mg/kg, rat, oral)²⁾

phosphorothioates(LD ₅₀)	phosphates(LD ₅₀)
parathion(3.3)	paraoxon(1.4)
malathion(2600)	malaoxon(308)
fonofos(14.7)	fonofos oxon(2.8)

농약의 대사연구는 생체, 혹은 기내 실험등으로 행해지는데 생체를 이용한 대사연구의 경우에는 화학적으로 안정한 마지막 대사물들이 주로 관찰되고, 효소를 이용한 기내 대사연구에서도 대개 유사한 결과가 얻어지므로 실제 생체 내에서 일어나는 대사반응의 경로와 기작을 구명하거나 그 독성학적인 특성을 이해하는 데에는 충분하지 않은 점이 있다. 특히 산화대사반응의 경우에 반응과정 중 생성될 수 있는 반응성 중간체들에 대한 정보는 얻기 어렵다. 반응성 중간체는 대사의 마지막 대사물로 전환됨은 물론 그 반응성과 특성에 따라 농약의 독성학적면에서 아주 중요한 위치를 차지하고 있다. 예를 들어 유기인계는 acetylcholine esterase(AchE)의 인산화에 의한 불활성화에 의해 독성이 발현되는데 산화에 의해 생성된 phosphate 대사물의 인산화 능력 외에도 반응 도중에 생성되는 이들 반응성 중간체의 강력한 인산화 능력은 그 구체적인 구조의 구명과 함께 독성발현적 측면의 이해를 위해 오랫동안 연구의 대상이 되어 왔다. 이와같은 연구

를 위해 생체 산화대사의 모형로서 화학적인 산화반응을 이용한 실험들이 다양하게 보고되어 있는데 그 이유는 이러한 실험을 통하여 생성 가능한 마지막 대사물의 분리 동정은 물론 생체나 효소실험에서는 쉽게 관찰할 수 없는 반응성 중간체까지 연구할 수 있는 장점이 있기 때문이다. 이들 연구에는 다양한 산화제들이 사용되었고 유기인계 화합물의 화학적 산화연구 경우에는 CF₃COOOH⁴⁾, KMnO₄⁵⁾, HNO₃⁶⁾, DMSO⁷⁾, SeO₂⁸⁾, O₃⁹⁾, N₂O₄¹⁰⁾, H₂O₂^{11~13)} 및 m-chloroperoxybenzoic acid(MCPBA, 1)^{11, 14~34)} 등이 있다. 그러나 화학적 산화반응이 생물학적 산화대사반응과 유사성을 갖기 위해서는 최대한도로 생물학적 산화대사반응과 반응메카니즘이 유사하여야 하는데 특히 산화에 이용된 산소원자는 용매나 물이 아닌 산화물질에서 직접 유래해야 하고 부제탄소가 존재하는 화합물의 경우 입체화학적 선택성을 유지시켜야 한다. 이상의 요구사항을 일반적으로 만족시켜주는 산화제로서 MCPBA(1)를 들 수 있는데 MCPBA에 의해 생성된 산화물들이 생물학적 산화대사반응에 의해 생성된 대사물과 유사하다는 것이 보고되어 있다. 따라서 MCPBA 산화계는 phosphorothionate^{17, 34)}, phosphorothiolates^{22, 23)}, phosphorodithioate^{14, 20)} 등의 산화에서 생물학적 산화대사 모형으로 이용되었다. 최근에는 화학적 산화반응 system을 생물학적 조건에 더욱 가깝게 하기 위하여 수용액 상태에서 산화연구가 이루어졌는데 산화제로서는 MCPBA대신에 수용성인 MMPP(magnesium monoperoxyphthalate, 2)를 사용하였다³⁵⁾.

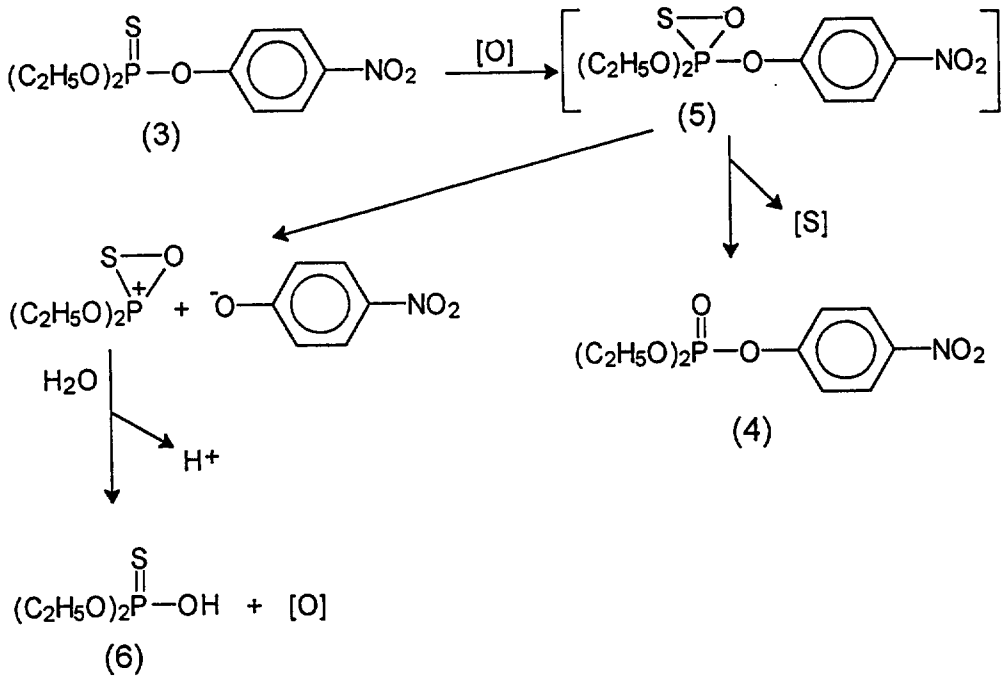


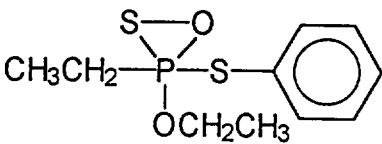
Fig. 1. Proposed mechanism for the mixed function oxidase metabolism of parathion(1).

본 론

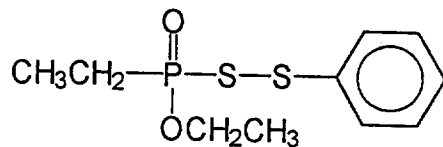
Ptashe등은 유기인계 농약의 대사연구에서 반응성 중간체의 구조에 관련된 최초의 연구보고의 하나로서 ¹⁸O₂를 대기조건으로 사용하고 NADPH를 첨가하는 mfo반응계를 이용하여 parathion(3)의 산화대사를 연구한 결과 생성물인 paraoxon(4)에서 ¹⁸O원자를 발견하였다.³⁷⁾ 이와같은 결론을 바탕으로 반응과정중에 생성

되었으리라 예상되는 반응성 중간체는 삼각형의 고리 구조를 가진 화합물(5)로 제안하였는데 이것은 재배열에 의해 황원자를 잃고 4로 전환되거나 분열을 거친 후 H₂O에 의한 친핵성 공격을 받아 diethyl phosphorothioic acid(6)를 생성하게 된다(Figure 1).

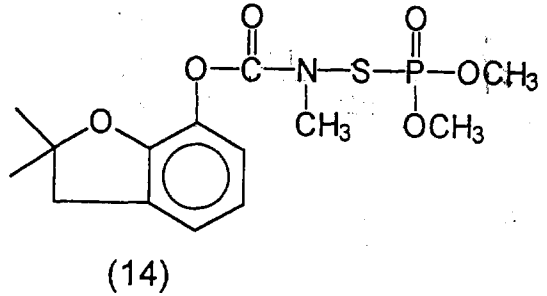
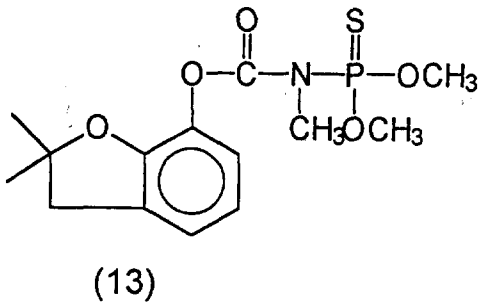
상기 연구자들에 의해 제안된 산소원자의 삽입기작은 방향족 화합물의 mfo에 의한 산화와 CF₃COOOH에 의한 산화기작의 비교연구에서 제시되었던 바 있는데 후자의 연구에서도 peracid산화반응이 생체 산화



(7)



(8)



[Structure 3]

되었다.

Bellet와 Casida¹⁷⁾는 다양한 유기인계(9)의 MCPBA 산화연구에서 반응성 중간체로서 삼원자 고리구조를 제안하고 "phosphorus oxythionate(10)"라 하였으며 di-radical 또는 5원자 고리구조를 포함하는 다양한 구조를 제시하기도 하였다(Figure 2). 이 연구에서 얻어진 결과와 이때까지의 다른 연구자들의 결과를 종합하여 제안된 반응기작을 보면 10의 생성이 반응의 최초단계가 되고 계속되는 다음 반응들은 인 원자에 치환된 기들의 화학적 특성에 달려있다는 것을 알 수 있다.

반응경로 (a)는 산화적 탈황반응으로 oxon을 생성하며 반응경로 (b)에서는 phosphorothioic acid(11)가 생성되는데 P-X결합이 끊어지면서 H₂O가 친핵성 공격을 하여 생성되거나 H₂O가 직접 10을 공격하여 생성될 수 있다. 이들 분해산물들은 더욱 반응이 진행되어 phosphinothiyl 유도체(12)가 되거나 pyrophosphorus 화합물로 전환된다. 만약 X가 질소나 황 원자이면 반응경로(c)에 의해 분자내 재배열에 의한 12가 생성되고 더 나아가 11이나 pyrophosphorus 화합물이 된다. 반응경로(c)의 phosphinothiyl 유도체(12) 생성은 Fahmy와 Fukuto에 의해 carbamate(13)의 MCPBA 산화시 phosphinothiyl 화합물(14)의 생성으로 설명된 바 있다¹⁸⁾.

Phosphorothionate가 phosphate로 산화되는 과정에서의 입체화학은 자못 흥미로워서 사용하는 산화제의 종류에 따라 달라지기도 한다.¹⁶⁾ 예를들면, KMnO₄나 N₂O₄로 산화할때는 원래의 입체배향이 유지되는 반면

(CH₃)₂Se=O⁸⁾, DMSO⁷⁾, HNO₃¹⁰⁾, H₂O₂¹²⁾를 사용하면 입체배향이 반전됨이 보고되었다. Dioxaphosphorinanes와 같은 고리화합물들은 모두 입체배향이 유지됨이 관찰되었는데^{6-8, 12)} thiophosphinate의 H₂O₂나 MCPBA에 의한 산화, phosphonothionate의¹²⁾ 산화에서도 같은 결과가 관찰되었다.

Mfo를 이용하여 phosphoroamidothionate의 거울상이성질체쌍을 산화시켰을 때에 Ohkawa등은 입체배향이 유지됨을 관찰하였으며⁴¹⁾ 유사한 결과로 fonofos⁴⁵⁾를 mfo^{42, 43)} 및 MCPBA¹⁹⁾로 산화시켰을 때 oxon(16) 생성물에서 입체배향이 유지됨이 보고되었다(Figure 3). 그러나, 재배열에 의해 생성된 이황화물구조(17)는 입체배향이 반대로 되어서 역시 삼원자 고리구조의 반응성 중간체가 관련되었음이 시사되었다.

Miyamoto와 Yamamoto는 O,O-diethyl-S-4-chlorophenylphosphorothionate를 H₂¹⁸O중에서 산화시킬 때 상기와 유사한 결과가 관찰되었음을 보고하였고 또한 중요한 중간체로서 삼원자 고리구조의 중간체를 제안하였다²⁰⁾.

Wu³⁵⁾ 등은 생리적 조건에 좀더 유사하도록 하기 위하여 peracid산화를 수용액중에서 실행하였는데 이때 물에 용해되지 않는 MCPBA 대신 수용성인 MMPP(2)를 산화제로 사용하였다. Phosphorothionate(18)의 산화에서 hydrogenphosphonate(19)가 70%이상 생성되었는데(Figure 4), 이는 예상밖의 결과로 시작물질에 비교하여 인 원자가 환원된(산화적 환원) 결과를 보였다. H₂¹⁸O를 사용한 반응기작의 연구결과 역시 삼원자

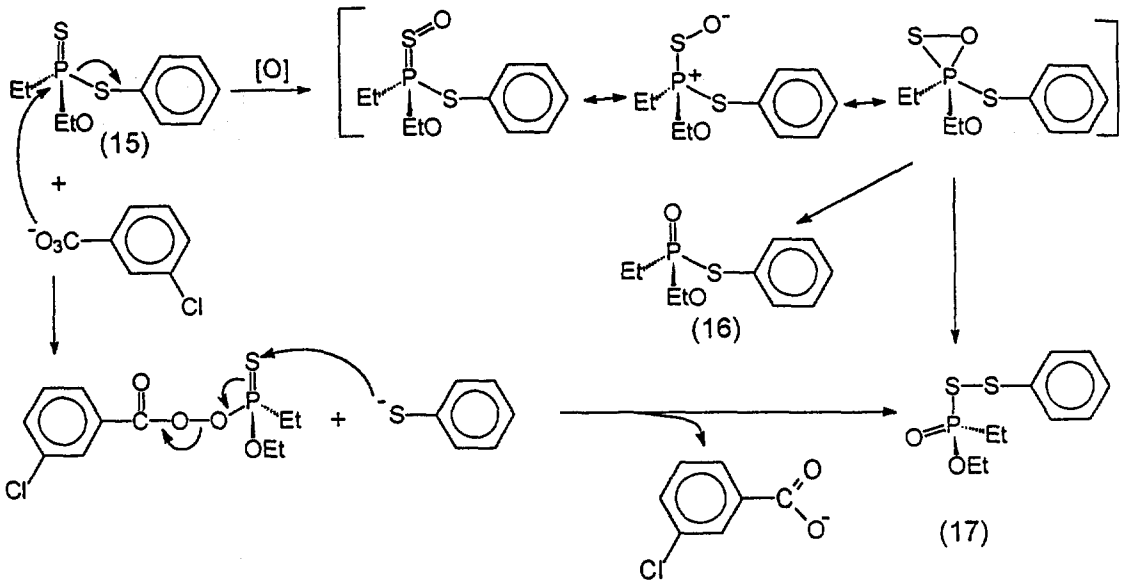


Fig. 3. Oxidation pathway for fonofos.

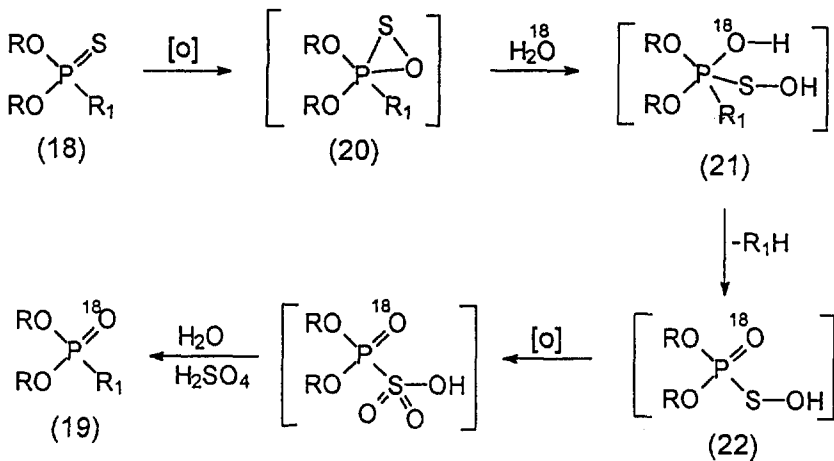


Fig. 4. Formation of hydrogenphosphonate from the oxidation of phosphorothionate.

고리구조의 중간체(phosphoxathirane, 20)가 관련되고 이것이 $H_2^{18}O$ 의 공격을 받아 중간체(21)를 거쳐 이탈기가 떨어지며 주요 중간체인 thioperoxy acid(22)를 생성하고 이것이 산화 및 가수분해를 받아 hydro-

genphosphonate(19)를 생성하는 것으로 제안하였다.

황 원자를 여러개 포함하고 있는 유기인계 화합물들에서 어느 황원자가 더 용이하게 산화되느냐는 황 원자의 화학적 특성에 달려있다. 예를 들면 thioether

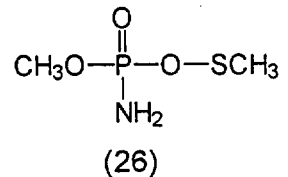
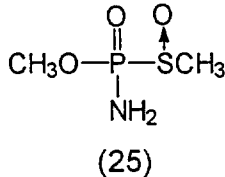
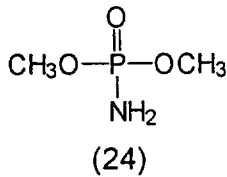
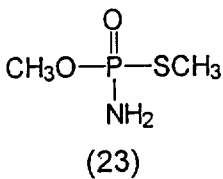
기를 포함하고 있는 유기인계 농약들은 쉽게 산화되어 sulfoxide나 sulfone으로 전환되고 이러한 생성물들은 대개 화학적으로 안정하며 분리가 가능하다. 이와같은 산화반응은 동·식물에서 모두 일어나는데⁴⁴⁾ 식물에서의 대사는 특히 흥미로운데 왜냐하면 대개의 침투성 살충제가 thioether기를 포함하고 있고 또한 황원자의 산화상태가 증가할수록(sulfide < sulfoxide < sulfone) 살충력이 증가하기 때문이다. 하지만 대개 산화적 탈황반응에 의한 활성화반응물보다는 AchE에 대한 저해력이 떨어진다. 대체로 sulfoxide는 더 산화된 sulfone보다 일반적으로 쉽게 생성되고 대사적으로도 안정한 화합물이므로 식물체내에서 효과적으로 이행될 수 있다. 예를 들면 vamidothion은 쉽게 sulfoxide로 산화되거나 sulfone으로의 산화는 관찰되지 않았고⁴⁵⁾ fen-sulfothion, oxydisulfon, aphidan 등은 sulfoxide가 살충력이 더욱 커서 침투성 살충제로 사용되었다²⁾. 이와 같은 산화대사현상은 carbophenothion, demeton, fenthion, fenamiphos, disulfoton, thiometon²⁾, abate⁴⁶⁾, phorate⁴⁷⁾ 등의 다양한 유기인계에서 관찰되었다. 그러나 항상 그 효과가 예측 가능한 것을 아닌데 예를 들면 abate는 thioether 기의 산화에 이어 산화적 탈황반응이 일어났음에도 살충력은 원래의 화합물보다 저하되었다. 이는 물리화학적 변화 즉, 산화물의 지용성이 감소되었던 것이 원인으로 해석되었다⁴⁶⁾.

Thioether 기가 thiophosphoryl 기보다도 더욱 쉽게 산화됨은 이미 언급하였는데 fenthion⁴⁶⁾과 demeton-O⁴⁹⁾의 경우는 thioether 기가 sulfoxide로 산화되고 다시 sulfone으로 산화되는 중에도 P=S 기의 산화는 일어나지 않았으며 phosphorothiolate의 경우에도 유사하여 demeton-S를 KMnO₄로 산화하였을 때 thiolate

sulfur의 산화없이 sulfone이 생성되었다⁴⁹⁾. 이와 같은 예로서 phorate⁴³⁾나 carbophenothion⁵⁰⁾ 등이 있다.

Methamidophos(23) 역시 기내보다는 생체내에서 더 높은 살충력을 보여 그 활성화에 대한 연구가 여러 연구자에 의해 진행되었는데^{51,52)} Eto²¹⁾ 등은 MCPBA를 이용한 산화에서 그 AchE 저해력이 증가하는 것을 관찰하고 또한 methanol을 용매로 산화반응을 하였을 때는 CH₃OH를 인산화한 생성물(24)이 관찰되어 인산화 능력이 강력한 반응성 중간체가 있음을 제안하면서 이를 S-oxide구조로(25) 제시하였으며 이는 재배열에 의해 sulfenyl화합물로(26) 전환될 수 있다고 보고하였다²¹⁾. 이때 thiolate sulfur원자가 쉽게 산화를 받을 수 있는 원인은 S-n-butyl thiophosphoate⁵³⁾와 마찬가지로 질소원자에서 전자 밀도가 쉽게 가용한 것 때문으로 해석되었다.

몇몇 phosphorothiolate동족체(27)의 MCPBA산화에서(Figure 5) Segall과 Casida는 새로운 화합물인 phosphinyloxy sulfonate(28)가 생성되었음을 보고하였고 이는 S-oxide(29)의 재배열에 의한 것으로 해석하였다^{22,23)}. Ethanol을 용매로 산화하였을 때 ethanol을 인산화한 ethyl ester²²⁾가 생성되었는데 제안된 S-oxide를 이때까지 보고된 것 중 가장 강력한 인산화능력을 가진 중간체로 보고하고 다른 여러 가지 alcohol을 용매로 산화하였을 때 인산화의 결과는 alcohol분자의 크기(bulkiness)에 따라 재배열 반응과 경쟁적으로 결정되었다. 더 나아가 Wing^{54,55)} 등은 phosphorothiolate들이 mfo에 의해 더욱 강력한 acetylcholine eaterase저해제로 전환됨을 보고하고 입체화학적 측면도 관찰하여 profenofos의 (-)-거울상이성질체는 활성화되었으나 (+)-거울상이성질체는 불활성화되는 흥미있는



[Structure 4]

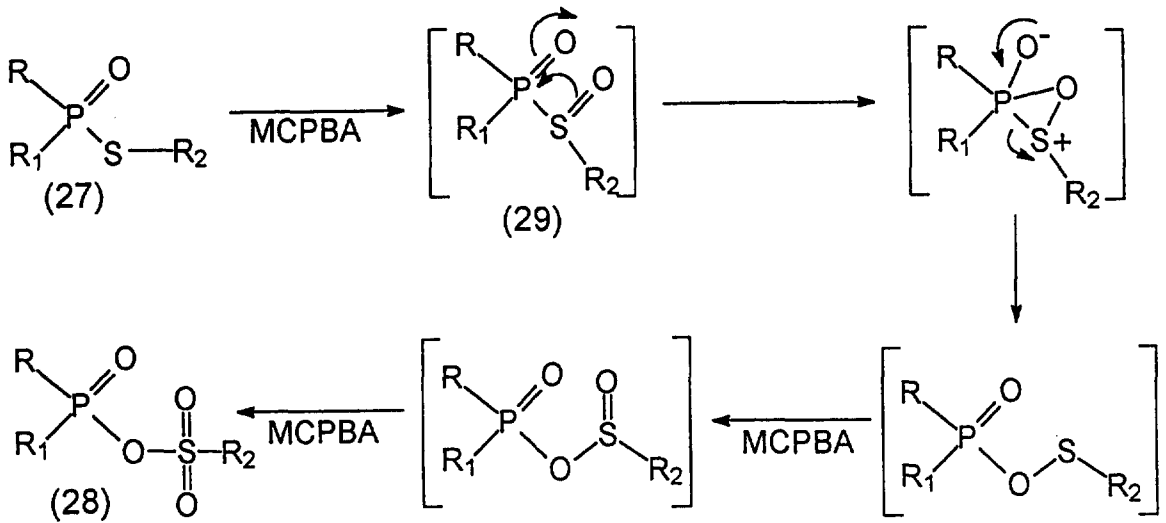
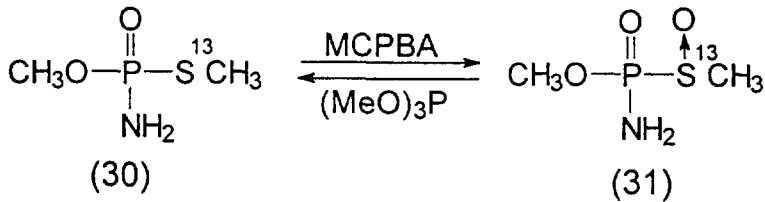


Fig. 5. Proposed mechanism of formation of the phosphinyloxysulfonate.

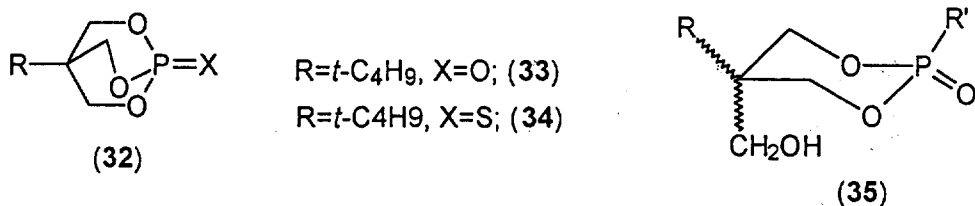


[Scheme 2]

결과를 얻었다.

이상의 연구결과 등에 따라 강력한 인 산화제로 제안된 S-oxide에 대한 직접적 증거를 기기분석을 이용해 찾고자 노력하여 Thompson²⁵⁾ 등은 -SCH₃에 ¹³C이 표지된 methamidophos(30)를 MCPBA로 산화하여 ¹³C-NMR로 S-oxide(31)의 생성을 두가지 증거로 확인하였다. 하나는 ¹³C-NMR에서 2개의 이중선을 36.37과 δ 47.11에서 관찰하였는데 이는 S-oxide로 산화됨에 따른 부분입체이성질체의 봉우리로 동정하였으며 또 한가지는 S-oxide로 동정한 봉우리가 산소 scavenger^{21, 132)}인 trimethyl phosphite[(CH₃O)₃P=O]를 첨가하였을 때 사라지면서 원래의 methamidophos로 전환된 것을 근거로 S-oxide의 존재를 관찰, 확인하였다.

Bielowski와 Casida²⁶⁾는 phosphorothionate, thiolate, dithioate 등 다양한 화합물들을 MCPBA나 oxaziridine 등을 이용하여 비극성, 혹은 alcohol용매에서 산화시켰다. 이 때 비극성용매 조건에서는 oxon이 주 생성물이며, methyl alcohol에서는 반응성 중간체에 의한 methanol의 인산화에 의한 methyl ester가 주 생성물로 관찰되었으며 모화합물보다도 27-34ppm 고자장영역에 ³¹P-NMR 화학이동값을 보이는 봉우리들을 반응성 중간체로 동정하였다. ³¹P- 또는 ¹³C-NMR이외에도 IR, UV, Raman spectroscopy, ESR 등이 이 분야에서 응용되었는데 Field등³⁴⁾, Swinson²⁷⁾, Swinson등²⁸⁾은 이상의 여러가지 방법을 사용하여 MCPBA를 이용한 산화연구에서 phosphorothioates나



[Structure 5]

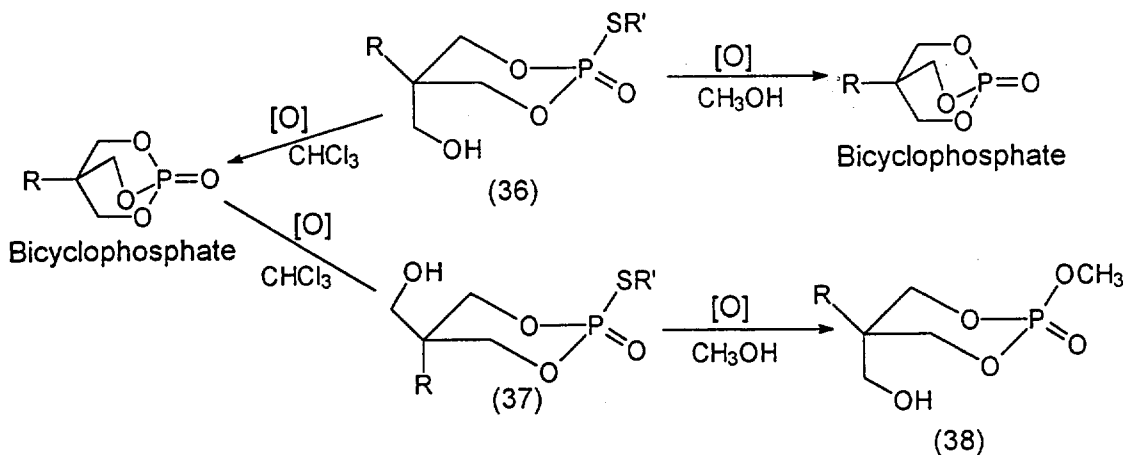
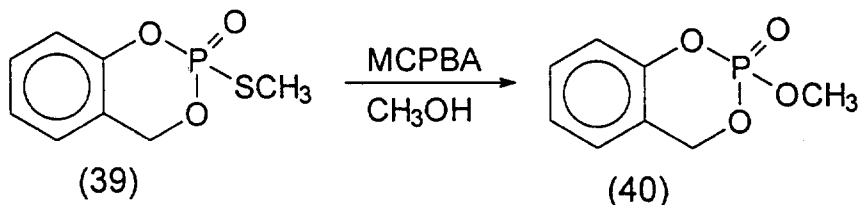


Fig. 6. MCPBA oxidation products of monocyclophosphorothiolates.

phosphoroamidates 등에서 생성되는 중간체에 대해 보고하였다. 이 때 생성된 중간체들의 존재시간은 수 분에서 수 시간까지 다양했으며 ³¹P-NMR spectra에서 보면 모화합물과 산화생성물과의 중간위치에 대부분 존재하였다. 따라서 모든 중간체가 비슷한 구조를 가졌음을 제시하였고 tetracoordinate된 phosphonium polysulfide(R₃PS_x) 또는 R₃POS_x 등 다양한 가능성을 제안하였다³⁶⁾.

Phosphorothionate가 수용액중에서 산화될 때 hydrogenphosphonate를 생성하는 반면 수용액중에서의 phosphorothiolate의 산화는 가수분해물을 생성하였는데³⁵⁾ 신경가스인 O-ethyl-S-[2-(diisopropylamino)ethyl]methylphosphonothiolate가 수용액중에서 무독화되는 반응기작이 연구되었으며 역시 산화적으로 유도된 가수분해에 의한 것으로 Yang³³⁾ 등은 해석하였다.

산화반응기작에서 흥미를 유발시키는 또다른 화합물들로 고리모양화합물을 들 수 있는데 그 중 한가지인 bicyclic phosphates(BPs, 32)는 γ-aminobutyric acid (GABA)의 antagonist이며 척추동물에 아주 독성이 강한 것으로 알려져 있다⁵⁶⁻⁶²⁾. 그 구조 및 활성과의 관계연구^{57, 63, 64)}결과를 보면 가장 독성이 강한 화합물은 R=t-butyl인 phosphate(33)와 thiophosphate^{63, 65, 66)} (34)로서 전자의 경우 American cockroaches에 대한 LD₅₀가 10mg/kg⁶⁶⁾, 집파리에 대한 LD₅₀가 32mg/kg⁶⁷⁾인 것에 비해 생쥐에 대한 LD₅₀(injection)가 0.036mg/kg이었다. 이와 관련된 단일고리 화합물들(35)도 관심의 대상이 되었는데 왜냐하면 이것들은 자체로는 독성이 없지만 대사에 의해 독성이 있는 BPs로 전환되는 protoxicant이기 때문이다. Toia와 Casida²⁹⁾는 R이 O-aryl 또는 S-alkyl일 때 생체내 및 MCPBA 산화에



[Scheme 3]

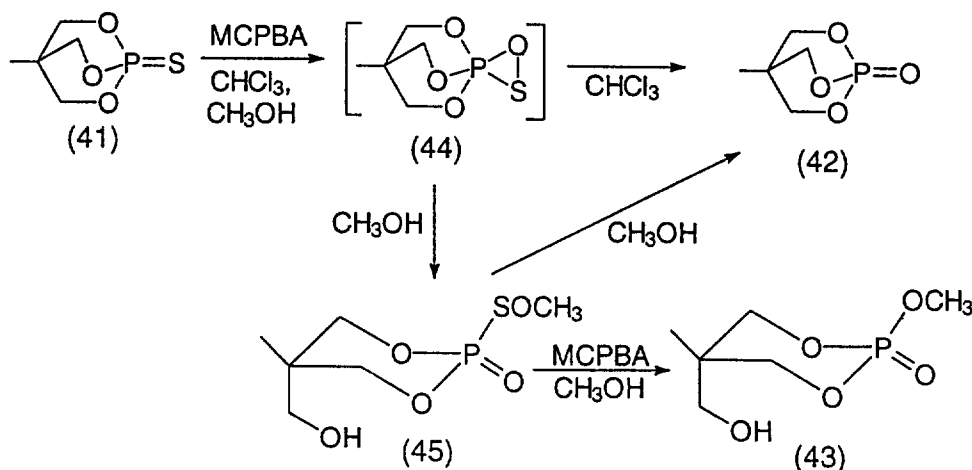


Fig. 7. Oxidation of BPS in CHCl_3 , CHCl_3 or in CH_3OH .

의해 BPs가 생성됨을 관찰하였다.

더 나아가 이들은 각 입체이성질체(36, 37)들을 비극성(CHCl_3) 및 극성(CH_3OH)용매 중에서 산화시켰는데 CHCl_3 에서는 두 이성질체가 모두 BPs를 생성하는 반면 CH_3OH 에서는 독성이 더욱 강한 것으로 밝혀진 이성질체(36)가 BPs로 전환되고 다른 이성질체 (37)에서는 methanol을 인산화한 methyl phosphate(38)가 생성되었다(Figure 6).

후자의 결과를 응용하여 Abdullah³¹⁾는 methanol중에서 MTBO(39)를 MCPBA로 산화시켜 Salioxon(40)을 제조하였다.

Kim 등은 단일고리(monocyclic) 및 두고리(bicyclic) phosphorothionate(41)⁶⁸⁾를 CHCl_3 및 CH_3OH 를 용매로

사용하여 MCPBA에 의한 산화기작을 연구하였는데 (Figure 7) 두고리 phosphorothionate(41)의 경우를 보면 CHCl_3 에서는 주로 두고리 phosphate(42)가 생성되었으며 CH_3OH 에서는 역시 methanol이 인산화된 methyl ester(43)가 두고리 phosphate(42)와 함께 생성되었다. 이 때 초기의 반응성 중간체로서 삼원자 고리 구조의 화합물(44)을 제안하였고 이에 비해 더 긴 수명을 갖고 인산화 능력을 소유한 주요 중간체(45)를 관찰하여 ^1H , ^{31}P -NMR monitoring과 ^{31}P - ^1H heteroCOSY, MS, GC/MS등 여러 가지 분석법을 이용하여 구조를 연구한 결과 두고리 구조가 깨진 단일고리 형태의 sulfenyl 화합물로 제안하였다.

결 론

이상과 같은 산화대사에서의 반응기작연구는 최근에도 carbamate⁶⁹⁾ 등의 다른 화합물들에서도 응용되어 유용함이 입증되었다. 따라서 실제 생체대사의 기작 구명의 화학적 모형으로 이용될 수 있음에 기초하여 여러 가지 방법으로 연구되고 있다. 그 결과로서 산화적 반응기작의 구체적 경로를 연구함과 동시에 반응중 생성되는 반응성 중간체의 구조와 그 독성학적 측면에서의 이해 등에 기본적인 자료를 제공할 수 있다. 또한 생체나 효소를 이용한 대사연구에 의한 활성화의 관찰이나 마지막 대사 생성물의 확인, 동정등과 서로 보완적인 중요한 연구로 앞으로도 계속 추구되어야 할 연구과제이다.

요 약

현재 사용되고 있는 유기합성 농약의 중요한 부분을 차지하고 있는 유기인계 농약의 대부분은 분자에 황 원자를 포함하고 있으며 환경이나 생체 내에서 대사되어 활성화 되거나 무독화 된다. 이에 관련된 다양한 반응 중 산화반응이 주요 대사반응으로 여겨지는데 이 산화대사에 의해 생성된 대사물의 특성도 중요하거나와 반응 중 생성되는 반응성 중간체에 대한 연구는 대사반응의 경로 및 기작 구명에 필수적이고 농약의 독성학적 특성을 이해하는 데에 중요한 위치를 차지하고 있다. 본 총설은 유기인계 농약을 중심으로 관련 유기인 화합물을 대상으로 산화대사 반응 중 생성되는 반응성 중간체에 대한 연구들을 그 구조구명과 반응 기작면에서 다루었다.

참고문헌

1. Worthing, C.R.(1987) : Pesticide Manual : World compendium, 8th Ed, British Crop Protection Council, Lavenham Press
2. Eto, M.,(1974), Organophosphorus Pesticides : Organic and Biological chemistry, CRC Press
3. Knack, J. B., Stahmann, M.A. and Casida, J.E., (1962), Peroxidase and Ethylenediaminetetraacetic acid-Ferrous Iron-Catalyzed Oxidation and Hydrolysis of Parathion, *J. Agric. Food Chemistry*, **10**, 154
4. Ptashne, K.A. and Neal, R.A.,(1972), Reaction of Parathion and Malathion with Peroxytrifluoroacetic Acid, a Model System for the Mixed Function Oxidase, *Biochemistry*, **11**, 3324
5. Honer, L. and Winkler, H.,(1964), Phosphoorganische Verbindungen X X X IX Konfigurationsbeziehungen Zwischen Optisch Aktiven, Phosphororganischen Verbindungen, *Tetrahedron Lett.*, 175
6. Stec, W.J., Okruszek, A. and Mikolajczyk, M.,(1971), Stereochemistry of Oxidation of Thiophosphoryl Group in 1,3,2-Dioxaphosphorinans, *Z.Naturforsch.*, **26b**, 855
7. Mikolajczyk, M., Luczak, J.,(1974), Dimethyl sulphoxide oxidation : a general method for the conversion of a thio- or selenophosphoryl group into a phosphoryl group, *Chem. Ind.*, 701
8. Mikolajczyk, M., Luczak, J.,(1978), Dimethyl Selenoxide Oxidation of Trivalent Phosphorous Coumpounds, Thio- and Selenophosphoryl Compounds and Thiocarbonyl Compounds. Stereochemical Studies and Selective Modification of the Thiocarbonyl-Containing Nucleic Acid Components, *J. Org. Chem.*, **43**, 2132
9. Skowronska, A.,(1973), Stereochemistry of Oxidation of Trivalent Phosphorus Compounds with Ozone and with m-Chloroperbenzoic acid, *Bull. Acad.PolSci., Ser. Sci. Chem.*,21,459
10. Michalski, J., Okuszek, A. and Stec, W.,(1970), Stereochemistry of Oxidation of Organophosphorus Thiono-compounds and p^{III} Compounds

- by Nitric Acid and Dinitrogen Tetroxide, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1495
11. De'ath, N.J., Ellies, k., Smith, D.J.H. and Trippett, S., (1971), Alkaline Hydrolysis of Alkoxy(methylthio) phosphonium Salts with Retention of Configuration at Phosphorus, *Chem. Commun.*, 714
 12. Stec, W.J., Okruszek, A. and Michaski, J., (1976), Organophosphorus Compounds of Sulfur and Selenium. Stereochemistry of Oxidation of Thino- and Selenophosphoryl Compounds with Hydrogen Peroxide, *J. Org. Chem.*, **41**(2), 233
 13. Horner, L., (1964), Darstellung und Eigenschaften Optisch Aktiver, Tertiärer Phosphine, *Pure. Appl. Chem.*, **9**, 225
 14. McBain, J.B., Yamamoto, I. and Casida, J.E., (1971 B), Oxygenated Intermediate in Peracid and Microsomal Oxidation of the Organophosphonothionate Insecticide Dyfonate, *Life Sci.*, **10**(II), 1311 - 1319
 15. Wustner, D.A., Desmarchelier, J. and Fukuto, T.R., (1972), Structure for the Oxygenated Product of Peracid Oxidation of Dyfonate Insecticide (O-Ethyl S-Phenyl ethylphosphonodithioate), *Life Sci.*, **11**(II), 583
 16. Heriott, A.W., (1971), Peroxy Acid Oxidation of Phosphinothionates, a Reversal of Stereochemistry, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3304
 17. Bellet, E.M. and Casida, J.E., (1974), Products of Peracid Oxidation of Organothiophosphorus Compounds, *J. Agric. Food Chem.*, **22**(2), 207-211
 18. Fahmy, M.A.H. and Fukuto, T.R., (1972), Oxidative Rearrangement of N-(Dimethoxyphosphinothioyl) carbamate esters, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4245
 19. Allahyari, R., Lee, P.W., Lin, G.H.Y., Wing, R.M. and Fukuto, T.R., (1977) Resolution and Reactions of the Chiral Isomers of O-Ethyl S-Phenyl Phosphonodithioate (Fonofos) and Its Analogues, *J. Agric. Food Chem.*, **25**, 471
 20. Miyamoto, T. and Yamamoto, I., (1977), Mechanism of Phosphinyl Disulfide Formation from a Phosphorodithioate Ester, Nippon Noyakai Gakkaishi, **2**, 303-310
 21. Eto, M., Okabe, S., Ozoe, Y. and Maekawa, K., (1977), Oxidative Activation of O,S-Dimethyl Phosphoramidothiolate, *Pest. Biochem. Physiol.*, **7**, 367
 22. Segall, Y. and Casida, J.E., (1981), Products of Peracid Oxidation of S-Alkyl Phosphorothiolate Pesticides, *Phosphorus Chemistry*, ACS Symposium Series **171**, 337-340
 23. Segall, Y. and Casida, J.E., (1982), Oxidative Conversion of Phosphorothiolates to Phosphinyloxy-sulfonates Probably via Phosphorothiolate S-Oxides, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 139-142
 24. Segall, Y. and Casida, J. E., (1983), Reaction of Proposed Phosphorothiolate S-Oxide Intermediates with Alcohols, *Phosphorus and Sulfur*, **18**, 209-212
 25. Thompson, C.M., Castellino, S. and Fukuto, T.R., (1984), A Carbon-13-Nuclear Magnetic Resonance Study on an Organophosphate. Formation and Characterization Methamidophos (O,S-Dimethyl Phosphoramidothioate) S-Oxide, *J. ORG. Chem.*, **49**, 1696.
 26. Bielawski, J. and Casida, J.E., (1988), Phosphorylation Intermediates in the Peracid Oxidation of Phosphorothionates, phosphorothiolates, and Phosphorodithioates, *J. Agri. Food Chem.* **36**(3), 610.
 27. Swinson, J., Ph D thesis, (1985) Vanderbilt University.
 28. Swinson, J., Field, L., Heimer, N.E., Michalska, D., Muccio, D.D., Polavarapu, P.L., Stone, M.P.

- and Van Wazer, J. R.,(1988) Thiono Compounds.
9. Use of Spectra to study Inetermediates in the oxidation of thiono phosphorus compounds, *Phosphorus and Sulfur*, **35**, 159-172.
29. Toia, R.F. and Casida, J. E.,(1985), Probicyclophosphates : Monocyclophosphates as Potential Prodrugs for Bicyclophosphate GABA Antogonists, *Toxcal. Appl. Pharm.*, **81**, 50-57.
30. Toia, R.F. and Casida, J.E.,(1987), Probicyclophosphates : Monocyclophosphate as Potentail Prodrugs for Bicyclophosphate GABA Antogonists, *Toxical. Appl. Pharm.*, **81**, 50-57.
31. Abdullah, A.R., Ph. D. thesis,(1986), University of Nwe Soouoth Wales.
32. Segall, Y., Wu, S-Y., Toia, R.F. and Casida, J.E., (1990), Organophosphoro(thioperoxoic)Acids : Direct Obserbation and reactivity, *Tetrahedron Lett.*, **341**(4), 473-476.
33. Yang, Y-C., Sxafranec, L.L., Beaudry, W.T. and Rohrbaugh, D.K.,(1990), Oxidative Detoxifcation of Phosphonothioates, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6621-6627.
34. Field, L., Heimer, N.E., McNeil, R.I., Neal, R.A., Swinson, J., and Van Wazer, J. R.,(1983), Thiono Compounds. 2. Nature of the Oxidation of Phosphorothioate esters, *Sulfur letters*, **1**, 135-141.
35. Wu, S-Y., Segall, Y., Sanders, M., Toia, R.F. and Casida, J.E.,(1990) , Oxidatively Induced formation of Dialkyl Hydrogenphosphonates from phosphorothinates, *phosphorus, Sulfur and Silicon*, **54**, 221-224.
36. Neal, R.A., (1980), Microsomal Metabolism of thiono-sulfur compounds ; Mecanisms and Toxicological Significance, *Rev. Biochem. Toxico.*, **2**, 131-171.
37. Ptashne, K.A., Walcott, R.M. and Neal, R.A.,(1971), Oxygen-18 Studies on the Chemical Mechanisms of the Mixed Function Oxidase Catalyzed Desulfuration and Dearylation Reactions of Parathion, *J. Pharmacol. Expt. Ther.*, **179**, 380.
38. Jerina, D.M, Daly, J.W. and Witkop, B.,(1971), Migration of Substituents during Hydroxylation of Aromatic Substarates(NIH Shift). Oxidations with Peroxytrifloroacetic Acid, *Biochemistry*, **10**, 366.
39. Jerina, D.M., Daly, J.W., Witkop, B., Zaltman-Nirenberg, P. and Udenfriend, S.,(1970), 1,2-Naphthalene Oxide as an Intermediate in the Microsomal Hydroxylation of Naphthalenem, *Biochemistry*, **9**, 147.
40. McBain, J.B., Yamamoto, I. and Casida, J.E., Mechanism of Activation and Deactivation of Dyfonate(O-Ethyl S-Phenyl Ethylphosphonodithioate) by Rat Liver Microsomes, *Life Sci.*, **10**(II), 947.
41. Ohkawa, H., Mikami, N. and Miyamoto, J.,(1976), Stereospecific Metabolism of O-EthylO-2-Nitro-5-methylphenyl N-Isopropyl Phosphoramidothioate(S-2571) by Liver Microsomal Mixed Function Oxidase, *Agri. Biol. Chem.*, **40**(10), 2125.
42. Lee, P.W., Allahyari, R. and Fukuto, T.R.,(1976), Stereospecificity in the Metabolism of the Chiral Isomers of Fonofos by Mouse Liver Microsomal Mixed Function Oxidase, *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 2671.
43. Fukuto, T.R.(1978), Insecticide Metabolism and Mode of Action, *Pure & Appl. Chem.*, **50**, 1015-1032.
44. Frehse, H.,(1971), Pesticide Terminal Residue, Butterworth, London, 9.
45. Metcalf, R.L.,(1968), The Role of Oxidative Reactions in The Mode of Acton of Insecticides, Enzymic oxidation of toxicants, 151.

46. Leesch, J. G. and Fukuto, T.R.,(1972), The Metabolism of Abate in Mosquito Larvae and Houseflies, *Pest. Biochem. Physiol.*, **2**, 223.
47. Bowman, J.S., and Casida, J.E.,(1957), Metabolism of the Systemic Insecticide O,O-Diethyl S-Ethylthiomethyl Phosphorodithiate(Thimet) in Plants, *J. Agric. Food Chem.*, **5**, 192.
48. Schrader, G.,(1963), Weinheim Verlag Chemie., West Germany, 393.
50. Patchett, G.G. and Batchelder, G.H.,(1960), Determination of Trithion Crop Residues by Cholinesterase Inhibition Measurement, *J. Agric. Food Chem.*, **8**, 54.
51. Quistad, G.B., Fukuto, T.R. and Metcalf, R.L., (1970), Insecticidal, Anticholinesterase, and Hydrolytic Properties of Phosphoramidothilates, *J. Agric. Food Chem.*, **18**, 189.
52. Robinson, C.P. and Beiergrohslain, D.,(1980), Cholinesterase Inhibition by Methaidophos and Its Subsequent Reactivation, *Pest. Biochem. Physiol.*, **13**, 267.
53. Wieland, T. and Lambert, R., Theodor Wieland und Rudolf Lambert, (1956), Synthese und Eigenschaften des Barium-S-n-butylthiophosphats, *Chem. Ber.*, **89**, 2479.
54. Wing, K.D., Glickman, A.H. and Casida, J.E., (1983), Oxidative Bioactivation of S-Alkyl Phosphorothiolate Pesticides ; Stereospecificity of Profenofos Insecticide Activation, *Science*, **219**, 63.
55. Wing, K.D., Glickman, A.H. and Casida, J.E., (1984), Phosphorothiolate Pesticides and Related Compounds ; Oxidative Bioactivation and Aging of eht Inhibited Acetylcholinesterase, *Pest. Biochem. Physiol.*, **21**, 22-30.
56. Bellet, E.M. and Casida, J.E., (1973), Bicyclic Phosphorus Ester ; High Toxicity without Cholinesterase Inhibition, *Science*, **182**, 1135-1136.
57. Casida, J.E., Eto, M., Moscioni, A.D., Engel, J.L., Milbrath, D.S. and Verkade, J.G., (1976), Structure-Toxicity Relationships of 2,6,7-Trioxabicyclo[2.2.2]-octanes and Related Compounds, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **36**, 261-279.
58. Bowery, N.G., Collins, J. F. and Hill, R.G., (1976), Bicyclic Phosphorus esters that are potent convulsants and GABA antagonists, *Nature(London)*, **261**, 601-603.
59. Korenaga, S., Ito, Y., Ozoe, Y. and Eto, M., (1977), The Effects of Bicyclic Phosphate esters on the Invertebrate and Vertebrate Neuro-Muscular Junctions, *Comp. Biochem. Physiol.*, **57C**, 95-100.
60. Casida, J.E., (1974), Hazardous caged Phosphorus compound, *Chem. Eng. News*, **52**(1), 56.
61. Petajan, J.H., Voorhees, K.J., Packhan, S.C., Baldwin, R.C., Einhorn, I.N., Grunnet, M.L., Dinger, B. G. and Birky, M.M., (1975), Exterme Toxicity from Combustion Products of a Fire-Retarded Polyurethane Foam, *Science(Washington D.C.)*, **187**, 742-744.
62. Kimmerle, G., Eben, A., Groning, P. and Thyseen, J., (1976), Acute Toxicity of Bicyclic Phosphorus Esters, *Arch. Toxicol.*, **35**, 149-152.
63. Eto, M., Ozoe, Y., Fujita, T. and Casida, J.E., (1976), Significance of Branched Bridge-head Substituent in Toxicity of Bicyclic Phosphate Esters, *Agric. Biol. Chem.*, **46**(10), 2113-2115.
64. Dabkowski, W., Michalski, J., Radziejewski, C. and Skrzypczynski, Z., (1982), Phosphoric and Phosphonic Sulfonic Anhydrides - Reinvestigation and Corrections. Novel Methods of Synthesis, *Chem. Ber.*, 1636.
65. Bowery, N.G., Collins, J.F., Hill, R.G. and Pearson, S., (1977), t-Butyl bicyclo phosphate ; a convulsant

- and GABA antagonist more potent than bicuculline, *Brit. J. Pharmacol.*, **60**, 275-276.
66. Milbrath, D.S., Engel, J.L., Verkade, J.G. and Casida, J.E., (1979), Structure-Toxicity Relationships of 1-Substituted-4-alkyl-2,6,7-trioxabicyclo 2.2.2. octanes, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **47**, 287-293.
67. Casida, J.E. and Lawrence, L.J., (1985), Structure-Activity Correlations for Interactions of Bicyclic Phosphorus Esters and Some Polychlorocycloalkane and Pyrethroid Insecticides with the Brain-Specific t-Butylbicyclic phosphorothionate Receptor, *Environ. Health Perspect.*, **61**, 123-132.
68. Kim, J.H., manuscript are in preparation.
69. Kim, J.H., Lam, W.W., Quistad, G.B and Casida, J.E., (1994), Sulfoxidation of the Soil Fumigants Metham, Methyl Isothiocyanate and Dazomet, *J. Agric. Food Chem.*, **42**, 2019-2024.