

단순한 포스피네이트 유도체의 독성에 관한 연구

정 영 진[†]

삼척대학교 교양과정부 화학교실
(2000년 1월 14일 접수, 2000년 4월 3일 채택)

Studies on the Toxicity of Simple Phosphinate Derivatives

Yeong-Jin Chung[†]

Chemistry Division, Samchok National University, Samchok 245-711, Korea
(Received January 14, 2000; accepted April 3, 2000)

요 약: 알킬 알킬포스피네이트 유도체와 알킬 페닐포스피네이트 유도체들의 독성을 조사하였다. 화합물들의 독성은 수컷의 생쥐에 대한 복강주사로 검사하였으며, 알킬포스피네이트 유도체들(1,2)의 LD₅₀ 값은 각각 37 mg과 70 mg으로서, 알킬 페닐포스피네이트 유도체들(3,4)의 90 mg과 95 mg의 값보다 독성이 증가함을 나타내었다. 즉 알킬 알킬포스피네이트 유도체 중에서 알킬기가 프로필인 경우가 옥틸인 경우보다 독성이 컸다. 이는 알킬 알킬포스피네이트의 알킬에스테르기의 사슬길이가 독성에 영향을 줄을 시사한다.

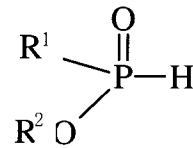
Abstract: In order to study the toxicity of phosphinate derivatives, toxicities of alkyl alkylphosphinates and alkyl phenylphosphinates were compared. Toxicity of these compounds was tested by intraperitoneal injection of the compounds to male mouse. Alkyl alkylphosphinates(1,2) revealed LD₅₀ values of each 37 mg/kg and 70 mg/kg, which showed increased toxicity than that of 90 mg/kg (with propyl phenylphosphinate, 3) and 95 mg/kg (with octyl phenylphosphinate, 4). And the identity of the ester functional group in the alkyl alkylphosphinates affected on toxicity. Thus, ethylphosphinate with propyl ester group showed higher toxicity than that with octyl ester group.

Keywords: alkyl alkylphosphinate, alkyl phenylphosphinate, toxicity, biological activity

1. 서 론

세계 2차 대전후에 걸쳐 주로 독일 화학자들에 의해 독성 유기인 화합물의 합성과 독성작용 기전(mechanism)이 연구되기 시작한 이후 생리적 활성을 나타내는 특성의 구조를 갖는 화합물들은 농업용 살충제 또는 군용 신경작용제로 사용되고 있다[1]. 이러한 유기인 유도체들의 독성은 신경전달물질인 acetylcholine을 가수분해시키는 효소인 acetylcholinesterase (AChE)의 작용을 억제하여 생체의 신경조직을 꼬이거나 수축된 상태로 유지하여 마비를 일으키게 되는 것으로 이해되고 있다[2]. AChE 효소의 작용기전에 관한 연구는 전기뱀장어(Electrophorus electricus)를 이용하여 주로 이루어져 왔으며 효소의 활성자리에는 "esteric site"와 "anionic site"가 있는 것으로 알려져 있다[3]. 효소의 anionic site는 음전하를 띠고 있어 acetylcholine의 질소와 상호작용을 일으켜 기질의 효소에 대한 접근을 용이하게 하고, esteric site는 한 개의 산성그룹과 한 개의 염기성 그룹을 포함하며 이탈기를 이탈시켜 기질의 가수분해가 직접 일어나게 하는 자리이다. 독성작용이 있는 유기인 이 효소를 공격하면 가수분해가 일어난 후에도 인중심은 효소의 에스테르 자리를 떠나지 않아 효소자체를 불활성화시키는 것으로 알려져 있다.

Phosphonic 혹은 phosphoric 산 에스테르들에 비하여 생리활성이 비교적 낮은 것으로 알려져 있으며, 따라서 아직 연구된 화합물이 많지 않은 phosphinic 산 에스테르 구조를 가지는 화합물들에



- 1 R¹ = CH₃CH₂—, R² = CH₃CH₂CH₂—
- 2 R¹ = CH₃CH₂—, R² = CH₃(CH₂)₇—
- 3 R¹ = C₆H₅—, R² = CH₃CH₂CH₂—
- 4 R¹ = C₆H₅—, R² = CH₃(CH₂)₇—

Scheme 1.

저자는 특별한 관심을 가져 왔으며, 특히 본 연구에서는 독성이 약해서 인체에 덜 해롭기 때문에 농업용 살충제로서 응용하기에 적합한 단순한 phosphinate 구조를 갖는 화합물 (1~4)을 선택하여 이들의 독성을 비교 검토하였다.

2. 실험

2.1. 시약 및 기기

일본의 Kokusan, Osaka, Kanto, 독일의 Merk, 미국의 Aldrich 회사 제품 및 한국특수가스(주)의 특급 또는 1급 시약을 획득하여 그대로 사용하였으며, barium oxide, magnesium sulfate는 오븐에

[†] 주 저자 (e-mail: yjchung@samchok.ac.kr)

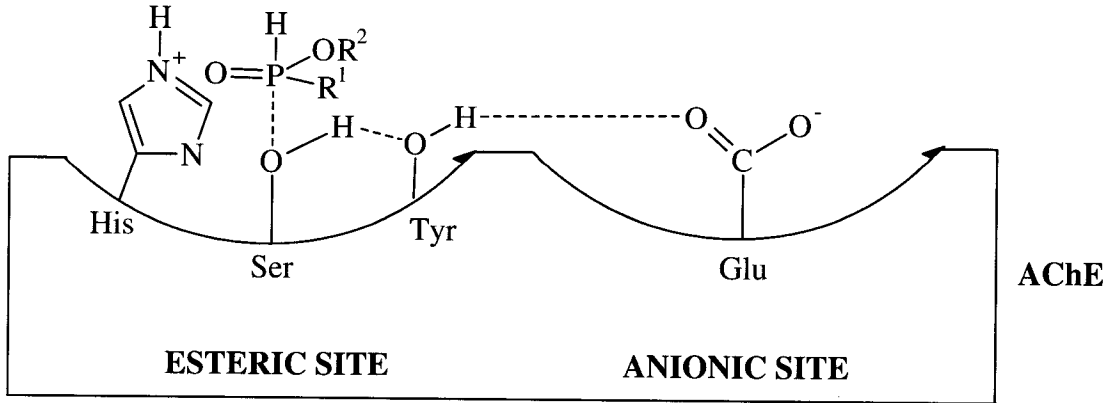


Figure 1. Biological activity inhibition of the acetylcholinesterase by alkyl alkylphosphinate.

서 200 °C로 10시간 이상 건조시킨 후 사용하였다. 화합물, 1~4는 일반적인 방법과 저자가 기보고한[4] 것을 합성하여 사용하였다. 생성물 구조확인을 위한 적외선 흡수분광분석은 Perkin Elmer Model 467을 이용하여 실시하고 흡수값은 파수(cm⁻¹)로, 핵자기공명분광분석은 Bruker FT-NMR 200을 사용하여 TMS에 대한 델타(δ)값으로 확인하였다.

2.2. 독성검사(LD₅₀ 산출실험)

실험 동물은 생후 8~10 주, 체중 20 g 전후의 수컷의 mouse를 사용하였다. 실험전 일주일간 교형사료로 동일한 조건에서 관찰하며 건강상태가 양호한 것만 선별하여 사용하였다. 시료는 화합물 1~4를 500 mg씩 채취하여 1 mL의 99% ethanol에 녹이고 4 mL의 멸균된 주사용 생리 식염수로 희석하여 사용하였으며 mouse에 대한 intraperitoneal injection (복강주사)을 실시하였다. 주사 후 24 시간 동안 치사여부를 관찰하였다.

LD₅₀(lethal dose - 50% kill) 계산은 Behrens-Kärber법으로[5] 산출했으며 다음식을 사용하였다.

$$LD_{50} = D - \frac{\sum(Z - d)}{n}$$

- D : 실험동물 전체를 치사시킬 수 있는 용량(LD₁₀₀)
- Z : 2개의 연속된 약용량으로 사망한 동물수 합계의 1/2
- d : 2개의 연속된 용량의 차이
- n : 1개 group의 동물수

3. 결과 및 고찰

3.1. 독성검사

신경 전달 물질인 acetylcholine을 choline과 acetic acid로 분해시키는 분해효소인 acetylcholinesterase는 serine hydroxyl기를 phosphorylation하여 P-O-C 결합을 생성하여, AChE의 가수분해 작용을 억제한다 (Figure 1). 이어서 뇌의 호흡 중심부를 약화시켜 말초신경 근육을 수축시킨 상태가 지속되어 호흡곤란 등으로 사망하게 된다[6].

합성된 alkyl alkyl- 또는 phenylphosphinate (1~4)의 독성 검사 결과를 Table 1에 요약하여 나타내었다. 시료의 농도에 따라 mouse의 반응 및 치사 시간에 차이가 있었으며 실험 후 24시간을 기준으로 치사 여부를 판정하였다. 24시간 이후 새롭게 증세를 보이거나 치사되는 것은 없었다. 보고된 데이터는 3차에 걸친 반복

Table 1. Intraperitoneal Toxicity of Phosphinate Derivatives Toward Male Mouse

Compounds	Formula	LD ₅₀ Value (mg/kg)
1	C ₅ H ₁₃ O ₂ P	37
2	C ₁₀ H ₂₃ O ₂ P	70
3	C ₈ H ₁₇ O ₂ P	90
4	C ₁₃ H ₂₇ O ₂ P	95

실험을 통하여 확인된 값이다.

이 값은 알려진 맹독성 phosphonate 에스테르로서 군용 신경작용제로 사용되는 VX[methylethoxy-(2-diisopropoxylaminoethylthio) phosphine oxide; LD: 0.01 mg/kg] [7] 보다 현저히 낮으나, 보고된 일반적인 phosphinate 화합물들보다 대체로 높았다. 이는 phosphinate가 AChE 억제작용이 비교적 빈약한 것으로[8] 알려졌지만 치환기의 구조에 따라 그 독성이 복잡한 형태로 나타남을 짐작할 수 있다.

화합물 1과 2는 유기 phosphinate 화합물에서 치환기의 친유성이 독성에 미치는 영향을 분석하고자 에스테르 부분인 R²사슬의 길이만 다르게 합성한 것이다. Alkyl alkylphosphinate 독성조사 결과 R²그룹이 프로필일(화합물 1) 때에 옥틸(화합물 2)보다 그 차이가 대략 두배 정도 높은 것으로 나타났다(LD₅₀이 각각 37과 70 mg/kg). Phosphinate 유도체의 경우에 에스테르 그룹의 길이에 영향을 받으며 C₄~C₆인 화합물에서 최대독성을 나타내는 것으로 보고된 바[8]와 비교할 때에 일반적인 경향으로 이해된다.

그러나 alkyl phenylphosphinate의 경우는 R²그룹이 프로필이거나(화합물 3) 옥틸이거나(화합물 4) 그 차이가 거의 나타나지 않았다(LD₅₀이 각각 90과 95 mg/kg). 또 phenylphosphinate(3,4)가 alkylphosphinate(1,2) 보다 독성이 대체적으로 낮았다. 이는 매우 흥미있는 사실로서 phenylphosphinate 유도체는 그 전반적인 반응성이 alkylphosphinate에 비해 현저히 감소됨에 따라 치환기의 구조변화에 둔감한 것으로 이해된다.

4. 결 론

Alkyl alkylphosphinate 유도체와 alkyl phenylphosphinate 유도체들의 독성을 조사하였다.

1) Alkyl alkylphosphinate의 독성조사 결과 치환기가 propyl ester(1)일 때에는 octyl ester(2)보다 그 차이가 약 2배 정도 높은 것으로 나타났다(LD₅₀ 이 각각 37 mg/kg과 70 mg/kg).

2) Alkyl phenylphosphinate의 경우는 치환기가 propyl ester(3)이거나 octyl ester(4)이거나 그 차이가 거의 나타나지 않았다(LD이 각각 90 mg/kg과 95 mg/kg)

3) Phenylphosphinate(3,4)는 alkylphosphinate(1,2)보다 독성이 대체적으로 낮았다.

감 사

본 연구에서 선택된 화합물들의 독성검사를 실시하는 데 도움을 주신 육군 삼일화학실험소 분석실 관계관 여러분께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. D. Nachmansohn, E. A. Feld, *J. Biol. Chem.*, **171**, 715(1947); B. Holmstedt, *Parmaol. Rev.*, **11**, 567(1959).
2. L. E. Tamelin, *Acta Chem. Scand.*, **11**, 859(1957); **11**, 1340

(1957).

3. R. D. O'Brien, "Toxic Phosphorus Esters", pp. 210~217, Academic Press, New York (1960).
4. 정영진, 남종우, 양일우, *대한화학회*, **37**(1), 154(1993).
5. E. W. Hurst, "The evaluation of Drug Toxicity", pp.12~22, Little Brown Co., Boston(1958).
6. N. A. Loshadkin and V. V. Smirnov, "A Review of Modern Literature on the Chemistry and Toxicology of Organophosphorus Inhibitors of Cholinesterase, Associated Technical services", Inc., Glen Ridge, NJ.(1962).
7. Sten-Magnus Aquilonius and Anders Sundwall, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **6**, 269(1964).
8. A. J. Ooms, "The Possibility to Delmitate Nerve Gases within Field of Organophosphorus Comp.", Vol.6, pp.238~240, SPRI, Ed., Humanities Press, NY. (1975).