

응애구제약의 개발에 관한 연구

(1차년도 중간 보고서)

1995년 12월 일

주관연구기관 : 한국과학기술연구원

농 립 수 산 부



제 출 문

농림수산부 장관 귀하

본 보고서를 “응애구제약의 개발에 관한 연구” 과제의 1차년도 중간 보고서로 제출합니다.

1995년 12월 일

주 관 연 구 기 관 : 한국과학기술연구원

총괄연구책임자 : 한 호 규 (응용과학연구부, 책임연구원)

협 동 연 구 자 : 남 기 달 (응용과학연구부, 책임기사)

장 기 혁 (응용과학연구부, 책임기사)

김 동 성 (응용과학연구부, 위촉연구원)

이 점 중 (응용과학연구부, 위촉연구원)

박 익 규 (응용과학연구부, 위촉기사)

강 승 원 (농촌진흥청수의과학연구소, 연구관)

김 진 동 (일진실업, 대표)

여 백

목 차

1.	과제명	5
2.	연구개발사업 목표	5
	가. 최종연구 개발사업 목표	5
	나. 당해년도 연구개발 사업목표	5
3.	계획대비 진도표	6
	진도설명	7
4.	주요연구결과 사업내용 및 중간결과	9
	가. 사업내용	9
	나. 문헌조사 및 약제의 습득	11
	다. 신 농약 개발 연구	63
	라. 현장 애로사항을 위한 조사	67
5.	기대되는 성과	71
6.	문제점 및 건의 사항	73
7.	기타사항	75
	부록(스펙트럼)	77
	첨부(위탁연구보고서)	91
	가. 꿀벌 응애 구제제 효과에 관한 연구	93
	나. 양봉가의 의견 파악 조사 연구	103

여 백

1. 과제명

응애 구제약의 개발에 관한 연구

2. 연구개발사업 목표

가. 최종연구 개발사업 목표

진드기 구제용 약제를 선별하여 국산화하고 그 시제품을 제조하며 국내의 사용에 편리하고 저렴하며 신속한 공급이 될 수 있도록 개발함

나. 당해년도 연구개발 사업목표

양봉용 진드기 구제 약제로 사용 가능한 약제의 조사, 약제의 특성, 문제점 파악, 약제의 합성법, 국내의 약제 합성 가능성 타진 (경제성 및 기술적인 문제)

3. 계획 대비 진도표

..... 당초계획
 —— 실적

구 분	기 술 개 발 기 간												진도(%)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
기술개발내용														
지금까지의 약제에 대한 문헌조사 (약효의 특징 및 문제점 파악)													100
약제의 습득 (합성, 분리등)													100
국내생산의 가능성 타진 (경제성 및 기술적인 문제)													100
약제의 투여와 효과의 판단 (진드기의 종류, 투여약제, 투여시 기, 투여방법에 따른 효과)													100
사용방법에 관한 연구 양봉가의 사용에 관한 의견청취, 해결방법에 대한 의견제시													100
보고서작성													100
총진도율														100

진도설명

(1) 문헌조사:

지금까지 세계적으로 사용되고 있는 진드기구제약에 대한 문헌조사는 Chemical Abstract 를 통하여 조사하였으며, 최근의 약제의 출현, 개발, 또는 사용에 대한 정보는 Selected Chemical Abstract "Novel Pesticide and Herbicide" 에서 얻었다. 약제의 물리, 화학적인 성질, 약효의 특징 및 독성데이터등은 Chemical Abstract 를 통한 문헌조사에서 얻은 자료 또는 Pesticide Manual 등에서 입수하였다.

(2) 약제의 습득 (합성 또는 분리):

문헌조사에 의해서 밝혀진 약제의 순수한 화합물의 일부는 유기합성법을 통하여 직접 실험실적 스케일로 합성하였으며 합성이 어려운 화합물은 제제화가 되어있는 제품으로부터 화합물의 물리, 화학적인 성질의 차이를 이용하여 분리하였다.

(3) 국내생산의 가능성 타진 (경제성 및 기술적인 문제):

문헌조사에 의해서 밝혀진 약제들의 구조식으로 부터 국내에서의 생산 가능성을 타진하였다. 즉, 국내 생산에서의 문제점 - 국내 생산에서의 가격과 국제가격과의 비교, 국내 생산 시설의 경우 투자에 대한 타당성, 국내에서 원자재의 수급의 가능성 등 - 및 국내시장 및 국제시장의 조사를 하였다.

(4) 약제의 투여와 효과의 판단(진드기의 종류, 투여약제, 투여시기, 투여 방법에 따른 효과):

현재 양봉가들이 사용하고 있는 약제들을 구입하여 농촌진흥청 수의과

학연구소에 의뢰하여 그들의 약효를 비교 시험하였다.

(5) 사용방법에 관한 연구양봉가의 사용에 관한 의견 청취, 해결 방법에 대한 의견제시:

현재 양봉에 관한 제품을 취급하고 있는 일진실업과 협조하여 실제로 양봉가의 의견을 청취하여 양봉가의 의견 - 사용상의 문제점, 가격, 사용상의 편리성, 투여방법, 투여시기, 양봉의 특성등을 청취하여 본 과제가 실용화에 이를 수 있는 방법에 관한 탐색을 하였다.

4. 주요연구개발사업내용 및 중간 결과

가. 사업내용

현재 국내 및 국외에서 사용하고 있는 진드기 구제 약제에 대한 검토: 진드기 구제약은 농약 살충제의 생물활성을 나타내는 약제중에서 양봉에서 사용하여도 독성 및 환경에 대한 해가 적은 약제를 선택하여 사용하고 있다. 본 연구에서는 국내의 실정에 적합한 약제를 선별하기 위하여 첫째, 1994년 국내 농약공업협회에 등록된 응애약 37종과 진딧물 구제약 29 종을 선별하였다. 둘째, 양봉 학회지, 양봉협회등에 산발적으로 소개된 약제를 조합하여 이들의 화학적, 물리적인 성질을 포함한 약제의 독성, 특성등을 검토하였다. 셋째, 양봉전문가와 관련종사자로 부터 약제의 특성 및 사용의 편리성, 경제성등을 고려한 정보를 입수하였다.

상술한 양봉용 진드기 구제용으로 사용가능한 여러가지의 약제중에서 다음은 국내,외에서 유통되고 있는 약제들의 상품명 및 그 특성을 간략하게 표 1에 나타냈다.

표 1. 대표적인 진드기 구제 약제의 중요 국내·외 유통약

번호	주성분	상품명	제조원	제형 및 특성
1	Fluvalinate	Aspistan strip 피투, 만박 마브리크	Zoecon 한국, 중국 일본, 미국	Plastric strip 혼증제
2	Bromopropylate (폴벡스 VA)	Folbex VA	Ciba-Geigy	혼연지
3	Comafos (페라진액)	Perizin (독일)	Bayer	분무제 살포제
4	Cymiazole	Aptiol (스위스)	Ciba-Geigy	금이제 분무제
5	Amitraz	마이캣트 Maticur	(주) 삼공 미국	혼연제 혼증제
6	Tetradifon	신등전혼연지 (한국)	성원화학	혼연지
7	Formic A. plates (개미산 혼증제)	개미산	Klinger (독일)	혼증제 (종이판)

이들을 중심으로 국내에 유통되고 있는 원제 7 종을 기준으로 약제의 주성분의 원제명, 화학명, 일반명 또는 다른 상품명, 생산회사, 관련특허 및 문헌, 물리, 화학적 특성 및 제제형, 독성, 사용상의 특징, 약효의 특성등을 요약하였고, 다음으로 원제의 습득, 합성법, 국내 생산의 문제점, 국제 동향 등과 기타 약제들을 논하였다.

나. 문헌조사 및 약제의 습득

1) Fluvalinate

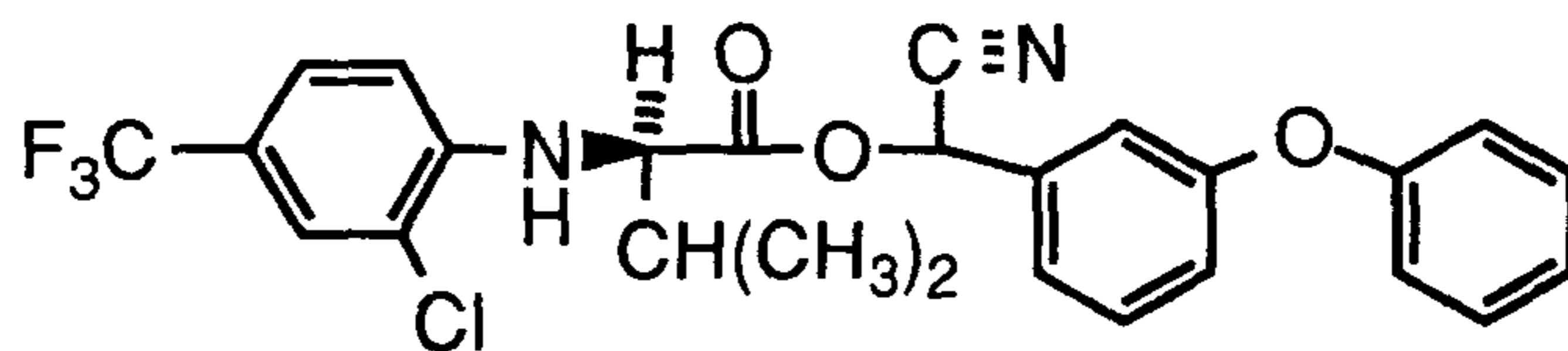
가) 문헌조사 및 자료입수

(1) 상품명 : 아피스탄, Mavrik, Klartan, Apistan, 피투, 만박,

(2) 화학명 : (R,S)-alpha-cyano-3-phenoxybenzyl N-(2-chloro-a,a,a-trofluorp-p-tolyl)-DL-valinate. Cyano(3-phenoxyphenyl)methyl N-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-D-valinate.

분자식: $C_{26}H_{22}ClF_3N_2O_3$

구조식:



(3) 생산회사 : 아피스탄은 미국 Zoecon corp에서 1977년에 개발 특허 획득 후소개 되었고 지금은 원제를 Sandoz에서 생산.

(4) 관련특허 및 문헌 : 1)USP 4260633 2) USP 4411912 3) Ger.pat 2,812,169 (1978, Zoecon)

(5) 물리, 화학적 특성 : 분자량 502.5; 노란색 점성의 액체; 끓는점 450 °C; 증기압 < 0.013 mPa (25 °C); 점도 1.29g /cm³, 물에서 용해도 0.002 mg/kg. 상온에서 2년간 안정. 빛에 약간 불안정.

(6) 독성데이터 : 쥐 (acute oral) LD₅₀ >3000 mg/ kg , 새 (bobwhite quail) >2510 mg/kg; 물고기 (rainbow trout) LC₅₀ 0.029 mg/ l, carp LC₅₀(96h) 0.0048 mg/ l, Daphnia 0.0074 mg/l.

(7) 사용상의 특징 : fluvalinate가 주 성분인 아피스탄, 피투, 만박은 혼증제로 사용되며 fluvalinate는 Cyanopyrethrod계 살충제로서 해충에 탁월한 살충 효과를 나타냄과 더불어 꿀벌에 대한 독성이 아주 낮아 벌에 피해를 주지 않고 벌통의 내부에 걸어놓아 상온에서 약제의 증기압에 의해 약효가 발휘된다. 주 성분이 서서히 장시간 방출되므로 장시간 방제 가능하고 사용자에게 최소한의 노출로 사용상의 안정성이 매우 높다. 최근의 양봉가의 노동인구의 감소라는 측면에서 혼연지보다 편리하고 인건비가 저렴하다.

혼용제제로는 Amalux (tau-fluvalinate40g과 quinalphos 300g), Mavrik B', EC (tau-fluvalinate 72g과 thiometon 200g), Procarb(Nippon soda, WP (tau-fluvalinate 50g과 hexythiazox 30g / Kg), Torero, twin pack (tau-fluvalinate 과 clofentezine) 등 4종류가 있는데 이들의 구조, 특징 , 합성법 등에 대해서는 뒤에 후술하거나 본 연구의 목적상 다음 년도에 보고 하고자 한다..

(8) 약효의 특성 : 작용기작을 보면 해충 또는 진드기에 자연 발산 혼증하거나 뿌려줌으로서 충의 피부에 침투하여 약효가 발현된다. 아피스탄은 담황색 투명 프라스틱 스트립에 원제를 제제화하여 주성분이 서서히 장시간 방출되도록 제조한 혼증 발산제이다. 장기간 방제 가능하고 사용자에게 최소한으로 노출되어 인축에 대한 안정성이 높고 벌에 피해를 주지 않으면서 진드기 구제효과가 높다는 것이 장점이다. 그러나 일반적인 피레스로이드계열

의 살충제와 마찬가지로 소량으로도 어독성이 상당히 심하며, 진드기에 대한 내성에 의한 약효의 감소가 다른 약제와 비교하여 심하므로 사용상의 세심한 주의가 요구되며 장기간의 사용에 의해서 내성에 의한 약효의 급격한 감소가 우려된다.

나) 원제의 습득(합성 또는 분리) 및 결과

(1) 약제의 습득: 아피스탄, 만박 및 일본제품의 마브릭에서 추출, 분리

(가) 아피스탄으로부터 Fluvalinate의 분리와 확인

방법1]

Apistan strip 1매(8.20 g, Fluvalinate 10 % W/W, 꿀벌 응애 방제용 담황색 투명 프라스트릭, 10매/1봉 밀봉 포장)를 디에틸에테르 200 ml에 조각내어 침지하고 상온에서 3시간동안 교반한 다음 용매를 증발시킴으로서 담황색 기름상의 액체 3.25 g을 1차 얻었다. 1차 추출하고 남은 프라ستيك 스트립을 다시 200 ml 클로로포름 용매를 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하여 후처리하여 갈색 기름상의 액체 1.0 g 을 얻었다. 방법1에서 얻은 전체 추출물은 4.25g으로 Apistan strip 51.8 %이었고 이혼합물 중 10% 즉 0.82g 만이 순수한 원제 Fluvalinate 라고 할때 3.4g은 혼합제, 계면활성제, 보조제, 또는 증량제라 판단되어 후속 연구로 미루고자 하며 전체 혼합물의 수소 핵자기공명 스펙트럼 분석 결과에서도 예측된 바와 같이 원제 Fluvalinate는 10% 미만이였다. 전체 추출물 4.25g를 실리카겔 Q-23 (Merk제, 70-250 mesh)충진제와 에틸아세테이트-n-헥산 (40 :10)을 전개액으로한 관 크로마토그래피로 분리하여 얇은막 크로마토그래피로 순도 ($R_f = 0.32$)를 측정하고 핵자기공명스펙트럼, 적외선스펙트럼, 질량분석, Beilstein test = negative, 원소분석(유황 함유물이 아님을 알았음) 등으로 아피스탄스트립의 원료인 Fluvalinate임이 확인 되었다.

방법2]

아피스탄 스트립 1매 (7.96 g)를 조각내어 클로로포름 200 ml에 침지하고 1시간 동안 상온에서 교반하여 내용물을 1차 추출하여 연갈색 기름상의 액체 2.6 g을 얻었다. 1차 추출후 여과 프라스틱 스트립을 다시 200 ml 에틸알콜로 추출하여 갈색 점성 액체 0.3 g을 얻었다. 방법 2로 얻은 전체 혼합물은 2.9 g 이었다.

방법3]

아피스탄 스트립 1매(8.02 g)를 가위로 약 20등분으로 잘라 디클로로메탄 100 ml에 침지하고 24시간 동안 상온에서 교반하였더니 모두 용매에 녹아 있었다. 연갈색 혼합물 액체를 감압 증발기에서 용매를 제거하여 8.06 g을 얻었다. 이것을 수소 핵자기공명 스펙트럼으로 확인한 결과 3가지 이상의 혼합물로서 Fluvalinate가 함유되어 있다는 것만 확인 하였다.

(나)만박으로 부터 Fluvalinate의 분리와 확인

방법1]

만박 stick 2개를 메틸렌클로라이드 200 ml에 침지하여 27시간 동안 상온에서 방치하여 침출한 다음 황산마그네슘으로 건조하고 감압증발로 용매를 제거하여 연갈색 기름상의 액체 472 mg을 얻었다.

방법2]

250 ml 둥근 바닥 플라스크에 만박 stick 2개(7.34 g)를 적당한 크기로 잘라넣고 에틸알콜 200 ml를 가한다음 2시간 동안 가열 환류하였다. 방법1]에서와 같이 후처리 과정을 거쳐 갈색 기름상의 액체 혼합물 410 mg을 얻었다. 방법 1과2에서 얻은 혼합 생성물을 실리카겔 Q-23 (Merk제, 70-250 mesh)충진제와 에틸아세테이트-n-헥산 (40 :10)을 전개액으로 한 관 크로마토그래피로

분리하여 핵자기공명스펙트럼 등으로 아피스탄스트립의 원료인 Fluvalinate 임이 (가)의 방법1에서와 같이 확인 되었다.

(다) 마브리크로 부터 Fluvalinate의 분리와 확인

산 마브릭은 후루바수화제로서 Fluvalinate 5%와 계면 활성제, 보조제, 증량제가 95 %인 제제이다.

한편 일본제 마브리크 수화제는 Fluvalinate 20%와 광물질 성분, 계면 활성제가 80 %인 제제이다. 국산이나 일본제 모두 같은 주 성분이므로 (가)의 방법1] 과 비슷한 방법으로 확인 하였다.

(2) 분석 결과:

(가) NMR 결과

^1H NMR (300 MHz)(CDCl_3) δ 0.99-1.12 (m, 6H, isopropyl methyl), 1.25 (m, 1H, isopropyl CH), 4.01 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz, *tert* CH), 6.38-6.58 (m, 1H, *tert* CH), 6.97-7.52 (m, 13H, ArH and NH).

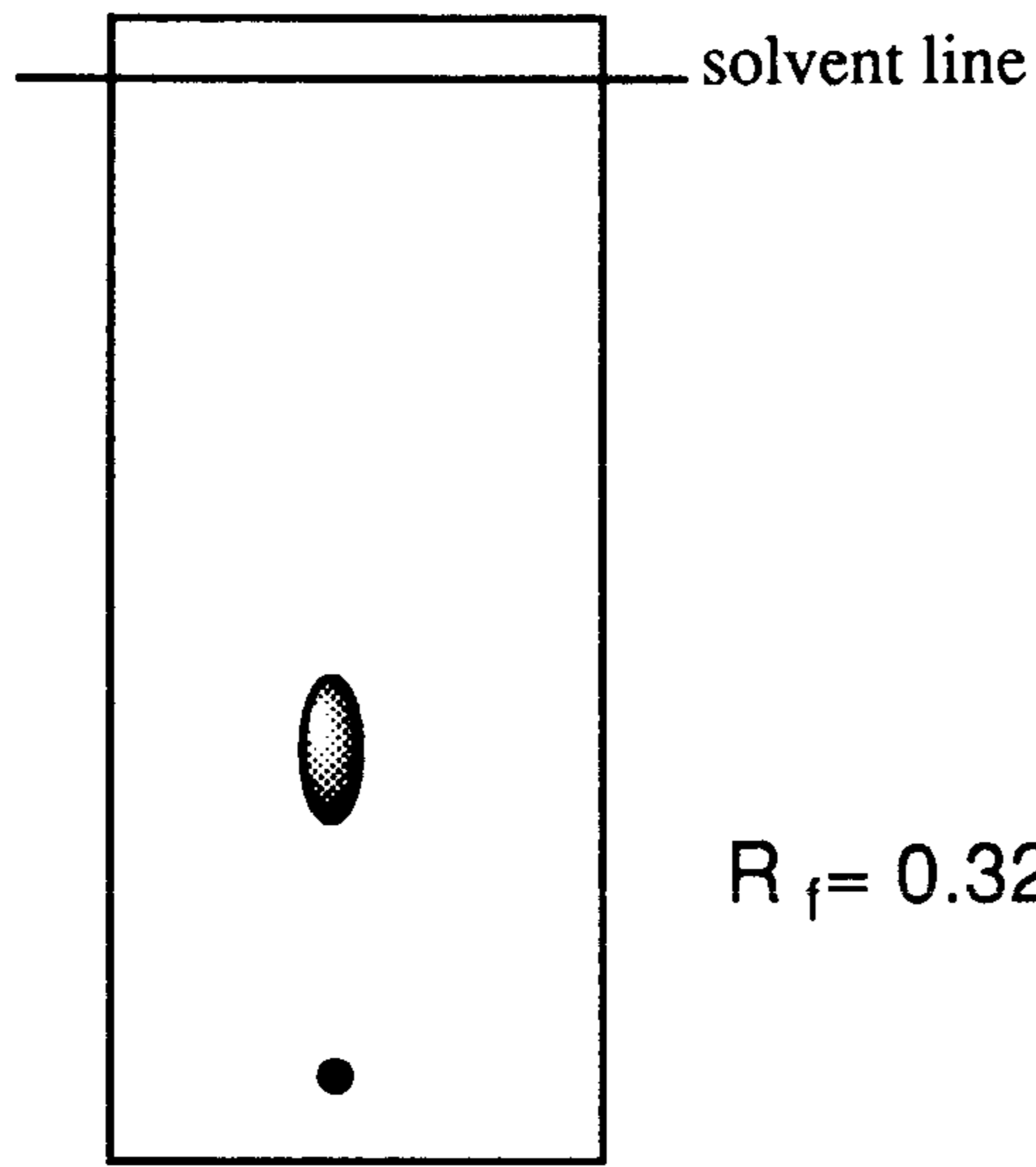
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 18.6, 31.5, 61.6, 63.1 110.6 - 158.4, 170.7

(나) IR 결과

IR (KBr) 1327, 1613, 1756 cm^{-1}

(다) 얇은막크로마토그래피법

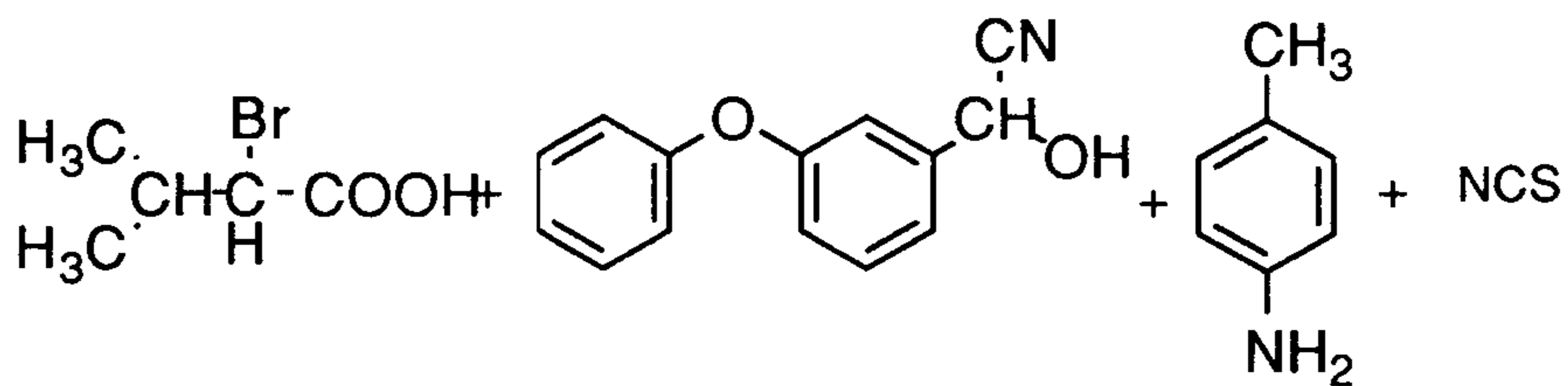
독일 Merk제 Silical Gel254 30-200 mesh coating plate 와 전개 용매로는 n-hexane - ethylacetate (80/20, v/v) 혼용액을 이용하여 약 5분에 걸쳐서 전개시킨 다음 꺼내어 UV-lamp로 확인한 결과 R_f 값 0.32이었다.



n-hexane: Ethyl acetate = 80-20 (v/v)

(3) 합성법:

Scheme



다) 토의

(1) 국내 생산의 문제점.

이 화합물은 농약 살충제중 비교적 인축에 해가 적은 피레스로이드계열로 분류되나 심각한 어독성의 문제로 사용이 기피되고 있는 실정이다. 이 화합물과 유사한 중간체가 국내에서 생산되고 있으나 이 화합물과 직접적인 관

련은 없다. 이 화합물을 합성하기 위해서는 공정과 고압과 고온을 필요로 하는 공정이 포함되며 반응공정이 길어 국내의 생산의 경우, 시설투자비에 비하여 국내의 시장이 너무 협소하여 현재로서는 불리하다.

(2) 국내동향 및 사용상의 문제점

Fluvinate 원제는 심각한 어독성으로 인하여 사용상에 세심한 주의가 요구된다. 즉, 사용에서 남은 약제를 물에 흘려보내다거나 임의로 방치하면 환경오염을 심각하게 일으킬 수 있다. 또 본 약제는 약효가 훈증에 의해서 발휘되므로 바람에 의해서 사용장소 근처의 잡사의 누에가 피해를 볼 염려가 있다. 특히, 응애류의 경우 세대교체의 기간이 짧아 내성으로 인한 약효의 현저한 감소가 항상 문제로 제기된다. 본 약제류는 특히 내성이 쉽게 발생된다고 알려져 있어서 현재의 약효는 인정되나 수년내에 내성에 의한 다른 약제의 출현을 기대하게 될것으로 생각된다. 실제로 유럽에서는 본 약제가 양봉에서 진드기 구제용으로 사용되었으나 내성에 의한 약효의 감소 문제가 야기되어 현재는 사용량이 현저히 감소하였다. 다음은 Fluvalinate를 원료로한 시제품들을 각론 별로 살펴 보고자 한다.

아피스탄은 앞에 설명한 바와 같다.

마브리크는

주로 과수용 살충제 농약으로 일본 다메아이화학공업주식회사에서 생산되는 제품으로 주요 유효성분은 20%가 함유한 fluvalinate 이다. 흰색 분말의 수화제로 사용할 수 있도록 제제화하여 판매되고 있다. 비교적 가격이 저렴하며 현재는 진드기의 내성이 크지 않고 약효가 좋아서 물에 수화시킨다음 나무 젖가락이나 나무판에 흡착, 건조 후 벌통에 넣어 둠으로서 진드기 구제에 사용되고 있다. 가장 큰 문제점은 약제의 사용량이 지켜지지 않고 약제의

남용으로 인하여 진드기의 내성문제, 환경오염문제 등이 심각하게 대두될 수 있다.

본래는 감귤, 진딧물 해충 방제제로 개발된 후루바리네이트 수화제이다. 이 농약 특징은 접촉독, 섭식저해, 기피작용 메카니즘에 의한 합성 피레스노이드계 농약으로 알려져 있다. 또한 석회 유황합제나 석회 보르도액 같은 알칼리성 농약과 섞어 쓰지 말아야 하고 어독성 1급으로 분류된 농약이므로 양어장, 저수지, 상수 취수원, 해역 등으로 날려가거나 빗물에 직접 씻겨 흘러들어갈 우려가 있는 지역에서는 사용하면 안된다.

피투는

원제명은 Fluvalinate이며, 한국에서 최근에 등록된 제제로서 얇은 나무 판자에 약제를 투과시켜 만든제품 또는 스티로폼에 약제를 피복에 입혀서 만든 제품으로서 제조원은 (주)대성미생물 연구소, (주)한 동, (주)중앙 케미칼이고, 저렴한 가격, 탁월한 효과, 내성극복, 장시간 방제효과(10일-30일)등의 유리한점이 있다고 안내하고 있다. 사용상의 특징은 소비 5매 벌통당 1매씩 사용하는 훈증 발산제로서, 관련 특허나 문헌은 현재 없다. 약제 형태는 상기의 아피스탄에 기술한 내용과 동일한 장점 및 단점을 갖고 있다. 발포수지위에 약제를 얇게 입혀서 제조한 것으로 고체화된 약제가 분산하여 벌통에 오염될 가능성이 있다. 본 연구자의 관점에서 볼때 국내에서 양봉인을 위하여 제제화한 약제라는 점에서 높이 평가 할수 있으나 사용시에 하얀 가루가 벌통 내,외에 떨어지기 쉽고 이로서 야기되는 잔류, 흡수되는 약해를 입을 가능성이 있다는 점에서 보완의 여지가 있다고 본다.

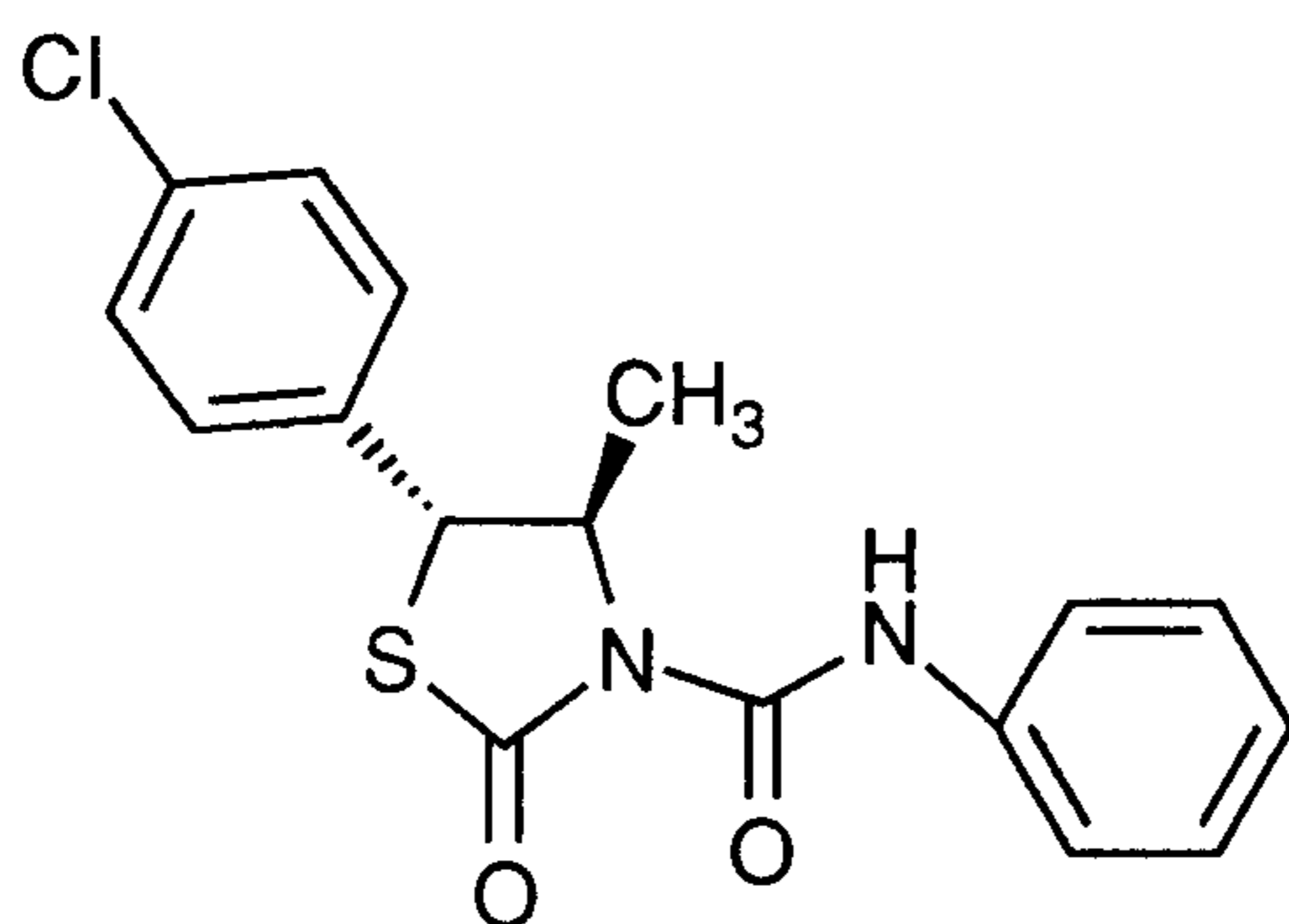
만박(Manpu)는

중국 양봉과학 연구소에서 제제화 한것으로서 국내에는 입수되었지만 미등록 진드기 구제약이다. Manpu는 푸루바리네이트 20% 원료 성분인 제품

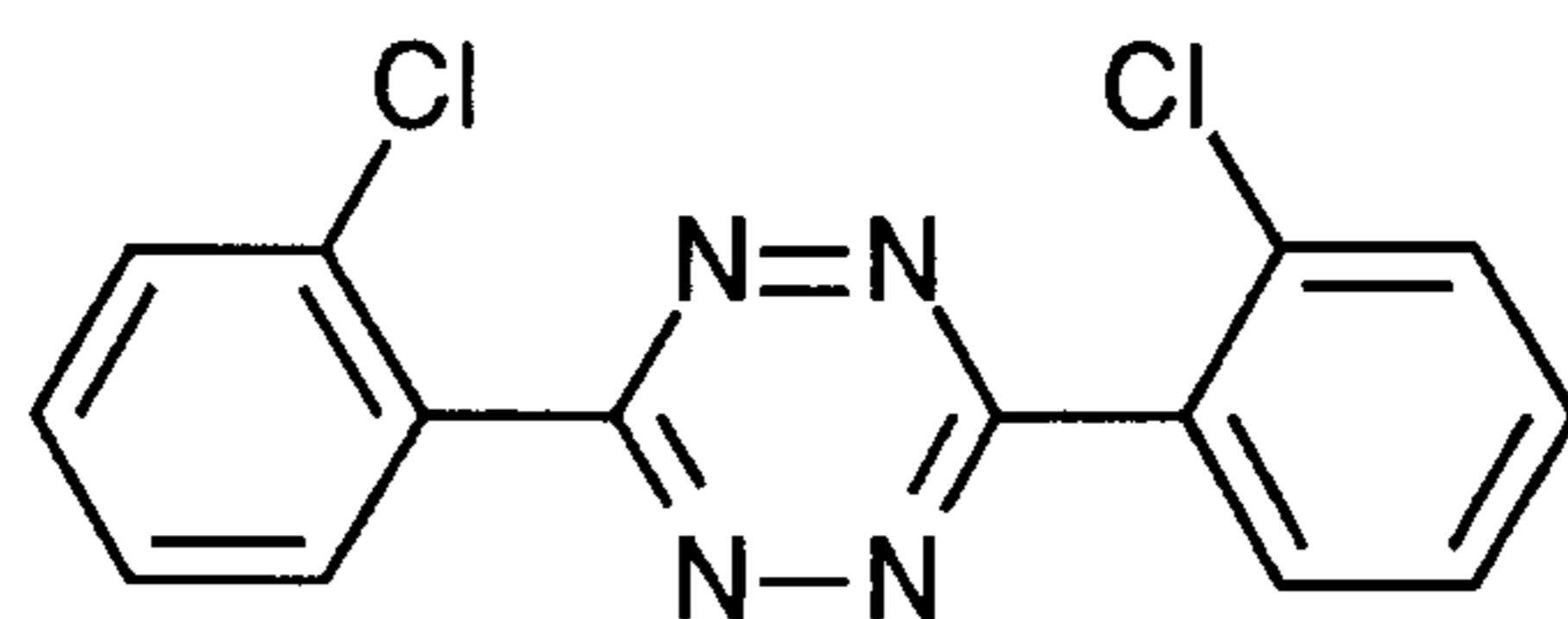
이다. 이것은 외견상으로 볼때 아피스탄과 거의 유사하게 제제화 되었다. 약 효면에서 아피스탄과 비슷하며 원제도 같은 것으로 밝혀졌다.

Fluvalinate 와의 합제 :

사용상의 특징에서 기술한 일부 합제들의 기타 원제 구조는 다음과 같다. 최근 농약 개발의 방향이 제제화에 비중이 확대된다고 볼때 합제 할수 있는 화합물에 대한 연구는 지속적인 연구가 반듯이 필요하다고 판단된다.



Hexythiazox USP 4,442116



Clofentezine USP 4,237,127

2] Bromopropylate

가) 문헌조사 및 자료입수

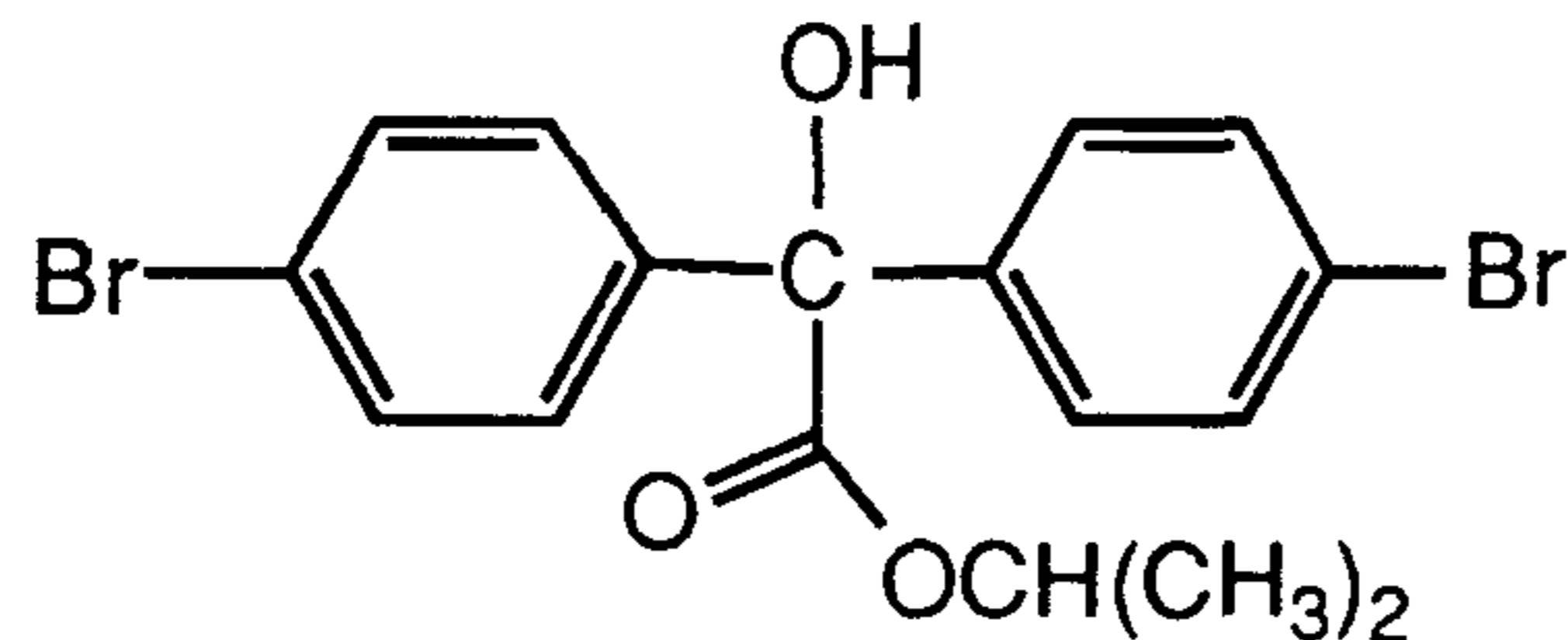
(1) 상품명 : 폴벡스, Nuvan, Acarol

(2) 화학명 : Isopropyl 4,4'-dibromobenzilate,

1-Methylethyl-4-bromo-alpha-(4-bromophenyl-alpha-hydroxybenzeneacetate.

분자식: $C_{17}H_{16}Br_2O_3$

구조식 :



(3) 생산회사 : Ciba-Geigy

(4) 관련특허 및 문헌 : GB 1178850; BE691105; CH 471065

(5) 물리, 화학적 특성 : 분자량 428.1; 담황색 또는 무색의 결정성 고체; 증기압 0.011 mpa (20 °C); 녹는점, 77 °C; 비중 1.59 g /cm³; 용해도; <0.5mg /l.

(6) 독성데이터 : 쥐 (acute oral) >LD₅₀ 5000 mg/ kg, 새 (Japanese quail) > 2000mg/kg. 물고기 (rainbow trout) LC₅₀ 0.35, (carp) 2.4 mg/ l, 벌 LC₅₀ 183 ug/ bee.

(7) 사용상의 특징 : 무밀기에는 어느때고 상관 없다.

(8) 약효의 특성 : 한개의 스트립에 370mg의 bromopropylate 가 특수 흡수지에 흡착되어 있으며 벌통내에 훈연지를 태워서 연기를 발생시킴으로서 약제의 진드기에의 접촉에 의하여 약효가 발휘되며 벌의 몸통에 붙은 진드기를 떨어뜨려 제거함.

나) 원제의 습득 및 결과

(1) 원제의 습득:국내에서 응애구제약 농약으로 사용되고 있는 제품에서 추출하였다. 에이카롤 유제 (보배단)(bromopropylate) 250g을 취하여 상온에서 감압 증발하고 석유에테르 적당량을 서서히 가하면서 흔들어서 주었다. 용액이 골고루 섞인 것을 확인한 다음 서서히 온도를 낮추어 0-20 °C로 하고 이 온도에서 24시간 방치하여 결정화 시켰다. 같은 방법으로 재결정을 2-3회 반복하여 연갈색 결정성 고체 17 g을 얻었다.

(2) 분석 결과:

(가) 핵자기공명 분석 결과

$^1\text{H NMR}$ δ 2.17 (s, 3H, isopropyl CH_3), 2.27 (s, 3H, isopropyl CH_3), 4.27 (br.s, 1H, tent OH), 5.07 (m, 1H, $J = 5.5$ Hz, isopropyl CH), 7.10-7.53 (m, 8H, ArH).

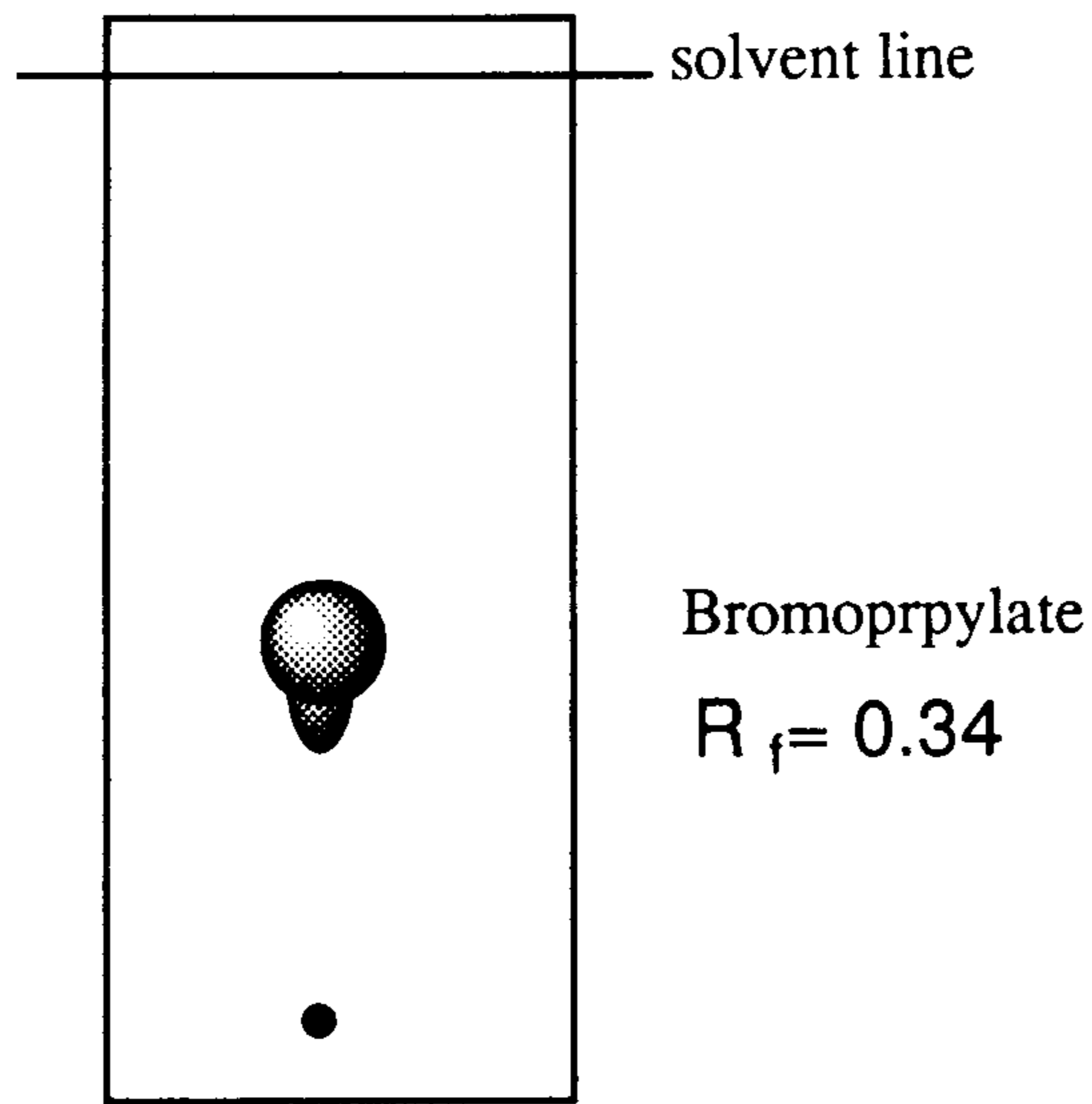
(나) 녹는점 측정 : 75-77 °C

(다) 적외선 스펙트럼 결과

IR (KBr) 1102, 1254, 1488, 1718, 3470 cm^{-1}

(라) 얇은막크로마토그래피법

Bromopropylate 연갈색 결정 약 3mg을 디클로로메탄에 녹인후 유리모세관으로 찍어서 spotting한 다음 독일 Merk제 Silical Gel254 30-200 mesh coating plate 와 전개 용매로는 n-hexane - ethylacetate (40/10, v/v) 혼용액을 이용하여 약 4분에 걸쳐서 전개시킨 다음 꺼내어 UV-lamp로 확인한 결과 R_f 값 0.34이었다.

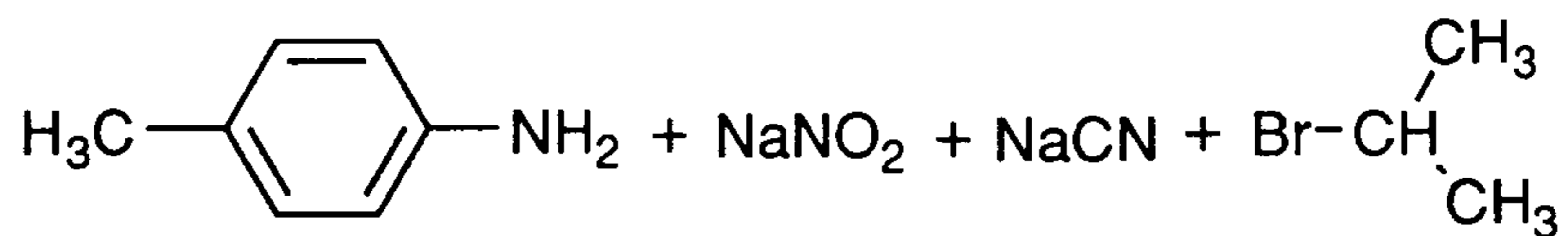


n-Hexane : Ethyl acetate = 40-10 (v/v)

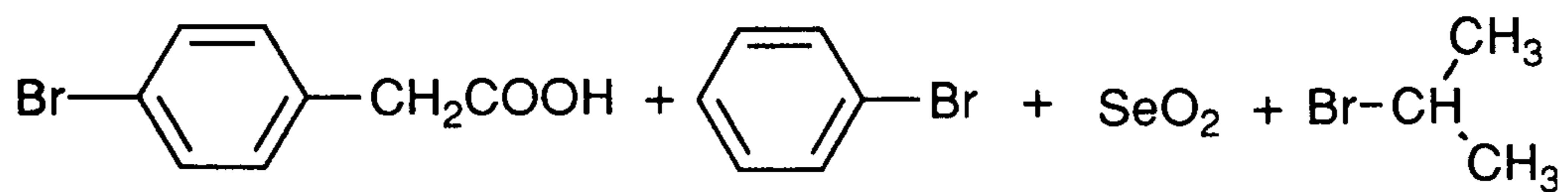
(3) 합성법:

Scheme

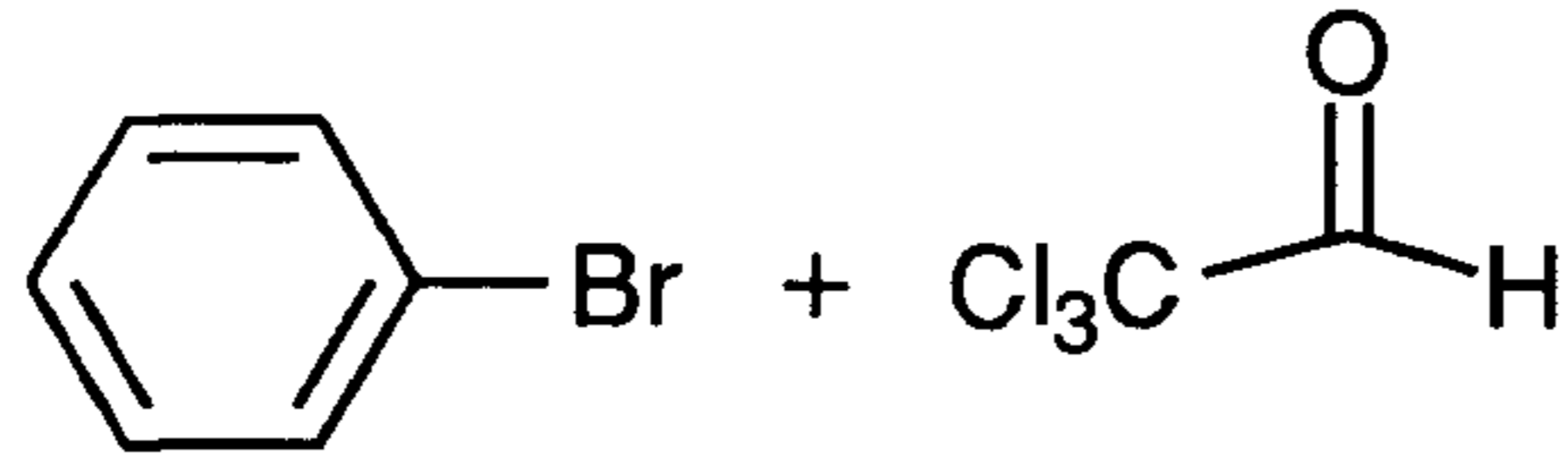
Route A.



Route B.



Route C.



다) 토의

(1) 국내 생산의 문제점:

국내 개발 가능성을 타진하는데 있어서

첫째 원료의 합성 방법에는 문제가 없으나 생산에 공해성 화학 부산물의 생성이 많고 제제화에 여러가지의 know how가 있음.

둘째 원료 약품을 합성하지 않고 수입하여 국내에서 제제화 할시에 총 생산비의 약 11.84 %가 원료 약품값으로 산출되었고 이밖에 Bee-Wax, 혼연지, 용매 또는 용액, 알맞게 태울수 있는 원료, 색소, 제조설비 비용, 인건비, 포장비, 선전비, 간접비 등을 계산 할때, 원가 절감 요인이 매우 많기 때문에 국내 제제화 타당성이 있다고 검토되어 차기년도 계속 과제로 이 연구도 병행 하고자 한다.

(2) 국내 동향 및 사용상의 문제점:

약효는 인정되나 혼연제로 사용된다는 것이 단점이다. 즉, 양봉가의 노동력의 감소로 인하여 사용이 기피되고 있는 실정이다. 그러나 앞서 지적한 바와 같이 내성의 문제가 있으므로 사장될 약이라고 단정 할 수 없기에 국내 개발 투자는 필수적이라 사료된다.

3] Coumafos

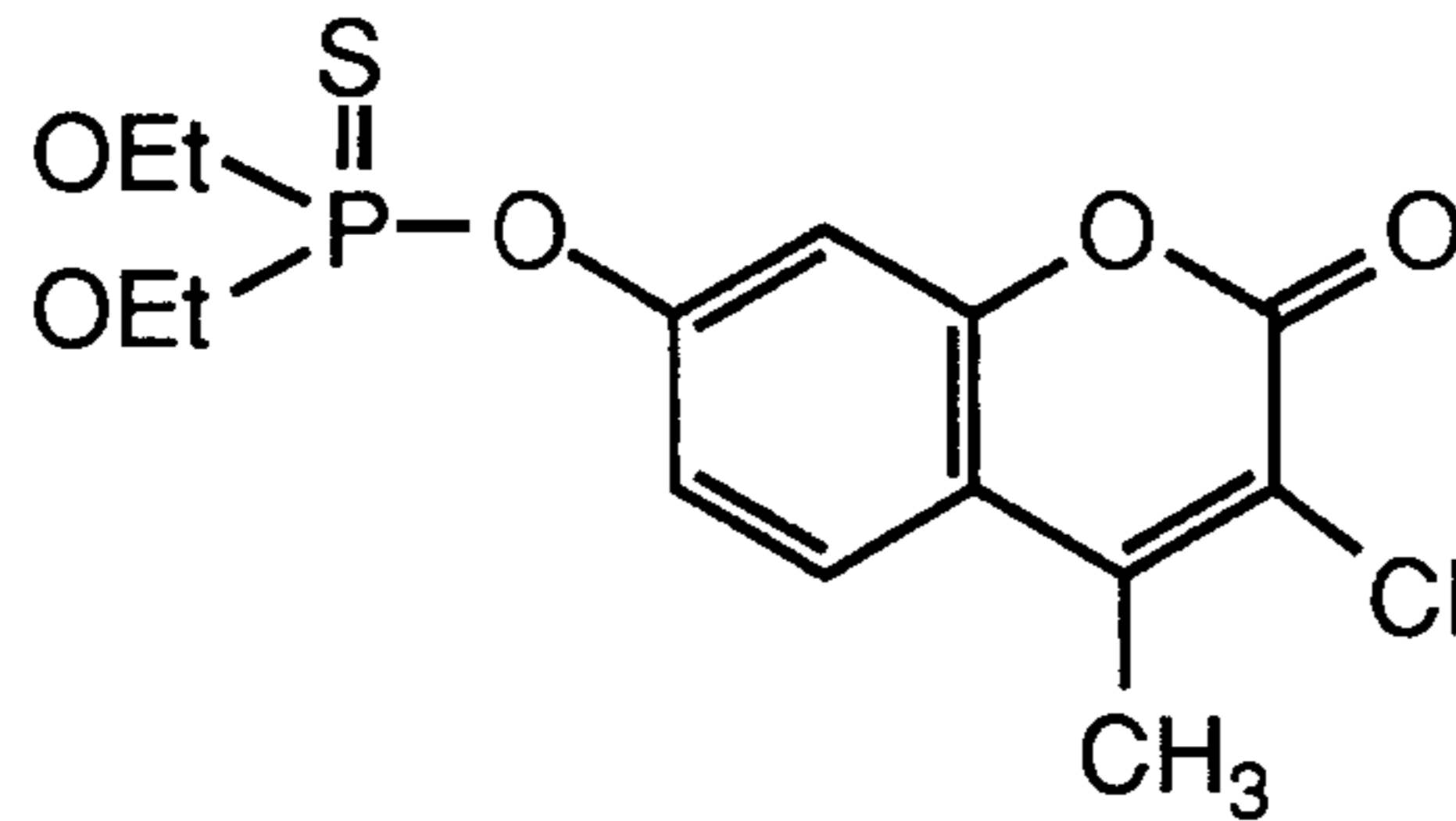
가) 문헌조사 및 자료 입수

(1) 상품명 : 페리진액. Asuntol, Perizin.

(2) 화학명 : O-3-chloro-4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-ylo,o-diethyl phosphorothioate.

분자식: $C_{14}H_{16}ClO_5PS$

구조식 :



(3) 생산회사 : Bayer

(4) 관련특허 및 문헌 : DE 881194, US 2748146

(5) 물리, 화학적 특성 : 분자량 362.8; 무색 결정성 고체; 증기압 0.013 mPa; 녹는점, 95°C; 비중 1.4741; 약한 알카리 조건이나 약간 불안정함; 용해도, 물 1.5mg/L.

(6) 독성데이터 : 쥐(acute oral), LD₅₀ 41 mg/kg. 새 (bobwhite quail) 4.3 mg/kg, (mallard ducks) 29.8 mg/kg.

(7) 사용상의 특징 : 병통 1통에 페리진 액 1ml당 물 50ml로 희석하여 분무 또는 투여함으로서 진드기가 구제 된다.

(8) 약효의 특성 : 유기인 계열의 화합물로서 분무제 또는 투여제로 개발되었으며 약제 1L중에 쿠마포스 원제 8g이 녹아 있다. 약제의 과량 투여시

벌이 죽는 약해가 발생한 경우가 있다.

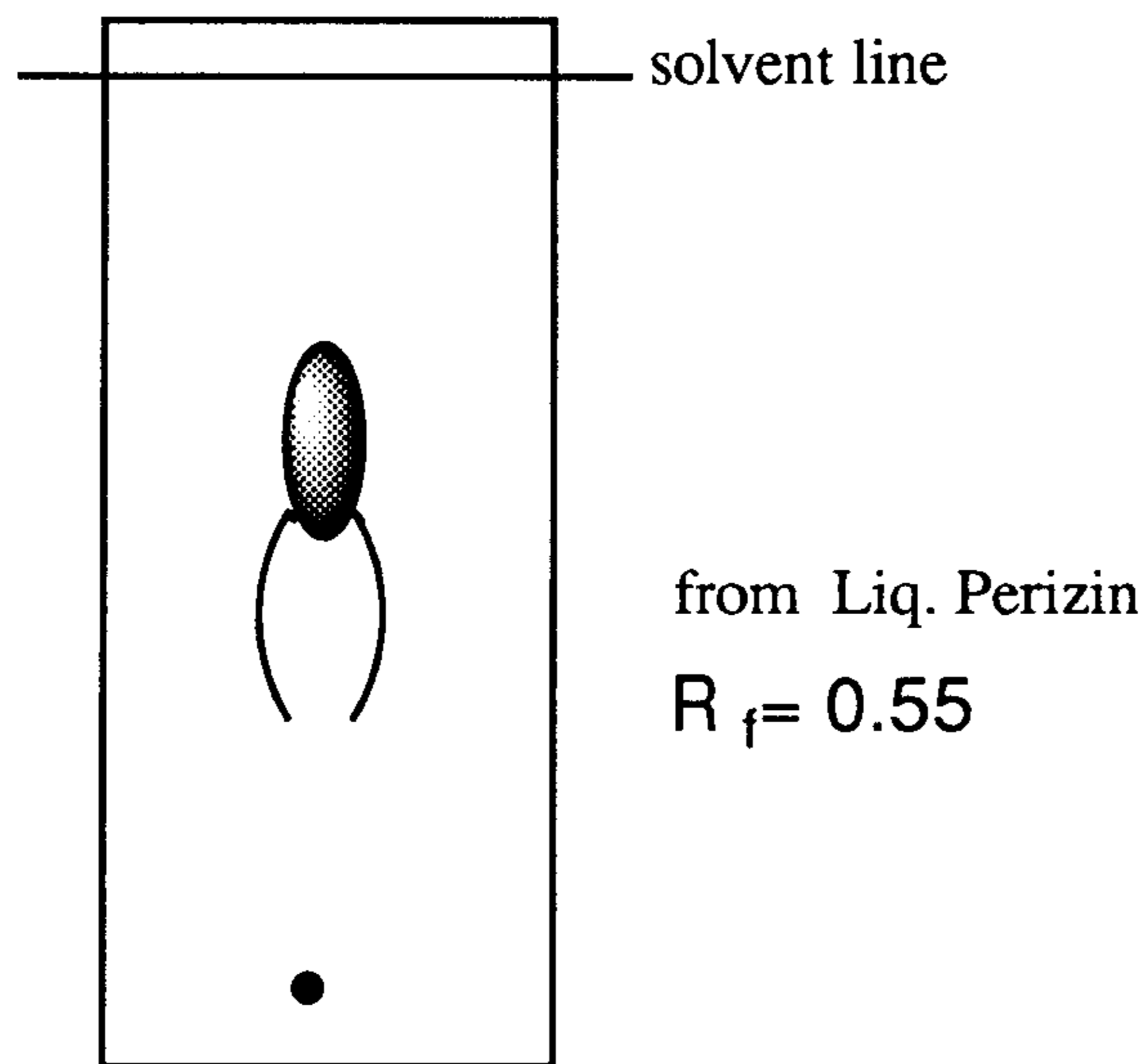
나) 원제의 습득 및 분리

(1) 원제의 습득 : 미 습득

(2) 분석 결과

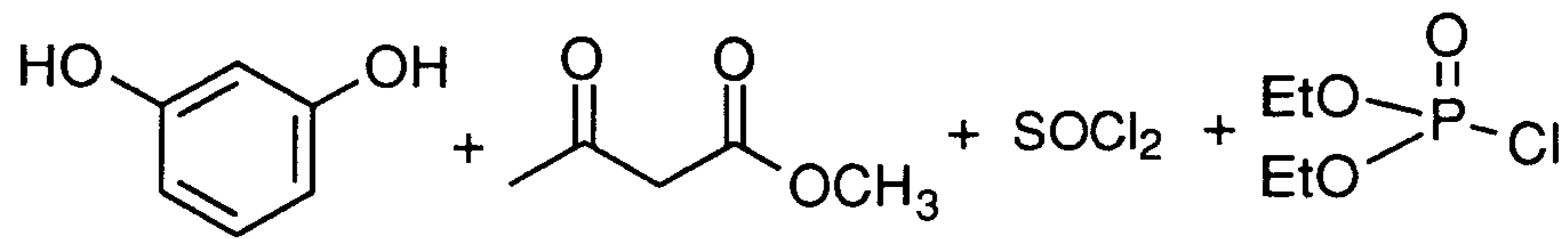
얇은막크로마토그래피법

연노란색 페리진액을 플라스크에 옮기고 디클로로메탄에 녹인후 유리모세관으로 찍어서 spotting한 다음 독일 Merk제 Silical Gel254 30-200 mesh coating plate 와 전개 용매로는 n-hexane - ethylacetate (40/10, v/v) 혼용액을 이용하여 약4분에 걸쳐서 전개시킨 다음 꺼내어 UV-lamp로 확인한 결과 R_f 값 0.55 이었다.



n-Hexane : Ethyl acetate = 40-10 (v/v)

(3) 합성법:



다) 토의

(1) 국내생산의 문제점:

첫째, 원제 합성에는 특별한 문제점은 없으나 일반적으로 포스페이트 계열의 약품이 갖는 강한 독성 때문에 공해물질의 배출 및 취급상의 주의를 요한다.

둘째, 제제상의 문제에서 볼때 본제 1L 중 함유된 쿠마포스는 8g이나 때에 따라 양을 늘리기도 하였다. 약해를 입지않는다는 전제하에서 양을 최대한 늘리는 것은 진드기 구제라는 점에서 유리하나 기호성이나 약해를 감안 할때 현재 국내에서 약량의 증가는 문제가 있다. 원제의 특성상 유기용매에 잘 용해되지만 물에는 용해도가 극히 낮다. 따라서 유화제와 부영제가 필수적으로 들어가야 되는데 이때 기호성을 감안한 제제화 연구가 필요하다고 본다.

(2) 국제 동향 및 사용상의 문제점: 지금까지 페리진액으로 시판되고 있는 약제의 유효성분의 함량이 수년전에 비해서 줄었다. 이것은 이 약제의 약해가 발생하였기 때문에 성분의 양을 줄인것으로 생각된다.

4] Cymiazole

가) 문헌조사 및 자료 입수

(1) 상품명 : 아피톨 (Apitol); Tifatol

(2) 일반명 및 화학명 :

(ㄱ) N-2,3-dihydro-3-methyl-1,3-thiazole-2-ylidene-2,4-xylidine (IUPAC)

(ㄴ) Thiazoline compounds.

(ㄷ) Substituted 2-(phenylimino) thiazolidines

(ㄹ) 2-Aryliminothiazolines.Cymiazole.

(ㅁ) Xymiazol.

(ㅂ) 2-(2',4'-dimethyl phenyliminio)-3-methyl-4-thiazoline.

(ㅅ) 3-methy-2-(2',4'-dimethylphenyliminio)-4-thiazoline.

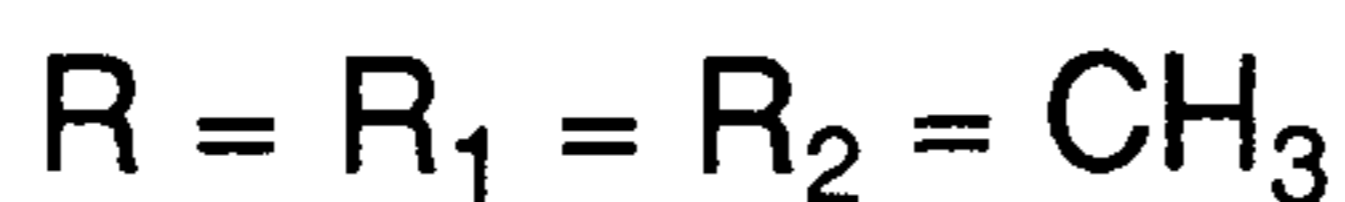
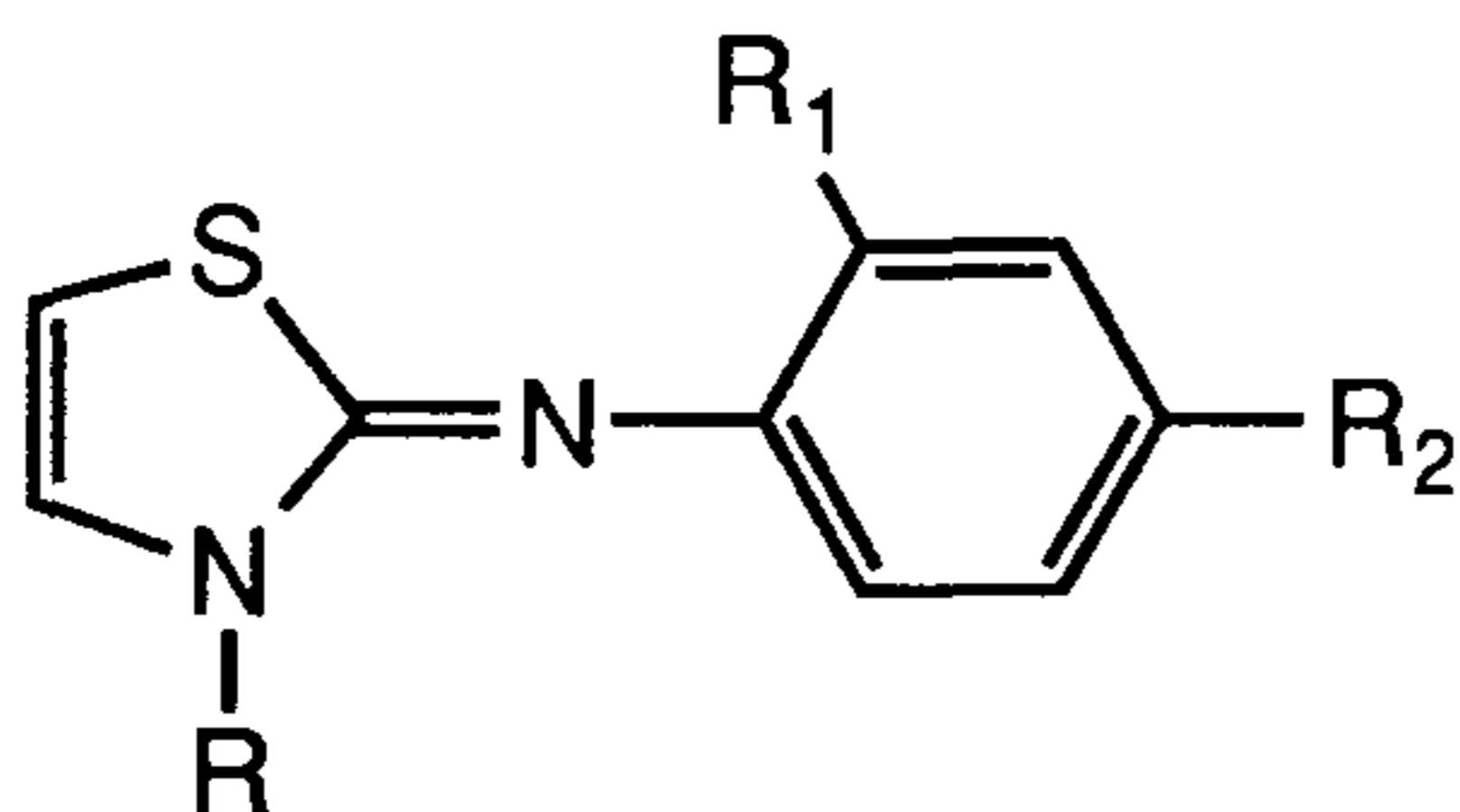
(ㅇ) N-3-methyl-4-thiazoline-2-ylidene-2,4-xylidine (C.A).

(ㅈ) 2,4-dimethyl-N-(3-methyl-2(3H) thiazolyidine)benzenamine.

(ㅊ) Benzenamine 2,4-dimethyl-N-(3-methyl-2(3H)- thiazolyidine).

분자식 : $C_{12}H_{14}N_2S$

구조식 :



(3) 생산회사 : Ciba-Geigy

(4) 관련특허 및 문헌 :

(가) 한국 양봉학회지 제 8권(1) pp48-55 (1993)

꿀벌 응애에 대한 Apitol의 방제효과 : 꿀벌 응애 방제를 위하여 Phenothiazine과 chlorobenzilate계통의 약제가 사용되어 왔으나 저항성과 안정성의 문제가 야기되어 왔으며 Sineacar 즉 chlorobenzilate 계통약은 약효가 별로 없다는 보고가 있고, 국내에서는 신등전, 진멸지 등의 혼연지와 bromopropylate 계열의 Folbex-VA, Fluvalinate계열의 Apistan strip이 사용되어 왔는데, 이 논문 결과에서는 아피톨은 우수한 방제효과와 높은 안정성을 나타냈고 이약의 특징적 메카니즘인 침투성 약제인 관계로 봉개된 유아방의 꿀벌응애를 방제하는 측면과 먹이는 방법으로 월동군의 꿀벌응애를 처리해 주는데 있어서 노동력 절감이 확실하고, 특히 꿀벌응애의 약제 저항성 발달의 저해를 위한 약제의 혼용 측면에서도 중요한 역할을 할 것이라고 결론지었다.

(나) Apidologie 23 (2), PP 97-106 (1992).

Mentol, Amitraz, Apistan, Apitol 등 4개의 약을 농도와 제제화에 따라서 *Acarapis woodi* 진드기 구제 효과 활성 실험을 하였다. Apitol 실험에 대해서만 선택하여 언급하면,

첫째, Cymiazole 0.35 mg/ml 의 농도로서 고정하였다. 즉 Cymiazole 2.0g 과 Citric acid 4.0g 을 Sugar/water ;2/1 용액 2.25L로 녹여서 제제화 한것을 각각의 벌통에 급이하였다.

둘째, Cymiazole 0.70 mg/ml 의 농도로서 고정하였다. 즉 Cymiazole 4.0g 과 Citric acid 4.0g 을 Sugar/water ;2/1 용액 0.75 L로 녹여서 제제화 한것을

각각의 벌통에 급이하였다.

(다) Apidologie 20 (1), PP 41-51 (1989).

Apitol를 이용한 멕시코 북서부 지방의 꿀벌군에서 이뤄진 *Acarapis woodi* 응애 방제 실험으로 진드기의 감염도가 적은것 (10% 미만 감염), 중간 정도 감염된것(즉 20-60 %), 많이 감염된것(90-100 %)을 구분하여 17.5 % Cymiazole 를 300 mg/ml 농도의 약제로 조제하여 300, 600 과 1000 ml 로 각각 급이하였다. 이 약제는 일주일 간격으로 3회 급이하였다. 약 처리후 떨어진 진드기 비율은 0.53, 0.84 그리고 0.63 이었다.

(라) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02235877 [90,235877].

2-Iminothiazoline 유도체의 합성에 대하여 기술하였다.

(마) EP 025413 (1980).

2-Iminothiazoline 유도체염의 제조에 대하여 제안한 특허이다.

(바) BE 841504

(사) GB 1527807

(아) J. of Apicultural Research 33(2) PP 83-86 (1994).

Apitol은 *Varroa jacobsoni* 진드기를 제거하기 위한 약이다. 이태리의 Paolo Cabras팀에 의해 보고된 최근 문헌으로서, *Apis mellifera ligustica* 각각의 꿀벌군에 Apitol 약 2g(17.5% Cymiazole)을 20% 설탕용액 100ml에 녹여서 뿌려 주었다. 약의 투여후 12일 과 15일 경과후에 죽은 벌과 꿀을 시료로 취하여 liquid Chromatograph로 분석하였다. 하루 지난후에 벌꿀에서 Cymiazole 이 2.45 ppm, 12일 지난후에 2.45 ppm 이 잔류해 있었다. 벌의 체내에 Cymiazole 잔류량은 하루 지난후에 84.12 ppm과 12일 지난후에는 급격히 감소하여 0.07ppm 밖에 남지 않았다. 꿀벌의 체내 잔류량의 급격한 감소는 Cymiazole 이 꿀벌 체내에서 매우 빨리 분해 된다는 것을 의미한다. 그러나 이태리 국내

에서 허용된 농도인 0.01ppm을 넘고 있다고 보고하였다.

(자) Pesticydy (4) pp 9-15 (1994).

꿀벌보호를 위한 폴란드 제 3세대 Varroa 진드기 살충 약품에 관한 연구로서, 제1세대 살충제로 아미트라즈, 브로모프로필 그리고 말라티온으로 혼증, 스프레이, 분무 용 약품이었다.

제 2세대 약품으로는 coumaphos와 cymiazole 함유 살충제로서 스프레이용 또는 벌에게 먹이는 약들다. 이와 비교되는 약제가 Bayer사에서 개발한 Varroa진드기 살충 성분을 지닌 페리진 이었다.

제 3세대 Varroa 진드기 살충 약품은 새로운 메카니즘의 생물학적 활성을 나타내는 pyretroid 계열 로 Fluvalinate와 Flumetrim가 원제이다. 이들의 상품명은 아피스탄(Apistan)과 바이바롤(Baywarol)이며 86-100%의 살충효율을 나타낸다고 보고 하였다.

이 논문에서는 약에대한 면역성과 약효 상승 효과에 대한 효율을 극대화하기위한 실험으로 혼용제제화 연구를 하였는바, 제 1세대 살충제인 아미트라즈, 브로모프로필, 말라티온과 3:1 또는 4:1로 섞어서 현장 살충실험을 하였다. 마라티온 합제는 강한 살충효과에도 불구하고 유해하여 부적합하였고, 아미트라즈합제는 약효성분이 빠른 속도로 저하되었다.

(5) 물리, 화학적 특성 : 분자량 218.3; 무색의 백색 결정성 고체; 증기압 2.4 mmHg (20 °C); 70 °C에서 가수분해에 안정; 녹는점, 44 °C; 비중 1.19; 물에 대한 용해도 150 mg/l, 20 °C)

(6) 독성데이터 : 쥐 (oral) LD₅₀ 725 mg/ kg, 쥐 (acutel) LD₅₀ >3100 mg/kg, 새 (Japaneses quail 1212, Peking duckings 540 mg/kg); 물고기 (rainbow trout, LC₅₀ 12, carp LD₅₀ 32 mg/l).

(7) 사용상의 특징 : 사양 혼합제이며 처리는 봉군 천체에 동시에 실시

하고 늦은 여름에서 가을로 기온이 10°C이상의 안정된 날씨가 좋으나 무밀기에는 어느때고 상관 없다.

(8) 약효의 특성 : 꿀벌의 소화기를 통하여 몸에 흡수하여 벌의 체액을 흡입한 진드기에 약효가 발휘되는 약제로서, 소량으로도 약효가 높아 봉군 전체에 효과가 급속히 확산된다. 성봉은 물론 유아, 봉아, 유봉시기 등에 아무런 피해가 없다. 꿀벌 체내에선 꿀벌의 혈액인 혈림프에 도달 바로아 진드기가 빨아 먹으면 죽는다. 따라서 탁월한 퇴치, 좋은 기호성, 벌에 대한 안정성 등의 장점이 있다.

나) 원제의 습득 및 결과

(1) 원제의 습득

시중에서 판매되고 있는 스위스의 Ciba-Geigy 회사 제품인 아피톨 (Apitol) 로 부터 유효성분의 추출, 정제 및 분석하여 본 연구실에 제조한 것과 유효성분의 비교분석한 결과, 물리적 및 화학적인 성질이 $^1\text{H NMR}$, IR, HPLC, MP 에서 동일하였다.

원료 분석 실험 1.

연노랑색의 미립자 아피톨 2g에 메틸렌클로라이드 10 ml를 가하고 상온에서 20분동안 교반한 다음 여과하고 여액을 건조하고감압 증발 하여 연갈색 거품상의 액체 345 mg을 얻었다. 이것은 뒤에 첨부한 얽으막 크로마토그래피 (thin layer chromatography) 및 수소 핵자기공명스펙트럼 ($^1\text{H NMR}$)에 의하여 이 약(아피톨)의 주 성분인 cymiazole임이 확인되었다. 여액을 분리하고 남은 흰색 고체(filter cake)는 상온에서 건조하여 1.62 g을 얻었는데, 이 성분은 화학적 및 물리적 방법으로 과당임

을 알았다. 이 흰색 고체는 증류수 2ml에 잘 용해되었고 이 용액을 7% 중탄산소다수, PH 6 - 7 로 제조한 후 메틸렌클로라이드로 추출하였으나 잔유물을 얻지못하였다.

원료 분석 실험 2.

고체상의 아피톨 5g을 증류수 15ml에 녹이고 1N 수산화나트륨 용액으로 PH 9 - 11로 조절한 다음 디크로로메탄 150ml로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과 하고 감압증발로 용매를 제거하여 연갈색 거품상의 액체 880 mg을 얻었다.

이것은 원료 분석 실험1의 방법과 같이 얇은막 대용 크로마토그래피 (thin layer chromatography) 및 수소핵자기공명스펙트럼 (^1H NMR)에 의하여 (2,4-dimethylphenyl-iminio)-3-methyl-4-thiazolidine 임이 확인되었다.

원료 분석 실험 3.

원료 분석 실험 2에 의하여 얻은 연갈색 기름상의 액체인 티아졸리딘 유도체 500mg을 둥근바닥 flask에 1N 염산 2.3 ml를 가하고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 45 °C 수욕조에서 감압증발 건조한 다음 메틸렌 클로라이드 30 ml로 추출한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 용매를 제거하여 갈색 거품상의액체 인 (2,4-dimethylphenyl-iminio)-3-methyl-4-thiazolidine 590 mg (100%)를 얻었다.

원료 분석 실험 4.

제품화된 고체 티파톨 0.3 g을 물 0.5ml에 녹이고 Silica gel 60F 254, Merk catalog Number 13895 plate에 spot 하여 n-헥산 과 에틸아세테이트

(50-50, v/v) 혼성 전개액으로 developing하였다. Developing jar에서 분석용 silica gel plate를 꺼내어 상온에서 용매를 적당히 휘발시키고 ultra violet lamp (short wave)로 확인하며 $R_f = 0.01 - 0.1$ 과 $R_f = 0.4$ 물질을 각각 증류수와 클로로포름 으로 추출하고 여과한 다음 감압증발로 용매를 제거하여 얇은막 크로마토그래피와 수소핵자기공명스펙트럼으로 확인하였다. 이것은 2,4-dimethylphenyl-iminio)-3-methyl-4-thiazolidine free amine과 2,4-dimethylphenyl-iminio)-3-methyl-4-thiazolidine salt가 평형관계에 있음을 증명하는 반응이었다. 얇은막 크로마토그래피 분석시에 전개액을 n-헥산과 에틸아세테이트 혼성용매 비율을 80% : 20%로 하면 분리도가 더 우수하였다.

(2) 원제 분석 결과

(가) 핵자기공명 스펙트럼 분석 결과

Cymiazole hydrochloride 5g을 취하여 125ml 삼각 플라스크에 넣고 증류수 25 ml 를 가하여 녹인다음 1N-수산화나트륨 수용액으로 PH 9-10 으로 조절한 다음 클로로포름 100 ml로 2회 반복하여 추출하였다. 염기 제거 생성물은 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과후 용매를 감압 증발 장치로 제거시키면 연갈색의 기름 모양의 끈적 끈적한 액체 4.55 g을 얻었다. 이 기름상의 액체를 일부 취하여 클로로포름-d₆ 1ml에 녹여 NMR 튜부에 0.6ml 를 취하여 FT-NMR 로 확인하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz) (CDCl_3) δ 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.27(s, 3H, CH_3), 3.38 (s, 3H, N- CH_3), 5.76 (d, 2H, J=4.8 Hz, 5- CH_2), 6.44 (d, 2H, J=4.8 Hz, 4- CH_2), 6.84 - 7.01 (m, 3H, aromatic H) .

$^{13}\text{C NMR}$ d 17.7, 21.1, 38.1, 107.1, 126.4, 128.4, 132.1, 134.7, 139.6, 169.7.

(나) 적외선 분석 결과

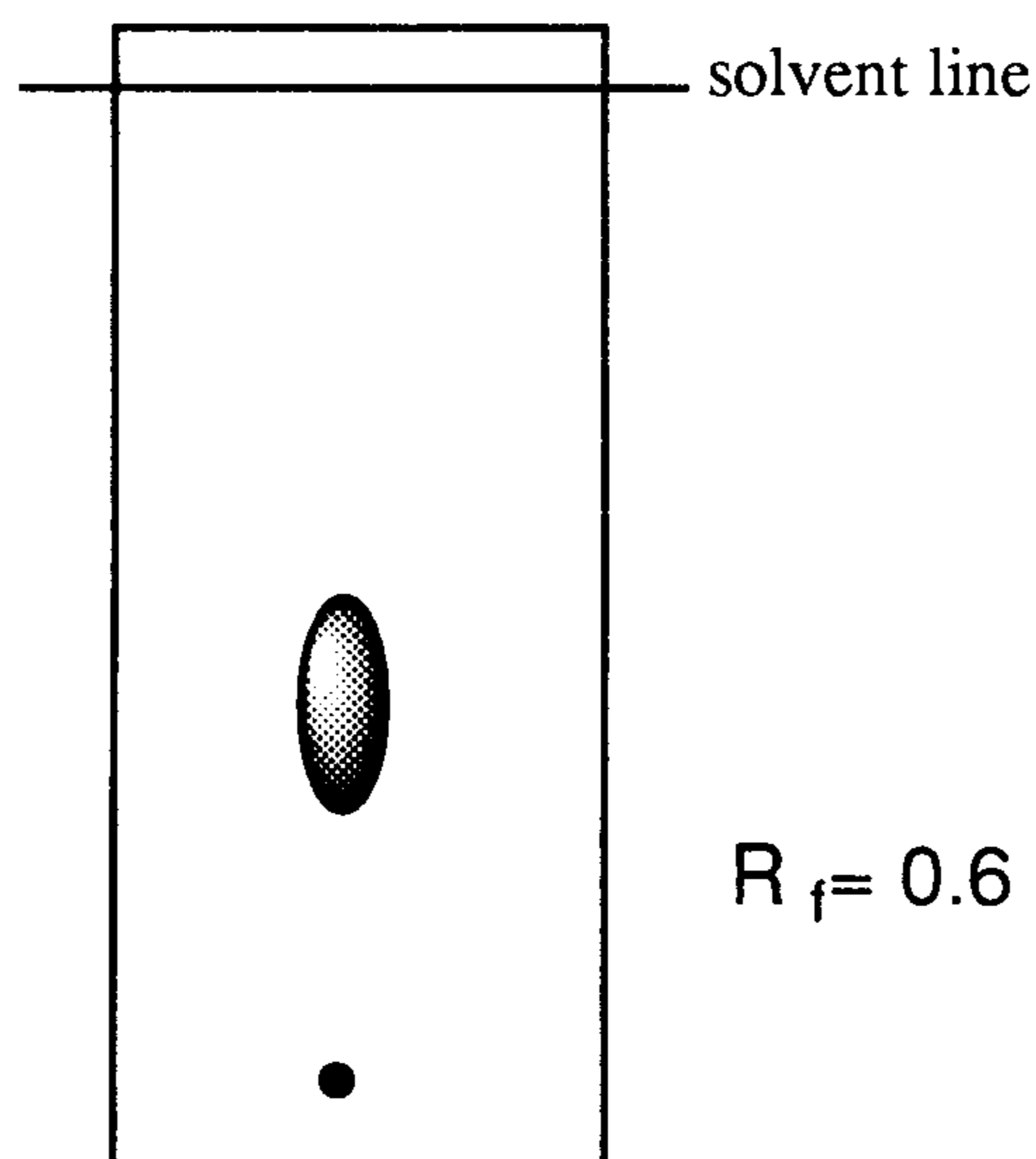
FT-IR (KBr) 1421, 1589 cm^{-1} .

(다) 녹는점 측정 결과

녹는점: 208-210 $^{\circ}\text{C}$

(라) 얇은막크로마토그래피법

독일 Merk제 Silical Gel254 30-200 mesh coating plate 와 전개 용매로는 n-hexane - ethylacetate (30/70, v/v) 혼용액을 이용하여 약 4분에 걸쳐서 전개시킨 다음 꺼내어 UV-lamp로 확인한 결과 Rf값 0.60이었다.



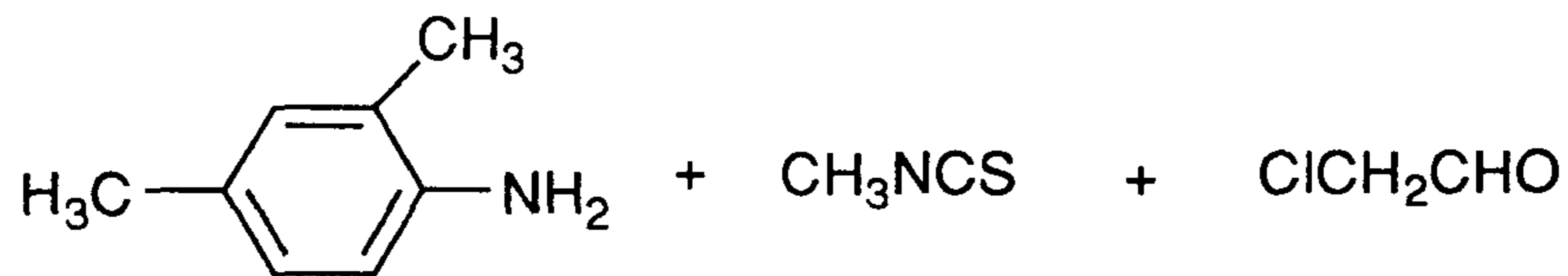
ethyl acetate-n-hexane = 70-30 (v/v)

(3) 원제의 합성법

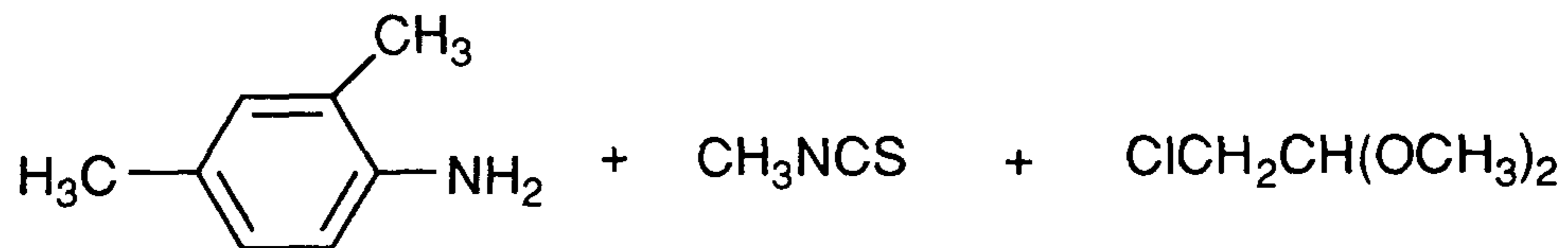
본 연구실에서 합성 (본 연구실에서 한국특허 출원중: 발명의 명칭: 티아졸리딘(2,4-dimethylphenyl-iminio)-3-methyl-4-thiazolidine)유도체 염산염의 개선된 제조방법, 한국특허 출원번호 : 95-11006 호 (1995.05.04)).

합성스킴:

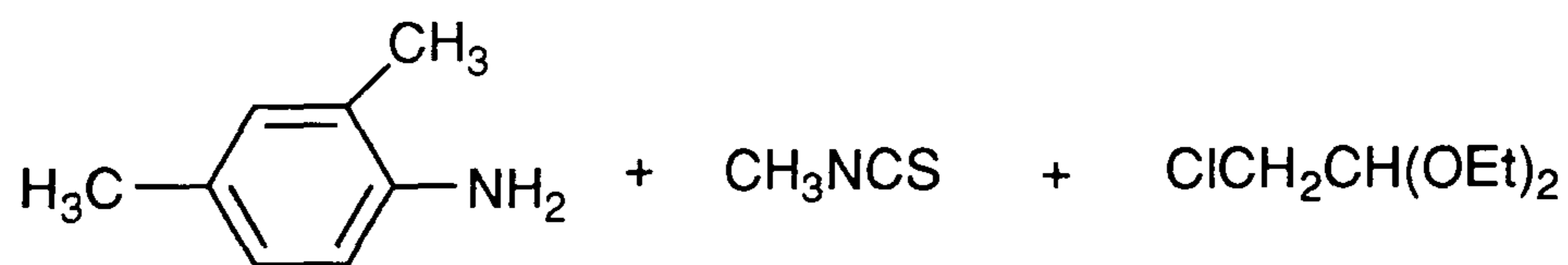
과정 A.



과정 B.



과정 C.



(가) 일반적인 실험 방법

수소핵자기공명스펙트럼(¹H NMR)은 Varian EM-360A(60MHz) 또는 Gemini 300 (300MHz) 스펙트라메타를 사용하여 TMS 를 표준물질로 d 값으로 표기하였다. 적외선 흡수스펙트럼 (IR)은 Analect Model FX-6160

FT-IR 스펙트로메타를 사용하여 얻었다. 녹는점은 Electrothermal Melting Point 기기를 사용하였으며 보정하지 않았다. High Pressure Liquid Chromatography는 Waters model 481로 한국과학기술연구원 화학분석센터에서 측정하였다. 클로로아세트알데히드 디메틸아세탈, 클로로아세트알데히드 디에틸아세탈, 아닐린 유도체, 티오우레아, 등의 반응용 시약은 Aldrich Chem. Co.에서 구입하였고 아세톤, 디클로로메탄, 에틸알콜, 1,4-디옥산, 에틸아세테이트, 에틸에테르, 이소프로필알콜, n-헥산 등의 공업용 또는 시약용 유기 용매는 국내에서 구입하였으며, 무수황산마그네슘, 무수황산나트륨, 무수탄산칼륨 등의 건조용 시약도 국산을 사용하였다.

(나) N-(2,4-dimethyl-phenyl)-N'-methyl-thiourea 의 합성.

합성 실험 나-1.

4-아미노-1,3-디메틸벤젠 (200 g)은 1,4-디옥산(200ml)에 녹이고 트리 에틸아민 (100ml)를 가하였다. 반응혼합물에 메틸이소티오시아네이트 (124 g)을 가하였다. 디아조화 반응으로 free 아민이 된것을 확인한다음 반응 혼합물에 1000ml 따뜻한 증류수와 500 ml 초산으로 묽게 조절하였다. 침전으로 떨어진 생성물을 여과하고 물로 세척하고 메틸알콜로 반복하여 씻었다. 목적물인 유레아 흰색 결정성 고체 (282 , 90 %)를 얻었고 이것의 녹는점은 150-152 °C이었다.

합성 실험 나-2.

2,4-디메틸아닐린 (12.118 g, 12.4 ml, 0.1 mol)의 디옥산(15 ml)용액을 상온에서 교반하면서 isothiocyanic acid methyl ester (7.678 g, 0.105

moles) 의 1,4-디옥산 (5 ml) 용액을 가하였다. 반응 혼합물은 강한 발열반응으로 50 - 60 °C으로 유지시켰으며 반응시작 3분후 또는 10분후 침전이 생성되었다. 상온으로 냉각하면서 30분간 더 교반한 후 여과하였고 회색 침전물은 에틸에테르로 씻고 건조된 고체 14 g을 얻었으며, 여과액은 감압증발로 농축하여 2차 생성물 2.8 g을 얻었다. 전체수율은 86.5% (16.8 g) 이었다.

합성 실험 나-3.

2,4- 디메틸아닐린 (188.8 g, 192.6 ml, 1.5579 moles)의 디옥산(300 ml)용액을 상온에서 교반하면서 isothiocyanic acid methyl ester (120.6 g, 1.641 moles)을 가하였다. 강한 발열반응의 반응 혼합물은 반응 10분 경과 후 70 °C로 상승하였으며, 30분 경과시에 40 °C가 되었으며 침전이 생성되었다. 상온으로 냉각하면서 30분간 더 교반한 후 여과하였고 백색 침전물은 초산, 물과 에틸에테르로 각각 씻고 상온에서 자연 건조하여 결정성 고체 (262 g, 수율 87.4 %)을 얻었다.

합성 실험 나-4.

98 % Isothiocyanic acid methyl ester (78.3 g, 0.105 moles)의 아세톤 (150 ml)용액에 2,4- 디메틸아닐린 (123.65 ml, 0.1 mole)의 아세톤(50 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 강한 발열반응의 반응 혼합물은 반응 30분 동안 다음과같이 변화하였다. 반응을 완결하고 반응온도를 서서히 냉각하여 35°C정도 되었을때 에틸에테르 (200 ml)를 가하고 상온서 30분동안 더교반하고 여과하여 흰색고체인 urea유도체 (170 g, 87.5 %)를 얻었다.

- 다음 -

3분 반응 경과 후 20 °C	맑은용액
8분 반응 경과 후 50 °C	맑은용액
10분 반응 경과 후 68 °C	흰 침전 생성시작
12분 반응 경과 후 68 °C	흰 침전 생성
15분 반응 경과 후 60 °C	흰 침전 생성
16분 반응 경과 후 50 °C	흰 침전 생성
20분 반응 경과 후 48 °C	흰 침전 생성
30분 반응 경과 후 26 °C	흰 침전 생성

합성 실험 나-5.

병속의 결정성 고체인 Isothiocyanic acid methyl ester (98 %)를 50 °C 수욕조에서 녹혀 156.6 g (2.10 moles)를 3000 ml 삼각 flask 에 취하였다. 이 반응기에 mechanical stirrer 와 온도계를 장치하고 공업용 아세톤 (200 ml)를 가하였다. 상온에서 2,4- 디메틸아닐린 (247.3 g, 2.0 mole)의 아세톤(200 ml)용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물은 발열 반응으로 다음과 같이 변화하였다. 반응온도가 40 °C 정도 되었을때 에틸에테르 800 ml를 2회에 걸쳐서 냉각시키면서 가하고, 상온에서 60분 동안 더 교반한 후 여과하여 흰색 고체인 urea유도체 (300 g, 77.3 %)를 얻었다.

- 다음 -

5분 반응 경과 후 50 °C	맑은용액
7분 반응 경과 후 60 °C	맑은용액

14분 반응 경과 후 68 °C (Magnetic stirrer로 교반 잘 않됨)	흰 침전 생성 시작
15분 반응 경과 후 70 °C	흰 침전 생성
16분 반응 경과 후 68 °C	흰 침전 생성
20분 반응 경과 후 60 °C	흰 침전 생성
28분 반응 경과 후 50 °C	흰 침전 생성
60분 반응 경과 후 26 °C	흰 침전 생성

20분 과 28분 경과시에 적당량의 diethyl ether 가함.

합성 실험 나-6.

합성 실험 1-5와 같이 병속의 결정성 고체인 Isothiocyanic acid methyl ester (98 %)를 235 g (3.214 moles)를 3000 ml 삼각 flask 에 취하였다. 이 반응기에 mechanical stirrer 와 온도계를 장치하고 공업용 아세톤 (300 ml)를 가하였다. 2,4- 디메틸아닐린 (371 g, 3.06 mole)의 아세톤(300 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물의 최대 발열 온도는 70 °C 였고, 반응 완결 후 결정을 씻기 위한 에틸에테르는 1200 ml 가 사용되었다. 수율은 82 % (488 g).

합성 실험 나-7.

합성 실험 1-6와 같이 98 % Isothiocyanic acid methyl ester 255 g (3.419 moles)를 3 L 삼각 flask 에 취하고, 공업용 아세톤 (300 ml)으로 용해시켰다. 반응기에 2,4- 디메틸아닐린 (394 g, 3.251 mole)의 아세톤 (300 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물의 최대 발열 온도는 72 °C 였고, 반응 완결 후 결정을 씻기 위한 에틸에테르는

1000 ml 가 사용되었다. 수율은 85 % (537 g).

합성 실험 나-8.

합성 실험 1-7과 같이 98 % Isothiocyanic acid methyl ester 310 g (4.23 moles)를 3 L 삼각 flask 에 취하고, 공업용 아세톤 (400 ml)으로 용해시켰다. 반응기에 2,4- 디메틸아닐린 (496.8 g, 4.10 mole)의 아세톤 (400 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물의 최대 발열 온도는 67 °C 였고, 반응 완결 후 결정을 씻기 위한 에틸에테르는 1200 ml 가 사용되었다. 수율은 88.5 % (727 g).

합성 실험 나-9.

합성 실험 1-8과 같이 98 % Isothiocyanic acid methyl ester 125 g (1.709 moles)를 2000 ml flask 에 취하고, 공업용 아세톤 (150 ml)으로 용해시켰다. 반응기에 2,4- 디메틸아닐린 (216 g, 1.782 mole)의 아세톤 (150 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물의 최대 발열 온도는 65 °C 였고, 반응 완결 후 결정을 씻기 위한 에틸에테르는 500 ml 가 사용되었다. 수율은 80.4 % (267 g).

합성 실험 나-10.

합성 실험 1-9과 같이 98 % Isothiocyanic acid methyl ester 511.84 g (7.00 moles)를 5 L Pyrex beaker에 취하고, 아세톤 (660 ml)으로 용해시켰다. 반응기에 2,4- 디메틸아닐린 (848.26 g, 7.00 mole)의 아세톤(660 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물의 최대 발열 온도는 50 °C 였고, 반응 완결 후 결정을 씻기 위한 에틸에테르는 1200

ml 가 사용되었다. 수율은 49 % (870 g).

합성 실험 나-11.

합성 실험 1-10과 같이 98 % Isothiocyanic acid methyl ester 511.84 g (7.00 moles)를 3 L beaker 에 취하고, 아세톤 (400 ml)으로 용해시켰다. 반응기에 2,4- 디메틸아닐린 (848.26 g, 7.00 mole)의 아세톤(400 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물의 최대 발열 온도는 80 °C 였고, 반응 완결 후 결정을 씻기 위한 에틸에테르는 1500 ml 가 사용되었다. 수율은 83 % (1130 g).

합성 실험 나-12.

합성 실험 1-7과 같이 98 % Isothiocyanic acid methyl ester 510 g (6.84 moles)를 3 L 삼각 flask 에 취하고, 아세톤 (500 ml)으로 용해시켰다. 반응기에 98 % 2,4- 디메틸아닐린 (496.8 g, 4.10 mole)의 아세톤 (500 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물의 최대 발열 온도는 80 °C 였고, 반응 완결 후 결정을 씻기 위한 에틸에테르는 1500 ml 가 사용되었다. 수율은 83 % (1100 g).

합성 실험 나-13.

합성 실험 1-12과 같이 98 % Isothiocyanic acid methyl ester 510 g (6.84 moles)를 3 L 삼각 flask 에 취하고, 아세톤 (600 ml)으로 용해시켰다. 반응기에 98 % 2,4- 디메틸아닐린 (496.8 g, 4.10 mole)의 아세톤 (600 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물의 최대 발열 온도는 80 °C 였고, 반응 완결 후 결정을 씻기 위한 에틸에테르는

1500 ml 가 사용되었다. 수율은 73 % (970 g).

합성 실험 나-14.

합성 실험 1-12과 같이 98 % Isothiocyanic acid methyl ester 510 g (6.84 moles)를 3 L 삼각 flask 에 취하고, 아세톤 (500 ml)으로 용해시켰다. 반응기에 98 % 2,4- 디메틸아닐린 (496.8 g, 4.10 mole)의 아세톤 (500 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물의 최대 발열 온도는 78 °C 였고, 반응 완결 후 결정을 씻기 위한 에틸에테르는 1200 ml 가 사용되었다. 수율은 90 % (1200 g).

합성 실험 나-15.

합성 실험 1-14과 같이 98 % Isothiocyanic acid methyl ester 510 g (6.84 moles)를 3 L 삼각 flask 에 취하고, 아세톤 (500 ml)으로 용해시켰다. 반응기에 98 % 2,4- 디메틸아닐린 (496.8 g, 4.10 mole)의 아세톤 (500 ml) 용액을 상온에서 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물의 최대 발열 온도를 아세톤 (1500 ml)을 사용하여 68 °C 로 조절하였고, 반응 완결 후 결정을 씻기 위한 에틸에테르는 1200 ml 가 사용되었다. 수율은 72.2 % (960 g)였으나 순도는 우수였다.

(다) 합성 실험 방법 {A}

약 80-250 °C 끓는점을 갖는 유기용매 400g 그리고 시클로 헥산 200ml의 혼성용매를 40 °C로 유지시킨 다음 4-아미노-1,3-디메틸-벤젠 (400 g)를 가하였다. 여기에 메틸이소티오시아네이트 (225 g)을 15분 동

안에 걸쳐서 적가하였다. 이때 반응 온도가 80 °C 로 상승하였으며 N-(2,4-dimethylphenyl)-N'-methyl urea 의 침전이 생성되었다. 계속하여 이 반응 혼합액에 45% 수용성 클로로아세트 알데히드 630 g을 80 °C 를 넘지 않도록 반응물을 유지하며 30분 동안에 걸쳐서 적가하였다. 반응물의 온도를 40 °C로 유지시키기 위하여 얼음 또는 수욕조를 이용하고 같은 온도에서 1시간 동안 더 교반하였다. 그리고 반응물에 23% 탄산나트륨수용액 700ml 를 가하고 한시간 동안 더 반응하였다. 반응하는 동안 반응기 내의 온도가 실온 가깝게 30 °C 정도로 떨어졌으며 물층은 제거하고 유기층은 모아서 후 처리한 후 용매를 제거하였다. 증류 온도는 80-85 °C / 15-20 mmHg 였고 수율은 1100g (62 %) 이었다. 반응용매를 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등을 사용하기도 하였다.

(라) 합성 실험 방법[B]

합성 실험 라-1.

N-2,4-xyllyl-N'-methylurea (194 g)과 클로로아세트알데히드 디에틸아세탈 152g을 2N-염산수 1500ml에 넣고 한시간동안 가열 환류하였다. 연노란 맑은 반응용액을 서서히 실온으로 낮추고 30%수산화나트륨 수용액으로 알카리화시켰다. 반응 혼합액을 에테르로 추출하고 추출액을 물로 세척한후 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기물층 즉 에테르용액에서 증류로 용매를 제거하고 기름상의액체(202 g, 92 %)를 얻었다. 증류하여 끓는점을 측정하였더니 132-134 °C / 0.3 mmHg 이었다.

합성 실험 라-2.

Urea (194 g)과 클로로아세트알데히드 디메틸아세탈 124.6 g을 2N-염산수 1300ml에 넣고 한시간동안 가열 환류하였다. 연노란 맑은 반응용액을 서서히 실온으로 낮추고 30%수산화나트륨 수용액을 가하였다. 반응 혼합액을 에테르로 추출하고 추출액을 물로 세척한후 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기물층 즉 에테르용액에서 증류로 용매를 제거하고 기름상의액체(195 g, 89 %)를 얻었다. 증류하여 끓는점을 측정하였더니 132-134 °C / 0.3 mmHg 이었다.

합성 실험 라-3.

Thiourea (100 g)의 아세톤(400ml) 용액에 45%과 클로로아세트알데히드 수용액 90g을 10- 15 °C로 유지하면서 30분간에 걸쳐서 적가하였다. 반응혼합물을 20분 동안 가열 환류하고 용매중의 아세톤을 증류하였다. 잔류 용액을 물 1.5L 와 45%수산화나트륨 수용액 50ml를 가하고 기름상의 생성혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 이어서 탄산카륨으로 건조시키고 분별증류에하여 끓는점 145-150 °C / 0.5 mmHg의 최종 생성물 (96g, 86%)를 얻었다. 상온에서 30분에서 3시간이 지난후에 고체화 되었고 석유에테르 등 유기 용매로 부터 재결정하여 끓는점 42-43 °C의 흰색 결정성고체를 얻었다.

합성 실험 라-4.

N-(2,4-dimethyl-phenyl)-N'-methyl-thiourea (9.72 g, 50 mmoles) 와 40 % 클로로아세트알데히드 수용액 (8.5 ml, 52.5 mmol)을 아세톤 (40 ml)에 현탁시키고 2 시간동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 감압농축하여

용매를 제거하고 다시 메틸렌클로라이드로 추출한 다음 유기층을 묽은 수산화나트륨 수용액과 찬물로 각각 씻고 무수황산나트륨으로 건조 시킨 다음 갈색 기름상의 액체 (16.78 g, 86%)를 얻었다.

(마) 결정화 방법.

결정화 실험 1.

티화톨 10g을 공업용 에틸알콜 30ml에 가온하여 녹이고 에틸에테르 30ml씩 3회에 걸쳐서 적가하면서 천천히 교반하여 주었다. 약 1분 후 부터 흰색 침전이 생성되기 시작하였으며 30분동안 침전 반응을 계속한 다음 Buchner funnel로 여과하여 연갈색의 냄새없는 침상결정 (8.85 g, 88.5%)를 얻었다.

결정화 실험 2.

티화톨 10g을 클로로포름 20ml에 가온하여 녹이고 에틸에테르 10ml를 3분거간에 걸쳐서 적가하면서 천천히 교반하여 주었다. 교반하는동안 반응물은 상온으로 냉각되었으며 동시에 백색 침전물이 생성되었으며 이를 여과하여 흰색을 띠는 연갈색 냄새없는 결정 (9.97 g, 97.9%)를 얻었다.

결정화 실험 3.

티화톨 10g을 공업용 메틸알콜 10ml에 가온하여 녹이고 에틸에테르 15 ml 약 2-3분동안에 걸쳐서 적가하면서 천천히 교반하여 주었다. 이때 흰색 침전이 생성되었고 충분히 교반한 후 여과하여 순수한 티화톨 (8.81g, 88.1%)를 얻었다.

결정화 실험 4.

공업용 에틸알콜 30ml를 50°C로 가온한 상태에서 티화톨 10g을 가하여 녹였다. 에틸에테르 30 ml를 10분동안에 걸쳐서 적가하면서 천천히 교반하여 주었다. 이때 흰색 침전이 생성되었고 충분히 교반한 후 여과하여 순수한 티화톨 (7.92g, 79.2%)를 얻었다.

결정화 실험 5.

티화톨 1440 g을 공업용 에틸알콜 4300 ml에 50°C로 가온하여 녹이고 미 용해물질을 여과하여 제거하였다. 따뜻한 용액 상태에서 에틸에테르 5000ml를 약 10분간에 걸쳐서 적가하면서 천천히 교반하여 주었다. 흰색 침전이 생성되기 시작하였으며 30분동안 침전 반응을 계속한 다음 Buchner funnel로 여과하여 연갈색의 냄새없는 침상결정 (1267 g, 88 %)를 얻었다.

결정화 실험 6.

티화톨 512 g의 공업용 메틸알콜 512 ml부유물을 27분동안에 걸쳐서 45 °C로 가온하여 녹이고, 미 용해물질을 여과하여 제거하였다. 따뜻한 용액 상태에서 에틸에테르 500ml를 약 10분간에 걸쳐서 적가하면서 mechanical stirrer로 천천히 교반하여 주었다. 흰색 침전이 생성되기 시작하였으며 30분동안 침전 반응을 계속한 다음 Buchner funnel로 여과하여 백색의 냄새없는 침상결정 (300 g, 58.6 %)를 얻었다.

결정화 실험 6.

티화톨 507 g의 공업용 메틸알콜 600 ml부유물을 24분동안에 걸쳐서 35 °C로 가온하여 녹이고, 미 용해물질을 여과하여 제거하였다. 따뜻한 용액 상태에서 에틸에테르 10000ml를 약 10분간에 걸쳐서 적가하면서 mechanical stirrer로 30분동안 천천히 교반하여 주었다. 흰색 침전이 생성 되기 시작하였으며 30분동안 침전 반응을 계속한 다음 Buchner funnel로 여과하여 백색의 냄새없는 침상결정 (370 g, 73 %)를 얻었다.

결정화 실험 7.

티화톨 500 g의 공업용 메틸알콜 600 ml부유물을 25분동안에 걸쳐서 40 °C로 가온하여 녹이고, 미 용해물질을 여과하여 제거하였다. 따뜻한 용액 상태에서 에틸에테르 1000ml를 약 10분간에 걸쳐서 적가하면서 mechanical stirrer로 30분동안 천천히 교반하여 주었다. 흰색 침전이 생성 되기 시작하였으며 30분동안 침전 반응을 계속한 다음 Buchner funnel로 여과하여 백색의 냄새없는 침상결정 (400 g, 80 %)를 얻었다.

결정화 실험 8.

티화톨 500 g의 공업용 메틸알콜 550 ml부유물을 30분동안에 걸쳐서 40 °C로 가온하여 녹이고, 미 용해물질을 여과하여 제거하였다. 따뜻한 용액 상태에서 에틸에테르 1000ml를 약 10분간에 걸쳐서 적가하면서 mechanical stirrer로 60분동안 천천히 교반하여 주었다. 흰색 침전이 생성 되기 시작하였으며 30분동안 침전 반응을 계속한 다음 Buchner funnel로 여과하여 백색의 냄새없는 침상결정 (410 g, 82%)를 얻었다.

(바) 용해도 실험.

시미아졸 1g에 대한 상온(20 °C)에서의 용해도를 실험하였다.

순번	용매	티화톨량(gr)	용매양 (ml)	온도(°C)
1	증류수	1	0.7	20
2	Ethyl alcohol	1	3.0	20
3	Methyl alcohol	1	1.5	20
4	Chloroform	1	2.3	20
5	Dichloromethane	1	35	20
6	2-Propanol	1	35	20
7	Acetone	1	2000	20
8	Carbontetrachloride	1	2500	20
9	Ethyl acetate	1	2000 <	20
10	Petroleum ether	1	3000 < insolubility	20
11	n-Hexane	1	3000 < insolubility	20
12	Ethyl ether	1	3000 < insolubility	20
13	1,4-Dioxane	1	3000 < insolubility	20
14	Benzene	1	3000 < insolubility	20
15	Toluene	1	3000 < insolubility	20
16	Xylene	1	3000 < insolubility	20
17	Cyclohexane	1	3000 < insolubility	20
18	Dimethylformide	1	---	20
19	DMSO	1	---	20

(사) 안정성 실험

꿀벌 진드기용 약품 제조 및 안정성 실험을 다음과 같이 실시하였다. 500 ml의 메스 플라스크에 tifatol 27.51g을 각각 넣고 증류수로 눈금까지 채웠다. 이것은 5.502% 원료 포함된 제조시약이며 꿀벌 5통용 분량이다. 제조한 약제 31.8 ml씩 피펫으로 Pyrex bottle A,B,C,D,E, 5개에 각각 옮겨담고 마개로 봉하였다.

Bottle A와 B는 5°C 냉장고에서 5일, 10일, 20일, 30일, 150일, 200일, 간격으로 내용물의 변화 여부를 얇은막 크로마토그래피로 확인 하였으나 변화가 전혀 없고 안정하였다. Bottle C와 D는 20 - 25 °C 상온에서 5일, 10일, 20일, 30일, 150일, 200일, 동안 각각 안정성 실험을 하였으나 변화가 전혀 없고 안정하였다. Bottle E는 20 - 25 °C 상온에서 7일 동안 공기를 가압, 일정 속도로 bubbling하여 원제의 물리,화학적 변화를 실험 하였으나 변화가 전혀없고 안정하였다.

이 안정성 실험은 현재까지 약 10 개월 이상을 계속하고 있는데 매우 안정하다.

다) 토의

(1) 국내생산의 문제점

원료 시약의 구입과 합성은 현재의 국내의 기술로 충분하며 수율의 향상 및 정제에 대한 공정의 연구가 요구되나 공장화하는 문제도 가능하다고 확신된다. 비교적 반응에서 나오는 부산물이 적다. 제제화하는 know how 가 있다고 판단된다. 원료비가 제품의 판매가에 비해 월등히 낮으므로 국내생산, 공급에 적합하다고 판단된다.

(2) 국제 동향 및 사용상의 문제점

벌이 경구투여로 부터 벌의 체액을 통하여 약효가 발휘되는 약제로서 인축에 대한 독성이 작다 (쥐 (acute oral) LD₅₀ 725 mg/kg, (acute percutaneous LD₅₀ >3100 mg/kg). 새에 대한 안정성 (Japanese quail 1212 mg/kg), 물고기에 대한 안정성 (rainbow trout 12, carp 32 mg/L) 이 있다. 유밀기의 사용보다는 무밀기의 사용이 권장됨.

(3) 보관상, 운반상의 문제점

본 연구실에서 본 제품의 열, 공기, 산화에 의한 연구결과 상당히 안정한것으로 판명되었다. 소량으로 약효가 발휘되므로 운반에 유리하다.

(4) 벌의 기호성

본 연구에서 실제로 벌에 대한 투여결과 기호성에 문제가 없다.

5] Amitraz

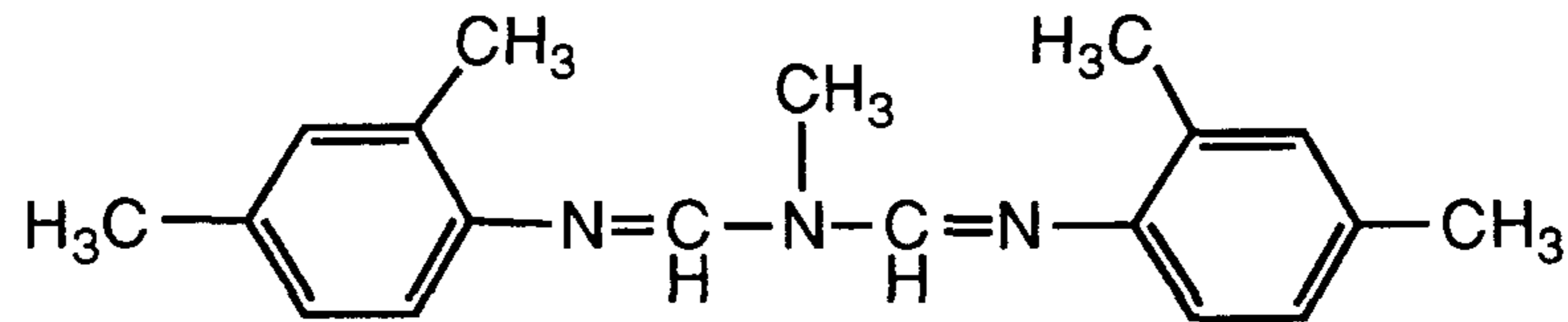
가) 문헌조사 및 자료 입수

(1) 상품명 : 마이캣트, Maticur, Mitac, Triatic, Triatox, Tactic

(2) 일반명 및 화학명 : N-methylbis(2,4-xilyliminomethyl)amine

분자식: $C_{19}H_{23}N_3$

구조식:



(3) 생산회사 ; The Boots Co., AgrEvo, Atabay, Q.E.A.C.A.

(4) 관련특허 및 문헌 ; GB 1327935, USP 3700720, USP 3781355, USP 3884968, Ger. Offen 2061132, Zhejiang Gongxueyuan Xuebao 1988, 38, 1-7

(5) 물리, 화학적 특성 : 분자량 293.4; 무색 결정성 고체; 증기압 0.34 mPa; 녹는점, 86-88 °C; 점도 1.128 g/cm³; 용해도, 물 0.1mg/L.

(6) 독성데이터 : 쥐 (acute oral) LD₅₀ 600-800 mg/kg; 새 (mallard ducks) 7000 mg/kg; 물고기 (rainbw trout) 0.74 mg/L.

(7) 사용상의 특징 ; 약제 형태는 혼증제이다. 농약 살충제로 시중에서 판매되고 있는 제품을 솜이나 물히거나 작은 용기에 담아서 벌통의 입구에 놓아 약제가 혼증되어 벌통내부로 스며들어가면서 약효가 발휘되어 비과학적이며, 위험한 요소를 갖고 있다. 이 화합물은 화학구조식으로 볼때 가수분해가 잘되므로 보관이 용이하지 않고 오용의 염려가 있다.

나) 약제의 습득 및 결과

(1) 원제의 습득

국내에서 응애구제약 농약으로 사용되고 있는 제품인 마이캣트는 amitraz 20%, 용제 및 안정제 (극미량) 을 혼합한 것이다. 이 원료에서 크로마토그래피법에 의해서 amitraz 를 분리하여 구조를 확인함.

(2) 분석 결과

(가) 핵자기공명 스펙트럼 결과

^1H NMR (수소핵자기공명스펙트럼, Gemini 300(300MHz) δ 2.26 and 2.29 (2s, 12H, CH_3), 3.49 (s, 6H, NCH_3), 6.69-7.00 (m, 6H, ArH), 7.95 (s, 2H, vinyl CH).

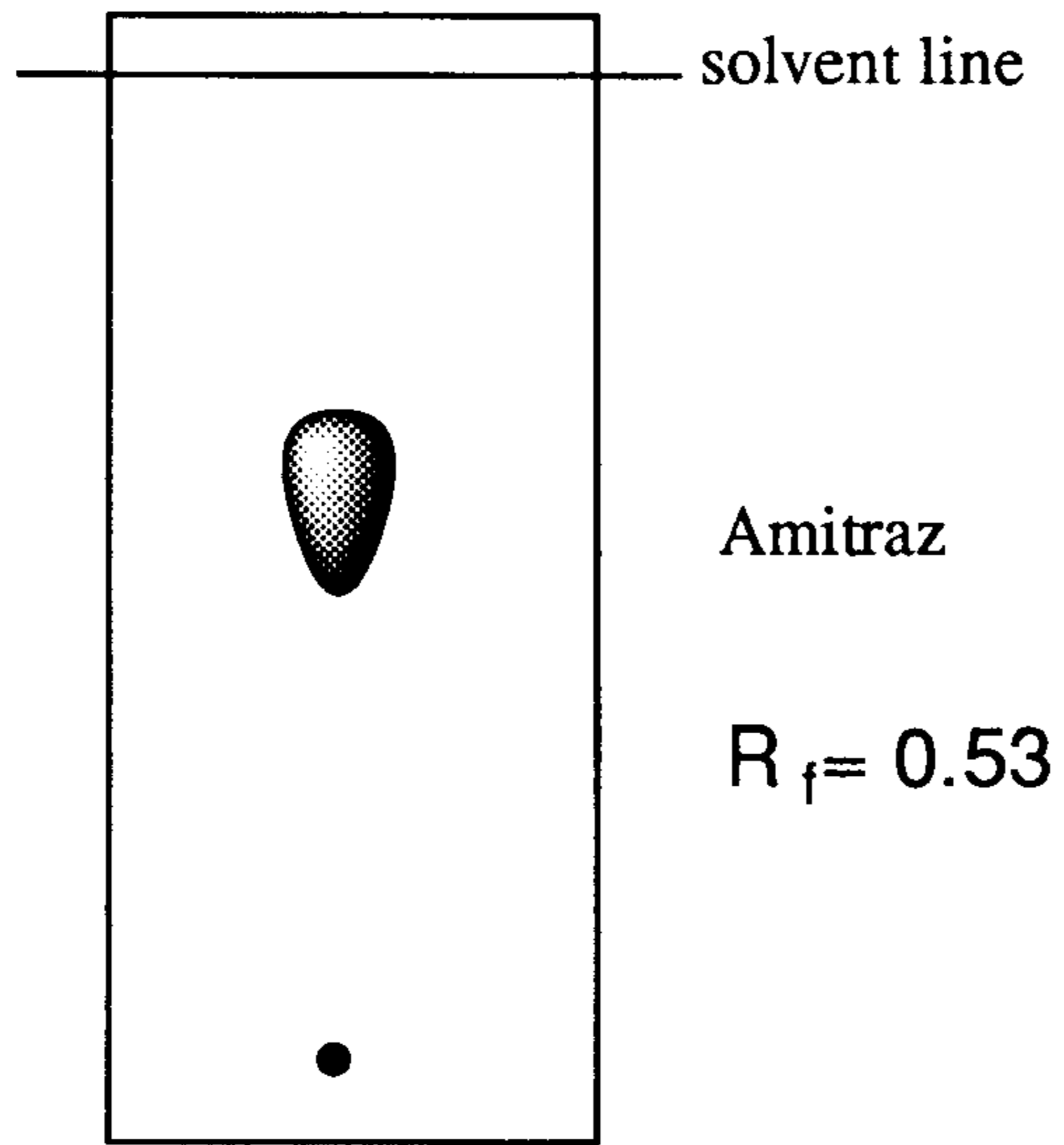
(나) 녹는점 측정 : 87-88 °C

(다) 적외선 스펙트럼 결과

IR (KBr) 1080, 1200, 1292, 1598, 1566 cm^{-1}

(라) 얇은막크로마토그래피법

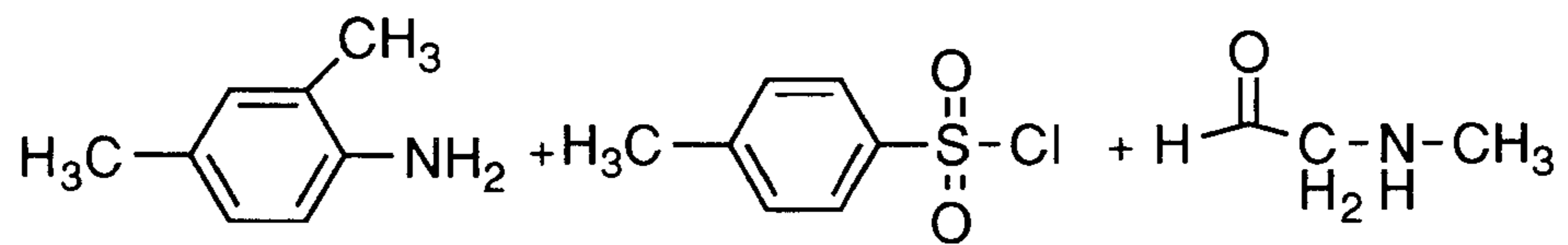
백색 결정성 고체인 아미트라즈를 클로로포름에 녹인후 유리모세관으로 찍어서 spotting한 다음 독일 Merk제 Silical Gel254 30-200 mesh coating plate 와 전개 용매로는 n-hexane - ethylacetate (40/10, v/v) 혼용액을 이용하여 약3분에 걸쳐서 전개시킨후 꺼내어 건조시킨 다음 UV-lamp로 확인한 결과 R_f 값 0.53 이었다.



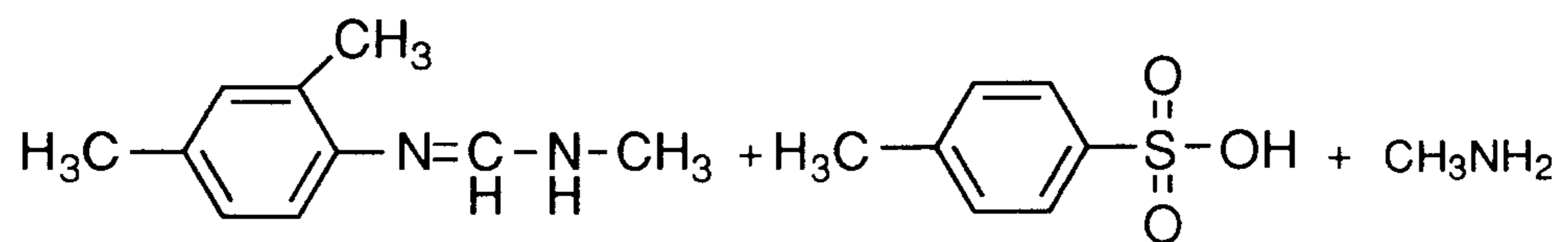
n-Hexane : Ethyl acetate = 40-10 (v/v)

(3) 합성법:

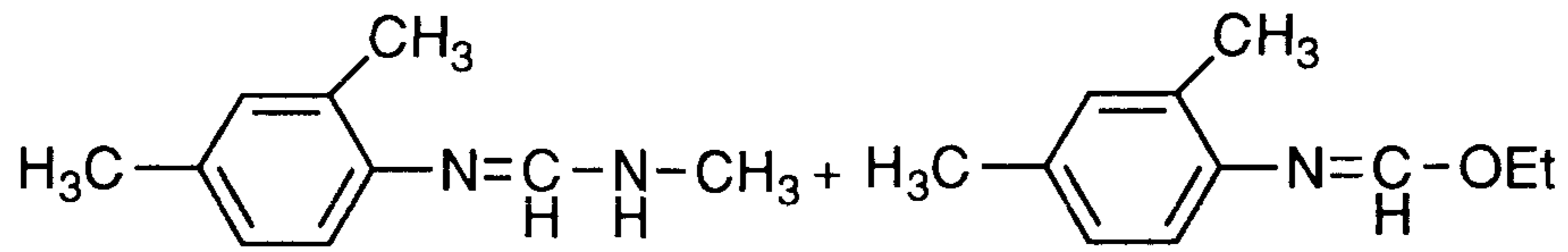
과정 A.



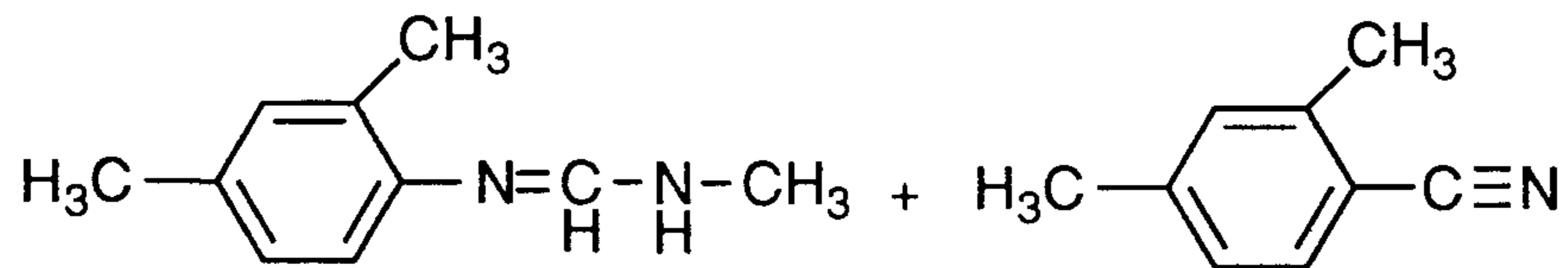
과정 B.



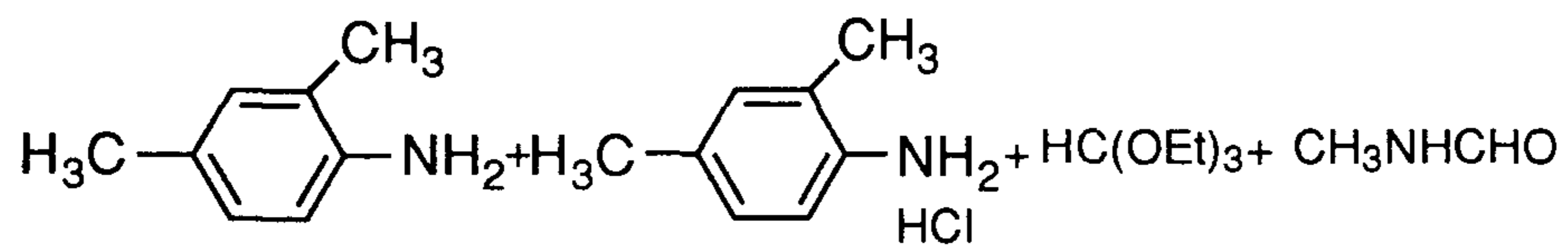
과정 C.



과정 D.



과정 E.



다) 토의

(1) 국내 생산의 문제점

시약의 구입, 합성 방법에는 문제가 없으나 정제시에 공해성 화학 부산물이 많고 가수분해의 조건에서도 안정할 수 있는 제제화하는 know how가 있음. 제제화는 본 연구에서 합성에서 공장화 까지 매우 다양한 시도가 요구된다.

(2) 국내 동향 및 사용상의 문제점

일설에 의하면 작고하신 서울 농대 최 교수께서 제품 개발하여 바로캣 트라는 이름으로 대구의 동아 양봉원을 판매원으로 취급 된 적 (약 7-8년전) 이 있었다고 하나 산화 등의 분해로 인하여 성공적인 제품화 되지 못한 것이 아쉽다.

현재 일부의 양봉가가 시중에서 농약으로 판매되고 있는 제품을 솜에 묻혀 벌통의 입구에 놓아두어 약제의 훈증에 의한 진드기 구제의 효과를 기대하고 있으나 사용량의 부정확성 및 인축에 대한 해를 고려할 때 사용이 불리하다. 특히 이 제품은 화학구조상 판단할 때 쉽게 물과 반응하여 가수분해 될 수 있고, 결국 약효가 없어질 수 있기 때문에 보관을 오래할 수 없고 사용 상에도 주의가 필요하다.

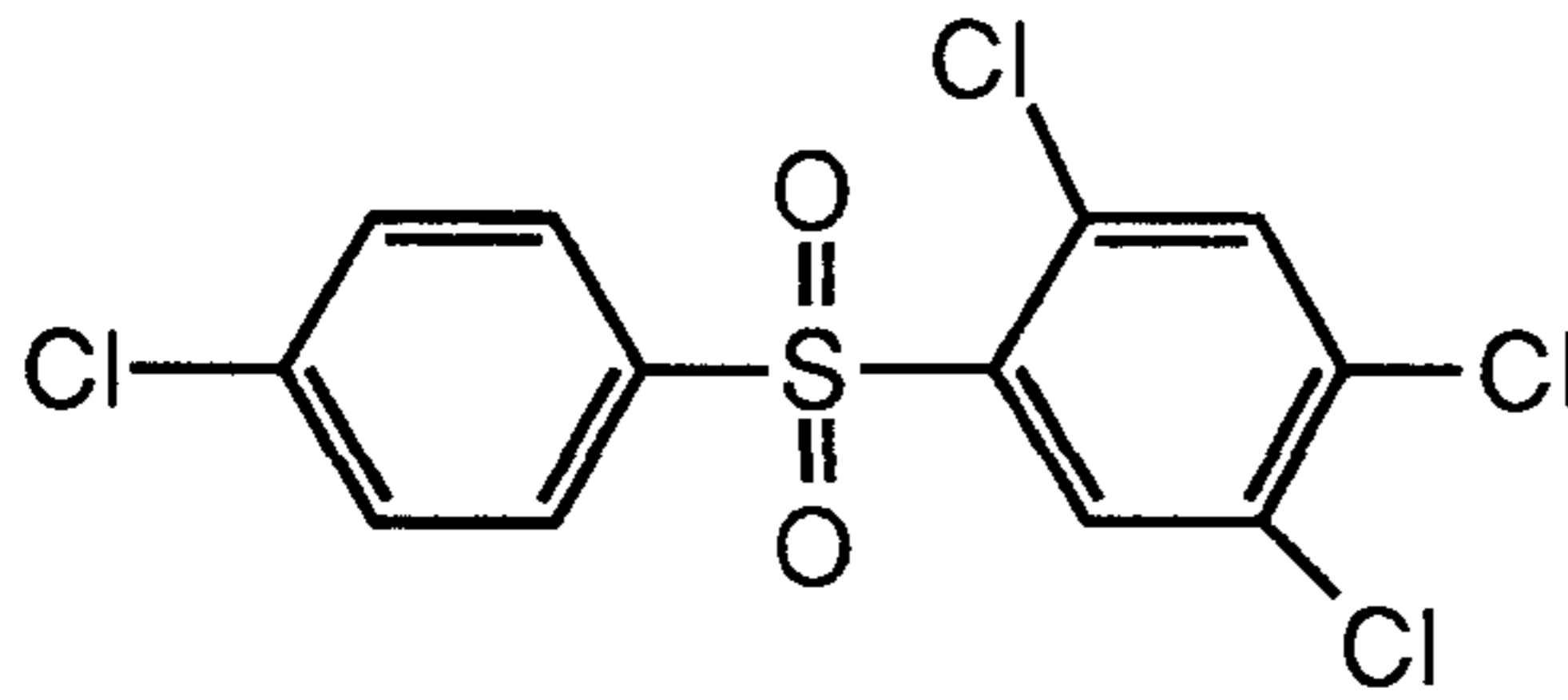
6] Tetradifone

(1) 상품명 : 신등전 훈연지

(2) 화학명 : 4-Chlorophenyl 2,4,5-trichlorophenyl sulfone; 2,4,4',5-tetrachlorodiphenyl sulfone; 1,2,4-trichloro-5-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]benzene ; p-chlorophenyl 2,4,5-trichlorophenyl sulfone.

분자식: $C_{12}H_6ClO_2S$

구조식:



(3) 생산회사 : Solvay Duphar, 성원화학

(4) 관련특허 및 문헌 :NL 81359; US 2812281; Rec. Trav. Chem. 77, 103 (1958), 등이 있다. H.O.Huisman 연구팀에 의하여 1955년 Nature에 처음 소개되었다. 그후 N.V. Philips-Roxane가 상기 미국 특허로 등록하였다.

(5) 물리, 화학적 특성 : 분자량 356.0; 연노란 결정성 고체; 증기압 0.001 mPa; 녹는점. 144 °C; 산 또는 염기용액중에서 상당히 안정; 햇빛이나 강한 산화제에도매우 안정함; 용해도, 물 0.05mg/L.

(6) 독성데이터 : 쥐 (acute oral) LD₅₀ 14700 mg/ kg; 새 (bobwhite quail) > 5000 mg/kg; 물고기 (carp) LC₅₀ >10 mg/l.

(7) 사용상의 특징 : 훈연지

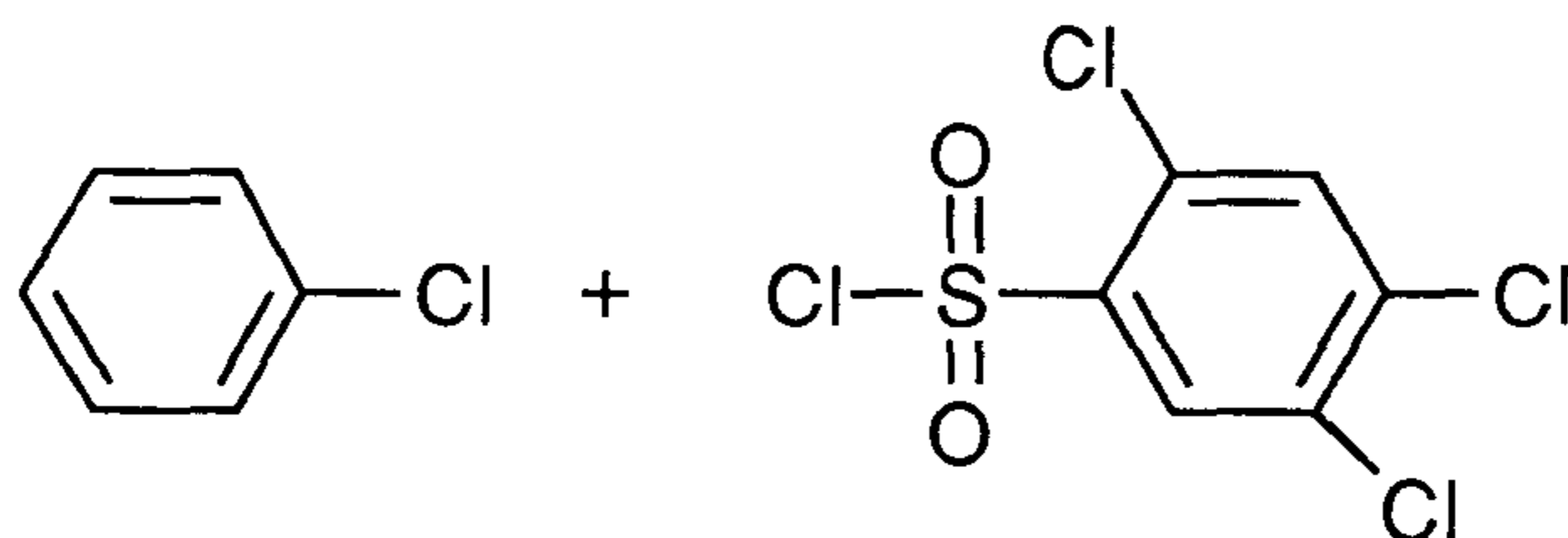
(8) 약효의 특성 : 벌에는 비교적 안전한 (LD₅₀ (contact) >1250ug/bee) 로

알려져 있다. 벌통내에서 혼연시킴으로서 벌에 붙은 진드기를 구제시킨다.

나) 약제의 습득 및 결과

- (1) 약제의 습득 : 약효 특성상 원료를 습득할 필요를 느끼지 않았다.
- (2) 분석 결과 : 약효 특성상 원료 분석 필요성이 요구되지 않았다.
- (3) 합성법 : 관련 특허에 따라 간단히 Scheme을 살펴 보았다.

아래 반응은 Friedal-Crafts 반응에 의하여 합성된다. 즉 스팀 욕조에서 chlorosulfonic acid 19몰과 1,2,4-trichlorobenzene 2.76몰를 3 시간 동안 반응하여 2,4,5-trichlorobenzene sulfochloride를 합성 한 다음 2단계로 thiophene을 제거한 벤젠 용매에서 aluminum chloride 를 가하고 Chlorobenzene유도체와 반응 함으로서 2,4,5,4'-tetrachlorodiphenylsulfone 을 얻었다.



7] Formic acid

가) 문헌조사 및 자료입수

(1) 상품명 : 개미산, Ameisensaure.

(2) 화학명 : formic acid

구조식



(3) 생산회사 : Klinger (독일)

(4) 관련 특허 및 문헌: Encyclopedia of Chemical Technology II pp251-258 (1980) 등.

(5) 물리. 화학적 특성 : 분자량 46.03, 무색의 액체, 자극성 냄새, 강한 환원제, 끓는점 100-101 °C, 비중 1.220

(6) 사용상의 특징 : 용액을 상온에서 방치하여 혼증시킴으로서 약효 발현.

(7) 약효의 특성 : 혼증제

나) 약제의 습득 및 결과 : S. Fisher 이 1670 년에 관찰한 것에 의하면 개미를 증류함으로서 이 화합물을 얻었다고 보고되었다. 화학적 합성 방법은 1차로 일산화탄소와 가성소다를 감압하에서 가열 반응하여 sodium formate를 얻고 2차로 황산과 반응하여 최종 생성물을 얻었다.

다) 토의

(1) 국내 생산의 문제점 : 개발 할 필요 없이 구매하여 사용하면 된다.

(2) 국내 동향 및 사용상의 문제점: 상당히 흔한 시약으로서 개미산으

로 불리운다. 휘발성이 있는 액체로서 독성도 상당히 강하여 취급에 중의를 요하는 약품임. 아직까지 약효의 검증이 안되었다.

8] 기타 약제

Folbex VA strip의 원료인 bromopropylate 와 유사한 혼증효과 원제로 다음과 같은 화합물이 있다. paradichlorobenzene (PDCB), naphththalene, sulfur, dichlorovos, tobacco smoke, methyl salicylate 이들은 약효면에서 Folbex VA보다 못하였다. 약효면에서는 앞서 보고한 약제에 못미치고 있지만 몇가지 약제들을 추가로 조사해 보았다.

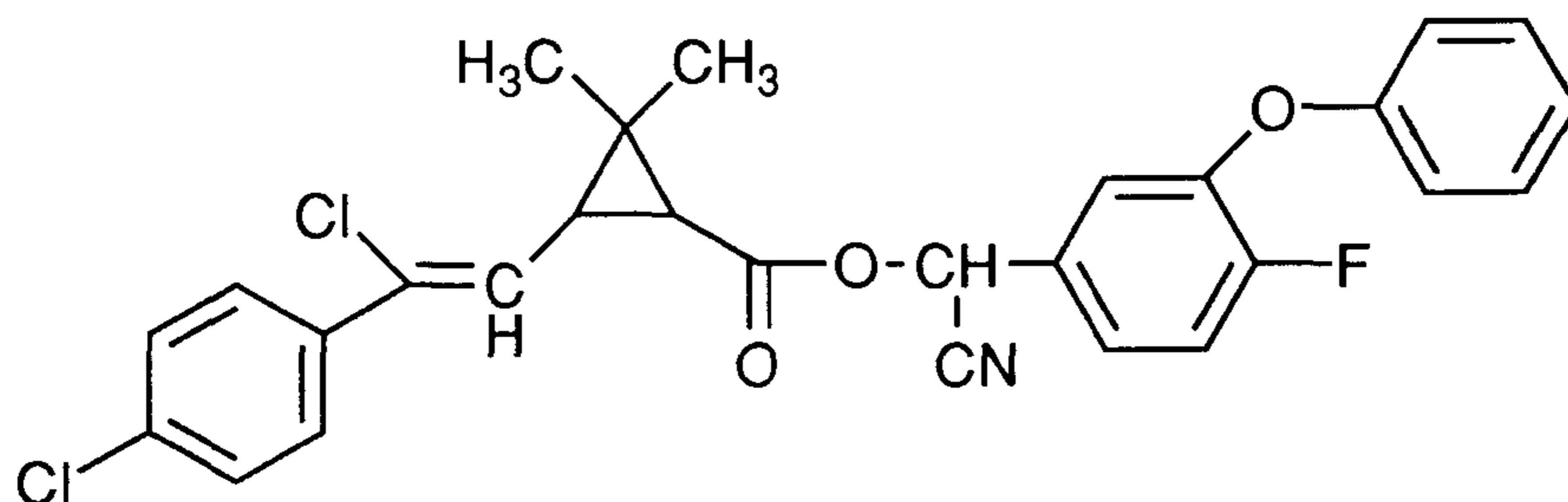
(1) Flumethrin

상품명 : Bayvarol Strips

화학명: 3-[2-chloro-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]-2,2-dimethylcyclopropane
carboxylic acid cyano (4-fluoro-3-phenoxyphenyl)methyl ester

분자식: $C_{28}H_{22}Cl_2FNO_3$

구조식 :



관련문헌: Ger. Pat 2730515 (1979), USP 4276306 (1981)

특징 : 피레스노이드 계통 농약으로 응애 구제 효능이 99%에 달한다는 비공식 보고가 있다. 바이바롤은 한개의 스트립당 Flumethrin 3.6 mg 이 폴리에틸렌에 흡착 시켜 성형 시킨것이다. Flumethrin 은 복잡한 과정을 거쳐서 합성되는 화합물로서 국내의 시장성, 공장의 시설 투자 등을 고려할 때 국내 생산의 가치가 현재로는 없다고 사료된다.

(2) 네오백스

약효의 중요도가 비교적 낮아 생략한다.

(3) 다카르

국내 제조자는 서울 양봉으로서 사용빈도가 적고 약효의 중요도가 비교적 낮아 생략한다.

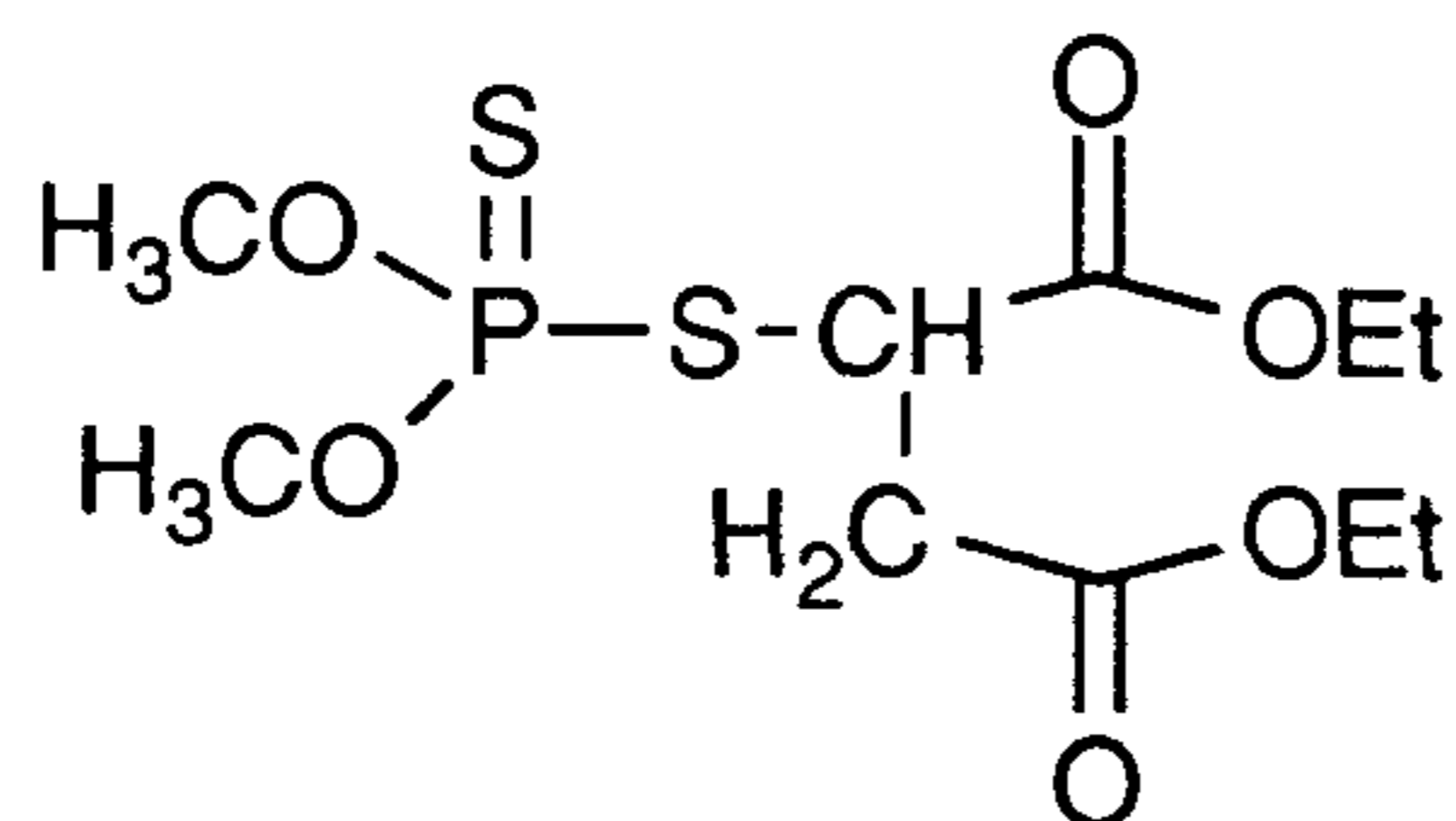
(4) Maticur

최근 미국에서 아피스탄 다음으로 나온 제제로서 완제품은 입수 못하였으나 원제는 마이캣트의 원료인 amitraz였다. 약을 친 후 3주 동안 *Varroa jacobsoni* 등의 진드기를 96 % control하는 것으로 나타났다.

(5) Malathion

분자식: $C_{10}H_{19}O_6PS_2$

구조식 :



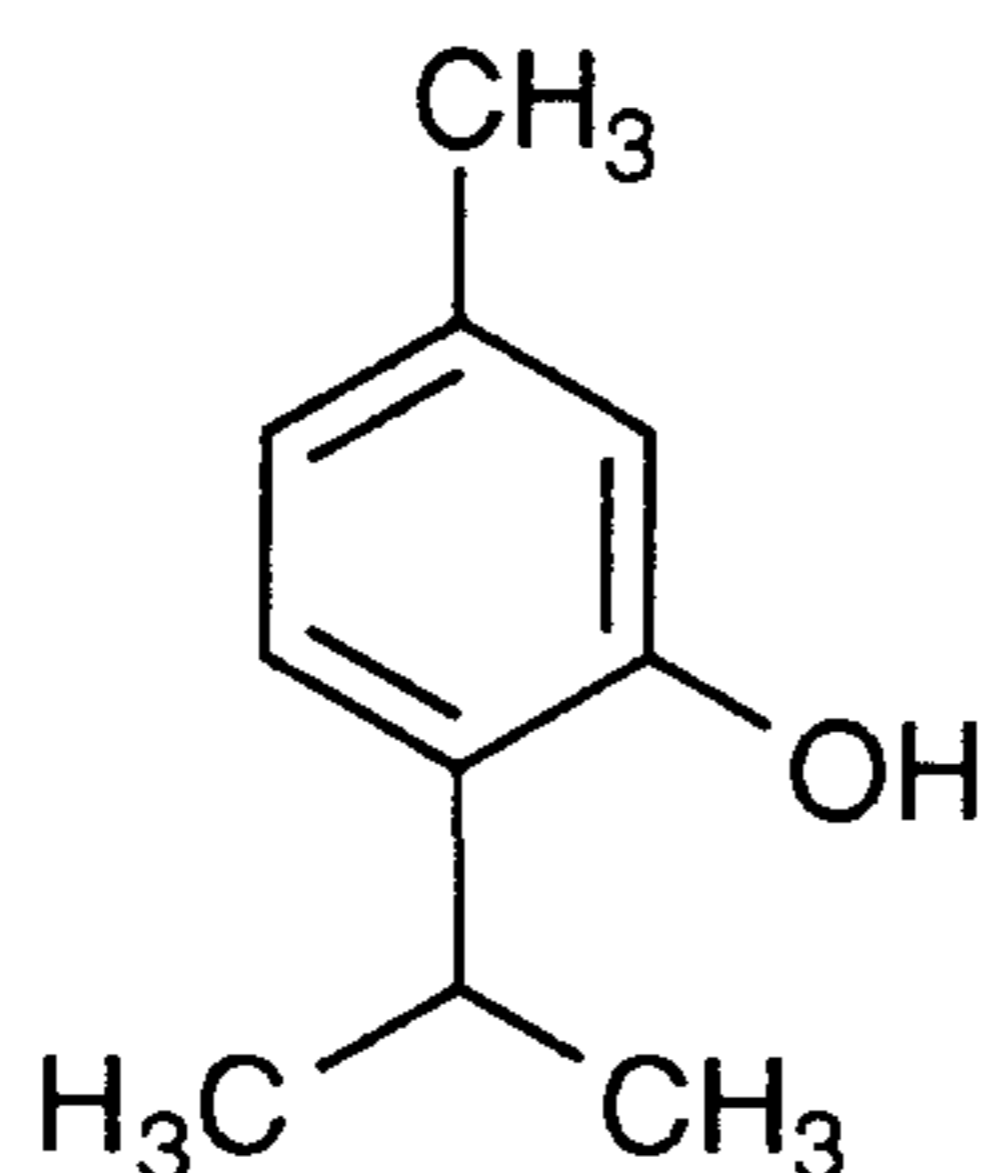
관련 특허 및 문헌 : USP 2578652 (1951), USP 2962521 (1960)

국내동향 및 사용상의 문제점: 상당히 독성이 강한 농약으로서 이 약제를 진드기 구제용으로 사용한다고 보고가 되어 있음나 양봉에 사용하는 것은 대단히 위험하다. 일부의 외국 문헌에 의하면 이 약제와 혼합제를 개발하여 사용하기도 하나 이 경우에도 약효는 우수하나 약해가 매우 심하여 사용 불가능으로 판정이 되고 있는 실정이다.

(6) Thymol

분자식 : $C_{10}H_{14}O$

구조식:



관련 특허 및 문헌 : Brit. Pat 221,227 (1923) USP 2840616 (1958)

녹는점: 51.5 °C

합성법: Brit. Pat 221,227 (1923) USP 2840616 (1958)

국내 동향 및 사용상의 문제점: 상당히 오래된 약품으로 아직까지 약효의 정확한 검증이 국내에선 안된 상태이다.

다. 신 농약 개발 연구 (제제화 및 약효실험).

진드기 제거 살충제 제제화 실험을 시도하였고 약효실험 결과는 다각도로 검토하였으나 구체적 결과는 계속 연구중이므로 차기 년도에 보고하고 한다.

1) 진드기 제거 살충제 제제화

본 연구실에서 만든 FB약제를 원료로 시미아졸과 혼합제제를 시도하였고 Thimazole(티마졸)또는 바로킬 이라 명명하였다. 티마졸 과 바로킬 약들은 급이속도, 여왕벌 및 일벌의활동 상태, 약해 상태, 진드기 제거율, 등으로 조사하였다.

가) Thimazole 001 :

FB 3.24 g 과 Sugar 9.9 g 혼합하여 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 001를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

나) Thimazole 002 :

FB 3.25g 과 Cymiazole 2.10 g 그리고 Sugar 9.9 g 혼합하여 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 002를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

다) Thimazole 003 :

F B 6.48 g 과 Cymiazole 2.10 g 그리고 Sugar 9.9 g 혼합하여 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 003를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

라) Thimazole 004 :

F B 12.96 g 과 Cymiazole 2.10 g 그리고 Sugar 9.9 g 혼합하여 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 005를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

마) Thimazole 005 :

F B 1.62 g 과 Cymiazole 2.10 g 그리고 Sugar 9.9 g 혼합하여 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 005를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

바) Thimazole 006 :

F B 3.24 g 과 Cymiazole 2.625 g 를 혼합하여 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 006를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

사) Thimazole 007 :

F B 3.24 g 과 Cymiazole 3.15 g 그리고 Sugar 9.9 g 혼합하여 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 007를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

아) Thimazole 008 :

F B 3.24 g 과 Cymiazole 4.20 g 그리고 Sugar 9.9 g 혼합하여 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 008를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

자) Thimazole 009 :

F B 3.24 g 과 Cymiazole 3.15 g 그리고 Sugar 9.9 g 혼합하여 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 009를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

차) Vrokill 010 :

Cymiazole 2.10 g 과 Sugar 9.9 g 혼합하여 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 010를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

차) Vrokill 011 :

Cymiazole 3.15 g 를 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 010를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

카) Vrokill 012 :

Cymiazole 4.20 g 를 증류수 25 ml에 녹여 제제화 하였다. 급이전 벌통안을 깨끗이 청소한다. 티마졸 012를 사양액 3L(소비매수에 따라 다르나 보통 4-6통용)에 녹여서 750ml만 취하여 급수기에 넣어서 급이하였다.

2) 진드기 방제 효과 시험

날짜 : 1995년 7월 26일 부터 2 주일간

장소 : 홍천 꽃샘 양봉장 근교

규모 : 현재 200 통 규모

날씨 : 낮 초고 28-32 °C, 급이시 28 °C, 바람 잔잔한 맑은 날씨

지역 : 강원도 홍천 모르는 계곡 소재.

티마졸 과 바로킬 약들은 급이속도, 여왕벌 및 일벌의 활동 상태, 약해 상태, 진드기 제거율, 등으 조사하였으나 아피톨, 아피스탄 대조약제와 비교 하였으나 약효적인 면에서 대동 소이함. 아피톨은 약효 지속 시간이 타약제 에 비하여 탁월하였다.

꿀벌에 대한 안정성은 제조 약제보다 높은 안정성을 입증 약효 지속에 대한 실험에서는 현 15일 지속 된다는 설명이 회의적이다. 14일 이 경과 되었을때에 폴백스 혼연지로 혼현처리한 결과 진드기 성충이 많이 구제된 것을 발견할 수 있었음. 기타 경쟁 제품도 동일한 것으로 봐서 실험자의 미숙한 관찰로 결론지었다.

일일벌 진드기 구제 추이는 기구의 준비 및 설계 미비로 인하여 확실한 관찰을 할수 없었으나 티화톨 제조 약제 처리후 14일 경과까지 내 검 실시함. 약제 처리 후 24 시간 후 부터 약효가 발생하기 시작해서 72 시간대에 가장 많은 진드기가 구제됨을 알았다.

HIKILL 원료 에서 농약 냄새가 많이 나는데도 불구하고 꿀벌들의 행동에는 별 영향이 없었음. 약냄새 나는 것이 문제이며 냄새를 제거 할 수 있는 방법 강구. HIKILL 원료는 물에 용해되었을 때에도 농약 냄새

새가 전혀 없었습. 경쟁 약제인 아피톨, 아피스탄, 만괴 와 동일 조건하에
서 실험한 결과에 의하면 약효는 비슷한 것으로 판명됨.

라. 현장 애로사항을 위한 조사

1) 현장 방문 일지

날짜 : 1995년 5월 4일 - 5일

장소 : 000 양봉장 (충남 당진군 대호지면 00리 소재)

현 양봉협회 충남 당진군 지부, 20년 양봉경력

규모 : 현재 130통 규모

날씨 : 낮 18 °C, 아침 2 -5 °C 맑은 날씨이나 동서풍의 심한 바람.

지역 : 서해 바다에서 약 4 Km 내륙에 있는 야산 언덕 위 산밭 옆에
위치함.

사용약제 와 양봉인의 의견 :

(1) 페리진 I

10 ml 병에 원액 32g이 들어 있는 약(2년전 한국 바이엘 판매원으로 농
수산부: 양봉협회 보급품)을 500 ml 물에 희석하여 사용하였는데 진드기 제
거효과는 좋으나 벌이 죽는 약해가 나타났었다(1992년).

(2) 페리진 II

상기 원제 32 g제제 약이 약해 원성이 높자 8g제제로 다시 만들어 양봉
인에게 보급하였다고 하며 . 약값이 병/ 1000원으로 저렴하여 사용 많이함.
페리진 액을 500 ml 물에 희석하여 사용하였는데 약효가 떨어짐.

(3) 마브릭

100g 봉지를 물에 흐석하여 나무 젓가락에 물인 다음 소비 위나 밑에 적당히 놔두면 약효가 나타나며 효과는 가격에 비해 좋음. 1봉지당 33000 - 35000원

(4) 속살만

앰플제제의 중국 제품이데 가격이 저렴하고 약효도 쓸만함.

(5) 폴백스

벌에대한 내성을 줄이기 위하여 벌갈아 가며 쓰는 혼연 처리약제로 이 용하는데 이유는 가격이 비싼편이고 혼연처리하는 불편이 있으며 인력이 다른 약제에 비해 많이 듬.

(6) 피투

정부 보급품으로 아직 사용해보지 못함. 약해가 있었다고 진술하였 슴.

(7) 아피스탄

사용하여 보지 못함.

기타 현장 애로 사항이나 장. 단점.

가) 혼증제가 가장 사용하기에 편리함.

나) 혼연제가 가장 불편함.

다) 뿌려주는 약제는 골고루 뿌리는 것이 중요한데 현재 약에 동봉한 기구(페리진)는 집중적으로 뿌려져 약해 입기 쉬움.

라) 잘 듣는 진드기및 가시 응애약이 개발 된다면 가능성 확실히 있음

마) 약의 유통은 양봉협회를 통하여 삼.

바) 대구 고려 양봉원에서는 새 약제를 개발 양봉가에게 무료로 주어

사용 후 약효 반응을 확인해감.

사) 1995년 5월 7일 아카시아 개화기를 따라 대전 이남 지방으로 입주 예정.

아) 1년중 5-6월이 집중적 꿀 생산 시기인데 일꾼 구하기가 매우어려움.

자) 정상적인 꿀 판매가 어려움.

차) 현재 군내 20여명의 양봉인이 2000-3000여군의 양봉을 하고 있음.

2] 현장 방문 일지

날짜 : 1995년 5월 7일

장소 : 000 양봉장

20년 양봉경력

규모 : 현재 150통 규모

날씨 : 낮 18°C, 바람 잔잔한 맑은 날씨

지역 : 서울 북한산 근교 및 강원도 원주 소재.

사용약제 와 양봉인의 의견 :

(1) 아피스탄 스트립 :

미국 (LA지역 등)에서 가장 선호하는 약이다.

100장에 178불함.

1000군 이상 수만군이 미국 양봉가의 규모임.

1994년 봄에 150 벌통중 아피스탄 10통, 기타는 마브릭 사용함.

아피스탄스트립 사용한 것은 1-3일후 관찰 결과 진드기 구제율이 별로 좋지 못하였으나 마브릭 사용한것은 진드기가 많이 떨어졌다. 그러나 아피스탄 사용한 것은 봄을 지나 여름, 가을 에 까지 세력이 왕성하였으며 마브릭

사용한 것과 확연히 구별될 정도로 벌이 양호하였다. 비로소 아피스탄의 위력을 알았으나 가격이 비싼 것이 흠이다. 1통에 3-4장, 세력이 좋은 것은 1통에 6-8장까지 걸어두어야함. 소비에 35일까지 서서히 약효가 나타나는 것이 다른 약과 비교 되는 것이며 주의할 점은 40일 이상 걸어두지 말것.

(2) 마브릭

100g 봉지를 물에 흐석하여 나무 젓가락에 물인 다음 소비 위나 밑에 적당히 놔두면 약효가 나타나며 효과는 가격에 비해 좋음.

1봉지당 33000 - 35000원

(3) 피투

정부 보급품으로 아직 사용해보지 못함.

소비에 넣어둘 경우 약제가 가루로 날리며 벌이 날거나 활동 할시 소비 밑으로 약이 떨어져 꿀, 화분 등에 섞일 수 있고 서서히 약효가 발휘 되어야 하는데 너무 갑자기 약효가 나타났다가 없어지는 등의 문제점이 많음.

(4) 폴백스

미국에서 사용 않함.

(5) 기타 현장 애로 사항이나 장단점.

가) 훈증제가 가장 사용하기에 편리함.

나) 아피스탄 1개당 소매가 2000원 이하였으면 좋겠음.

다) 2년전쯤 미국에서 아피스탄과 비슷한 약제로 100장당 170불 정의 새 약제가 급속 보급되고 있음.

5. 기대되는 성과

가. 진드기 구제약의 개발, 생산에 의한 저렴한 국내 공급

본 연구의 결과 진드기 구제 약제의 개발의 길을 열었다. 즉, 국내의 실정에 알맞고 효과가 우수한 약제의 개발 가능성을 마련하였고 생산에 의해서 적절한 시기에 저렴한 가격으로 양봉가에게 공급할 수 있는 길을 마련한다.

나. 진드기 구제약의 사용의 지침 마련

지금까지 비과학적이고 체계적이지 못한 구제약의 사용에서 효과와 환경 문제, 내성 문제를 야기하지 않는 진드기 구제 약제의 사용 지침을 작성할 토대를 마련한다.

다. 양봉가의 생산성 향상에 의한 소득 증대

일반적으로 화학약품은 부가가치가 높아 비싼 가격에 수입품을 사용했으나 저렴한 가격에 의한 공급이 가능하여 양질의 양봉을 유지할 수 있어서 양봉가의 소득증대에 기여한다.

라. 양봉가의 노동력 감소에 의한 문제점 해결

사용에 편리한 약제의 공급으로 인하여 양봉가의 고령화에 따른 노동력의 감소를 어느정도 해결한다.

마. 근교농업에서 필수인 가루받이 수정 작업에서의 양봉의 피해 감소

근교 농업의 대표적인 비닐하우스내에서의 꽃가루 받이에서 필수불가결한 양봉에서 가장 심각한 문제인 진드기의 구제 약제를 해결함으로써 건강한 벌을 유지시킴으로 소득 증대에 기여한다.

6. 문제점 및 건의사항

가. 문제점

(1) 본 연구의 부분적인 결과 즉 Cymiazole의 합성에 의하면 진드기 구제 약중에서 가장 효과가 우수할 뿐만아니라 국내의 생산에 경제성이 있고 적합한 약제를 공장화하여 생산함으로써 국내의 공급이 원활히 할 수 있을 것으로 기대된다. (참고:본 연구실에서 한국특허 출원중: 발명의 명칭: 티아졸리딘 유도체 염산염의 개선된 제조 방법, 한국특허 출원번호 : 95-11006 호 (1995.05.04) 그럼에도 불구하고 국내 생산 공급이 어려운것은 화학 공장이나 농약 회사에서 주 생산 품목으로 제품화하기엔 규모가 너무 작다는 것이다.

(2) 외국 특허를 벗어나 완벽한 원료를 만들고도 약효 검색, 독성실험, 등의 국내 허가 규제가 까다롭고 시간이 많이 걸려 실 수요자들에게 공급하기 까지 외국 제품과의 경쟁이 어렵다는 점이다.

(3) 국내 양봉가가 요망하는 약제 즉 하나의 훌륭한 제품이 탄생하기 까지는 목적을 선별하여 연구를 그대화 할수있는 연구소, 종합적인 판단을 하고 방향을 제시할 수 있는학계, 최고의 제품을 만들수 있는 공장, 도.소매 유통에 관계하는 판매자, 실 사용자 등의 적극적인 유대가 필요하다.

전체 농업에 비해 양봉업의 국내 비중은 작지만 결코 간과할 수 없는 분야라는 점을 강조한다.

나. 건의 사항

(1) 국내 양봉가가 가장 문제시 하는 진드기는 수입한 벌에서 옮겨온 것으로 철저한 검역이 필요하다. 벌의 수요 부족으로 대책없이 외국에서 수입하는 문제부터 답을 만들어야 할 것이다.

(2) 국내에 허가 요건에 적합하도록 약효 검색이나 독성 실험 등의 전문 서비스 기관에 대한 적극적인 인적, 물적 지원이 요망된다.

(3) 과거에 조잡하거나 문제가 있었던 제품 즉 진드기 약은 내성, 벌의 생태와의 밀접성, 제품의 변질, 보관, 운반, 사용상의 편리성 등을 파악한 연구가 깊이 있게 실사용과 접목되지 못하여 왔기에 이의 대책이 필요하다.

(4) 선진 외국의 양봉약에 대한 연구가 점점 더 활발해지고 또한 치밀해지고 있음을 정보를 입수하면서 알았다. 지원이 없이는 항상 외국 제품에 의존해야 되고, 이는 국내 실정에 맞지 않아 지속적인 문제만 야기 시킬 것이다. 따라서 지속적인 정부의 관심이 필요하다.

7. 기타사항

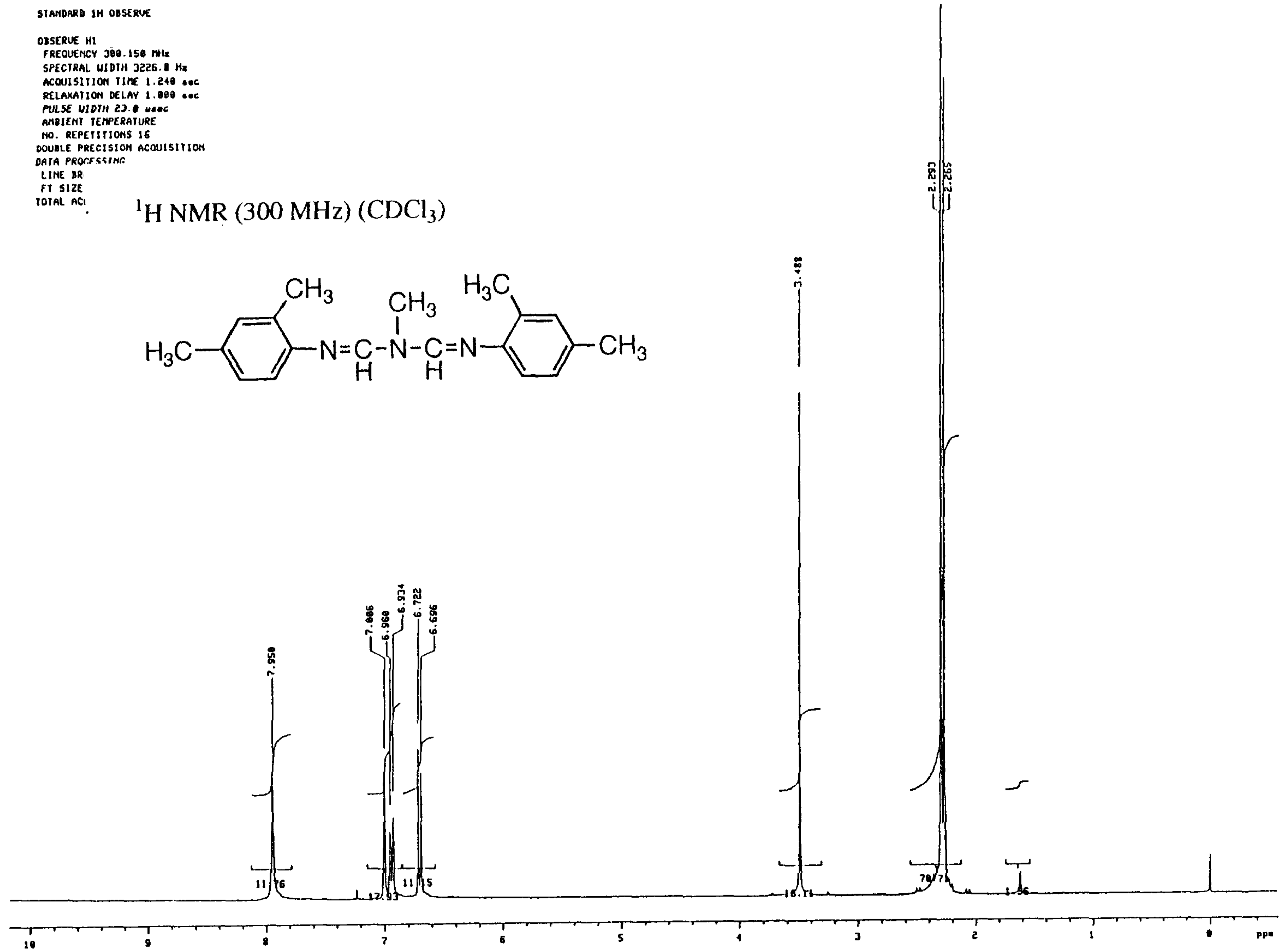
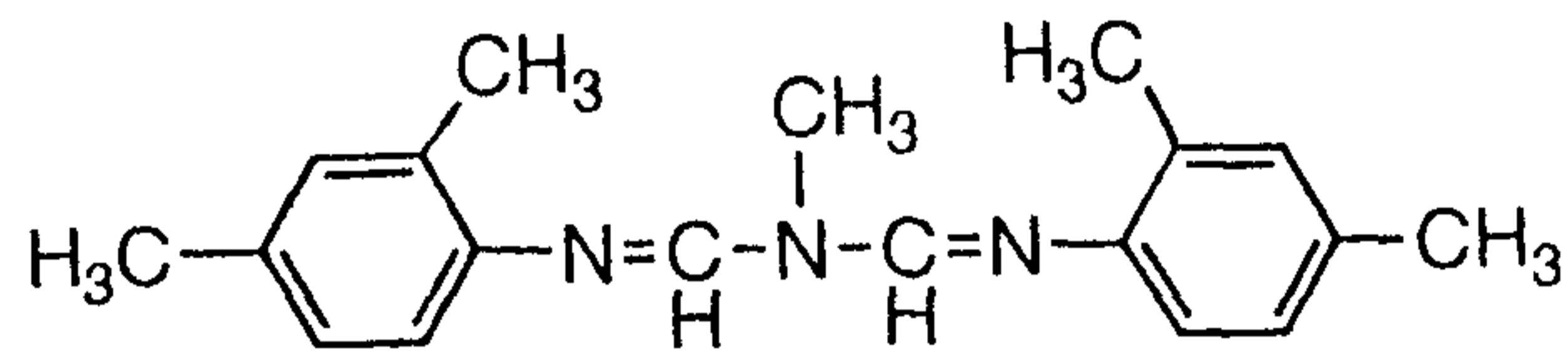
- 부 록 (스펙트럼)
- 첨 부 (위탁연구보고서)

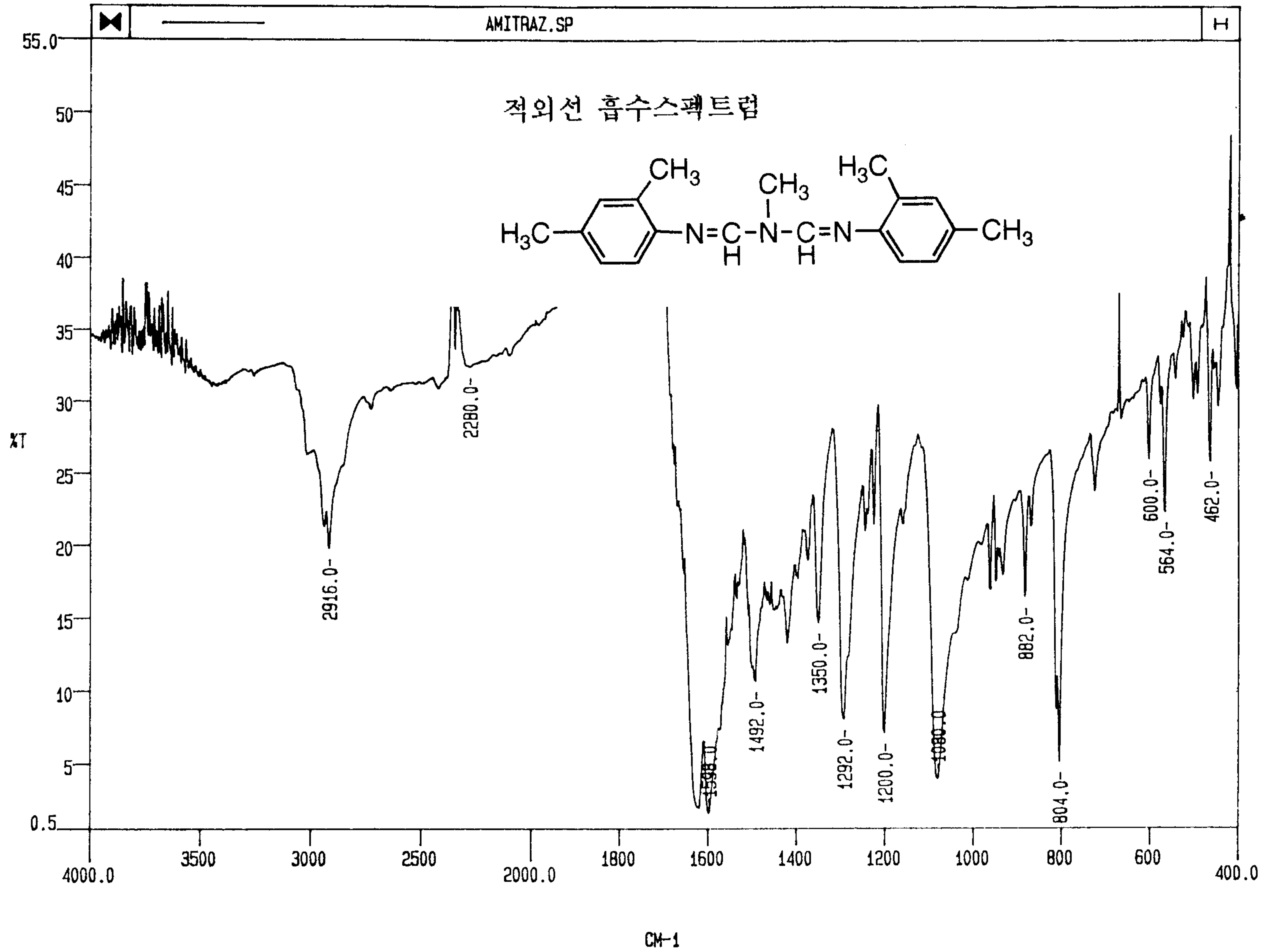
여 백

STANDARD 1H OBSERVE

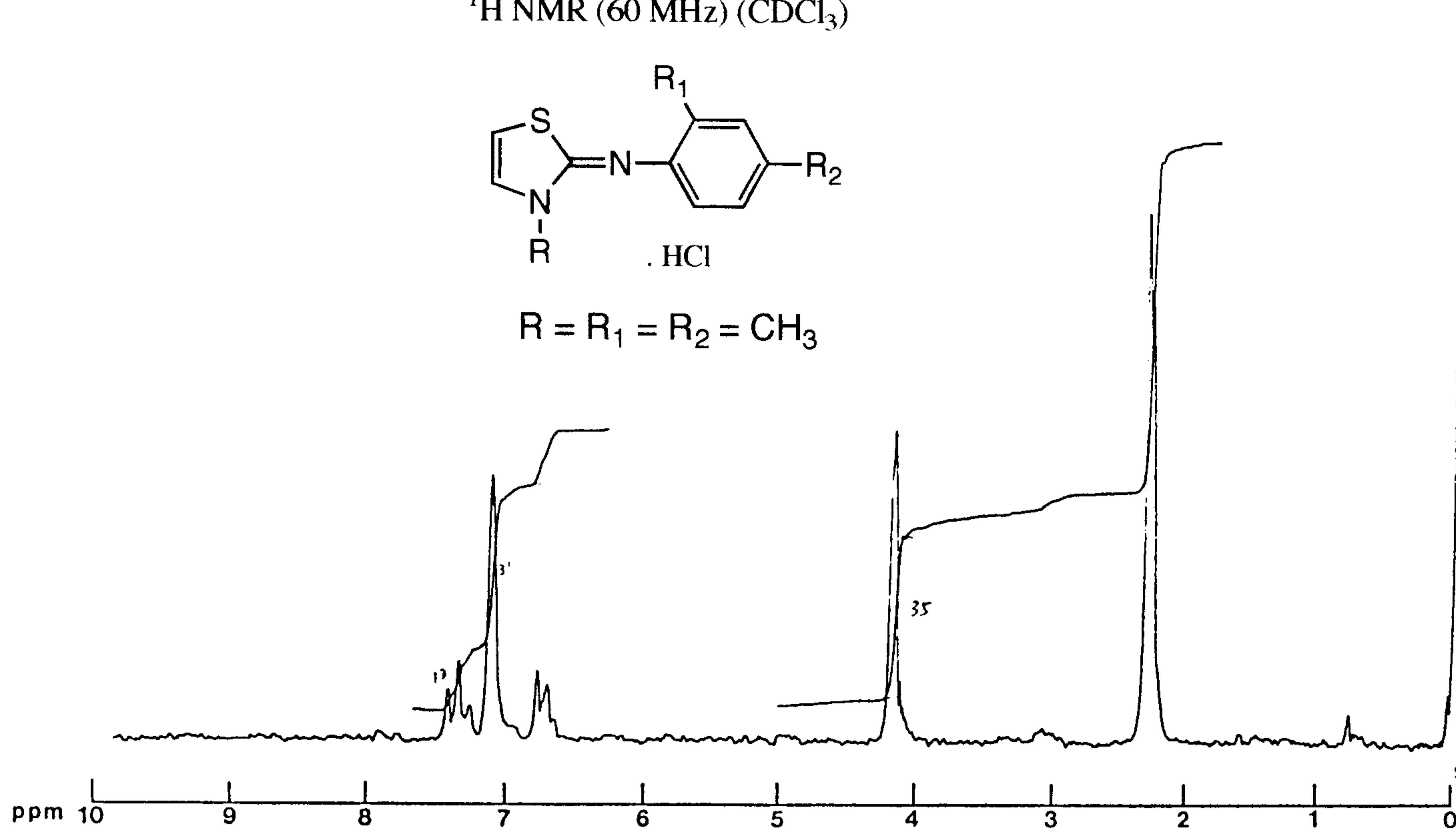
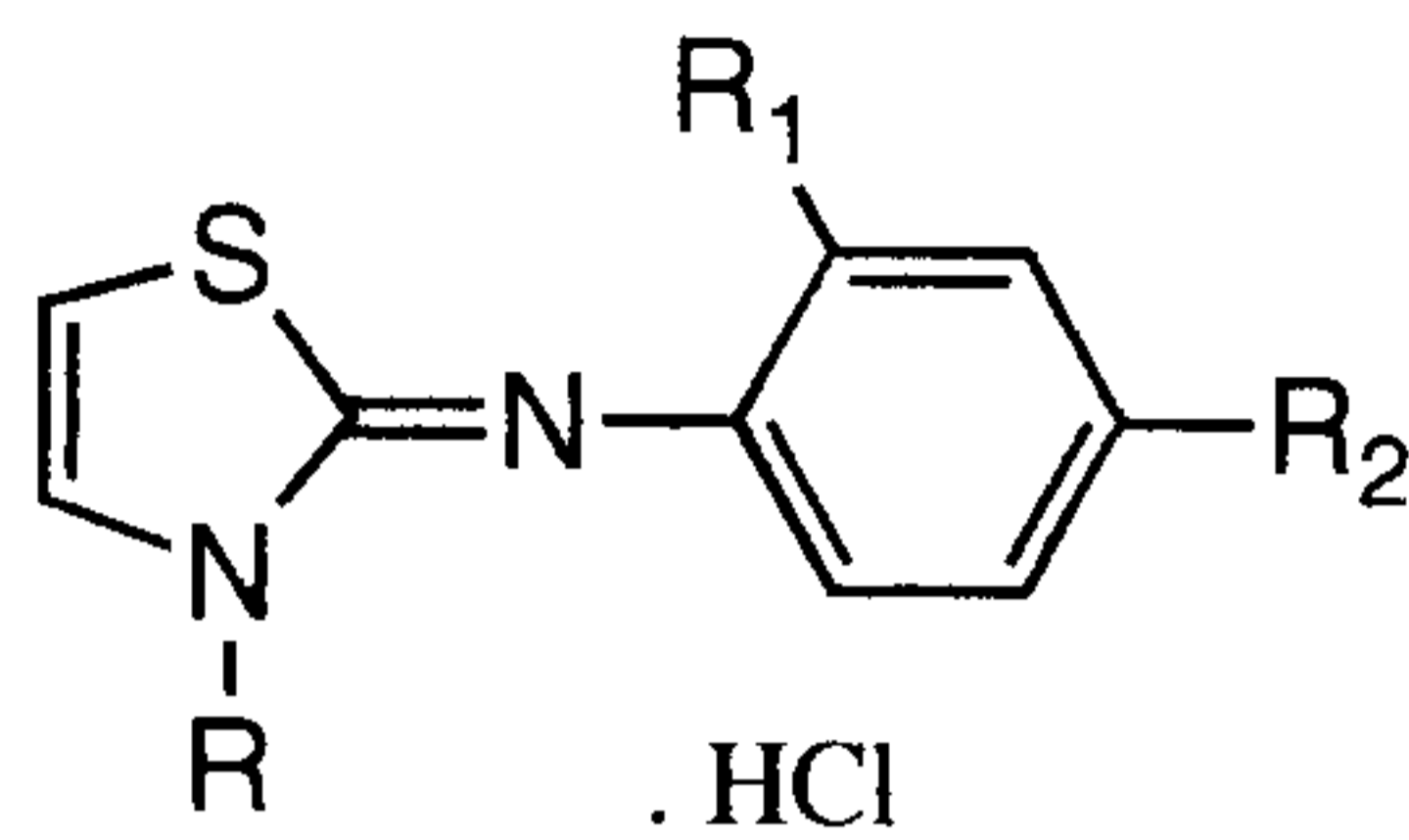
OBSERVE H1
FREQUENCY 300.150 MHz
SPECTRAL WIDTH 3226.8 Hz
ACQUISITION TIME 1.240 sec
RELAXATION DELAY 1.000 sec
PULSE WIDTH 23.0 usec
AMBIENT TEMPERATURE
NO. REPETITIONS 16
DOUBLE PRECISION ACQUISITION
DATA PROCESSING
LINE BR
FT SIZE
TOTAL ACQ

¹H NMR (300 MHz) (CDCl₃)

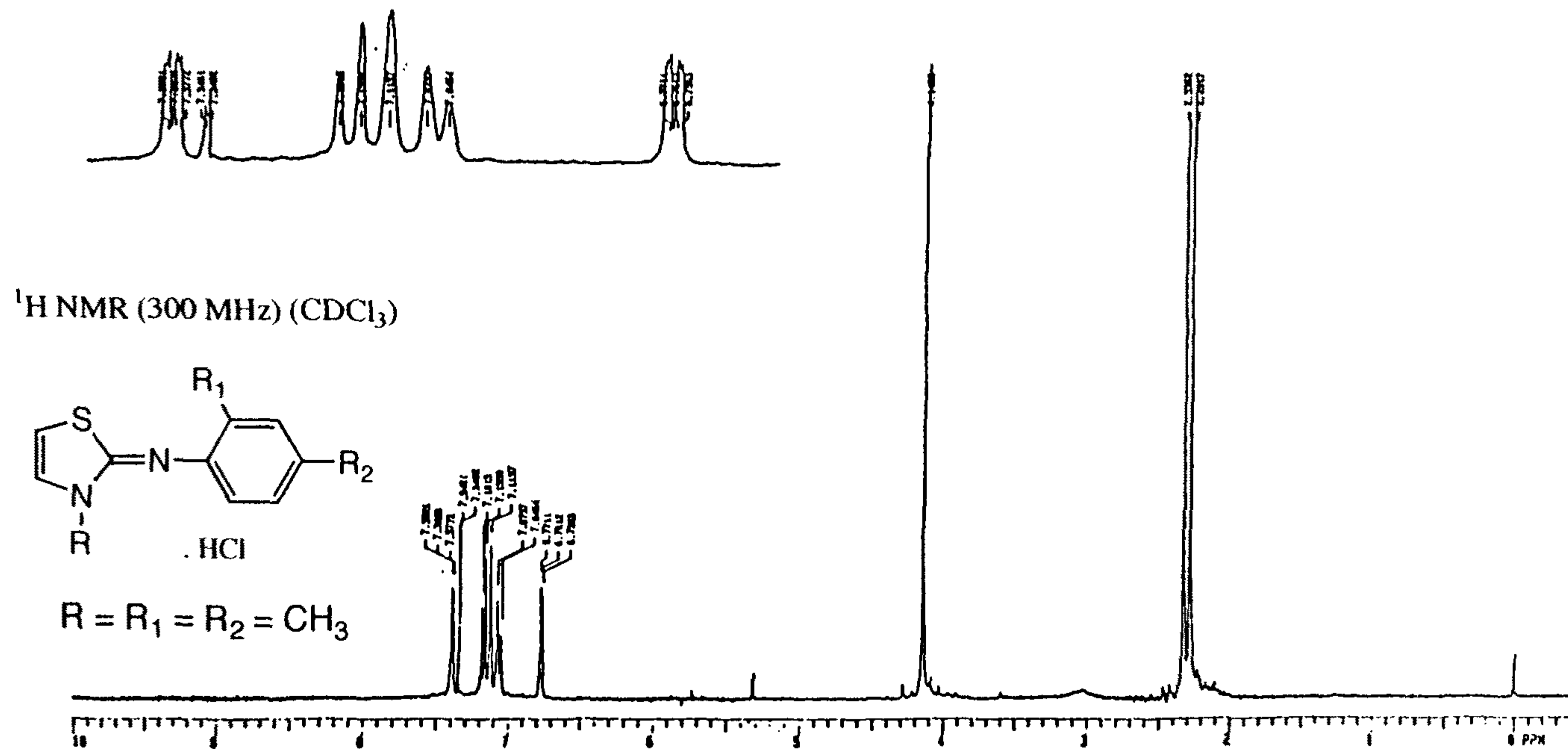




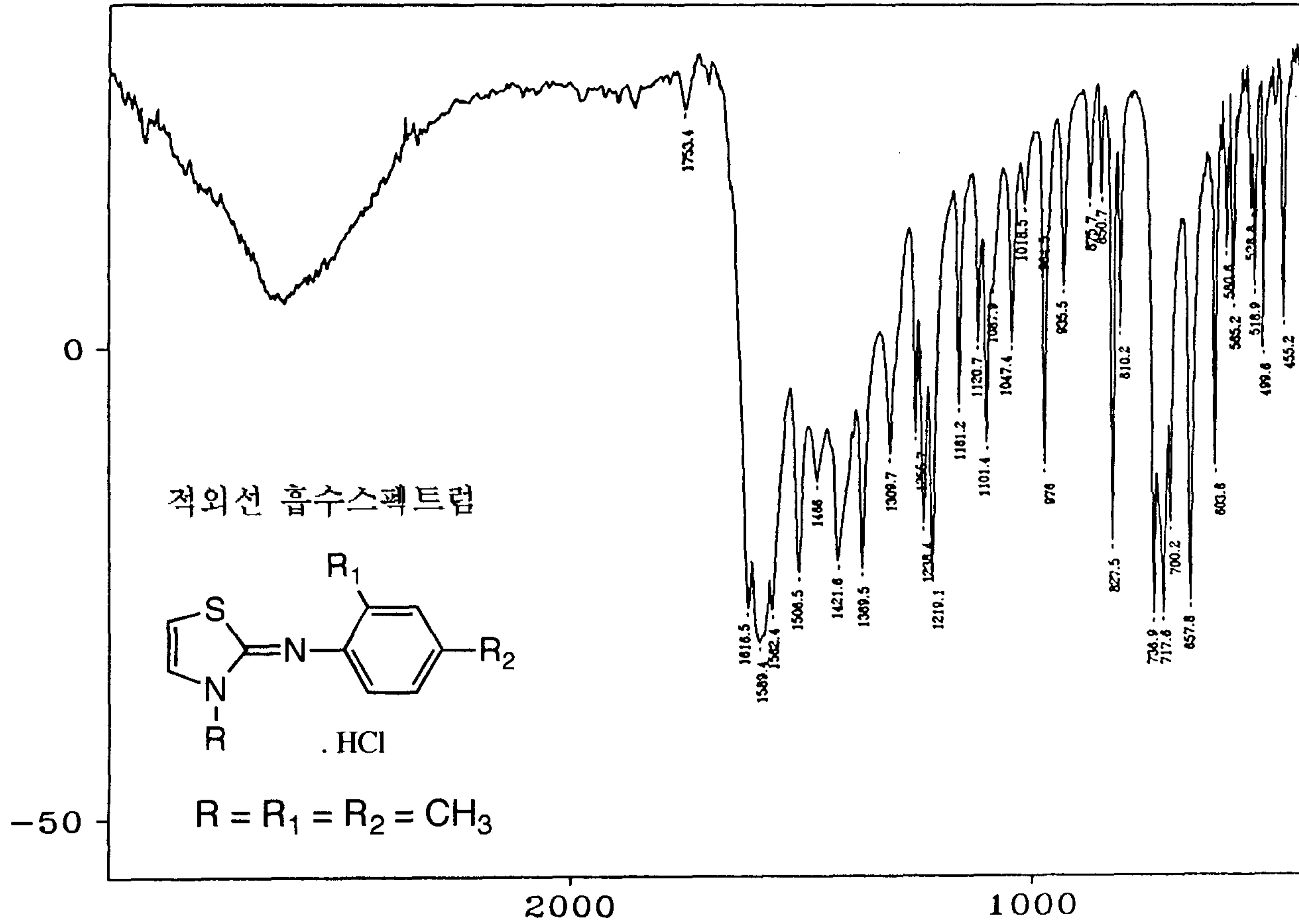
^1H NMR (60 MHz) (CDCl_3)



Cymiazole salt (60 MHz, ^1H NMR , CDCl_3)

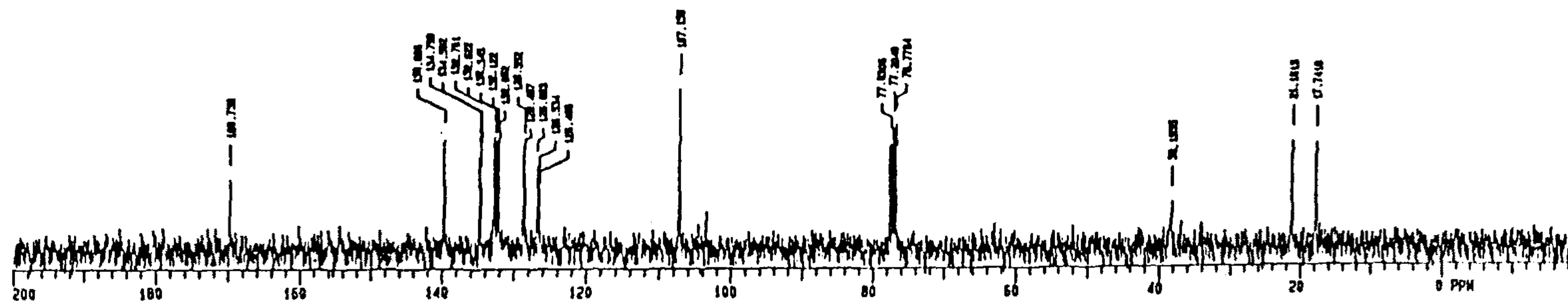
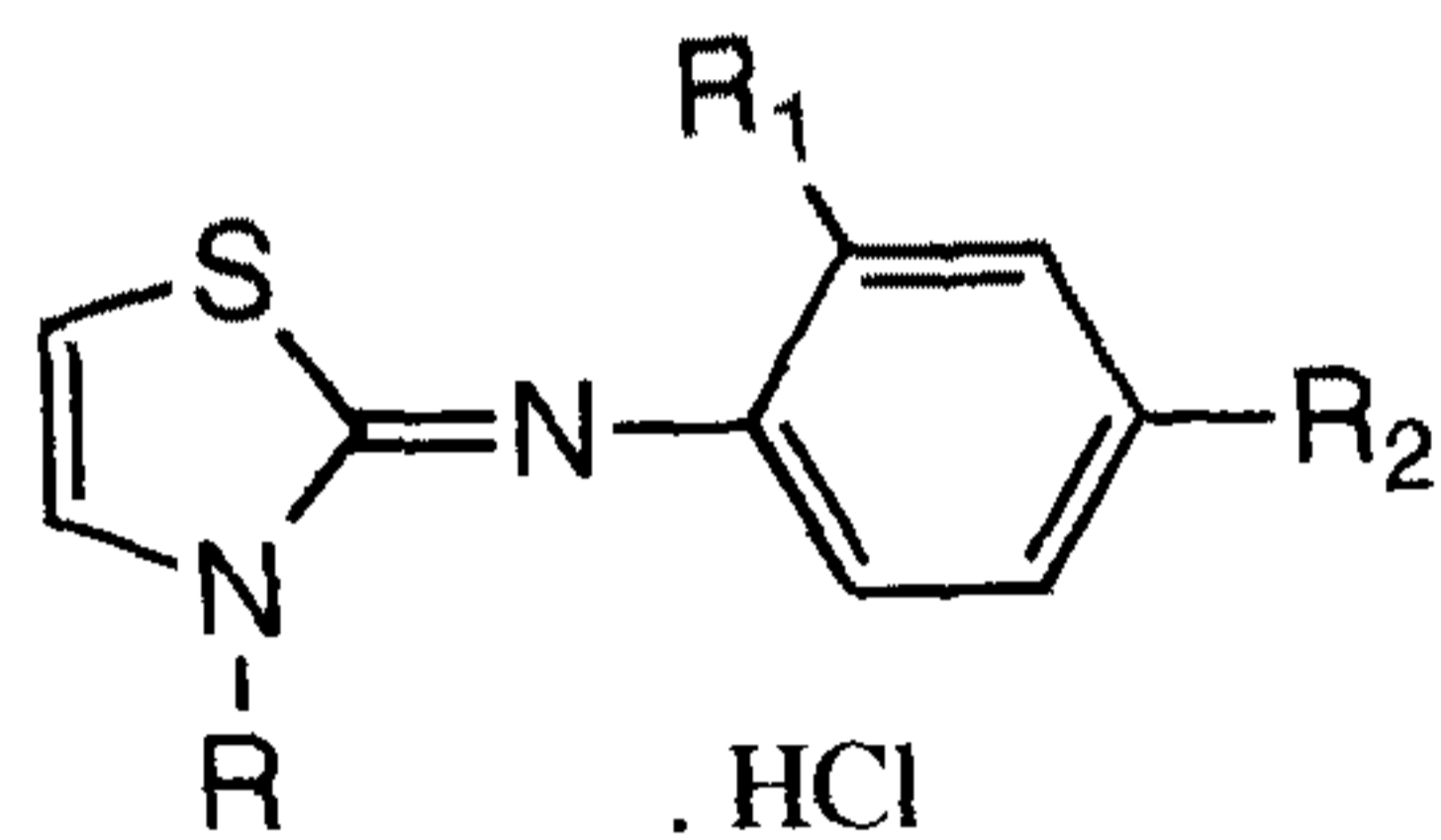


Cymiazole (300 MHz, ¹H NMR , CDCl₃)

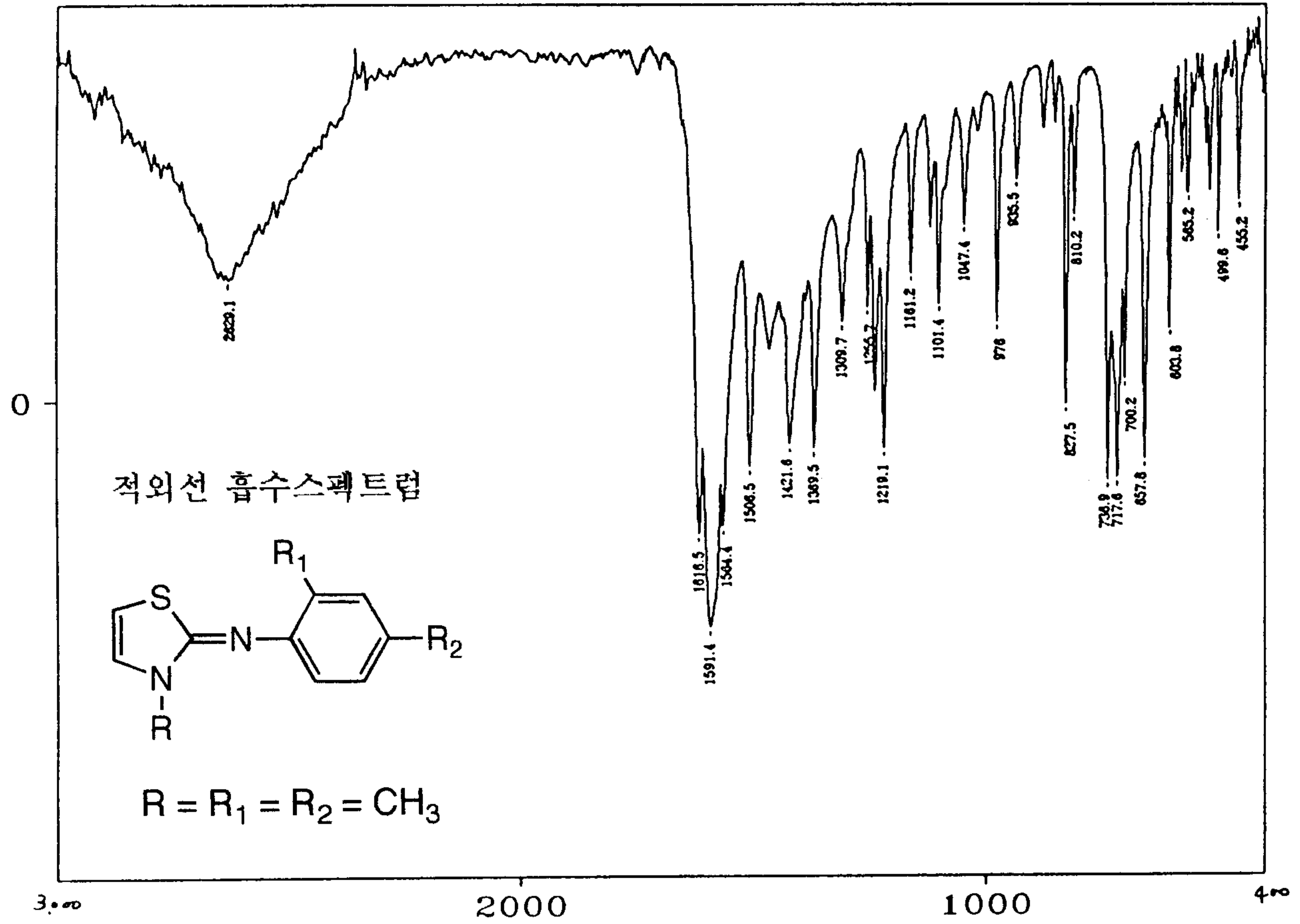


Cymiazole salt (FT-IR, KBr)

^{13}C NMR (78.5 MHz) (CDCl_3)

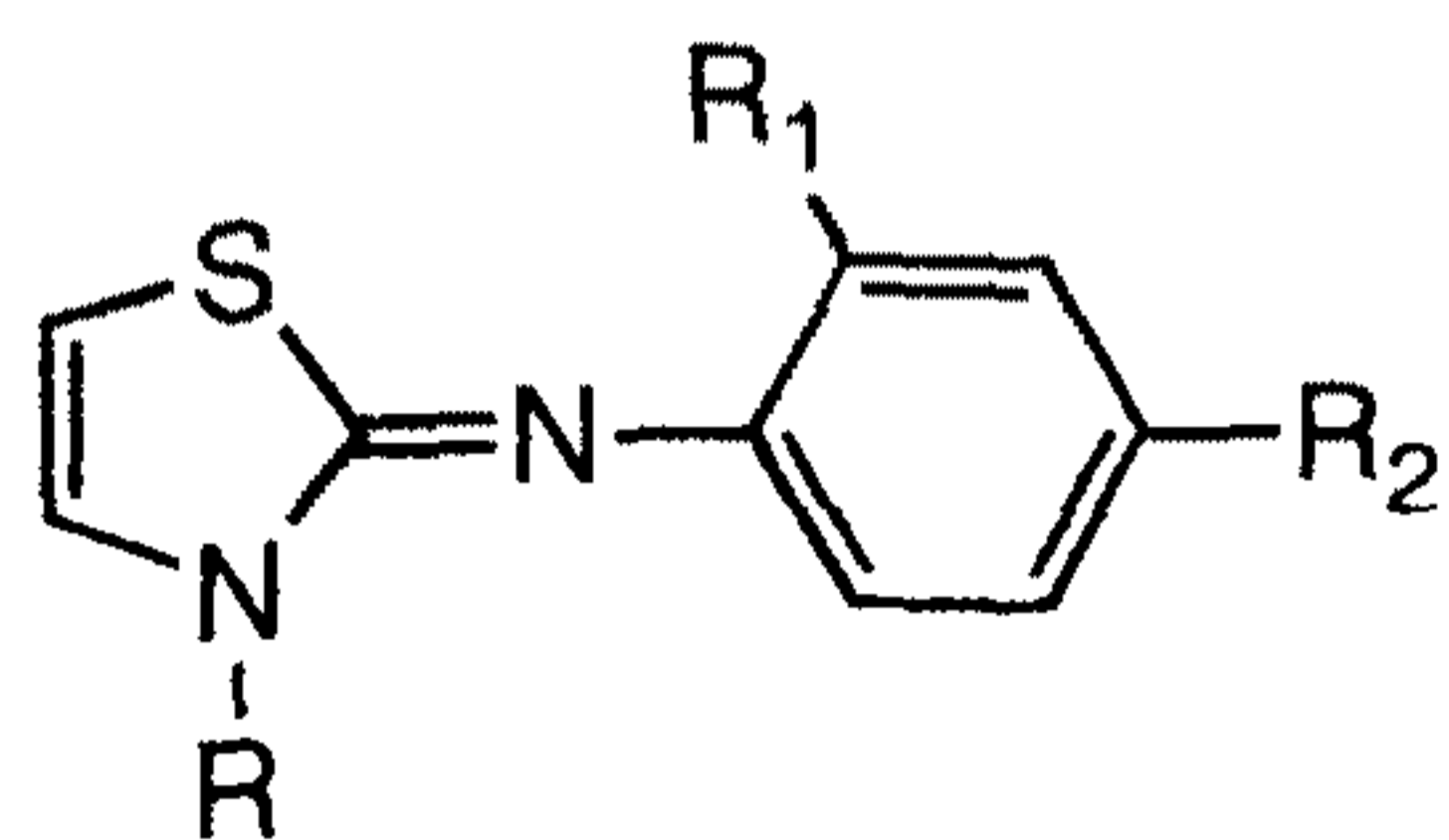


Cymiazole (300 MHz, ^{13}C NMR , CDCl_3)

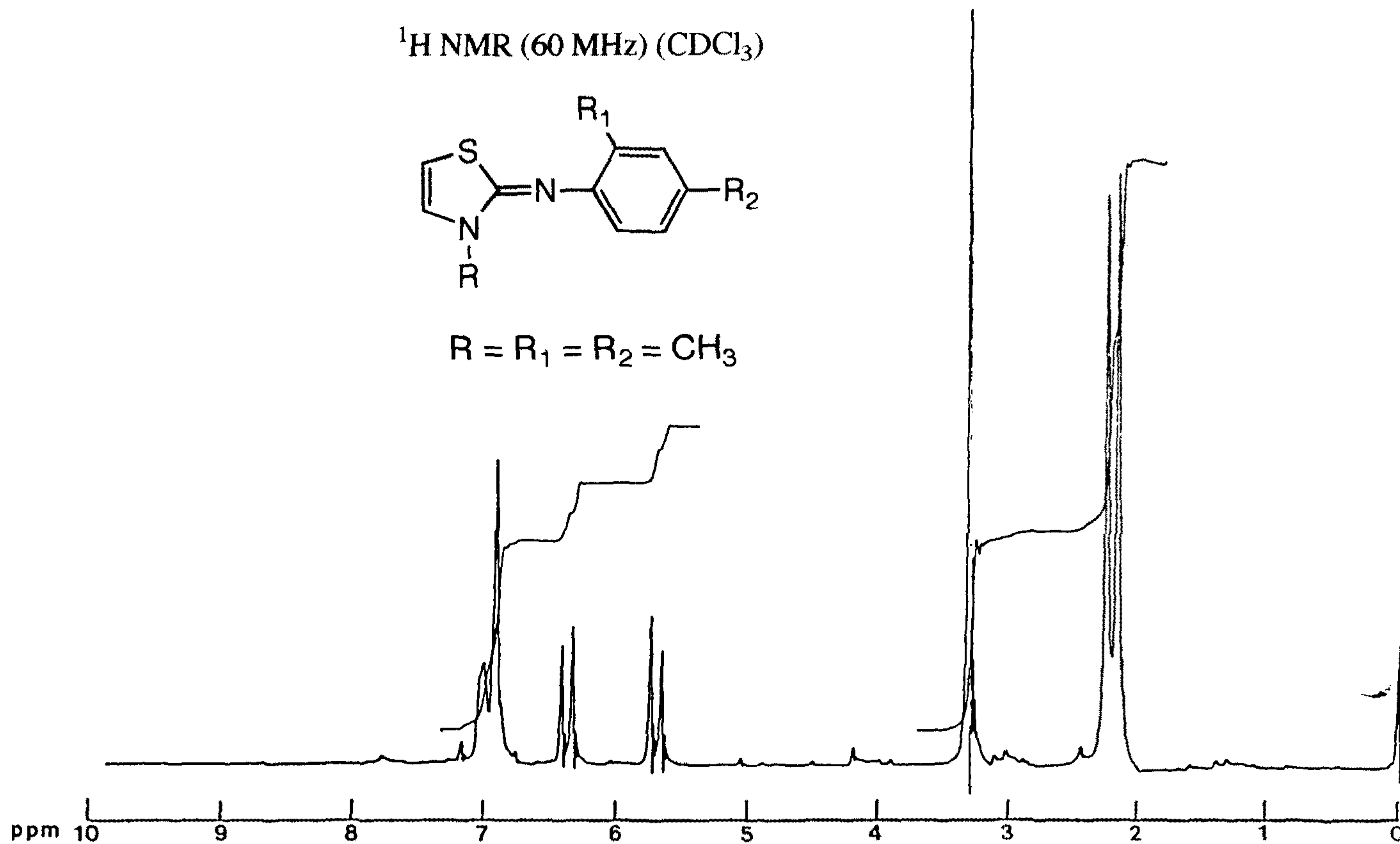


N-(2,4-dimethylphenylimino)-3-methyl-4-thiazoline (FT-IR, KBr)

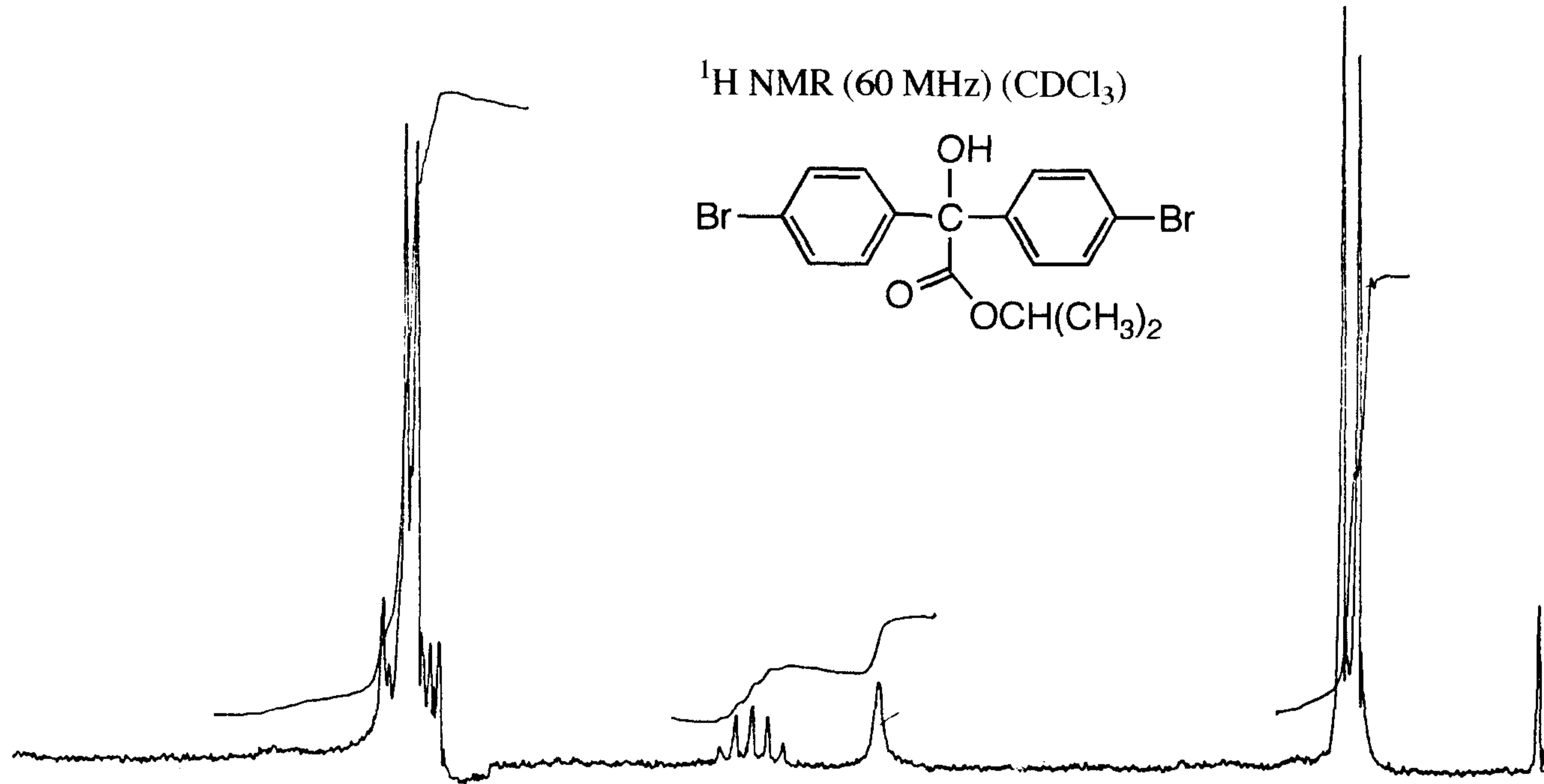
$^1\text{H NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3)

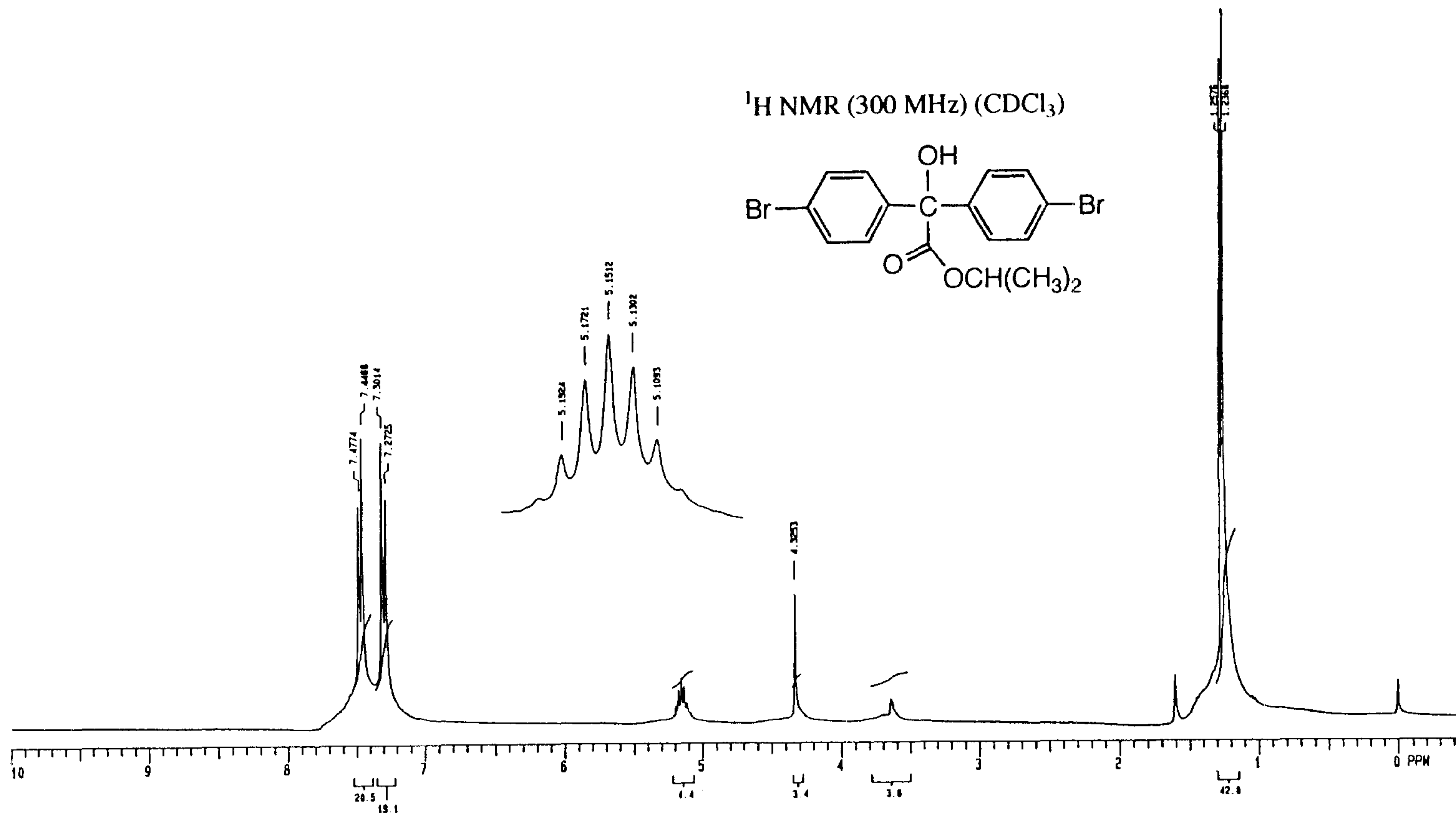


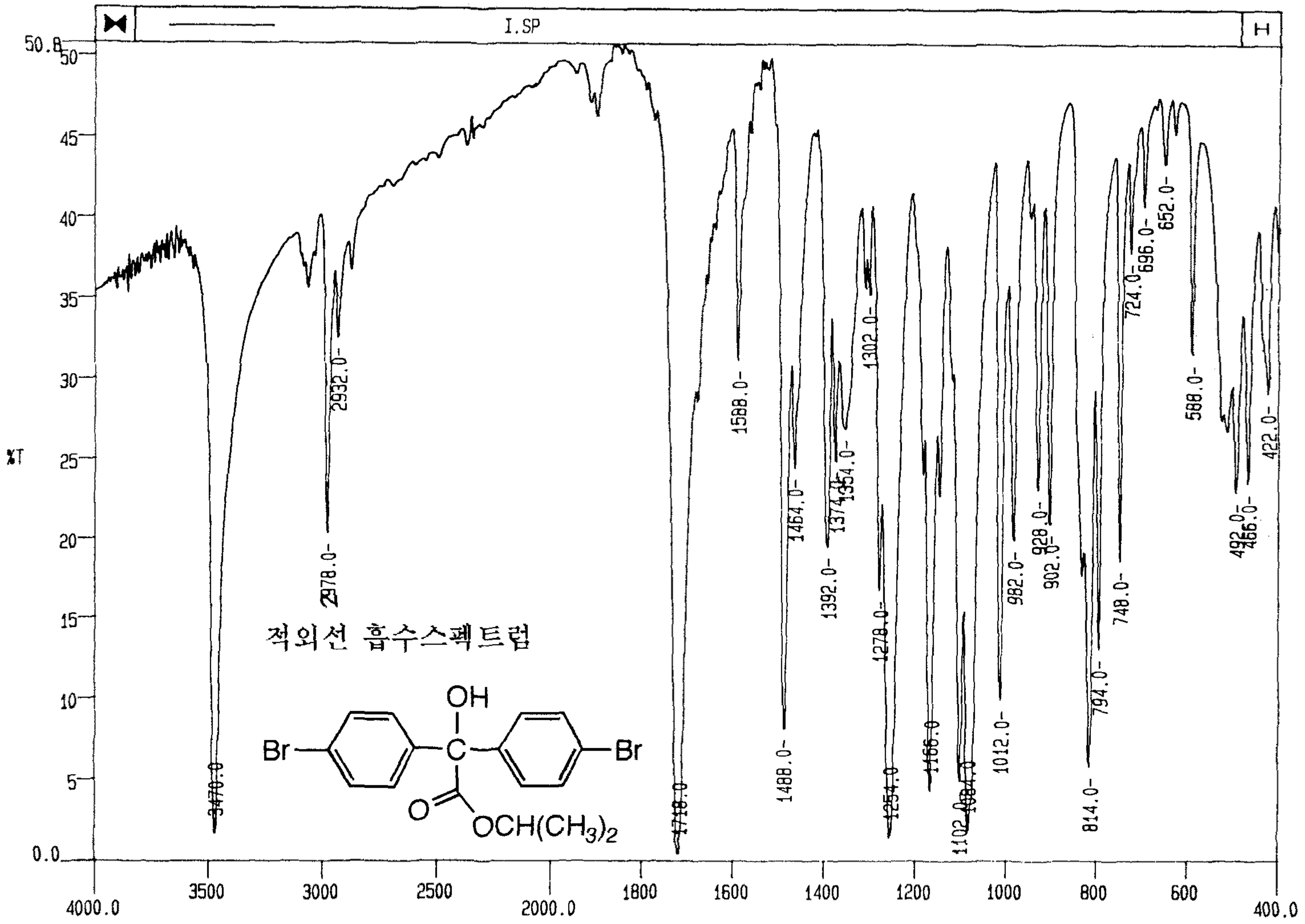
$R = R_1 = R_2 = \text{CH}_3$



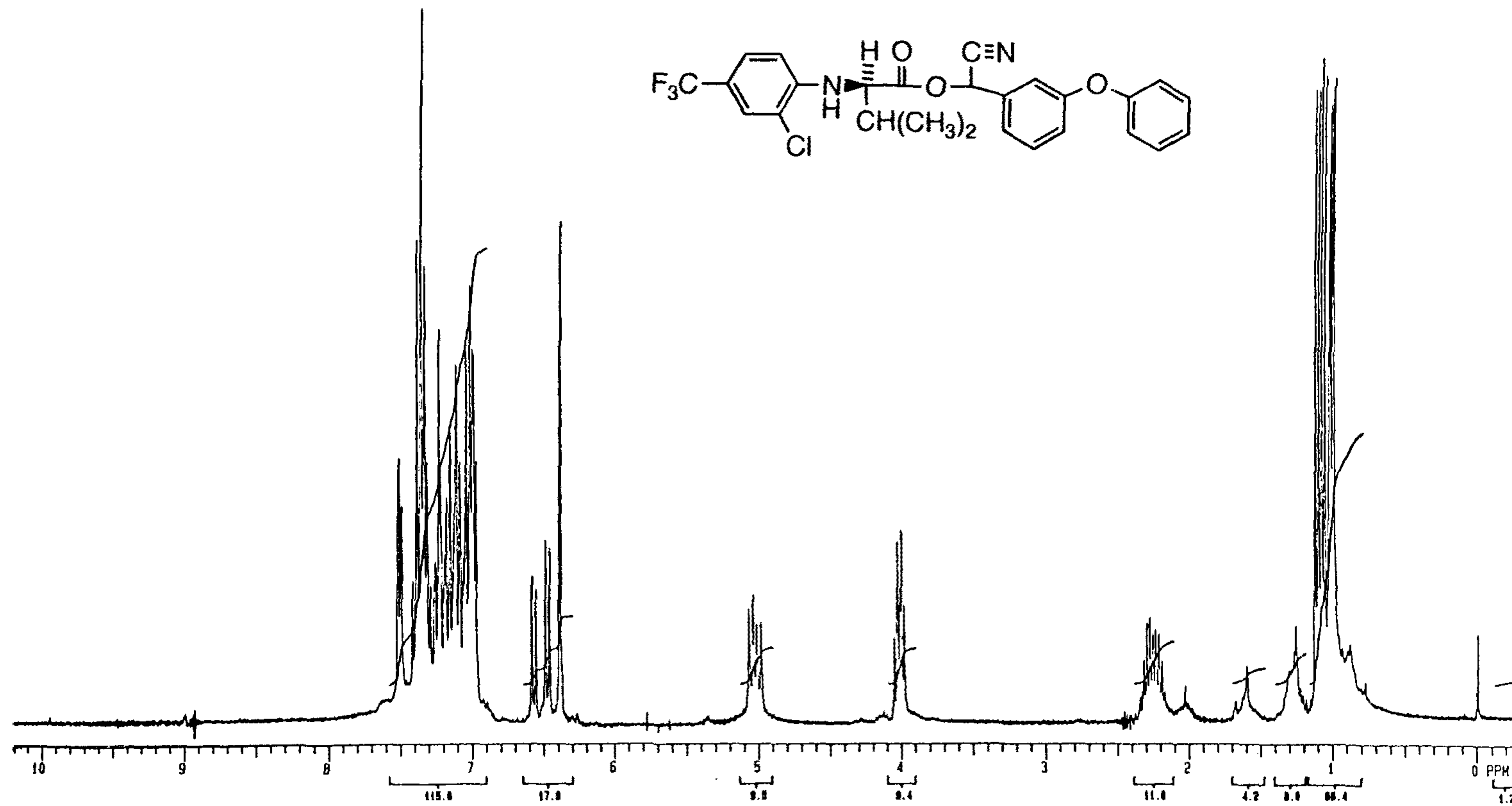
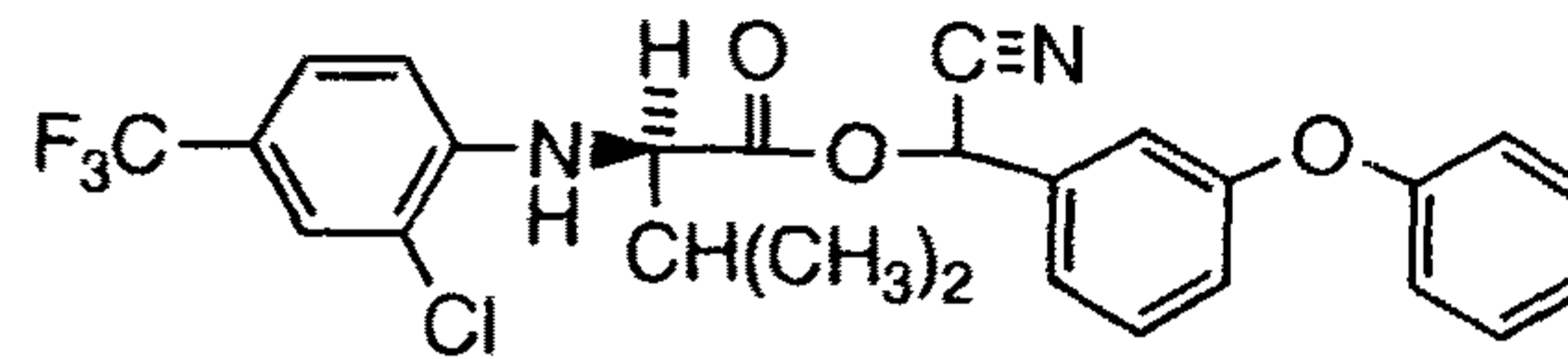
$\text{N-(2,4-dimethylphenyl-imino)-3-methyl-4-thiazoline}$ (60 MHz, $^1\text{H NMR}$, CDCl_3)



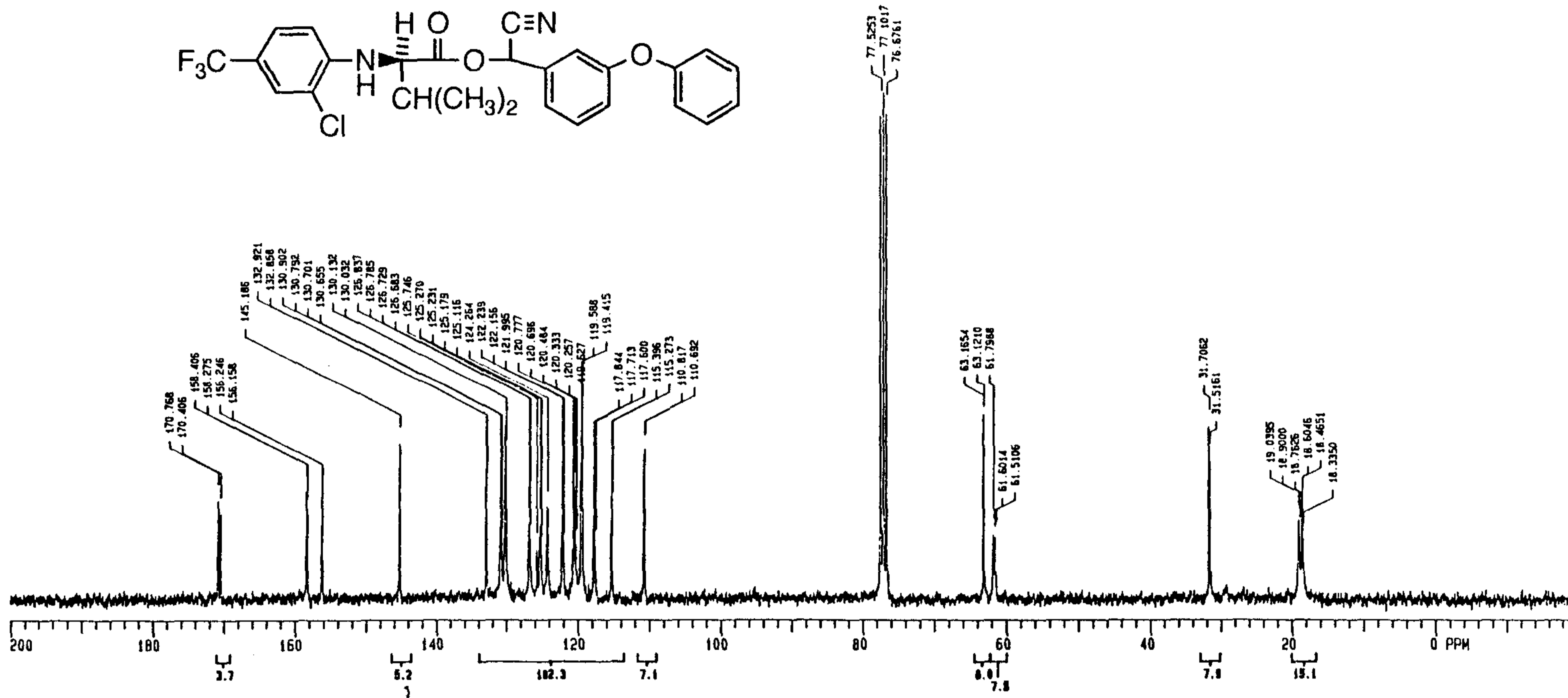
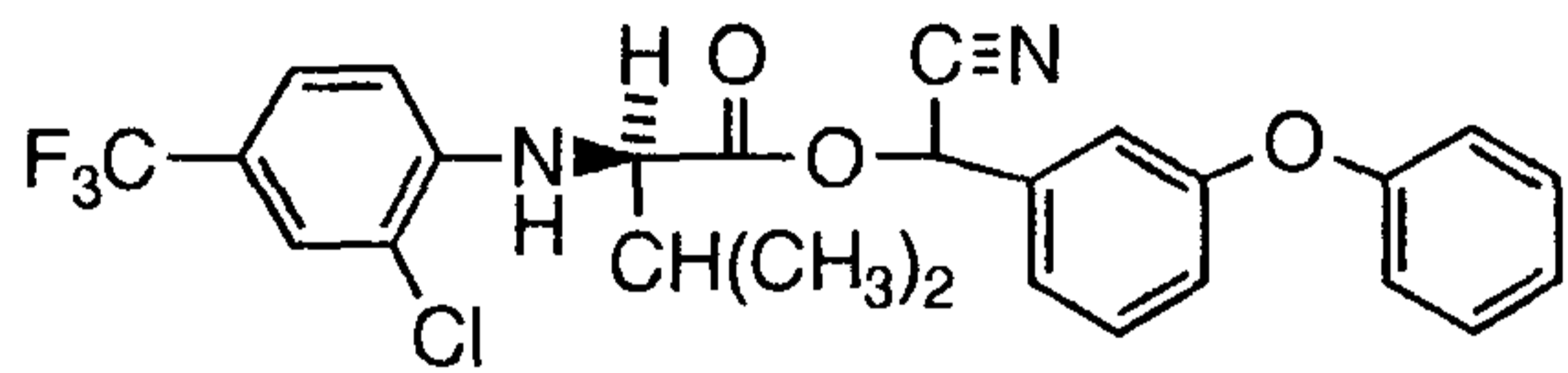


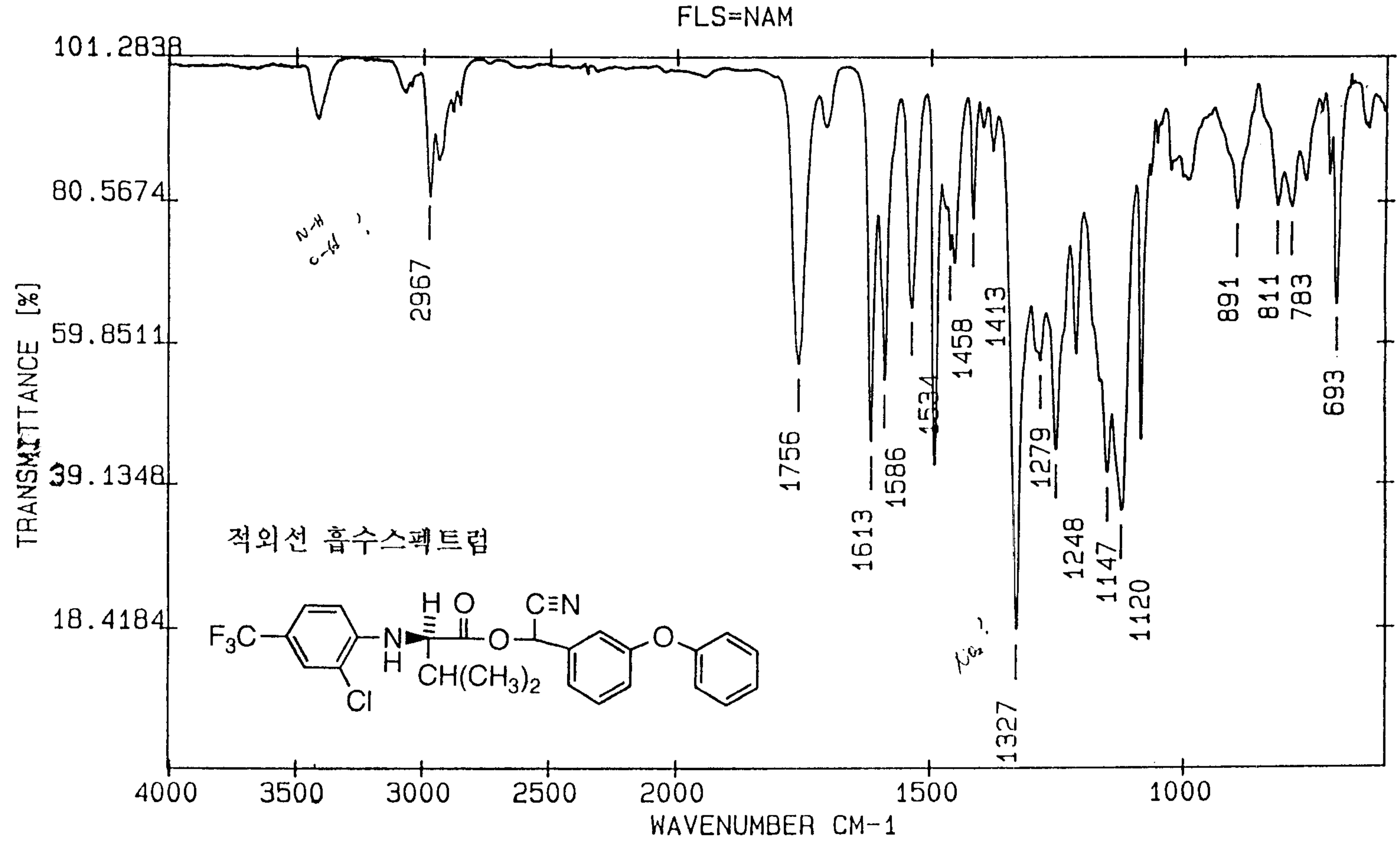


^1H NMR (300 MHz) (CDCl_3)



¹³C NMR (78.5 MHz) (CDCl₃)





첨부 (위탁연구보고서)

- 가. 꿀벌 응애 구제제 효과에 관한 연구
- 나. 양봉가의 의견 파악 조사 연구

여 백

시험결과 최종 보고서

시험제목 : 꿀벌 응애 구제제 효과에 관한 연구

시험기간 : 1995. 1. 4 - 1995. 9. 30

책임연구원 : 연구관 강승원

시험기관 : 농촌진흥청 수의과학연구소

한국 과학기술연구원 귀중

여 백

1. 시험제목 : 꿀벌 응애 구제제 효과에 관한 연구
2. 연구기간 : 1995. 1. 4 - 1995. 9. 30
3. 연구책임자 : 연구관 강승원
4. 시험목적 : 진드기 구제용 약제를 선별하여 국산화하고 그 시제품을 제조하며 국내의 사용에 편리하고 저렴하며 신속한 공급이 될 수 있도록 개발함에 있어서 한국 과학기술원으로 부터 위탁연구 의뢰된 구제제의 추천용량과 무처리군에 대하여 꿀벌 응애에 대한 방제시험과 꿀벌의 안정성 여부를 시험을 통해 조사하여 그 결과를 진드기 구제용 약제 개발에 이용하고자 한다.

5. 재료 및 방법

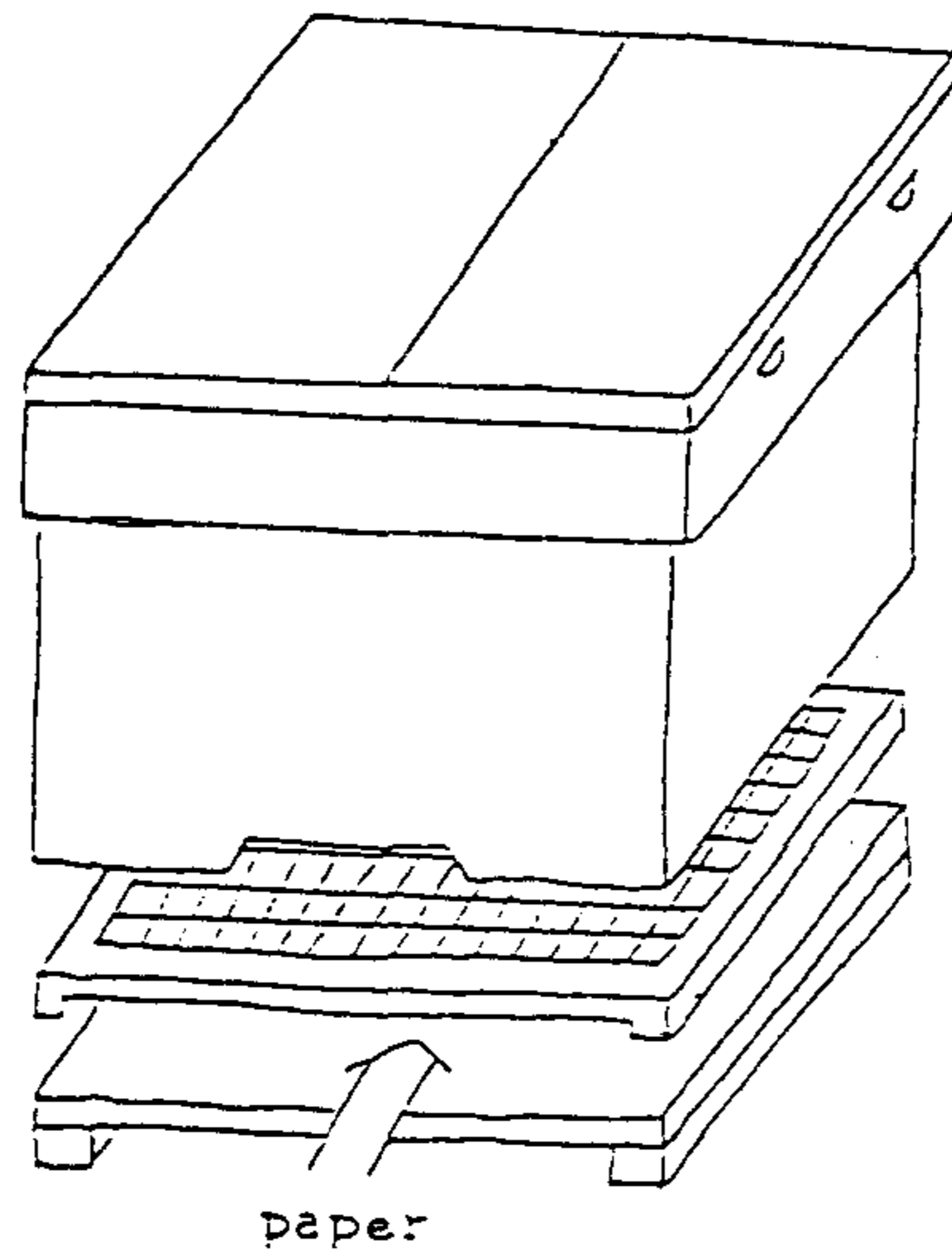
가. 꿀벌 응애에 대한 방제시험

한국 과학기술연구원 으로부터 위탁연구 의뢰된 5가지 구제제 (페리진액, Apitol, Folbex, 신등전, 만박)를 제조회사 추천농도에 의거하여 공시하였으며 경기도 안양시와 충남 온양지역에 위치한 시험양봉장의 이탈리아계 서양종 꿀벌 (*Apis mellifera*) 5매벌 통당 4,000마리를 대상으로 시험하였다. 시험조건은 야외 평균온도가 10-15℃하 이었으며 관행의 사양방법에 의해 사양하였다. 각 구제제에 따른 시험군 배치와 처리방법은 표 1과 같다.

<표 1. 약제별 시험군 배치와 투약방법>

약 제 명	추 천 용 량	투 약 방 법	시험군 배치
무처리 대조	-	-	3군
페리진액	50배 희석	7일간격 2회	3군
Apitol	250배 희석	사양액	3군
Folbex	1 strip	4일간격 4회(혼연)	3군
신 등 전	1 strip	4일간격 4회(혼연)	3군
만 박	1 strip	소비사이에 절어둠	3군

방제효과는 약제별 추천처리 방법에 따라 약제처리후 일정에 따라 떨어진 꿀벌 응애와 벌의 수가 계수되었으며 이 계수를 위하여 표준 소생 크기의 수거용 흰종이를 벌통밑에 깔고 그 위에는 2mm Mesh의 철망을 설치하였다 (그림 1). 수거된 꿀벌응애는 75% EtOH에 보관되어 실험실로 운반되어졌으며, 해부현미경하에서 계수되었다. 잔존 꿀벌응애의 수는 전 벌통의 벌을 Ether로 5분간 비닐포장내 마취시킨후, 마취된 벌을 75% Ethanol에 담아 흔들어 떨어뜨린 꿀벌응애의 수와 벌통에 남아있는 꿀벌응애의 수를 합하여 낙하한 꿀벌응애수 (18일간 조사)와 잔여 응애수를 조사하여 구제제의 꿀벌응애 구제제 방제율을 산출하였다.



<그림 1. 낙하한 꿀벌응애 수거 장치>

나. 꿀벌에 대한 안전성 시험

상기 5 약제를 공시하여 경기도 안양시에 위치한 시험양봉장의 이탈리아계 성양종 꿀벌을 대상으로 시험하였다. 꿀벌에 대한 안전성은 약제처리 후 죽은 일벌수를 소문앞에 설치한 dead bee 트랩을 이용하여 18일간 조사하였다. 또한 봉군내에서 여왕벌의 산란활동의 지속여부와 약제처리 후 꿀벌의 생리적 반응을 관찰하였다.

6. 시험결과

가. 꿀벌 응애에 대한 방제시험

공시된 꿀벌응애 구제제 5가지 약제에 대한 꿀벌응애 방제효과는 표 2와 같다. 페리진액 추천용량을 7일간격 2회 처리한 결과 응애사망을(구제율)이 3군 평균 90.8% 였으며, 페리진액의 약효는 사망수의 약 90% 이상이 투여후 24시간 이내에 사망하여 방제효력이 속효성임을 알 수 있었고 이런 특징은 Apitol을 제외한 4개 품목에서 공히 볼 수 있었다.

Apitol은 속효성은 아니지만 처리후 12일째 부터 응애의 낙하가 눈에 띄게 증가하여 18일째도 계속되었다. 평균 92.2%의 구제율을 보였으나 응애 사망율은 계속 늘어날 것으로 추정되어 구제율의 상승을 예상할 수 있었다.

Folbex는 4일 간격으로 4회 처리하였는데 처리시 마다 낙하응애의 수가 매회 고루 분산되어 있는 양상을 보여서 약효 및 응애내성을 고려해볼 수 있었으며 평균 구제율은 82.1% 이었다.

신등전은 4일 간격 4회 처리하였는데 처리시마다 낙하응애의 수가 매회 고루 분산되어 Folbex 처리와 같은 양상을 보였으며 평균 구제율은 74.3% 이었다.

판박은 소비사이에 거는 방법을 사용하여 투약하였으며 평균 구제율은 90.5% 이었다.

<표 2. 꿀벌응애 구제제 처리에 따른 꿀벌응애의 방제효과 비교>

구제제명	군	사 망 응 애 수							계	잔 여 응애수	방제율 (%)
		1일	3일	6일	9일	12일	15일	18일			
무 처리 대조군	1	8	7	7	9	6	16	11	64	1,936	3.2
	2	13	17	9	5	12	10	4	70	3,263	2.1
	3	12	13	18	8	7	3	2	63	1,402	4.3
	평균								65.7	2,200	3.2
페리진액	1	902	54	32	126	21	11	23	1,169	102	92.0
	2	824	62	32	246	23	4	16	1,207	116	91.2
	3	1,241	102	42	524	27	32	36	2,004	240	89.3
	평균								1,460	153	90.8
Apitol	1	13	16	22	31	213	381	440	1,116	76	93.6
	2	8	11	16	27	127	292	381	862	75	92.0
	3	15	13	20	25	196	417	582	1,268	122	91.2
	평균								1,082	.91	92.2
Folbex	1	272	50	168	37	192	47	140	906	199	81.2
	2	332	61	275	47	251	62	102	1,130	293	79.4
	3	541	21	227	50	281	86	72	1,278	231	84.7
	평균								1,104.7	241	82.1
신 등 전	1	229	31	154	21	203	41	228	907	199	82.0
	2	202	52	287	31	296	23	282	1,173	470	71.4
	3	231	14	183	22	310	28	196	984	428	69.7
	평균								1,021	365	74.3
만 박	1	262	182	123	102	131	80	61	941	89	91.4
	2	872	421	332	286	161	63	42	2,177	134	94.2
	3	629	562	473	366	174	52	30	2,286	369	86.1
	평균								1,801.3	197.4	90.5

투약후 낙하응애에 대한 경시적 변화는 그림 2와 같다.

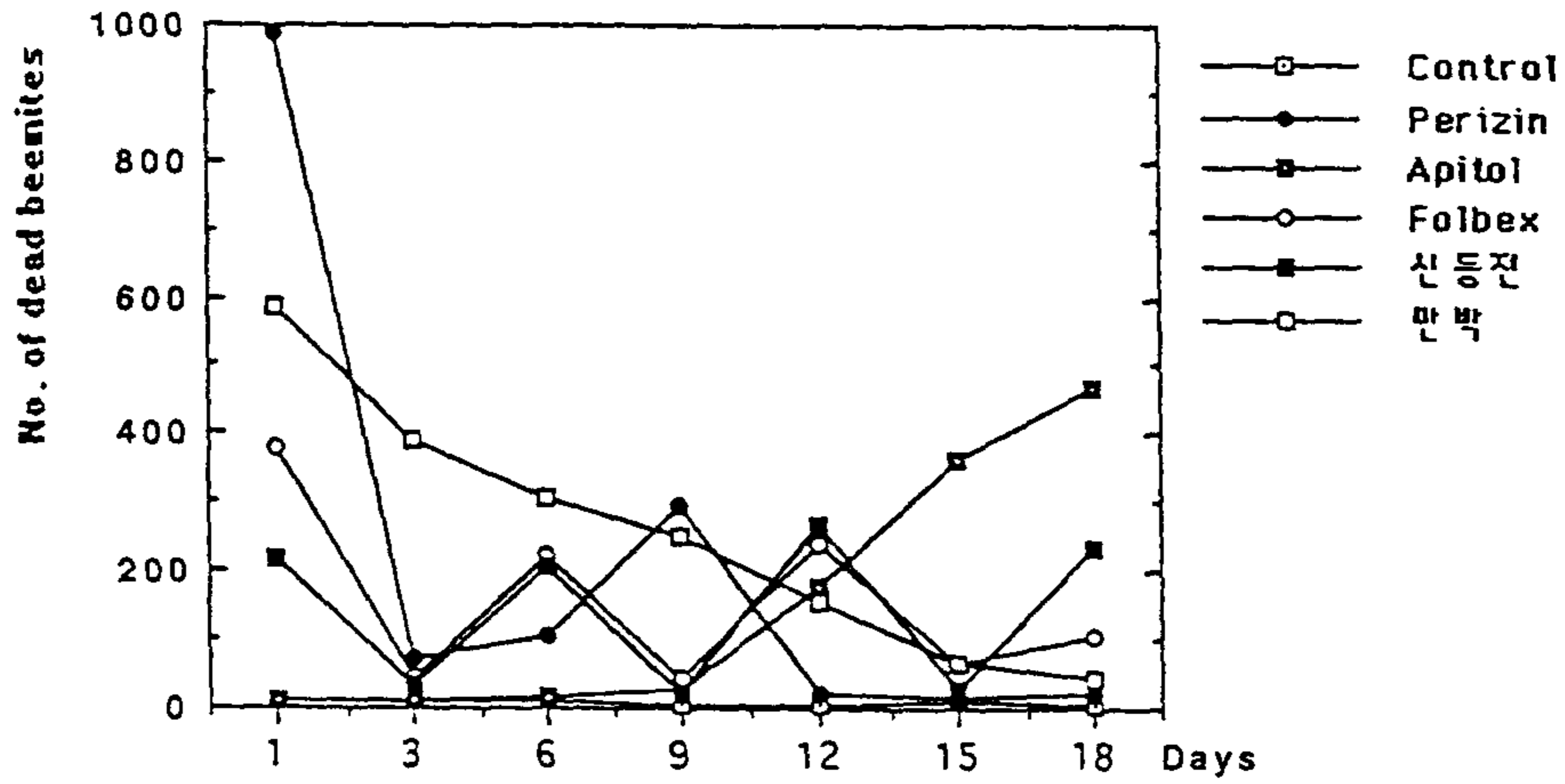


그림2. 약제별 낙하 꿀벌응애의 경시적 변화

나. 약제처리에 따른 꿀벌의 생리적 반응

약제처리에 따른 꿀벌들의 생리적인 반응을 표 3에서 나타내었다. 페리진액은 약액을 직접 소비에 뿌려주기 때문에 꿀벌이 점액성이 있는 약액에 묻어 약성분의 잔류와 물리적인 피해가 있는 것으로 사료되며 Folbex나 신등전 등은 투여시 연기로 인한 꿀벌들의 피해가 있었으나, 경미한 정도이므로 Perizin, Folbex, 신등전 공히 우려할만한 꿀벌의 피해는 없었다.

<표 3. 약제처리별 일벌과 여왕벌의 반응>

구제제명	일 벌 의 활 동	여왕벌의 산란활동
페리진액	○ 약액이 직접 꿀벌에 묻어서 소수의 피해가 있었음	정 상
Apitol	정 상	정 상
Folbex	1. 소문폐쇄와 연기로 인한 소동후 2. 소문개방시 정상회복	정 상
신 등 전	1. 연기로 인한 소동후 2. 정상회복	정 상
만 박	정 상	정 상

다. 꿀벌에 대한 안전성 시험

꿀벌에 대한 안전성을 조사하기 위해 약제처리후 18일 동안 죽은 일벌수를 계수하였다. Apitol과 만박은 18일 동안 15-19마리 정도의 꿀벌이 사망하였으나 페리진액은 매번 투여후 24시간내 20-30마리의 꿀벌이 사망하였으며, Folbex, 신등전은 매번 투여시 24시간내 10-25마리 정도의 꿀벌이 사망하였다. 그러나 이는 통당 전체 꿀벌의 약 1% 내외 이므로 꿀벌응애 구제제의 약해로 보기는 힘들다. 낙하꿀벌에 대한 경시적 추이를 그림 3에서 나타내었다.

<약제처리에 따른 사망꿀벌(알벌)수 조사>

처 리 구	사 망 일 벌 수 (마 리)								
	균	1일	3일	6일	9일	12일	15일	18일	계
무처리 대조구	1	0	1	4	5	0	0	2	12
	2	2	1	2	1	3	2	0	11
	3	1	3	0	2	0	2	1	9
									10.6
페리진액	1	25	10	3	20	3	3	2	66
	2	31	13	1	24	0	0	3	44
	3	20	10	8	21	1	1	0	61
									57
Apitol	1	0	2	7	0	3	0	5	17
	2	1	0	6	2	2	0	3	14
	3	2	0	5	2	2	3	0	14
									15
Folbex	1	14	7	13	5	4	1	2	46
	2	25	0	16	4	3	2	0	50
	3	24	2	13	5	4	1	0	49
									48.3
신 등 전	1	16	0	12	3	10	3	13	54
	2	10	1	17	3	12	0	10	53
	3	12	1	16	6	12	3	10	60
									55.7
만 박	1	0	4	1	3	2	5	3	19
	2	4	5	5	1	3	2	0	20
	3	5	7	3	0	2	0	1	18
									19

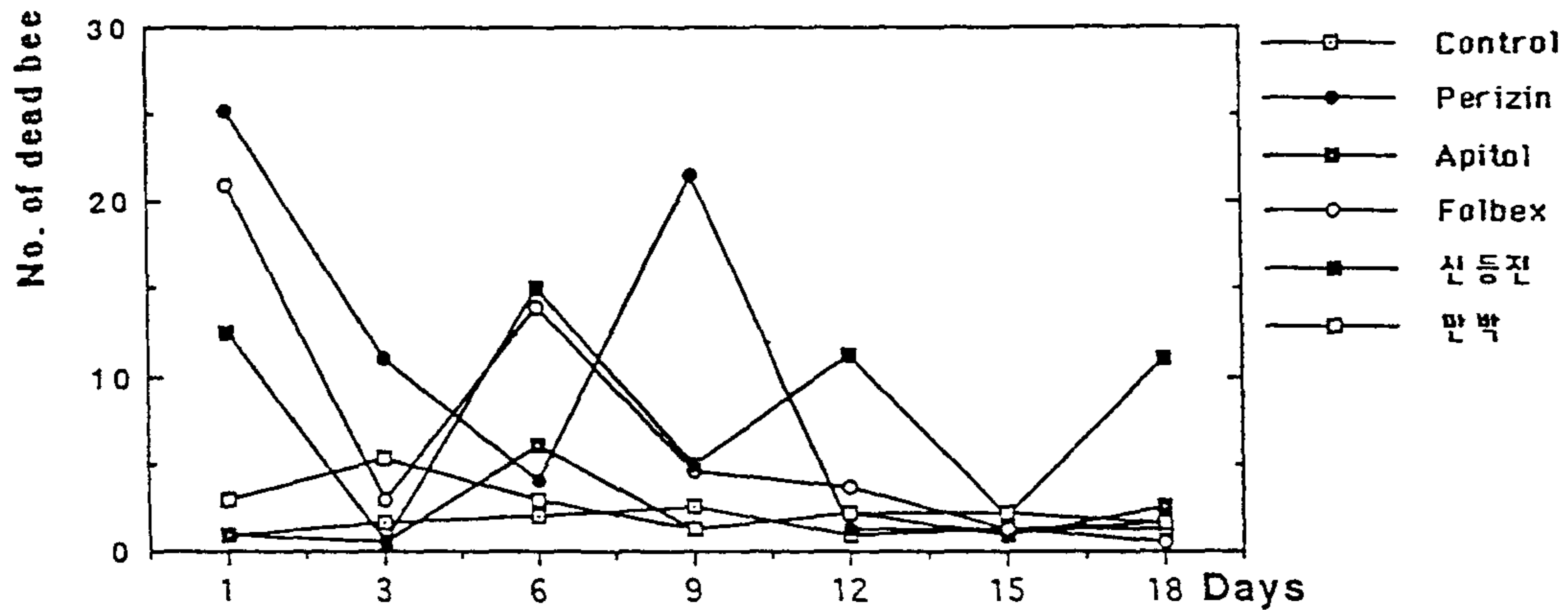


그림3. 약제별 낙하 꿀벌의 경시적 변화

7. 결 론

- 가. 약제별 꿀벌응애 평균 방제율은 페리진액 90.8%, Apitol 92.2%, Folbex 82.1%, 신등전 74.3%, 만박 90.5%로 나타났으며 그중 Apitol이 타 제품에 비해 가장 높은 방제율을 나타내었다.
- 나. 약제처리에 따른 꿀벌의 행동반응은 훈연지의 경우는 소문폐쇄와 연기로 인하여 잠시동안 일벌의 소동이 관찰되었으나 이후 정상으로 회복되었고, 약액 직접투여 방법은 약액의 정도에 의한 물리적 피해가 관찰되었으며, Apitol, 만박 등은 봉군활동에 아무런 영향을 주지 않음이 관찰되었다.
- 다. 약제처리에 의한 일벌의 사망수는 약제마다 다양하여 페리진액 57마리, Apitol 15마리, Folbex 48.3마리, 신등전 55.7마리, 만박 19마리로 나타났으나, 약제간의 차이는 인정되었으나 꿀벌응애 구제제의 일반적 특성으로 볼때 꿀벌에 대한 안전성은 있는 것으로 판단되었다.

*참고사항

“만박”은 무허가 제품으로 약사법 위반에 의한 제제를 받아야할 제품으로 시판되어서는 않될 것으로 판단됩니다.

여 백

위탁 연구 과제

양봉가의 의견 파악 조사 연구

일진실업

연구책임자 : 김진동

연구자 : 최홍근

여 백

요 약 문

1. 제 목

양봉가의 의견 파악 조사 연구

2. 연구 목적 및 중요성

최근 꿀벌가시응에 발생경보는 농촌진흥청에서 수시로 내려지고 있다. 꿀벌의 활동을 시작하는 4월부터 11월까지 계속 번식, 발생하여 급속히 전파된다. 겨울동안의 월동상황 발생경로 생리적현상 등이 일부 연구, 조사되고 있는바 지속적인 관찰과 연구는 있어야 한다.

이들 질병의 급속한 전파 원인은 이동양봉하기 때문이고 또한 수입벌이 확실한 검역없이 통관, 유통되기 때문이다.

양봉은 세계적으로 이뤄지고 있으며, 미국, 캐나다, 뉴질랜드, 호주, 남미, 독일 폴란드등 유럽, 월남, 일본, 중국 등 아시아에서 널리 퍼져있고 꿀벌의 질병도 다양하며 특히 아시아지역에서 높은 발병율과 내성율을 가진 해충이 꿀벌가시응에 이다.

가시응에는 우리나라 양봉업계의 가장 큰 해적이다. 이와 퇴치를 위한 국내에 유통되고 있는 진드기 구제약제의 대부분을 수입에 의존하고 있다. 벌꿀의 수입개방 시기가 목전에 앞섬에도 불구하고, 꿀벌의 구분별한 수입으로 인해 꿀벌의 해충 수입이 우려되며 이 시점에서 학계, 관계, 산업계 와 협력되는 본 연구는 매우 바람직한 조치로 높이 평가된다.

이런 수탁연구에서는 대부분 외국에 의존하고 있는 양봉약제들 대처하기 위해 일하는 약제 개발 연구팀에게 현실감 있는 국내 양봉의 문제점을 제공하고자 하여 양봉산업의 실질적인 문제점을 알아 내고자 하는 것이 목적이다.

3. 연구 내용 및 범위

국내에서 우리나라 실정에 맞는 약제가 일부 개발되고 있는 것은 고무적인 일이나, 원제의 수입과 제제상의 어려움 또한 여전한것으로 사료된다. 또한 실질적인 응애(꿀벌응애, 가시응애)피해 상황도 그 정도 파악이 과학적이지 못 한것으로 생각된다.

따라서 신약 개발 연구팀에게 국내 양봉가가 사용하는 약의 사용 실태와 효과를 정확히 파악 해 주고자 하며, 이를 약제별, 시기별, 지역별, 또는 양봉가 특성별로 나눠서 조사해 보고자 한다.

1. 서 론

최근 양봉산업에서의 큰 문제점 중의 하나는 주로 수입된 꿀벌에서 감염된 가시응애로 말미암아 조금만 방심하거나 약제처리시기를 놓치는 경우에는 봉군전체에 감염되어 전멸 할 수있다.

그러나 국내양봉산업의 실정으로 꿀벌수입은 필요하나 앞에서 지적한바 와 같이수입된 꿀벌(중국산)수입으로 국내 꿀벌에 감염된 가시응애로 말미암아 그 피해는 날로 심각 해지고 있다.

진드기 가시응애 구제를 위한 여러가지 약제가 판매되고 있으나, 특히 외국에서 수입판매 되고있는 약제는 꿀벌에 대해서 안전하고 효과면 에서는 좋으나 그 가격이 매우 고가인 관계로 양봉농가에서는 기피하는 현상이다.

현재 국내양봉가가 사용하고 있는 약제는 혼연제, 분무제, 혼중제 사양액에 혼합해서 급이하는 약제등이 있으나, 안전성, 효과도 일정하지 않고 사용방법이 과학적이지 못하다.

꿀벌의 활동 및 생활형태는 온도, 습도에 따라서 아주 민감하여 지역이나 기후조건, 계절에 따라서 적절한 약제의 선택 및 약제처리조건이 다를 수 있다.

본 연구에서는 여러지방에 걸쳐 사양관리 되고있는 양봉가를 직접 접촉하여 국내 에서 개발된 약제 외국에서 수입시판 되는 약제의 시료를 표본으로 하여 사용상의 문제점 및 기타 양봉가의 의견을 직접 청취하여 진드기 구제약제의 선발 및 약제개발 방향에 기여 하고자 한다.

끝벌 응애류 방제약제

품 명	주 성 분	생산국	동물약품 등록	비 고
		생산지		
폴백스	Bromoropylate	스위스. 시바가이기	0	
아피롤	Cymiazole	스위스. 시바가이기	0	
페리진	Coumafos	한 국. 바이엘	0	
아피스탄	Fluvalinate	미 국. 조 콘	0	
신등전	Tetradifon	한 국. 성원화학	0	
피 루	Fluvalinate	한 국. 한동대성중앙	0	
만 박	Fluvalinate	중 국. -	미등록	
다카르	미 포 시	한 국. -	미등록	
마브릭	Fluvalinate	일 본. -	미등록	농약원제
마이캣트	Amitriz	한 국. -	미등록	농약원제

꿀벌응애방제약제장, 단점

구분	약제명	장 점	단 점
허가제품	폴텍스	응애구제 탁월한 효과와 꿀벌, 유충, 유봉에 대해서 안전함.	혼연처리가 불편함. 1회처리로 완벽한 구제가 불가능하며, 3-4회 처리로 구제가 가능함.
	아피틀	사양액과 약제를 혼합해서 급이하는 제제로서 응애구제 효과가 탁월하며 꿀벌, 유충, 유봉에도 안전함.	1회 처리로서 구제가 가능하나 약제처리, 비용이 많이 든다.
	페리진	응애구제시 2회 간헐한 투여로 구제가 가능	기후 변화가 심한계절, 시기에는 약제 피해 우려.
	아피스탄	간편하게 처리를 할 수 있으며 약효과 탁월함.	약제처리 비용이 많이 든다. 투약기간 이상 소상내부에 방치시 응애에 대한 내성이 우려됨.
	신등전	혼연처리 제제로서 저렴한 비용으로 처리 가능함.	혼연처리시 불편 꿀벌유봉에 안전하지 못함. 5-6회 연속처리로 구제가 가능함.
	피루	처리가 간편하며, 응애구제에 효과가 있다.	처리후 유효성분이 소상내부에 떨어지거나 날리며 병산물 오염과 방치시 내성이 우려됨.
두허가밀조제품	만박	저렴한 가격으로 처리가 간편하며 응애구제에 효과가 있다.	소상내부에 방치시 내성이 우려됨.
	다카르	저렴한 비용으로 처리가능.	꿀벌, 유충, 유봉에 안전하지 못함. 처리 방법이 불편하며, 5-6회 연속처리로 구제 가능함.
약원제	다브리	저렴한 가격으로 많은 근수처리 가능.	양봉가가 직접제조하여 쓰는 형태이므로 수질오염, 농약중독 이르기 수 있으며, 소상내부 방치시 내성이 우려됨.
	마이캣트	저렴한 가격으로 많은 근수처리 가능.	소비마다 분무하는 형태로 쓰여지고 있으며 병산물 오염이 우려됨.

국내 양봉가들이 요망하는 약제 형태

1. 꿀벌응애, 가시응애 구제에 효과가 뛰어난 약제
2. 꿀벌 및 유충, 유봉에 안전한 약제.
3. 봉산들 및 부산물에 잔류되지 않는 약제.
4. 사용이 간편하고, 노동력이 적게 드는 약제.
5. 약제 사용시 응애에 대한 내성을 최소화한 약제.
6. 오, 남용의 위험을 최소화한 약제.
7. 약효가 지속성 약제.
8. 응애에 대한 내성문제로 계절별 성분이 다른 약제

현장애로 사항

우리나라 양봉업의 현실과 문제점

우리나라 양봉업이 80년대만 하더라도 사양관리 하는데는 별 어려움이 없었다. 각 양봉장마다 100군 이상 사양관리 하는 봉장이면, 기사1명 과 보조 기사1명 두고 양봉업을 하는 때였으니, 봉장을 이동하고 채밀 하는데 이웃 봉장의 양봉인 몇 명만 품앗이하면 해결 할 수 있었다.

그러나 지금의 양봉현실은 고령화 되고 젊은 양봉인은 찾아 불려고 해도 찾아볼 수 없는 이 현실이 산업현장에서 3D현상 하는데, 양봉업의 현실이 더욱더 심각한 것 같다. 또한 양봉산업이 당면한 문제점은 NR협상이 타결된 현실과 97년7월1일 부터 천연벌꿀이 수입 자유화 된다는 것에 양봉가들의 마음의 위축, 당장 양봉업이 끝장날것 같은 위기감이다.

그러나 다행스럽게도 우리나라 최대의 밀원이자 벌꿀 생산의 80% 이상을 차지하고 경쟁력이 있는 아카시나무가 있다. 그러나 아카시아 밀원에서 유밀될 시기인 5월초-6월초 강우로 인한 유밀의 중단과 한발트 인한 유밀불량 경우 후속밀원이 아주 빈약하다는 것이다. 6월말 밤꿀은 전국에 걸쳐 분포되어있지 않고 지역적으로 분포되어 전체 양봉가에게 큰 도움이되지 못한다. 또한 8월 짜리꿀은 잠관독이 무성하여 개화되지 않을 뿐아니라 개화가 된다고 하더라도 유밀되지 않는 관계로 오직 아카시밀원에 의존 할 수 밖에 없는 현실이 안타깝다.

아카시 후속밀원을 확보 하는길은 밀원식물, 밀원수의 개발, 재배밀원 즉 작물밀원을 심고 가꾸는 수 밖에 없다.

현장애로 사항

환경 오염 및 꿀벌의 농약피해

봄철 꿀벌 강군육성 관리가 곧 벌꿀의 다 수확으로 직결된다.

그러나 환경 오염으로 봄철 조춘관리에 상당한 노력을 기울이지 않으면
않된다. 봄철 갈수기때 하천의 오염(생활폐수, 축산폐수)으로 급수기를
이용해서 매일매일 급수작업 하도록 하여야 하며, 기후의 변화시에는 보은
에도 각별한 신경을 써야 한다.

그러나 양봉가들이 가장두려워 하는것이 농약의 살포, 항공약제 살포이다.

농약 사용시에는 가급적 저독성이거나 꿀벌을 비롯한 유익한 곤충에도 피해
가 적은 농약을 살포하고 최소한 개화기에는 항공방제를 피해 주었으면 한다.

꿀벌이 산란 육아 하는시기에는 과수농가 및 농작물에 농약살포로 꿀벌 의역
봉의 폐죽음, 산란육아저하 불구봉 발생 수밀력 저하등 있는데 대부분의 양봉
가들이 경험한 바 있다.

꿀벌의 농약 피해 발생원인으로는 농약 살포시 직접접촉, 농약에 오염된 화밀
확분, 농약에 오염된 전, 담물을 꿀벌의 급수작업등으로 대부분의 꿀벌이 농약피
해를 입는다. 이러한 꿀벌을 비롯한 유익한 곤충을 보호 할 아무런 제도나 장치가
없다는것이 매우 유감 스텝다.

최소한 꿀벌을 보호하고 양봉업을 육성하기 위한 조처라도 제정해 주었으면
하는게 양봉가들의 바램이다.

현장애로 사항

양봉가의 구분별한 약제 사용으로 인한 봉군의 망실

꿀벌을 사양하고 관리 하는데 있어서 최대의 해충은 진드기와 가시응애다. 사양관리를 하면서 조금만 방심 한다면 약제처리를 소홀히 하면 그피해는 매우 심각하다. 우리나라 양봉장에 1992년 중국에서 수입한 꿀벌에 중국 가시응애라는 무서운 기생충이 묻어 들어 왔다.

중국가시응애는 특히 꿀벌 번식이 왕성한시기, 봄철 산란기, 꿀벌의 세대교체인 (8월중순 - 9월중순)에는 꿀벌 번식 과 함께 기하급수적 발생하며 주로유충에 기생하는 가시응애에 약제처리 시기를 놓치는 경우에는 전체 봉군에 감염되어 봉군을 폐기 처분해야 할 정도로 가시응애 피해는 상상을 초월 할 정도다.

이러한 진드기, 가시응애를 효과적으로 구제하기 위해서는 양봉협회 및 관계당국에서 지도계몽을하여 주었으면 한다. 지금까지 양봉가들이 구분별하게 약품을 처리하는것과 한가지 약제가 효과가 있으면, 일년내내 그 한가지 약제만을 처리 하기 때문에 가을철 월동사양 하는때에는 진드기, 가시응애가 내성으로 구제되지 않고 당황하는 경우가 많다.

또한 약품처리시에 당장 가시적으로 구제되지 않는다고해서 일시에 여러가지 약품을 중복처리하는 경우도 비일비재하다.

봄, 여름, 가을철 계절별로 효과적인 약제를 선정하고 약품 주성분이 각각 다른 약제를 번갈아 처리 하도록 지속적인 기술지도가 요망된다.

현장 애로 사항

꿀벌 진드기 구제약제 사용시 철저한 검증과 약제처리시 심사숙고

양봉농가에서 사용하고 있는 꿀벌진드기 구제약품은 허가된제품, 무허가 밀조된제품 그리고 농약원제등 무수히 많은 약품이 범람하고 있으며, 대부분의 양봉가들은 이러한 약제를 사용하는데 있어서 어떠한 검증이나 사용시 전문가의 의견을 수렴하기는 커녕 이웃봉장에서 사용하고 있고, 꿀벌 진드기에 효과가 있다는 양봉가들의 말만을 믿고 사용시 용량, 용법, 주의사항등을 무시한채 무차별적으로 약제를 사용하고 있는 실정이다.

또한 양봉가들 대부분이 꿀벌에 거의 습관적으로 약품을 사용하는 예가 많다고 하는데 약제를 사용 하면서 왜 사용하는지 어떠한 효능이 있는지를 제대로 알아보지 않고 날이 이러한 약품을 사용하더라 전부터 이렇게 해 왔으니까 하는 식으로 약제를 사용하고 있으며 양봉가 대다수가 약제사용시 독성에 대해서도 알려고 하지않고 오, 남용으로 말미암아 초래 하게될 피해에 대해서도 무관심하며, 오직 진드기, 가시응애만 구제하면 된다는 생각은 위험 천란이다. 약제를 무분별하게 자주 사용하다보면 꿀벌진드기, 가시응애에 내성이 발생하여 정작 진드기 또는 가시응애에 감염 되었을때에는 효능이 떨어거나 전혀 효과를 볼 수 없게 된다. 또한 가장 큰 문제는 봉산물, 부산물이 농약잔류로 인한 오염, 꿀벌에 대한 피해를 잇고 있는 양봉가의 자세는 하루 빨리 개선되어야 하며, CR농산물 협상은 양봉업 뿐만 아니라 양봉산업의 발전과 경쟁력 강화 위해서는 보다 과학적인 양봉관리와 각 양봉가 마다 실험하고 연구하는 자세가 필요하다.

결 론

양봉산업의 현실은 양봉가의 고령화 현상, UR협상 타결로 1997.7.1일 부터 천연벌꿀 수입 자유화로 양봉가의 사기저하, 아카시아벌꿀 채밀후 후속 밀원의 부족, 꿀벌육아시 농작물의 농약살포 와 항공방제 실시로 외역봉의 폐족음, 산란육아 저하등 양봉가들의 꿀벌을 사양관리 하는데 있어서 많은 어려움이 있으나, 이것보다 가장 무서운 적은 바로 진드기, 가시응애와의 싸움이다. 꿀벌관리의 태만이나 약제처리시기 방만으로 진드기, 가시응애를 적절한 시기에 완벽하게 구제하지 못하였을때에는 전체 봉군의 감염, 망실로 인하여 양봉에서 손을 놓고 전업하는 사례도 있거니와 봄철 양봉시기에는 국내 양봉가로부터 꿀벌매입 또는 수입꿀벌 매입으로인해 경쟁력의 저하 등 전반적으로 많은 애로 사항들이 산적해 있으나, 양봉인의 노력만으로 한계가 있으므로 행정력의 뒷받침 과 정부당국의 약제개발, 기술개발 지원으로 양봉산업의 육성발전과 국가 경쟁력 강화의 차원에서 이러한 사업이 지속적으로 지원되길 바란다.

4 . 참고자료

1. 우건석, 조광선, 류영수 1994년 꿀벌에 기생하는
응애에 의한 피해 실태 조사 분석.
한국 양봉학회지 9(1) 33- 39
2. J. 보이케 1993.1 양봉계, 양봉을 이용하지 않는
꿀벌가시응애의 구제방법, 양봉계사 27(1)12-14
3. 유영수 1993.5. 양봉계, 꿀벌가시응애의 예방과
구제대책으로 양봉계사 27(5) 13-18
4. 유광옥 1993.10 양봉계, 중국가시응애를 이렇게 구제했다.
양봉계사 27(10) 19-21
5. 조기태 1994.9.1 한국양봉협회보 신종 꿀벌 기생충
한국 꿀벌강타.
6. 한국양봉협회 1994.10.25 꿀벌에 기생하는 응애
피해 실태조사 분석(완) 양봉협회보.

5. 부 록

우리나라의 꿀벌질병과 애적연앙

1. 꿀벌질병과 애종의 감염약사

- ① 우리나라에 서양종꿀벌이 도입된 초기에 출판된 윤신영(尹慎榮)의 실검양봉(實驗養蜂)이란 책을보면 꿀벌의 질병으로 설사병·마비병·오월병(五月病)이. 그리고 애적(蜜敵)으로는 소충(巢虫). 말벌(馬蜂). 진드기(벌이 蜂虱)가 각각 소개되고 있다.

질병 가운데 오월병(五月病)과 마비병(痲痺病)은 전염성 질병이고 설사병을 비전염성 질병이다.

이들 질병 가운데 현재 큰문제가 되고 있는 질병은 거의 없다. 오월병과 마비병이 극히 일부에서는 나타났을 가능성은 있으나 공식적으로 보고된 경우는 단 한건도 없다.

설사병만은 자주 나타나지만 꿀벌관리를 잘못한 때문이어서 관리방법만 개선하면 쉽게 치유되고 있다.

- ② 애종가운데에서는 진드기(蜂虱, 꿀벌응애)·말벌·소충 모두 현재까지 꿀벌에게 큰피해를 주고 있다.

말벌과 소충은 물론 진드기까지도 국내에 자생하고 있던 것으로 보이나 당시에는 진드기로 인한 피해가 그다지 크지 않았다.

진드기 피해가 급증한 것은 1960년 후반의 일이었다. 당시 업계의 건의를 받은 당국에서는 서울대 농대 최승운·우건석 교수팀에게 연구용역을 의뢰하였는데 이때(1971) 설문조사에 의하면 전국적인 감염률은 평균 70%에 달하였다.

이 연구진(최승운·우건석)에 의해 구제방법이 밝혀진무 진드기 피해는 소강 상태에 접어들었다.

그러나 1977년 일본에서 산림조합연합회에 꿀벌 200종이 기증되어 벌통째로 꿀벌이 들어오면서 갑자기 꿀벌진드기가 극성을 부리기 시작하였다. 가마귀 날자 배 떨어진 격일지 모르지만 이 벌이 들어온 이후에 한때 우리나라 꿀벌은 겨울에 가까운 피해를 당했다.

우연의 일치라고 하겠지만 이 벌을 한국에 기증한 사람은 일본에서 '다니고로파'라는 꿀벌 진드기 약제를 제조하는 유망(有恒)약품 주식회사였기 때문에 더욱그러하였다.

1979년에 한국양봉협회는 독일에서 꿀벌진드기 구제방법에 관한 과학영광(42분짜리 8 mm 필름)을 도입하여 전국을 순회하며 양봉가들을 상대로 진드기 구제교육까지 실시할 정도로 꿀벌 진드기 피해는 매우 심각하였다.

1980년대에 들어오면서 양봉가들의 피탐어린 노력으로 어느정도 진드기 피해를 극복할수 있게 되었는데 1991년말 현재 우리나라에 기생하고 있는 꿀벌응애(진드기)류는 큰 꿀벌응애·라고 불리는 *Varroa Jacobsoni*와 주로 재래증벌에 기생하는 작은 꿀벌응애·등 2종이었다.

- ③ 꿀벌의 질병 가운데 유일하게 가축전염병 예방법에 등재되어 있는 부저병(瘤翅病)은 처음 전염되었을때에는 엄청나게 피해가 컸지만 현재에는 그다지 큰위협이 되지 못하고 있다.

부저병이 우리나라에 들어온 경로는 현재까지 알려지기로는 8.15 매방이무 남북이 분단되고 난다음 북한에서 들어온 벌에서 처음 발생되었다고 한다.

6.25 사변무 미국에서 원조물자로 들어온 꿀벌(이것도 벌통째 들어온 것임)로 인해 한때 부저병 피해가 극심했는데 테라마이신등 망생제류

가 국내에 보급되면서 극복이 가능 하였다.

- ④ 안때 꿀벌의 에이즈라고 부를 정도로 불치병으로 알려졌던 초크병(Chalk brood)은 1985년 경에 전염되기 시작하여 1980년대 후반에는 우리나라 최대의 꿀벌질병 이었으나 1990년 부터는 치유가 가능한 질병 이 되었다.

2. 꿀벌 질병 감염면황

- ① 우리나라 꿀벌의 위생상태를 살펴보면 위험도가 매우 심각하지만 양봉가들은 그런대로 잘 극복해 나가고 있다.

1950 - 60년대의 부저병, 1970년대의 꿀벌응애(진드기) 1980년대의 초크병은 모두가 안때에는 우리나라 양봉업이 이들 질병 때문에 완전히 종말을 고하는게 아닌가 할 정도로 심각한 피해를 주었다.

1992년 1월 현재 우리나라에 퍼져있는 꿀벌의 전염성 질병은 부저병, 초크병(일명 석고병), 노세마병과 진드기(응애)등이었다.

- ② 전염성 질병 가운데 양봉가들이 가장 무서워 하고 치유가 어려운 것은 초크병과 진드기(응애) 였는데 설상가상으로 1992년 봄에 중국에서 수입한 꿀벌에 '가시응애'라는 신종 진드기가 묻어들어와 양봉업계에 비상이 걸리게 되었다.

- ③ 가시응애는 기왕에 국내에 만연되어 있던 진드기와 다른 꿀벌응애로 아직 우리 국내에서 역학적 조사가 이루어져 있지 않지만 경북의 한 양봉장에서 120군에 나타나 율동하고 나면, 전멸하게 될 것이라며 대책을 모소하고 있다.

- ④ 수입자유화 이후 특히 중국에서 들어온 벌은 벌통채로 수입되었기 때문

에 가시응애 외에도 많은 질병이 유입되었을 가능성이 많다.

세계 여러나라의 꿀벌 질병 현황

세계 양봉업계는 최근들어 꿀벌질병에 대해 관심이 제고 되고 있다.

과거에는 질병중에 가장 무서운 것이 부저병이었지만 요즘에는 황색물질
질이 많이 보급되어 부저병은 그다지 무서운 질병이 아닌것으로 알고있다.

1970년대에 이르러 초크병과 꿀벌응애가 가장 무서운 질병으로 떠오르기
시작하였다.

초크병은 스페인을 비롯한 남부유럽 지역에서 창궐하다가 70년대 초에 미
국을 비롯한 남북미지역에 전염되었고 이듬해 일본, 한국, 중국등 아시아 지역
을 휩쓸기 시작하여 현재는 호주와 파푸아뉴기니아를 제외한 거의 전세계에
퍼져있다.

꿀벌응애 가운데 큰 꿀벌응애는 이제 꿀벌의 최대질병이 되었는데 오세아
니아주와 파푸아 뉴기니아를 제외한 전세계에 퍼져 날로 위세를 떨치고 있
다. 그러나 생활사가 완전히 규명된 이유 구체방법이 밝혀져 나름대로 극복
해 나가고 있다.

가시응애가 새로운 위협으로 등장 했지만 각국의 방역 조치가 철저하여 중
국을 비롯한 동남아 일대에만 만연되어 있는 정도이다.

전세계적으로 꿀벌질병의 안전지역은 겨우 호주와 파푸아 뉴기니아 정도를
꼽고 있는데 그나마도 영원한 안전지역은 아니다.

주요 양봉 국가별 꿀벌질병에 관한 경우는 다음과 같다.

① 미 국

가장먼저 콜레라질병의 이입을 방지하기 위한 입법조치를 서둘렀던 나라이지만 현재 전세계에 퍼져있는 대부분의 질병이 모두 존재하고 있다.

그러나 같은 질병이라도 저항성을 비롯한 여러가지 조건이 다르기 때문에 콜레라의 유입을 법률로 제한하고 있다.

② 카 나 다

미국과 마찬가지로 법률로 정하여 콜레라질병의 유입을 막고 있으나 현재 상황은 미국과 비슷한 실정이다.

다만 콜레라응애가 아직 이입되지 않았기 때문에 1988년 1월 1일 부터 미국으로 부터 어떠한 형태의 콜레라도입도 금지하고 있다.

③ 뉴 질 랜 드

콜레라의 질병에 관한 안전만 나라라고 알려졌던 나라이지만 초크병은 이미 1986년 이전에 만연하기 시작하였고 최근에는 미스테리병 이라고 하는 반달병 (Half moon)이 발생하여 미국, 호주 등 다른나라 학자들까지 동원되어 연구를 진행하고 있으나 현재까지 정확한 역학조사가 이루어지지 않아 대책에 부심하고 있다.

따라서 뉴질랜드 패키지벌의 최대고객인 미국이 수입의 문을 닫아 걸었고 캐나다 또한 같은 방침이어서 큰 타격이 예상된다.

④ 호 주

아직은 콜레라의 질병에서만은 세계적으로 가장 안전한 나라이다.

그러나 방심할수 없는 상태이기 때문에 가장 밀접한 나라인 뉴질랜드에서조차 꿀벌은 물론 양봉산물의 수입을 금하고 있다.

⑤ 일 본

꿀벌 수입대상국으로 호주와 뉴질랜드의 주요고객인 일본의 방역조치도 까다롭기로 이름이 나있다.

자국에 수입되는 벌 뿐만 아니라 일시 통과하는 벌까지도 일본 국내법에 의해 검역을 실시하고 있다.

일본의 방역제도가 까다로운 것은 말할것 없지만 일본 양봉인들이 꿀벌 질병이 오염된 지역으로 부터 꿀벌 수입을 하지않는 것으로도 유명하다.

양봉업자들의 용병에 대한 인식이 그만큼 성숙되어 있다.

⑥ 중 국

최대 양봉국가로 꿀벌 보유근수가 천만봉에 달하며 벌이 많은 만큼 병 또한 많은 나라이다.

1991년 - 1992년에 절강성 일대의 꿀벌 70%가 조크병으로 폐사하였고 내몽고지방으로 옮겨갔던 꿀벌들은 1991년 겨울의 월동시에 거의 전멸하였다.

중국 양봉에서 가장 심각한 문제가 꿀벌의 질병인데 자체 연구개발만 약제가 많이 있다고 마나 1991년 이후 자체 개발한 약제의 내성문제로 근육을 지르고 있다.

중국의 꿀벌질병 가운데 우리에게 가장 위협이 되고 있는것 중에는 응애류 가운데 마나인 가시응애가 있었는데 지난봄에 우리나라에 들어와 만연되기 시작하였지만 더이상 확산을 방지하기 위해 이에 대한 대책이 꼭 급한 실정이다.

⑦ 기 타

서유럽은 물론 소련을 비롯한 동유럽에도 콜레라병은 광범위하게 퍼져있고 동남아시아 각국은 중국의 영향을 많이 받는 만큼 매우 심각하다.

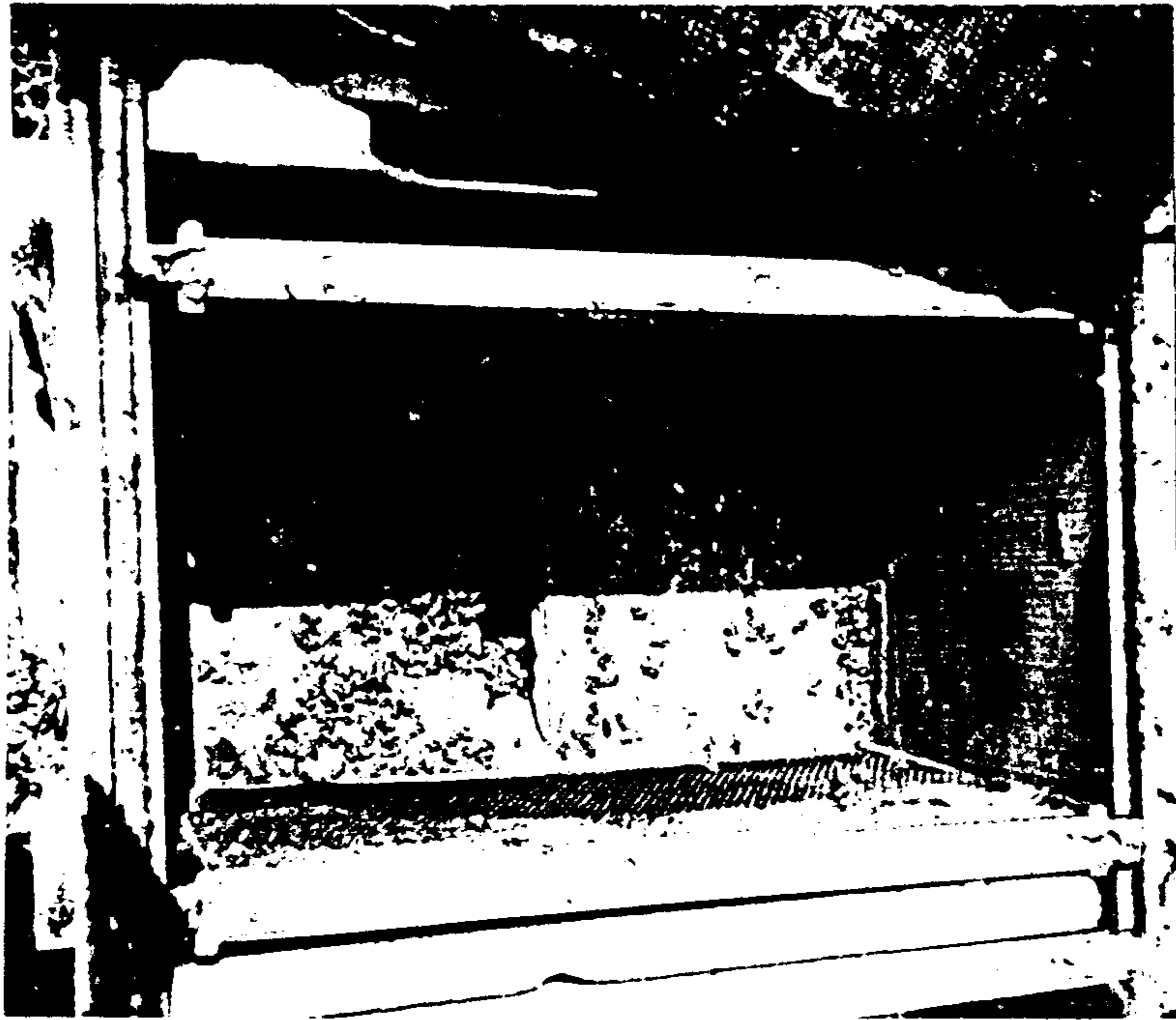
앞으로 우리나라 양봉과 어떤 형태로든 밀접한 교류가 예상되는 동남아 지역에 대해 중국 못지 않게 관심을 갖어야 하겠다.

콜레라병 유입을 방지하기 위한 대책

- ① 기왕에 만연하고 있는 질병일지라도 저항이나 내성등 제반 습성이 다르기 때문에 질병이 있는 나라로 부터 질병유입을 막기위해 수입금지 지역을 설정해야 한다고 생각된다.
예전부터 기생하고 있던 콜레라(진드기)의 예에서 경험한바와 같이 수입금지 지역 설정은 가이 절대적으로 필요한 것이다.
- ② 법정 전염병인 부제병 보다는 조크병과 진드기등 새로운 질병의 유입 방지대책이 수립되어야 한다.
- ③ 비록 동병 안전지역이라 하더라도 패키지벌 위에는 벌통에 들어있는 벌은 물론이고 한번만이라도 사용안적이 있는 양봉기구의 유입을 방지하기위한 대책이 마련되어야 하겠다.
- ④ 동병 안전지역에서 수입하는 꿀벌이라 하더라도 동병에 오염되어 있는 나뭇가지에 기착했던 패키지벌의 수입을 금지시켜야 한다.



딸기 하우스 파종대개응 돌볼



풀을 응애두지약으로 남용으로 인한 꿀벌광탈



1994年10月10日