

[2-(4-tert-부틸벤질)프로파이온알데하이드]		
물리·화학적 특성 ¹⁾²⁾³⁾		
2-(4-tert-부틸벤질)프로파이온알데하이드(Lilial, BMHCA, Lysmeral)는 화장품 및 방향제로 사용되는 합성 방향족 알데하이드이다. 2022년 3월 유럽연합(EU)이 불임에 유해한 성분이 발견돼 화장품 사용을 금지했다.		
물질명	국문 : 2-(4-tert-부틸벤질)프로파이온알데하이드 영문 : 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldehyde	
관리정보	CAS 번호 : 80-54-6	
성상	액체 무색이거나 약간의 희미한 노랑색을 띤다.	
분자식	C ₁₄ H ₂₀ O	
분자량	204.31	
끓는점	279.5°C at 1013.25 hPa	
녹는점	< -20°C	
밀도	0.9408 g/cm ³ at 25°C	
증기압	0.0025 hPa at 20°C	
표면장력	계면활성력 없음	
분배계수	4.2 at 24°C	
용해도	33 mg/l at 20°C	
자연발화	257°C	
인화점	79°C	
폭발성	non explosive	
산화성	산화 성질이 없다.	
점성	12.3 mPa*s at 20°C	
독성 정보 ⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾		
독성	종(species)	결과
급성 구강독성	rat	LD ₅₀ (oral) : 1390 mg/kg
급성 흡입독성	rat	사망 가능성은 관찰되지 않았다.
급성 피부독성	rat	> 2000 mg/kg bw
피부 자극	rabbit	피부 자극을 유발하는 것으로 알려졌다. 홍반이 발견되었으며 부종도 동반되었다. 관찰 기간이 끝나도 상기 증상들은 여전히 존재했다. 뚜렷한 박리가 또한 관찰되었다. 노출 기간이 길어지면 증상이 좀 더 악화되었다.
눈 자극	rabbit	결막 충혈, 결막염
반복선량 독성	rat	반복 선량 노출 후 탈모, 간독성이 나타났다.
유전독성	bacteria	유전독성을 나타내지 않았다.
발암성	MCF7 인간 유방암 세포주	부틸페닐메틸프로피온은 배양 중인 인간 유방암 세포주에서 에스 트로젠 반응을 일으키는化妆품의 추가 화학 성분임을 보여준다.
생식독성	rat	NOAEL = 25 mg/kg bw/d (rat) 유럽 위원회에서 CMR 1B 물질로 분류되었다. RAC(European Chemicals Agency Risk Assessment Committee)는 부틸페닐 메틸 프로피오날에 대한 분류 제안을 생식독성(Repr. 2 - 생식 독성 등급 2)으로 간주하는 것으로 평가했다. 두 가지 범위 찾기 연구 (ECHA, 2019)가 수행되었다. 범위 발견 연구는 고환 독성, 정자 독성, 이식 부위 수 감소 및 이식 후 손실 증가의 명확한 용량 의존적 발생을 보여주었다. 60 mg/kg bw/d 이상의 용량 수준에서 생존 가능한 새끼는 전혀 잉태되지 않았다.
발달독성	rat	NOAEL = 4.1 mg/kg bw/d

		고용량 투여 시 rat을 대상으로 한 연구에서 전신 및 간 독성을 유발하였다. 또한 혈청 및 적혈구 콜린에스터라아제 활성이 감소하였다. 태아의 성장 지연, 태아 수 감소 등이 관찰되었다. rat을 대상으로 한 연구에서 남성 생식력 저하가 관찰되었으며 신생아의 생존에 영향을 미쳤다. 신생아의 체중이 감소하였다.
건강 영향 ¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾		
흡입 노출	흡입 노출에서 6마리의 쥐를 대상으로 20도에서 7시간 노출이 있었다. 그 결과 14일까지도 이상 징후가 관찰되지 않았다. 하지만 농도가 낮았기에 실험에는 한계성이 있다.	
경구 노출	쥐를 대상으로 한 실험에서 사망 및 동반 징후(나쁜 컨디션, 털의 거침, 걸음걸이의 이상, 숨참, 등)가 나타났다.	
피부 노출	홍반, 부종, 피부의 박리가 나타났다. 피부 노출로 인한 인간에 대한 영향은 제한적인 피부 흡수 및 전신 생체 이용률이 예상된다. 사망률은 관찰되지 않았다. 관찰 기간 내에 호흡 곤란, 동요, 무관심, 비틀거림, 거친 털, 열상, 좋지 않은 일반 상태 및 박리에 따른 약간의 홍반/부종과 같은 독성 징후가 나타났다. 유도된 LD ₅₀ 은 2000 mg/kg bw 이상이었다. 토끼에 대한 보조연구에서 토끼 10마리를 5000 mg/kg bw 리스메탈 단일 피부(간혹 발생하는)로 처리했을 때, 사망률은 보이지 않았다(Moreno 1977). LD ₅₀ 은 > 5000 mg/kg bw로 설정되었다.	
눈 노출	결막 충혈, 결막염은 발생하였으나 결막 부종, 포도막염은 관찰되지 않았다. 토끼를 대상으로 실험한 실험에서 토끼 3마리씩 한쪽 눈에 도포하고 72시간 동안 매일 관찰 했다. 적용 후 24시간 이 되자 모든 동물에서, 정용 후 48시간 동안 3마리 중 1마리 동물에서 약간의 결막 홍조가 발견되었다. 경미하거나 중간 정도의 결막염을 보였다.	
급성 영향	투여군 당 5마리의 쥐를 카복시메틸 셀룰로오스(681; 1000; 1470; 2150; 3160 mg/kg bw)의 리스메탈을 사용한 단일 용량으로 처리했으며, 동물은 사망률, 임상 독성 징후, 체중에 대해 14일 동안 관찰했다. 사망이 관찰되었다. 모든 선량 그룹에서 나쁜 일반 상태, 거친 모피, 음주 및 경련성 걸음걸이, 호흡곤란, 무관심 및 비정상적인 위치가 관찰되었다. 유도된 LD ₅₀ 은 1390 mg/kg bw였다.	
만성 영향	90일간의 쥐를 대상으로 한 연구에서 성별당 14마리씩 구성된 6개 실험군에 투여하였다. 부작용 임상 징후로 고용량 그룹의 암컷 개체에서 탈모증이 관찰되었다. 간독성 및 혈장콜린에스터라아제 활성의 유의미한 감소가 나타났다. 부신의 비대증이 관찰되었으며 이는 가역적 변화로 관찰되었다. 반복선량 연구에서 rat에서 남성 생식계에 대한 부작용을 보였다. 하지만 마우스나 기니피그에서는 고환독성이나 일반 독성에 대한 증거가 관찰되지 않았다. 개는 고환독성에 취약하였다. 쥐의 경우 가장 취약한 종으로 보이며 임계 용량 이상의 노출 시 고환 독성을 일으키기에 충분한 것으로 고려된다.	
환경거동 (잔류성, 반감기 등)	물에 접촉하면 가수분해되지 않는다. 대기 중 광분해되며 반감기는 11.66시간이다. 증발하거나 공기에 노출된 후, 생성물은 광화학적인 과정에 의해 빠르게 분해된다. 또한 쉽게 토양, 수질에서 쉽게 생분해 된다. 또한 유기체에 축적 가능성이 있다고 보여진다. 물 표면에서 대기 중으로 천천히 증발하여 토양과 부유 입자로 흡착될 것으로 예상된다. 따라서 토양 31.91%, 침전물 32.26%, 공기 17.99%, 물 17.61% 등의 예측된다. pH7, 25도에서 시행한 실험에서는 Lysmeral은 가수분해되지 않았으나, 공기와 접촉하여 발생하는 산화는 취약한 것으로 입증되었다. 수질에서 생분해에 관한 연구에서 리스메탈은 28일 이내에 84%까지 분해되었다. 물	

<p>생물학적 모니터링 방법</p>	<p>질 의 고유 생분해성에 대한 테스트에서 배양 28일 후 8%의 분해율이 검출되었다. 동물 및 시험관 내 연구(ECHA, 2016a, ECHA, 2016b)대사과정을 추론할 수 있다. 이에 따르면, 알데히드 리스메탈의 주요 대사산물은 알코올 리스메탈과 카르복실산 리스메탈산이다. 알데히드, 알코올 및 카르복실산은 3차 부틸기에서 히드록실화되어 t-부틸-히드록실화된 대사산물을 생성할 수 있다. 리즈메탈산, t-부틸-벤조산(TBBA)으로 추가 산화될 수 있으며, 이는 차례로 글리신과 결합되어 t-부틸-히푸르산(TBHA)을 생성할 수 있다. 유리 알코올성 수산기 또는 카르복실기를 함유한 대사산물은 소변으로 배출되기 전에 주로 글루쿠론산과 결합될 가능성이 있다.</p>
<p>노출 경로별 사고사례</p>	<p>EU scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers (SCCNFP)에서 가장 빈번한 24가지 향기 성분 중 하나로 확인되었다. 하지만 알레르기 항원으로 보고 빈도가 낮았다. 인체 데이터는 유발된 알레르기 접촉 피부염에 대한 여러 테스트가 수행되었다. 1855명의 환자를 포함한 연구에서 10% 리스메탈에 2일간 피부 노출 후 환자에게서 3건의 양성과 12건의 의심스러운 사례가 발생하였다. 또 다른 연구에서는 패치테스트 후 1825명 중 9명이 양성 반응을 보였다. 64명을 대상으로 5.5% 패치 테스트 시행 결과 테스트 대상 중 피부 자극과 피부 민감 반응을 거의 또는 전혀 유발하지 않았다.</p>
<p>안전 가이드</p>	
<p>응급조치 요령</p>	<p>[일반 대응] 오염된 의복을 벗는다. 문제가 발생한 경우, 의사의 진료를 받으며 의사에게 안전 데이터 시트를 전달한다.</p> <p>[흡입했을 때] 환자를 침착하게 하고 신선한 공기로 옮기고 의사의 진료를 받게 한다.</p> <p>[피부에 접촉했을 때] 비누와 물로 깨끗이 씻는다.</p> <p>[눈에 들어갔을 때] 눈꺼풀을 연 채로 흐르는 물에 최소한 15분 이상 접촉된 눈을 씻는다.</p> <p>[섭취했을 때] 즉시 입을 행구고 충분한 양의 물을 마시고 의사의 진료를 받게 한다.</p>
<p>취급 및 보관</p>	<p>[취급] 매장과 작업 구역의 환기를 철저히 한다. 화재 및 폭발에 대한 보호 : 정전기를 방지한다. 점화원을 깨끗하게 유지해야 한다. 소화기는 손이 닿는 장소에 배치한다.</p> <p>[보관] 스토브 라커 RDL 50, 고밀도 폴리에틸렌(HDPE), 저밀도폴리에틸렌(LDPE), 주석(주석), 유리용기는 반드시 밀봉하여 건조한 곳에 보관하여야 한다. 빛을 피하고 열로부터 영향을 받는 것을 막아야 한다.</p>

[참고문헌]

- 1) GB798901, 1958, CAplus
- 2) Taber, Douglass F.; Journal of Organic Chemistry, (2008), 73(20), 8030-8032, CAplus
- 3) <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13572/4/5>
- 4) ECHA European Chemicals Agency: 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldehyde, Substance Information(2016)
- 5) ECHA European Chemicals Agency: REACH Re-registration Dossier(2016)
- 6) Bernauer, U., et al. ““ SCCS OPINION ON the safety of Butylphenyl methylpropional (p-BMHCA) in cosmetic products-Submission II“ SCCS/1591/17-Final version.“ (2019).
- 7) Regulation (EC) No. 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products -
- 8) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/228987#section=Toxicity>
- 9) Charles, A. K., and P. D. Darbre. “Oestrogenic activity of benzyl salicylate, benzyl benzoate and butylphenylmethylpropional (Lilial) in MCF7 human breast cancer cells in vitro.“ Journal of Applied Toxicology 29.5 (2009): 422-434.
- 10) Commission, E., et al. (2016). Opinion on butylphenyl methylpropional (BMHCA), European Commission
- 11) Commission Delegated Regulation (EU) No. 2020/1182 of 19 May 2020 amending, for the purposes of its adaptation to technical and scientific progress, Part 3 of Annex VI to Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures
- 12) Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures
- 13) Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) – Opinion on the safety of Butylphenyl Methylpropional (p-BMHCA) in cosmetic products – Submission II – 2017
- 14) Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) – Opinion on Fragrance allergens in cosmetic products, 2012
- 15) Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) – Opinion on Butylphenyl Methylpropional (BMHCA), 2015
- 16) ECHA, 2019
- 17) European Chemicals Agency (ECHA) – Substance Infocard: 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldehyde
- 18) BASF SE 2016; Huntingdon Research Center Ltd 1994
- 19) EPA (TSCAT) 1991
- 20) OECD guideline 111
- 21) MAKAY LEVEL I v3.0, 2008
- 22) Pluym, N., Krnac, D., Gilch, G. et al. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the human biomonitoring of non-occupational exposure to the fragrance 2-(4-tert-butylbenzyl)propionaldehyde (lysmeral). Anal Bioanal Chem 408, 5873-5882 (2016). <http://doi.org/10.1007/s00216-016-9702-x>
- 23) Scherer, Max, et al. “Human metabolism and excretion kinetics of the fragrance lysmeral after a single oral dosage.“ International journal of hygiene and environmental health 220.2 (2017): 123-129.
- 24) Frosch 2002
- 25) de Groot 2000