

2-(Nitroimino)imidazoline의 합성

김영찬[†]

중부대학교 화장품과학과
(2010년 10월 6일 접수 ; 2010년 12월 9일 채택)

Synthesis of 2-(Nitroimino)imidazoline

Yeoung-Chan Kim[†]

Department of Cosmetic Science, Joongbu University,
101 Daehak-ro Chubu-myeon Geumsan-gun 312-702, Korea
(Received October 6 ; Accepted December 9, 2010)

Abstract : In this study, 2-(Nitroimino)imidazoline was prepared by the reaction of nitroguanidine with ethylenediamine in the presence of water at 65°C. The product was identified by using various analytical tools such as melting point, elemental analyzer, IR spectrophotometer, mass spectrometer and TLC. This compound can be used as intermediate for preparing pesticide-imidacloprid packing and cosmetics preservative.

Keywords : pesticide-imidacloprid packing, imidazoline, cosmetics preservative.

1. 서론

오늘날 방부제, 살균제, 항균제 등에 대해서 연구가 활발히 진행되고 있는 가운데 다양한 물질이 개발되어 응용되고 있다[1-4]. 화장품에 사용될 목적으로 외부로부터化妆품을 오염시키며 우발적으로 혼입되어지는 눈에 보이지 않는 미생물의 증식에 의해서 생기는 상품의 변질, 취기의 변화, 곰팡이의 발생 등을 방지하여 사용이 끝날 때까지 품질을 유지시킬 수 있는 물질을 방부제라고 하는데 그 주요성분은 알코올, 살리실산, 벤조산 및 그 유도체, 붕산, 포름알데히드 등이 있으며, 화장품의 보존성을 증가시키는 것 이외에도 피부를 청정히 하여 세균 등 미생물의 생육을 억제하는 목적으로 항균제가 사용되고 있다[5]. 또한, 살균제는 화장품에

배합되어 피부에 도포되어 피부 위해면을 소독하여 청결하게 유지시키며 화장품의 보존성을 높이기 위해 사용되는 것으로 그 주요 성분은 요오드 착물, 황화합물, 페놀 유도체 등이 있다.

일반적으로 방부제라고 하면 식품·화장품·의약품의 변질을 막고 그것을 사용하거나 보존하는 동안에 그 순도를 유지시키기 위해서 첨가하는 것이므로 인체에 해가 적어야 하는 것은 필수이고, 또 그 첨가로 인해 품질 또한 손상되지 않아야한다. 하지만 현재 사용 중인 대부분의 방부제는 피부질환, 중추신경마비, 암 등을 유발하는 것으로 알려져 있다. 특히 안식향산은 세균의DNA를 잘라서 살균하는 작용을 하는데 이러한 작용으로 인하여 이것을 섭취한 사람의 체내에서도 발생하며, 인간의 유전자가 파괴되는 것으로 알려져 있다. 천연화장품의 정의에 대해서는 화장품법상에 분명한 규정이 없어 업

[†]주저자 (E-mail : yckim@joongbu.ac.kr)

체들은 천연화장품을 100%천연 자연산 유기 재배된 먹을 수 있는 원료로 만든 화장품이라고 광고하여 상품의 부가가치를 높이는데 활용하고 있으나 천연이 순수하고 깨끗한 것을 의미하지는 않는다. 모든 식물은 세균이나 농약, 화학비료에 심하게 오염되어 있을 수 있고 미국 FDA에 따르면 화장품의 Natural이란 표시는 합성된 것과 반대되는 의미로 식물이나 동물로부터 만들어졌다는 말이지만 All Natural 또는 Organic이라고 표시된 제품이 피부에 더 좋다는 증거는 없으며, 이들 제품도 알레르기를 일으키고 여러 가지 자극을 일으킬 수 있다고 발표되고 있다. 방부제는 세포독성 및 피부 알레르기 등의 원인이 되는 것으로 알려져 있는데 미국 피부과학회(North American Contact Dermatitis Group)의 연구에 따르면 방부제는 화장품 중에서 피부 알레르기 및 자극반응을 일으키는 2번째로 가장 일반적인 원인이라고 하였다. 화장품에 사용할 수 있는 방부제는 각 나라마다 차이가 있으며, 우리나라의 경우 화장품에서 사용하는 방부제(살균·보존제)는 약 69종으로 화장품법에서는 각각의 방부제에 대한 배합한도를 정하여 과량의 방부제가 함유되지 않도록 관리하고 있는 실정이다. 그러나 현재 식품의약품안전청의 화장품 기준 및 시험방법에는 방부제에 대한 시험방법이 지정되어 있지 않으며, 무방부제에 대한 기준도 명문화된 것이 없는 실정이다. 화장품 방부제 중 파라벤류는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤 등이 있는데 메틸기가 증가할수록 독성이 강하다[6-8]. 이것은 남성의 정자수 감소 등 여성화 경향을 증가시키고, 세포내 DNA를 공격하여 유전자변이와 암을 유발하고 지방조직에 축적되는 내분비 장애물질이며, 접촉성피부염, 알레르기 유발, 활성산소 발생시켜 기미, 주름의 원인이 되며, 유방암 환자 체내조직 세포에 파라벤 검출과 여성호르몬의 일종인 에스트로겐 유사작용 수행-유방암 유발가능성이 높으며, 세균의 성장과 일반 생물 활동을 막아 화장품을 신선하게 유지시키는 반응 억제제로 보존제, 살균제, 곰팡이 방지제로 사용된다. 저렴한 비용으로 생산이 가능하고 쉽게 제품에 첨가할 수 있는 인공 파라벤 방부제가 1930년대에 개발됨으로써 화장품과 스킨케어 제품의 대량생산이 가능하게 되었다. 그러나 최근의 연구에 따르면 파라벤 방부제는 인체의 혈액 속으로

흡수되며 쉽게 몸 밖으로 배출되지 않고 내장 기관과 근육질에 쌓이는 것으로 밝혀졌다. 현재 사용되는 많은 화장품에서 쉽게 찾아 볼 수 있는 인공 파라벤 성분은 구토, 메스꺼움, 발열, 약물발진, 발열, 간염 등을 일으킬 수 있다. 이 미다졸리디닐유레아(Imidazolidinyl Urea)[9]는 파라벤 다음으로 널리 사용되는데 포름알데히드를 방출하여 발암 유발과 호흡기나 피부 자극하여 염증을 일으키고, 심장맥박수 증가시켜 심계항진 유발을 촉진하며, 접촉성피부염의 주요원인이 된다고 보고되고 있다. 따라서 본 연구에서는 의약품합성 중간체로서 사용되고 있는 나이트로구아니딘[10, 11]과 접착제, 이온교환수지, 부동액, 염료, 액체알칼리로서 이용되고 있는 에틸렌디아민을 사용하여 방부 및 살균 역할을 할 수 있는 중간체[12-14]를 합성하고자 하였다.

2. 실험

2.1. 시약

본 연구에서 화합물 합성 및 분석에 사용한 시약들은 Table 1에 나타내었다.

2.2. 분석 기기

생성물의 확인 및 분석을 위한 기기로서 IR은 Shimadzu IR-435 spectrophotometer를 사용하여 KBr disk법으로, 녹는점 측정은 Electrothermal 1A 9100 MK3(Taiwan)을, 원소 분석에는 Perkin-Elmer 240C elemental analyzer를 사용하였으며, 질량분석에는 Shimadzu GC Mass QP1000(Japan)을 이용하여 측정하였다.

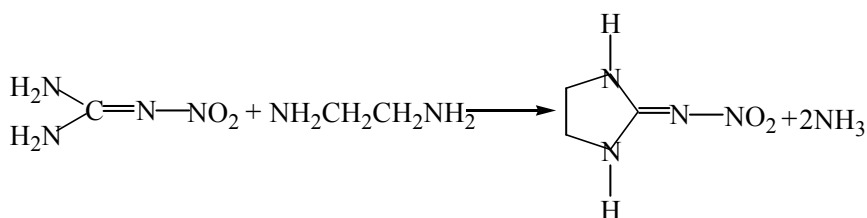
2.3. 2-(Nitroimino)imidazoline의 합성

본 화합물의 합성에는 의약품합성 중간체로 많이 사용되는 나이트로구아니딘을 이용하였으며[10, 11], 합성구조식을 Scheme 1에 나타내었다[12].

실리콘오일배스를 사용하여 반응온도를 65℃로 조절한 다음 50mL 3구 둥근플라스크에 나이트로구아니딘 0.005 mol(0.5310g)을 넣고, 증류수 3ml를 넣어 교반시키면서 에틸렌디아민 0.005 mol(0.3035g)을 서서히 주입시키면서 2시간 동안 반응시켰다[12].

Table 1. Reagents

Reagents	Grades	Supplier
Nitroguanidine	98%	Aldrich Chemical Co.
Ethylenediamine	99%	Aldrich Chemical Co.
Acetonitrile	G.R	Aldrich Chemical Co.
Potassium bromide	99%	Aldrich Chemical Co.
Silica gel 60(0.015~0.04 mm)	-	Merck (for Column Chromatography)
Sea sand (30~50 mesh)	First	Showa Chemical Co.
TLC plate	-	Aldrich Chemical Co.



Scheme 1. Synthesis of 2-(Nitroimino)imidazoline.

반응물의 반응종결은 얇은 막 크로마토그래피를 이용하여 부피 비로 아세토나이트릴 8ml 에 증류수 2ml를 전개용매로 사용하여 확인하였으며, 반응이 끝난 반응물을 실온에서 냉각시킨 후 실온에서 침전시킨다. 침전물을 여과하여 칼럼크로마토그래피를 이용하여 흰 고체결정의 생성물을 얻었다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 2-(Nitroimino)imidazoline의 합성 및 분석결과

2-(Nitroimino)imidazoline의 수율, 녹는점 및 원소분석결과는 Table 1에, IR 및 질량분석은

각각 Fig. 1, Fig. 2에 나타내었다.

본 실험에서 수율을 높이기 위해 온도변화, 반응물의 주입순서, 교반속도, 반응시간 등 다양한 방법으로 합성을 시도하였으나 Table 1에 나타난 수치가 제일 좋은 수율이었다. 그리고 합성시 부산물로 폴리머형태의 물질이 많이 생성되어 수율이 저하되는 것으로 판단된다. 원소 분석은 Table 1에 나타낸바와 같이 C, H, N의 이론치와 분석치가 거의 근접하여 생성물임을 확인할 수 있었다.

생성물의 IR 스펙트럼은 N-H 간의 신축진동이 3447 cm^{-1} , 환의 C-H 간의 신축진동이 3007 cm^{-1} , C=C 간 신축진동이 1614 cm^{-1} , C=N 신축진동이 1566 cm^{-1} , N=O 간의 신축진동은 두 개의 강한 흡수 띠로서 1560 cm^{-1} 부근과

Table 1. Yield and elemental analysis of 2-(Nitroimino)imidazoline

Yield (%)	M.P(°C)	Elemental Analysis : found (cal.)		
		C	H	N
45.11	213	27.15 (27.69)	4.39 (4.65)	42.62 (43.06)

1388 cm^{-1} 에서 나타나 생성물임을 확인할 수 있었다. 그리고 생성물의 질량 스펙트라는 M^+ 가 130에서 $M+1$ 이 131에서 나타나고 있으며, 개열이 84, 70, 55, 43에서 나타나고 있어 생성물임을 확인할 수 있었다.

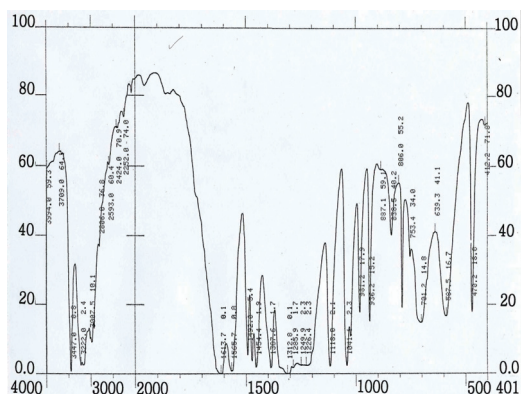


Fig. 1. IR spectrum of 2-(Nitroimino)imidazoline.

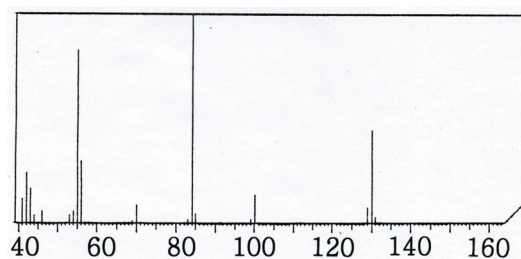


Fig. 2. Mass spectrum of 2-(Nitroimino)imidazoline.

4. 결론

본 연구에서는 의약품이나 화장품 등에 응용할 수 있는 방부 및 살균역할을 하는 중간체를 합성한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 분자구조를 설계하여 우리가 원하는 물질을 합성한 후 생성물의 녹는점은 213°C 였고, 원소분석은 C, H, N의 이론치와 분석치가 거의 근접하여 생성물로 확인되었으며, IR 및 질량분석은 주된 spectrum인 N-H 간의 신축진동이 3447 cm^{-1} , 환의 C-H 간 신축진동

이 3007 cm^{-1} 에서, mass spectra는 M^+ 가 130에서 $M+1$ 이 131에서 나타나 생성물임을 확인할 수 있었다.

2. 합성된 물질은 흰 고체 결정이었고, 온도변화, 반응물의 주입순서, 교반속도, 반응시간 등 다양한 방법으로 합성을 시도하였지만 수율은 45.11%이었고, 부산물로 폴리머형태의 물질이 많이 생성되어 수율이 저하되는 것으로 판단됨에 따라 에틸렌다이아민이 폴리머형태로 변화되지 않고 반응물과 직접 반응이 잘 일어나도록 하여 산업적인 측면에서 향후 수율을 높일 수 있는 획기적인 합성법이 고안 되어야할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. W. G. Cho, J. I. Kim, and M. J. Kim, Microbiological effects of Xanthorrhizol and Houttuynia cordata thunb.extract, *J. Kor. Oil Chem. Soc.*, **25(3)**, 269 (2008).
2. H. S. Im, C. H. Yoon, and E. H. Oh, A study on the antibiotic effect using the d-limonene oil extracted to wasted mandarin peels in Cheju, *J. Kor. Oil Chem. Soc.*, **26(3)**, 350 (2009).
3. W. G. Cho, and H. J Kim, Microbiological effects of Xanthorrhizol against Candida albicans, *J. Kor. Oil Chem. Soc.*, **27(1)**, 37 (2010).
4. M. J. Kim, T. K. Jung, I. G. Hong, and K. S. Yoon, Comparision of Anti-microbial Oils as Natural Preservatives, *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea*, **32(2)**, 99, (2006).
5. H. J. Ko, D. S. K, G. H. Kim, B. I. Kim, S. J Park, G. G. Lee, Y. S. Jeon, and K. A. Han, "Cosmetics", 1st Edition, p. 69, Jung-Moon Gak, Seoul (2004).
6. I. C. Lee, B. H. Kim, C. H. Kim, Y. J. Kim, J. H. Hwang, S. H. Lee, and J. Y. Lee, "Cosmetics", 1st edition, p. 36, Jung-Moon Gak, Seoul (2010).
7. Y. J. Kim, and G. Y. Kim, "Cosmetics Science", 1st Edition, p. 44, Chung-Gu Moonwhasa, Seoul (2003).

8. Y. J. Kim, H. M. Guen, G. J. Kim, G. Y. Kim, S. H. Kim, S. N. Lee, E. S. Lee, M. H. Jang, H. I. Jang, and Y. S. Han, "Cosmetics Science", 3th edition, p. 42, Chung-Gu Moonwhasa, Seoul (2009).
9. B. C. Ha, "Cosmetics", 2nd Edition, p. 48, Soomoonsa, Seoul (1999).
10. Davis, Ashdown, and Couch, Nitroguanidine, *J. Am. Chem. Soc.* **47**, 1063 (1925).
11. Davis, Nitroguanidine, *Org. Syn.*, **7**, 68 (1927).
12. Shiokawa, Hattori, Moriya, Sasaki, Shibuya, and Tsuboi, U. S. Patent 4,914,113 (1990).
13. Liu M. Y., Lanford J., and Casida J. E., Relevance of [3H]Imidacloprid Binding Site in House Fly Head Acetylcholine Receptor to Insecticidal Activity of 2-Nitromethylene- and 2-Nitroimino-imidazolidines, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **46(3)**, 200 (1993).
14. Tomizawa M., and Yamamoto I., Structure-activity relationships of nicotinoids and imidacloprid analogs. *J. Pesticide Sci.* **18**, 91 (1993).