

## 새로운 방향족 에스테르계 가소제 합성 및 내분비계 장애성 시험

유경호<sup>†</sup> · 류재천

한국과학기술연구원 생체과학연구본부  
(2007년 3월 2일 접수 ; 2007년 8월 1일 채택)

### Synthesis of New Aromatic Ester Plasticizers and Their Endocrine Disrupting Screening

Kyung Ho Yoo<sup>†</sup> · Jae-Chun Ryu

*Life Sciences Research Division, Korea Institute of Science and Technology,  
P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea  
(Received March 2, 2007 ; Accepted August 1, 2007)*

**Abstract** : Based on the Benzoflex (Vesicol Chemical Co.) as PVC plasticizer substituents for Di-n-octyl phthalate (DOP), a series of new aromatic carboxylic acid ester compounds were designed as plasticizers, synthesized, and screened for the endocrine disrupting activity. 2-Hydroxybenzoic acid (1) and 2-methoxybenzoic acid (2) as the commercially available starting materials were reacted with diethylene glycol (3) in the presence of p-toluenesulfonic acid using Dean-Stark column to give diethylene glycol di-(2-hydroxy)benzoate (4, KH01) and diethylene glycol di-(2-methoxy)benzoate (5, KH02), respectively. And diethylene glycol di-(3-pyridinyl) ester (7, KH03) and dipropylene glycol di-(3-pyridinyl) ester (9, KH04) were obtained in high yields by treatment of nicotinoyl chloride (6) with diethylene glycol (3) and dipropylene glycol (8) in the presence of triethylamine as a base. To determine the estrogenic disrupting effect of new synthetic phthalate analogues, E-screen assay method was used. Of these compounds, 4 (KH01) was found to be compound without endocrine disrupting effect.

Keywords: plasticizers, aromatic esters, endocrine disrupting effect

### 1. 서론

내분비계 장애물질 (Endocrine Disruptors, EDs) 또는 환경호르몬은 환경에 방출된 화학물질들이 체내로 들어와 마치 몸속에 있는 호르

몬과 같은 활동을 하는 물질로 극미량으로도 인체에 대한 악영향을 끼치며, 체내 정상호르몬이 인체의 호르몬 수용체에 결합하여 적절한 수준에서 활성화시키는 반면 환경 호르몬은 정상보다 강하거나 약한 신호를 전달함으로써 내분비계의 교란작용을 유발시킨다[1,2]. 따라서

<sup>†</sup> 주저자 (E-mail: khyoo@kist.re.kr)

성 호르몬을 포함한 생체호르몬의 정상작용을 교란함으로써 인체 생리의 항상성을 파괴하여 발암, 신경증상, 면역이상, 생식 부작용 등을 초래하는 것으로 알려져 있다[3].

최근 산업자원부 기술표준원은 포름알데히드, 비스페놀 A, 중금속 등 40종의 유해 화학물질이나 내분비계 장애물질은 완구를 비롯해 14세 미만 어린이들을 대상으로 하는 제품에 사용을 금지했으며, 업계와 관계 부처 의견수렴, WTO/TBT 통보, 규제심사 등을 거쳐 올해 말까지 완구, 유모차 등 PVC를 사용한 어린이용 제품의 안전기준을 개정하고 내년부터 시행할 계획이다. 우리나라에서는 규제 물질도 명확히 정리되어있지 않고 화학물질의 정보제출을 의무화하지 않으며, 또한 사후 관리식 규제를 하는 등의 문제로 정책적 제도마련이 시급한 실정이다.

가소제 (plasticizer)란 산과 알코올을 축매 존재하에 가열반응시킴으로 만들어지는 가소성을 가지는 유기 에스테르 화합물로서 고분자물질에 첨가하여 가공성을 개선하고 물리적 성상을 변화시켜 우수한 성질을 갖도록 보조한다. 가소제에 요구되는 성질로서는 수지와 잘 혼합되어야 하며 불휘발성, 내한성이 있고 무색, 무미, 무취, 무독이고 내수성, 내유성, 전기 절연성이 좋아야 하므로 레자, 시트, PVC 필름, 전선 등에 특성을 강화할 목적으로 이용되고 있다. 가소제는 수지의 분자 사이에 들어가 수지의 단단한 망상 구조의 원인이 되는 반데르발스 (van der Waals) 결합을 약화시켜 상당한 온도

범위에 걸쳐 유연한 성질을 갖도록 하는 난 휘발성물질로서 1차 가소제, 2차 가소제 등으로 분류되는데 dioctyl phthalate (DOP)는 전체 가소제의 80% 이상을 차지하고 있는 대표적인 프탈레이트계 1차 가소제로서 염화비닐, 초산비닐에 우수한 혼용성을 나타내며, 레자, 시트, PVC 필름, 전선, 성형품, 도료 등에 이용되고 있다. 한편, 세계 각국은 그 동안 di-(2-ethylhexyl) phthalate 등 6종의 프탈레이트계 가소제가 인체 유해성이 크다고 잠정 결정을 내리고 1999년부터 내분비계 장애 (환경호르몬) 추정물질로 관리해 왔다[4,5].

프탈레이트계 가소제의 종류로는 Fig. 1에 나타난 것과 같이 di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), butyl benzyl phthalate (BBP), di-iso-nonyl phthalate (DINP), di-n-octyl phthalate (DNOP), di-iso-decyl phthalate (DIDP)를 들 수 있다.

앞으로 PVC 재질 완구 및 어린이용 제품에 DEHP 등 3종의 프탈레이트계 가소제 사용이 전면 금지된다. 이번 사용금지 조치는, 유럽연합위원회가 DEHP, DBP, BBP 등 3종의 프탈레이트계 가소제를 생식독성 물질로 최종 확인하고, 이들 3종의 가소제가 사용된 완구와 어린이용 제품의 EU내 생산과 수입금지 방침을 정하고 WTO를 통해 각국에 통보함에 따라 시행되는 것이다. 또한 DINP, DNOP, DIDP 등 나머지 3종의 프탈레이트계 가소제는 생식독성에 대한 평가가 완료될 때까지 현행 규정대로 만

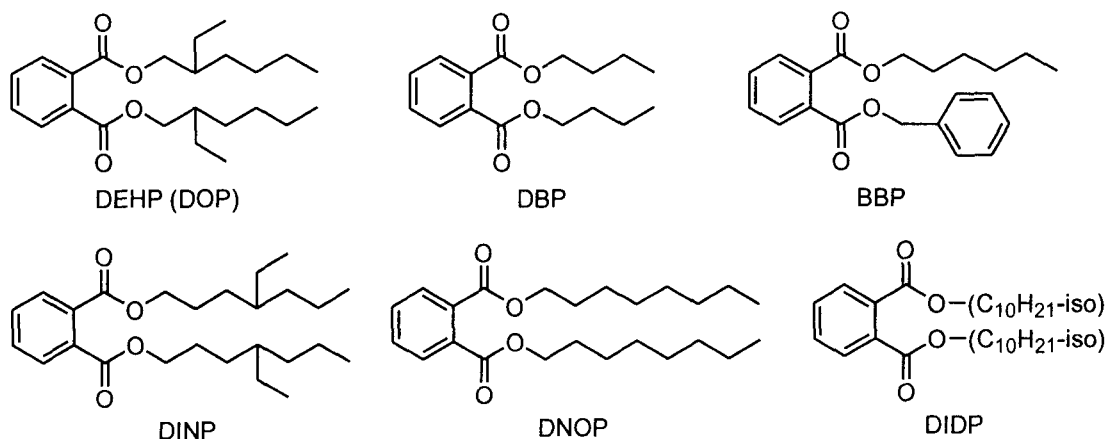


Fig. 1. Representative phthalate plasticizers.

3세 이하의 어린이가 입에 물 수 있는 완구에만 사용이 금지되고 기타 완구에는 경고문구를 표시하게 된다. 그러나 내분비계 장애물질은 과학적으로 실증된 물질은 아직 없으며 선진국에서도 의심 또는 추정물질들을 거론하고 있는 상태이고, 조사 연구기관에 따라서 의심물질의 종류도 다양하게 발표되고 있다 (미국 EPA 69종, 일본 국립의약품식품연구소 143종, 자연보호 세계기금 67종). 이들 내분비계 장애 의심물질 중에는 농약이 다수 (19-74종) 포함되어 있으며, 농약이외의 성분으로는 중금속, 가소제, 공업용 화학물질 등이 포함되어 있으나, 확실한 내분비계 장애물질의 분류를 위하여 미국에서는 시험기준과 방법을 설정하고 관련 의심물질에 대한 검증시험을 추진할 예정이다.

E-screen assay는 환경 화학물질의 estrogenicity를 *in vitro* 방법으로 평가하는 것으로서 Soto 등이 개발하였으며, 화학물질이 MCF-7 cell (Bus cell)에 미치는 세포 증식 효과를 매개 변수로 하여 화학물질의 estrogenicity를 평가하는 방법으로서 estrogen-induced gene expression에 기초한 assay 방법이며, cloned MCF-7 Bus cell을 사용하여 실험한다.

본 연구에서는 내분비계 장애 의심물질로서 한층 규제가 강화되고 있는 프탈레이트계 가소제를 대체할 수 있는 새로운 방향족 에스테르계 화합물들을 분자 설계 및 합성하여 이들에 대한 내분비계 장애성을 E-screen assay 방법을 이용하여 시험하였다.

## 2. 실험

### 2.1. 기기 및 시약

분석 기기는 NMR spectrometer (Gemini 300, Varian Co., USA) 및 melting point apparatus (MPA 100, Stanford Research Systems, Inc., USA)를 사용하여 측정하였으며, Thin layer chromatography (TLC)에는 실리카 겔 60 GF<sub>254</sub> (0.25 mm, Merck Co., Germany)로 도포되어 있는 유리판을 이용하였으며, 스크리닝은 ELISA plate reader (Spectramax 190, Molecular Device Co., USA)를 사용하였다. 반응에 사용한 시약들은 주로 Sigma-Aldrich사의 것을 이용하였으며 반응에 이용한 용매는 J. T.

Baker사의 것을 정제없이 사용하였다. NMR 용매는 Sigma-Aldrich사의 DMSO-d<sub>6</sub>와 CDCl<sub>3</sub>를 사용하였으며 시그널의 상대적인 위치는 용매 내에 들어있는 tetramethylsilane (TMS)을 기준으로 하거나 NMR 용매를 기준으로 하였다.

### 2.2. 실험 방법

#### 2.2.1. Diethylene glycol di-(2-hydroxy) benzoate (4)의 합성

Dean-Stark column이 부착된 반응용기에 salicylic acid 3.04 g (0.022 mol, 2.20 eq.)과 diethylene glycol 1.23 g (0.010 mol, 1.00 eq.) 및 *p*-toluenesulfonic acid 0.23 g (2.2 mmol, 0.22 eq.)을 xylene 20 mL에 가한 후 가열하면 70 °C 정도에서 맑은 용액이 형성된다. 반응 혼합물을 15시간 동안 반응시킨 후 냉각시킨 다음 여분의 반응물을 제거하기 위해 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 세척한다. 용매를 진공하에서 완전히 제거한 후 건조시켜서 흰색 고체 상태의 목적물 4를 3.08 g (84.9%)의 수율로 얻었다.

MP 61-63 °C; <sup>1</sup>H MNR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.84 (4H, t, 2xCH<sub>2</sub>O), 4.45 (4H, t, 2xCOOCH<sub>2</sub>), 7.01-7.71 (8H, m, ArH).

#### 2.2.2. Diethylene glycol di-(2-methoxy) benzoate (5)의 합성

Dean-Stark column이 부착된 반응용기에 *o*-anisic acid 3.34 g (0.022 mol, 2.20 eq.)과 diethylene glycol 1.23 g (0.010 mol, 1.00 eq.) 및 *p*-toluenesulfonic acid 0.23 g (2.2 mmol, 0.22 eq.)을 xylene 20 mL에 가한 후 가열하면 70 °C 정도에서 맑은 용액이 형성된다. 반응 혼합물을 15시간 동안 반응시킨 후 냉각시킨 다음 여분의 반응물을 제거하기 위해 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 세척한다. 용매를 진공하에서 완전히 제거한 후 건조시켜서 옅은 노란색 액체 상태의 목적물 5를 3.87 g (98.9%)의 수율로 얻었다.

Oil; <sup>1</sup>H MNR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.86 (4H, t, 2xCH<sub>2</sub>O), 3.89 (6H, s, 2xCH<sub>3</sub>), 4.46 (4H, t, 2xCOOCH<sub>2</sub>), 6.91-7.83 (8H, m, ArH).

#### 2.2.3. Diethylene glycol di-(3-pyridinyl) ester (7)의 합성

Nicotinoyl chloride hydrochloride 1.42 g (0.008 mol, 2.00 eq.)과 diethylene glycol 0.38 mL (0.004 mol, 1.00 eq.)을 dichloromethane 20 mL에 용해시킨 후 ice-bath 하에서 triethylamine 2.34 mL를 서서히 적가한 다음 반응 혼합물의 온도를 실온까지 올리고 15시간 동안 반응시킨다. 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시킨 후 냉각시킨 다음 물을 가하고 유기층을 분리한다. 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척한 후 묽은 염산용액 (pH 4)으로 세척한 다음 다시 물로 세척하고 용매를 진공하에서 완전히 제거한다. 생성된 노란색 액체를 건조시켜서 목적물 7을 1.01 g (80.0%)의 수율로 얻었다.

Oil; <sup>1</sup>H MNR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.86 (4H, t, 2xCH<sub>2</sub>O), 4.45 (4H, t, 2xCOOCH<sub>2</sub>), 7.48-9.06 (8H, m, ArH).

#### 2.2.4. Dipropylene glycol di-(3-pyridinyl) ester (9)의 합성

Nicotinoyl chloride hydrochloride 1.95 g (0.011 mol, 2.20 eq.)과 triethylene glycol 0.75 g (0.005 mol, 1.00 eq.)을 dichloromethane 30 mL에 용해시킨 후 ice-bath 하에서 triethylamine 3.06 mL를 서서히 적가한 다음 반응 혼합물을 15시간 동안 가열 환류시킨다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후 물을 가한 다음 유기층을 분리한다. 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척한 후 묽은 염산용액 (pH 4)으로 세척한 다음 다시 물로 세척하고 용매를 진공하에서 완전히 제거한다. 생성된 옅은 노란색 액체를 건조시켜서 목적물 9를 1.45 g (80.6%)의 수율로 얻었다.

Oil; <sup>1</sup>H MNR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.62 (4H, s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.75 (4H, t, 2xCH<sub>2</sub>O), 4.39 (4H, t, 2xCOOCH<sub>2</sub>), 7.51-9.06 (8H, m, ArH).

### 2.3. E-screen Assay 방법

#### (1) 세포 및 배양액

본 연구에 사용되는 세포주는 estrogen-sensitive human breast cancer cell line으로 Soto 등에 의해 cloned된 MCF-7 Bus cells (Dr. A. M. Soto, Tufts University, Michigan Cancer Foundation, USA)을 분양받아 사용하

였다. 배양을 위해 사용한 배지는 5% FBS Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)이며 시험시에는 5% charcoal dextran treated fetal bovine serum을 포함한 phenol red free-DMEM 배지를 사용하였다.

#### (2) 실험 방법

실험 방법은 Soto 등에 의해 소개된 방법 [6-9]을 약간 변형하여 본 연구에 맞게 다음과 같이 정립하였다. 6-7일간 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) 배지로 배양한 MCF-7 세포를 12 well plate에 3×10<sup>4</sup> cells/well이 되도록 seeding 하고, 24시간 후 배지를 제거하고 시험 물질을 포함한 5% 목탄 텍스트란으로 처리된 FBS를 함유하는 phenol red free-DMEM 배지 (CD-DMEM)로 교환하였다. 이 CD-DMEM 배지는 5% 목탄, 0.5% 텍스트란으로 혈장내 성 호르몬을 흡착 제거하고 에스트로겐 활동도에 영향을 미치지 않게 처리한 것으로 여과시킨 후 분주하여 냉동 보관한 것을 사용하였다. 시험 물질을 포함한 CD-DMEM 배지는 에탄올에 녹인 chemical stock solution을 사용하기 바로 직전에 CD-DMEM 배지로 희석하여 만들어 사용하였다.

Control은 CD-DMEM만을 가하고 positive control은 10<sup>-10</sup>M 17β-estradiol을 처리하였으며 실험 계에서의 용매의 최종 농도는 0.5% 이하로 하였다. 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 late exponential phase에 도달하는 144시간에 세포 증식능을 관찰하기 위해 MTT assay를 시행하였다[10]. 즉, MTT [2-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, Sigma]를 0.1 mg/well이 되도록 처리하고 4시간 더 배양한 후 배지를 버리고 디메틸설폭시드를 넣어 생성된 결정을 녹인 다음 ELISA Plate Reader (Spectramax 190, Molecular Device Co., USA)로 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

### 3. 결과 및 고찰

본 연구의 배경이 되는 Velsicol Chemical Co.에서 개발한 Benzoflex (Fig. 2)는 PVC 용 DOP 대체제로서 소개된 이래로 이와 관련된

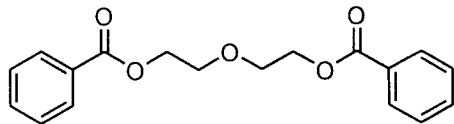
많은 dibenzoate계 가소제들이 등장하였다 [11-16]. Benzoflex의 대표적인 것으로 diethylene glycol dibenzoate의 특성은 내열성, 내추출성 및 내오염성이 우수하여 내열전선 등에 사용되거나 내한성 및 가공성이 열악한 단점이 있다.

본 연구에서는 최종 목적물 4, 5를 합성하기 위하여 Scheme 1에서와 같이 출발물질로서 상업적으로 유용하며 저렴한 2-hydroxybenzoic acid (salicylic acid, 1)를 사용하여 diethylene glycol (3)과 반응시켰다. 이 때 정 반응으로의 반응진행을 위하여 Dean-Stark column으로 생성되는 물을 제거하며, 반응촉매로는 *p*-toluenesulfonic acid를 사용하였다. 용매를 toluene으로 하여 반응시킨 결과, mono-치환체와 di-치환체가 혼합물로 공존하며 반응이 더 이상 진행되지 않았다. 따라서 반응온도를 올리기 위하여 용매를 xylene으로 하여 반응시킨 결과 목적하는 화합물인 diethylene glycol di-(2-hydroxy)benzoate (4)를 85%의 수율로 수득하였다. 또한 이와 동일한 방법을 이용하여 2-methoxybenzoic acid (*o*-anisic acid, 2)를 출발물질로 하여 목적물인 diethylene glycol

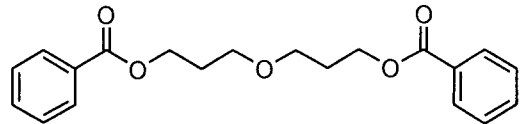
di-(2-methoxy)benzoate (5)를 거의 정량적인 수율로 수득하였다.

한편, 출발물질을 nicotinoyl chloride (6)로 하여 triethylamine 존재하에 dichloromethane 내에서 diethylene glycol (3)과 반응시켜서 최종 목적물인 diethylene glycol di-(3-pyridinyl) ester (7)를 80%의 수율로 수득하였으며, dipropylene glycol (8)과의 반응으로부터는 해당하는 목적물인 dipropylene glycol di-(3-pyridinyl) ester (9)를 높은 수율로 수득하였다 (Scheme 2).

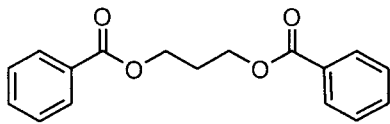
E-screen assay는 많은 화학물질의 estrogenicity를 저렴하고 민감하면서도 간편하고 신속하게 스크리닝할 수 있는 방법이며 작용제와 길항제를 구분할 수 있는 장점도 갖고 있다. 실제 최적의 실험조건 등의 정립된 방법을 활용하고자 세포 증식작용을 검토한 결과, 대조 물질로서 17β-estradiol (10<sup>-12</sup>M - 10<sup>-8</sup>M)을 사용했을 때에는 배지만을 첨가한 control군에 비해 세포증식이 약 5-6 배 가량 촉진되는 것을 보였고, 이를 양성 대조물질로 하여 상에서 합성한 최종 목적물 (4: KH01, 5: KH02, 7: KH03, 9: KH04) 각각의 control에 대한 세



Diethylene glycol dibenzoate (DP/EDB/DEDB)

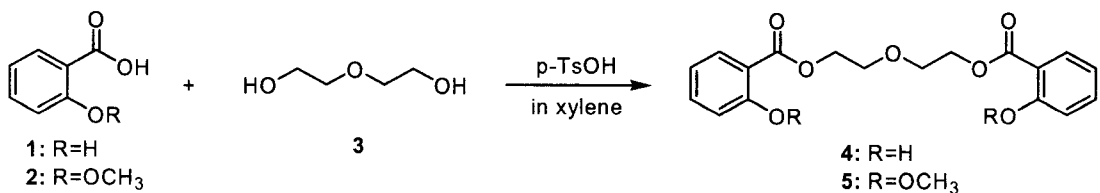


Dipropylene glycol dibenzoate (DGDB)

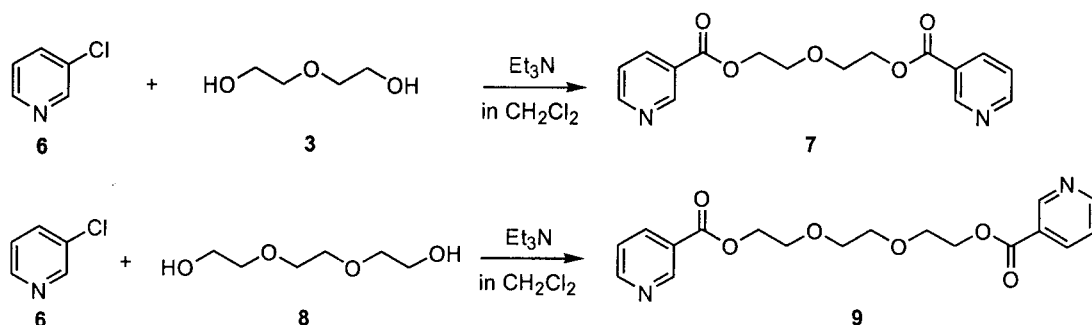


Propylene glycol dibenzoate (PGDB)

Fig. 2. Various Benzoflex.



Scheme 1. Synthesis of benzene ester plasticizers.



Scheme 2. Synthesis of pyridinyl ester plasticizers.

포 증식율을 Fig. 3에 제시하였다.

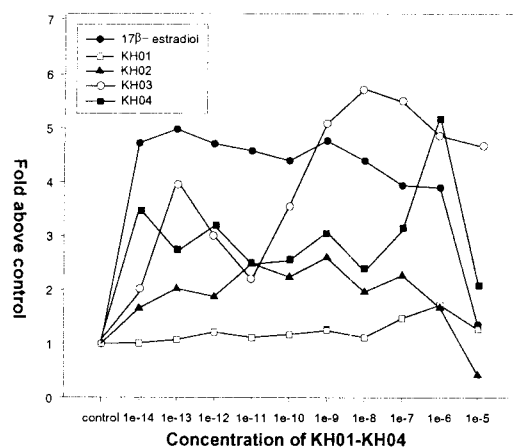


Fig. 3. Cell proliferation rate for target compounds.

그 결과, KH03과 KH04 화합물은 양성 대조 물질을 사용한 에스트라디올과 유사한 정도의 상당히 높은 에스트로겐 반응을 보여주었고, KH02 화합물은 에스트라디올에 비해서는 세포 증식율이 상대적으로 낮은 어느 정도의 내분비계 장애성을 나타내나 KH01 화합물의 경우에는 적어도 본 실험에서 사용한 농도 ( $10^{-9}$  -  $10^{-3}$  M)에서는 E-screen에서 에스트로겐 반응을 거의 보여주지 않았다. 이는 Table 1에서 Relative proliferation effect (RPE)와 Relative proliferation potency (RPP) 값을 이용하여 자세히 나타내었으며, 목적 화합물 각각의 control에 대한 RPE 값은 control을 100으로 보았을 때 KH03, KH04는 각각 115.2%, 104.9%를 보여 주었고, KH02는 52.2%를 나타내었으며, KH01은 34.6%의 낮은 efficiency를 나타내었다.

Table 1. Estrogenic Effects of Target Compounds (KH01 - KH04) by E-screen Assay.

Compounds	Concentration <sup>a</sup>	RPE (%) <sup>b</sup>	RPP (%) <sup>c</sup>
17 $\beta$ -Estradiol (E <sub>2</sub> )	0.1 pM	100	100
KH01	1 $\mu$ M	34.6	0.00001
KH02	1 nM	52.2	0.01
KH03	10 nM	115.2	0.001
KH04	1 $\mu$ M	104.9	0.00001

<sup>a</sup>Indicate the lowest concentration needed for maximal cell yield. <sup>b</sup>Relative proliferative effect (RPE) is 100 x the ratio between the highest cell yield obtained with the chemical and with 17 $\beta$ -estradiol. <sup>c</sup>Relative proliferative potency (RPP) is 100 x the ratio between the minimal concentration of 17 $\beta$ -estradiol needed of maximal cell yield at 6 day and the minimal dose of the test compound needed to achieve a similar effect.

#### 4. 결론

본 연구에서는 플라스틱 첨가제로 사용되는 프탈레이트계 가소제를 대체할 수 있는 내분비계 장애성이 없으며 유해성이 적은 대체 가소제 개발을 목적으로 일련의 새로운 방향족 에스테르계 화합물들을 합성한 후 E-screen assay 법을 이용하여 시험한 결과 화합물 4 (KH01)의 경우 내분비계 장애성을 거의 나타내지 않았다. 추가적인 Estrogen 및 Androgen receptor binding, Transcriptional assay 등의 보완적인 연구가 요구되지만 대체 가소제로서의 가능성을 나타내었다.

#### 감사의 글

이 연구는 과학기술부 정책연구개발사업의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

#### 참고문헌

1. J. D. Stuart, Determination of Endocrine Disrupting Chemicals found in Environmental Samples by Gas Chromatography/Mass Spectrometry, *Adv. Chromatog.*, **45**, 245-273 (2007).
2. M. M. Tabb and B. Blumberg, New Modes of Action for Endocrine Disrupting Chemicals, *Mol. Endocrinol.*, **20**(3), 475 (2006).
3. M. Chalubinski and M. L. Kowalski, Endocrine Disruptors Potential Modulators of the Immune System and Allergic Response, *Allergy*, **61**(11), 1326 (2006).
4. J. T. Jiang, L. Ma, L. Yuan, X. R. Wang and W. Zhang, Study on Development Abnormalities in Hypospadiac Male Rats Induced by Maternal Exposure to Di-n-butyl phthalate (DBP), *Toxicology*, **232**(3), 286 (2007).
5. H. J. Koo and B. M. Lee, Toxicokinetic Relationship Between Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEPT) and Mono-(2-ethylhexyl) phthalate in Rats, *J. Toxicol. Environ. Health A*, **70**(5), 383 (2007).
6. C. Sonnenschein and A. M. Soto, An Updated Review of Environmental Estrogen and Androgen Mimics and Antagonists, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, **65**(1), 143 (1998).
7. A. M. Soto, M. F. Fernandez, M. F. Luizzi, A. S. Oles Karasko and C. Sonnenschein, Developing a Marker of Exposure to Xenostrogen Mixture in Human Serum, *Environ. Health Perspect*, **105**(suppl. 3), 647 (1997).
8. A. M. Soto, C. Sonnenschein, The Role of Estrogens on the Proliferation of Human Breast Tumor Cells (MCF-7), *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, **23**(1), 87-94 (1985).
9. A. M. Soto and C. Sonnenschein, Mechanism of Estrogen Action on Cellular Proliferation: Evidence for Indirect and Negative Control on Cloned Breast Tumor Cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **122**(3), 1097 (1984).
10. P. Perez, R. Pulgar, F. Olea-Serrano, M. Villalobos, A. Rivas, M. Metzler, V. Pedraza and N. Olea, The Estrogenicity of Bisphenol A-related Diphenylalkanes with Various Substituents at the Central Carbon and the Hydroxy Groups, *Environ. Health Perspect*, **106**(3), 167 (1998).
11. D. Banu and A. El-Aghoury, D. Feldman, Contributions to Characterization of Polyvinyl Chloride-Lignin Blends, *J. Appl. Polym. Sci.*, **101**(5), 2732 (2006).
12. K. Katsuta, T. Ito, T. Ebisawa and T. Samejima, Vinyl Chloride Resin Compositions Containing Non-phthalate Plasticizers with Good Processability, JP 131674 (2004).
13. B. Stanhope and N. Netzel, An Environmental, Health and Safety Overview of Benzoate Plasticizers, *Polimery*, **48**(6), 421 (2003).
14. W. D. Arendt, A. M. Strepka and B.

- Stanhope, New Cost Effective Benzoate Plasticizer Blend Enhances Latex Adhesive Systems. Blending in, *Adhesive Age*, 45(6), 32 (2002).
15. J. Lang and B. E. Stanhope, Benzoate Plasticizer for Flexible PVC Injection Molded Toy Applications, *Plastics Additives & Compounding*, 3(6), 30 (2001).
16. W. D. Arendt and J. Lang, New Benzoate Plasticizers for Poly(vinyl chloride): Introduction and Performance Example, *J. Vinyl Additive Technol.*, 4(3), 184 (1998).