

## 새로운 살충제, 1-(2,6-Difluorobenzoyl)-3-(3,5-bistrifluoro-methyl-2-chlorophenyl) urea (DBI-3204) 의 합성법

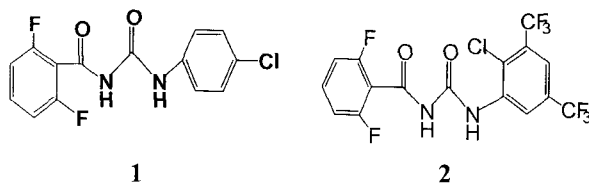
황일선 · 김선옥 · 김중호<sup>1</sup> · 정근희\*

<sup>1</sup>한화석유화학 중앙연구소 Bio 생산기술센터, 한국화학연구원 생물화학연구부

**요약** : Benzoylphenyl urea계 신규 살충제인 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(3,5-bistrifluoromethyl-2-chlorophenyl) urea(DBI-3204, HW-3204)를 생산하기 위하여 경제적인 합성법을 확립하였다. 특히 3단계 합성공정에 사용하는 용매를 사염화탄소로 단순화 시켰다. 필수적인 중간체인 3,5-bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline을 92%로 선택적으로 합성하였으며, 2,6-difluorobenzoylisocyanate는 95%, DBI-3204는 약 90%의 좋은 수율로 합성하였다 (2002년 6월 4일, 2002년 6월 24일).

**Key words** : insecticide, benzoylphenyl urea, chitin synthase, insect

키틴합성 저해 살충활성을 나타내는 합성화합물들은 benzimidazole, Captan, H-24108, benzoylphenyl urea 등이 알려져 있으며, 이중 benzoylphenyl urea 화합물은 1970년대 초에 urea계 제초제 연구를 하던 중 최초로 우연히 발견되었으며(Van Daalen 등, 1972), 수많은 연구를 통하여 Dimilin(1)을 비롯하여 여러개의 화합물이 상품화 되었다(Wellinga 등, 1971). 특히 benzoylphenyl urea계 화합물은 포유동물에는 무해하고, 곤충의 내성발현 문제점을 해결할 수 있다(Hammock 등, 1981; Ivie, 1977; 1978; Metcalf 등, 1975)는 기대감으로 (주)한화 중앙연구소와 한국화학연구원이 공동으로 오랜 기간 동안 benzoylphenyl urea계 살충제 개발에 연구 노력한 결과 살충효과가 우수한 DBI-3204(2, HW-3204)를 발명하였으며(Kim 등, 1998), 현재 상용화 단계의 생산을 추진하고 있다 (Table 1, 2).



**Table 1. Insecticidal Activity of DBI-3204**

Order	Insects, Scientific Name	LC <sub>50</sub> , (ppm)
Lepidoptera	<i>Plutella xylostella</i>	0.16
	<i>Spodoptera litura</i>	0.02
	<i>Spodoptera exigua</i>	0.06
	<i>Artogeia rapae</i>	0.1
	<i>Hyphantria cunea</i>	0.8
Homoptera	<i>Trialeurodes vaporariorum</i>	<1.0
Diptera	<i>Musca domestica</i>	27.7
	<i>Culex pipiens pallens</i>	0.07

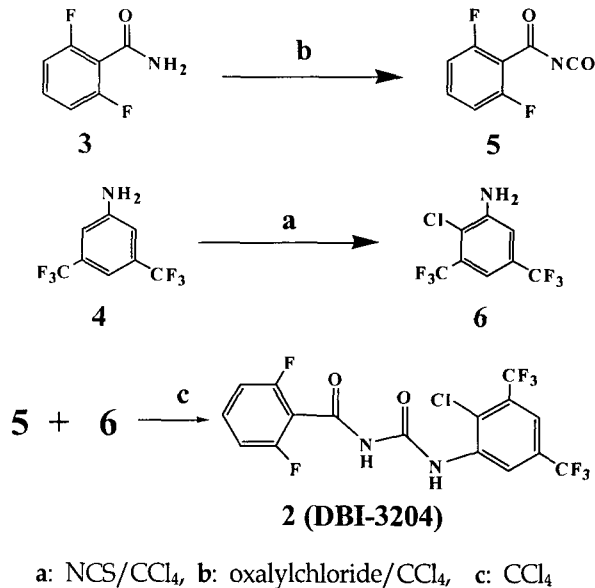
**Table 2. Properties of DBI-3204**

MW	446.68
MF	C <sub>16</sub> H <sub>7</sub> ClF <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
M.P.	172-175 °C
Solubilities (g/100 mL, at rt)	acetone >50, dichloromethane 10.5, n-hexane 0.1, xylene 7.5, water <0.1
Acute oral toxicity	-5,000 mg/kg for mouse

\*연락처

본 논문에서는 아래 반응식(Scheme 1)과 같이 구

매가 가능한 필수 원료물질인 2,6-difluorobenzamide (3)와 3,5-bis(trifluoromethyl) aniline(4)으로부터 중간체인 2,6-difluorobenzoyl isocyanate(5)와 3,5-bis(trifluoromethyl)-2-chloro-aniline(6) 및 DBI-3204의 실용적인 합성법에 대하여 연구한 결과를 보고 한다.



Scheme 1

**2,6-Difluorobenzoylisocyanate의 합성**

일반적으로는 일차 amine에 phosgene을 반응시켜서 대응하는 isocyanate를 좋은 수율로 얻을 수 있다. 그러나 일차 amide의 경우에는 phosgene과 반응할 경우 nitrile이 주로 얻어지며, 이에 대응되는 isocyanate를 합성할 경우에는 oxalyl chloride를 사용함으로써 하기 반응식(Scheme 2)과 같은 반응 기

구를 통하여 효과적으로 benzoylisocyanate를 합성할 수 있다(Speziale 등, 1962; Paul 등, 1963; Deng 등, 1988).

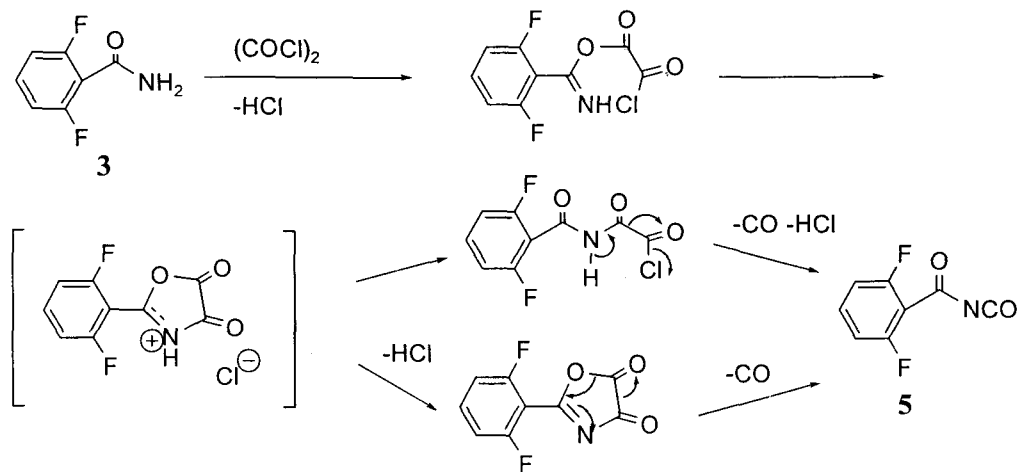
2,6-Difluorobenzoylisocyanate는 반응성이 매우 높기 때문에 톨루엔, 디클로로에탄, 사염화탄소(CCl<sub>4</sub>) 등의 불활성 용매에서 반응 시켜야 한다. 반응온도에 따라서 반응시간의 차이가 있는데, 사염화탄소용매에서는 5시간 동안 가열 환류 시키면 반응이 완결되었다.

이때 생성된 순수한 2,6-difluorobenzoylisocyanate는 증류하여 얻었다. 그러나 미반응의 oxalyl chloride와 용매를 제거한 반응 혼합물을 다음반응에 직접 사용해도 좋을 만큼 순도가 좋았다.

**3,5-Bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline의 합성**

Aniline의 염소화 반응은 일반적으로 *ortho*-와 *para*-의 mixture로 얻어진다고 알려져 있다(Smith 등, 2001). 그러므로 한 가지 이성체를 선택적으로 얻기 위해서는 다양한 시약, 촉매, 용매 등을 사용한 연구가 보고 되어 있다(Suthers 등, 1962; Neale 등, 1964). 그러나, deactivating group이 있는 aniline의 chlorination에 관한보고는 거의 없다(Neale 등, 1964; Haberfield 등, 1965).

3,5-Bis(trifluoromethyl)aniline을 chlorination하면 chlorinating reagent 및 반응용매에 따라서 3,5-bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline과 이의 이성체 및 polychloro- 화합물의 부산물이 생성된다. 3,5-Bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline를 합성할 경우, chlorinating reagent로는 염소 가스나 SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>보다는 N-chlorosuccinimide(NCS)가 효과적이었으며 반응용매



Scheme 2

로는 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴 등의 용매보다는 사염화탄소 용매가 가장 좋았다(Table 3).

반응온도가 낮으면 반응이 완결되는 데 오랜시간이 소요되었으며, 출발물질과 NCS의 비를 1: 1.3으로 사용하여 용매를 가열 환류시키는 조건에서 2시간 반응시키면 좋은 수율로 3,5-bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline을 얻을 수 있었다.

NCS를 aniline 양의 2배 비율로 반응시키면 3,5-bis(trifluoromethyl)-2,4-dichloroaniline이 주 생성물로 얻어졌다.

**Table 3. Solvent Effect of Chlorination**

Entry	Solvent	Yield <sup>a)</sup> (%)
1	MeOH	85.0
2	EtOH	55.5
3	CH <sub>3</sub> CN	60.0
4	CCl <sub>4</sub>	92.3

<sup>a)</sup>G.C area ratio

3,5-Bis(trifluoromethyl)aniline: NCS=1: 1.3, 2h reflux

**1-(2,6-Difluorobenzoyl)-3-(3,5-bistrifluoromethyl-2-chlorophenyl) urea (DBI-3204)의 합성**

Urea 및 acyl urea를 합성하는 가장 일반적인 방법은 amine과 isocyanate의 첨가반응으로서 이 방법을 이용하면 다양한 urea를 얻을 수 있다(Degnan 등, 1940; Anatol 등, 1975).

DBI-3204는 2,6-difluorobenzoylisocyanate와 3,5-bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline을 사염화탄소 용매에서 1시간동안 상온반응으로 85~95%의 수율로 얻어졌다(순도: 95%up). 또한 2,6-difluorobenzoylisocyanate를 정제하지 않고 바로 사용하여도 수율이나 순도에 변화가 없었다.

이상과 같이 신규 살충제인 DBI-3204를 국내에서 생산하기 위하여 실험실 규모의 경제적인 합성법을 확립하였다.

특히 3 단계 반응에 사용하는 용매를 사염화탄소로 단순화 시켰으며, 필수적인 중간체인 3,5-bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline을 92%로 선택적으로 합성하였으며, 2,6-difluorobenzoylisocyanate는 95%, DBI-3204는 약 90%의 좋은 수율로 합성하였다. 앞으로 이 합성법을 실용화하기 위해서 더 많은 연구를 통해서 충분한 검증을 해야 할 것으로 사료된다.

**합성법 및 Spectral Data :**

**2,6-Difluorobenzoylisocyanate**

500 ml Flask에 350 ml CCl<sub>4</sub>, 31.4 g의 2,6-difluorobenzamide(0.2 mole) 및 28.0 g의 oxalyl chloride(0.22 mole, 1.1 eq)를 넣고 교반하면서 5시간 가열 환류 시키고, 진공펌프로 감압 증류하여 35.0 g의 2,6-difluorobenzoylisocyanate를 얻었다(수율: 95%; bp: 85 °C/-1mmHg; mp: 39-40°C).

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.2-7.4(m, 3H)

MAS : 183(M<sup>+</sup>, 100), 164(12), 141(5), 122(35), 113(9).

**3,5-Bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline**

45.8 g의 3,5-Bis(trifluoromethyl)aniline(0.2 mole)와 29.4 g의 N-chlorosuccinimide (0.22 mole, 1.1eq.)를 300 ml의 CCl<sub>4</sub>에 넣고 2 시간 가열 환류한 후 약 5°C로 냉각하고 여과하여 대부분의 imide를 제거하였다. CCl<sub>4</sub> 용액을 물로 세척한 후 건조하고, 진공펌프로 감압증류하여 48.5 g의 3,5-Bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline를 얻었다(수율 : 92%; bp : 88°C/-1mmHg).

Rf = 0.5(EtOAc : Hexane = 1 : 3 )

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26(s, 1H), 7.12(s, 1H), 4.44(bs, 2H)

MAS : 265(M<sup>+</sup>,2), 263(M<sup>+</sup>,8), 182(2), 167(9), 149(100), 127(15).

**3,5-Bis(trifluoromethyl)-2,6-dichloroaniline**

22.9 g의 3,5-Bis(trifluoromethyl)aniline(0.1 mole)와 29.4 g의 N-chlorosuccinimide(0.22 mole, 2.2 eq.)를 500 ml의 CCl<sub>4</sub>에 넣고 3 시간 가열 환류한 후 약 5°C로 냉각하고 여과하여 대부분의 imide를 제거하였다.

CCl<sub>4</sub> 용액을 물로 세척한후 건조하고, 진공펌프로 감압 증류하여 25.3 g(수율: 85%; bp: 99°C/-1mmHg)의 3,5-Bis(trifluoromethyl)-2,4-dichloroaniline를 얻었다.

Rf = 0.5 (EtOAc : Hexane = 1 : 3 )

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20(s, 1H), 4.80(bs, 2H)

MAS : 298(M<sup>+</sup>,2), 296(12), 265(2), 263(5), 182(2), 167(9), 149(100).

**1-(2,6-Difluorobenzoyl)-3-(3,5-bistrifluoromethyl-2-ch**

**lorophenyl) urea**

500 ml의 flask에 350 ml CCl<sub>4</sub>, 31.4 g 2,6-difluorobenzamide(0.2mole) 및 28.0 g oxalyl chloride(0.22 mole, 1.1 eq)를 넣고 교반하면서 5시간 가열 환류시키고, 상온으로 식히고 질소 기류하에서 52.7 g 3,5-bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline을 dropping funnel을 사용하여 30분간 넣고 1시간 동안 교반하였다.

고체를 여과하고 여액을 농축하여 에탄올로 재결정하여 80-85 g의 표제화합물을 얻었다(수율: 85.95%; mp: 172-175 °C, 순도: 98%).

R<sub>f</sub> = 0.42 (EtOAc : Hexane = 1 : 3 )

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3244, 3151, 1726, 1629, 1560, 1495, 1152, 1019;

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.9(s, 1H), 11.1(s, 1H), 7.2-8.8(m, 5H)

MAS : 427(M<sup>+</sup>-F, 2), 411(29), 289(7), 157(12), 141(100), 113(15).

**감사의 글**

본 논문은 G7과제 “키틴합성 저해 살충제” 수행의 일부이며, (주)한화 석유화학 중앙연구소의 연구비로 수행되었음.

**인용문헌**

- Anatol, J. and Berecoechea, J. (1975) New Procedure for the Preparation of Substituted Ureas. Acylureas and Sulfonylureas. *Synthesis*. 111.
- Deng, M. Z. and Caubere, P. (1988) Condensation of Acyl Chloride on Sodium Cyanate: Preparation of Acyl Isocyanates. *Tetrahedron* 44(19):6079.
- Degnan, William M. and Hill, J. (1940) Dialkylacetyl Biurets. *J. Am. Chem. Soc.* 62:1595.
- Haberfield, P. and Paul, D. (1965) The Chlorination of Anilines. Proof of the Existence of an N-Chloro Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* 87: 5502.
- Hammock, B. D. and Quistad, G. B. (1981) Metabolism and mode of action of juvenile hormone, juvenoids and other insect growth regulators. *In; Progress in pesticide biochemistry*. Ed. D. H. Huston and T. R. Roberts. Vol. 1. pp.1~82. John Wiley and Sons. New York.
- Ivie, G. W. (1977) Metabolism of insect growth regulators in animals. *In: Fate of pesticides in large animals*. Ed. G. W. Ivie and H. W. Dorough. pp.111~126. Academic Press, New York.
- Ivie, G. W. (1978) Fate of diflubenzuron in cattle and sheep, *J. Agric. Food Chem.* 26:81~89.
- Kim, Jung Ho, Shin, Young Woo, Heo, Jung Nyong, Kim, Eui, Deok, Park, Joon Seo and Song, Hyun Sam (2000) Preparation of 2-chloro-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl benzoyl ureas as pesticides, USP 6,022,882.
- Metcalf, R. L., Lu, P.-Y. and Bowlus, S. (1975) Degradation and environmental fate of 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(4-chlorophenyl) urea. *J. Agric. Food Chem.* 23:359~364.
- Neale, R. S., Schepers, R. G. and Walsh, M. R. (1964) The Chlorination of Reactive Anilines. *J. Org. Chem.* 29:3390~3393.
- Smith, M. B. and March, J. (2001) Aromatic Electrophilic Substitution *In; March's Advanced Organic Chemistry*. pp.675~758. A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Speziale, A. J. and Smith, L. R. (1962) A New and Convenient Synthesis of Acyl Isocyanates. *J. Org. Chem.* 27:3742.
- Suthers, B. R., Riggings, P. H. and Pearson, D. E. (1962) The Swamping Catalyst Effect. IV. The Halogenation of Anilines, *J. Org. Chem.*, 27:447~451.
- Paul R. Steyermark, (1963) Reactions of Isocyanic Acid with Acid Chlorides. Preparation of Acyl Isocyanates, Isocyanatosilanes, and Phosphor (diisocyanatidites), *J. Org. Chem.* 28:586~589.
- Van Daalen, J. J., Meltzer, J., Mulder, R., Wellinga, K. (1972) Selective insecticide with a novel mode of action, *Naturwissenschaften*. 59:312.

Wellinga, Kobus and Mulder, Rudolf (1995)  
Insecticidal urea and thiourea derivatives. Ger.  
Offen. 2123236.

---

**Practical synthesis of a new insecticide, 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(3,5-bistrifluoro-methyl-2-chlorophenyl) urea (DBI-3204)**

Ill Sun Whang, Sun Ok Kim, Jung Ho Kim<sup>1</sup>, and Kun Hoe Chung\* (*Korea Research Institute of Chemical Technology, Yusong P.O. Box 107, Taejon 305-606, Korea, <sup>1</sup>Hanwha Chemical Research and Development Center*)

**Abstract :** Synthetic method of a new benzoylphenylurea insecticide, DBI-3204 [1-(2,6-Difluorobenzoyl)-3-(3,5-bistrifluoromethyl-2-chlorophenyl) urea] was established for manufactural production; 2,6-Difluorobenzoylisocyanate was synthesized by the reaction of 2,6-difluorobenzamide with oxalylchloride in 95% yields, the reaction of 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline with N-chlorosuccinimide gave 3,5-bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline in 92% yields, and DBI-3204 was got from 2,6-difluorobenzoylisocyanate and 3,5-bis(trifluoromethyl)-2-chloroaniline in 90% yields. All the process was simplified by using the same reaction solvent, carbontetrachloride.

---

\*Corresponding author (Fax; +82-42-861-0307, E-mail : chungkh@kriict.re.kr )