



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0115508
(43) 공개일자 2024년07월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 249/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 249/08 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0007930

(22) 출원일자 2023년01월19일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

서강대학교산학협력단

서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)

(72) 발명자

허남희

서울특별시 서초구 방배로32길 71, 302호 (방배동, 방배택슬)

박희선

서울특별시 동작구 여의대방로10길 14, 103동 1802호 (신대방동, 경남교수아파트)

(74) 대리인

특허법인엠에이피에스

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법

(57) 요약

본원은 고체 히드라진(hydrazine)과 아미드(amide) 화합물을 무용매 조건에서 고체 반응시켜 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711150505
과제번호	COMPA2021-JDH-1-SB-1
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	(재단)과학기술일자리진흥원
연구사업명	연구산업육성(R&D)
연구과제명	고순도 고체 하이드라진 제조 최적화 공정 기술 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	서강대학
연구기간	2023.01.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711166779
과제번호	2019R1A2C1003666
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	고반응성 전구체 기반 친환경 저에너지 고체 화학 반응의 구현
기 여 율	1/2
과제수행기관명	서강대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

명세서

청구범위

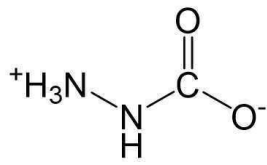
청구항 1

하기 화학식 1로서 표시되는 고체 히드라진을

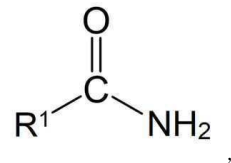
하기 화학식 2-1로서 표시되는 아미드 화합물 및 하기 화학식 2-2로서 표시되는 아미드 화합물 중 하나 이상과 고체 반응시켜,

하기 화학식 3으로서 표시되는 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체를 수득하는 것을 포함하는, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법:

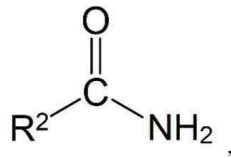
[화학식 1]



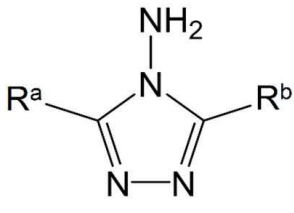
[화학식 2-1]



[화학식 2-2]



[화학식 3]



상기 화학식 2-1, 2-2 및 3에서,

R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, H, 치환 또는 비치환된, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기, C_{6-30} 아릴기, 또는 C_{2-30} 헤테로고리기이며, 상기 C_{2-30} 헤테로고리기에 포함되는 헤테로 원소는 O, N 및 S에서 선택되는 하나 이상이며,

R^a 및 R^b 는, 각각 독립적으로, 상기 R^1 또는 R^2 이며, 서로 동일하거나 상이함.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 고체 반응은 무용매 조건에서 수행되는 것인, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 고체 반응은 80℃ 내지 120℃의 온도 범위에서 수행되는 것인, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 고체 반응은 반응 시간 동안 계속 혼합하며 수행되는 것인, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 아미드 화합물의 총 몰 수 및 상기 고체 히드라진의 몰 수의 비는 1:0.5 내지 1:5인 것인, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 고체 반응은 0.1 MPa 내지 5 MPa의 압력 범위에서 수행되는 것인, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 수득률은 90% 이상인 것인, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 고체 반응 시 물, 염산, 및 질산에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가 포함하는, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 고체 히드라진(hydrazine)과 아미드(amide) 화합물을 무용매 조건에서 고체 반응시켜 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 트리아졸(triazole)은 질소 3 개와 탄소 2 개를 포함하는 고리형 화합물(heterocyclic compound)을 말한다. 그

중에서도 4-아미노-1,2,4-트리아졸(4-amino-1,2,4-triazole)의 유도체들은 농약이나 의약품을 제조하는데 필요한 중간체(intermediate)로서 널리 활용되고 있다. 특히, 제초제, 식물 성장 조절제, 및 살균제를 생산하는데 필수적인 원료로 사용되고 있다. 또한, 그 자체로 토양의 질산화를 방지하는 저해제(nitrification inhibitor)로 활용되고, 구리 도선의 부식을 방지하는 억제제(corrosion inhibitor)로도 사용되고 있다.

[0003] 종래의 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 제조 방법은 용액 반응을 통해서 이루어졌다. 전형적인 방법은 수화 히드라진(hydrazine hydrate)과 카르복시산(carboxylic acid)의 반응을 통한 합성법이다 (Robert M. Herbst, James A. Garrison "Studies on the formation of 4-aminotriazole derivatives from acyl hydrazides" *J. Org. Chem.* 18, 872, 1953). 그러나, 상기 합성법은 반응 온도가 200℃ 이상으로 높은 단점이 있다. 이러한 고온 반응의 문제점을 해결하기 위해서 인산(phosphoric acid)을 첨가하여 반응 온도를 약 160℃로 낮추는 시도가 있었으나, 불순물이 형성되는 문제점이 있었다. 또한, 인산을 대신하여 촉매로서 산성의 이온교환수지를 사용한 연구가 보고되었다. 반응은 약 160℃ 내지 약 180℃의 상대적으로 낮은 온도에서 진행되고 수득 비율도 높았으나, 반응 후 이온교환수지의 분리와 불순물이 형성되는 문제점이 있었다. 불균일 산(heterogeneous acid) 촉매인 상용 앰버리스트-15(Amberlyst-15) 수지를 사용한 보고도 있었다. 반응은 160℃에서 6 시간 동안 진행하였고 수득률은 약 85%이다. 상기 Amberlyst-15 수지를 이용한 합성법의 장점은 무엇보다도 99.5% 이상의 순도를 갖는 4-아미노-1,2,4-트리아졸을 얻을 수 있다는 것이다 (US 5099028 A). 그러나, 반응 후 Amberlyst-15 수지를 생성물로부터 분리해야 하는 문제점이 있다. 미국 특허(US 4390704 A)는 1,2,4-트리아졸을 포름아미드와 히드라진을 160℃ 내지 200℃에서 직접 반응시켜서 제조한 방법에 대해서 기술하였다. 이 공정은 수득률은 약 93% 정도로 높지만, 약 180℃의 뜨거운 포름아미드 용액에 히드라진을 직접 투여해야 하므로, 끓는점이 114℃로 상대적으로 낮은 히드라진이 증발하거나 폭발할 위험성이 있다.

[0004] 상술한 바와 같이, 종래의 히드라진 수용액에 기초한 4-아미노-1,2,4-트리아졸 제조 공정은 용액 공정에 기초하고 있어 폐수 발생이 많고, 분리 및 정제 공정에 따른 처리 비용이 크다. 또한, 반응 촉진을 위해 강한 산성을 갖는 불용성 고분자 수지의 사용으로 인하여 반응 후 생성물로부터 고분자 수지를 분리하는 추가적인 공정이 필요한 문제점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

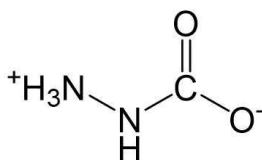
[0005] 본원은 고체 히드라진(hydrazine)과 아미드(amide) 화합물을 무용매 조건에서 고체 반응시켜 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체를 제조하는 방법을 제공하고자 한다.

[0006] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

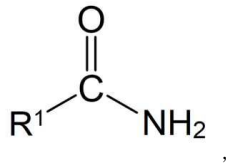
[0007] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 고체 히드라진을 하기 화학식 2-1로서 표시되는 아미드 화합물 및 하기 화학식 2-2로서 표시되는 아미드 화합물 중 하나 이상과 고체 반응시켜, 하기 화학식 3으로서 표시되는 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체를 수득하는 것을 포함하는, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법을 제공한다:

[0008] [화학식 1]

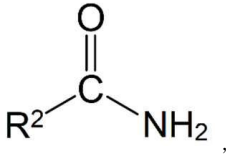


[0009]

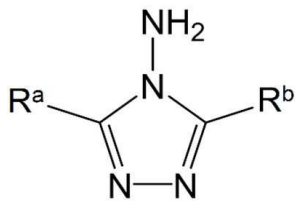
[0010] [화학식 2-1]



[화학식 2-2]



[화학식 3]



상기 화학식 2-1, 2-2 및 3에서, R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, H, 치환 또는 비치환된, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기, C_{6-30} 아릴기, 또는 C_{2-30} 헤테로고리기이며, 상기 C_{2-30} 헤테로고리기에 포함되는 헤테로 원소는 O, N 및 S 에서 선택되는 하나 이상이며, R^a 및 R^b 는, 각각 독립적으로, 상기 R^1 또는 R^2 이며, 서로 동일하거나 상이함.

발명의 효과

본원의 구현예들에 따른 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법은, 반응물로서 액체 히드라진 수용액이 아닌 고체 히드라진을 사용하는 것으로서, 고체 히드라진은 사용이 안전하고 편리하며, 무수 히드라진에 비견할 정도의 높은 반응성 및 선택성을 나타낼 수 있다.

본원의 구현예들에 따른 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법은, 고체 히드라진과 아미드 화합물을 무용매 조건에서 반응시켜 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체를 수득하는 것으로서, 1) 별도의 첨가제 없이 반응물 간의 직접 반응을 통해서 높은 수율과 선택도를 주며, 2) 무용매 조건에서 수행되므로 폐수 및 폐기물이 발생하지 않으며, 3) 분리 과정이 필요 없으므로 시간과 에너지를 절감할 수 있고, 4) 상온에서 안정한 고체 히드라진을 사용함에 따라 보관 및 사용이 간편하고 위험하지 않으며, 5) 물이 없는 무수 환경에서 사용할 수 있고, 6) 고체 히드라진의 사용량을 정확히 조절할 수 있어 정량 반응을 통해서 공정의 경제성을 높일 수 있으며, 7) 이산화탄소를 이용하여 제조되는 고체 히드라진을 원료로 사용하므로 본원에 의한 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체 제조 방법이 상용화 된다면 온실가스인 이산화탄소의 감소 효과를 기대할 수 있는 장점들이 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은, 본원의 실시예 1에 있어서, 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 사진이다.

도 2는, 본원의 실시예 1에 있어서, 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼이다.

도 3은, 본원의 실시예 1에 있어서, 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 $^{13}\text{C-NMR}$ 스펙트럼이다.

도 4는, 본원의 실시예 1에 있어서, 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 가스 크로마토그래프 질량분석계(gas chromatograph-mass spectrometer; GC-MS) 데이터이다.

도 5는, 본원의 실시예 1에 있어서, 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 분말 X-선 회절(X-ray diffraction; XRD) 데이터이다.

도 6은, 본원의 실시예 2에 있어서, 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 사진이다.

도 7은, 본원의 실시예 2에 있어서, 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼이다.

도 8은, 본원의 실시예 2에 있어서, 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 $^{13}\text{C-NMR}$ 스펙트럼이다.

도 9는, 본원의 실시예 2에 있어서, 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 GC-MS 데이터이다.

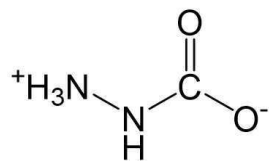
도 10은, 본원의 실시예 2에 있어서, 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 분말 XRD 데이터이다.

도 11은, 본원의 실시예 3에 있어서, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체 화합물(4-아미노-1,2,4-트리아졸, 4-아미노-5-메틸-1,2,4-트리아졸 및 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸)의 GC-MS 데이터이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

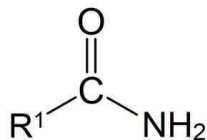
- [0020] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 구현예 및 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0021] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.
- [0022] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0023] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0024] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.
- [0025] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~ 하는 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.
- [0026] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [0027] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.
- [0028] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알킬" 또는 "알킬기"는, 1 내지 12 개의 탄소 원자, 1 내지 10 개의 탄소 원자, 1 내지 8 개의 탄소 원자, 또는 1 내지 5 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬기 및 이들의 모든 가능한 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 상기 알킬 또는 알킬기는 메틸기(Me), 에틸기(Et), n-프로필기(^nPr), iso-프로필기(^iPr), n-부틸기(^nBu), iso-부틸기(^iBu), tert-부틸기(tert-Bu, ^tBu), sec-부틸기(sec-Bu, $^{\text{sec}}\text{Bu}$), n-펜틸기(^nPe), iso-펜틸기($^{\text{iso}}\text{Pe}$), sec-펜틸기($^{\text{sec}}\text{Pe}$), tert-펜틸기(^tPe), neo-펜틸기($^{\text{neo}}\text{Pe}$), 3-펜틸기, n-헥실기, iso-헥실기, 헵틸기, 4,4-디메틸헵틸기, 옥틸기, 2,2,4-트리메틸헵틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 및 이들의 이성질체들 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0030] 이하, 본원의 구현예를 상세히 설명하였으나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0032] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 고체 히드라진을 하기 화학식 2-1로서 표시되는 아미드 화합물 및 하기 화학식 2-2로서 표시되는 아미드 화합물 중 하나 이상과 고체 반응시켜, 하기 화학식 3으로서 표시되는 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체를 수득하는 것을 포함하는, 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조 방법을 제공한다:

[0033] [화학식 1]



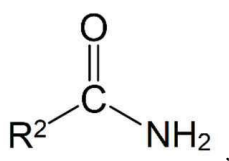
[0034]

[0035] [화학식 2-1]



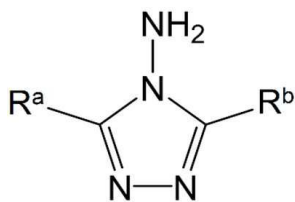
[0036]

[0037] [화학식 2-2]



[0038]

[0039] [화학식 3]



[0040]

[0041] 상기 화학식 2-1, 2-2 및 3에서, R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, H, 치환 또는 비치환된, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기, C_{6-30} 아릴기, 또는 C_{2-30} 헤테로고리기이며, 상기 C_{2-30} 헤테로고리기에 포함되는 헤테로 원소는 O, N 및 S에서 선택되는 하나 이상이며, R^a 및 R^b 는, 각각 독립적으로, 상기 R^1 또는 R^2 이며, 서로 동일하거나 상이함.

[0042] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 C_{6-30} 아릴기는 페닐기일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0043] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 C_{2-30} 헤테로고리기는 피리디닐기, 피리미딜기, 피라졸기, 티에닐기, 퓨라닐기, 피롤기, 티오펜기, 또는 이미다졸기일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0044] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, H, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, tert-부틸기, sec-부틸기, n-펜틸기, iso-펜틸기, sec-펜틸기, tert-펜틸기, neo-펜틸기, 3-펜틸기, 페닐기, 피리딘기, 피리미딜, 피라졸기, 티에닐기, 퓨라닐기, 또는 피롤기일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0045] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응은 무용매 조건에서 수행되는 것일 수 있다.

[0046] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응은 약 80℃ 내지 약 120℃의 온도 범위에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응은 약 80℃ 내지 약 120℃, 약 80℃ 내지 약 115℃, 약 80℃ 내지 약 110℃, 약 80℃ 내지 약 105℃, 약 80℃ 내지 약 100℃, 약 80℃ 내지 약 95℃, 약 80℃ 내지 약 90℃, 약 80℃ 내지 약 85℃, 약 85℃ 내지 약 120℃, 약 85℃ 내지 약 115℃, 약 85℃ 내지 약 110℃, 약 85℃ 내지 약 105℃, 약 85℃ 내지 약 100℃, 약 85℃ 내지 약 95℃, 약 85℃ 내지 약 90℃, 약 90℃ 내지 약 120℃, 약 90℃ 내지 약 115℃, 약 90℃ 내지 약 110℃, 약 90℃ 내지 약 105℃, 약 90℃ 내지 약 100℃, 약 90℃ 내지 약 95℃, 약 95℃ 내지 약 120℃, 약 95℃ 내지 약 115℃, 약 95℃ 내지 약 110℃, 약 95℃ 내지 약 105℃, 약 95℃ 내지 약 100℃, 약 100℃ 내지 약 120℃, 약 100℃ 내지 약 115℃, 약 100℃ 내지 약 110℃, 약 100℃ 내지 약 105℃, 약 105℃ 내지 약 120℃, 약 105℃ 내지 약 115℃, 약 105℃

내지 약 110℃, 약 110℃ 내지 약 120℃, 약 110℃ 내지 약 115℃, 또는 약 115℃ 내지 약 120℃의 온도 범위에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 상기 고체 반응이 약 80℃ 미만의 온도 범위에서 수행되는 경우 반응이 느리게 진행되는 문제점이 발생할 수 있으며, 상기 고체 반응이 약 120℃ 초과 온도 범위에서 수행되는 경우 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체 이외의 불순물이 생성되는 문제점이 발생할 수 있다.

[0047] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응은 반응물을 혼합하여 수행되는 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응은 반응 시간 동안 반응물을 계속 혼합하며 수행되는 것일 수 있다.

[0048] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 혼합은 막자 사발, 볼밀(ball mill), 비드밀(bead mill), 및 니더(kneader)에서 선택되는 하나 이상에 의해 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 혼합은, 막자사발에 반응물을 섞어 놓고 계속해서 갈아주거나, 볼밀, 비드밀, 및/또는 니더(kneader) 등의 분산 혼합기 장치를 사용하여 수행되는 것일 수 있으며, 상기 볼밀 및 비드밀 장치에서 온도를 높이면 반응이 매우 빠르게 진행될 수 있다.

[0049] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 볼밀 및 비드밀에서 사용되는 볼 및 비드의 크기는, 각각 독립적으로, 약 0.05 mm 내지 약 3 mm일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 볼 및 비드의 크기는, 각각 독립적으로, 약 0.05 mm 내지 약 3 mm, 약 0.05 mm 내지 약 2.5 mm, 약 0.05 mm 내지 약 2 mm, 약 0.05 mm 내지 약 1.5 mm, 약 0.05 mm 내지 약 1 mm, 약 0.1 mm 내지 약 3 mm, 약 0.1 mm 내지 약 2.5 mm, 약 0.1 mm 내지 약 2 mm, 약 0.1 mm 내지 약 1.5 mm, 또는 약 0.1 mm 내지 약 1 mm일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 볼 및 비드의 크기는, 각각 독립적으로, 약 0.1 mm 내지 약 1 mm일 수 있다. 상기 볼 및 비드의 크기가 작을수록 반응 속도는 촉진될 수 있다.

[0050] 상기 볼 및 비드는, 각각 독립적으로, SUS 및 탄소강 등의 금속 재질; 및/또는 알루미늄, 지르코니아, 및 지르코니아-이트리아 등의 금속 산화물 재질일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0051] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 아미드 화합물의 총 몰 수 및 상기 고체 히드라진의 몰 수의 비는 약 1:0.5 내지 약 1:5일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응에서 반응물로서 상기 화학식 2-1로서 표시되는 아미드 화합물 및 상기 화학식 2-2로서 표시되는 아미드 화합물이 모두 포함되는 경우, 상기 아미드 화합물의 총 몰 수는 상기 화학식 2-1로서 표시되는 아미드 화합물 및 상기 화학식 2-2로서 표시되는 아미드 화합물의 몰 수의 합일 수 있다.

[0052] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 아미드 화합물 총 1 mol에 대하여 상기 고체 히드라진이 약 0.5 mol 미만인 경우 반응이 잘 진행되지 않으며 반응하지 않은 상기 아미드 화합물과 상기 고체 히드라진이 남는 문제점이 발생할 수 있으며, 상기 아미드 화합물 총 1 mol에 대하여 상기 고체 히드라진이 약 5 mol 초과인 경우 반응하지 않은 상기 고체 히드라진이 남는 문제점이 발생할 수 있다.

[0053] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응은 약 0.1 MPa 내지 약 5 MPa의 압력 범위에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어 상기 고체반응은 약 0.1 MPa 내지 약 5 MPa, 약 0.1 MPa 내지 약 4.5 MPa, 약 0.1 MPa 내지 약 4 MPa, 약 0.1 MPa 내지 약 3.5 MPa, 약 0.1 MPa 내지 약 3 MPa, 약 0.1 MPa 내지 약 2.5 MPa, 약 0.1 MPa 내지 약 2 MPa, 또는 약 0.1 MPa 내지 약 1.5 MPa의 압력 범위에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응은 약 0.1 MPa 내지 약 1.5 MPa의 압력 범위에서 수행되는 것일 수 있다. 여기서, 상기 고체 반응이 약 0.1 MPa 미만의 압력 범위에서 수행되는 경우, 반응이 느리게 진행되는 문제점이 발생할 수 있으며, 상기 고체 반응이 약 5 MPa 초과 압력 범위에서 수행되는 경우, 히드라진 유도체가 생성되는 문제점이 발생할 수 있다.

[0054] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 수득률은 반응물인 상기 아미드 화합물을 기준으로 약 90% 이상 또는 약 95% 이상일 수 있다.

[0055] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응은, (a) 상기 고체 히드라진 및 상기 아미드 화합물을 고체 상태에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하는 것; 및 (b) 상기 혼합 분말을 반응 용기에 넣고 고체 반응시켜 상기 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체를 수득하는 것을 포함할 수 있다.

[0056] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응 시 물, 염산, 및 질산에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 고체 반응 시 상기 첨가제를 추가하면 반응이 촉진되므로 공정의 효율이 증가하는 장점이 있을 수 있다. 그러나, 생성물인 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체 이외의 불순물이 생성되는 문제점이 있을 수 있다.

[0057] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0059] [실시예]

[0060] <실시예 1: 고체 반응을 통한 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 제조>

[0061] 고체 히드라진(분자량: 76 g/mol) 0.8 g(0.01 mol)과 포름아미드(분자량: 45 g/mol) 0.45 g(0.01 mol)을 반응 용기에 넣고 100℃에서 10 시간 내지 20 시간 동안 반응하고, 120℃에서 건조하여 4-아미노-1,2,4-트리아졸을 수득하였다. 생성물의 수득률은 반응물인 포름아미드 기준으로 90%이다. 생성물을 건조한 후 얻은 4-아미노-1,2,4-트리아졸 분말에 대한 원소 정량 분석(단위 %) 결과(측정장비: Thermo Flash 2000, Flash EA1112; 단위 %)를 하기 표 1로 나타내었다.

표 1

	C	H	N
계산치(%)	28.57	4.80	66.63
실험치(%)	28.54	4.79	66.85

[0063] 도 1은, 실시예 1에 따라서 합성된 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 사진으로서, 흰색 분말임을 보여준다.

[0064] 도 2는, 실시예 1에 따라서 합성된 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 ^1H -NMR 스펙트럼이다. $\text{D}_2\text{-water}$ (deuterium oxide) 용매를 사용하였으며, 측정값은 다음과 같다: δ (ppm) = 8.43 (s, 2H, NH_2).

[0065] 도 3은, 실시예 1에 따라서 합성된 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 ^{13}C -NMR 스펙트럼이다. $\text{D}_2\text{-Water}$ 용매를 사용하였으며, 측정값은 다음과 같다: δ (ppm) = 144.61 ppm, 144.48 ppm.

[0066] 도 4는, 실시예 1에 따라서 합성된 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 GC-MS 데이터이다. 관찰된 m/z 피크는 28, 30, 84이다.

[0067] 도 5는, 실시예 1에 따라서 합성된 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 분말 X-선 회절(X-ray diffraction; XRD) 데이터이다. 상기 합성한 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 XRD 피크와 JCPDS 데이터의 피크가 일치하며, 반응물로 사용한 고체 히드라진에 대응하는 피크는 관찰되지 않았다.

[0068] 상기 분석 결과를 통하여, 실시예 1에 따라서 합성된 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 순도가 높은 것을 확인할 수 있다.

[0070] <실시예 2: 고체 반응을 통한 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 제조>

[0071] 고체 히드라진 1.52 g(0.02 mol)과 아세트아미드 0.59 g(0.01 mol)을 고르게 섞은 후 반응 용기에 넣고 120℃에서 10 시간 내지 20 시간 동안 반응한 후, 120℃에서 건조하여 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸을 수득하였다. 생성물의 수득률은 반응물인 아세트아미드 기준으로 92%이다. 생성물을 건조한 후 얻은 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸 분말에 대한 원소 정량 분석(단위 %) 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

	C	H	N
계산치(%)	42.84	7.19	49.96
실험치(%)	42.30	7.24	50.77

[0073] 도 6은, 실시예 2에 따라서 합성된 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 사진으로서, 흰색 분말임을 보여준다.

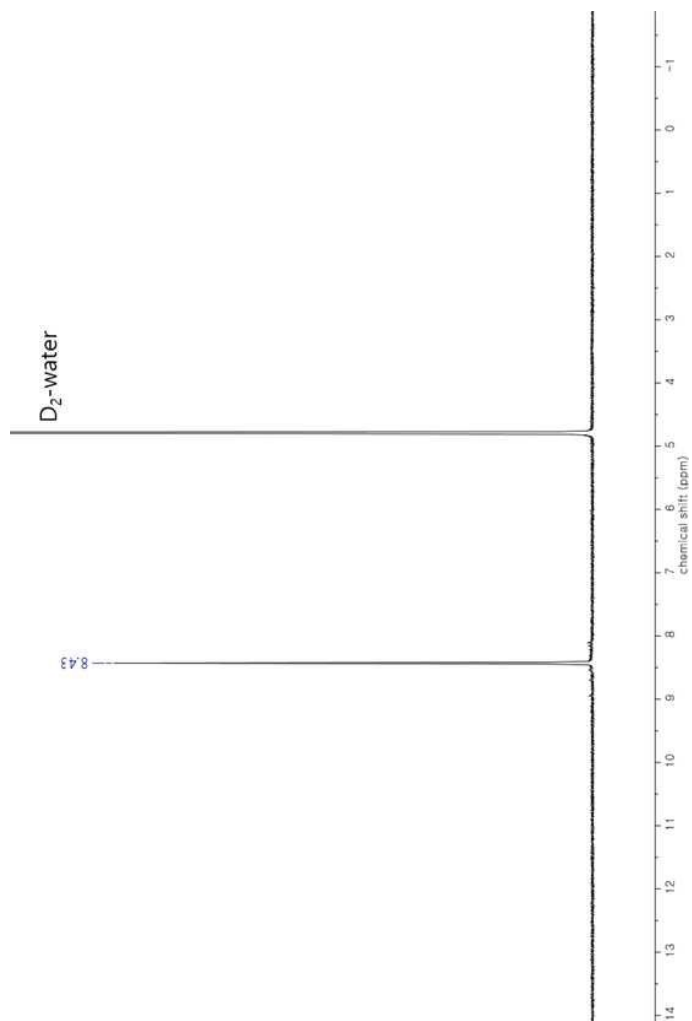
- [0074] 도 7은, 실시예 2에 따라서 합성된 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 ^1H -NMR 스펙트럼이다. $\text{D}_2\text{-water}$ 용매를 사용하였으며, 측정값은 다음과 같다: δ (ppm) = 2.30 (s, 6H, CH_3).
- [0075] 도 8은, 실시예 2에 따라서 합성된 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 ^{13}C -NMR 스펙트럼이다. $\text{D}_2\text{-water}$ 용매를 사용하였으며, 측정값은 다음과 같다: δ (ppm) = 153.50 ppm, 8.91 ppm, 8.71 ppm.
- [0076] 도 9는, 실시예 2에 따라서 합성된 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 GC-MS 데이터이다. 관찰된 m/z 피크는 30, 42, 112이다.
- [0077] 도 10은, 실시예 2에 따라서 합성된 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 분말 XRD 데이터이다. 상기 합성한 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 XRD 피크와 JCPDS 데이터의 피크가 일치하며, 반응물로 사용한 고체 히드라진에 대응하는 피크는 관찰되지 않았다.
- [0078] 상기 분석 결과를 통하여, 본원의 실시예 2에 따라서 합성된 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 순도가 높은 것을 확인할 수 있다.
- [0080] <실시예 3: 고체 반응을 통한 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체의 제조>
- [0081] 고체 히드라진 0.31 g(0.004 mol)과 포름아미드 0.045 g(0.001 mol) 및 아세트아미드 0.059 g(0.001 mol)을 반응 용기에 넣고, 100°C 에서 10 시간 내지 20 시간 동안 반응하여, 4-아미노-1,2,4-트리아졸, 4-아미노-5-메틸-1,2,4-트리아졸 및 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 혼합물을 수득하였다. 반응물의 전환율은 100%이고, 생성된 각각의 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체 화합물의 비율은 다음과 같다: 4-아미노-1,2,4-트리아졸:4-아미노-5-메틸-1,2,4-트리아졸: 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸 = 1:0.42:0.7.
- [0082] 도 11은, 실시예 3에 따라서 합성된 4-아미노-1,2,4-트리아졸 유도체 화합물의 GC-MS 데이터이다.
- [0084] <비교예 1: 액체 히드라진 수용액을 이용한 4-아미노-1,2,4-트리아졸의 제조>
- [0085] 실시예 1에서 고체 히드라진 대신 동일 몰 수의 히드라진 수화물(hydrazine monohydrate, 64% 내지 65%)을 첨가하고, 이외의 조건은 동일하게 하여 반응을 수행하였다. 수득한 생성물의 수율은 약 80%이고 불순물을 포함하고 있었다.
- [0087] <비교예 2: 액체 히드라진 수용액을 이용한 4-아미노-3,5-디메틸-1,2,4-트리아졸의 제조>
- [0088] 실시예 1에서 고체 히드라진 대신 동일 몰 수의 히드라진 수화물(hydrazine monohydrate, 64% 내지 65%)을 첨가하고, 이외의 조건은 동일하게 하여 반응을 수행하였다. 수득한 생성물의 수율은 약 30% 미만이고, 불순물을 포함하고 있었다.
- [0090] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수도 있다.
- [0091] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

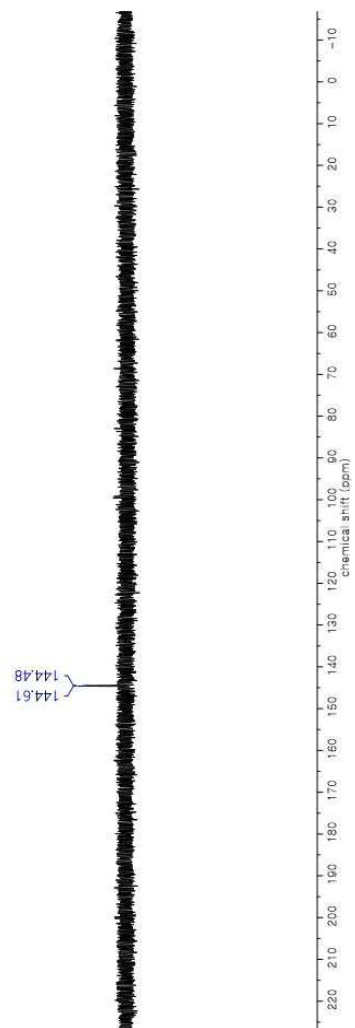
도면1



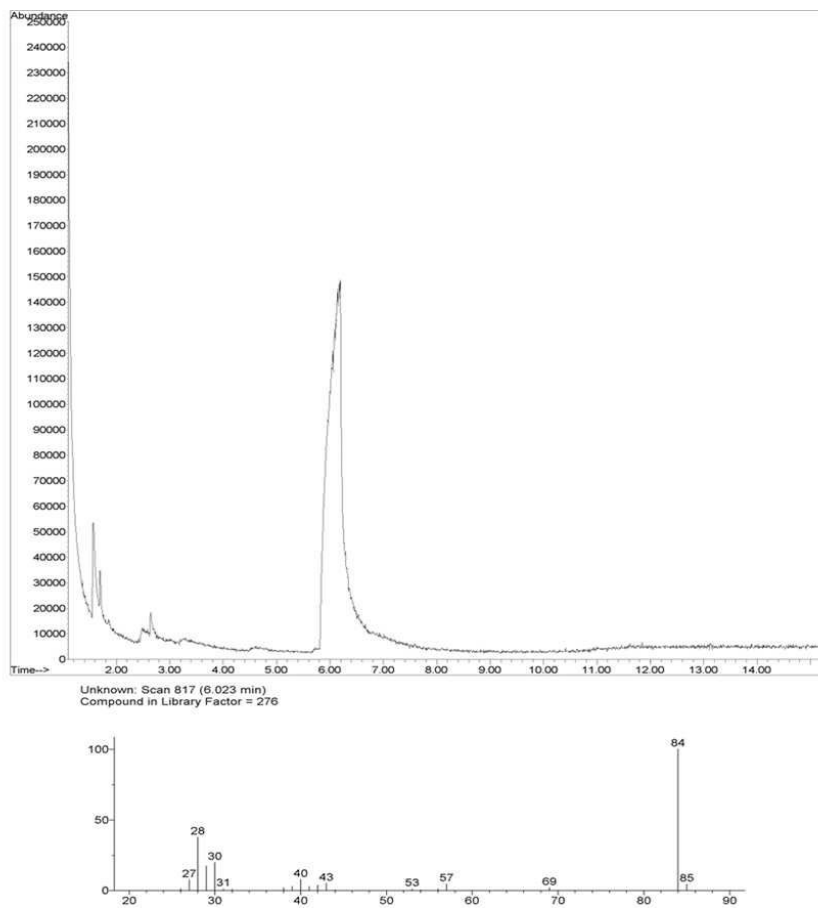
도면2



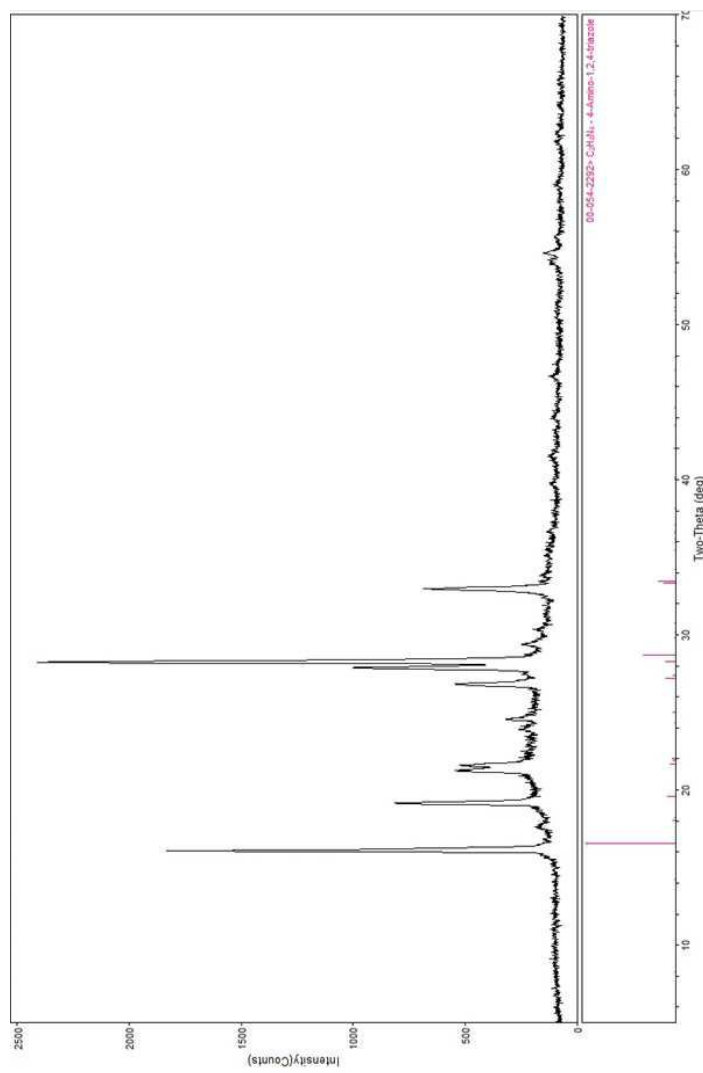
도면3



도면4



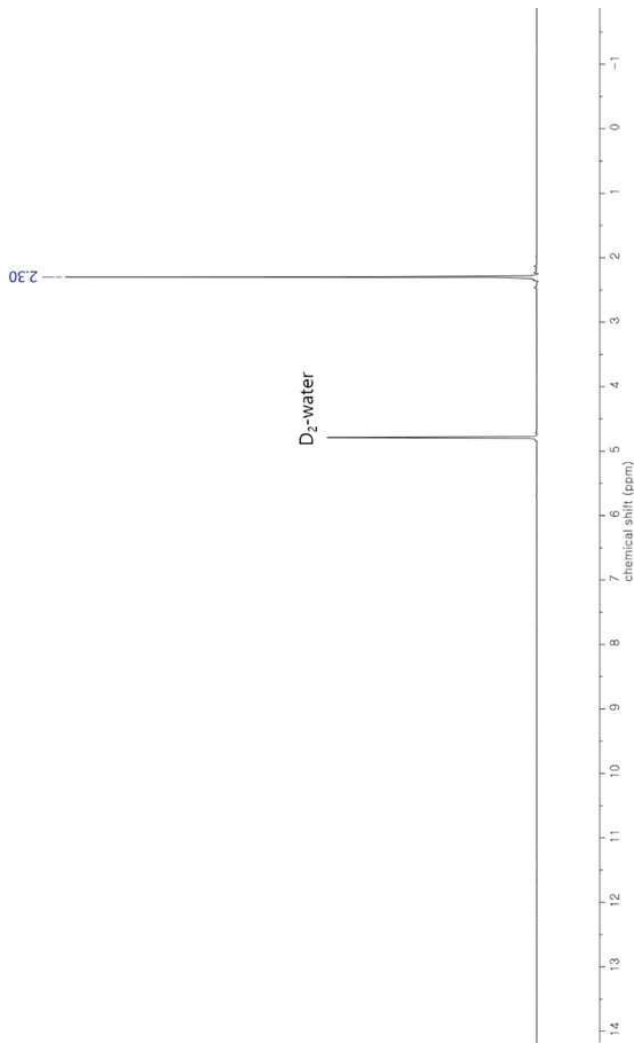
도면5



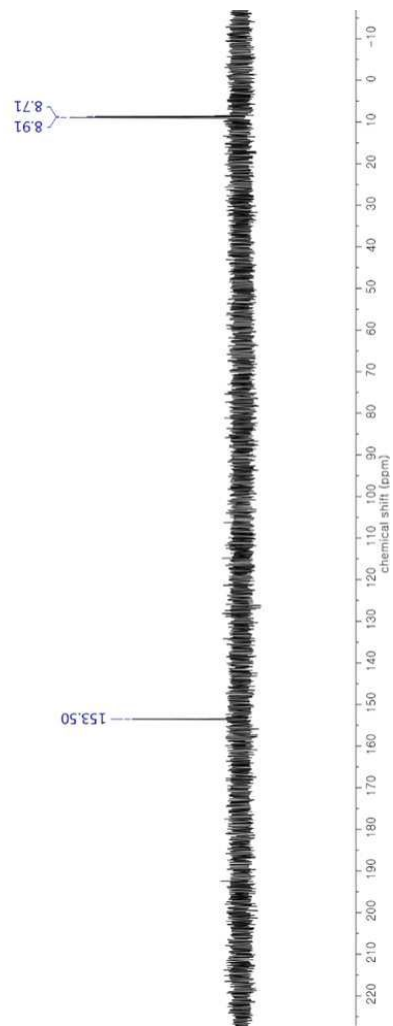
도면6



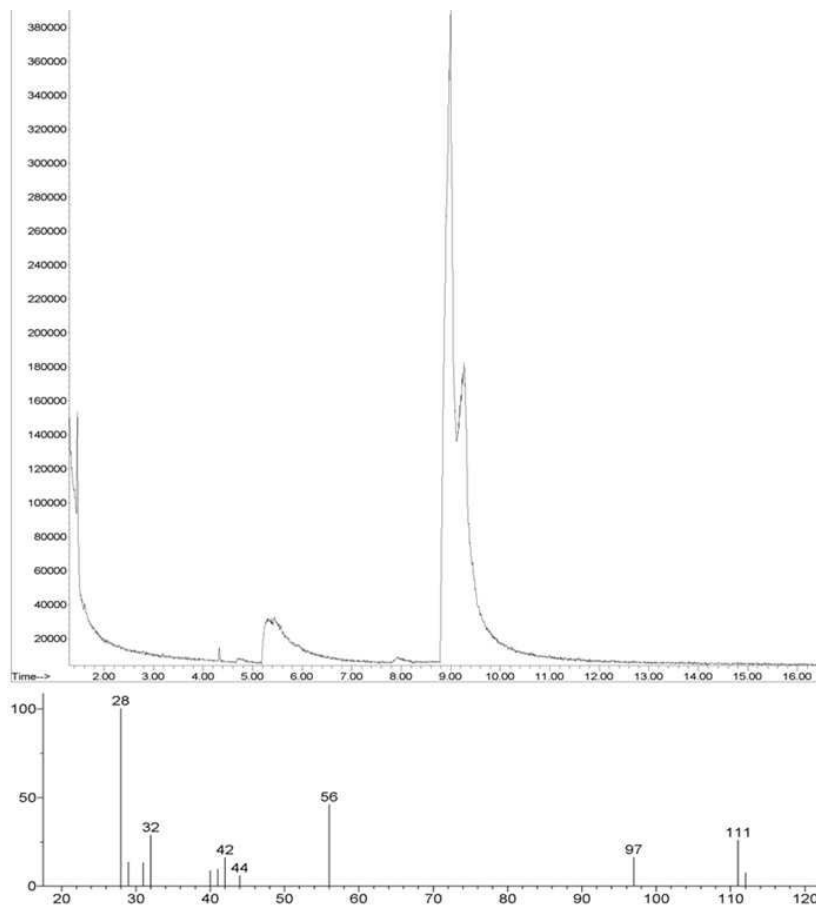
도면7



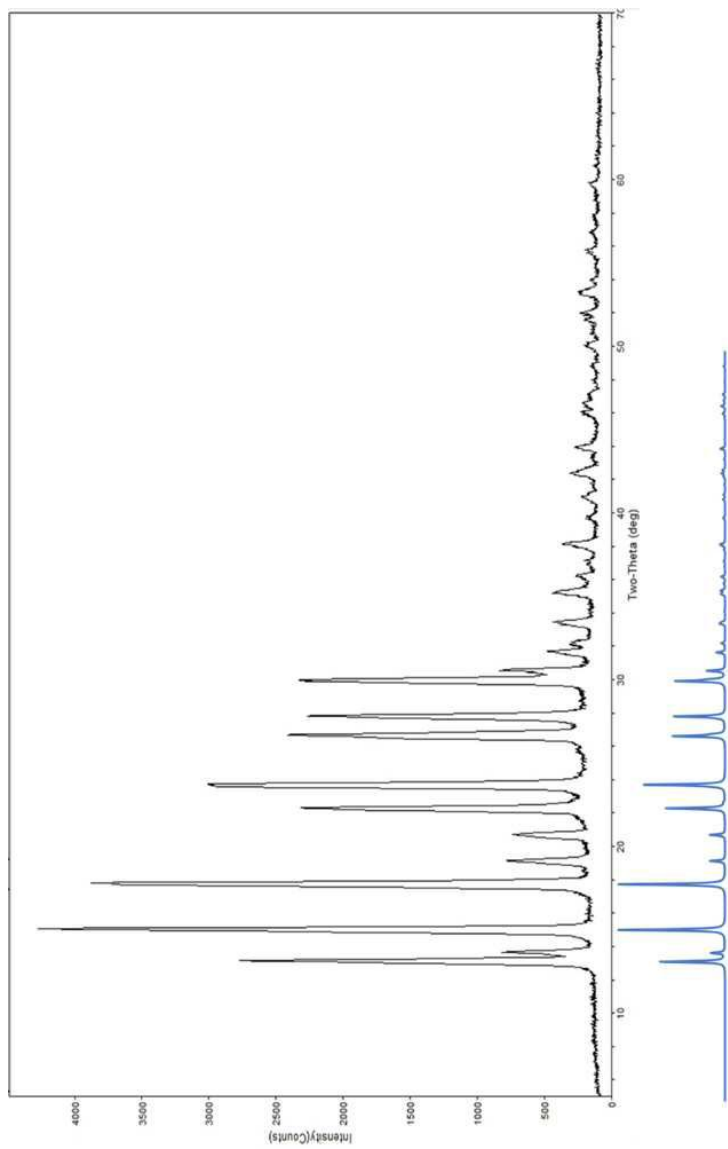
도면8



도면9



도면10



도면11

