



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년08월28일
 (11) 등록번호 10-0855142
 (24) 등록일자 2008년08월22일

(51) Int. Cl.
B01J 19/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2003-7012892
 (22) 출원일자 2003년10월01일
 심사청구일자 2007년01월09일
 번역문제출일자 2003년10월01일
 (65) 공개번호 10-2003-0092043
 (43) 공개일자 2003년12월03일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2002/000806
 국제출원일자 2002년01월10일
 (87) 국제공개번호 WO 2002/81079
 국제공개일자 2002년10월17일
 (30) 우선권주장
 09/824,330 2001년04월02일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 US05644007 A1
 전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자
쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니
 미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박
 스 33427 쓰리엠 센터
 (72) 발명자
넬슨제임스엠.
 미국55133-3427
 미네소타주세인트폴피.오.박스33427
데이빗슨로버트에스.
 미국55133-3427
 미네소타주세인트폴피.오.박스33427
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
김영, 주성민

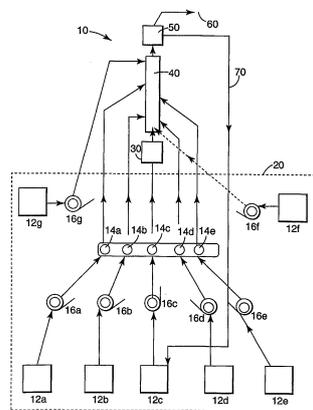
심사관 : 신주철

(54) 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법

(57) 요약

물질의 조합 라이브러리를 만들기 위해 플러그 흐름 반응기가 사용된 시스템이 마련된다. 플러그 흐름 반응기의 예는 교반된 튜브 반응기와, 압출기와 고정식 혼합기를 포함한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

서노하우스제프리제이.

미국55133-3427미네소타주세인트폴피.오.박스33427

애넌마이클제이.

미국55133-3427미네소타주세인트폴피.오.박스33427

맥너니제임스알.

미국55133-3427미네소타주세인트폴피.오.박스33427

퍼거슨로버트더블유.

미국55133-3427미네소타주세인트폴피.오.박스33427

매이스트로빅안토니알.

미국55133-3427미네소타주세인트폴피.오.박스33427

히긴스제임스에이.

미국55133-3427미네소타주세인트폴피.오.박스33427

특허청구의 범위

청구항 1

적어도 하나의 플러그 흐름 반응기를 제공하는 단계와,

플러그 흐름 반응기에 하나 이상의 성분을 주입하는 단계와,

물질의 조합 라이브러리를 생성하도록 하나 이상의 성분에 영향을 주는 적어도 하나의 변수를 시간에 걸쳐 변경하거나 도입하는 단계를 포함하고,

상기 변수는 성분 또는 시작 물질의 종류, 성분 또는 시작 물질의 농도, 반응 영역으로 공급된 화학 방사선의 양, 성분 혼합 방식, 성분 혼합 정도, 성분의 화학 반응, 및 플러그 흐름 반응기 내로 도입된 추가 성분으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

상기 물질의 조합 라이브러리는 블록 공중합체, 그래프트 공중합체, 별형 중합체, 별집형 중합체, 망상형 중합체, 단부 기능성 중합체, 사이트 특유 기능성 중합체 및 텔레켈릭 중합체 중 적어도 하나로 이루어지는, 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 라이브러리 물질을 평가하는 단계를 더 포함하는 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 최종 물질은 중합체 물질과, 소분자 물질과, 적어도 하나의 중합체 성분을 포함하는 혼합물과, 생물학적 물질과, 생물학적 활성 물질 중 적어도 하나를 포함하는 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 플러그 흐름 반응기는 교반 튜브 반응기를 포함하는 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 플러그 흐름 반응기는 압출기를 포함하는 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 플러그 흐름 반응기는 고정식 혼합기를 포함하는 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 플러그 흐름 반응기는 압출기와 직렬인 교반 튜브 반응기를 포함하는 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 변수의 변경은 연속적으로 수행되는 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 변수의 변경은 계단식으로 수행되는 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 변수는 성분의 물리적 혼합인 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 변수는 성분의 화학적 반응인 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 화학적 반응은 계단형-성장, 체인형-성장 및 배위 중 적어도 하나로 이루어진 중합 반응 방법인 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 배위 반응은 지에글러 나타 또는 메탈로센 촉매를 사용하는 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 연속 방법.

청구항 14

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 플러그 흐름 반응기(plug-flow reactor)에서 물질의 조합 라이브러리 제조를 위한 확장 가능한 연속 공정에 관한 것이다.

배경기술

<2> 물질 합성을 위한 조합 접근법의 사용은 중합성 물질, 무기 물질 또는 고상 물질의 라이브러리를 만들기 위해 고속 합성 및 스크리닝 방법을 사용하는 것을 지향하는 비교적 새로운 연구 분야이다. 예컨대 반응기 기술의 발전으로 인해 화학자들과 기술자들은 새로운 의약 발견을 위해 개별 유기 분자의 대형 라이브러리를 신속히 제조할 수 있게 되었고, 조합 화학으로 지칭되는 성장하는 연구 분야의 발전을 가져오게 되었다. 소형 배치식 반응기의 어레이로 구성된 로보트 구동 병렬 합성기가 이런 노력을 위해 설계되었다(예를 들면, 캄스피드(Chemspeed), 인데버(Endeavor), 넵툰(Neptune), 플렉스캠(FlexChem), 리액토-스테이션즈(Reacto-Stations)). 이들 반응기는 가스 크로마토그래피, FT-IR 및 자외선(이하, UV)-가시 광선 스펙트로스코피를 포함하는 다양한 기술에 의해 신속하게 스크리닝되거나 분석될 수 있는 밀리그램 내지 그램 양의 물질을 합성한다.

<3> 새로운 중합성 물질의 개발을 위해 조합식 방법을 개발하고 사용하는 것은 현행하는 상당한 관심 사항이다. 이런 물질계 연구에 대한 대부분의 현행하는 논점은 통제된 구조 물질, 즉 블록(block), 그래프트(graft), 침상(dendritic) 및 기능성 중합체의 합성이다. 예컨대, 주당 1,000 중합체를 평가할 수 있는 배치(batch) 조합 화학 시스템에서 100 °C보다 훨씬 낮은 온도에서 공중합체 에멀션을 제조하는 것이 최근에 증명되었다(1999년 5월 5일 케미컬 위크 제17호, 1999, 161, 제13면, 페일리, 피(Fairley, P.)의 "시믹스(Symyx)가 리빙 블록 공중합체를 제조")

<4> 이들 어레이를 제조함에 있어 중요한 고려 사항은 배치 반응기가 열전달 특성이 불량하며 이는 배치 어레이에서 제조되는 물질에 해로운 효과를 줄 수 있다는 점이다. 예컨대 "리빙" 음이온 중합 반응에서, 종결 반응 또는 다른 부반응으로 인한 교질화 및 증가된 다분산성은 불량한 열전달과 혼합의 결과로서 발생할 수 있는 해로운 효과의 예들이다. 또한, 소형 배치 반응기에서 제조된 물질은 적용 시험 및 생성물 품질 보증을 위한 적절한 수준으로 확장될 필요가 있으며, 이는 여러가지 공정 개발을 필요로 하고 규모 확장에 대한 이해를 필요로 한다.

발명의 상세한 설명

<5> 적용 개발에 적절한 양으로 많은 조합적 배합을 신속히 제조할 수 있는 손쉽게 확장 가능하고 경제적인 방법이 필요하다. 본 발명은 높은 산출 방식으로 화학적으로 합성된 또는 혼합된 물질의 조합 라이브러리를 마련하는 새로운 방법을 제공한다. 본 방법으로 인해 라이브러리 요소는 연속으로 제조되어 수집될 수 있다. 본 방법은 또한 시작 물질이 입력되었을 때의 시간을 추적함으로써 어떤 요소에 대한 시작 물질을 나중에 검출하는 선택권을 준다.

- <6> 본 발명의 일 태양은, 적어도 하나의 플러그 흐름 반응기를 제공하는 단계와, 플러그 흐름 반응기에 하나 이상의 성분을 도입하는 단계와, 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위해 하나 이상의 성분에 영향을 주는 적어도 하나의 변수를 여러 번 도입하거나 변화시키는 단계와, 라이브러리의 물질을 선택적으로 평가하는 단계를 포함하는 물질의 조합 라이브러리를 연속적으로 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 중합성 물질, 소분자 물질, 적어도 하나의 중합성 성분을 포함하는 혼합 물질, 생물학적 물질 및 생물학적 활성 물질을 제조하는 데 사용될 수 있다. 플러그 흐름 반응기는 물질이 압출류 방식으로 통과할 수 있도록 하는 임의의 장치일 수 있으며, 예컨대 교반된 튜브 반응기, 압출기, 고정식 혼합기(static mixer) 또는 압출기와 일렬로 된 교반된 튜브 반응기일 수 있다.
- <7> 본 방법을 수행할 때 변경될 수 있는 변수는 시작 물질의 농도와, 시작 물질의 종류와, 반응기에서의 압력과, 반응기에서의 온도 프로파일과, 반응 영역으로 공급된 에너지량과, 반응 영역으로 공급된 에너지 유형과, 성분 혼합 방식과, 성분 혼합 정도와, 체류 시간과, 추가 성분이 플러그 흐름 반응기 내로 도입되는 장소 및 시간을 포함한다. 다른 변수는 성분의 물리적 혼합과 성분의 화학적 반응을 포함한다. 변수는 연속적으로 또는 계단식으로 변경될 수 있다. 플러그 흐름 반응기(PFR)의 예로서는 교반된 튜브형 반응기(STR), 압출기 또는 고정식 혼합기 반응기를 포함한다. PFR에서의 공급 유속, 공급 위치 및 구조적 변경을 제어하는 능력은 연속적이고 경제적인 그리고 확장 가능한 양식으로 다양한 구성을 제조하는 기회를 제공한다. PFR 반응기에서 물질의 조합 라이브러리를 제조하는 것의 주요한 장점은 서로 다른 라이브러리 성분이 단지 적시에 분리되어야만 한다는 것이다. 이것들은 물리적으로 분리될 필요가 없다.
- <8> 본 명세서에서 사용된 용어로서,
- <9> "방사선 복사"는 양호하게는 UV 및 IR인 전자기 방사를 의미한다.
- <10> "합금"은 성분의 (분자 규모에서) 균일한 혼합물을 의미한다.
- <11> "방사상 혼합"은 반응기에서 전체 유동 방향에 평행한 방향으로 혼합하는 것을 의미한다.
- <12> "블렌드"는 성분의 (매크로 규모에서) 균일한 또는 불균일한 혼합물을 의미한다.
- <13> "연속적"이란 일반적으로 중합체 생성물이 동일한 반응기를 나옴과 동시에 (그리고 일반적으로 동일한 속도로) 반응물이 반응기로 들어가는 것을 의미한다.
- <14> "에너지"란 방사선 복사, 열 에너지 및 전자 비임을 의미한다.
- <15> "다분산성"이란 수평균 분자량으로 나눈 중량 평균 분자량을 의미하며, 다분산성은 다분산율(PDI)로 보고된다.
- <16> "리빙 음이온 중합 반응"은 일반적으로 체인 종단이나 체인 전달없이 음이온 기구를 거쳐 진행되는 체인 중합 반응을 의미한다(본 주제에 대한 보다 완벽한 논의를 위해, 1996년 뉴욕주 뉴욕시 에이치. 엘. 시어(H. L. Hsieh), 알. 피. 퀴크(R. P. Quirk), 마르셀 데커(Marcel Dekker)의 음이온 중합 반응 원리 및 적용 제72면 내지 제127면 참조).
- <17> "리빙 단부(living end)"는 단량체를 추가로 첨가하기 위한 중합체 상의 반응 사이트를 의미한다.
- <18> "온도에 민감한 단량체"는 반응 온도가 상승함에 따라 중요한 부반응에 민감한 단량체를 의미한다.
- <19> "별 분지형 중합체"는 연결점으로부터 방사하는 여러개의 선형 체인으로 구성된 중합체를 의미한다(1996년 뉴욕주 뉴욕시, 에이치. 엘. 시어, 알. 피. 퀴크, 마르셀 데커, 음이온 중합 반응 원리 및 적용 제333면 내지 제368면 참조).
- <20> "조합"이란 2개 이상의 성분을 결합시켜 성분(들)에 영향을 미칠 수 있는 하나 이상의 변수(들)를 증분식으로 변화시키거나 성분이 상호 작용하는 방법을 변화시키는 것을 의미한다.
- <21> "통제된 구조 물질"은 설계된 토폴로지(topology)(선형, 분지형, 별형, 별집형, 망상형), 구성(블록 공중합체, 랜덤 공중합체, 단일중합체, 그래프트 공중합체, 테이퍼드 또는 그래디언트) 또는 기능성(단부, 사이트 특유성, 텔레켈릭, 다기능, 매크로모노머)을 갖는 중합체를 의미한다.
- <22> "블록"은 모든 인접한 단량체 단위(전위 지점에서는 제외)가 동종으로 되어 있는 중합체 체인의 부분을 의미하는 바, 예컨대 AAAAAABBBBBB는 A 및 B 단량체 유닛으로 구성된 이중블록(diblock) 공중합체이다.
- <23> "플러그"는 반응기에서 전체 유체 방향에 수직인 방향으로 절단된 이론상 일편의 반응 혼합물을 의미한다.

- <24> "플러그 흐름 반응기(PFR)"는 축방향 혼합이 없이 이상적으로 작용하는 반응기를 의미한다.(제이. 윌리 앤드 선즈(J. Wiley and Sons) 1977년, 찰스 지. 힐(Charles G. Hill)의 화학공학 동역학 및 반응기 설계에 대한 소개 제25면 참조)
- <25> "방사상 혼합"은 반응기에서 전체 유동 방향에 수직한 방향으로 혼합하는 것을 의미한다.
- <26> "체류 시간"은 반응 혼합물의 이론상 플러그가 반응기를 완전히 통과하는데 필요한 시간을 의미한다.
- <27> "반응 영역"은 예컨대 혼합과 같은 물리적 반응이나 화학적 반응과 같은 성분의 적어도 하나의 특별한 상호 작용이 발생하는 반응기 또는 반응기 시스템의 일부 또는 부분들을 의미하며, 이는 또한 온도와 같이 조건에 따라 독립적으로 제어 가능한 반응기의 하나 이상의 부분(들)을 의미한다.
- <28> "온도 프로파일"은 반응 혼합물이 반응기를 통해 이동함에 따라 여러번 반응 혼합물 플러그에 의해 겪게 되는 온도 또는 여러 온도를 의미한다(예컨대, 온도가 반응기에 걸쳐 일정하다면, 온도 프로파일은 영의 경사를 가지며, 온도가 반응기에 걸쳐 증가하면, 프로파일은 정의 경사를 갖는다.)
- <29> " α -올레핀 단량체"는 직선형 체인 또는 분지형 1-알켄을 의미한다.
- <30> "폴리(α -올레핀)"는 하나 이상의 α -올레핀 단량체의 중합 반응 생성물을 의미한다.
- <31> "고유 점성"은 \ln 이 자연 로그 함수이고, V_{rel} 이 희석 중합체 용액의 상대 점성(즉, 용매 점성에 대한 용액 점성의 비율)이고, C 가 중합체 용액의 농도일 때 공식 $\ln(V_{rel})/C$ 에 따라 계산된 점성을 의미한다(뉴욕(1968년), 소렌슨(Sorenson) 등의 "중합체 화학의 준비 방법" 제2판, 제46면 내지 제50면 참조).
- <32> 본 발명의 적어도 일 실시예의 장점은 플러그 흐름 시스템이 연속 공정으로 수행될 수 있다는 것이다. 따라서, 본 시스템으로 형성된 라이브러리는 제한된 부피에서 제조된 요소들보다 큰 크기, 예컨대 마이크로타이터 플레이트의 크기를 갖는 요소를 가질 수 있으며, 높은 공정율로 제조될 수 있다.
- <33> 본 발명의 적어도 일 실시예의 장점은 실험실 규모의 양에서 다량 생산 규모의 양까지 중합 반응의 라이브러리를 확장하는 능력이다.
- <34> 본 발명의 적어도 일 실시예의 장점은 다중 시약이 반응기 길이를 따라 용이하게 첨가될 수 있다는 것이다.
- <35> 본 발명의 적어도 일 실시예의 장점은 안정적이고 밀폐된 정제 및 공급 시스템을 통해서 반응물을 연속 공급하는 능력으로 인해 (배치식 반응기를 사용하는 것에 비교할 때) 반응기 시스템을 잠재 오염물에 노출할 가능성이 저감된다는 것이다.
- <36> 본 발명의 적어도 일 실시예의 장점은 반응 혼합물의 온도는 부반응이 최소화되는 범위까지 제어될 수 있음으로써 좁은 다분산성을 갖는 생성물을 제공한다는 것이다. 이는 온도에 민감한 물질이 사용될 때 특히 유리하다.

실시예

- <38> 본 발명은 플러그 흐름 반응기를 사용해서 물질의 조합 라이브러리를 제조하는 방법을 제공한다. "플러그 흐름"은 물질이 반응기를 통해 이동하는 방식에 특징이 있다. 반응기의 구성 및/또는 작업으로 인해, 비록 플러그 내에서 방사상 혼합이 있더라도 반응기를 가로지르는 물질의 임의의 특정한 선택된 플러그는 인접한 물질의 플러그와 최소의 축방향 혼합을 한다. 비록 샘플들이 물리적으로 분리되지 않을 수 있더라도, 반응기의 이런 특징으로 인해, 샘플들은 서로 다른 시작 물질로 또는 서로 다른 공정 조건 하에서 연속적이고 순차적으로 제조될 수 있다. 이런 시스템은 비정상 상태 조건 하에서 얻어진 장점들과 물질 또는 작업 조건이 변할 때 "휴지 시간"이 없다는 장점을 포함하는, 많은 샘플들을 제조하는 능력과 같은 많은 작업 상의 장점을 제공한다. 이는 작업이 개별 샘플의 구성 또는 제조 조건을 변화시키기 위해 중단될 필요가 없기 때문이다. 변화는 플러그 흐름 반응기가 작업하는 동안 이루어질 수 있다. 샘플은 샘플들이 플러그 흐름 반응기를 나갈 때 연속으로 수집될 수 있다. 또한, 사용자는 단지 특정 시작 물질이 첨가되는 시간(또는 다른 변화가 발생하는 시간)과, 반응기를 통과하는 물질의 체류 시간(통상적으로 유속)과, 샘플들을 수집하고 시작 물질이나 샘플들이 받게 되는 작업 조건을 나중에 검출할 수 있도록 특정 샘플이 수집되는 시간을 알기만 하면 된다.
- <39> 플러그 흐름 반응기(PFR)를 사용한 물질 합성을 위한 조합 접근법의 장점은 중합 반응 공정을 중단시키지 않고도 통제된 구조 물질의 성분을 변화시키는 능력을 포함한다. 합성된 물질 라이브러리는 많은 인자들이 반응기의 작업 중에 어떻게 변경되는가에 따라 무한대의 요소를 포함할 수 있다.

- <40> 특정 샘플은 시스템을 통과하는 물질의 유속에 기초해서 특정 샘플이 반응 시스템으로 진입한 시간으로부터 특정 샘플이 시스템을 나온 시간까지 추적될 수 있다. 샘플이 시스템이 잔류하는 시간은 체류 시간으로 지칭된다. 체류 시간과 원료 물질이 반응기로 진입하는 시간이 알려지면, 언제 샘플이 시스템을 빠져나가는지 검출될 수 있다. 이런 정보로 해서, 최종 물질은 시작 물질과, 물질이 반응기를 통해 유동될 때 이루어진 공정 조건 또는 성분 첨가물의 변화와 연관될 수 있다. 인-라인 분석은 물질의 서로 다른 플러그가 어디에서 수집되는지를 검출하기 위해 요구되지 않는다. 특정한 상호 작용의 체류 시간에 대한 지식만이 변수가 변경된 후 별개의 플러그들을 수집하기 위해 요구된다. 그러나, 원하는 경우 반응기 시스템이 온-라인 검출능(UV, IR, 라만, 점도계(Viscometer))과 결부될 수 있다.
- <41> 물질의 조합 라이브러리는 일반적으로 물질들의 서로 관련된 샘플들의 그룹을 지칭하며, 각각의 샘플은 다른 샘플들과 여러 방식에서 서로 다르다. 차이점은, 예컨대 성분의 종류, 성분의 양, 또는 샘플이 처하게 되는 온도 및 압력과 같은 조건일 수 있다. 특히 시스템이 연속으로 작동되는 동안, PFR 시스템의 많은 특징을 고속으로 그리고 용이하게 변경시키기 위한 능력은 종래의 조합 방식으로 제조된 라이브러리에 비교할 때 라이브러리의 서로 다른 샘플들의 범위와 수를 사실상 증가시킬 수 있다. 통상의 조합 합성 접근법과 달리, 본 발명의 공정은 각각의 샘플이 반응 조건에 처하게 되는 시간의 길이뿐 아니라 반응 조건을 변화 또는 조절하는 능력을 제공한다. 본 발명의 공정은 또한 반응 공정 중에 개별 샘플에 순간적인 첨가 또는 교체가 가능하도록 한다. 예컨대, 추가적인 작용 성분이 PFR 경로를 따르는 다양한 지점에 첨가될 수 있다.
- <42> 플러그 흐름 반응기 시스템으로의 변화는 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 예컨대, 특정 성분의 양에 대한 효과가 연구될 경우, 첨가된 양이 변경된다. 변경은 선형 또는 계단형으로 이루어질 수 있다. 첨가된 성분의 종류가 연구될 경우, 서로 다른 종류의 성분이 PFR의 입구에서 또는 여러 특정 하류 지점에 순차로 첨가된다.
- <43> 압력이나 에너지 노출과 같은 작업 조건은 단지 특정 샘플 또는 한 세트의 샘플에 대해서만 변화될 수도 있다. 예컨대, 여러 샘플(들)이 통과하는 동안 반응기의 일 섹션 또는 전체 반응기가 냉각될 수 있으며, 이어서 온도가 후속 샘플(들)에 대해 증가될 수 있다. 대안으로서, 정상 상태 조건이 도달되지 않더라도, 조건이 연속적으로 변경될 수 있고 최종 물질이 연속적으로 분석될 수 있다.
- <44> 플러그 흐름 시스템은 또한 동시에 하나 이상의 성분 또는 작업 조건을 변경하는 것을 용이하게 고려할 수 있다. 또한, 플러그 흐름 반응기는 특정 샘플의 크기를 제어할 수 있다는 장점을 제공한다. (비록 동일한 시스템에 필수적인 것이 아니지만) 플러그 흐름 시스템에서, 샘플 크기는 예컨대 밀리그램 내지 밀리킬로그램 단위까지 또는 기대되는 어떠한 양의 범위까지라도 분포할 수 있다. 이런 유연성은 의도된 스크리닝 방법에 기초해서 이루어진 적절한 크기의 샘플을 고려할 수 있다.
- <45> PFR 내에서, 화학적 또는 물리적 반응은 샘플이 반응 영역을 통과할 때 발생할 수 있다. 반응 영역은 PFR의 전체 길이일 수 있거나 PFR의 특정 섹션에 제한될 수 있다. 반응 영역은 샘플에 가열, 냉각, UV 방사, e-비입 조사, 가압 또는 진공중 적어도 하나의 처리를 하는 데 사용될 수 있다. 각각의 샘플이 반응 조건에 처해지게 되는 존속 기간은 성분이 반응 영역을 통과하는 속도 또는 반응 영역(들)의 길이 및/또는 직경을 조절함으로써 제어될 수 있다. 샘플은 분리된 또는 인접한 용기에 수집될 수 있으며 순서적인 또는 다른 추가적인 반응이나 분석을 위해 분류되어 개별적으로 수집될 수 있다.
- <46> 일단 샘플이 반응 영역으로부터 제거되어 화학적 및/또는 물리적 반응이 발생하면, 샘플은 IR, 파(far) IR, UV, 가시 또는 로만 스펙트로스코피, 굴절률, 음향 측정, 압축 시험, 점도계, 산광, 핵자기 공명(NMR), 겔 침투 크로마토그래피(GPC), 시차 주사 열량계(DSC), 열무게 측정분석(TGA), 동적 기계 분석(DMA), x-레이 회절(XD), 질량 분광 분석법(MS), 임피던스 측정, 초음파 등과 같은 기술을 사용해서 분석될 수 있다.
- <47> 플러그 흐름 반응기 시스템
- <48> A. 반응 혼합물
- <49> 본 발명은 광범위한 반응 화학을 고려하고 있다. 반응은 합성물, 중합체, 소분자 물질, 블렌드, 합금, 생물학적으로 활성인 중, 또는 생물학적 중을 형성하기 위해 화학적 또는 물리적 반응에 기초할 수 있다. 많은 반응이 반응 영역에서 공급되는 에너지의 유형(화학선, 열, e-비입 등) 또는 개별 성분의 반응성에 의해 제어될 수 있다.
- <50> 본 발명의 적어도 일 특징은 반응의 생성물이 반응 매체에서 용해 가능하게 잔존하는 용액 반응, 반응의 생성물

이 반응 매체에서 불용성이고 부유되어 있는 현탁 반응, 또는 반응체가 분리된 상에서 체류하는 2상 반응과 같은 다양한 기술을 사용해서 화학 합성물과 생물학적 그리고 생물학적으로 활성인 종을 제조하는데 사용될 수 있다. 마지막 유형의 반응에서, 반응은 분리된 상의 계면에서 발생한다. 합성물은 기술 분야에서 공지된 이러한 기술들에 의해 제조될 수 있다. 예컨대 유럽 특허 WO 95/18972호 "선택된 성질을 갖는 아민이미드(aminimide, 이급 아민) 및 옥사졸론계 분자의 시스템적인 모달식 생산"과 유럽 특허 WO 91/17271호 "재조합 라이브러리 스크리닝 방법"을 참조하기 바란다.

<51> 본 발명에 따르는 조합 라이브러리를 제조하는 데 사용될 수 있는 유기적인 그리고 유기 금속적 반응 방식은, 예컨대 치환(친핵성, 친전자성), 링-오픈링(ring-opening), 에스테르화, 트랜스에스테르화, 전이 금속 촉매화, 아민화, 환원, 산화, 할로젠화, 효소 유도, 광화학적-, 초음파 화학적- 또는 극초단파 유도, 초음파, 가수분해, 위티그(Wittig), Heck, 마이클 첨가 반응(Michael addition), 그리나드(Grignard), 하이드로실릴화 반응, 스즈키 짝지음 반응(Suzuki coupling), 탈수소 짝지음 반응, 시클로 첨가 반응, 탈탄산반응, 할로젠화 수소 이탈 반응, 히드로포밀화 반응, 에폭시화 반응, 산화성 첨가 반응, 환원성 제거 반응, 리간드 변위 반응, 수소화 붕소 첨가 반응, 불균형화 반응, 배위 리간드에 대한 친핵성 시약 첨가 반응, 산화성 카보닐 이탈 반응, 카르복시 금속화 반응 및 광알킬기 이탈 반응을 포함한다. 뉴욕주 뉴욕시, 1992, 존 윌리 앤드 선즈, 마치(March)의 "첨단 유기 화학" 참조.

<52> 본 발명에 적절한 중합체 합성 방법론은 임의의 계단형-성장(예컨대, 폴리축합) 또는 체인형-성장(예컨대, 음이온, 양이온, 자유-라디칼, 리빙 자유 라디칼, 배위, 그룹 전이, 메탈로센, 링-오픈링 등), 중합 반응 기구(뉴욕주 뉴욕시, 1991, 윌리 인터사이언스, 오디안(Ordian)의 "중합 반응의 원리" 제3판 참조)를 포함한다. 이들 방법론은 화학적 합성물의 합성과 생물학적으로 활성인 종에 사용되는, 예컨대 용액 중합 반응 및 현탁 중합 반응과 같은 것들과 유사한 중합 반응 기술을 사용해서 달성될 수 있다. 다른 유용한 방법은 최종 생산물이 라텍스 나 분산물을 형성하기에 충분히 작은 에멀션 중합 반응이다.

<53> 본 발명의 중합 반응 공정에서, 반응 혼합물은 적어도 하나의 단량체를 포함한다. 여러 실시예에서, 반응 혼합물은 개시체 또는 촉매 시스템을 포함하며, 다른 시스템에서는 적어도 하나의 용매를 포함한다. 개시체나 촉매를 필요로 하는 실시예에서, 이것들은 적절한 단량체가 있을 때 중합 반응을 용이하게 하는 반응 종을 생성한다. 용매를 사용하는 실시예에서, 용매 시스템은 부분 히트 싱크(heat sink)로 작용할 뿐만 아니라 단량체와 개시체 시스템과 생성된 중합체의 이동도를 용이하게 한다.

<54> 본 발명은 적절한 중합 반응 기술을 사용함으로써 동중중합체, 랜덤 공중합체, 블록 공중합체, 별 분지형 동중, 랜덤, 블록 공중합체 및 단부-기능화 중합체의 합성을 가능하게 한다.

<55> 블렌드 및 합금도 또한 플러그 흐름 반응기에서 이루어질 수 있다. 이것들은 물리적 혼합 성분에 의해 이루어질 수 있다. 최종 조합 라이브러리는 서로 다른 작업 조건 등에서 혼합된 서로 다른 성분 종류와 양을 포함하는 생성물을 포함한다. 블렌드 또는 합금은 예컨대 실리카, 카본 블랙과 같은 무기물과 혼합된 중합체 또는 클레이 형성 나노합성식(nanocomposite type) 물질 또는 다른 강화 물질을 포함할 수 있다.

<56> 무기 반응도 이런 유형의 공정에 따를 수 있다. 예컨대, 알콕시 실란(alkoxy silanes)은 조건에 따라 특정 석출물이나 액상 중합체를 형성하도록 중합될 수 있다. 이런 물질의 라이브러리는 반응기의 체류 시간에 걸쳐 온도 및/또는 반응 혼합물 구성을 변경함으로써 마련될 수 있다. 부유된 분진 또는 액상 무기적 중합체의 표면 기능화도 가능하다. 예컨대, 무기물 표면 상의 유기 중합체의 형태는 흡착 조건의 강한 기능으로 알려졌다. 본 예에서, 유기/무기 합성 물질의 라이브러리는 반응기의 길이를 따라 흡착 조건(예컨대, 온도, 혼합물 구성)의 프로파일을 변경함으로써 마련될 수 있다.

<57> 생물학적 활성 물질 및 생물학적 물질의 라이브러리도 본 발명에서 제조될 수 있다. 생물학적 활성 물질 및 생물학적 물질의 예들은 펩티드, 뉴클레오티드, 폴리사카라이드와 같은 당분, 효소, 박테리아 및 아미노산을 포함한다.

<58> B. 선택적 정제 및 반응기로의 전달

<59> 본 발명에 따른 물질의 조합 라이브러리를 제조하기 위한 시스템은 도1에 의해 예시된다. 도1을 참조하면, 반응 시스템(10)은 반응 혼합물 전달 시스템(20)과, 선택적 열 교환기(30)와, 반응기(40)와, 선택적 탈휘발화 기구(50), 출구(60) 및 임의의 잔류 용매가 시스템을 거쳐 세순환될 수 있도록 하는 선택적 세순환 스트림(70)을 포함한다. 반응 혼합물 전달 시스템(20)은 성분 재료 공급 유닛(12a 내지 12g)과, 선택적 정제 유닛(14a 내지

14e)과, 선택적 펌프(16a 내지 16g)를 포함한다.

<60> 선택적 정제

<61> 도1에서 도시하는 바와 같이, 초기 성분은 하나 이상의 재료 공급부(12a 내지 12e)로부터 선택적 펌프(16a 내지 16e)을 거쳐 선택적 정제 유닛(14a 내지 14e)으로 그리고 다시 반응기(40) 내로 추진된다.

<62> 펌프의 수와 시스템의 구성은, 예컨대 정제 유닛이 요구되는지 여부는 사용되는 성분의 수와 종류에 따른다. 예컨대, 알킬 리튬(alkyl lithium), 지에글러 나타(Ziegler Natta) 또는 개시체나 촉매로서 사용될 수 있는 메탈로센 시약에 있을 수 있는 여러 성분은, 특히 H₂O 및 O₂를 포함하는 다양한 비활성화 종에 너무 민감하다. 그 리나드 반응에서와 같은 소분자 반응에서, 물질과 시약은 14a 내지 14e와 같은 정제 유닛을 사용함으로써 완전히 건조되어야만 한다. 따라서, 민감성 시약이 사용될 때, 성분과 임의의 용매 또는 첨가물로부터 이런 비활성화 종을 제거하거나 배제하는데 주의해야만 한다. 이러한 제거는 정제 유닛(14a 내지 14e)에 의해 수행된다.

<63> 양호한 정제 방법은 제거되는 반발 종의 성질에 따르며 불활성 가스(Ne)를 사용해서 성분을 살포하고 하나 이상의 정제 컬럼을 통해 성분의 결합 스트림과 임의의 용매를 통과시키는 것을 포함할 수 있다. 이런 컬럼은 용해된 비활성종을 선택적으로 제거하는 입자들로 충전된다. 예컨대, 분자성 시브와 다양한 건조제는 H₂O를 제거할 수 있는 반면 활성화된 구리는 여기에 접촉하는 유체로부터 O₂를 제거할 수 있다. 기술 분야의 당업자는 H₂O 및 O₂의 제거를 달성하는 다양한 방식뿐 아니라 임의의 반응 혼합물 성분에서 H₂O 및 O₂를 제거하는 중요성을 알고 있다.

<64> 여러 중합 반응에서, 물과 산소 농도가 낮은 것, 즉 10 ppm보다 낮은 농도는 아주 적은 개시체 또는 "리빙" 중합체 체인이 비활성화되도록 한다. 기술 분야에서 공지된 바와 같이, 중합 반응 억제제 염기성 알루미늄(Al₂O₃) 또는 지르코늄(ZrO₂)과 같은 다양한 무기 흡착제 또는 이온 교환 수지와 같은 유기 중합체를 사용한 처리에 의해 단량체로부터 제거될 수 있다. 정제후, 성분은 반응기(40)의 입구에서 혼합되거나 개별 입구를 통해 도입되고 반응기(40)의 입구 단부로부터 하류에 있는 여러 지점에서 혼합될 수 있다.

<65> 반응기로의 전달

<66> 대부분의 경우, 예컨대 대부분의 중합 반응, 소분자 반응, 생물학적 반응 또는 생물학적 활성 반응에서, 성분은 정제 유닛(14)을 통과하지 않고도, 예컨대 펌프(16f, 16g)에 의해 재료 공급부(12f, 12g)로부터 반응기(40)로 직접 공급될 수 있다. 개시체 또는 촉매는 공기 민감성일 수 있기 때문에, 개시체나 촉매가 사용되는 경우, 개시체 공급부 내로 공기를 도입할 수 있는 여분의 공정을 방지하기 위해 반응기로 직접 개시체를 공급하는 것이 바람직할 수 있다.

<67> 중합 반응에서, 초기 혼합물 성분(통상적으로, 단량체(들), 선택적 용매(들) 및 개시체(들)이 각각 펌프(16b, 16c, 16d, 16f)에 의해 단량체/용매 혼합물에 대해서는 성분 재료 공급 유닛(예컨대 12b, 12c, 12d)으로부터 그리고 개시체에 대해서는 12f로부터 추진된다. 다른 단량체, 분지화 촉진제, 급냉제 및 용매는 단량체의 초기 투여량으로부터 더욱 낮은 하류의 여러 지점에서 반응기(40)로 첨가될 수 있다. 예컨대, 추가적인 용매 및 단량체가 각각의 펌프(16a, 16e)를 거쳐 성분 재료 공급 유닛(12a, 12e)으로부터 첨가될 수 있다. 재료 공급부는 시스템에 존재할 경우 대응하는 정제 유닛(14)을 통과한다.

<68> 비록 가압된 공급(즉, 제어 밸브를 사용해서 가압된 탱크)이 각각의 성분에 대해 사용될 수 있지만, 성분은 양호하게는 펌프 기구에 의해 추진된다. 산소 및 습기 민감성 반응에서, 펌프 시일이 산소, 물 그리고 다른 개시체 비활성화 물질을 차단하는한 광범위한 펌프 설계가 유용할 수 있다. 잠재적으로 유용한 펌프의 예는 기어 펌프, 격막 펌프, 원심 펌프, 피스톤 펌프 및 연동 펌프를 포함한다.

<69> 여러가지 개시체 시스템이 슬러리 형태, 즉 용매 내에서 작은 입자의 부유물 형태로 반응기(40)로 전달된다. 이런 슬러리 개시체 시스템은 주의를 기울이지 않는다면 재료 공급 유닛(12f) 및 펌프(16f)에 정착할 수 있다. 재료 공급 유닛(12f)에서 개시체 시스템을 잘 혼합된 상태로 유지하기 위한 기구가 선호된다. 이런 기구의 예들은 다중 교반기 블레이드 및 펌프-어라운드 루프를 포함한다. 또한, 이런 개시체 시스템은 슬러리를 용이하게 조작할 수 있는 펌프(16f)에 의해 반응기(40)로 추진될 수 있다. 적절한 펌프의 예는 연동 펌프와, 왕복 피

스톤 펌프와, 격막 펌프를 포함한다. 반응 혼합물 성분을 12a 내지 12g로부터 반응기(40)로 전달하는 데 사용된 튜빙은 양호하게는 고압 조작이 가능하고, 예컨대 물과 산소와 같은 사용된 개시체를 비활성화할 수 있는 물질을 사실상 배제할 수 있다. 유용한 튜빙 물질은 스테인리스 강, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리테트라플루오로에틸렌을 포함한다. 연동 펌프가 펌프(16a 내지 16g)중 하나로서 사용되면, 튜빙은 양호하게는 붕화 탄소 중합체이다.

<70> 펌프(16a 내지 16g)가 반응 혼합물 성분을 반응기(40)로 추진하는 속도는 반응기(40)에서 반응 혼합물의 체류 시간이 기대값이나 그에 인접하도록 조절될 수 있다.

<71> C. 반응기

<72> 반응기(40)는 임의의 유형의 반응기 또는 주로 반응 혼합물의 압출류를 고려하는 반응기 설계일 수 있다. PFR은 단순하거나 복잡할 수 있으며, 예컨대 이것은 정온 고정식 혼합기이거나 자켓식 자외선 변온 교반된 튜브형 반응기일 수 있다.

<73> 반응기는 양호하게는 다중 하류 공급 주사점을 가지며 양호하게는 온도 제어부를 갖는다. STR이 선호된다. STR의 반응 경로를 따라 많은 지점에서 시약을 첨가하는 능력은 STR을 다양한 반응에 적합하도록 한다. 사용된 반응기의 종류는 체류 시간이 성분의 원하는 화학적 또는 물리적 상호 작용이 발생하기에 충분하도록 되어야 한다.

<74> 본 발명의 공정에 사용되기에 앞서, 사용되는 화학적 작용에 따라 반응기(40)를 중화시키는 것이 바람직할 수 있다. 공통적인 중화 작용은 개시체 또는 촉매의 희석 용액으로 반응기(40)를 충전시키고 이것이 예컨대 약 24 시간동안 유지될 수 있도록 함으로써 달성된다. 그 후, 기상 살포 및 적절한 무수 용매가 중화 혼합물을 제거하기 위해 사용될 수 있다.

<75> 반응 혼합물 성분은 반응기(40)에 도달하기 전에, 선택 사항으로 열 교환기(30)를 통과할 수 있다. 선택적인 열 교환기(30)는 반응 혼합물 성분이 반응기(40) 내로 도입되기에 앞서 반응기(40)가 반응 혼합물 성분의 온도보다 높거나 낮은 온도에서 운행될 때 사용된다. 예컨대, 반응기(40)의 제1 섹션이 50 °C 또는 그 근처의 온도에서 유지될 때, 양호하게는 반응 혼합물이 50 °C 또는 그 근처에서 반응기(40)의 제1 섹션으로 진입하도록 한다. 반응기(40)는 반응기(40)와 그 내용물로부터 열을 제거하거나 여기에 열을 더하는 수단으로서 작용하는 순환하는 열전달 유체(예컨대, 물, 스팀, 액체 질소 등)를 함유한 자켓에 의해 에워싸일 수 있다. 이런 온도 제어를 돕기 위해, 온도 감지 장치(예컨대, 온도계 및/또는 서모커플)는 통과하는 반응 혼합물의 온도를 측정하기 위해 반응기(40) 내로 연장될 수 있다. 온도 감지 장치의 출력에 기초해서, 자켓(들)에 함유된 열 전달 유체는(예컨대, 컴퓨터 제어 기구에 의해) 수동으로 또는 자동으로 조절될 수 있다.

<76> 또한, 반응기(40)의 적어도 일부는 측판으로 둘러싸일 수 있다. 반응기(40)의 외부와 측판 사이에는 반응 시스템(10)이나 그 근처에 존재할 수 있는 임의의 가연성 또는 발연성 물질의 점화를 효과적으로 방지하는 환경이 유지된다. 측판 장착 반응기는 미국 특허 제5,814,278호 및 제5,882,604호에 보다 충분히 설명되어 있다.

<77> 반응기(40)를 여러 개의 섹션 또는 영역으로 분할하고 각 영역의 온도를 개별적으로 제어함으로써, 반응 혼합물은 온도 프로파일을 갖도록 제조될 수 있다. 예컨대, 반응기(40)의 각각의 영역은 동일한 (또는 그와 거의 동일한) 설정 온도에서 유지될 수 있으며, 따라서 반응 혼합물이 정상(경사가 없는) 온도 프로파일을 갖도록 한다. 이는 각각의 영역 둘레에 분리된 자켓을 갖거나 각 섹션의 온도를 독립적으로 제어하기 위한 여러가지 다른 수단을 갖도록 함으로써 이루어질 수 있다. 순환성 온도 프로파일도 가능하다. 다르게는, 반응기(40)의 각각의 연속적인 섹션은 선행하는 섹션의 온도보다 높은(또는 낮은) 온도에서 유지될 수 있으며, 이로써 반응 혼합물이 상승(또는 하강) 온도 프로파일을 갖도록 한다. 원할 경우, 진행되는 물리적 또는 화학적 상호 작용의 과정 동안, 온도 프로파일은 하나 이상의 섹션의 온도를 변경함으로써 변경될 수 있다.

<78> 온도 제어 이외에도, 반응기(40)의 주요 특징은 사실상 압출류 방식으로 내부에 포함된 반응 혼합물을 반응기(40)의 입력 단부로부터 그 출력 단부까지 추진하는 능력이다. "사실상 압출류"에 의한다는 것은 반응 혼합물이 반응기(40)를 통과하는 그 경로에서 지체될 수 있는 소용돌이 지점 및 막힌 부분과, 반응 혼합물이 반응기(40)를 너무 빠르게 통과하도록 하는 반응기 출구로의 단락 회로가 최소화되는 것을 의미한다. 반응 혼합물이 반응기(40)를 거쳐 추진되는 방식은 가압 공급(예컨대 펌프)과 같은 외부 수단이나 내부 수단(예컨대 압출기의 스크루)에 의한 것일 수 있다. 압출류는 방사상 혼합 수단(예컨대 STR의 방사상 패들)에 의해 도움을 받을 수

있다.

- <79> 반응기(40)의 일 실시예는 튜브를 형성하기 위해 서로 연결된 일련의 실린더로 구성될 수 있는 교반된 튜브형 반응기(STR)이다. 이 튜브의 중심 아래에서, STR은 튜브의 주축을 따라 그 중심으로부터 연장하며 방사되는 복수개의 패들을 갖는 샤프트를 가질 수 있다. (각각의 실린더는 상술한 바와 같이 자켓으로 둘러싸일 수 있다.) 외부 구동으로 인해 샤프트가 회전할 때, 패들은 반응 혼합물을 교반하고 열전달을 돕는다. 또한, 패들은 튜브를 통해서 반응 혼합물을 추진시키는데 펌프 및/또는 가압 공급 시스템을 도울 수 있도록 설계될 수 있다. STR 설계는 기술 분야의 당업자에게 공지되어 있다.
- <80> STR 튜브는 사용된 실린더의 수와 반경에 따라 수분의 1 리터 내지 수 백 리터 이상 범위의 부피를 가질 수 있다. 실린더는 글래스, 템퍼링된 글래스, 다양한 스테인리스 강, 글래스 라이닝 강 또는 통과하는 반응 혼합물과 작용하지 않는 임의의 다른 물질로 제조될 수 있으며, 내부 반응 영역으로부터 잠재적인 개시체 비활성화 물질(예컨대, 대기 상의 O₂, H₂O)을 배제할 수 있으며, 열을 전달할 수 있으며, 양호하게는 상승된 압력을 견딜 수 있다. 선호되는 물질은 316 스테인리스 강과 팽창계수가 낮은 종류의 글래스(예컨대, 뉴욕주 코닝, 코닝 글래스 워크(Corning Glass Works)로부터 입수 가능한 파이렉스(PYREX) 글래스). 실린더는 다양한 종류의 가스켓과 플랜지에 의해 연결될 수 있다. 비록 튜브는 수평이거나 경사져 있을 수 있지만, 이것은 양호하게는 STR에서 임의의 불활성 가스가 출구를 거쳐 빠져나갈 수 있도록 하기 위해 그 입구 단부로부터 출구 단부까지 조금 상향 경사진다.
- <81> 샤프트는 다양한 불활성 가스, 양호하게는 스테인리스 강으로 제조될 수 있다. 알킬 리튬과 같은 부식성 개시체가 STR에 사용될 때, 샤프트는 양호하게는 내식성 스테인리스 강(예컨대 316 L 스테인리스 강)으로 제조된다.
- <82> 샤프트가 증공형일 때, (원할 경우) 이것은 냉각되거나 가열될 수 있다. 이는 물과 같은 열전달 유체가 이것을 통과하도록 함으로써 달성될 수 있다.
- <83> STR을 통과하는 사실상의 압출류를 유지하는 것을 돕기 위해, 패들은 패들과 샤프트 상의 반응 혼합물 축적을 최소화하도록 설계될 수 있다. 축적은 일반적으로 튜브의 벽이나 패들의 하류면 상에 위치한 정체 영역에서 종종 발생하며, 결국 열전달의 저감을 가져오고 STR을 막는다. STR은 배치식 반응기보다 덜 청소되기 때문에(장기간의 연속 작업이 바람직하기 때문에), 축적은 결국 체류 시간의 손실을 가져올 수 있다. STR에서 축적을 없애야만 함으로써 결국 생산 시간의 손실을 가져올 수 있고 STR 내로의 용매 도입은 장래의 운행 동안 촉매를 비활성화할 수 있다. 축적과 이로 인한 문제는 패들 설계를 적절히 함으로써 최소화될 수 있다.
- <84> 패들 설계의 최적화는 STR의 출구 단부쪽에서의 보다 협소한 벽 유격에 대비할 뿐 아니라 원통형 및/또는 스트림라인형 설계의 사용을 포함할 수 있다. (선호되는 유형의 패들 구성을 설명하기 위한 예시 섹션을 참조.) (예컨대 폴리테트라플루오르에틸렌과 같은 중합체로 제조된) 가요성 선단부를 구비한 패들을 사용함으로써 튜브의 벽을 모으는 것을 도울 수 있다. 다르게는, 축적은 패들 회전 방향을 주기적으로 변경함으로써 최소화될 수 있다. 방향은 매 수초 또는 수분(또는 특정 반응 혼합물과의 축적을 가장 잘 억제하는 것으로 보이는 어떠한 시간 프레임)마다 변경될 수 있다.
- <85> 기상 단량체가 사용되는 곳에서, STR 튜브는 양호하게는 기상 단량체의 용해도를 보장하는데 필수적인 상승된 압력을 견딜 수 있는 아주 강한 물질(예컨대, 스테인리스 강)로 제조된다.
- <86> STR은 약 50 Pa·s(50,000 센티포이즈(centipoise))보다 낮은 용액 점성도에 가장 적합하다. 용액 또는 벌크 중합 반응은 50 내지 100 wt% 단량체에서 수행될 수 있다. 보다 점성의 물질이 생산될 때, 통상적으로 25 내지 50 wt% 단량체가 보다 적절하다.
- <87> 반응기(40)의 다른 실시예는 압출기이다. 압출기는 통상적으로 STR 및 고정식 혼합기보다 높은 고형체, 고점성 재료를 조작할 수 있다. 중합 반응이 요구되는 경우, 평균 분자량이 1,000 내지 10,000인 통상적으로 80 내지 90 wt% 단량체의 높은 고형체 로딩(loading)이 사용될 수 있다. 압출기는 넓게는 단일 스크루 및 다중 스크루로서 분류되며, 트윈형 스크루가 후자에 가장 공통적인 버전이다. 다중 스크루 압출기는 추가로 스크루의 상대 방향, 즉 (스크루들이 대향하는 방향으로 회전하는) 역-회전 및 (스크루들이 동일한 방향으로 회전하는) 공동-회전이나에 따라 분류될 수 있다. 역-회전 트윈형 스크루 압출기는 두 개의 압출기의 날개(즉, 그루브)가 상호 작용하는 방식에 따라 추가적으로 세부 분류될 수 있다. "인터메싱(intermeshing)" 유닛에서, 어느 한 압출기의 날개는 한 날개의 재료가 다른 날개의 재료와 거의 혼합할 수 없도록 하는 방식으로 다른 압출기의 날개와 교호하는 반면, "탄젠셜(tangential)" 유닛에서, 두 스크루의 날개는 증가된 부피와 길어진 반응 시간에 대비하도록 정렬(즉, 조화)되거나 지그재그 배열된다. 스크루의 수, 스크루가 회전하는 방향 또는 내부의 날개 정렬

에 불구하고, 반응 혼합물의 사실상 압출류를 고려한 어떠한 압출기 설계도 반응기(40)로서 사용될 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 역-회전 트윈형 스크루 압출기가 선호되는 종류의 압출기이다.

- <88> 압출기는 스크루 직경이 최대 약 135 mm 범위에 있는 다양한 크기로서 공통적으로 입수 가능하다. (보다 큰 버전이 특별한 주문 하에서 입수될 수 있다.) 모듈식 유닛도 입수 가능하다. 압출기 배럴의 길이는 양호하게는, 이것이 혼합이거나 단량체로부터 중합체로의 전환이거나 또는 몇가지 다른 상호작용이거나 기대된 상호 작용이 발생하는 것을 참작하기에 충분한 길이로 되어 있다. 예컨대, 제이글러 나타 중합 반응에서, (약 8.5분의 체류 시간을 제공할 수 있는 스크루 속도가 50 rpm인) 60 : 1의 길이-대-직경비는 약 40 내지 45 ppm 제이글러 나타 촉매로 50 °C에서 대략 90 % 전환, 그리고 약 100 ppm 제이글러 나타 촉매로 100 °C에서 대략 95 % 전환을 고려한 것으로 밝혀졌다.
- <89> 통상적으로, 압출기 배럴과 스크루는 다양한 경도 수준과 허용 가능한 내식성을 갖는 금속 합금(예컨대, 고크롬강 합금)으로 제조된다. 일반적으로 스크루(들)는 배럴에 사용되는 것보다는 조금 연질인 합금으로 제조된다. 스크루가 중공형인 경우, 냉각 용액(예컨대, 냉수 또는 냉 아세톤)이 반응 혼합물로부터의 열 전달을 돕기 위해 펌프될 수 있다(즉, 스크루 자체가 냉각되거나 가열된다).
- <90> 스크루(들)는 통상적으로 하나 이상의 모터에 의해 구동된다. 전송을 위한 모터와 오일 펌프는 양호하게는 내파열성이 되도록 제조되거나, 정제 캐비닛의 압출기로부터 떨어져서 위치되거나, 상술한 격판 시스템에 사용된다.
- <91> 모듈식 압출기 유닛이 사용되는 경우, 스크루 구성은 단지 다양한 섹션들을 결합함으로써 제조될 수 있다. 실체에 있어, 이것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 예컨대, 압출기의 입구 단부에서, 대형의 날개 전진 요소(즉, 고속 피치(pitch))가 날개들 사이에 대형 공간으로서 사용될 수 있으며, 이는 날개들을 깨끗한 상태로 유지하는 것을 돕는다. 압출기의 출구 단부 근처에서, 저속 피치 요소는 반응 혼합물이 압출기를 거쳐 진행되는 속도를 제한하도록 사용될 수 있다. 압출기의 내부 부피를 증가시키기 위해(그리고 체류 시간을 증가시키기 위해), 대응 날개 스크루 설계를 갖는 섹션이 사용될 수 있다. 이런 섹션은 임의의 주어진 시간에 압출기의 반응 혼합물의 양을 증가시키면서 양호한 펌핑을 제공하기 위해 "정상" 날개 섹션으로 변경될 수 있다. 다른 가능한 요소 조합들도 기술 분야의 당업자라면 용이하게 알게 될 것이다.
- <92> 압출기의 입구 단부로 도입된 성분이 스크루를 지나 활주하는 것을 방지하기에 충분한 점성이 아닐 때, 가압 공급이 사용될 수 있다. 이는 상술한 펌프(16, 16a, 16b)를 사용해서 또는 간단한 가압 공급 탱크를 사용해서 달성된다.
- <93> 압출기가 중합 반응에 사용될 때, 양호하게는 단량체로부터 중합체로의 전환 백분율이 95%에 도달한 지점(예컨대, 저속 피치 스크루 세그먼트 바로 전)에서 또는 그 너머에서, 압출기의 단부에 근접한 배럴에는 진공이 압출기의 내부로 인가될 수 있도록 하기 위해 포트가 포함될 수 있다. 이 포트 아래에서, 다중 개시 스크루 세그먼트, 양호하게는 삼중 개시 스크루 세그먼트가 (중합체 생성물이 진공 포트를 막는 것을 방지하기 위해) 주어진 날개에서의 반응 혼합물의 양을 최소화하기 위해 사용될 수 있다. 이런 유형의 진공은 반응 혼합물로부터 작용되지 않은 단량체를 제거하는데 도움을 준다. 또한, 많은 체류 시간이 압출기 스크루(들)의 속도를 변경함으로써 달성될 수 있다.
- <94> 압출기의 입력부에서 또는 입력 단부로부터 하류측의 여러 지점에서 그러나 진공 포트나 저속 피치 스크루 세그먼트 전에, 다른 입구 포트가 압출기의 배럴에 포함될 수 있다. 하나 이상의 추가 성분이 이들 입구를 통해 도입될 수 있다.
- <95> 기상 공단량체가 중합 반응에 사용될 때, 이것은 양호하게는 액상 단량체 또는 용매에 대한 입구 포트 다음의 압출기 내로 도입된다. 그러나, 기상 단량체는 양호하게는 어느 정도의 액상 단량체가 도입되어 기상 단량체가 출구 또는 진공 포트로부터 누출되는 것을 방지하는 역할을 하는 "중합체 마개"를 형성하도록 반응하게 된 후까지 시스템 내로 공급되지 않는다. 다르게는, 기상 단량체가 액체 용매에 있을 수 있다. 압출기 내에서 기상 단량체의 분압은 기상 단량체를 액상 단량체 또는 용매에서 가용성으로 유지하기에 충분히 높은 수준에서 유지된다.
- <96> 반응기(40)의 다른 실시예는 STR의 출력물이 압출기의 전방 단부 내로 펌핑되는 조합 시스템이다. 이런 조합 시스템은 STR을 나오는 부분적으로 전환된 반응 혼합물을 취할 수 있으며 압출기에서 추가적인 전환을 고려한다. 압출기 내로 공급되는 반응 혼합물은 이미 상당히 점성이기 때문에, (압출기와 관련해서 상술한) 가압 공급에 대한 필요성은 제거된다.

- <97> 제이글러 나타 및 자유 라디칼 중합 반응에서, STR에 사용된 촉매 또는 개시체 수준은 STR에서 일반적으로 달성된 낮은 전환 수준때문에 통상적으로 압출기에 사용된 수준보다 낮다. 따라서, 추가적인 촉매 또는 개시체 시스템 성분은 양호하게는 STR로부터 압출기로의 전달에 앞서 반응 혼합물에 첨가된다. 이는 아주 높은 전환을 고려한다.
- <98> 고정식 혼합기는 반응기(40)로서 사용될 수도 있다. 고정식 혼합기는 STR에 사용된 튜브와 유사한 튜브를 포함하며, 튜브의 길이에 걸쳐 일련의 트위스트형 고정 블레이드가 다양한 각도로 장착되어 있다. 블레이드의 각 섹션은 이를 통과하는 반응 혼합물을 쪼개서 회전시킨다.
- <99> STR, 압출기, STR 및 압출기의 조합 및 고정식 혼합기가 반응기(40)에 유용한 설계의 예로서 언급되었다. 이것들은 단지 설명적인 것이다. 사실상의 압출류를 고려한 다른 설계도 반응기(40)로서 사용될 때 본 발명의 범위 내에 있다.

<100> D. 급냉

- <101> 급냉 용액이 반응기(40)의 출구에 또는 출구 바로 뒤의 반응 혼합물에 첨가될 수 있다. 이는 간단한 T형 파이프 배열을 통해서 반응 혼합물과 급냉 공급물(도시 안됨)을 블렌드함으로써 달성될 수 있다. 두 개의 공급물을 완전히 혼합하기 위해, 조합된 공급물이 다른 혼합기(예컨대, 고정식 혼합기) 내로 공급될 수 있다.
- <102> 압출기 중합 반응 공정에서, 급냉 용액 또는 합성물(사용될 경우)은 스크루(들)의 단부에 근접해서, 양호하게는 진공 포트가 사용될 경우 진공 포트 바로 전에 첨가된다. 종래의 급냉제가 사용될 수 있다. 종래의 급냉제로서는 물, 알콜, 케톤, 아민 등을 포함한다. 그러나, 종래로부터 안정제로 사용되어 온 어떤 물질(예, 힌더드 페놀(hindered phenol))들도 또한 효율적인 급냉 물질인 것으로 밝혀졌다. 촉매 사이트를 비활성화할 수 있는 것 외에도, (촉매 사이트가 반응 혼합물에 있다는 사실로 인해서) 급냉 물질은 양호하게는 반응 혼합물에서 가용성이다.
- <103> 기술 분야의 당업자는 다양한 개시체 시스템을 급냉시키기 위해 사용될 수 있는 광범위한 물질을 알고 있다. 공통적으로 사용되는 예들은 산소, 물, 스티븐, 알콜, 케톤, 에스테르, 아민, 힌더드 페놀 등을 포함한다.

<104> E. 열 안정제

- <105> 중합체 및/또는 반응 혼합물이 상승된 온도(예컨대, 반응 혼합물의 고온 탈휘발화 또는 중합체의 고온 용융 피복)에서 처리될 때, 반응 혼합물에 대한 열 안정제의 첨가가 선호된다. 힌더드 페놀과 아인산염을 포함하는 다양한 열 안정제가 산업에서 널리 사용되고 있다.

<106> F. 물질 분리 및 수집

- <107> 개별 샘플은 이것들이 PFR을 나올 때 수집되어 목록화될 수 있다. 휘발성 물질은 통상적으로 소형 로터리 증류기, 감압 증류기(wiped film evaporator)에 의해 제거되거나, 물질의 등급에 따라 비용대에서 석출된다. 중합성 물질은 분석에 앞서 통상적으로 80 내지 150 °C의 상승된 온도에서 건조된다. 소분자 물질은 증류, 컬럼 크로마토그래피(column chromatography), 석출, 추출 및 승화에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있다.
- <108> 본 발명의 목적과 장점에 대해서는 다음의 예로서 추가로 설명하기로 한다. 본 예에서 인용된 다른 조건 및 세부 설명과 함께 본 예에서의 특정 물질 및 물질의 양은 본 발명을 불공정하게 제한하도록 사용되어서는 안된다.

<109> 예

<110> 시험 방법

<111> **분자량 및 다분산성**

- <112> 샘플의 평균 분자량 및 다분산성은 겔 침투 크로마토그래피(GPC) 분석에 의해 검출되었다. 대략 25 mg의 샘플이 10 밀리리터(ml)의 테트라하이드로퓨란(THF)에서 용해되어서 혼합물을 생성하였다. 혼합물은 0.2 미크론 폴

리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 주사기 필터를 사용해서 여과되었다. 그 후 대략 150 마이크로리터(μl)의 여과 용액이 워터즈 717 오토샘플러(Waters 717 Autosampler) 및 워터즈 590 펌프도 구비한 GPC 시스템의 일부였던 피엘겔-믹스트 비 컬럼(Plgel-Mixed B column)(매사츄세츠, 앰허스트의 폴리머 랩(Polymer Labs)으로부터 입수 가능) 내로 주입되었다. 시스템은 실온에서, 대략 0.95 ml/분의 유속으로 이동되었던 THF 용리액으로 작업되었다. 에마(Erma) ERC-7525A 굴절률 검출기가 농도 변화를 검출하기 위해 사용되었다. 수평균 분자량(Mn) 및 다분산율(PDI) 계산은 6×10^6 내지 600×10^6 의 분자량 범위의 좁은 다분산성 폴리스티렌 제어를 사용한 눈금 모드에 기초하였다. 실제 계산은 폴리머 랩으로부터 입수 가능한 캘리버 소프트웨어로 이루어졌다.

<113> **삼중 검출법**

<114> 고도로 분지된 물질의 분자량 분석을 위한 삼중 검출법은 (1) 광산란과 결합된 사이즈 익스클루전 크로마토그래피(Size Exclusion Chromatography)와, (2) 점도계와, (3) 하나의 피엘겔 믹스트-비(PLgel Mixed-B) 10 마이크로(60 cm) 및 하나의 피엘겔 500 에이(A)(30 cm)로 구성된 컬럼 세트를 구비한 것으로 매사츄세츠 밀포드에 소재하는 밀리포어(Milipore)의 일 부서인 워터즈 어소시에이츠(Waters Associates)로부터 입수 가능한 워터즈 얼라이언스 2690 세퍼레이션즈 모듈(Waters Alliance 2690 Separations Module)을 사용하는 굴절률 검출을 사용한다. 검출기는 비스코텍 라이트 앵글 레이저 라이트 스캐터링(Viscotek Right Angle Laser Light Scattering)(RALLS)과 비스코텍 모델 250 비스코미터 모델 250 점도계 및 굴절계였다. 시스템(활동성 상)의 용매는 (에펜도르프(Effendorf) CH-460 컬럼 히터를 사용해서 설정된) 30 °C에서 1.0 ml/분의 유속의 THF였다.

<115> 눈금 조정 방법: 검출기 상수는 $M_w = 115,000$ 의 단일한 좁은 다분산성 폴리스티렌 표준(미국 중합체 표준으로부터 입수 가능)을 사용해서 눈금 조정되었다. 광산란, 점도계 및 굴절계 상수는 상기의 공지된 분자량 및 ((1999년 뉴욕 제이 윌리 제4판) 폴리머 핸드북에서 공개된 a 및 K값으로 마크 휴윈크 방정식으로부터 계산된) 0.490의 공지된 고유 점성(IV_w)에 대해 계산되었다. 눈금 조정 상수는 $M_w = 250,000$ 과 $M_n = 100,000$ 의 넓은 폴리스티렌 표준에 대해 점검되었다. 폴리스티렌 표준에 대한 dn/dc값은 0.185였다(폴리머 핸드북에서 THF의 폴리스티렌). 대략적으로 25 mg의 샘플이 10 밀리리터(ml)의 테트라하이드로퓨란(THF)에 용해되어 혼합물을 형성했다. 혼합물은 0.2 마이크로 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 주사기 필터를 사용해서 여과되었다.

<116> **블록 농도**

<117> 블록 공중합체에서 서로 다른 블록의 농도는 핵자기 공명(NMR) 스펙트로스코피 분석에 의해 검출되었다. 샘플은 약 10 wt%의 농도로 중화된 클로로포름에서 용해되었으며 캘리포니아주 팔로 알토의 배리언(Varian)에서 입수 가능한 유너티 500 MHz NMR 스펙트로미터에 배치되었다. 블록 농도는 특징적인 블록 성분 스펙트럼들의 상대 영역으로부터 계산되었다.

<118> 고유 점성도(I.V.) 측정값은 합산되어서 평균 I.V.을 구하기 위해 데이터 지점의 수에 의해 나뉘었다. 데이터 지점의 표준 편차(SD)는 공식,

<119>
$$SD = [\sum(X_i - X_a)^2 / (n-1)]^{1/2}$$
를 사용해서 계산되었으며,

<120> 이 때 X_i 는 개별 I.V. 측정값이고, X_a 는 평균 I.V.이고, n은 데이터 지점의 수이다. SD는 n이 20보다 작을 때 이 공식에 의해 과소 평가되기 때문에, 20 데이터 지점보다 적은 이들 예에 대한 신뢰 한계(CL)는 공식,

<121>
$$CL = X_a \pm (t_a) [(SD) / (n)^{1/2}]$$
를 사용해서 계산되었고,

<122> 이 때 X_a , SD, n은 상기와 같이 정의되며, $(1-2\alpha)$ 는 진평균이 계산된 신뢰 한계값 내에 있을 가능성이며, t_a 는 기대 가능성에 대한 연구자의 t 분포값이다. 본 방정식은 통계 분석 분야의 당업자에게는 공지된 사항이다. 1978년 존 윌리-인터사이언스 출간, 지.이.피. 폭스(G.E.P. Fox), 더블류. 헌터(W. Hunter), 제이.에스. 헌터(J.S. Hunter)의 실험 통계(Statistics for Experiments) 참조.

<123>

사용 물질

<124>

물질	설명
옥텐	일리노이주 시카고, 비피 아모코 코퍼레이션(BP Amoco Corporation)에서 입수 가능
프로필렌	미네소타주 미네아폴리스, 옥시젠 서비스 인크(Oxygen Service Inc)에서 입수 가능
MgCl ₂ 분말에 기초한 TiCl ₄	상표명 링스 715(LYNX 715)로 텍사스주 파사데나, 앵겔헤드 코퍼레이션에서 입수 가능
트리에틸알루미늄	텍사스주 휴스턴, 알버마알(Albermarle) 코퍼레이션에서 헵탄 내에 트리에틸 알루미늄의 25 wt% 용액으로서 입수 가능
2-에틸헥실 아킬레이트	뉴저지주 마운틴 올리브, 케미컬 디비전, 바스프 코퍼레이션에서 입수 가능
아크릴산	뉴저지주 마운틴 올리브, 케미컬 디비전, 바스프 코퍼레이션에서 입수 가능
부틸 아크릴레이트	위스콘신주 밀워키, 알드리치 케미컬 코에서 입수 가능
테트(Tert) 도데실메캡탄(dodecylmercaptan)	위스콘신주 밀워키, 알드리치 케미컬 코에서 입수 가능
2,2'-아조디(2,4 디메틸발레로니트릴)(Azodi(2,4dimethylvaleronitrile))	상표명 바소 52로델라웨어주 윌밍톤 듀폰 스페셜티 케미컬즈로부터 입수 가능
헥세인다이올(Hexanediol) 디메타크릴레이트	펜실베이니아주 밀워키, 사토머(Sartomer)에서 입수 가능
이소프렌	위스콘신주 밀워키, 알드리치 케미컬 코에서 입수 가능
스티렌	오하이오주 콜롬버스, 애쉬랜드 케미컬에서 입수 가능
4-비닐 피리딘	인디애나주 인디애나폴리스, 레일리(Reilly) 인더스트리즈에서 입수 가능
t-부틸 메타크릴레이트	뉴욕주 뉴욕시 에스테르 코.에서 입수 가능
이소데실 메타크릴레이트	버지니아주 서포크, 워터 트리트먼트 디비전, 씨바 스페셜티 케미컬 코에서 입수 가능
글리시딜 메타크릴레이트	펜실베이니아주 엑스톤, 사토머에서 입수 가능
디페닐에틸렌	일리노이주 이타스카, 아크로스/피셔 사이언티픽에서 입수 가능
디비닐벤젠	알드리치 케미컬 코에서 입수 가능
섹(sec)-부틸 리튬	음이온 개시체, 시클로헥산에서 1.3몰, 알드리치 케미컬 코에서 입수 가능
톨루엔	미네소타주 세인트 폴, 워룸(Worum) 케미컬에서 입수 가능
테트라하이드로퓨란(THF)	뉴욕주 웨인, 아이에스피(ISP) 테크놀로지스에서 입수 가능
옥타데실 3,5-디-테트-부틸-4 하이드록시하이드로 신나메이트(butyl-4 hydroxyhydrocinamate)	상표명 이르가녹스(IRGANOX) 1076로 뉴욕주 태리타운, 시바 스페셜티 케미컬즈 코에서 입수 가능

<125>

단량체 준비 및 조작

<126>

음이온 화학: 예 1-7- 예에서의 반응물 단량체(이소프렌, 스티렌, 비닐 피리딘(vinyl pyridine), t-부틸 메타크릴레이트(t-butyl methacrylate), 이소데실 메타크릴레이트, 글리시딜 메타크릴레이트, 디페닐에틸렌(diphenylethylene) 및 디비닐벤젠)에는 O₂ 농도가 1 ppm보다 낮을 때까지 질소 살포되었다. 탈산 단량체는 염기성 알루미늄(Al₂O₃, 알드리치(Aldrich), 브로크만 아이(Brochmann I), 약 150 메시)의 컬럼(l = 50 cm, d = 2 cm)을 통해서 펌핑되었다. 이어서 정제된 단량체가 초기 블록에 사용될 때 교환된 튜브형 반응기(STR)의 제1 영역으로 직접 또는 후속 블록 형성을 위해 STR의 후속 영역에서 공급되었다. 반응 용매(톨루엔, 시클로헥산 또는 혼합물)이 (알라바마주 치체소우(Chichasaw) 소재, 유오피(UOP)로부터 제올라이트(Zeolite) 3A로서 입수

가능한) 분자성 시브 비드를 통해서 펌핑되었으며 STR로 직접 공급되었다. THF 조용체(co-solvent)가 사용되었던 이소프렌계 예에서, THF도 30분 동안 질소 살포에 의해 탈산되었으며 (유오피의 제올라이트 3A로서 입수 가능한) 3A 분자성 시브 비드 및 (알드리치, 브로크만 아이, 약 150 메시, Al₂O₃로서 입수 가능한) 알루미늄의 컬럼을 통해서 펌핑함으로써 정제되었다. 이어서 THF 스트림은 PFR의 제1 또는 제2 영역으로 직접 공급되었다. 예컨대, 1-6, 섹(sec)-부틸 리튬 개시체(시클로 헥산에서 1.3 몰(M) sec-부틸 리튬)가 사전-정제된 톨루엔을 첨가함으로써 희석되었다. 예컨대, 7,1,1 디페닐 핵실 리튬이 섹-부틸 리튬의 7로 사용되었다. 각각의 예에서, 개시체는 STR의 제1 영역으로 첨가되었다.

<127> 자유 라디칼 화학: 예 8 - 단량체와 개시체에는 반응에 앞서 30분 동안 질소로 살포되었다.

<128> 지에글러 나타 화학: 예 9 - 단량체와 촉매에는 산소 농도가 1 ppm보다 낮을 때까지 질소 살포되었다. 탈산 단량체는 물 농도가 1 ppm보다 낮을 때까지 3A 분자성 시브 비드를 함유한 분자성 시브 컬럼을 통해서 펌핑되었다. 이어서 정제된 단량체는 공급 탱크로 공급되었다. 정제된 단량체는 활성화된 알루미늄(펜실베이 아주 피츠버그 소재 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific))와 408 등급 실리카 겔 활성화 건조제(메릴랜드 볼티모어 소재, 데이비슨 케미컬즈(Davison Chemicals))를 25 : 75의 비율로 함유한 33 cm 길이(내경은 5.1 cm)의 컬럼을 통해서 공급 탱크로부터 PFR로 가압 공급되었다.

<129> STR 설명

<130> 10 리터(l) STR - 이 STR은 10 l의 용량을 가지며, 각각 외경이 7.62 cm이고 내경이 6.99 cm이고 길이가 57.2 cm인 다섯 개의 거의 동일한 파이렉스 실린더로 이루어졌다. 이것들은 천공된 홈형 스테인리스 강 디스크로 연결되었다. STR은 양단부가 스테인리그 강 디스크로 덮혀 있으며, 원통형 섹션은 (뉴욕 코닝에 소재한 코닝 글래스 워크스로부터 입수 가능한) 파이렉스 글래스로부터 입수 가능한 글래스로 제조된 자켓으로 둘러싸였다. 이들 자켓은 외경이 11.5 cm였고 길이가 52.1 cm였으며, 원통형 섹션의 내부로 연장된 개별 온도 감지 장치들이 설치되어 있다. 이들 온도 감지 장치는 각 섹션의 반응 혼합물의 온도가 감시될 수 있도록 하고 자켓이 설치된 섹션을 통해 유동하는 열전달 유체의 온도를 변경함으로써 설정 지점까지 (필요에 따라) 상하로 조절될 수 있도록 한다.

<131> 연결된 실린더의 중심을 통해 연장된 1.27 cm 직경의 스테인리스 강 샤프트는 샤프트 정렬핀에 의해 실린더 축을 따라 현수된다. 샤프트에는 각각의 패들 사이가 대략 3.2 cm인 43 개의 착탈식 스테인리스 강 패들이 부착되었다. 두 종류의 서로 다른 패들이 STR에서 사용되었다. 패들은 (1) 1.27 cm 구멍이 실린더 축에 수직한 실린더의 중심을 관통해서 절개된 실린더와 (2) 긴 단부가 샤프트 축에 수직하고 직사각형의 중심이 샤프트의 둘레 중간에서 둘러싸이도록 절곡된 직사각형부로 구성된다. 원통형 패들은 직경이 1.9 cm이고 길이가 2.5 cm이며 따라서 글래스 실린더의 내벽으로부터 대략 1.0 cm의 유격을 제공한다. 직사각형 패들은 반응기 섹션 1, 2에서 두께가 1.9 mm이고 폭이 4.1 cm이고 길이가 4.8 cm이거나(최종 유격은 1.4 cm), 반응기 섹션 3, 4, 5에서 폭이 5.1 cm이고 길이가 5.7 cm였다(최종 유격은 0.6 cm). 길이가 5.7 cm이고 폭이 1.3 cm와 2.5 cm 사이에서 변하는 직사각형 패들이 단부 플랜지와 충돌을 방지하기 위해 천공된 단부 캡에 근접해서 사용되었다. 사용된 패들 구성은 다음과 같다. 섹션 1에서는 여섯 개의 원통형 패들에 뒤이어 네 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 2에서는 여덟 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 3에서는 여덟 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 4에서는 여덟 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 5에서는 아홉 개의 직사각형 패들이 있다.

<132> 4 l STR - 이 STR은 4 l의 용량을 가지며, 하나의 316 스테인리스 강 입구 섹션(길이가 21.59 cm, 직경이 5.48 cm)과 각각 외경이 6.03 cm이고 내경이 5.48 cm이고 교호하는 길이가 67.31 cm 및 38.58 cm인 네 개의 추가적인 스테인리스 강 섹션(316 SS)으로 구성되었다. 이것들은 스테인리스 강 클램프로 서로 연결되었다. STR은 양단부가 스테인리그 강 디스크로 덮혀 있으며, 원통형 섹션은 스테인리스 강으로 제조된 자켓으로 둘러싸였다. 자켓들에는 원통형 섹션의 내부로 연장된 개별 온도 감지 장치들이 설치되어 있다. 이들 온도 감지 장치는 각 섹션의 반응 혼합물의 온도가 감시될 수 있도록 하고 자켓이 설치된 섹션을 통해 유동하는 열전달 유체의 온도를 변경함으로써 설정된 지점까지 (필요에 따라) 상하로 조절될 수 있도록 한다.

<133> 연결된 실린더의 중심을 통해 연장된 0.95 cm 직경의 스테인리스 강 샤프트가 샤프트 정렬핀에 의해 실린더 축을 따라 현수된다. 샤프트에는 각각의 패들 사이가 대략 1.9 cm인 59 개의 착탈식 스테인리스 강 패들이 부착되었다. 직사각형 패들은 반응기 섹션에서 두께가 3.2 mm이고 폭이 1.91 cm이고 길이가 3.81 cm였다. 사용된 패들 구성은 다음과 같다. 입구 섹션에서는 다섯 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 1에서는 열 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 2에서는 열일곱 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 3에서는 열 개의 직사각형 패들이

있으며, 섹션 4에서는 열일곱 개의 직사각형 패들이 있다.

<134> **2 ℓ 스테인리스 강 STR** - 이 STR은 2 ℓ의 용량을 가지며, 각각 외경이 6.03 cm이고 내경이 4.92 cm이고 길이가 45.97 cm인 네 개의 대략적으로 동일한 실린더로 구성되었다. STR의 구성은 실린더들 사이에 용접된 결합 섹션을 갖는 사실상 단편 구조이다. STR은 양단부가 스테인리스 강 디스크로 덮혀 있으며, 원통형 섹션은 스테인리스 강 자켓으로 둘러싸였다. 자켓들에는 원통형 섹션의 내부로 연장된 개별 온도 감지 장치들이 설치되어 있다. 이들 온도 감지 장치는 각 섹션의 반응 혼합물의 온도가 감시될 수 있도록 하고 자켓이 설치된 섹션을 통해 유동하는 열전달 유체의 온도를 변경함으로써 설정된 지점까지 (필요에 따라) 상하로 조절될 수 있도록 한다.

<135> 연결된 실린더의 중심을 통해 연장된 0.95 cm 직경의 스테인리스 강 샤프트가 샤프트 정렬핀에 의해 실린더 축을 따라 현수된다. 샤프트에는 각각의 패들 사이가 대략 1.9 cm인 50 개의 착탈식 스테인리스 강 패들이 부착되었다. 직사각형 패들은 반응기 섹션에서 두께가 3.2 mm이고 폭이 1.91 cm이고 길이가 3.81 cm였다. 사용된 패들 구성은 다음과 같다. 섹션 1에서는 열세 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 2에서는 열두 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 3에서는 열두 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 4에서는 열세 개의 직사각형 패들이 있다.

<136> **2 ℓ 글래스 STR** - 이 STR은 2 ℓ의 용량을 가지며, 각각 외경이 5.08 cm이고 내경이 4.45 cm이고 교호하는 길이가 30.48 cm 및 60.96 cm인 네 개의 글래스 섹션(파이렉스 글래스)으로 구성되었다. 이것들은 스테인리스 강 클램프로 서로 서로 연결되었다. STR은 양단부가 스테인리스 강 디스크로 덮혀 있으며, 원통형 섹션은 파이렉스 글래스로 제조된 자켓으로 둘러싸였다. 자켓들에는 원통형 섹션의 내부로 연장된 개별 온도 감지 장치들이 설치되어 있다. 이들 온도 감지 장치는 각 섹션의 반응 혼합물의 온도가 감시될 수 있도록 하고 자켓이 설치된 섹션을 통해 유동하는 열전달 유체의 온도를 변경함으로써 설정된 지점까지 (필요에 따라) 상하로 조절될 수 있도록 한다.

<137> 연결된 실린더의 중심을 통해 연장된 0.95 cm 직경의 스테인리스 강 샤프트가 샤프트 정렬핀에 의해 실린더 축을 따라 현수된다. 샤프트에는 각각의 패들 사이가 대략 1.9 cm인 52 개의 착탈식 스테인리스 강 패들이 부착되었다. 직사각형 패들은 반응기 섹션에서 두께가 3.2 mm이고 폭이 1.91 cm이고 길이가 3.81 cm였다. 사용된 패들 구성은 다음과 같다. 섹션 1에서는 아홉 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 2에서는 열일곱 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 3에서는 아홉 개의 직사각형 패들이 있으며, 섹션 4에서는 열일곱 개의 직사각형 패들이 있다.

<138> 샤프트는 2.2 kW 가변 속도 모터에 부착되었으며 대략 150 rpm으로 구동되었다. 샤프트의 방향은 매분마다 역전되었다.

<139> **압출기 설명**

<140> 사용된 압출기는 N₂ 정제 측판이 끼워진 것으로서, 모듈식형 (16 섹션) 인터메싱, 역회전 트윈형 스크루 모델 (독일 누렘버그, 라이스트리쯔 아게(Leistritz AG))였다.

<141> 두 샤프트 상의 인터메싱 스크루 요소는 저속 피치 요소쪽으로 테이퍼된 샤프트의 시작부에서 고속 피치 요소로 구성된다. (급냉 용액, 산화 방지제 등과 같은) 보조물을 첨가하는 것이 바람직한 경우, 첨가 지점에서의 스크루 구성은 부피 첨가를 허용하기 위해 고속 피치 요소를 사용했다. 반응 생성물로부터 단량체나 다른 휘발성 성분을 제거하는 것이 바람직한 경우, 제거 지점에서의 스크루 구성은 반응 혼합물이 휘발성 성분을 제거하기 위해 삼중 시작 스크루 요소 위에 위치한 진공 포트를 막지 않도록 스크루의 슬롯에서 반응 혼합물 부피를 저감시키기 위해 삼중 개시 스크루 요소를 사용하였다.

<142> 스크루의 직경은 50 mm였으며, 길이 대 직경비는 60이었다. 스크루는 고 합금, 크롬 경화강으로 제조되었으며, 고 합금, 질소처리강으로 제조된 수냉 용기에 끼워졌다.

<143> **예 1- 폴리(이소프렌-4-비닐 피리딘) 블록 공중합체 - 10 ℓ STR**

<144> 본 예는 음이온적으로 중합화된 단량체로 제조된 블록 공중합체의 구성 블록의 구성이 연속 공정에서 시간에 따라 변경될 수 있음을 설명한다. 이런 개념은 대형 물질 라이브러리를 생성하는 데 사용될 수 있다.

<145> 개시체 슬러리는 4094 g의 무산소 톨루엔과 시클로헥산 내의 1267 ml의 1.3 M sec-부틸 리튬을 혼합함으로써 마련되었으며 약 30분 동안 실온에서 교반되었다. (85.8 g/분의 속도로 가압 공급된) 정제된 이소프렌 단량체, (23 g/분의 속도로 가압 공급된) 정제된 THF 및 (123.8 g/분의 속도로 격막 펌핑된) 정제된 톨루엔 용매가 STR의 제1 영역으로 공급되었다. 개시체 슬러리는 STR의 제1 영역으로 12.5 ml/분의 속도로 연동 펌프에 의해 도입되었다. 개시체 용액이 단량체와 접촉할 때 투명색으로부터 옐로우까지의 컬러 변화가 제1 영역에서 관찰되었으며, 발열이 발생했다. 반응 온도는 제1 영역의 자켓 온도를 20 °C까지 조절함으로써 약 53 °C에서 유지되었다. STR의 5 개의 영역 각각에서 반응 혼합물의 온도는 #1 = 53 °C, #2 = 40 °C, #3 = 40 °C, #4 = 40 °C 및 #5 = 50 °C로 개별적으로 유지되었다.

<146> 물질은 반응 경로를 따라 패들을 교반함으로써 촉진되어 첫번째 네 개의 영역을 거쳐 유동되었다. 중합 반응은 제4 영역의 단부에 의해 사실상 100 % 완료시까지 계속되었으며, 이로써 "리빙" 폴리이소프렌 중합체 혼합물을 형성한다. 제5 영역의 시작부에서, 정제된 비닐 피리딘(VP)은 "리빙" 폴리이소프렌 반응성 혼합물로 (다양한 유속으로, 표 참조) 가압 공급되었으며, 결국 옐로우로부터 버간디(burgandy)-브라운까지 다른 컬러 변화가 발생했고, 이는 폴리(이소프렌-4-비닐 피리딘) 블록 공중합체가 형성되었음을 지시한다. 제1 영역에서의 초기 반응 혼합물은 37 wt% 이소프렌 단량체를 함유했다. 최종 점성 용액은 반응기로부터 이동하여 개별적인 실리콘 라이닝 용기에 수집되었다. 이들 반응을 위한 전체 체류 시간은 37.5분이었다. 중합 반응의 여러 지점에서, 비닐 피리딘 유속은 변경되었으며 샘플은 분석을 위해 수집되었다.

<147> 각각의 샘플이 수 평균 분자량(Mn), 다분산율(PDI), 비닐 피리딘에 대한 3,4 폴리이소프렌에 대해 1,2 폴리이소프렌에 대한 1,4 폴리이소프렌의 상대 농도에 대해 시험되었다. 그 결과는 표1에 도시되었다. 이소프렌 미세 구조의 변동은 시간에 걸친 THF 농도의 작은 변화에 기인한다.

<148> 표1 - PI-PVP 블록 공중합체에 대한 분석 결과

예	하루 중 시간 (시:분)	VP 유속 (g/분)	1,4 PI (몰%)	1,2 PI (몰%)	3,4 PI (몰%)	VP (몰%)	Mn (x10 ⁴)	PDI
1A	9:50	6	38.3	4.3	50.7	6.7	2.04	2.69
1B	10:40	6	47.9	4.1	41.7	6.4	1.78	2.65
1C	12:05	3	52.8	2.5	41.4	3.3	1.92	2.51
1D	12:47	6	50.3	2.6	39.4	7.7	1.87	2.49
1E	2:25	20	45.4	2.9	39.1	12.7	1.61	2.61
1F	2:40	20	46.0	3.1	38.1	12.7	1.59	2.59
1G	3:30	25	40.3	2.9	35.3	19.3	1.58	2.54

<149>

<150> 예 2- 폴리(스티렌-4-비닐 피리딘) 블록 공중합체 - 2 l 글래스 STR

<151> 본 실험은 본 발명이 다른 크기의 STR까지 연장될 수 있음을 예시하고 있다. 개시체 슬러리는 6049 g의 무산소 톨루엔 내에 585 ml의 1.3 M sec-부틸 리튬 용액을 혼합하고 약 30분 동안 실온에서 연속으로 교반함으로써 마련되었다. 교반은 계층화와 산소 오염을 방지하기 위해 질소 하에서 수행되었다. (31.7 g/분의 속도로 가압 공급된) 정제된 스티렌 단량체와 (154.9 g/분의 속도로 격막 펌핑된) 정제된 톨루엔 용매가 STR의 제1 영역으로 공급되었다. 개시체 슬러리는 STR의 제1 영역으로 19.6 ml/분의 속도로 연동 펌프에 의해 도입되었다. 본 반응의 고품체 로딩은 스티렌 단량체의 44 wt%였다. 개시체 용액이 단량체와 접촉하고 발열이 발생할 때 투명색으로부터 레드-오렌지까지의 컬러 변화가 제1 영역에서 관찰되었다. 제1 영역의 혼합물 온도는 제1 영역의 자켓 온도를 30 °C까지 조절함으로써 약 43 °C에서 유지되었다. STR의 4 개의 영역 각각에서 반응 혼합물의 온도는, 필요한 경우 자켓 온도를 조절함으로써 각 반응기 섹션의 단부에서 측정된 것으로서, #1 = 43 °C, #2 = 30 °C, #3 = 30 °C 및 #4 = 30 °C로 개별적으로 유지되었다.

<152> 물질은 반응 경로를 따라 패들을 교반함으로써 촉진된 첫번째 세 개의 영역을 거쳐 유동되었다. 중합 반응은 제3 영역의 단부에 의해 사실상 100 % 완료시까지 계속되었으며, 이로써 "리빙" 폴리스티렌 반응 혼합물을 형성한다. 제3 영역의 시작부에서, 정제된 비닐 피리딘은 "리빙" 폴리스티렌 반응 혼합물 내로 (다양한 유속으로, 표2 참조) 가압 공급되었으며, 결국 레드-오렌지로부터 버간디 레드까지 다른 컬러 변화가 발생했다. 컬러 변화는 폴리(스티렌-4-비닐 피리딘) 블록 공중합체가 형성되었음을 지시한다. STR에서 이들 반응을 위한 전체 체

류 시간은 26.5분이었다.

<153> 각각의 샘플은 수 평균 분자량(Mn), 다분산율(PDI), 비닐 피리딘에 대한 스티렌의 상대 농도에 대해 시험되었다. 결과는 표2에 도시되었다.

<154> 표2 - PS-PVP 블록 공중합체에 대한 분석 결과

예	하루 중 시간 (시:분)	VP 유속 (g/분)	스티렌 (몰%)	VP (몰%)	Mn (x10 ⁴)	PDI
2A	11:20	0	100	0	1.29	2.35
2B	11:35	1.5	96.9	3.1	1.15	2.67
2C	11:45	6	92.5	7.5	1.21	2.62
2D	11:52	6	92.2	7.8	1.87	2.74
2E	12:00	3	94.2	5.8	1.37	2.65
2F	12:05	3	94.2	5.8	1.59	2.70
2G	12:25	1.5	99.0	1.0	1.58	2.51
2H	12:35	1.5	98.4	1.6	1.31	2.54
2I	12:40	1.5	97.3	2.7	1.31	2.62
2J	1:15	1.5	94.7	5.3	1.25	2.55
2K	1:25	3	97.0	3.0	1.41	2.70
2L	1:55	4.5	88.5	11.5	1.23	2.87
2M	2:00	4.5	88.9	11.1	1.23	2.83

<155>

<156> 예 3- 폴리(스티렌-4-비닐 피리딘) 블록 공중합체 - 2 ℓ 글래스 STR

<157> 본 실험은 공정 변화후 반응기가 정상 상태를 달성할 수 없도록 함으로써, 예상된 또는 선택된 라이브러리들 사이의 기대치 않은 중간 지점이 얻어질 수 있음을 예시하고 있다.

<158> 개시체 슬러리는 6049 g의 무산소 톨루엔에서 585 ml의 1.3 M sec-부틸 리튬 용액을 혼합하고 약 30분 동안 실온에서 연속으로 교반함으로써 마련되었다. 교반은 계층화와 산소 오염을 방지하기 위해 질소 하에서 수행되었다. (31.7 g/분의 속도로 왕복 피스톤 펌핑에 의해 공급된) 정제된 스티렌 단량체와 (154.9 g/분의 속도로 왕복 피스톤 펌핑에 의해 공급된) 정제된 톨루엔 용매가 STR의 제1 영역 내로 통과되었다. 개시체 슬러리는 STR의 제1 영역 내로 19.6 ml/분의 속도로 연동 펌프에 의해 도입되었다. 본 반응의 고형체 로딩은 스티렌 단량체의 44 wt%였다. 개시체 용액이 단량체와 접촉하고 발열이 발생할 때 투명색으로부터 레드-오렌지까지의 컬러 변화가 제1 영역에서 관찰되었다. 제1 영역의 혼합물은 제1 영역의 자켓 온도를 30 °C까지 조절함으로써 제어되었다. STR의 4 개의 섹션 각각에서 혼합물의 온도는, 필요한 경우 자켓 온도를 조절함으로써 각 반응기 섹션의 단부에서 측정된 것으로서, #1 = 43 °C, #2 = 30 °C, #3 = 30 °C 및 #4 = 30 °C로 개별적으로 유지되었다.

<159> 물질은 반응 경로를 따라 패들을 교반함으로써 촉진된 첫번째 세 개의 영역을 거쳐 유동되었다. 중합 반응은 제3 영역의 단부에 의해 사실상 100 % 완료시까지 계속되었으며, 이로써 "리빙" 폴리스티렌 중합체 혼합물을 형성한다. 제3 영역의 시작부에서, 정제된 비닐 피리딘은 "리빙" 폴리스티렌 반응 혼합물 내로 (다양한 유속으로, 표3 참조) 가압 공급되었으며, 결국 레드-오렌지로부터 버건디 레드까지 다른 컬러 변화가 발생했다. 컬러 변화는 폴리(스티렌-4-비닐 피리딘) 블록 공중합체가 형성되었음을 지시한다. STR에서 이들 반응을 위한 전체 체류 시간은 26.5분이었다.

<160> 각각의 샘플은 수 평균 분자량(Mn), 다분산율(PDI), 비닐 피리딘에 대한 스티렌의 상대 블록 농도에 대해 시험되었다. 결과는 표3에 도시되었다.

<161> 표3 - PS-PVP 블록 공중합체에 대한 분석 결과

예	유속 (g/분)	유속에서의 시간 (분)	스티렌 (몰%)	VP (몰%)	M _n (x 10 ⁴)	PDI
3A1	2.0	15	93.1	6.9	3.53	2.65
3A2	2.0	20	96.6	3.4	3.48	2.53
3A3	2.0	25	96.0	4.0	3.46	2.51
3B1	2.3	0	94.8	5.2	3.26	2.34
3B2	2.3	5	93.7	6.3	2.81	2.51
3B3	2.3	10	93.2	6.8	2.66	2.58
3C1	2.5	10	93.5	6.5	3.63	2.40
3C2	2.5	15	93.0	7.0	3.30	2.49
3C3	2.5	20	94.1	5.9	3.46	2.44
3C4	2.5	25	93.2	6.8	3.50	2.51
2D1	2.6	0	95.8	4.2	2.76	2.65
3D2	2.6	5	94.1	5.9	2.62	2.64
3D3	2.6	10	93.5	6.5	2.72	2.51
3D4	2.6	15	93.4	6.6	2.56	2.65
3E1	3.0	5	93.5	6.5	2.48	2.69
3E2	3.0	10	93.3	6.7	3.30	2.60
3E3	3.0	14	92.7	7.3	2.81	2.40
3E4	3.0	20	92.9	7.1	3.47	2.45
3E5	3.0	25	93.0	7.0	3.48	2.49
3F1	3.3	0	91.8	8.2	2.65	2.56
3F2	3.3	5	92.1	7.9	2.71	2.55
3F3	3.3	10	92.1	7.9	2.87	2.50
3F4	3.3	15	91.8	8.2	2.71	2.56
3G1	3.5	10	91.7	8.3	3.98	2.57
3G2	3.5	15	91.5	8.5	3.89	2.60
3G3	3.5	20	90.7	9.3	3.61	2.74
3G4	3.5	25	90.9	9.1	3.82	2.56
3H1	3.6	0	92.3	7.7	2.96	2.40
3H2	3.6	5	91.7	8.3	2.81	2.55
3H3	3.6	10	91.4	8.6	3.02	2.44
3H5	3.6	15	91.5	8.5	3.06	2.39
3I1	3.9	0	90.9	9.1	3.44	2.18
3I2	3.9	5	91.0	9.0	3.48	2.13
3I3	3.9	15	91.0	9.0	3.00	2.54
3J1	4.0	10	90.8	9.2	4.03	2.38
3J2	4.0	15	90.3	9.7	3.90	2.44
3J3	4.0	20	91.5	8.5	3.87	2.42
3J4	4.0	25	89.9	10.1	4.07	2.31
3K1	4.2	0	90.3	9.7	3.37	2.28
3K2	4.2	5	90.9	9.1	3.47	2.26
3K3	4.2	10	90.2	9.8	3.56	2.21
3L1	4.5	0	90.2	9.8	3.52	2.27
3L2	4.5	5	88.8	11.2	3.86	2.16
3L3	4.5	10	89.8	10.2	4.07	2.18
3L4	4.5	15	89.2	10.8	4.07	2.26

<162>

<163> 예 4- 폴리(스티렌-알킬 메타크릴레이트) 블록 공중합체:

<164> 폴리(스티렌-이소데실 메타크릴레이트), 폴리(스티렌-t-부틸 메타크릴레이트) 및 폴리(스티렌-글리시딜 메타크릴레이트)의 합성- 10 ℓ STR

<165> 본 실험은 연속적인 양식으로 블록 공중합체 구성 내의 특정 세그먼트의 고유 성질을 변화시키는 능력을 예시한다. 본 실험은 전체 연속 공정을 중단시키지 않고도 단량체 형태를 교환하는 것을 포함한다.

<166> 개시제 슬러리는 4918 g의 건조한 무산소 톨루엔과 1785 ml의 1.3 M sec-부틸 리튬 용액을 혼합하고 약 30분 동안 실온에서 교반함으로써 마련되었다. (96.7 g/분의 속도로 가압 공급된) 정제된 스티렌 단량체와 (137.5 g/분의 속도로 펌핑된) 정제된 톨루엔 용매가 STR의 제1 영역 내로 공급되었다. 개시제 슬러리는 STR의 제1 영역으로 (14.6 ml/분의 속도로) 연동 펌프에 의해 도입되었다. 개시제 용액이 단량체와 접촉하고 발열이 발생할 때 투명색으로부터 오렌지-레드까지의 컬러 변화가 제1 영역에서 관찰되었다. 제1 영역의 물질은 제1 영역의 자켓 온도를 34 °C로 조절함으로써 약 65 °C의 일정한 온도에서 유지되었다. STR의 5 개의 영역 각각에서 반응 혼합물의 온도는 #1 = 65 °C, #2 = 40 °C, #3 = 20 °C, #4 = 20 °C 및 #5 = 15 °C로 개별적으로 유지되었다.

<167> 물질은 반응 경로를 따라 패들을 교반함으로써 촉진된 첫번째 두 영역을 거쳐 유동되었다. 중합 반응은 제2 영역의 단부에 의해 사실상 100 % 완료시까지 계속되었으며, 이로써 "리빙" 폴리스티렌 반응 혼합물을 형성한다. 제3 영역의 시작부에서, 톨루엔 내에 5 wt% 용액으로서 정제된 디페닐에틸렌은 "리빙" 폴리스티렌 반응 혼합물에 (20.0 g/분의 속도로) 왕복 피스톤 펌프에 의해 첨가되었으며, 결국 디페닐에틸렌 개질 폴리스티렌 체인이 된다. 이 체인은 제4 영역의 시작부에서 (다양한 속도로 가압 공급된) 정제된 알킬 메타크릴레이트로 처리되어서 폴리(스티렌-알킬 메타크릴레이트) 블록 공중합체(알킬 = 이소데실, t-부틸, 글리시딜)를 형성하였다. 사용된 첫번째 메타크릴레이트는 (45 g/분으로 가압 공급된) 이소데실 메타크릴레이트(IDMA)였다. 일정 시간후, IDMA 유동은 부틸 리튬, 스티렌 및 톨루엔의 초기 유동을 교란하지 않고도 정지되었다. 이로 인해 공중합체 샘플을 분리한 폴리스티렌 동중합체가 형성될 수 있다. 7.5 분후, (30 g/분으로 가압 공급되고, 고형체 함유량이 39 %인) t-부틸 메타크릴레이트(TBMA) 스트림이 개시되었다. 이 과정은 글리시딜 스트림(GMA)에 대해 반복되었다. 이들 반응 동안의 체류 시간은 37.5분이었다. 샘플은 적절한 간격으로 반응기로부터 취해져서 진공 건조를 위해 실리콘 라이닝 판지 상자에 놓였다.

<168> 휘발성 성분은 24 시간 동안 100 °C에서 오븐에서 이들 물질을 진공 건조함으로써 제거되었으며, 샘플은 수 평균 분자량(Mn), 다분산율(PDI) 및 알킬 메타크릴레이트에 대한 스티렌의 상대 블록 농도에 대해 시험되었다. 결과는 표4에 도시되었다.

<169> 표4 - 폴리(스티렌-알킬 메타크릴레이트) 블록 공중합체 물질에 대한 분석 결과

예	물질	Mn (x10 ⁴)	PDI	세그먼트 (성분 : 몰% 비율)
4A	IDMA	2.56	2.81	스티렌 /IDMA : 83/17
4B	TBMA	2.59	2.43	스티렌 /TBMA : 80.3/19.7
4C	GMA	2.13	2.36	스티렌 /GMA : 8.4/1.6

<170>

<171> 예 5- 별 분지형/하이퍼 분지형 폴리(스티렌)- 10 ℓ STR

<172> 본 예는 본 방법에 의해 접근 가능한 물질 등급이 별 분지형 물질을 포함한다는 것을 보임으로써 연속 방법의 다양성을 보여준다. (톨루엔에서 2 wt% 용액으로서) 디비닐 벤젠(DVB) 유속은 여러 번 변경되며, 스티렌 분지에 대한 DVB 농도의 효과를 시험하기 위해 여러번 6 내지 30 g/분으로 증가한다.

<173> 개시제 슬러리는 4665 g의 건조한 무산소 톨루엔과 995 ml의 1.3 M sec-부틸 리튬 용액을 혼합함으로써 마련되었고 약 30분 동안 실온에서 교반되었다. 정제된 톨루엔 용매에서 2 wt% 용액 디비닐벤젠은 질소 대기에서 1126 g의 무산소 톨루엔에서 281 g의 이기능 단량체(DVB)를 혼합함으로써 마련되었다. (78.2 g/분의 속도로 가압 공급된) 정제된 스티렌 단량체와 (155.1 g/분의 속도로 펌핑된) 정제된 톨루엔 용매가 STR의 제1 영역 내로 공급되었다. 개시제 슬러리는 STR의 제1 영역으로 (75 g/분의 속도로) 연동 펌프에 의해 도입되었다. 본 반응의 고형체 로딩은 스티렌 단량체에서 22 wt%였다. 개시제 용액이 단량체와 접촉하고 발열이 발생할 때 투명색으로부터 오렌지 레드로의 컬러 변화가 제1 영역에서 관찰되었다. 제1 영역의 물질은 제1 영역의 자켓 온도를 30 °C로 조절함으로써 약 58 °C의 일정한 온도에서 유지되었다. STR의 5 개의 영역 각각에서 반응 혼합물의 온도는 #1 = 58 °C, #2 = 58 °C, #3 = 63 °C, #4 = 56 °C 및 #5 = 50 °C로 개별적으로 유지되었다. 물질은 반응 경로를 따라 패들을 교반함으로써 촉진된 첫번째 네 영역을 거쳐 유동되었다. 이러한 중합 반응은 제4 영역의 단부에 의해 사실상 100 % 완료시까지 계속되었으며, 이로써 "리빙" 폴리스티렌 중합체를 형성한다. 톨루엔 내에 2 wt% 용액으로서 정제된 디비닐벤젠(DVB) 스트림은 제5 영역의 시작부에서 첨가되었으며(다양한 속도로 가압 공급됨, 표5A 참조), 결국 디비닐벤젠으로 인한 분지를 지시하는 버건디 컬러 용액의 외양에 의해 입증된 것으로서 별 분지형 폴리스티렌 체인이 된다. 이들 반응을 위한 전체 체류 시간은 37.5 분이었다. 물질은 5 겔론 통에 제5 영역 다음에 수집되었고 이소프로판올을 첨가함으로써 급냉되었다. 각각의 샘플에서, 휘발성 성분은 이들 물질을 24 시간동안 100 °C에서 오븐에서 진공 건조함으로써 제거되었다. 샘플은 각각의 유속 조절 후 15분에서 취해졌다.

<174> 각각의 샘플은 수 평균 분자량(Mn) 및 다분산율(PDI)에 대해 시험되었다. 결과는 표5A 및 표5B에 도시되었다.

IV_w는 고유 점성을 지칭한다. M-H는 삼중 검출법의 마크 휴윈크 방정식을 지칭한다.

표5A - DVB-PS 별 분지형 물질에 대한 분석 결과*

예	하루 중 시간 (시:분)	DVB 유속 (g/분)	M _n	M _w	PDI	THF 내의 IV _w (dL/g)	M-H 값 (a 및 Log K)
5A1	2:40	6	35800	149,800	4.18	0.237	0.310; -2.195
5A2	3:05	18	40700	288,000	7.08	0.319	0.165; -1.371
5A3	3:30	30	27700	1,012,000	36.7	0.433	0.076; -0.796

* 삼중 검출법에 의해 측정됨

표5B - 선형* 대 별 분지형** 폴리스티렌 점성도의 비교

예	M _w	THF 내의 ** 별분지형 (IV _w)	THF 내의 * 선형 (IV _w)
5B1	150,000	0.237	0.615
5B2	277,000	0.319	0.943
5B3	1,010,000	0.433	2.39

* 미국 중합체 표준으로부터의 비교 데이터

** 실험 데이터

삼중 실험 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 선형의 대응물에 대한 데이터와 별 분지형 물질에 대한 IV 데이터를 비교하면 별 분지형 중합체의 콤팩트한 성질을 알 수 있다. 또한, 별 분지형 물질은 0.3보다 낮은 M-H 상수를 가지며, 이는 구형 형상과 일치한다. 선형 폴리스티렌 체인에 대한 대응하는 M-H 상수는 0.7이며, 이는 랜덤 코일임을 나타낸다.

예 6- 폴리(스티렌-이소프렌-4-비닐 피리딘) ABC 트리블록(triblock) 공중합체- 10 l STR

본 발명의 용도를 보다 강조하기 위해, STR은 순차적인 단량체 첨가에 의해 ABC식 트리블록 공중합체를 합성하기 위해 사용되었다. 본 예는 하나 이상의 성분을 변경시키는 본 발명의 능력을 보여준다. 스티렌 및 비닐 피리딘 유속은 최종 트리블록 물질의 스티렌 및 비닐 피리딘 함량을 조절하기 위해 적절한 간격으로 변경되었다.

개시제 슬러리는 6028 g의 건조한 무산소 톨루엔과 607 ml의 1.3 M sec-부틸 리튬 용액을 혼합하고 약 30분 동안 실온에서 교반함으로써 마련되었다. 교반은 계층화와 산화 오염을 방지하기 위해 질소 하에서 수행되었다. (20.0 g/분의 속도로 그리고 나중에는 30.0 g/분의 속도로 가압 공급된) 정제된 스티렌 단량체와 (153.5 g/분의 속도로 격막 펌핑된) 정제된 톨루엔 용매가 STR의 제1 영역 내로 공급되었다. 개시제 슬러리는 STR 내로 (15.7 ml/분의 속도로) 연동 펌프에 의해 도입되었다. 개시제 용액이 단량체와 접촉하고 발열이 발생할 때 투명색으로부터 오렌지-레드까지의 컬러 변화가 제1 영역에서 관찰되었다. 제1 영역의 물질은 제1 영역의 자켓 온도를 36 °C로 조절함으로써 약 65 °C의 일정한 온도에서 유지되었다. STR의 5 개의 영역 각각에서 반응 혼합물의 온도는 #1 = 65 °C, #2 = 59 °C, #3 = 50 °C, #4 = 41 °C 및 #5 = 35 °C에서 개별적으로 유지되었다.

물질은 반응 경로를 따라 패들을 교반함으로써 촉진된 첫번째 두 영역을 거쳐 유동되었다. 중합 반응은 제1 영역의 단부에 의해 사실상 100 % 완료시까지 계속되었으며, 이로써 "리빙" 폴리스티렌 중합체를 형성한다. 제2 영역의 시작부에서, (76.5 g/분 속도의) 이소프렌과 (6.5 g/분 속도의) 정제된 THF가 첨가되었으며, 결국 폴리스티렌-이소프렌 블록 공중합체의 형성을 나타내는 레드로부터 옐로우로의 컬러 변화와 함께 강한 발열이 발생

한다. 물질은 반응 경로를 따라 교반하는 패들에 의해 촉진된 제2 내지 제4 영역을 거쳐 유동되었고, 중합 반응은 사실상 100 % 완료시까지 계속되었다. 제5 영역의 시작부에서, 비닐 피리딘이 (14 내지 21 g/분의 속도로) 첨가되었으며 최종 용액의 컬러는 옐로우로부터 다크 버건디로 변화되었다. 본 반응의 고형체 함량은 전체 단량체에서 약 36 %였다. 세 반응을 위한 전체 체류 시간은 50분이었다.

<187> 본 예는 비닐 피리딘에 대한 이소프렌에 대한 스티렌의 상대 블록 농도에 대해 시험되었다. 결과는 표6에 도시되었다.

<188> 표6 - PS-PI-VP 공중합체에 대한 정량 분석 결과

예	스티렌 유속 (g/분)	스티렌 (몰%)	1,4-PI (몰%)	1,2-PI (몰%)	3,4-PI (몰%)	VP (몰%)	VP 유동 (g/min)
6A	20	19.6	26.1	7.8	41.8	4.7	14
6B	20	20.9	22.4	6.3	38.6	11.7	21
6C	30	27.1	21.3	5.5	33.8	12.3	21

<189>

<190> 예 7- 폴리(이소데실 메타크릴레이트) 별 분지형 물질- 2 l 스테인리스 강 반응기

<191> 본 예는 저온에서 본 발명을 수행하는 능력을 보여준다.

<192> 톨루엔에서 5 % 1,6-헥사네디올(hexanediol) 디메타크릴레이트(HDDMA) 용액이 1368 g의 무산소 톨루엔과 사전 정제된 72 g의 HDDMA를 혼합하고 약 10분 동안 실온에서 교반함으로써 마련되었다.

<193> 개시제 슬러리는 2929 g의 무산소 톨루엔과 시클로헥산 내의 712 ml의 1.3 M sec-부틸 리튬을 혼합함으로써 마련되었고 약 10분 동안 실온에서 교반되었다. 본 용액에는 167 g의 1,1-디페닐에틸렌이 첨가되었으며, 결국 1,1-디페닐헥실 리튬의 레드 채색 용액을 형성한다. (11.5 g/분의 속도로 왕복 피스톤 펌프를 거쳐 펌핑된) 정제된 이소데실 메타크릴레이트 단량체와 (27.8 g/분의 속도로 왕복 피스톤 펌프를 거쳐 펌핑된) 정제된 톨루엔 용매가 -78 °C 욕에 침지된 열 교환기를 거쳐 2 l 스테인리스 강 STR의 제1 영역 내로 공급되었다. 촉매의 첨가에 앞서 STR 영역의 배치 온도 프로파일은 다음과 같다. #1 = -64 °C, #2 = -63 °C, #3 = -63 °C, #4 = -54 °C.

<194> 개시제 용액은 개시제 용액이 단량체와 접촉하고 발열이 발생할 때 STR의 제1 영역으로 8.0 ml/분의 속도로 연동 펌프에 의해 도입되었다. STR의 네 영역 각각에서 반응 혼합물의 온도는 #1 = -58 °C, #2 = -63 °C, #3 = -63 °C, #4 = -54 °C에서 개별적으로 유지되었다.

<195> 물질은 반응 경로를 따라 패들을 교반함으로써 촉진된 첫번째 네 영역을 거쳐 유동되었다. 중합 반응은 제3 영역의 단부에 의해 사실상 100 % 완료시까지 계속되었으며, 이로써 "리빙" 폴리(이소데실 메타크릴레이트) 중합체 용액을 형성했다. 제4 영역의 시작부에서, (표를 참조해서, 다양한 유속으로 왕복 피스톤 펌프를 거쳐 펌핑된) 톨루엔 내에서 정제된 5 wt% 용액의 HDDMA가 "리빙" 폴리(이소데실 메타크릴레이트) 반응성 혼합물에 첨가되어, 폴리(이소데실 메타크릴레이트) 별 분지형 물질을 발생시킨다. 본 반응의 고형체 로딩은 이소데실 메타크릴레이트 단량체의 25 wt%였다. 최종 점성 용액은 반응기로부터 유동되었고 개별 실리콘 라이닝 용기에 수집되었다. 이들 반응을 위한 전체 체류 시간은 40 분이었다. 중합 반응의 다양한 지점에서 이소데실 메카트릴과 HDDMA의 유속은 변경되었으며 샘플들이 분석을 위해 수집되었다.

<196> 각각의 샘플은 겔 침투 크로마토그래피에 의해 수 평균 분자량(Mn) 및 다분산율(PDI)에 대해 시험되었다. 중합체의 고유 성질 및 잔류 단량체에 대한 반응 혼합물의 시험은 NMR 스펙트로스코피에 의해 수행되었다. 결과는 표7에 도시되었다.

<197> 표7 - 폴리(이소데실 메타크릴레이트) 별 분지형 물질에 대한 정성 분석 결과

예	하루 중 시간 (시:분)	M _n (x10 ³)	PDI	M(X) (몰%)	P(X) (몰%)	HDDMA 유속 (g/분)
7A	1:45	5.42	11.18	4.6	95.2	2.9
7B	2:00	6.52	11.83	1.4	98.2	2.9
7C	2:15	6.36	12.77	0.7	98.9	2.9
7D	2:30	6.40	9.90	1.4	98.2	4
7E	2:45	6.36	8.52	1.7	97.9	4
7F	3:20	6.58	7.89	3.3	96.3	4
7G	3:30	6.56	11.00	3.9	95.6	5
7H	3:40	6.50	10.87	3.4	96.1	5
7I	4:00	6.46	8.95	1.8	97.8	6
7J	4:10	6.52	8.87	4.7	94.8	6

<198>

<199> P(X)는 몰% 중합성 성분

<200> M(X)는 몰% 비반응 단량체 성분

<201> 예 8- 폴리(에틸헥실 아크릴레이트-아크릴레이트산-부틸 아크릴레이트) EHA-AA-BA 공중합체 -- 4 ℓ STR

<202> 본 예는 자유 라디칼 중합 반응 기구가 본 조합 접근법에서 사용될 수 있음을 설명한다.

<203> 개시제 용액은 드라이 아이스를 함유한 통에 배치함으로써 외적으로 냉각되는 동안, 1797.84 g의 무산소 EHA와 2.16 g의 바소(Vaso) 52와 혼합하고 약 30분 동안 실온에서 교반함으로써 마련되었다. EHA/AA 및 체인 전달 시약의 용액은 질소 대기 하에서 37,547 g의 EHA와 3,894 g의 AA와 34.6의 t-도데실 메캡탄(t-DDM)을 혼합하고 30분 동안 혼합물을 살포함으로써 마련되었다. (115.2 g/분의 속도로 왕복 피스톤 펌프를 거쳐 펌핑된) EHA/AA/t-DDM 혼합물은 외부 열 교환기를 거쳐 통과시킴으로써 65 °C까지 예열되었으며 (5 g/분의 속도로 왕복 피스톤 펌프를 거쳐 펌핑된) EHA/바소 52 스트림은 STR의 제1 영역으로 공급되었다. 개시제 용액이 단량체 혼합물과 접촉할 때, 발열되었다. 반응 온도는 외부 측정에 의해 제어되지 않았다. 물질은 반응 경로를 따라 패들을 교반함으로써 촉진된 첫번째 네 개를 거쳐 유동했다. STR의 4 개의 영역의 각각의 단부에서 반응 혼합물의 온도는 #1 = 155 °C, #2 = 142 °C, #3 = 137 °C, #4 = 133 °C로 측정되었다. 중합 반응은 제4 영역의 단부에 의해 약 60 % 완료시까지 계속되었으며, 이로써 EHA/AA 공중합체를 형성한다. 이들 반응을 위한 전체 체류 시간은 약 33분이었다.

<204> 반응이 대략 한 시간 동안 이들 조건에서 수행된 후, 부틸 아크릴레이트(BA) 유동이 개시되었다. (20 g/분의 속도로 왕복 피스톤 펌프를 거쳐 펌핑된) 부틸 아크릴레이트는 제1 영역의 중간 지점으로 공급되었으며, 전체 단량체 유동을 증가시키고 체류 시간을 28분으로 감소시킨다. 다양한 유속의 주기적 변화는 아래에 도시된 표 8A에 따라 이루어졌다.

<205> 표8A - 시간 함수로서의 공정 유속

예	하루 중 시간 (시:분)	EHA/AA 유속 (g/분)	BA 유속 (g/분)	전체 유속 (BA + EHA/AA) (g/분)	체류 시간 (분)
8A1	12	116	0	116	33
8A2	1:36	116	20	136	28
8A3	1:50	104	20	124	31
8A4	2:22	96	20	116	33
8A5	2:35	96	28	124	31
8A6	2:50	88	28	116	33
8A7	3:00	81	34	115	33
8A8	3:10	62	46	108	35
8A9	3:15	62	51	113	34

<206>

<207> 물질이 다양한 시간 간격으로 채취되었으며, 벌크 물질이 5 갤론 용기에 수집되었다. 예는 ¹H NMR에 의해 EHA, AA의 Mn, PDI 및 상대적 혼성도에 대해 시험되었다. 결과는 표8B에 나타나 있다.

<208> 표8B - EHA/AA/BA 공중합체에 대한 정성 분석 결과

예	하루 중 시간 (시:분)	P(EHA) (몰%)	P(AA) (몰%)	P(BA) (몰%)	M(EHA) (몰%)	M(BA) (몰%)	M(AA) (몰%)	Mn (x10 ⁴)	PDI
8B1	2:10	40.1	10.0	12.0	26.1	5.7	6.1	10.8	3.12
8B2	2:25	42.0	7.6	12.6	26.4	5.8	5.5	10.6	2.89
8B3	2:40	42.4	8.6	10.1	26.7	6.8	5.5	9.81	3.12
8B4	2:55	41.0	9.9	10.5	26.2	6.3	6.2	9.92	3.02
8B5	3:10	40.6	11.0	10.3	25.4	7.6	5.0	10.3	3.03
8B6	3:15	47.8	7.2	13.9	24.3	3.8	3.0	10.2	3.18
8B7	3:20	43.4	9.0	13.7	24.2	6.0	3.7	10.4	3.05
8B8	3:25	41.3	9.4	13.6	25.5	6.1	4.2	11.7	2.74
8B9	3:30	42.1	7.9	18.6	22.1	6.0	3.3	10.3	3.11
8B10	3:35	45.5	6.3	18.0	21.6	5.6	3.0	11.3	2.89
8B11	3:40	43.4	7.6	18.4	21.2	6.6	2.8	11.0	3.08
8B12	3:45	44.6	3.5	24.9	17.5	7.1	2.5	11.5	3.13

<209>

<210> 예 1 내지 예7과 달리, 본 중합 반응은 리빙이 아니며, 본 반응에서 통계학적으로 랜덤인 공중합체가 생성된다. 부틸 아크릴레이트 함량의 비선형 증가는 단위 유속의 변동 결과로서 이들 반응 동안의 체류 시간의 변동 결과이다(표 8A 참조).

<211> 예 9- 옥텐/프로필렌 공중합체 - 측판 부착 용기 압출기

<212> 본 예는 본 조합 접근법에 사용된 다른 중합 화학(배위 중합)을 설명한다. 지에글러-나타 중합가능한 단량체의 랜덤 공중합체는 연속 공정으로 다양한 공중합체 수준에서 생성되었다. 본 예는 또한 다른 등급의 플러그 흐름 반응기로서, 측판 부착 압출기 용기의 것을 설명한다.

<213> 촉매 슬러리는 9926.7 g의 옥텐에 99.0 g의 링스(Lynx) 715 지에글러-나타 촉매를 혼합함으로써 마련되었다. 촉매 슬러리는 교반된 용기에 수용되었으며 연동 펌프에 의해 압출기의 제1 영역으로 계량되었다.

<214> 공(co)-촉매 용액은 헵탄에서 116.7 g의 트리에틸 알루미늄의 25 wt% 용액과 10,094 g의 옥텐을 혼합함으로써 마련되었다. 주 옥텐 스트림은 압출기의 제1 영역으로 가압 공급되었다. 매테손(Matheson) 가스로부터의 프로필렌 실린더가 실린더의 압력을 사용해서 압출기의 제1 영역으로 프로필렌을 가압 공급하도록 사용되었다. 프로필렌은 이것이 압출기의 제1 영역으로 가압 공급되기 전에 매테손 가스 정화 시스템(모델 6406-A)을 통과했다.

<215> 16 개의 영역 각각의 용기 섹션은 30 °C의 온도에서 유지되었다. 체류 시간은 11분이었으며 압출기 RPM은 40으로 설정되었다.

<216> 세 개의 서로 다른 조건이 프로필렌/옥텐 공중합체에서 프로필렌 함량을 변경하기 위해 본 실험에서 수행되었다. 목표는 세 개의 서로 다른 프로필렌 수준(10, 15, 20 %)에서 수행되도록 하는 것이다. 본 실험의 조건과 결과가 표9에 개시되었다.

<217> 표 9: 옥텐/프로필렌 공중합체 공정 유속 및 정량 분석 결과

예	축매 (g/분)	공(Co)-축매 (g/분)	옥텐-1 (g/분)	프로필렌 (g/분)	프로필렌* (wt%)	옥텐-1 (wt%)	I.V. (dL/g)
9A	53.0	54.0	48.7	17.2	1	99	0.93
9B	53.7	54.7	39.6	25.9	12	88	0.64
9C	54.5	55.5	30.5	34.8	21	79	0.58

<218>

<219> * NMR에서 유래됨

<220> 본 발명의 범위의 정신을 벗어나지 않은 다양한 변경과 개조가 기술 분야의 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명은 명세서에서 설명된 실시예에 부당하게 제한되지 않는다.

도면의 간단한 설명

<37> 도1은 본 발명의 중합 반응 공정을 수행하기에 유용한 예시적 반응 시스템의 개략도이다.

도면

도면1

