(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020 년 7 월 30 일 (30.07.2020)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2020/153739 A1

(51) 국제특허분류:
B01J 19/00 (2006.01) *B01J 19/24* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/001069

(22) 국제출원일: 2020 년 1 월 22 일 (22.01.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0008251 2019 년 1 월 22 일 (22.01.2019) KR
10-2020-0007988 2020 년 1 월 21 일 (21.01.2020) KR

(71) 출원인: 기초과학연구원 (**INSTITUTE FOR BASIC SCIENCE**) [KR/KR]; 34126 대전시 유성구 엑스포로 55, Daejeon (KR). 울산과학기술원 (**UNIST(ULSAN NATIONAL INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY)**) [KR/KR]; 44919 울산시 울주군 언양읍 유니스트길 50, Ulsan (KR).

(72) 발명자: 올게르시불스키 (**OLGIERD, Cybulski**); 44919 울산시 울주군 언양읍 유니스트길 50, 403동 704호, Ulsan (KR). 미로슬라브디가스 (**MIROSLAW, Dygas**); 44919 울산시 울주군 언양읍 유니스트길 50, 403동 1504호, Ulsan (KR). 바바라미쿨락 클루즈닉 (**BARBARA, Mikulak-klucznik**); 44919 울산시 울주군 언양읍 유니스트길 50, 103동 313호, Ulsan (KR). 야로슬라브소보레브 (**YAROSLAV, Sobolev**); 44919 울산시 울주군 언양읍 유니스트길 50, 403동 401호, Ulsan (KR). 바르토즈지보브스키 (**BARTOSZ A, Grzybowsky**); 44920 울산시 울주군 범서읍 구영로 75-9, 307동 1301호, Ulsan (KR).

(74) 대리인: 특허법인 플러스 (**PLUS INTERNATIONAL IP LAW FIRM**); 35209 대전시 서구 한밭대로 809, 10층, Daejeon (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

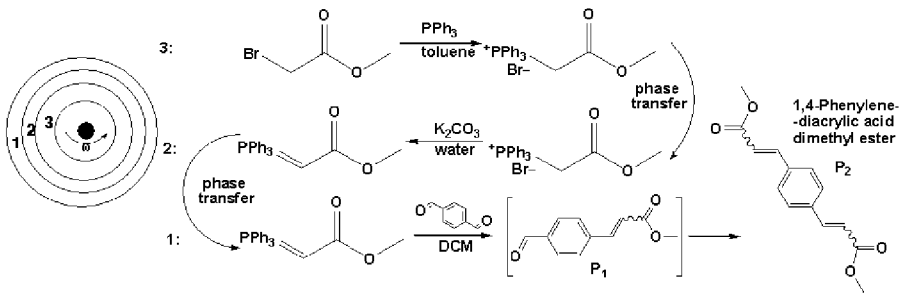
공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

WO 2020/153739 A1

(54) Title: REACTION METHOD BY WHICH ROTARY REACTOR FORMS LIQUID CONCENTRIC LAYERS, AND REACTION SYSTEM COMPRISING FORMED LIQUID CONCENTRIC LAYERS

(54) 발명의 명칭: 회전 반응기에 의하여 액상 동심층들을 형성하는 반응 방법 및 상기 형성된 액상 동심층들을 포함하는 반응 시스템

[도8]



(57) Abstract: The present invention relates to: a reaction method for forming, in a rotary reactor, a layered structure of liquid concentric layers that are immiscible; and a reaction system comprising the layered structure, and can provide the basis for enabling a multistep reaction to efficiently proceed in terms of time and space.

(57) 요약서: 본 발명은 회전 반응기 내에서 비혼화성인 액상 동심층들의 적층 구조를 형성하는 반응 방법 및 상기 적층 구조를 포함하는 반응 시스템에 관한 것으로, 시간 및 공간적 측면에서 다단계 반응을 효율적으로 진행할 수 있는 기반을 제공할 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 회전 반응기에 의하여 액상 동심층들을 형성하는 반응 방법 및 상기 형성된 액상 동심층들을 포함하는 반응 시스템

기술분야

[1] 본 발명은 회전 반응기 내에서 비혼화성인 액상 동심층들의 적층 구조를 형성하는 반응 방법에 관한 것이다.

[2] 또한, 회전 반응기 내에서 형성되는 비혼화성인 액상 동심층들을 포함하는 반응 시스템에 관한 것이다.

배경기술

[3] 선행 비특허문헌 1, 2 및 3은 비혼화성인 액상층들의 적층 구조에 대하여 개시하였으나, 상기 종래의 적층 구조에서는 인접하지 않은 액상층들끼리 합쳐질 수 있는 등 안정성이 충분하지 못한 문제가 있다.

[4] 한편, 선행 비특허문헌 4, 5 및 6은 다단계 유기합성 반응 같은 다단계 반응을 위한 종래의 반응 시스템에 관한 것이나, 시간 및 공간적 측면에서 모두 효율적으로 진행함에는 어려움이 있으며 또한 상당히 정교한 조작도 필요한 문제가 있다.

[5] (비특허문헌)

[6] 1. Pattle, R.E., Systems of mutually immiscible liquid layers, *Nature***165**, 203-204 (1950).

[7] 2. Hildebrand, J.H. Seven liquid phases in equilibrium. *J. Phys. Chem.***53**, 944-947 (1949).

[8] 3. Eckelmann, J., Luening, U. Mixing Liquids-Mission Impossible? A Colorful Demonstration on Immiscible Systems. *J. Chem. Ed.***90**, 224-227 (2013).

[9] 4. Kitson, P.J., Marie, G., Francoia, J.P., Zalesskiy, S.S., Sigerson, R.C., Mathieson, J.S., Cronin, L. Digitization of multistep organic synthesis in reactionware for on-demand pharmaceuticals. *Science***359**, 314-319 (2018).

[10] 5. Hartman, R.L., McMullen, J.P., Jensen, K.F. Deciding whether to go with the flow: Evaluating the merits of flow reactors for synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.***50**, 7502-7519 (2011).

[11] 6. Pastre, J.C., Browne, D.L., Ley, S.V., Flow chemistry syntheses of natural products. *Chem. Soc. Rev.* **23**, 8849-8869 (2013).

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[12] 본 발명은 회전 반응기 내에서 비혼화성인 액상층들의 안정된 적층 구조를 형성하는 것을 통하여, 시간 및 공간적 측면에서 다단계 반응을 효율적으로 진행할 수 있는 기반을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

[13] 상기 목적 달성을 위하여, 본 발명은 원통형 반응기; 및 상기 원통형 반응기를 회전시키는 구동부;를 포함하는 회전 반응기를 이용한 반응 방법으로서,

[14] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제n액상 물질(단, n은 2이상의 정수)까지 순차적으로 주입함에 따라, 상기 원통형 반응기가 회전하는 원심력에 의하여 상기 원통형 반응기의 내측면에 인접하거나 가까운 순으로 제1액상 동심층(concentric layer)부터 제m액상 동심층(단, m은 2이상의 정수)까지 순차적으로 인접되게 형성하는 단계를 포함하고,

[15] 상기 액상 물질은 n이 커질수록 밀도가 작아지고,

[16] 상기 액상 동심층은 m이 커질수록 밀도가 작아지고,

[17] $n-m \geq 0$의 관계가 성립되고,

[18] 순차적으로 주입되는 상기 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성(immiscible)이며, n이 3이상인 경우 제3액상 물질부터는 이전 순서로 주입된 액상 물질과 혼화성(miscible) 또는 비혼화성(immiscible)이고,

[19] 상기 형성된 액상 동심층들에 있어서, 서로 인접하는 액상 동심층들은 비혼화성인 반응 방법을 제공한다.

[20] 상기 각각의 액상 물질은 독립적으로 하나 이상의 용매를 포함할 수 있으며, 또는 하나 이상의 용매와 하나 이상의 반응물질을 포함할 수 있다.

[21] 상기 제1액상 물질부터 제n액상 물질에 있어 적어도 하나 이상의 수용액이 사용될 수 있으며, 상기 제1액상 동심층부터 제m액상 동심층에 있어 적어도 하나 이상의 수용액 동심층이 구비될 수 있다.

[22] 상기 원통형 반응기는 60 내지 200 mm의 직경(diameter) 및 5 내지 55 mm의 높이(height)를 갖을 수 있다.

[23] 상기 원통형 반응기의 회전 속도는 800 rpm 이상일 수 있다.

[24] 상기 각각의 액상 동심층의 두께는 150 μm 이상일 수 있다.

[25] 상기 원통형 반응기의 내부의 바닥면의 중심부 상에 맨드릴(mandrel)이 구비될 수 있다.

[26] 상기 맨드릴의 주입구에 연결되고 상기 원통형 반응기의 바닥면의 하부에 임베드된(embedded) 주입 채널들을 통하여, 상기 액상 물질들이 상기 원통형 반응기의 내부에 주입될 수 있다.

[27] 상기 맨드릴의 주입구에 연결되고 상기 원통형 반응기의 바닥면의 하부에 임베드된 주요 주입 채널과 상기 주요 주입 채널에서 유래하는 2 이상의 가지 주입 채널들을 통하여, 상기 액상 물질들이 상기 원통형 반응기의 내부에 주입될 수 있다.

[28] 상기 반응 방법은 상기 서로 인접하는 액상 동심층들 사이에 상 전이(phase transfer)가 일어나는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[29] 본 발명은 또한 회전 반응기 내에서 형성되는 액상 동심층들을 포함하는 반응

시스템으로서,

[30] 회전하는 원통형 반응기;

[31] 상기 원통형 반응기를 회전시키는 구동부; 및

[32] 상기 원통형 반응기의 내측면에 인접하거나 가까운 순으로 순차적으로 인접되게 형성된 제1액상 동심층(concentric layer)부터 제m액상 동심층을 포함하고;

[33] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제n액상 물질(단, n은 2이상의 정수)까지 순차적으로 주입함에 따라, 상기 원통형 반응기가 회전하는 원심력에 의하여 상기 액상 동심층들이 순차적으로 인접되게 형성되고;

[34] 상기 액상 물질은 n이 커질수록 밀도가 작아지고;

[35] 상기 액상 동심층은 m이 커질수록 밀도가 작아지고;

[36] $n-m \geq 0$의 관계가 성립되고;

[37] 순차적으로 주입되는 상기 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성(immiscible)이며, n이 3이상인 경우 제3액상 물질부터는 이전 순서로 주입된 액상 물질과 혼화성(miscible) 또는 비혼화성(immiscible)이고;

[38] 상기 형성된 액상 동심층들에 있어서, 서로 인접하는 액상 동심층들은 비혼화성인 반응 시스템을 제공한다.

발명의 효과

[39] 회전 반응기를 이용하는 본 발명의 반응 방법 및 반응 시스템은 비혼화성인 액상 동심층들의 적층 구조를 형성하며, 액상 동심층들의 전체적 적층 구조를 손상시키지 않으면서 특정 동심층에 추출 및 혼화성 물질 추가 등의 변형을 가할 수 있다.

[40] 또한, 본 발명의 반응 방법 및 반응 시스템은 서로 인접하는 액상 동심층들 사이에서 상 전이가 일어나는 것도 가능하게 하므로, 다단계 유기합성 반응 같은 다단계 반응을 시간 및 공간적 측면에서 효율적으로 진행할 수 있는 장점도 있다.

도면의 간단한 설명

[41] 도 1은 본 발명의 비제한적인 일 실시예에 관한 것으로, 본 발명의 회전 반응기 및 적층 구조를 설명하기 위한 단면도(1-(a)) 및 요부 평면도(1-(b))를 나타낸다.

[42] 도 2는 본 발명의 비제한적인 일 실시예에 관한 것으로, 본 발명의 회전 반응기 및 적층 구조를 설명하기 위한 단면도(2-(a)) 및 요부 평면도(2-(b))를 나타낸다.

[43] 도 3은 본 발명의 비제한적인 일 실시예에 관한 것으로, 액상 동심층을 형성하기 위한 액상 물질의 주입 방법에 관한 것이다.

[44] 도 4는 본 발명의 비제한적인 일 실시예에 관한 것으로, 액상 동심층을 형성하기 위한 액상 물질의 주입 방법에 관한 것이다.

[45] 도 5는 본 발명의 비제한적인 일 실시예에 관한 것으로, 액상 동심층을

형성하기 위한 액상 물질의 주입 방법에 관한 것이다.

[46] 도 6은 본 발명의 비제한적인 일 실시예에 관한 것으로, 액상 동심층들 중 특정 동심층에 추출의 변형을 가하는 것이다.

[47] 도 7은 본 발명의 비제한적인 일 실시예에 관한 것으로, 액상 동심층들 중 특정 동심층에 혼화성 물질 추가의 변형을 가하는 것이다.

[48] 도 8은 본 발명의 실시예 2에 따른 적층 구조 및 반응 도식도를 나타낸다.

[49] 도 9는 본 발명의 실시예 3에 따른 적층 구조 및 반응 도식도를 나타낸다.

발명의 실시를 위한 형태

[50] 이하, 첨부한 도면들을 참조하여 본 발명의 반응 방법에 대해 상세히 설명한다. 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 본문에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[51] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 발명에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[52] 본 명세서 전체에서 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[53] 본 발명은 원통형 반응기; 및 상기 원통형 반응기를 회전시키는 구동부;를 포함하는 회전 반응기를 이용한 반응 방법으로서,

[54] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제n액상 물질(단, n은 2이상의 정수)까지 순차적으로 주입함에 따라, 상기 원통형 반응기가 회전하는 원심력에 의하여 상기 원통형 반응기의 내측면에 인접하거나 가까운 순으로 제1액상 동심층(concentric layer)부터 제m액상 동심층(단, m은 2이상의 정수)까지 순차적으로 인접되게 형성하는 단계를 포함하고,

[55] 상기 액상 물질은 n이 커질수록 밀도가 작아지고,

[56] 상기 액상 동심층은 m이 커질수록 밀도가 작아지고,

[57] $n-m \geq 0$의 관계가 성립되고,

[58] 순차적으로 주입되는 상기 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성(immiscible)이며, n이 3이상인 경우 제3액상 물질부터는 이전 순서로 주입된 액상 물질과 혼화성(miscible) 또는 비혼화성(immiscible)이고,

[59] 상기 형성된 액상 동심층들에 있어서, 서로 인접하는 액상 동심층들은

비혼화성인 반응 방법을 제공한다.

[60] 본 발명의 비제한적인 실시예들에 따른 도 1-(a), 도 2-(a) 및 도 3에서와 같이, 본 발명의 반응 방법에 이용되는 회전 반응기(10)는 원통형 반응기(12); 및 상기 원통형 반응기를 회전시키는 구동부(14);를 포함한다.

[61] 상기 원통형 반응기는 원통 형상의 재질로 이루어질 수 있으며, 상기 재질은 비제한적으로 SiN_x, SiO_2, TiO_2, 쿼츠(Quartz) 및 테플론(Teflon, polytetrafluoroethylene)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 또는 둘 이상일 수 있다.

[62] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제n액상 물질(단, n은 2이상의 정수)까지 순차적으로 주입함에 있어서, 상기 액상 물질은 n이 커질수록 밀도가 작아지고, n은 바람직하게 2 내지 20의 정수일 수 있다. 도 1-(a), 도 2-(a) 및 도 3의 도시에서와 같이, 원통형 반응기 마개(11)의 중심에 위치한 주입부를 통하여 상기 각각의 액상물질을 원통형 반응기의 내부에 주입할 수 있으며, 비제한적으로 주사기(syringe)를 사용하여 상기 각각의 액상물질을 원통형 반응기 내부의 바닥면 상에 떨어뜨릴 수 있다(도 3).

[63] 상기 원통형 반응기 마개의 재질은 비제한적으로 SiN_x, SiO_2, TiO_2 및 쿼츠(Quartz)로 이루어진 군에서 선택된 하나 또는 둘 이상일 수 있다.

[64] 회전 중인 원통형 반응기의 내부에 순차적으로 주입되는 상기 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성이며, n이 3이상인 경우 제3액상 물질부터는 이전 순서로 주입된 액상 물질과 혼화성 또는 비혼화성이다. 비제한적인 일례로, 제1액상 물질부터 제3액상 물질까지 순차적으로 원통형 반응기의 내부에 주입하는 경우(밀도 크기: 제1액상 물질 > 제2액상 물질 > 제3액상 물질), 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성이며, 제2액상 물질과 제3액상 물질은 혼화성 또는 비혼화성이다. 비제한적인 다른 일례로, 제1액상 물질부터 제4액상 물질까지 순차적으로 원통형 반응기의 내부에 주입하는 경우(밀도 크기: 제1액상 물질 > 제2액상 물질 > 제3액상 물질 > 제4액상 물질), 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성이며, 제2액상 물질과 제3액상 물질은 혼화성 또는 비혼화성이며, 제3액상 물질과 제4액상 물질은 혼화성 또는 비혼화성이다.

[65] 회전 중인 원통형 반응기의 내부에 주입되는 상기 각각의 액상 물질은 독립적으로 하나 이상의 용매를 포함하거나, 또는 하나 이상의 용매와 하나 이상의 반응물질을 포함할 수 있다. 비제한적인 일례로, 제1액상 물질부터 제3액상 물질까지 순차적으로 원통형 반응기의 내부에 주입하는 경우(밀도 크기: 제1액상 물질 > 제2액상 물질 > 제3액상 물질), 제1액상 물질은 하나의 용매를 포함하며, 제2액상 물질은 하나의 용매와 하나의 반응물질을 포함하며, 제3액상 물질은 하나의 용매를 포함한다. 비제한적인 다른 일례로, 제1액상 물질부터 제4액상 물질까지 순차적으로 원통형 반응기의 내부에 주입하는 경우(밀도 크기: 제1액상 물질 > 제2액상 물질 > 제3액상 물질 > 제4액상 물질), 제1액상 물질은 하나의 용매와 하나의 반응물질을 포함하며, 제2액상 물질은

하나의 용매와 하나의 반응물질을 포함하며, 제3액상 물질은 하나의 용매와 하나의 반응물질을 포함하며, 제4액상 물질은 하나의 용매와 하나의 반응물질을 포함한다.

[66] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제n액상 물질(단, n은 2이상의 정수)까지 순차적으로 주입함에 따라, 상기 원통형 반응기가 회전하는 원심력에 의하여 상기 원통형 반응기의 내측면에 인접하거나 가까운 순으로 제1액상 동심층부터 제m액상 동심층(단, m은 2이상의 정수)까지 순차적으로 인접되게 형성하게 된다. 상기 액상 동심층은 m이 커질수록 밀도가 작아지고, m은 바람직하게 2 내지 20의 정수일 수 있다.

[67] n-m ≥ 0의 관계가 성립되며, n-m은 예시적으로 0 또는 1일 수 있다.

[68] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제n액상 물질까지 순차적으로 주입하면, 하나의 액상 물질 또는 순차적으로 주입되는 둘 이상의 혼화성 액상 물질들이 하나의 액상 동심층을 형성하게 된다. 본 발명의 비제한적인 일 실시예에 관한 도 1-(a) 및 1-(b)의 도시에서와 같이, 제1액상 물질부터 제3액상 물질까지 순차적으로 원통형 반응기의 내부에 주입하는 경우(밀도 크기: 제1액상 물질 > 제2액상 물질 > 제3액상 물질, 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성, 제2액상 물질과 제3액상 물질은 비혼화성), 첫 번째로 주입되는 제1액상 물질은 원통형 반응기의 내측면(12)에 인접한 제1액상 동심층(1)을 형성하며, 두 번째로 주입되는 제2액상 물질은 제1액상 동심층에 인접한 제2액상 동심층(2)을 형성하며, 마지막으로 주입되는 제3액상 물질은 제2액상 동심층에 인접하면서 반응기의 중심부에 가장 가까운 제3액상 동심층(3)을 형성하게 된다. 본 발명의 비제한적인 또 다른 실시예에 따른 도 2-(a) 및 도 2-(b)의 도시에서와 같이, 제1액상 물질부터 제5액상 물질까지 순차적으로 원통형 반응기의 내부에 주입하는 경우(밀도 크기: 제1액상 물질 > 제2액상 물질 > 제3액상 물질 > 제4액상 물질 > 제5액상 물질, 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성, 제2액상 물질과 제3액상 물질은 비혼화성, 제3액상 물질과 제4액상 물질은 비혼화성, 제4액상 물질과 제5액상 물질은 비혼화성), 첫 번째로 주입되는 제1액상 물질은 원통형 반응기의 내측면(12)에 인접한 제1액상 동심층(1)을 형성하며, 두 번째로 주입되는 제2액상 물질은 제1액상 동심층에 인접한 제2액상 동심층(2)을 형성하며, 세 번째로 주입되는 제3액상 물질은 제2액상 동심층에 인접한 제3액상 동심층(3)을 형성하며, 네 번째로 주입되는 제4액상 물질은 제3액상 동심층에 인접한 제4액상 동심층(4)을 형성하며, 마지막으로 주입되는 제5액상 물질은 제4액상 동심층에 인접하면서 반응기의 중심부에 가장 가까운 제5액상 동심층(5)을 형성하게 된다.

[69] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제n액상 물질까지 순차적으로 주입하는 과정에 의하여, 2개의 혼화성 액상 동심층들 사이에 비혼화성 액상 동심층을 형성함으로서, 상기 2개의 혼화성 액상 동심층들이 섞이는 것을 방지할 수 있다. 비제한적인 일례로, 밀도가 서로 다른 2개의 수용액

동심층들 사이에 유기액상 동심층을 형성함으로서, 상기 2개의 수용액 동심층들을 서로 격리시킬 수 있다.

[70] 상기 제1액상 물질부터 제n액상 물질에 있어 바람직하게 적어도 하나 이상의 수용액이 사용될 수 있으며, 상기 제1액상 동심층부터 제m액상 동심층에 있어 바람직하게 적어도 하나 이상의 수용액 동심층이 구비될 수 있다. 비제한적인 일례로, 제1유기액상 물질, 수용액 및 제2유기액상 물질을 순차적으로 회전 중인 원통형 반응기의 내부에 주입하는 경우(밀도 크기: 제1유기액상 물질 > 수용액 >제2유기액상 물질), 원통형 반응기의 내측면에 인접한 순으로 제1유기액상 동심층, 수용액 동심층 및 제2유기액상 동심층이 순차적으로 인접되게 형성된다.

[71] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 주입되는 액상 물질은 원통형 반응기의 바닥면을 향하여 수직 방향으로 층을 형성함으로서, 액상 동심층을 형성할 수 있다. 또한, 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 주입된 액상 물질에 있어서, 회전에 의한 구심력이 액상 물질의 표면 장력보다 우세하면, 동심원 모양의 액상층의 형성에 보다 유리하다. 따라서, 원통형 반응기의 회전 속도 및 액상 물질의 표면 장력에 대한 적절한 조절이 바람직하다.

[72] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 액상 물질들을 순차적으로 주입하는 과정에서, 상기 원통형 반응기 내부의 중심부에 존재하는 기포(air bubble)에 의하여, 반응기의 중심부의 바닥면을 향하여 에어 칼럼(air column)이 서서히 형성될 수 있다. 원통형 반응기 내부의 중심부에 위치하는 상기 에어 칼럼에 의하여, 외부의 공기가 반응기 내부의 아래 방향으로 흐를 수 있는 칼럼이 확보될 수 있으며, 또한 회전하는 반응기 내부에 추가의 액상물질들을 순차적으로 주입할 수 있는 경로도 원활히 확보될 수 있다. 상기 에어 칼럼은 원통형 반응기의 중심부의 바닥면을 향하여 거의 수직 방향으로 형성되며, 반응기 부피에 대한 전체 액상 물질들의 부피 비율에 따라 상기 에어 칼럼의 부피 및 두께가 조절될 수 있다. 상기 에어 칼럼은 반응기 내부에 주입되는 액상 물질들 보다 작은 밀도를 갖으므로, 상기 에어 칼럼의 주위로 액상 물질들에 의한 액상 동심층들이 형성될 수 있다.

[73] 상기 원통형 반응기는 본 발명의 목적 달성 범위 내라면 크기에 있어 특별한 제한은 없으며, 예를 들면 60 내지 200 mm의 직경(diameter) 및 5 내지 55 mm의 높이(height)를 갖을 수 있다.

[74] 상기 원통형 반응기의 회전 속도는 바람직하게 800 rpm 이상이고, 보다 바람직하게 900 내지 10000 rpm이다. 상기 원통형 반응기의 회전 속도가 800 rpm 보다 낮으면, 주입되는 액상 물질이 원통형 반응기의 바닥면을 향하여 수직 방향으로 층을 형성하기 어려울 수 있으므로, 이에 따라 원활한 형태의 액상 동심층을 형성하기 어려울 수 있다.

[75] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부의 각각의 액상 동심층의 두께는 바람직하게 150 μm 이상이고, 보다 바람직하게 1 내지 10 mm 이다. 액상

동심층의 두께가 150 μm 보다 작으면, 액상 동심층의 안정성이 준안정(metastable) 상태에 불과하게 되므로, 액상 동심층의 일 부분이 붕괴되거나 깨질 수 있다. 따라서, 액상 동심층이 150 μm 이상의 두께를 갖게 하기 위하여는, 주입되는 액상 물질의 밀도, 인접하는 액상 동심층과의 밀도 차 및/또는 액상 동심층의 표면 장력 뿐만 아니라 반응기의 크기 및 회전 속도에 대한 적절한 조절이 바람직하다. 예를 들면, 60 내지 200 mm의 직경 및 5 내지 55 mm의 높이를 갖는 원통형 반응기 내에서, 인접하는 액상 동심층과의 밀도 차를 0.1 g/mL 이상으로 하고 회전 속도를 800 rpm 이상으로 조절함으로서, 액상 동심층이 150 μm 이상의 두께를 갖게 할 수도 있다.

[76] 상기 구동부는 상기 원통형 반응기의 내부에 액상 동심층들을 형성하도록, 상기 원통형 반응기를 동축을 중심으로 회전시킨다. 상기 구동부는 일례로 전기 모터(electric motor)일 수 있다.

[77] 상기 원통형 반응기의 내부의 바닥면의 중심부 상에 맨드릴(mandrel)이 구비될 수 있다. 본 발명의 비제한적인 실시예들에 따른 도 1, 도 2 및 도 3에서와 같이, 본 발명의 반응 방법에 이용되는 회전 반응기(10)는 원통형 반응기(12); 및 상기 원통형 반응기를 회전시키는 구동부(14);를 포함하며, 또한 바닥면의 중심부 상에 맨드릴(13)도 포함할 수 있다.

[78] 상기 맨드릴의 재질은 비제한적으로 스테인리스강(stainless steel)일 수 있다.

[79] 상기 원통형 반응기가 맨드릴을 구비할 시, 상기 맨드릴의 주입구에 연결되고 상기 원통형 반응기의 바닥면의 하부에 임베드된(embedded) 주입 채널들을 통하여, 상기 액상 물질들이 상기 원통형 반응기의 내부에 주입될 수 있다. 본 발명의 비제한적인 실시예에 따르면, 원통형 반응기의 바닥면의 하부에 임베드된 각각의 주입 채널은 맨드릴의 주입구에 독립적으로 연결되고 원통형 반응기의 내부와도 독립적으로 연결된다. 이에 따라, 특정 액상 물질을 특정 주입 채널을 통하여, 반응기 내부의 특정 위치에 직접적으로 로딩(loading)할 수 있다. 도 4(제1주입 채널 및 제2주입 채널은 미도시)에 따른 비제한적인 일례에 따라, 제1액상 물질부터 제3액상 물질까지 순차적으로 원통형 반응기의 내부에 주입하는 경우(밀도 크기: 제1액상 물질 > 제2액상 물질 > 제3액상 물질, 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성, 제2액상 물질과 제3액상 물질은 비혼화성), 제1액상 물질, 제2액상 물질 및 제3액상 물질을 각각 제1주입 채널, 제2주입 채널 및 제3주입 채널을 통하여 반응기 내부에 순차적으로 주입함에 따라, 제1액상 동심층(1), 제2액상 동심층(2) 및 제3액상 동심층(3)을 순차적으로 형성하게 된다. 구체적으로, 제3액상 물질은 제3주입 채널을 통하여 반응기 내부에 주입되고, 제2액상 동심층(2)에 인접한 위치에 로딩됨으로서 제3액상 동심층(3)을 형성한다.

[80] 상기 원통형 반응기가 맨드릴을 구비할 시, 상기 맨드릴의 주입구에 연결되고 상기 원통형 반응기의 바닥면의 하부에 임베드된 주요 주입 채널과 상기 주요 주입 채널에서 유래하는 2 이상의 가지 주입 채널들을 통하여, 상기 액상

물질들이 상기 원통형 반응기의 내부에 주입될 수도 있다. 본 발명의 비제한적인 실시예에 따른 도 5에서와 같이, 원통형 반응기의 바닥면의 하부에 임베드된 주요 주입 채널(15)로부터 2이상의 가지 주입 채널들(16)이 유래한다. 특정 액상 물질(이전 순서로 주입된 액상 물질들보다 밀도가 작음)이 맨드릴의 주입구를 통하여 주입되면, 주요 주입 채널의 채워지지 않은 부분을 통과해 흐르면서, 이전 순서로 주입된 액상 물질들에 의하여 사용되지 않은 첫 번째 가지 주입 채널을 통과하여 반응기 내부의 특정 위치에 주입된다. 도 5에 따른 비제한적인 일례에서는, 제1액상 물질부터 제4액상 물질까지 순차적으로 원통형 반응기의 내부에 주입된다(밀도 크기: 제1액상 물질 > 제2액상 물질 > 제3액상 물질 > 제4액상 물질, 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성, 제2액상 물질과 제3액상 물질은 비혼화성, 제3액상 물질과 제4액상 물질은 비혼화성). 구체적으로, 주요 주입 채널에서 제4액상 물질은 이전의 3개의 액상 물질들에 의하여 채워지지 않은 부분을 통과해 흐르면서, 이전의 3개의 액상 물질들에 의하여 사용되지 않은 첫 번째 가지 주입 채널을 통과하여, 반응기 내부에서 제3액상 동심층(3)에 인접한 위치에 주입됨으로서 제4액상 동심층(4)을 형성한다.

[81] 본 발명의 도 4에서와 같이, 원통형 반응기의 바닥면의 하부에 임베드된 각각의 주입 채널이 맨드릴(13)의 주입구에 독립적으로 연결되고 원통형 반응기의 내부와도 독립적으로 연결되어 있으면, 특정 주입 채널을 통하여 특정 액상 동심층에 포함된 일부 물질을 추출하는 것도 가능하다. 예를 들면, 본 발명의 비제한적인 실시예에 따른 도 6에서와 같이 이미 형성된 5개의 액상 동심층들에 있어서, 특정한 제3주입 채널을 이용하여 제3액상 동심층(3)에 포함된 일부 물질을 추출할 수 있다. 또한, 상기와 같이 특정 동심층에 추출의 변형을 가하여도, 액상 동심층들의 전체적 적층 구조가 손상되지는 않는다.

[82] 본 발명의 도 4에서와 같이, 원통형 반응기의 바닥면의 하부에 임베드된 각각의 주입 채널이 맨드릴(13)의 주입구에 독립적으로 연결되고 원통형 반응기의 내부와도 독립적으로 연결되어 있으면, 특정 주입 채널을 통하여 특정 액상 동심층에 혼화성인 특정 물질을 첨가하는 것도 가능하다. 예를 들면, 본 발명의 비제한적인 실시예에 따른 도 7에서와 같이 이미 형성된 5개의 액상 동심층들에 있어서, 특정한 제3주입 채널을 이용하여 제3액상 동심층(3)에 혼화성인 추가의 제6액상 물질을 첨가할 수 있다. 또한, 상기와 같이 특정 동심층에 혼화성 물질 추가의 변형을 가하여도, 액상 동심층들의 전체적 적층 구조가 손상되지는 않는다.

[83] 본 발명의 반응 방법은 상기 서로 인접하는 액상 동심층들 사이에 상 전이(phase transfer)가 일어나는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 액상 물질들 중 적어도 하나 이상의 액상 물질이 하나 이상의 용매와 하나 이상의 반응물질을 포함하는 경우, 상기 상 전이가 일어나는 데 보다 유리할 수 있다. 구체적으로, 특정 액상 동심층에서의 반응 생성물이 확산(diffusion)에 의하여 인접한 액상

동심층 내로 전이될 수 있으며, 이러한 확산 전이에 의하여도 액상 동심층들의 전체적 적층 구조가 파괴되지는 않는다. 비제한적인 일례로, 특정 유기액상 동심층에서의 반응 생성물이 수용성을 갖는 경우, 상기 수용성 반응 생성물은 확산에 의하여 인접한 수용액 동심층으로 전이될 수 있다. 또한, 순차적으로 인접되게 형성된 액상 동심층들 사이에서 상 전이가 순차적으로 진행될 수도 있으며, 적절한 다단계 유기 반응 및 무기 반응을 본 발명의 반응 방법에 적용함으로서 상기 순차적 상 전이를 구체적으로 확인할 수 있다.

[84] 또한, 본 발명의 반응 방법에 의하여 생성된 액상 동심층들에 있어서, 반응기의 내측면에 인접하거나 가장 가까운 액상 동심층 자체가 추출되어도 나머지 액상 동심층들에 의한 적층 구조가 손상되거나 파괴되지 않는다.

[85] 나아가, 본 발명의 반응 방법에 의하여, 회전 반응기 내에서 형성되는 액상 동심층들을 포함하는 반응 시스템이 형성된다.

[86] 상기 반응 시스템은,

[87] 회전하는 원통형 반응기;

[88] 상기 원통형 반응기를 회전시키는 구동부; 및

[89] 상기 원통형 반응기의 내측면에 인접하거나 가까운 순으로 순차적으로 인접되게 형성된 제1액상 동심층(concentric layer)부터 제m액상 동심층을 포함하고;

[90] 회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제n액상 물질(단, n은 2이상의 정수)까지 순차적으로 주입함에 따라, 상기 원통형 반응기가 회전하는 원심력에 의하여 상기 액상 동심층들이 순차적으로 인접되게 형성되고;

[91] 상기 액상 물질은 n이 커질수록 밀도가 작아지고;

[92] 상기 액상 동심층은 m이 커질수록 밀도가 작아지고;

[93] $n-m \geq 0$의 관계가 성립되고;

[94] 순차적으로 주입되는 상기 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성(immiscible)이며, n이 3이상인 경우 제3액상 물질부터는 이전 순서로 주입된 액상 물질과 혼화성(miscible) 또는 비혼화성(immiscible)이고;

[95] 상기 형성된 액상 동심층들에 있어서, 서로 인접하는 액상 동심층들은 비혼화성인 반응 시스템이다.

[96]

[97] 실시예

[98] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다.

[99] 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시할 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[100]

[101] <실시예 1>

[102] 도 1의 형태의 반응기를 사용하였으며, 원통형 반응기(직경: 73.5 mm, 높이: 48

mm)를 회전시키기 위한 구동부로 전기 모터를 사용하였다. 상기 원통형 반응기의 내부의 측면 및 바닥면의 재질로 테플론(Teflon, polytetrafluoroethylene)이 사용되었으며, 쿼츠(Quartz) 재질의 원통형 반응기 마개는 증기 증착된 1H,1H,2H,2H-퍼플루오로옥틸트리클로로실란(vapor-deposited 1H,1H,2H,2H-perfluorooctyltrichlorosilane)으로 실란화(silanized) 처리되었다. 또한, 스테인리스강(stainless steel) 재질의 맨드릴이 사용되었다.

[103] 표 1에 기재된 하기 3개의 액상 물질들이 사용되었다.

[104] [표1]

제1액상 물질	FC-40 fluorinated liquid 81.5 mL (투명 상태, 밀도: 1.855 g/mL)
제2액상 물질	66% 수크로오스 수용액 66.5 mL (노란색으로 염색됨, 밀도: 1.316 g/mL)
제3액상 물질	n-hexadecane(n-헥사데칸) 55 mL (붉은색으로 염색됨, 밀도: 0.775 g/mL)

[105] 회전 중인 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제3액상 물질까지 순차적으로 주입하였으며, 회전 속도의 변화에 따라 액상 동심층들의 형성 여부를 관찰하였다. 이때, 형성될 액상 동심층들의 식별을 위하여, 제1액상 물질은 투명하게 유지되었으며, 제2액상 물질은 fluorescein sodium salt에 의하여 노란색으로 염색된 상태이었으며, 제3액상 물질은 Oil Red EGN에 의하여 붉은색으로 염색된 상태이었다. 회전 속도가 100 rpm 및 300 rpm의 경우, 주입되는 액상 물질들이 원통형 반응기의 바닥면을 향하여 수직 방향으로 층을 형성하지 못하여, 원활한 형태의 액상 동심층들이 형성될 수 없었다.

[106] 그러나, 회전 속도가 2600 rpm의 경우, 원통형 반응기의 내측면에 인접한 순으로 제1액상 동심층(제1액상 물질로 형성), 제2액상 동심층(제2액상 물질로 형성) 및 제3액상 동심층(제3액상 물질로 형성)이 원활하게 형성된 것을 확인하였다. 이때, 원통형 반응기 내부의 중심부에 존재하는 기포의 부피는 약 0.66 mL로 관찰되었다.

[107]

[108] <실시예 2>

[109] 도 1의 형태의 반응기를 사용하였으며, 원통형 반응기(직경: 120 mm, 높이: 8 mm)를 회전시키기 위한 구동부로 전기 모터를 사용하였다. 상기 원통형 반응기의 내부의 측면 및 바닥면의 재질로 테플론(Teflon, polytetrafluoroethylene)이 사용되었으며, 쿼츠(Quartz) 재질의 원통형 반응기 마개는 증기 증착된 1H,1H,2H,2H-퍼플루오로옥틸트리클로로실란(vapor-deposited 1H,1H,2H,2H-perfluorooctyltrichlorosilane)으로 실란화(silanized) 처리되었다.

또한, 스테인리스강(stainless steel) 재질의 맨드릴이 사용되었다.

[110] 표 2에 기재된 하기 4개의 액상 물질들이 사용되었다(밀도 크기: 제1액상 물질 > 제2액상 물질 > 제3'액상 물질 > 제3"액상 물질).

[111] [표2]

제1액상 물질	0.5 M 테레프타랄데하이드(terephthalaldehyde)/디클로로메탄(DCM) 용액 (268 mg, 2 mmol / 4 mL)
제2액상 물질	1.5 M 탄산칼륨(K_2CO_3)/물 용액 (828 mg, 6 mmol / 4 mL)
제3'액상 물질	1.33 M 트리페닐포스핀(triphenylphosphine, PPh_3)/톨루엔 용액 (1048 mg, 4 mmol / 3 mL)
제3"액상 물질	4 M 메틸 브로모아세테이트(methyl bromoacetate)/톨루엔 용액 (93 μL, 4 mmol / 1 mL)

[112] 1000 rpm의 회전 속도로 회전하는 원통형 반응기에, 제1액상 물질, 제2액상 물질, 제3'액상 물질 및 제3"액상 물질을 순차적으로 주입하였다. 제3'액상 물질 및 제3"액상 물질을 주입한 즉시, 제3'액상 물질 및 제3"액상 물질에 의한 액상 동심층들(제3'액상 동심층, 제3"액상 동심층)이 혼합되어 하나의 동심층(제3액상 동심층)으로 합쳐졌다. 이에 따라, 반응기 내부에 3개의 액상 동심층들(제1액상 동심층: DCM 층; 제2액상 동심층: 물 층; 제3액상 동심층: 톨루엔 층)이 최종적으로 형성되었으며(도 8), 각각의 액상 동심층의 두께는 1.5 mm이었다. 회전하는 반응기의 중심부에서 가장 가까운 제3액상 동심층에서, 트리페닐포스핀과 메틸 브로모아세테이트의 반응에 의하여 흰색 침전이 형성되었으며, 이는 수용성 물질인 포스포늄 염(phosphonium salt)의 형성을 의미하였다. 상기 수용성 포스포늄 염은 제2액상 동심층(물 층)으로 서서히 전이되었으며, 상기 포스포늄 염과 탄산칼륨과의 반응에 의하여 비수용성인 일라이드(ylide)가 형성되었다. 상기 일라이드는 제1액상 동심층으로 전이되었으며, 상기 일라이드와 테레프타랄데하이드의 위티그 반응(wittig reaction)이 72 시간 동안 상온에서 진행되었다. 이후 반응을 종료하고, 반응기의 반응 생성물들을 분리기(separator)로 옮겨 유기상을 분리하고, 분리된 유기상을 건조 및 정제하였다. 최종적으로, 목표 화합물인 디에스터 화합물(diester product, P_2)이 85%의 수율로 얻어진 것을 확인하였으며, 부산물인 모노에스터 화합물(monoester product, P_1)의 수율은 6%에 불과함을 확인하였다(도 8).

[113] 따라서, 공지의 다단계 유기 반응을 본 발명의 반응 방법 및 반응 시스템에 적용함으로서, 하나의 반응기 내에서의 상 전이 과정에 의하여 다단계 반응을 시간 및 공간적 측면에서 효율적으로 진행할 수 있었다.

[114]

[115] <실시예 3>

[116] 도 1의 형태의 반응기를 사용하였으며, 원통형 반응기(직경: 120 mm, 높이: 8 mm)를 회전시키기 위한 구동부로 전기 모터를 사용하였다. 상기 원통형 반응기의 내부의 측면 및 바닥면의 재질로 테플론(Teflon, polytetrafluoroethylene)이 사용되었으며, 쿼츠(Quartz) 재질의 원통형 반응기 마개는 증기 증착된 1H,1H,2H,2H-퍼플루오로옥틸트리클로로실란(vapor-deposited 1H,1H,2H,2H-perfluorooctyltrichlorosilane)으로 실란화(silanized) 처리되었다. 또한, 스테인리스강(stainless steel) 재질의 맨드릴이 사용되었다.

[117] 표 3에 기재된 하기 3개의 액상 물질들이 사용되었다(밀도 크기: 제1액상 물질 > 제2액상 물질 > 제3액상 물질).

[118] [표3]

제1액상 물질	요오드화에틸(ethyl iodide, 1 mL, 12.4 mmol)/tetrachloroethylene(TCE, 4 mL) 용액
제2액상 물질	탄산칼륨(2.0 g, 14.5 mmol)+테트라부틸암모늄 브로마이드(tetrabutylammonium bromide, 17 mg, 0.05 mmol, 25 %mol)/물(5 mL) 용액
제3액상 물질	아미노페놀(aminophenol, 22 mg, 0.2 mmol)+무수초산(acetic anhydride, 19 μL, 0.2 mmol)/에틸 아세테이트(ethyl acetate, 5 mL) 용액

[119] 1000 rpm의 회전 속도로 회전하는 원통형 반응기에, 제1액상 물질, 제2액상 물질 및 제3액상 물질을 순차적으로 주입하였다. 이에 따라, 반응기 내부에 3개의 액상 동심층들(제1액상 동심층: TCE 층; 제2액상 동심층: 물 층; 제3액상 동심층: AcOEt 층)이 형성되었으며(도 9), 각각의 액상 동심층의 두께는 2 mm이었다. 제3액상 동심층에서 아미노페놀과 무수초산(Ac_2O)의 N-아실레이션(N-acylation) 반응을 적절히 진행시키기 위하여, 회전하는 반응기의 온도가 일단 2시간 동안 상온으로 유지되었다. 이후, 반응기의 온도가 40 °C로 승온되어 22시간 동안 유지된 후, 상기 N-아실레이션 반응 생성물은 제2액상 동심층(물 층)으로 전이되었다. 상기 N-아실레이션 반응 생성물과 탄산칼륨의 반응에 의하여, 상기 N-아실레이션 반응 생성물의 페놀 수산기(phenolic hydroxyl)가 탈양성자화(deprotonated) 되었다. 상기 탈양성자화된 반응 생성물은 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBAB)의 매개하에 제1액상 동심층으로 전이되었으며, 상기 탈양성자화된 반응 생성물과 요오드화에틸의 반응에 의하여 페나세틴(phenacetin, N-(4-ethoxyphenyl)acetamide)이 제1액상 동심층에서 형성되었다(도 9). 이후 반응을 종료하고, 반응기의 반응 생성물들을 분리기(separator)로 옮겨 유기상을

분리하고, 분리된 유기상을 건조 및 정제하였다. 최종적으로, 목표 화합물인 페나세틴이 37%의 수율로 얻어진 것을 확인하였다.

[120] 따라서, 통증 완화 및 발열 완화 약물로 알려진 페나세틴 역시 본 발명의 반응 방법 및 반응 시스템에 의하여 시간 및 공간적 측면에서 효율적으로 합성될 수 있었다.

청구범위

[청구항 1] 원통형 반응기; 및 상기 원통형 반응기를 회전시키는 구동부;를 포함하는 회전 반응기를 이용한 반응 방법으로서,
회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제n액상 물질(단, n은 2이상의 정수)까지 순차적으로 주입함에 따라, 상기 원통형 반응기가 회전하는 원심력에 의하여 상기 원통형 반응기의 내측면에 인접하거나 가까운 순으로 제1액상 동심층(concentric layer)부터 제m액상 동심층(단, m은 2이상의 정수)까지 순차적으로 인접되게 형성하는 단계를 포함하고,
상기 액상 물질은 n이 커질수록 밀도가 작아지고,
상기 액상 동심층은 m이 커질수록 밀도가 작아지고,
$n-m \geq 0$의 관계가 성립되고,
순차적으로 주입되는 상기 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성(immiscible)이며, n이 3이상인 경우 제3액상 물질부터는 이전 순서로 주입된 액상 물질과 혼화성(miscible) 또는 비혼화성(immiscible)이고,
상기 형성된 액상 동심층들에 있어서, 서로 인접하는 액상 동심층들은 비혼화성인 반응 방법.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 각각의 액상 물질은 독립적으로 하나 이상의 용매를 포함하거나, 또는 하나 이상의 용매와 하나 이상의 반응물질을 포함하는 반응 방법.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 제1액상 물질부터 제n액상 물질에 있어 적어도 하나 이상의 수용액이 사용되고, 상기 제1액상 동심층부터 제m액상 동심층에 있어 적어도 하나 이상의 수용액 동심층이 구비되는 반응 방법.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 원통형 반응기는 60 내지 200 mm의 직경(diameter) 및 5 내지 55 mm의 높이(height)를 갖는 반응 방법.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 원통형 반응기의 회전 속도는 800 rpm 이상인 반응 방법.

[청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 각각의 액상 동심층의 두께는 150 μm 이상인 반응 방법.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 원통형 반응기의 내부의 바닥면의 중심부 상에 맨드릴(mandrel)이 구비되는 반응 방법.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 맨드릴의 주입구에 연결되고 상기 원통형 반응기의 바닥면의

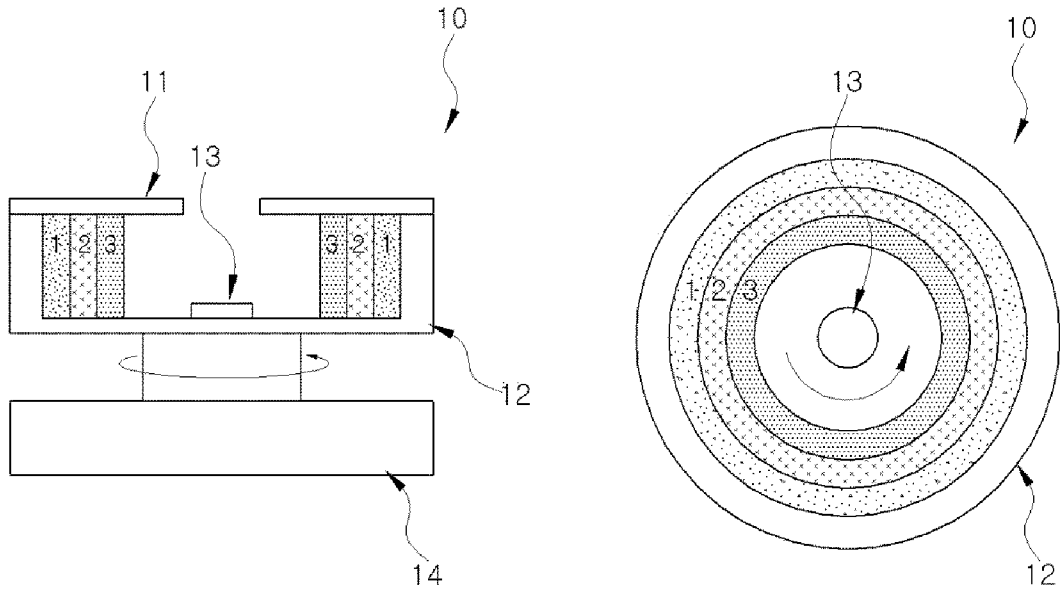
하부에 임베드된(embedded) 주입 채널들을 통하여, 상기 액상 물질들이 상기 원통형 반응기의 내부에 주입되는 반응 방법.

[청구항 9] 제7항에 있어서,
상기 맨드릴의 주입구에 연결되고 상기 원통형 반응기의 바닥면의 하부에 임베드된 주요 주입 채널과 상기 주요 주입 채널에서 유래하는 2 이상의 가지 주입 채널들을 통하여, 상기 액상 물질들이 상기 원통형 반응기의 내부에 주입되는 반응 방법.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 서로 인접하는 액상 동심층들 사이에 상 전이(phase transfer)가 일어나는 단계를 추가로 포함하는 반응 방법.

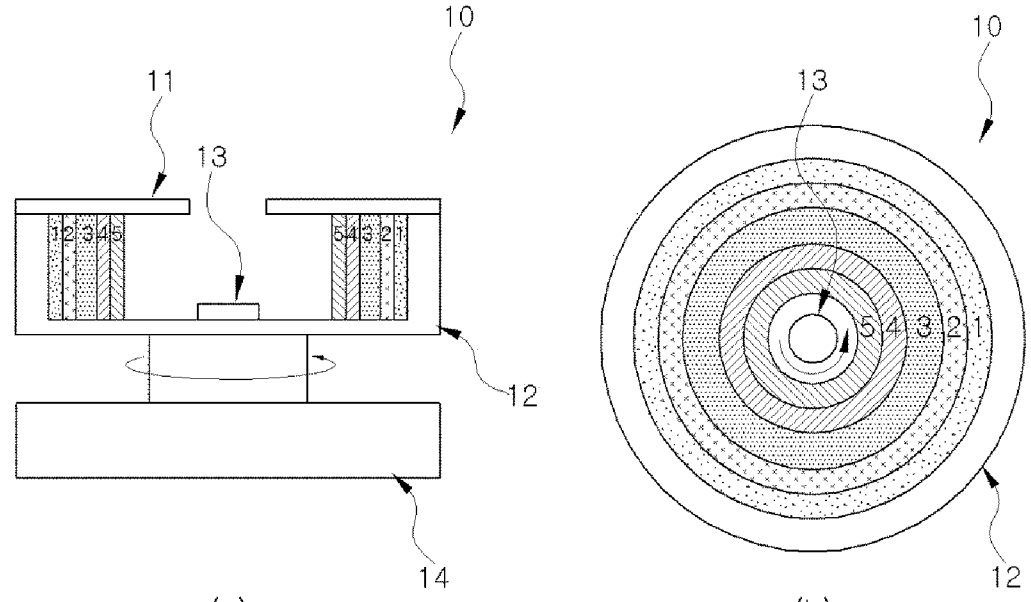
[청구항 11] 회전 반응기 내에서 형성되는 액상 동심층들을 포함하는 반응 시스템으로서,
회전하는 원통형 반응기;
상기 원통형 반응기를 회전시키는 구동부; 및
상기 원통형 반응기의 내측면에 인접하거나 가까운 순으로 순차적으로 인접되게 형성된 제1액상 동심층(concentric layer)부터 제m액상 동심층을 포함하고;
회전 중인 상기 원통형 반응기의 내부에 제1액상 물질부터 제n액상 물질(단, n은 2이상의 정수)까지 순차적으로 주입함에 따라, 상기 원통형 반응기가 회전하는 원심력에 의하여 상기 액상 동심층들이 순차적으로 인접되게 형성되고;
상기 액상 물질은 n이 커질수록 밀도가 작아지고;
상기 액상 동심층은 m이 커질수록 밀도가 작아지고;
$n-m \geq 0$의 관계가 성립되고;
순차적으로 주입되는 상기 제1액상 물질과 제2액상 물질은 비혼화성(immiscible)이며, n이 3이상인 경우 제3액상 물질부터는 이전 순서로 주입된 액상 물질과 혼화성(miscible) 또는 비혼화성(immiscible)이고;
상기 형성된 액상 동심층들에 있어서, 서로 인접하는 액상 동심층들은 비혼화성인 반응 시스템.

[도1]


10
11
13
1
2
3
3
2
1
12
14
10
13
1
2
3
12

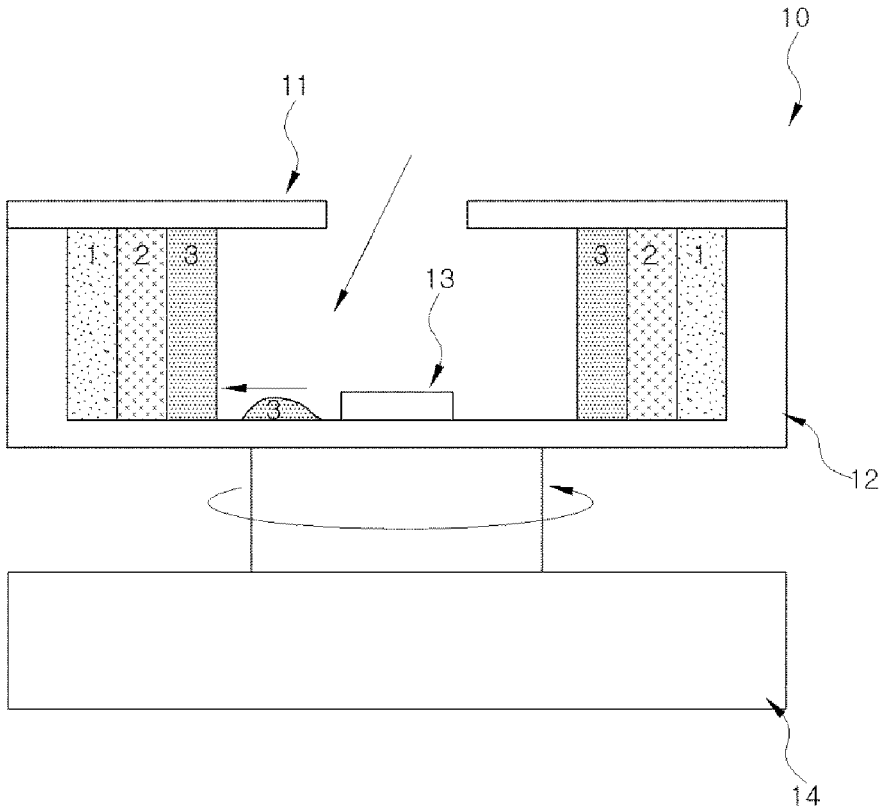
(a) (b)

[도2]

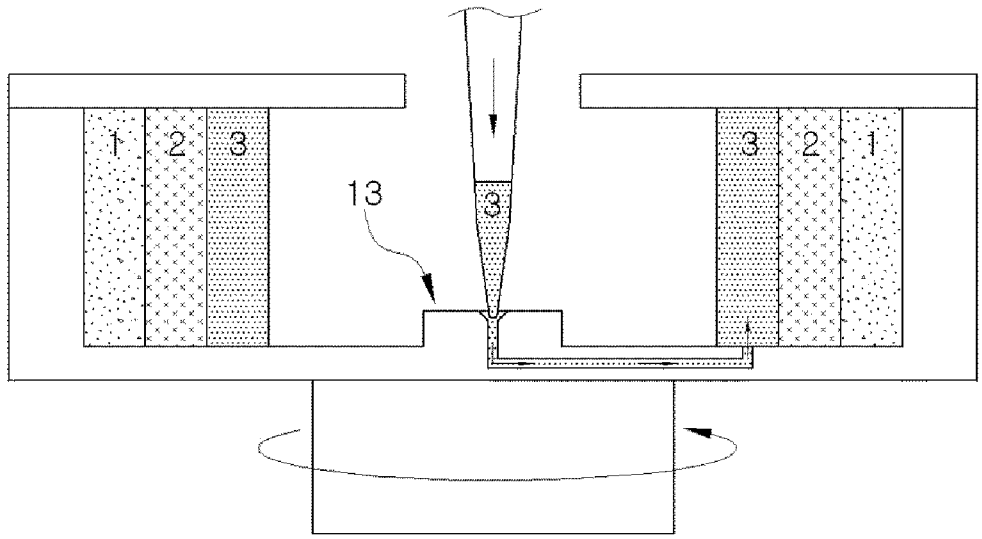

10
11
13
1
2
3
4
5
5
4
3
2
1
12
14
10
13
5
4
3
2
1
12

(a) (b)

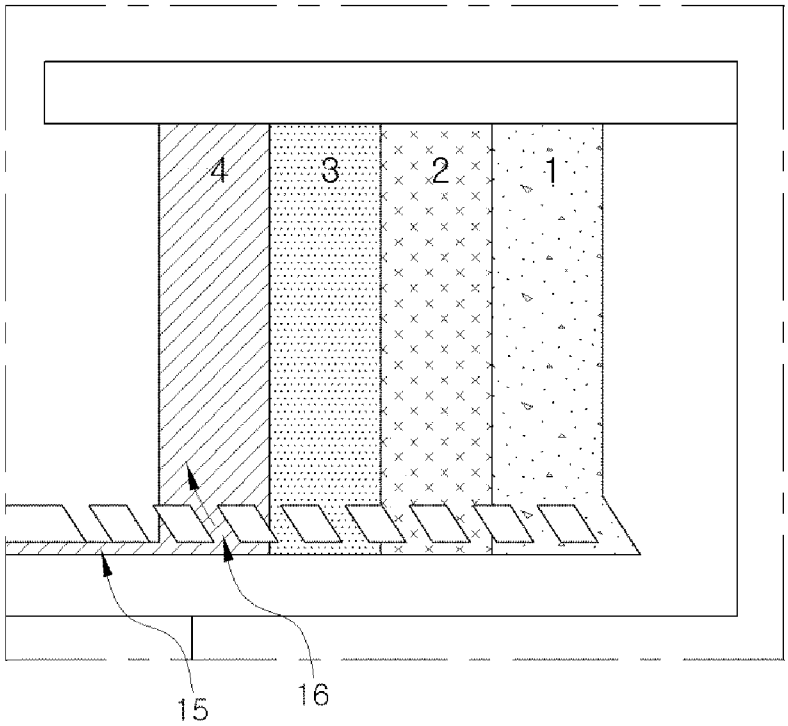
[도3]



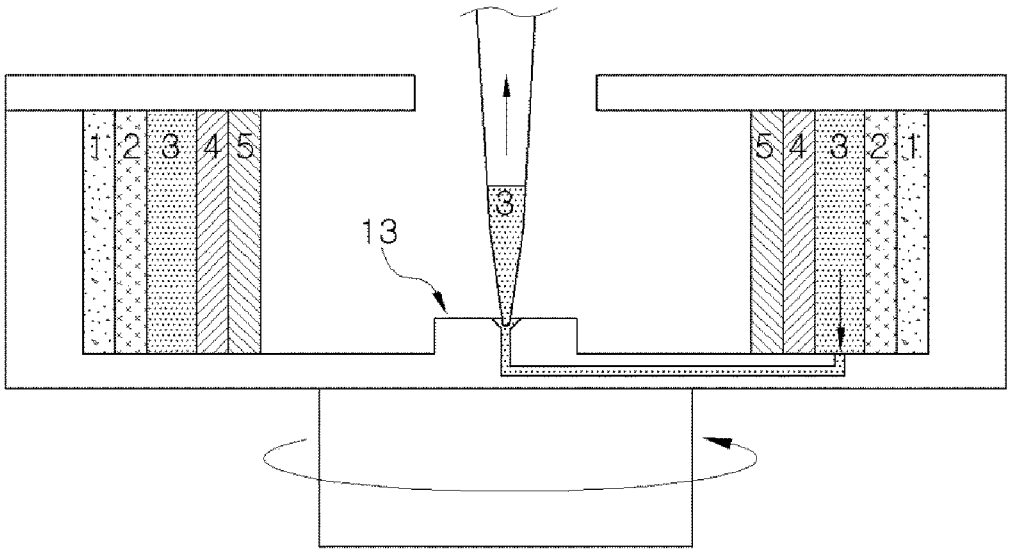
[도4]



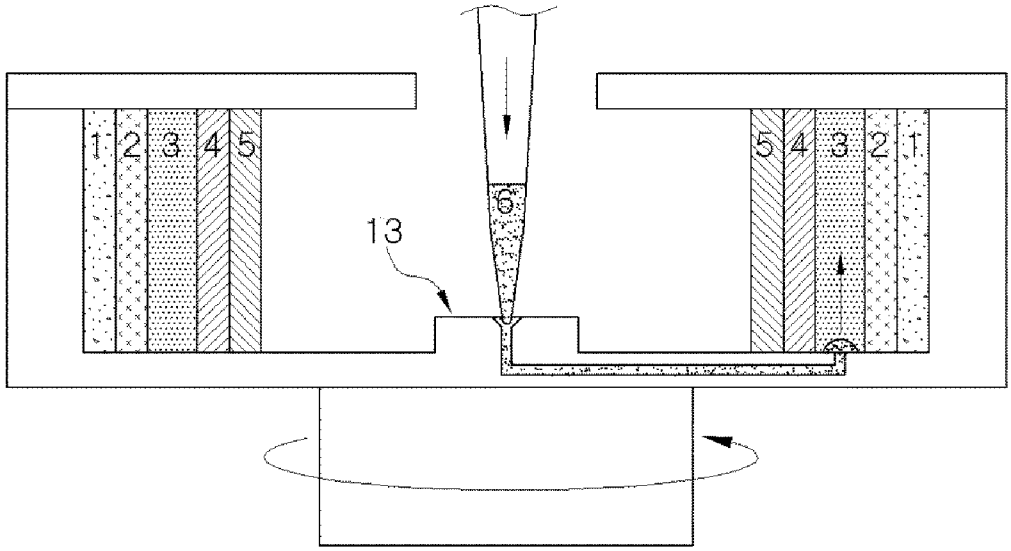
[도5]



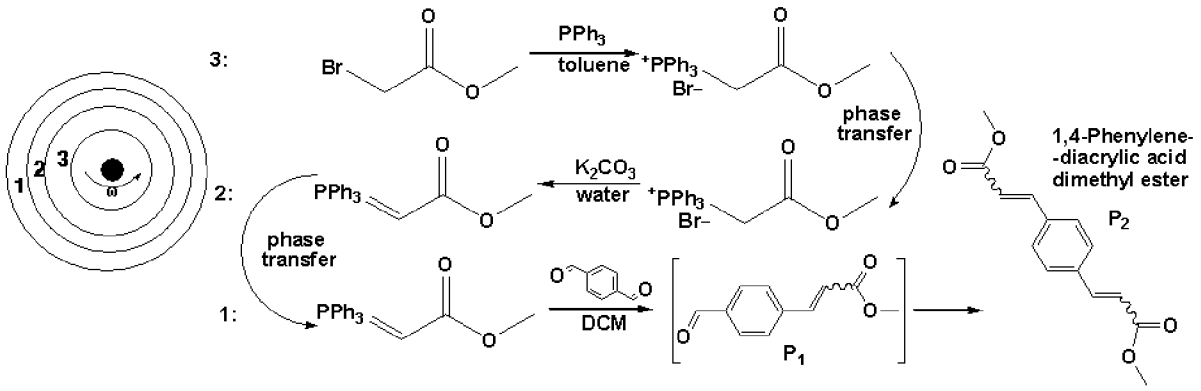
[도6]



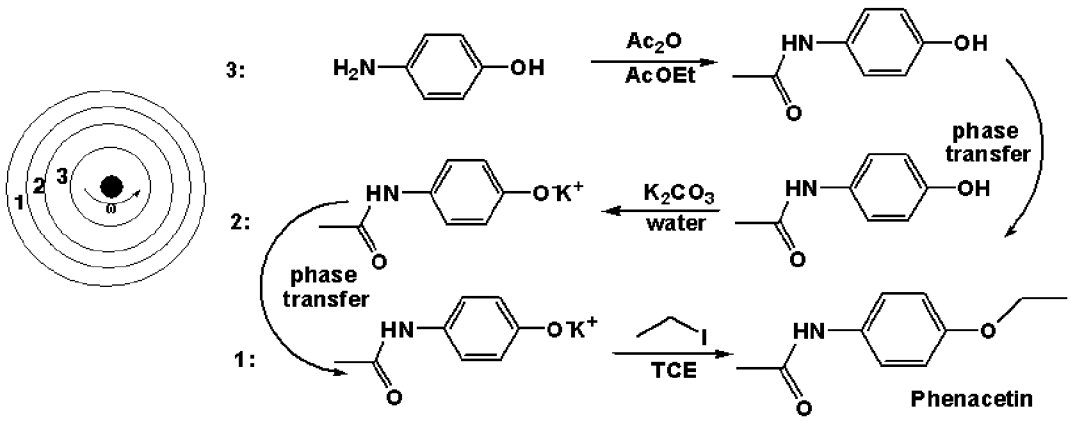
[도7]


1
2
3
4
5
6
13
5
4
3
2
1

[도8]


3:
2:
1:
ω
PPh3
toluene
Br
Br–
phase transfer
K2CO3
water
DCM
P1
P2
1,4-Phenylene--diacrylic acid dimethyl ester

[도9]


3:
2:
1:
ω
Ac2O
AcOEt
H2N
OH
HN
O
phase transfer
K2CO3
water
TCE
Phenacetin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2020/001069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01J 19/00(2006.01)i, B01J 19/24(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01J 19/00; B01J 10/00; B01J 14/00; B01J 19/26; B01L 9/00; C12M 1/06; C12M 1/36; G01N 30/02; B01J 19/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: reactor, rotation, liquid, concentric layer, centrifugal force, density, immiscible

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-046865 A (SULZER CHEMTECH AG.) 20 February 2001 See claim 1 and figures 1-9.	1-11
A	KR 10-2012-0114847 A (HAN KANG ENG CO., LTD.) 17 October 2012 See abstract, claim 1 and figures 1-7.	1-11
A	KR 10-2016-0121159 A (THE INDUSTRY & ACADEMIC COOPERATION IN CHUNGNAM NATIONAL UNIVERSITY) 19 October 2016 See claims 1-11.	1-11
A	JP 2013-512449 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE et al.) 11 April 2013 See claims 1-17.	1-11
A	BAXENDALE, Ian R. The integration of flow reactors into synthetic organic chemistry. Journal of Chemical Technology and Biotechnology. 2013, vol. 88, pages 519-552 See pages 519-552.	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 APRIL 2020 (29.04.2020)	**29 APRIL 2020 (29.04.2020)**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2020/001069

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2001-046865 A	20/02/2001	EP 1074295 A1	07/02/2001
KR 10-2012-0114847 A	17/10/2012	KR 10-1199446 B1	09/11/2012
KR 10-2016-0121159 A	19/10/2016	KR 10-1721216 B1	29/03/2017
JP 2013-512449 A	11/04/2013	EP 2506945 A1	10/10/2012
		EP 2506945 B1	01/06/2016
		FR 2953144 A1	03/06/2011
		FR 2953144 B1	03/06/2011
		JP 5744047 B2	01/07/2015
		US 2013-0005556 A1	03/01/2013
		WO 2011-067704 A1	09/06/2011

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2020/001069

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

B01J 19/00(2006.01)i, B01J 19/24(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

B01J 19/00; B01J 10/00; B01J 14/00; B01J 19/26; B01L 9/00; C12M 1/06; C12M 1/36; G01N 30/02; B01J 19/24

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 반응기(reactor), 회전(rotation), 액상(liquid), 동심층(concentric layer), 원심력(centrifugal force), 밀도(density), 비혼화성(immiscible)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	JP 2001-046865 A (SULZER CHEMTECH AG.) 2001.02.20 청구항 1 및 도면 1-9 참조.	1-11
A	KR 10-2012-0114847 A (주식회사 한강엔지니어링) 2012.10.17 요약, 청구항 1 및 도면 1-7 참조.	1-11
A	KR 10-2016-0121159 A (충남대학교산학협력단) 2016.10.19 청구항 1-11 참조.	1-11
A	JP 2013-512449 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE 등) 2013.04.11 청구항 1-17 참조.	1-11
A	BAXENDALE, IAN R., "The integration of flow reactors into synthetic organic chemistry", Journal of Chemical Technology and Biothchnology, 2013년, 88권, 페이지 519-552 페이지 519-552 참조.	1-11

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2020년 04월 29일 (29.04.2020)	2020년 04월 29일 (29.04.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
민인규
전화번호 +82-42-481-3326

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2020/001069

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2001-046865 A	2001/02/20	EP 1074295 A1	2001/02/07
KR 10-2012-0114847 A	2012/10/17	KR 10-1199446 B1	2012/11/09
KR 10-2016-0121159 A	2016/10/19	KR 10-1721216 B1	2017/03/29
JP 2013-512449 A	2013/04/11	EP 2506945 A1	2012/10/10
		EP 2506945 B1	2016/06/01
		FR 2953144 A1	2011/06/03
		FR 2953144 B1	2011/06/03
		JP 5744047 B2	2015/07/01
		US 2013-0005556 A1	2013/01/03
		WO 2011-067704 A1	2011/06/09