고효율합성 및 스크리닝-고분자소재로의 적용

(High Throughput Synthesis and Screening-Application for Polymeric Materials)

단시간에 많은 양의 시료를 제조하고 분석해 내는 방법은 연구기간의 단축 및 생산성의 향상이라는 매력 때문에 최근 수년 간 많은 발전을 이룩하였다. 이러한 발전은 컴퓨팅 기술, 자동화 기술, 전자공학의 발달에 기인한 바가 크다. 예를 들어 반도체 메모리 분야의 황의 법칙은 "메모리 반도체의 용량은 1년에 두 배씩 증가할 것"이라고 말한 삼성전자 황창규 사장의 반도체 기술 개발 속도에 관한, '무어의 법칙'을 대체한 것으로 유명한데, 놀랍게도 이러한 법칙은 거의 오차 없이 들어맞았고, 현재의 컴퓨터의 성능은 개인용 컴퓨터가 대중화되기 시작한 90년대에 비하면 슈퍼컴퓨터에 비할 정도로 비약적인 발전을 보였다. 컴퓨터의 고성능화는 사회 전반에 많은 영향을 끼쳤는데, 자연과학 혹은 공학연구의 수단으로서 컴퓨터는 연구 자체의 패러다임을 바꾸고 있다.

미국의 유명한 과학 컬럼니스트 Rick Weiss는 2001년 한 컬럼에서 '과학자들의 의학적인 발견은 이제 *in-vivo*(in life) 또는 *in-vitro*(in test tube)가 아니라 *in-silico*(on computers)에서 이루어질 것'이라고 말함으로써 컴퓨터를 통한 실험의 시대가 본격적으로 도래하였음을 알린 바 있다. 간단한 분자 모델링부터 최근에는 분자량이 매우 크거나 화학적으로 복잡한 구조를 고분자의 모델링까지 가능할 정도로 하드웨어 및 소프트웨어의 발전은 거듭되고 있다. 이와 더불어 정밀제어 및 전자공학의 발달은 바야흐로 초고속 합성 및 분석을 가능하게 하는 견인차가 되고 있다. 그렇기 때문에 정밀화학 및 고분자를 비롯한 화학소재산업에서 이러한 발전된 기술이 적용되기 시작하고 있다는 사실은 전혀 놀라운 일이 아니다.

그렇지만 화학 또는 소재연구에 있어서 고효율 합성 및 스크리닝이 최근에 시작된 새로운 개념은 아니다. 이 분야의 시초는 1900년대 혹은 그 이전으로 거슬러 올라간다. 바로 Thomas A. Edison과 광화학자인 Ciamician이 그 주인공인데, 이미 100여 년 전에 Edison은 자신이 발명한 전구에 적용 가능한 필라멘트 소재를 개발하기 위하여 평행 및 조합실험 방법을 적용하였으며, Ciamician도 비슷한 시기에 새로운 photoactive 소재를 개발하기 위하여 조합화학에 의한 방법을 시도한 바 있다. 본격적인 연구의 개념으로 출발한 것은 실험실 자동화라는 개념에서 1970년대 후반 두 개의 유명한 과학전문 잡지인 *Journal of Automatic Chemistry*(Taylor and Francis, New York)와 *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*(Elsevier, New York)를 통해서였다. 그 후 1994년 *Journal of Laboratory Automation*(Elsevier, New York)가 창간되었고 이로 인해 이 분야의 개발 동향에 관한 정보를 공유할 수 있는 중요한 소스가 되고 있다. 실험실 자동화 분야에서는 초창기의 연속 흐름 반응기(continuous flow reactor), 단일 배치 반응기(single batch reactor) 단계를 거쳐 현재는 하나 혹은 두 개의 로봇 시스템이 적용된 반응 장치로 발전되었으며 최근에는 집적된 샘플 공정 모듈을 컴퓨터를 이용하여 통제하는 단계까지 발전되어 있다.

합성 및 분석의 효율을 증대하기 위한 또 다른 분야로서 소위 조합기술(combinatorial method)도 발전하고 있는 추세이다. 이미 신약 등 신화학물질 합성분야에는 많은 성과가 축적되어 있는 분야이기도 하다. 이 분야의 과학저널로서는 *Combinatorial Chemistry*(John Wiley and Sons, New York)와 *Journal of Combinatorial Chemistry*(American Chemical Society, New York)가 새로운 관련 연구결과를 확산하는 매개체 역할을 하고 있다. 이렇듯 다중 샘플을 다루는 아이디어는 현재도 계속적으로 발전하고 있는 추세이다.

역사적으로 살펴보더라도 화학이나 소재분야에서 혁신적인 발전은 주로 관련 기업의 추진력에서 비롯된 것이 많다. 이러한 현상은 고효율 합성 및 스크리닝 분야에서도 예외는 아닌 듯하다. 일반적으로 어떤 분야에 있어서 기업의 개입 또는 관심의 수준은 그 분야의 특허로서 예측해 볼 수 있다. 지난 십년간 이 분야에서 출원 및 등록된 특허의 개수는 비약적으로 증가하였다(**그림 1**). 미국, 일본, 영국 및 유럽을 포함하여 2,000개 이상의 특허가 출원 혹은 등록되었고 최근에는 화학으로부터 소재분야 특히 고분자부분으로 확장되는 경향을 확인할 수 있다. 다음의 그림에서 볼 수 있듯이 현재 바이오와 의약분야를 제외하고 이 분야에서 특허를 출원하고 있는 회사를 살펴보면, 실험실 장비개발 회사 뿐 아니라 일반적인 화학소재회사들도 많은 연구를 진행하고 있음을 파악할 수 있다.

앞서 언급하였듯이 고효율 합성 분야는 소재분야 특히, 고분자소재에 적용할 때 많은 장점을 가진다. 이미 몇 몇 장비회사에서 평행합성 및 조합합성이 가능한 반응기들이 개발되어 있으며 이러한 장비들은 다중 샘플 시스템에서 교반, 가압, 가열, 환류 등이 가능한 것으로 알려져 있다. 또한 반응이 끝난 후 분리정제 과정도 자동화 시스템을 이용하여 각각 다중샘플의 농축, 필터, 건조 등도 고효율로 수행할 수 있는 장비가 개발되어 있다. 이러한 시스템을 폴리올레핀 중합에 이용한다면 다음과 같은 과정으로 응용 가능하다. 예를 들어, Symyx와 Dow의 폴리올레핀 중합용 새로운 촉매 개발 프로그램을 살펴보면, 우선 메탈 리간드의 조합에 의하여 다양한 종류의 촉매들을 제조한 후 첫 번째 스크리닝을 위하여 384개 마이크로 스케일의 중합을 실행한다. 이를 통하여 효과가 있는 96개의 추적 샘플들을 만들어 내고 조금 더 큰 스케일(~15 mL)로 2차 스크리닝을 위한 중합을 실시한다. 이 과정을 통하여 최종적으로 2개의 촉매가 선택되고 이를 3.8L로 스케일업하는 3차 스크리닝 작업-이것은 전통적인 배치 반응기를 통한 작업이다-을 통하여 LLDPE를 제조하는 상용단계의 촉매를 개발한 바 있다. 라디칼 중합에서는 위에서 언급한 분야 뿐 아니라 에멀젼 중합, 리빙 라디칼 중합 등 새로운 소재들을 개발하는데 있어 매우 효율적으로 적용되고 있다. 축합 중합 분야에서도 diphenol과 diacid와의 반응에 의한 폴리에스터, 새로운 합성장치를 이용하여 경화온도를 변수로

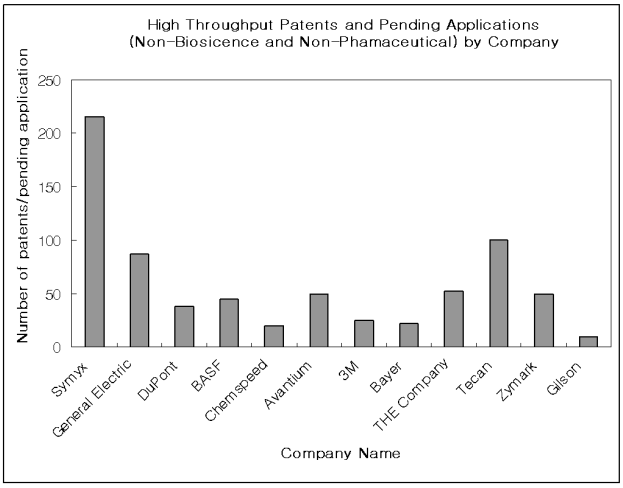

그림 1. 고효율 합성 및 분석과 관련된 특허분석(~2004).[1]

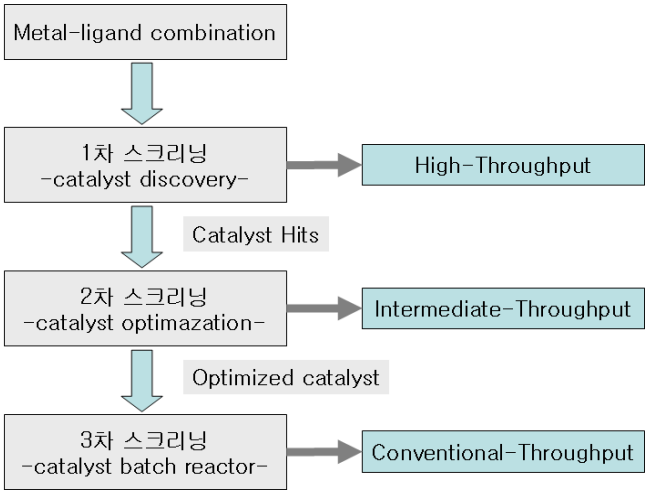

그림 2. 새로운 폴리올레핀 중합용 촉매 개발을 위한 작업 흐름.[2]

적용한 SPUU(segmented poly(ureathane urea))등에서 가시적인 결과를 확인할 수 있다. 특히 GE에서는 다양한 등급의 폴리카보네이트의 용융중합에 관한 연구로서 자동화된 고효율 합성 장비를 활용함으로써 많은 변수들의 최적화를 단기간에 완료할 수 있음을 보인 바 있다(**그림 2**).

고효율 스크리닝 분야도 새롭게 제조된 많은 샘플 중에서 요구 물성을 충족하는 것을 선별해 낸다는 점에서 매우 중요하다. 그렇지만 소재의 특성상 요구 물성이 다양하기 때문에 각각의 요구물성에 적합한 고효율 분석방법을 제시하고 실현하는 것이 현재 이 분야의 주된 관심이다. 예를 들어 GE에는 대량으로 제조한 샘플을 3차원 어레이를 구성하여 각각의 좌표에 위치한 샘플을 개별적으로 분석하는 방법을 고안하였다. 이 방법을 통하면 대량 제조된 샘플의 물성 라이브러리를 구성할 수 있다. 마찬가지로 유사한 방법을 적용하여 DuPont에서는 촉매반응을 위한 이종원자 리간드에 관한 라이브러리를 제작하였고 BASF 에서도 양쪽 이온성 화합물(zwitterionic compound) 및 표면 특성 변화를 통한 친수성, 친유성 평가 라이브러리를 구축한 바 있다. 또한 3M에서도 잉크젯 기법 등을 이용하여 화학소재의 물성 라이브러리를 구축하는 연구를 진행하고 있다. 이러한 라이브러리를 구축할 수 있는 시스템이 완료되면 본격적으로 이들을 분석하는 방법이 요구된다. 현재는 많은 방법들이 제안되었는데 고효율 Mass spectroscopy를 통하여 라이브러리화 된 샘플의 분자량을 직접 측정하거나 혹은 다중 샘플의 TLC(thin layer chromatograpy)를 측정하여 반응의 진행 정도 및 순도를 확인하는 장비도 개발되어 있다. 분자량도 좀 더 속도가 개량된 SEC/HPLC를 사용하는 방법이 고안되어 있고, 최근에 BASF에서는 FFF(field flow fractionation)를 이용하여 콜로이드 물질을 분자량별로 고효율로 분리 분석하는 방법을 제시하였다. 최근 GE에서는 다중 합성된 고분자 라이브러리의 visco-elastic 특성을 평가하는 시스템을 개발하였다. 이 시스템에서는 샘플 각각에서 온도에 의존한 elongation 특성을 평가할 수 있다. 이외에도 광학 분광법, X선 회절법 등 많은 샘플을 동시에 분석하려는 분석법들이 개발되고 있다.

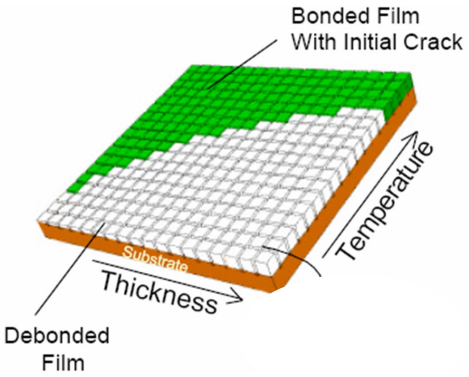

그림 3. 3차원 어레이 구성방법의 예.

위와 같은 분석은 일반적으로 **그림 3**에서 보듯이 기판에 대하여 조성, 온도 및 두께 등으로 경사(gradient)특성의 구조를 만들고 이를 분석한다. 예를 들어 미국의 NIST의 combinatorial group에서는 고분자 A와 B 블렌드의 조성을 조절하고 이들의 두께를 조절하여 코팅하여 2차원적으로 표면 에너지와 annealing 온도와의 라이브러리를 구축하였다. 이러한 경사구조의 라이브러리는 또한 acrylated aliphatic urethane oligomer에도 적용가능하며 분석 장비로서 실시간 fluorophore 프로브를 사용하여 각각 well의 서로 다른 온도에서의 경화거동

(curing kinetics)를 조사한 바 있다. GE에서는 광섬유 프로브를 사용하여 다중으로 구성된 well의 윗부분에 광섬유를 위치시키고 아래 부분에서 산란된 빛의 광량을 측정하고 이를 일반적으로 광학필름의 투명도를 측정하는데 사용되는 헤이즈 미터와 관계지음으로써 48개 조성으로 구성된 소재의 광학적 특성을 평가할 수 있음을 보였다. 또한 이러한 방법을 이용하면 개발된 소재의 내마모성, 더 나아가서는 내열성, 난연성 등도 매우 효율적으로 측정할 수 있다.

앞에서 살펴본 바와 같이 컴퓨터, 정밀제어공학 및 분석기기의 발전은 화학소재개발에 있어 새로운 패러다임을 요구하고 있다. 선진 고분자 대기업들은 이미 수년전부터 고효율 합성 및 스크리닝에 관한 중요성을 인식하고 빠른 시간에 적합한 화학소재를 개발하는데 연구 역량을 집중하고 있다. 특히 디스플레이, 반도체, 자동차 등 첨단 고분자 소재의 수요는 많지만 화학소재와 관련해서는 부족한 인력구조를 가지고 있는 우리나라의 경우에는 소수의 정예인력으로 단기간에 많은 소재를 합성하고 이를 효율적으로 분석하여 라이브러리화 하는 전략적인 방법이 필요한 때라고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Y. L. Dar, *Macromol. Rapid Commun.,* **25**, 34 (2004).
2. M. A. R. Meier, R. Hoogenboom, and U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.,* **25**, 21 (2004).

<한국화학연구원 김용석, e-mail: yongskim@krict.re.kr>