

유동화학 기반 in-line 실시간 분석기술

Real-time In-line Analysis Techniques Based on Flow Chemistry

박채연 · 정아람 · 황예진 | Chaeyeon Park · Aram Jeong · Ye-Jin Hwang

Department of Chemical Engineering, Inha University,
100 Inha-ro, Michuhol-gu, Incheon 22212, Korea
E-mail: yjhwang@inha.ac.kr

1. 서론

유동화학(flow chemistry)은 반응물이 연속적으로 반응기를 통과하며 화학 반응이 일어나는 방식의 합성 기술로, 전통적인 배치(batch) 방식과 구별되는 합성 패러다임이다. 일반적으로 마이크로채널, 튜브 혹은 모듈형 반응기 내부에서 반응이 진행되며, 반응 조건(온도, 시간, 농도, 유량 등)을 정밀하게 제어할 수 있다는 점에서 높은 반응의 선택성, 재현성과 효율을 자랑한다. 이러한 특징으로 인해 유동화학은 의약합성, 고분자 화학, 천연물 합성, 기능성 소재 제조, 나노입자 합성 등 다양한 분야에서 폭넓게 응용되고 있다.¹⁻³

유동합성 시스템에서는 반응 혼합물이 좁은 채널을 따라 이동하기 때문에 표면적 대 부피비가 크게 증가하여 열 및 물질전달 효율이 높아진다. 이로 인해 반응 속도와 효율이 향상되며, 반응기 내부의 온도 및 농도 구배가 최소화되어 반응 조건이 균일하게 유지되어 반응의 선택성과 재현성이 높다. 이러한 특성으로 인해 유동합성은 반응 조건을 신속하고 정밀하게 조절해야 하는 다단계 연속 반응이나 자동화된 최적화 공정에 특히 유리하다. 나아가, 유동화학의 이러한 우수한 제어성과 확장성은 실험실 수준의 반응을 산업 규모로 손쉽게 스케일업할 수 있게 해주며, 최근에는 제조업 기반의 합성 화학 분야에서도 활발히 활용되고 있다.⁴

그러나 유동화학의 핵심 장점인 연속성 및 고속성은 새로운 도전 과제를 동반한다. 반응이 빠르게 진행되고 생성물이 실시간으로 형성되기 때문에, 반응 경로, 전환율, 생성물의 구조 및 조성에 대한 정보를 즉각적으로 획득하고 분석할 수 있는 기술이 필수적이다. 특히 반응의 고도화 및 최적화를 위해서는 다양한 분석기술을 유동 시스템과 직접 연동하거나, 시간 지연이 최소화된 방식으로 데이터를 수집해야 한다.⁵

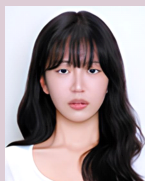
이에 따라 최근 유동화학에서는 기존의 분석기술을 반응 라인과 직접 연결함으로써 반응 정보를 실시간으로 제공할 수 있는 인라인(in-line) 및 온라인(on-line) 기술의 중요성이 부각되고 있다. 적외선(FT-IR) 분광법,

Author



박채연

2024
2025-현재
인하대학교 화학공학과 (학사)
인하대학교 화학공학과 (석사과정)



정아람

2025-현재
인하대학교 화학공학과 (학사과정)



황예진

2008
2012
2015
2017
2017-현재
인하대학교 화학공학과 (학사)
University of Washington (석사)
University of Washington (박사)
Massachusetts Institute of Technology (Post-Doc.)
인하대학교 화학공학과 부교수

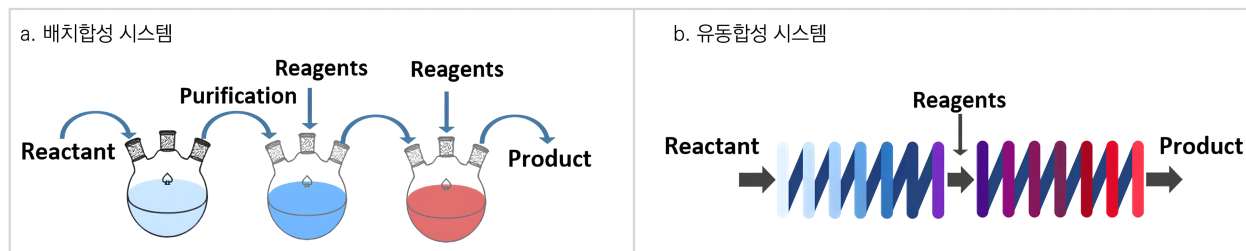


그림 1. 배치합성과 유동합성의 반응 진행 방식을 비교한 그림. 배치 시스템은 반응, 정제, 후속 반응이 단계적으로 수행되는 반면, 유동 시스템은 반응물이 연속적으로 흐르며 반응이 진행된다.

라만 분광법, 자외선-가시광선(UV-Vis) 분광법, 핵자기공명(NMR) 분광법, 질량분석(MS), 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 겔 투과 크로마토그래피(GPC) 등이 이러한 방식으로 유동화학 시스템에 적용되고 있으며, 각각 특정 분석 목적에 최적화되어 활용된다. 이와 같은 분석기술은 반응물 및 생성물의 구조 확인, 반응 속도 측정, 반응 경로 추적, 중간체 검출, 정성 및 정량 분석 등 다방면에서 유동화학의 정밀성과 효율을 극대화하는 데 기여하고 있다.⁶⁻⁹

본 총설에서는 유동화학 시스템에 사용되는 주요 분석 기술들의 원리와 특징, 장단점 및 대표적인 적용 사례를 종합적으로 고찰하고자 한다. 특히 인라인 방식에 초점을 맞추어 각 분석기술이 유동합성 시스템에서 어떻게 적용되고 있는지, 어떤 반응 또는 시스템에 적합한지에 대한 비교 분석을 통해, 향후 유동화학 기반 반응 최적화 및 고도화 연구의 방향을 제시하고자 한다.

2. 본론

2.1 유동 반응 분석기술의 발전 및 주요 분석기술

유동 반응 공정의 분석기술은 오프라인·앳라인 중심의 수동 분석에서 인라인·온라인 기반의 실시간 분석으로 발전해왔다. 이러한 변화는 공정의 동적 거동을 정밀하게 추적하고 즉각적인 피드백 제어를 가능하게 하였다. 본 절에서는 이러한 변화를 뒷받침하는 주요 분석 기법들의

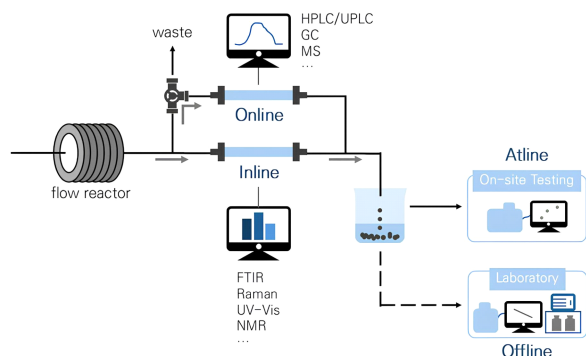


그림 2. 유동 반응 공정 내 시료가 인라인, 온라인, 앳라인, 오프라인 방식으로 각각 분석되는 절차와 그 차이점을 도식화한 그림.

원리와 인라인 분석 적용 사례를 중심으로 살펴본다.

2.1.1 유동 시스템 분석 패러다임의 변화

초기에는 반응기 외부에서 시료를 수동으로 채취하여 분석하는 오프라인(offline) 또는 앳라인(atline) 방식이 주로 활용되었다. 그러나 오프라인 방식은 채취한 시료를 별도의 실험실 환경에서 분석하기 때문에, 분석 지연과 시료 변질의 위험이 높고, 반복적 수작업으로 인해 인력 소모가 크다는 한계를 지닌다. 앳라인 방식은 반응기 근처의 분석 장비에서 즉시 분석을 수행하는 접근법으로, 분석 시간은 단축되지만 여전히 후처리 및 이송 과정이 필요하다는 점에서 실시간성이 부족하다. 특히 공정 조건이 연속적으로 변화하는 유동 시스템에서는 신속한 모니터링과 공정 제어를 어렵게 만들어, 효율적인 반응 최적화의 걸림돌로 작용한다.¹⁰ 이러한 한계를 극복하기 위한 대안으로 인라인(in-line) 또는 온라인(on-line) 분석기술이 주목받고 있다. 인라인 방식은 반응 스트림 내에서 실시간으로 측정이 이루어지는 비파괴적 분석 방식으로, 시료의 분리나 지연 없이 반응을 모니터링할 수 있다. 반면 온라인 방식은 반응 라인에서 일부 시료를 자동으로 채취하여 분석 장치로 전달 후 측정하는 방식이다. 이와 같은 기술의 도입은 반응 조건의 즉각적인 피드백 제어와 최적화를 가능하게 하여, 공정의 안정성과 생산 효율을 동시에 향상시킨다.^{7,11}

2.1.2 인라인 분석기술의 종류 및 원리

인라인 분석기술은 유동 반응의 동적 거동을 실시간으로 규명할 수 있다는 점에서 가장 주목받고 있다. 반응 스트림을 교란하지 않은 채 반응물, 중간체, 생성물의 농도 변화뿐 아니라 온도, 압력, pH 등 핵심 변수를 연속적으로 수집할 수 있어, 공정의 투명성과 제어성을 크게 향상시킨다. 인라인 분석에 사용되는 대표적인 기술들은 주로 분광학적 방법과 크로마토그래피 기법으로 구분할 수 있다.

먼저, 분광학적 방법은 빛과 물질의 상호작용을 통해 분자의 구조적, 정량적 정보를 확보한다. 푸리에 변환 적외선(FT-IR) 분광법은 분자가 적외선 영역의 빛을 흡수하여 발생하는 분자 진동의 변화를 측정하는 기법으로, 분자 내 특정 작용기의 존재를 관찰할 수 있다. 인라인 환경에서는 감쇠 전반사(ATR)

프로브를 반응기에 직접 삽입하여 실시간으로 데이터를 수집한다. 이 기술은 특정 작용기에 해당하는 피크의 생성과 소멸을 통해 반응의 진행 정도를 파악할 수 있어, 반응 속도론 연구 및 전환율 모니터링에 유용하다. 예를 들어 C=O, N-H, C-N의 피크 변화를 통해 에스테르화 반응, 축합 반응 등의 경로를 신속하게 파악할 수 있다. 다만, 혼합물이 복잡하거나 용매의 IR 흡수 대역이 강할 경우, 스펙트럼 해석이 어려워질 수 있다는 단점이 있다.^{12,13}

라만 분광법은 FT-IR과 상호보완적인 관계로, 빛의 비탄성 산란을 이용하여 분자의 진동 에너지를 측정하는 기술이다. 특히 수용액이나 알코올 환경에서 라만 신호가 약해 방해될 뻔 받으므로 해당 용매 반응의 모니터링에 탁월하다. 또한 IR 분광법으로는 특성화하기 어려운 약한 쌍극자 모멘트를 갖는 작용기(N=N, C=N, S-H, C=S 등)를 식별하는 데 적합하다. 광섬유 기반 라만 프로브를 사용하면 반응기의 유동 셀에 직접 삽입하여 비접촉식 측정이 가능하므로, 유동 시스템에 통합하기 용이하며 부식성 시료나 고온·고압 반응에도 적용될 수 있다는 장점이 있다. 반면 라만 산란 신호가 약해 고감도의 검출기를 필요로 하며, 형광 물질이 존재할 경우 강한 배경 신호가 문제될 수 있다는 단점 역시 존재한다.⁷

자외선-가시광선(UV-Vis) 분광법은 발색단을 가진 물질이 특정 파장의 빛을 흡수하는 원리를 이용해 농도를 정량한다. 반응물의 소모나 생성물의 생성에 따른 흡광도 변화를 추적하여 반응 속도론을 분석하는 데 유용하며 저농도도 정확하게 검출하지만, 발색단이 없는 화합물에는 적용이 제한된다.¹⁴

핵자기 공명(NMR) 분광법은 원자핵의 자기 모멘트를 이용해

분자의 상세한 구조 정보를 제공한다. 인라인 NMR은 반응 스트림을 자기장 내로 직접 통과시켜 스펙트럼을 실시간으로 측정하는 방식으로 구현된다. 최근 소형 벤치탑 NMR 장비의 개발로 플로우 시스템과 직접 통합이 가능해졌으며, 이를 통해 중간체 구조 규명, 전환율 계산, 생성물 정량이 동시에 수행된다. 단, ¹H, ¹⁹F NMR 이외의 고차원, 고자기장 기기는 장비 가격 및 유지비의 제약이 따른다. 이 기술들은 비파괴적이며 빠른 응답 속도를 가진다는 공통된 장점이 있다.^{7,10}

한편, 크로마토그래피 기술은 반응 혼합물을 내부 충전제와의 상호작용에 따라 물리적으로 분리한 후 각 성분을 정량 분석하는 방법이다. 분광학적 방법과 달리, 실시간성보다는 정확한 성분 분석 및 품질 검증에 강점을 갖는다. 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 액체 이동상과 컬럼을 통해 혼합물 내 성분을 분리하는 기술이다. 이와 유사한 기체 크로마토그래피(GC)는 기체 이동상을 이용하며 휘발성 또는 반휘발성 물질이 포함된 반응의 분석에 활용된다. 마지막으로, 겔 투과 크로마토그래피(GPC)는 고분자 사슬의 크기에 따라 다공성 컬럼에서 분자량을 분리·분석하는 기법이다. 고분자의 분자량과 분포가 기계적·열적 성질 등 물성에 직접적인 영향을 미치기 때문에 고분자 특성화에 필수적으로 활용된다. 이 기술들은 분리 및 분석 소요시간이 길기 때문에 완전한 인라인 방식 보다는 반응 스트림 일부를 샘플링하여 분석하는 방식으로 주로 활용되어 왔다.¹⁰ 그러나 최근에는 연속적 분리 장치와 자동화 밸브 제어를 통합함으로써 반응 흐름을 중단하지 않고 실시간으로 분리 및 정제를 수행할 수 있는 인라인 크로마토그래피의 구현이 가능해졌다. 특히 다중 컬럼을 교대로 운용하여 반응-정제-분석 과정이 하나의 공정 내에서 연속적으로 이루어질 수 있게 되었으며, 기존의 시간적 병목을 해소하였다.^{15,16}

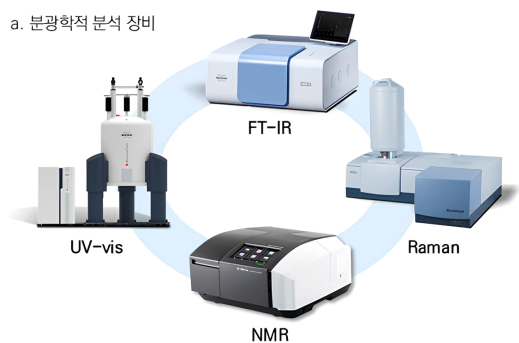
추가적으로, 분광학적 방법과 크로마토그래피 기법에 모두 속하지 않는 질량 분석법(MS)은 시료를 이온화하여 분자량에 따라 성분을 분리·검출하는 기술이다. 기체 상태의 이온만을 분석할 수 있어 인라인 방식에는 적용이 어렵기 때문에 주로 반응 흐름 일부를 분기해 자동 전처리 후 분석하는 온라인 방식으로 활용된다.^{17,18}

2.2 연속 흐름 화학과 인라인 분석의 통합

연속 흐름 화학과 인라인 분석기술의 통합은 단순한 기술적 결합을 넘어, 화학 공정 전반에 혁신적인 변화를 가져오고 있다. 연속적으로 수집되는 데이터는 반응 모니터링뿐만 아니라 화학 공정의 최적화, 스케일업, 안전성 확보, 그리고 자율 반응 시스템 구축에 결정적인 역할을 한다.

2.2.1 신속한 반응 최적화 및 공정 개발

인라인 분석을 통해 연구자들은 반응 조건(온도, 압력,



a. 분광학적 분석 장비



b. 크로마토그래피 기법 장비

그림 3. 시료 분석에 활용되는 대표적인 분광학적 및 크로마토그래피 장비들의 예시.²⁴⁻²⁷

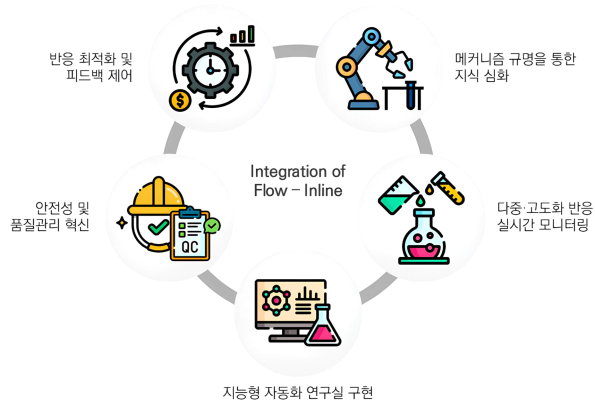


그림 4. 유동 시스템과 인라인 분석기술 통합 시의 주요 장점을 정리한 도식.

체류 시간, 시약 농도 등)의 미세한 변화가 반응 결과에 미치는 영향을 즉각적으로 확인하여 피드백할 수 있다. 기존 배치 공정에서는 동일한 최적화 과정을 위해 다수의 반복 실험과 오프라인 분석이 필요했지만, 인라인 분석이 결합된 플로우 시스템에서는 단일 연속 실험만으로 조건 탐색이 가능하다. 예를 들어, FT-IR 센서를 통합한 플로우 반응기 시스템을 통해 중간체 농도 변화를 연속적으로 추적함으로써 최적의 반응 조건을 단시간 내에 도출할 수 있다.¹⁹

2.2.2 향상된 공정 안전성 및 품질 관리

유동화학은 배치 공정에 비해 반응기의 비표면적이 크기 때문에 열 및 질량 전달 효율이 우수하다. 이와 같은 특성은 고온·고압 조건의 위험을 완화하는 데 유리하나, 반응열이 급격히 발생하는 반응의 경우 여전히 국소적 과열 또는 압력 상승에 따른 폭발 위험이 존재한다. 인라인 분석은 이러한 위험을 사전에 감지하고 예방함으로써 공정 안전성 확보에 핵심적인 역할을 한다. 반응 발열량, 유해 중간체의 농도, 압력 변화 등을 실시간으로 모니터링하여 공정 이상 발생 시 즉각적으로 반응을 중단하거나 조건을 변경하도록 시스템을 자동 제어할 수 있다. 이러한 정밀 제어는 반응의 재현성을 높여 일관된 고품질의 제품을 생산하는 데 기여하며, 제약 산업과 같이 엄격한 품질 규제가 요구되는 분야에서 필수적이다.²⁰

2.2.3 심화된 반응 메커니즘 연구

인라인 분석의 또 다른 장점은 반응 중 일시적으로 존재하는 불안정한 중간체를 실시간으로 포착할 수 있는 독보적인 기회를 제공한다는 점이다. 기존 배치 공정에서는 시료 채취 및 분석 과정에서 중간체가 소멸 또는 분해되어 정확한 관찰이 어려웠지만, 인라인 분석에서는 반응기 내부를 그대로 측정하므로 이와 같은 한계를 극복할 수 있다. 예를 들어 인라인 NIR 분석을 통해 중간체 농도와 반응 속도 변화를

파악하고, 전환율, 용매 효과 등 반응 메커니즘 상의 주요 요인을 규명함으로써 해석의 깊이를 확장할 수 있다.^{21,22}

2.2.4 다중 분석 시스템을 통한 다단계 반응 모니터링 고도화

연속 흐름 플랫폼에서 한 가지 분석법만으로는 다양한 성분과 반응 경로가 공존하는 복잡한 반응의 모니터링이 어렵기 때문에, 최근에는 FT-IR, NMR, 라만, HPLC, MS 등 다양한 분석기술이 병합된 다중 인라인/온라인 분석 시스템이 적극적으로 개발되고 있다. 그 예로, 인라인 FT-IR/온라인 UHPLC를 연계한 분석 시스템에서 FT-IR은 생성물의 구조적 변화를 통해 농도와 양을 정량화할 수 있도록 하는 반면, UHPLC는 반응 진행 상황을 개략적으로 평가할 수 있도록 지원한다. 이처럼 여러 분석법의 병용은 다차원적 데이터를 통합적으로 제공함으로써 기존에는 다루기 어려웠던 고도화된 반응의 최적화까지 실현 가능하게 한다.⁸

2.2.5 자율 반응 시스템 및 자동화 연구실 구현

인라인 분석기술은 최근 주목받고 있는 인공지능(AI), 로봇 기술과 결합하여 ‘자동화 연구실(Automated Laboratory)’ 또는 ‘자율 반응 시스템(Autonomous Reaction System)’의 핵심 요소로 기능한다. 이러한 시스템에서는 인라인 분석 센서를 통해 실시간으로 수집된 데이터를 AI 알고리즘이 분석하고, 그 결과를 기반으로 반응 온도, 압력, 유속 등 조건을 자동 조정한다. 특히 강화학습(Reinforcement Learning), Bayesian optimization 등의 머신러닝을 활용하면 소수의 실험으로도 효율적인 조건 탐색이 가능해진다. AI는 각 실험 결과로부터 학습을 반복하며 예측 정확도를 높여가고, 최종적으로는 인간의 개입 없이 스스로 실험 조건을 최적화하는 자기 학습(self-learning) 시스템을 형성한다. 이후 로봇 시스템이 AI의 지시에 따라 시약을 주입하고 반응을 수행함으로써 완전히 자동화된 공정이 가능하다. 결과적으로 인라인 분석기술은 AI와 로봇을 연결하는 핵심적인 중간 매개체로 작용하며, 반응 제어의 자동화 및 자율 실험 환경 구현에 필수적인 역할을 한다.^{7,23}

3. 결론

연속 흐름 화학과 인라인 분석기술의 통합은 화학 공정의 효율성, 안전성, 그리고 혁신성을 획기적으로 향상시키는 강력한 시너지 효과를 창출한다. 분광학적 방법과 크로마토그래피 기술을 포함한 다양한 인라인 분석기술들은 비침습적인 실시간 데이터 수집을 통해 즉각적 피드백을 가능하게 함으로써 재현성과 신뢰성을 극대화하며, 공정 최적화, 품질 관리, 안전성 확보를 동시에 실현하는 핵심 기반으로 작용한다. 더 나아가, AI 및 로봇 기술과의 결합은 자율 최적화와 고처리량

스크리닝이 가능한 지능형 자율 반응 시스템을 구현함으로써 화학 연구와 산업 공정의 혁신적 변화로 이끌고 있다. 더불어, 에너지 소비와 원료 사용을 최소화하여 친환경적이고 지속 가능한 생산 공정 측면에서도 높은 가치를 지닌다. 결과적으로 인라인 분석은 유동화학의 기술적 완성도를 높여 다양한 산업 분야에서 성공적으로 활용될 수 있도록 하는 필수적인 요소로 자리매김하고 있으며, 향후 고감도 다중센서 기술로의 발전과 함께 지속가능하고 지능화된 미래 화학 공정의 고도화를 이끄는 중심적 역할을 하게 될 것이다.

참고문헌

1. M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, and P. H. Seeberger, *Chem. Rev.*, **117**, 11796 (2017).
2. D. T. McQuade and P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.*, **78**, 6384 (2013).
3. J. Wegner, S. Ceylan, and A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.*, **354**, 17 (2012).
4. V. Hessel, D. Kralisch, N. Kockmann, T. Noël, and Q. Wang, *ChemSusChem*, **6**, 746 (2013).
5. Y. Zhang and W.-K. Su, *Pharm. Fronts*, **05**, e209 (2023).
6. N. Zaquen, M. Rubens, N. Corrigan, J. Xu, P. B. Zetterlund, C. Boyer, and T. Junkers, *Prog. Polym. Sci.*, **107**, 101256 (2020).
7. S. T. Knox and N. J. Warren, *React. Chem. Eng.*, **5**, 405 (2020).
8. M. Rodriguez-Zubiri and F.-X. Felpin, *Org. Proc. Res. Develop.*, **26**, 1766 (2022).
9. M. R. C. Ahmad, M. Usta, G. Pathikonda, I. Khan, P. Gillis, S. Dhodapkar, P. Jain, D. Ranjan, and C. K. Aidun, *Chem. Eng. Sci.*, **268**, 118375 (2023).
10. S. B. H. Patterson, R. Wong, G. Barker, and F. Vilela, *J. Flow Chem.*, **13**, 103 (2023).
11. A. M. Kearney, S. G. Collins, and A. R. Maguire, *React. Chem. Eng.*, **9**, 990 (2024).
12. V. Fath, S. Szmales, P. Lau, N. Kockmann, and T. Röder, *Org. Proc. Res. Develop.*, **23**, 2020 (2019).
13. M. Rueping, T. Bootwicha, and E. Sugiono, *Beilstein J. Org. Chem.*, **8**, 300 (2012).
14. F. Lauterbach and V. Abetz, *Macromol. Rapid Commun.*, **41**, 2000029 (2020).
15. C. G. Thomson, C. Banks, M. Allen, G. Barker, C. R. Coxon, A.-L. Lee, and F. Vilela, *J. Org. Chem.*, **86**, 14079 (2021).
16. J. García-Lacuna and M. Baumann, *Beilstein J. Org. Chem.*, **18**, 1720 (2022).
17. M. Van De Walle, C. Petit, J. P. Blinco, and C. Barner-Kowollik, *Polym. Chem.*, **11**, 6435 (2020).
18. J. J. Haven and T. Junkers, *Polymers*, **10**, 1228 (2018).
19. P. Sagmeister, R. Lebl, I. Castillo, J. Rehr, J. Krusz, M. Sipek, M. Horn, S. Sacher, D. Cantillo, J. D. Williams, and C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60**, 8139 (2021).
20. M. Hosoya, S. Nishijima, and N. Kurose, *Org. Proc. Res. Develop.*, **24**, 1095 (2020).
21. Q. Liu, C. Wu, H. Liu, M. Wang, C. Zhao, and F. Zhang, *ACS Omega*, **9**, 20214 (2024).
22. J. Mätzig, M. Drache, and S. Beuermann, *Polymers*, **13**, 2021 (2021).
23. G. Tom, S. P. Schmid, S. G. Baird, Y. Cao, K. Darvish, H. Hao, S. Lo, S. Pablo-García, E. M. Rajaonson, M. Skreta, N. Yoshikawa, S. Corapi, G. D. Akkoc, F. Striebt-kalthoff, M. Seifrid, and A. Aspuru Guzik, *Chem. Rev.*, **124**, 9633 (2024).
24. <https://www.bruker.com/ko/products-and-solutions.html>.
25. <https://www.shimadzu.co.kr/products/uv-vis/uv-vis-nir-spectroscopy/uv-1900i-plus/index.html>.
26. <https://lifesciences.danaher.com/us/en/products/high-performance-liquid-chromatography-systems.html>.
27. <https://polymerchar.com/products/quality-control-instruments/gpc-qc>.