

L'approche combinatoire en catalyse hétérogène : quelles stratégies et perspectives pour la recherche publique ?

Claude Mirodatos* directeur de recherche CNRS

Summary : *Combinatorial approaches in heterogeneous catalysis : strategy and perspectives for academic research*

Applying combinatorial chemistry to heterogeneous catalysis is analysed in term of present strategies and perspectives on the industrial and academic level. Potential methodologies for academic research laboratories are proposed with emphasis on both theoretical and practical specificity for that rapidly developing process.

Mots clés : *Catalyse hétérogène, chimie combinatoire.*

Key-words : *Heterogeneous catalysis, combinatorial chemistry.*

La progression rapide du nombre d'articles et revues traitant de la chimie combinatoire appliquée à la catalyse hétérogène (figure 1) atteste d'un phénomène certain : l'intérêt de la communauté scientifique pour cette méthodologie nouvelle visant à la découverte de matériaux susceptibles de surpasser par leurs propriétés les meilleures formulations d'usage industriel. De la fascination, voire crédulité pour les uns, à un fort scepticisme, voire rejet catégorique pour les autres, la très large palette d'avis qui s'exprime aujourd'hui au sein des universités, instituts, centres de recherche publique ou industrielle relève pour large part de l'image très brouillée des stratégies en cours.

Il existe tout d'abord une grande confusion dans les champs traités ou envisagés par l'approche combinatoire. La synthèse de structures organiques nouvelles (CHONX) peut explorer un champ en apparence quasi illimité mais, en fait, borné par nos connaissances en chimie organique de base. En revanche, la synthèse de matériaux inorganiques nouveaux par combinaison des éléments utiles du tableau périodique

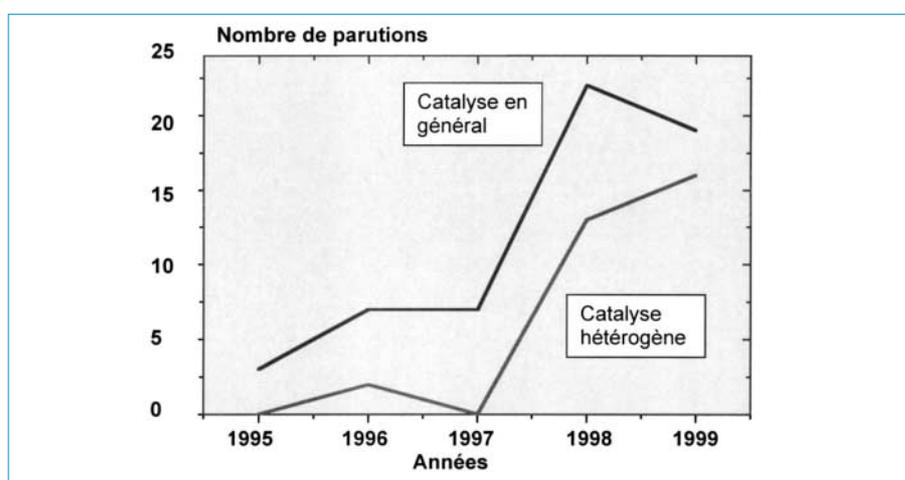


Figure 1 - Évolution du nombre d'articles consacrés à la chimie combinatoire appliquée à la catalyse en général et à la catalyse hétérogène en particulier.

(environ 75) ouvre à la créativité combinatoire un domaine plus vaste encore. Dans ce domaine, il convient de différencier la préparation de matériaux à propriétés physiques déterminées, comme par exemple la supraconductivité [1], de matériaux plus spécifiquement adaptés à la catalyse hétérogène, dont la finalité reste une réactivité chimique ciblée vis-à-vis de mélanges gazeux ou liquides donnés.

Un deuxième élément majeur de confusion découle de l'information opaque que produisent certaines sociétés nouvelles (Symyx, Aventium, HTE...) spécialisées dans la chimie combinatoire. Ces dernières annoncent

ainsi, sans données aujourd'hui vérifiables, des progrès considérables accomplis en quelques années (généralement amalgamés avec les avancées certaines obtenues dans le domaine de la chimie moléculaire pharmaceutique), tout en menant des politiques de protection industrielle agressives (cf. les débats en cours sur la validité des brevets américains Symyx dans l'espace européen).

Sur le front de la recherche publique, des prises de positions individuelles sous forme d'articles généralistes [2-3], l'organisation tout azimut de conférences et d'écoles spécialisées [4] témoignent d'une activité évidente mais

* Institut de Recherches sur la Catalyse, 2, avenue Albert Einstein, 69626 Villeurbanne Cedex. Tél. : 04.72.44.53.66. Fax : 04.72.44.53.99. E-mail : mirodato@catalyse.univ-lyon1.fr

fortement polymorphe dont il est mal aisé de cerner la réalité des efforts consentis et des objectifs retenus. La divulgation *a minima* d'informations sur des regroupements en réseaux/consortiums nationaux, transnationaux et internationaux (États-Unis, Europe, Japon) n'ajoute en rien à la clarté de l'ensemble.

Enfin, le dernier élément propre à engendrer la confusion relève de la quasi-absence de publications académiques détaillées sur la réalité de la recherche menée en laboratoire (développement et mise en œuvre d'outils de synthèse et d'évaluation rapide des performances, logiciels de gestion des données et de pilotage dans la préparation des générations de catalyseurs, application concrète à des réactions cibles en catalyse hétérogène). Ce dernier point permet simplement de constater que cette recherche est encore balbutiante, ne serait-ce que par l'ampleur des ouvertures possibles pour appliquer cette démarche.

Analyse de la démarche combinatoire en catalyse hétérogène

Sans prétendre à une quelconque analyse exhaustive du phénomène (aujourd'hui impossible du fait du médiocre niveau de communication évoqué précédemment), il est quelques éléments d'analyse qui peuvent permettre d'en cerner de plus près les contours et peut-être d'éviter tout excès de critique ou d'espoir irraisonné. Pour ce faire, nous limiterons cet article à l'analyse des questions que peut légitimement se poser un laboratoire de recherche publique en catalyse hétérogène « pour y aller ou pas », sur la base de notre propre expérience en la matière [5].

La démarche combinatoire peut, en première approximation, être envisagée selon deux méthodologies complémentaires :

- **l'investigation primaire** (primary screening) qui revendique la découverte de nouveaux matériaux *ab initio*, par l'exploration systématique de combinaisons aléatoires d'éléments constitutifs de matériaux multi-composants. Cette progression « empirique et pragmatique »

relève généralement de la recherche industrielle. Ainsi, la société Symyx [6] annonce-t-elle la redécouverte en quelques mois de la meilleure formulation pour la réaction de déshydrogénation oxydante de l'éthane en éthylène mise au point après plusieurs années de recherche [7] : un catalyseur à base de Mo, V, Nb, O. Cette investigation primaire aurait ensuite conduit à des nouveaux matériaux quadruplant le rendement en éthylène, c'est-à-dire susceptibles de directement concurrencer les procédés industriels de vapocraquage des naphas. Une telle démarche nécessite objectivement des moyens techniques considérables, avec des bancs robotisés de préparation des catalyseurs, couplés à des systèmes de contrôle des performances catalytiques susceptibles de tester des quantités astronomiques de formulations en des temps records (plus de 10 000 par mois). Notons que la préparation des solides dans ce cas s'apparente plus à la science des surfaces (dépôt de multicouches par vapodéposition physique ou chimique) qu'aux techniques chimiques conventionnelles (imprégnation, coprécipitation ou synthèse sol-gel).

- **l'investigation secondaire** (secondary screening) qui cible l'optimisation de formulations déjà existantes, sans toutefois exclure la découverte, en passant, de matériaux imprévus. La principale caractéristique de cette seconde démarche est d'associer *un potentiel de préparation/évaluation de matériaux à débit élevé* (au moins plusieurs dizaines de formulations par jour) et *dans des conditions aussi réalistes que possible* (type microréacteurs en parallèle) à *la démarche rationnelle et cognitive* qui oriente l'investigation sur des voies prédéterminées. La référence dans ce domaine de l'approche intelligente reste la science des surfaces qui explore les propriétés intrinsèques fondamentales de solides modèles (monocristaux, alliages homogènes et structurés) par des spectroscopies aptes à visualiser le processus catalytique à l'échelle moléculaire. De même, la microcinétique, par modélisation et couplage avec des techniques spectroscopiques *in situ*, analyse les étapes élémentaires de la réaction et notamment celles qui *déterminent* le déroulement global de l'acte catalytique.

Cette classification en investigation primaire et secondaire présente évidemment un caractère arbitraire, non nécessairement adapté à chaque type de catalyse. C'est cependant la seconde voie qui associe approche fondamentale et exploration programmée de domaines insuffisamment ou jamais étudiés qui nous semble correspondre au mieux aux possibilités techniques d'un laboratoire de recherche publique à vocation fondamentale (CNRS, université).

Quelles en sont les principales caractéristiques ?

Stratégies et technologies

La clé de l'approche combinatoire en catalyse hétérogène consiste à disposer d'un ensemble cohérent qui associe :

- une définition des objectifs chimiques à atteindre (par exemple un rendement en produit ciblé ou une sélectivité ou une résistance à l'empoisonnement par le coke, etc.) et des éléments chimiques de base constitutifs des catalyseurs envisagés (nature et nombre de composants élémentaires ou ensembles de base, mode de préparation et d'activation...). Cette définition initiale souligne d'emblée la nécessité d'une prédétermination implicite des domaines à explorer (fondée sur l'expérience et la littérature, ce qui n'exclut pas d'y intégrer des éléments marginaux jamais ou rarement envisagés) :

- un système de préparation des solides catalytiques de composition variable en vue de constituer des « bibliothèques » de catalyseurs ;

- un système d'évaluation rapide des performances ou propriétés ciblées des solides préparés en vue d'une sélection selon un ou des critères (ou fonctions d'objectifs) qui renvoient directement ou indirectement aux objectifs chimiques prédéterminés ;

- une gestion/programmation des données qui permette à partir de la sélection des catalyseurs d'une génération donnée de préparer la génération suivante ou d'évoluer vers une deuxième boucle de confirmation ou rejet des formulations sélectionnées après synthèse en plus grande quantité et test selon des conditions proches des conditions industrielles.

La figure 2 expose le principe de ces boucles d'optimisation adaptées aux spécificités de la catalyse hétérogène. Explicitons-en les étapes clé.

Préparation de « bibliothèques » de catalyseurs

Au plan technique

La préparation d'un grand nombre d'échantillons de composition différente impose à terme une automatisation complète. Il existe aujourd'hui une offre de robots de synthèse de catalyseurs susceptibles de préparer de manière précise et reproductible des bibliothèques d'échantillons (quelques mg par échantillon). Ces robots doivent idéalement posséder un système de prélèvement et d'injection automatisé x,y,z de liquides et de solides pour réaliser des collections d'échantillons (jusqu'à une centaine de compositions par série), avec des fonctions programmables d'agitation, filtration, chauffage, et manipulation des phases solides, éventuellement sous atmosphère contrôlée. Ces fonctions correspondent en fait aux différents actes effectués manuellement lors de la préparation de solides par méthodes conventionnelles (coprécipitation, coimpregnation, sol-gel). Un premier écueil sera de constater que les offres commerciales du moment ne présentent pas toutes ces fonctions simultanément et qu'une adaptation au niveau du laboratoire est requise. Un second écueil sera leur coût élevé lié à leur caractère prototypique. L'ouverture du marché et la mise en concurrence entre de nouvelles PME spécialisées, voire une commercialisation par les laboratoires publics eux-mêmes, devraient dans les années à venir rendre plus accessibles ces outils. Notons cependant que la plupart des laboratoires précurseurs en la matière ont débuté avec des micro-pipettes manuelles et des batteries des tubes à essai bon marché.

Au plan conceptuel

Il ne s'agit pas de préparer « n'importe quoi » dans cette démarche d'investigation secondaire, mais d'avoir pour cible des matériaux qui présentent une concentration maximisée de sites actifs et sélectifs. Illustrons

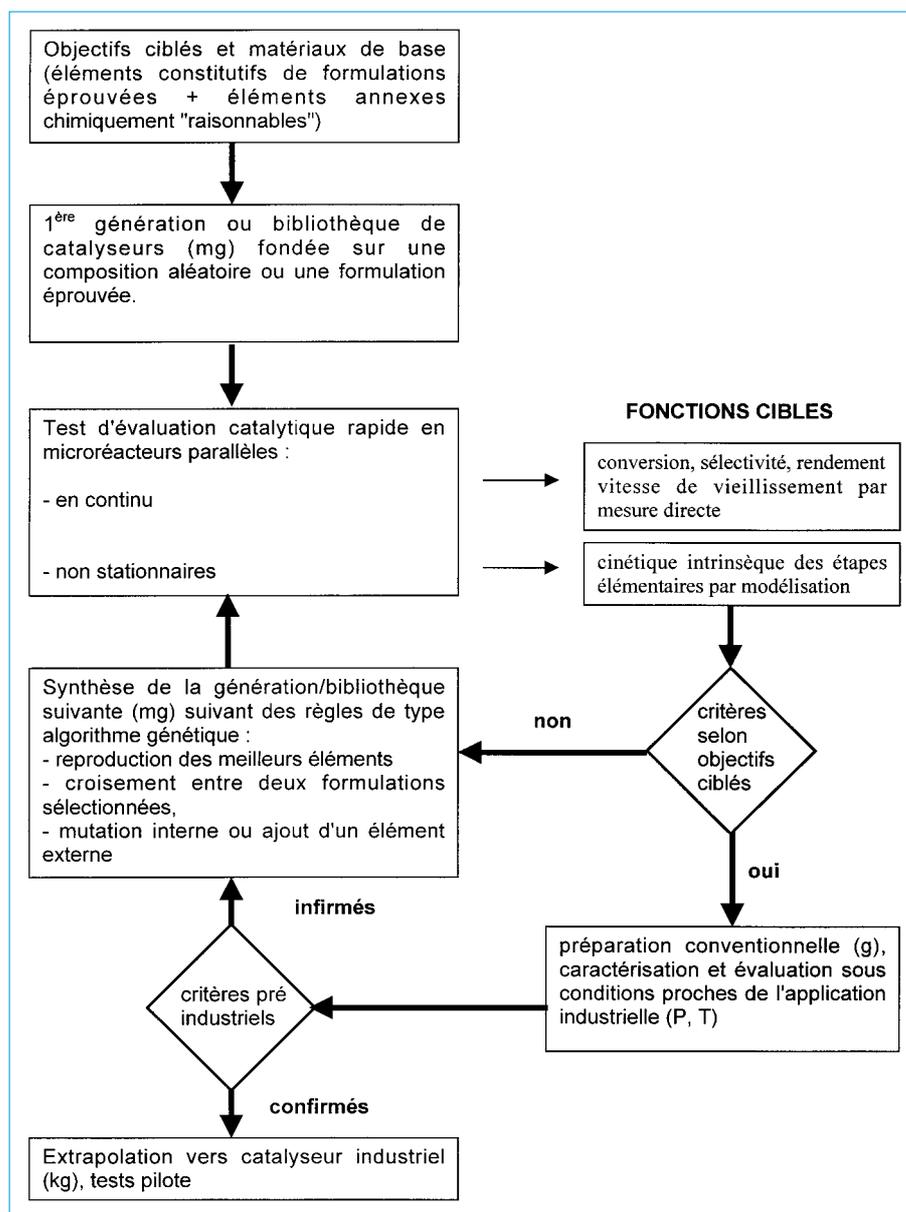


Figure 2 - Boucles d'optimisation de catalyseurs hétérogènes à l'échelle du laboratoire.

d'un exemple la complexité de cet objectif.

Dans le domaine très sensible des réactions de déshydrogénation oxydante (ODH) d'alcane légers (production d'alcènes dont la demande mondiale ne cesse d'augmenter), une idée de base largement développée dans la littérature associe la sélectivité catalytique à un type de structure bien définie. Ainsi la phase orthovanadate d'un catalyseur VMgO serait plus sélective que des phases pyro- ou ortho-, bien que des propositions contraires aient également été formulées [8]. La réalité d'une telle loi chimique limiterait sans conteste toute démarche combinatoire rationnelle, vu le nombre limité de structures cristallines existantes pour un

ensemble ternaire V-Mg-O. Cependant, de nombreuses évidences tendent à démontrer que c'est plutôt la structure superficielle des phases supportées (qui peut être totalement différente des structures de cœur) qui « règle » les performances ODH. Ainsi, en optimisant la teneur en vanadium, nous avons démontré que les meilleurs rendements en alcène C₃ ou C₄ correspondaient à de très faibles teneurs pour lesquelles il n'existe plus de structures définies mais seulement une forte concentration de tétraèdres distordus VO₄³⁻ (avec l'évolution rapide d'une structure amorphe dispersée vers une structure cristallisée de type spinelle selon les conditions réactionnelles [9-10]). De même, une étude fondamentale d'oxydes de type

Mo-V-Nb pour l'ODH de l'éthane a montré que les meilleures formulations (déduites d'une approche précombinatoire sur une dizaine de solides) sont multiphasiques avec un rôle important des phases amorphes aisément réductibles [11]. Un tel constat élargit considérablement les perspectives combinatoires en matière d'ODH puisqu'il ne s'agit plus de découvrir de nouvelles structures cristallines massives, mais de combiner des éléments en vue de créer des structures superficielles pseudo cristallines, denses en lacunes et oxygènes de réseau mobiles et sélectifs.

Comment constituer une bibliothèque de catalyseurs par combinaison d'éléments ?

Cette étape cruciale de la démarche combinatoire se réfère généralement aux règles de sélection et d'évolution que l'on observe dans la nature sous le terme générique d'algorithmes génétiques [12]. Une excellente adaptation de ces règles à la catalyse hétérogène, qui combine statistique aléatoire et organisation rationnelle, est proposée par Wolf *et al* [13].

Une première génération est tout d'abord réalisée par combinaison aléatoire d'éléments de base choisis pour leur fonctionnalité propre, jugée nécessaire pour un catalyseur performant. Ainsi, dans le cas de l'ODH, les éléments de base seront des oxydes primaires présentant des fonctions diverses d'acidité, de basicité, de fort potentiel redox ou d'aptitude à facilement dissocier l'oxygène, comme des oxydes de type, V_2O_5 , MoO_3 , Fe_2O_3 , GaO , MgO , La_2O_3 . Chaque combinaison/formulation est codée, en incluant la concentration de chaque élément et des données complémentaires sur le mode de préparation ou d'activation (figure 3).

Puis, après évaluation des performances de ces différentes combinaisons initiales (nous reviendrons sur le mode d'évaluation), les trois principaux opérateurs mathématiques qui permettent la création évolutive d'une nouvelle génération de solides sont appliqués :

- la sélection (tri des « bonnes » et « mauvaises » formulations par rapport à un critère ou une fonction d'objectif),

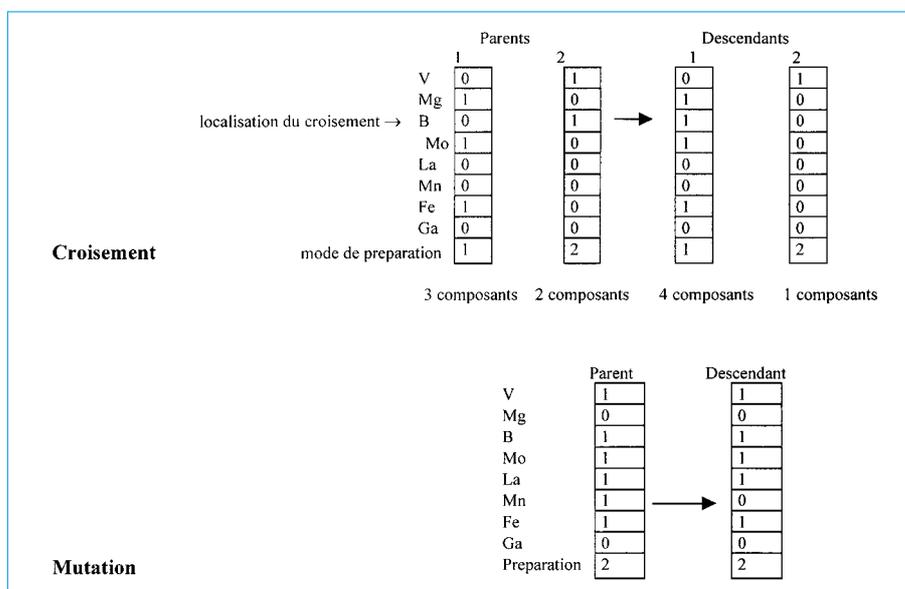


Figure 3 - Représentation de formulations en catalyse de déshydrogénation oxydante par codage binaire et schéma des deux opérateurs de croisement et de mutation qui permettent le passage d'une génération de catalyseurs à une autre (selon [13]).

- le croisement (échange d'éléments constitutifs entre deux formulations sélectionnées),

- la mutation (changement de concentration d'éléments constitutifs ou dans l'ordre d'addition pour précipitation séquentielle ; ajout d'un nouvel élément, par exemple en ODH, un nouvel oxyde sans fonctionnalité *a priori* importante pour la chimie considérée).

Ainsi, de génération en génération, une évolution rapide vers des formulations optimisées est théoriquement envisageable. Soulignons cependant **l'importance primordiale des choix initiaux du chimiste** dans la constitution des éléments de base qui servent à la combinaison des formulations complètes. Ces choix sont aussi dictés par la possibilité ou non de combiner physiquement et chimiquement ces éléments (le cas favorable de la combinaison d'oxydes en ODH ne l'est pas forcément pour la combinaison de différents métaux, préparés par réduction de sels précurseurs, CVD, plasma, etc.). On voit là toute la complexité de la démarche et surtout l'évidence que des démarches combinatoires pourront rapidement aboutir dans certains cas mais également rapidement faillir dans d'autres.

Évaluation et sélection des catalyseurs

De nombreux systèmes d'évaluation rapide des catalyseurs ont déjà été pro-

posés dans la littérature, reflet de l'avancement des techniques et du type d'information recherché. Ainsi, la thermographie infrarouge sur plaques d'échantillons [14-15] conduit à une évaluation de la seule activité thermique d'un solide. Le développement de réacteurs parallèles sous flux continu, couplés à des systèmes d'analyse rapide (comme la microchromatographie en phase gazeuse ou la spectrométrie de masse) donne accès aux données cinétiques globales d'une réactivité (conversion, sélectivité, vieillissement). Enfin, la cinétique non stationnaire [16-17] permet, grâce à la modélisation des signaux transitoires, un accès rapide aux paramètres cinétiques intrinsèques relatifs aux étapes élémentaires de la réaction (figure 2). D'autres modes d'évaluation, mettant en œuvre par exemple des mesures physico-chimiques *in situ* (comme la conductivité électrique), sont techniquement envisageables à l'échelle du laboratoire. Nous privilégierons *les modes d'évaluation les plus informatifs* car ils permettent des critères de sélection directement fondés sur des propriétés essentielles pour l'acte catalytique. Là encore, la connaissance fondamentale de la réaction envisagée et notamment de sa cinétique intrinsèque reste déterminante pour l'efficacité de la méthodologie [18].

Concrètement, la technique d'évaluation doit évidemment présenter un degré

d'automatisation compatible avec le débit de rotation souhaité dans la première boucle d'optimisation représentée dans la *figure 2*. La sélection se fera par analyse de convergence (type moindres carrés) entre les données recueillies par le test d'évaluation et les critères préétablis (fonction d'objectifs = rendement, vitesse de désactivation, chaleur d'adsorption d'un réactif ou de désorption d'un produit cible, coefficient de collage, vitesse de diffusion de l'oxygène de réseau, constante redox, etc.).

Notons que la commercialisation de ces techniques d'évaluation (microréacteurs en parallèle, DRX en balayage, thermographie infrarouge, etc.) reste encore extrêmement confidentielle par comparaison avec les techniques de préparation, mais devrait rapidement envahir les sites « .com » du marché mondial.

Extrapolation vers des matériaux adaptés aux exigences industrielles

Une critique majeure de l'approche combinatoire est que celle-ci ne conduirait qu'à des formulations pas ou peu reproductibles et non extrapolables à de réelles formulations industrielles (à noter que l'on retrouve là une antienne sur la préparation des seuls catalyseurs modèles dans les laboratoires universitaires). La mise en place d'une deuxième boucle d'optimisation (à rotation plus lente et sans processus automatisé), basée sur la préparation (quantité de l'ordre du g ou kg), la caractérisation et l'évaluation conventionnelle des meilleures sélections de la première boucle nous semble pouvoir répondre à cette interrogation (*cf. figure 2*).

Conclusions

Au-delà d'une certaine confusion en terme de concepts et stratégies, l'approche combinatoire nous apparaît comme une réelle opportunité à saisir dans cette phase initiale d'ouverture au vaste champ de la catalyse hétérogène, et ce notamment en matière de recherche publique. Les outils de base de cette recherche, tant techniques que théoriques, existent et des avancées sans doute très inégales selon les chimistes abordées peuvent être raisonnablement envisagées à court terme. Quant à la « rentabilité » attendue d'investissements humains ou matériels non négligeables, il convient de souligner que cette approche qui conjugue *découverte et compréhension* s'inscrit au cœur même des objectifs de notre métier. De ce fait, elle ne peut que renforcer la créativité de nos laboratoires.

Références et note

- [1] Xiang X.D., Sun X., Briceno G., Lou Y., Wang K.A., Chang H., Wallace-Freedman W.G., Chen S.W., Schultz P.G., *Science*, **1995**, 268, p. 1738-1740.
- [2] Schlögl R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, p. 2333.
- [3] Maier W.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, p. 1216.
- [4] Nato Advanced Study Institute : Combinatorial Catalysis and High Throughput Catalyst Design and Testing, Vilamora, Portugal, July 11-24, **1999**.
- [5] COMBI 2000 : Combinatorial Approaches for New Materials Discovery, San Diego, California, USA, January 23-25, **2000**
- [6] COMBI Europe, Combinatorial Approaches and High Throughput Screening for New Materials Discovery, Frankfurt am Main, Germany, June 28-July 1, 2000.
- [5] C. Mirodatos est coordinateur scientifique d'un consortium européen « COMBI-CAT », 2000-2003, comprenant les partenaires suivants : IRC-CNRS (France), Institute for Applied Chemistry, Berlin-Adlershof (ACA) (Germany), Instituto de Tecnologia Química (Spain), Institut Français du Pétrole (France), Energy Research Foundation and Environment (The Netherlands), DSM Research B.V. (The Netherlands), Engelhard De Meern B.V. (The Netherlands), ENITECNOLOGIE (Italy), Cambridge Discovery Chemistry (UK), AMTEC GmbH (Germany).
- [6] Cong P., Dehestani A., Doolen R., Giaquinta D.M., Guan S., Markov V., Poojary D., Self K., Turner H., Weinberg W., *Appl. Phys. Sci.*, **1999**, 96, p. 11077.
- [7] Thorsteinson E.M., Wilson T.P., Young F.G., Kasai P.H., *J. Catal.*, **1978**, 52, p. 116.
- [8] Cavani F., Trifiro F., *Catal. Today*, **1995**, 24, p. 307 ; Mamedov E.A., Cortès Corberan V., *Appl. Catal. A : General*, **1995**, 127, p. 1.
- [9] Pantazidis A., Mirodatos C., *Heterogeneous Hydrocarbon Oxidation*, Warren BK and Oyama ST Ed, ACS Symposium Series, Washington, **1996**, 638, p. 207-222.
- [10] Pantazidis A., Burrows A., Kiely C.J., Mirodatos C., *J. Catal.*, **1998**, 177, p. 325-334.
- [11] Ruth K., Kieffer R., Burch R., *J. Catal.*, **1998**, 175, p. 16 et 27.
- [12] Goldberg D.E., *Genetic Algorithms*, Addison-Wesley, **1989**.
- [13] Wolf D., Buyevskaya O.V., Baerns M., *Appl. Catal.*, à paraître.
- [14] Holzwarth A., Schmidt H.W., Maier W.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37(19), p. 2644.
- [15] Reetz M.T., Becker M.H., Kühling K.M., Holzwarth A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37(19), p. 2647.
- [16] Mirodatos C., *Catal. Today*, **1991**, 9, p. 83-95.
- [17] Schuurman Y., Décamp T., Jalibert J.C., Mirodatos C., « Reaction Kinetics and the Development of Catalytic Processes », G.F. Froment and K.C. Waugh, Eds, *Studies in Surface Science and Catalysis*, Elsevier, Amsterdam, **1999**, 122, p. 133-140.
- [18] Boudard M., *Catal. Lett.*, **2000**, 65, p. 3.