# Les microréacteurs monolithiques à flux améliorent la productivité en chimie fine

Francis Luck, Anne Galarneau, Alexander Sachse, Bernard Coq et François Fajula

**Résumé** Cet article traite de la préparation, des caractéristiques principales et des avantages des microréacteurs monolithiques macroporeux pour la synthèse de produits de chimie fine, par des procédés catalytiques en flux continu. L'accent est mis sur différents types de monolithes (polymères, polymère/verre, silice, zéolithes), présentant des macropores de diamètres compris entre 2 et 10 μm, un volume poreux important (1-2 mL·g<sup>-1</sup>), ainsi qu'une surface spécifique élevée (> 300 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>), qui peut être facilement fonctionnalisée par une série d'espèces actives. Par rapport aux réacteurs discontinus et aux lits à garnissage traditionnels, les réacteurs monolithiques facilitent la mise en œuvre des procédés et permettent une productivité élevée ainsi qu'une amélioration de la sélectivité.

Mots-clés Microréacteurs, monolithes, polymères, synthèse, catalyse, chimie fine.

Abstract Monolithic flow microreactors improve fine chemicals synthesis

This article reviews the preparation, main characteristics and advantages of macroporous monolithic microreactors for the synthesis of fine chemicals by continuous flow catalytic processes. It focuses on different types of monolith (polymers, polymer/glass, silica, zeolites) exhibiting macropores of typically 2 to 10 μm, a large pore volume (1-2 mL·g<sup>-1</sup>) and a high surface area (> 300 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>) that can be readily functionalized by a variety of active moieties. With respect to traditional batch and packed-bed reactors, monolithic reactors allow easier process implementation, higher productivity and improved selectivity.
Keywords

e besoin constant de développement de librairies de composés dans les laboratoires de recherche pharmaceutiques et agrochimiques [1] explique l'effort de recherche accru consacré aux nouvelles technologies permettant l'automatisation des procédés pour la synthèse de molécules organiques à haute valeur ajoutée.

Une pratique relativement nouvelle consiste à effectuer la chimie en réacteurs à flux continu, qui présentent des avantages clés par rapport aux réacteurs à fonctionnement discontinu dans lesquels la chimie est traditionnellement réalisée. Les gains obtenus dans les procédés continus découlent clairement de la simplification et de la mise en œuvre de procédures permettant une automatisation facile, une meilleure sûreté de fonctionnement, une capacité de production à long terme, une reproductibilité, ainsi qu'une baisse des coûts de production. Les réacteurs à lit garni sont utilisés depuis longtemps dans des processus sous flux. Les microréacteurs catalytiques usuels sont composés d'une colonne à lit garni, remplie de grains de catalyseurs présentant des diamètres dans la gamme 50-100 µm. L'utilisation de tels réacteurs est susceptible de présenter plusieurs inconvénients, comme la formation de zones stagnantes, de points chauds et d'une distribution étalée des temps de séjour, pouvant entraîner une faible efficacité et sélectivité du procédé, en raison d'une dynamique des fluides insuffisamment contrôlée [2]. Le développement d'espèces définies dans un corps géométrique est nécessaire pour surmonter ces problèmes.

Parmi les alternatives possibles, l'utilisation de monolithes macroporeux à flux continu représente une solution attrayante. Nous nous concentrerons ici sur les systèmes monolithiques, obtenus directement par synthèse sous forme de microréacteur, qui répondent à la demande actuelle d'automatisation. Quelques exemples permettant de comparer leurs performances à celles des réacteurs batch et en lit fixe seront présentés. Un monolithe est défini par l'IUPAC comme « *un objet avec une microstructure homogène qui ne présente pas de parties structurées à l'échelle de la microscopie optique* » [3].

Selon cette définition, nous allons décrire les familles de monolithes les plus prometteurs pour les applications en catalyse concernant la production en continu de composés pour la chimie fine, en particulier ceux dans lesquels le squelette est constitué d'un polymère hybride « polymère-verre » et de matrices inorganiques (silice, zéolithes) présentant des macropores de diamètres compris entre 2 à 10 µm.

D'autres types de monolithes présentant de très grands pores traversants (>  $50 \ \mu m$ : extrudés, mousses...), composés de céramiques, de carbone ou de feuilles métalliques, ne seront pas pris en considération, car leur usage en synthèse pour la chimie fine reste anecdotique. Dans le cas le plus favorable, les monolithes sont synthétisés dans un procédé en une seule étape, et disposent d'un grand volume de pores (1-2 mL·g<sup>-1</sup>) et d'une surface spécifique élevée (>  $300 \ m^2 \cdot g^{-1}$ ), qui exercent sur ces matériaux un faible gradient de pression dans les procédés sous flux, ainsi qu'une efficacité



Figure 1 - (a-b) Clichés de microscopie électronique SEM des polymères macro-/ mésoporeux de type Fréchet ; (c) sélection de fonctions pendantes.

catalytique remarquable due à l'importante surface active disponible [4].

# Monolithes à base de polymères

Les polymères réactifs sont à la base de plusieurs applications importantes dans les domaines de l'échange d'ions, de la catalyse, de l'adsorption et de la chromatographie [5]. Ces polymères sont d'excellents substrats pour des fonctions catalytiques car ils peuvent être facilement modifiés avec une large variété de fonctionnalités, permettant un domaine étendu d'applications potentielles.

Pour ce qui est des monolithes polymères utilisés en catalyse, deux articles de revues de Kirschning et coll. [1, 6] présentent les différentes méthodes de préparation et leurs applications potentielles. La première est basée sur le concept de « moulage » mis au point par le groupe de Fréchet [7], consistant en une séparation de phase contrôlée induite par la copolymérisation de différents monomères en présence d'un solvant, qui détermine la taille des macropores, directement à l'intérieur d'un moule de tube de verre. Les monolithes macroporeux polymères présentant de larges macropores traversants (0,7-2 µm) pour la convection et un réseau connecté de petits mésopores (10 nm) pour la diffusion ont été ainsi obtenus. Le monolithe polymère ainsi obtenu prend la forme du moule d'origine dans lequel la solution a été versée. Des monolithes avec différentes fonctions (acrylamide, styrène, méthacrylate de glycidyle, 4-(chlorométhyl)styrène, 2-vinyl-4,4-diméthyl azlactone (VMAL)...) ont été obtenus (figure 1).

Ces groupes pendants réactifs peuvent encore être transformés pour développer des fonctionnalités. Par exemple, le groupement VMAL a été utilisé pour l'ancrage de la trypsine pour les tests biocatalytiques. La présence de grands macropores favorise le transfert de masse et réduit la contre-pression en comparaison à un réacteur en lit fixe. Le réacteur monolithique a permis en outre une activité plus importante en opérant à une vitesse linéaire élevée (0,4 cm·s<sup>-1</sup>), qu'il n'était pas possible d'atteindre avec des réacteurs à lit garni en raison de l'augmentation drastique des contrepressions. Nikbin *et coll.* ont effectué plusieurs réactions de Heck (couplage croisé entre les halogénures d'aryle et d'alcènes) en mode d'écoulement continu sur un monolithe de polymère macroporeux du type Fréchet, dans lequel des nanoparticules Pd<sup>0</sup> ont été chargées. Ils ont obtenu des produits de Heck directement avec une pureté élevée et de bons rendements (> 80 %), et des temps de réaction plus courts que dans les réacteurs discontinus habituels. Bien que la chimie de flux utilisant des réacteurs polymères fonctionnalisés développés par le groupe de

Fréchet a amélioré dans de nombreux cas la production de produits de chimie fine par rapport aux méthodes de synthèse traditionnelles, les monolithes à base de polymères souffrent du gonflement de leur squelette, un phénomène qui pourrait limiter leur application en induisant une chute de pression le long du microcanal, ce qui conduit à des variations du temps de séjour.

Pour surmonter cette limitation, Kunz et Kirschning [8] ont mis au point une seconde approche, consistant en la synthèse de polymères à l'intérieur de la porosité d'un support en verre macroporeux présentant des pores entre 50 et 300  $\mu$ m (*figure 2*). Les monolithes polymères/verre présentent des macropores de 1-2  $\mu$ m et ont la même polyvalence pour la fonctionnalisation que les polymères conventionnels ; ils présentent cependant l'avantage de limiter le gonflement du squelette grâce à leur matrice macroporeuse rigide.

Un avantage principal de cette procédure est que le polymère peut être synthétisé directement dans un verre poreux inséré dans un tube en acier inoxydable. Un grand nombre de réactions ont été réalisées en utilisant des réacteurs monolithes polymère/verre, qui dans de nombreux cas vont bien plus loin que de simples réactions test, concernant par exemple la synthèse de produits naturels complexes comme les briques constitutives de stéroïdes énantiomériquement purs.

Des réactions de substitutions nucléophiles, des réactions redox, des résolutions cinétiques dynamiques ainsi que des oléfinations d'Horner-Emmons ont été conduites dans des procédés en flux continu. En incorporant des nanoparticules de Pd<sup>0</sup> dans une matrice polymère, des réactions de couplage croisé ont été effectuées, comme le couplage de Suzuki et la réaction de Heck.

D'importants produits de chimie fine aryle-aryle ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 99 %. La productivité de la réaction de l'hydrogénation du cinnamate d'éthyle a été comparée avec des réacteurs batch et flux continus, sous différentes conditions expérimentales.

Les procédés sous flux pour les réactions de transfert d'hydrogène se sont révélés de 2 à 80 fois plus productifs que les essais de traitement en batch, en fonction des



Figure 2 - a) Image d'un monolithe polymère/verre inséré dans un tube inox ; b) Image SEM d'un support structuré mixte polymère/verre ; c) Image SEM d'un composite polystyrène/verre ; d) représentation schématique du réseau polymère à l'intérieur des canaux du support verre.

paramètres de réaction. Ces monolithes polymère/verre ont récemment été utilisés pour la purification enzymatique, couplée à la biocatalyse pour la synthèse de la (*R*)-benzoïne pure, qui permet des rendements élevés d'enzymes purifiées et de transformations énantiosélectives. Des réactions de métathèse croisée ont été également effectuées, en utilisant le catalyseur de Grubbs III immobilisé par coordination. Des rendements très élevés ont été obtenus pour la métathèse de fermeture de cycle.

Les monolithes à base de polymères (polymères purs ou monolithes verre/polymère) constituent réellement une innovation importante, puisque pour la première fois un monolithe fonctionnalisé peut présenter des avantages clés lorsqu'il est utilisé comme un microréacteur catalytique. En outre, la préparation directe de la matrice polymère à l'intérieur de la cuve du réacteur simplifie la procédure de mise en œuvre. Cependant, malgré l'intérêt incontestable des monolithes à base de polymères, ces matériaux peuvent présenter certains inconvénients du point de vue du génie chimique : les tailles des macropores traversants sont limitées à une gamme étroite (1-2  $\mu$ m); les polymères peuvent présenter une stabilité thermique et chimique limitée ; ils sont sensibles aux contraintes mécaniques ; et leur volume et propriétés peuvent changer par un gonflement ou un rétrécissement.

# Monolithes de silice

Différents types de monolithes inorganiques sont connus, parmi lesquels les monolithes céramiques obtenus par extrusion, qui ont été largement développés pour le traitement des gaz d'échappement des automobiles. Toutefois, seuls deux types de matériaux monolithiques inorganiques ont été récemment reconnus pour être efficaces dans les opérations en flux continu pour la synthèse en chimie fine [9-10]. Ils concernent tous les deux des monolithes de silice macroporeux.

Une famille de monolithes de silice, développée par notre groupe, présente une porosité hiérarchisée bien définie, comprenant un réseau de canaux de macropores (avec une distribution étroite de tailles de pores) réglable entre 2 et 10  $\mu$ m, et des mésopores diffusives réglables dans une plage de 7 à 20 nm à l'intérieur des entretoises (*figure 3*). Ces monolithes ont d'abord été synthétisés par le groupe de Nakanishi en



Figure 3 - (a) Principe de la séparation de phase entre la silice et un polymère ; (b) images de monolithes macro-/mésoporeux de silice ; (c) tomographie de rayons X avec reconstruction de l'image ; (d) monolithe de silice recouvert de PTFE pour usage en réacteur en flux continu.

1992 pour des applications en chromatographie. Comparativement aux colonnes garnies, ils combinent un transfert de masse rapide, une faible chute de pression et une efficacité de séparation supérieure.

La synthèse de monolithes de silice implique, comme pour les monolithes polymères conçus par Fréchet, une séparation de phase induite par la polymérisation entre un alcoxysilane et un oxyde de polyéthylène (PEO) avec de l'eau comme solvant porogène. Pour un rapport PEO/Si donné (point **B** sur la *figure 3a*), une séparation de phase particulière a lieu, appelée décomposition spinodale, entre la phase riche en PEO et la phase riche en silice, qui donne naissance à un réseau bicontinu homogène de PEO/eau et de silice. Un traitement alcalin supplémentaire génère la mésoporosité dans les entretoises. Après calcination, les monolithes de silice macroporeux présentent des surfaces spécifiques élevées jusqu'à 600 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup>, un volume mésoporeux jusqu'à 1,2 mL·g<sup>-1</sup> et des volumes macroporeux jusqu'à 1 mL·g<sup>-1</sup>.

La tomographie RX met en évidence un réseau isotrope de macropores, qui permet d'obtenir un profil d'écoulement piston idéal pour la catalyse. Les monolithes de silice sont ensuite gainés dans un tube en PTFE thermorétractable, avec des connexions finales en verre (*figure 3*). Un avantage important de ces monolithes de silice hiérarchiques (dénommés MonoSil) par rapport aux monolithes polymères antérieurs est leur stabilité thermique et mécanique (limite d'élasticité 3 MPa, module de Young 0,5 GPA), combinée avec une perméabilité radiale uniforme et une surface spécifique élevée.

Ces monolithes peuvent être en outre facilement modifiés par un procédé de greffage avec différents organosilanes ou d'autres précurseurs inorganiques sous flux, puisque les silanols de surface sont susceptibles de réagir avec une grande variété de groupes fonctionnels actifs (par exemple acide, basique, ligands chélatants, d'autres alcoolates inorganiques, etc.). Ces MonoSil ont été fonctionnalisés avec des fonctions basiques et acides organiques, et étudiés respectivement dans la condensation de Knoevenagel et dans la transestérification de la triacétine. Les productivités (en moles de produit par gramme de catalyseur et par unité de temps) obtenues en utilisant le monolithe MonoSil dans les procédés en flux continu sont jusqu'à cinq fois plus élevées que pour son homologue en lit fixe, et jusqu'à dix-huit fois plus élevées que celles des réacteurs batch. Ces résul-

> tats mettent clairement en évidence les avantages de l'utilisation des monolithes de silice comme réacteurs continus par rapport aux outils habituels du chimiste de synthèse.

Ce monolithe de silice a également révélé des propriétés intéressantes après fonctionnalisation des sites aluminium acides de Lewis. En effet, une augmentation de la diastéréosélectivité a été mise en évidence pour la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et le crotonaldéhyde par rapport aux essais réalisés en batch sur des lots de poudre de silices mésoporeuses (type MCM-41), modifiées selon le même mode opératoire avec les espèces aluminium. La réaction conduite dans le monolithe de silice modifié par l'aluminium a montré une sélectivité *endo/exo* de 9, alors que l'essai en batch avec le MCM-41 modifié par l'aluminium a donné un rapport *endo/exo* de 1,06.

Une seconde famille de monolithes de silice macroporeux a été synthétisée tout d'abord par Imhof *et coll.* en 1997 en milieu acide à l'aide d'une



Figure 4 - Monolithes de silice macroporeuse obtenus par répliquage par microémulsion Si(HIPE) et images SEM correspondantes.

émulsion huile dans eau (par exemple le dodécane dans l'eau stabilisée par un tensioactif ammonium quaternaire) en tant que matrice, et a ensuite été développée pour des processus en flux continu par le groupe de Bakov. Les monolithes de silice poreuse (appelés Si(HIPE) pour silice « émulsion en phase interne élevée ») présentent des volumes macroporeux très élevés (env. 3 mL·g<sup>-1</sup>), avec des macropores polydispersés allant de 0,5 à 5 µm de diamètre (figure 4). Les Si(HIPE) sont essentiellement microporeux ; dans certains cas cependant, de petits mésopores jusqu'à 3 nm de diamètre ont été identifiés dans les très fines entretoises, développant un volume mésoporeux de 0,6 mL·g<sup>-1</sup> ainsi qu'une surface spécifique de l'ordre de 800 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> L'alkoxysilane utilisé lors de la synthèse peut être combiné avec divers organosilanes pour générer l'organo-Si(HIPE). Les monolithes Si(HIPE) ont été modifiés avec des glycidoxysilanes afin de greffer des enzymes (par exemple la lipase Candida rugosa) sur leur surface. Les biocatalyseurs hybrides ont montré de bonnes performances catalytiques dans des réactions de transestérification, même lorsqu'ils ont été utilisés comme pièces uniques dans un réacteur batch. Ce monolithe Si(HIPE) à base de lipase a été directement mis en forme dans une colonne chromatographique et récemment utilisé dans un procédé en flux continu pour une réaction de transestérification ; il a montré une conversion constante de 37 % pendant deux mois.

### Monolithes zéolithiques

Les monolithes de silice sont d'un intérêt incontestable, mais l'utilisation de catalyseurs inorganiques très actifs et sélectifs, tels que les zéolithes sous forme monolithique pour des processus d'écoulements, constitue un véritable défi. Les zéolithes sont des aluminosilicates de la plus haute importance qui sont largement utilisées comme adsorbants, dans les procédés de raffinage, mais sont aussi des matériaux très prometteurs pour les synthèses en chimie fine et la réduction des polluants atmosphériques, par exemple grâce à l'oxydation des composés organiques volatils et à la réduction sélective des NOx. Les zéolithes sont généralement connues pour catalyser efficacement les réactions organiques grâce à des sites acides, basigues ou redox, en fonction de la nature de la phase zéolithe. Les zéolithes sont essentiellement des matériaux microporeux obtenus sous forme de cristaux de tailles de 2 à 10 µm, conduisant souvent à des limitations en termes d'accessibilité critique et de diffusion. Il existe une demande très importante pour développer de nouvelles stratégies afin d'introduire de larges pores pour la diffusion et/ou le transport de masse dans leur réseau.

Différentes alternatives sont connues pour mettre les zéolithes sous forme de monolithes : (i) le washcoating des parois des monolithes céramiques (par exemple, des monolithes extrudés sous forme de nid d'abeilles) par une suspension de particules de zéolithes ; (ii) l'extrusion d'une pâte composée d'un mélange de grains de zéolithe broyés et tamisés (diamètre d'env. 1 µm) avec un liant sacrificiel tel que la méthylcellulose (porogène) et un liant permanent tel que la silice colloïdale ou de l'alumine ; (iii) la synthèse directe de zéolithes sur un support de monolithe céramique et, plus récemment, (iv) la synthèse directe de monolithes constitués de zéolithes pures [11-12]. La synthèse de zéolithes sous forme de monolithes présente clairement l'avantage d'une adhérence forte entre le revêtement et le support par rapport à la technique de washcoating. Cependant, elle est beaucoup plus complexe que la technique de revêtement par suspension, et des couches denses se forment souvent avec de petits pores intercristallins dans lesquels se produisent des limitations diffusionnelles. L'extrusion est également une technique complexe qui peut faire apparaître des défauts, en fonction de la vitesse d'extrusion, de la vitesse de chauffage et du taux d'humidité. Le washcoating, l'extrusion et les techniques de synthèse directe à l'intérieur d'un support monolithique sont attrayants, puisque la synthèse d'une variété de zéolithes (ZSM-5, MOR, FER, BEA...) sur les matériaux supports est possible, mais il s'agit souvent d'une synthèse en plusieurs étapes, consommatrice de temps et aboutissant à une faible charge finale de zéolithe. Nous allons nous concentrer ici sur la synthèse directe de monolithes macroporeux en zéolithe pure, qui sont en mesure d'être utilisés dans des réactions catalytiques sous flux.

Une technique de réplication-template a été d'abord utilisée pour réaliser la fabrication directe d'un monolithe de zéolithe. Elle a été illustrée par la conception d'un monolithe macroporeux en silicalite-1 par Schüth et coll. Ce monolithe de silicalite-1 a été préparé par imprégnation d'un monolithe par un polymère macroporeux (résorcinol-formaldéhyde, semblable aux monolithes de Fréchet vus précédemment) avec une solution de précurseur de zéolithe, suivie d'une carbonisation conduisant à un monolithe hybride carbonezéolithe. Une seconde imprégnation a été effectuée avec la solution à base de zéolithe, suivie d'une calcination pour obtenir un monolithe en zéolithe macroporeuse, comme la réplique négative du monolithe polymère macroporeux initial (figure 5a). Comme les réseaux de macropores et d'entretoises sont similaires, la zéolithe monolithique obtenue présente la même apparence que le polymère macroporeux de départ. Les deux étapes d'imprégnation sont d'une importance primordiale pour obtenir des monolithes de zéolithe mécaniquement stables : ces monolithes de silicalite présentent des macropores d'environ 1-2 µm de diamètre et une porosité inter-particulaire dans la gamme 30-40 nm.

Le monolithe utilisé soit en une seule pièce, soit sous forme de poudre broyée, a conduit à la même réactivité et sélectivité dans le réarrangement de Beckmann de l'oxime de cyclohexanone en  $\varepsilon$ -caprolactame dans des réacteurs batch, montrant l'absence de limitations diffusionnelles dans ces expériences. Malheureusement, ces monolithes n'ont pas été utilisés dans les processus de flux.

En utilisant une approche similaire de réplique-texturation, Tong *et coll*. ont décrit la formation d'un monolithe macroporeux de zéolithe bêta (BEA) à partir d'un monolithe macroporeux monolithe de silice (type MonoSil), au lieu d'un



Figure 5 - Illustration schématique de la synthèse de monolithes zéolithiques macroporeux par la technique de réplicage-template, avec les images SEM correspondantes : a) d'un template de monolithe polymère ; b) d'un template de monolithe macroporeux de silice.

monolithe polymère macroporeux. Ils ont d'abord imprégné le monolithe de silice macroporeuse avec une solution de sucrose pour obtenir la réplique de carbone, puis ont imprégné ce monolithe de carbone avec une solution de précurseur de zéolithe BEA, avant d'éliminer par des calcinations supplémentaires le template de monolithe de carbone. Ce monolithe BEA macroporeux présente une taille uniforme de macropores d'environ 2 µm, avec une taille des cristaux dans les entretoises BEA d'environ 0,5 µm (*figure 5b*). Cependant, ce monolithe n'a pas été testé en catalyse.

Le principal inconvénient de ces techniques de réplication de matrice est une procédure de synthèse plutôt complexe, impliquant de nombreuses étapes. Par conséquent, une nouvelle voie a été explorée par le groupe de Lei [13], en utilisant le monolithe de silice macroporeux (type MonoSil) à la fois en tant que source de silice et comme matrice, ainsi que la transformation du squelette de silice amorphe en zéolithe, tout en maintenant intact le réseau macroporeux (transformation pseudomorphique) (*figure 6A*). Dans le cas de la zéolithe BEA, ils ont d'abord imprégné le monolithe de silice avec une suspension colloïdale de BEA, puis éliminé les germes de zéolithe non liés, et ensuite immergé le monolithe dans une solution de précurseur (AI, TEAOH, H<sub>2</sub>O). Le monolithe a été finalement soumis à un traitement hydrothermal. Ce monolithe BEA a présenté des macropores de 2  $\mu$ m de diamètre et un squelette composé d'agrégats de cristaux bêta sphériques de diamètre 0,3-0,4  $\mu$ m. Ce monolithe n'a pas été évalué pour la catalyse.

Suivant la même procédure, les monolithes de ZSM-5 ont été préparés avec une solution de précurseur contenant du TPAOH au lieu du TEAOH, sans l'étape d'imprégnation avec la solution à base de zéolithe. Ces monolithes de ZSM-5 présentent des macropores de 2 µm; les piliers ont été partiellement transformés en ZSM-5 et les cristaux ne sont pas visibles dans l'image SEM (figure 6B). Ces monolithes macroporeux de ZSM-5 ont été utilisés dans un processus en flux pour la catalyse, non en tant qu'une pièce unique, mais sous forme de grains broyés dans un réacteur à lit fixe. Ils ont montré une augmentation importante de la conversion de craquage du 1,3,5-triisopropylebenzène, par rapport aux cristaux conventionnels de ZSM-5 [13].

Très récemment, en poursuivant cette voie de synthèse, notre groupe a réalisé la transformation directe de monolithes macroporeux de silice en monolithes macroporeux constitués de zéolithes LTA et SOD par un seul traitement hydrothermal. Les monolithes SOD présentent des macropores d'un diamètre uniforme de 3 µm, ainsi qu'un squelette composé d'agrégats de cristaux sphériques de SOD de 0,5-1,5 µm (figure 6C). Le monolithe LTA présente des macropores d'une taille uniforme de 2 µm, ainsi qu'un squelette composé d'agrégats de cristaux sphériques LTA de 0.5-1,5 µm (figure 6D). Partant d'un monolithe de silice ayant des macropores plus larges (11 µm), les monolithes de LTA avec des macropores de 11 µm (figure 6E) ont été obtenus avec des entretoises formées d'agrégats de cristaux de LTA de 0,5-1,5 µm. Après gainage des monolithes macroporeux LTA et SOD (figure 3), un échange cationique avec les ions K<sup>+</sup> a été réalisé dans des conditions de flux induisant des propriétés basiques. L'efficacité des monolithes LTA et SOD échangés K<sup>+</sup> a été évaluée pour la condensation de Knoevenagel entre le benzaldéhyde et le cyanoéthylacétate.

Une augmentation de la productivité a été constatée par rapport aux réacteurs à lit fixe remplis avec le monolithe de zéolithe correspondant broyé, ce qui prouve l'efficacité de ces nouveaux monolithes macroporeux de zéolithe dans des



Figure 6 - Images SEM de monolithes initiaux de silice macroporeuse (rangée supérieure) avec leur transformation pseudomorphique en monolithes de zéolithe macroporeuse : A) monolithe macroporeux de zéolithe BEA ; B) monolithe macroporeux de zéolithe ZSM5 ; C) monolithe macroporeux de zéolithe SOD ; D-E) monolithes macroporeux de zéolithe LTA présentant deux tailles de macropores, 3 et 11 μm. Seuls les monolithes C, D et E ont été utilisés pour la catalyse sous flux.

systèmes catalytiques sous flux. Ces résultats sont le premier exemple de l'utilisation de monolithes macroporeux avec des squelettes de zéolithe dans un procédé de catalyse sous flux.

Cependant, comme les zéolithes LTA et SOD présentent des micropores de très petites dimensions (diamètre < 0,42 nm), la performance catalytique était uniquement associée aux cations localisés à l'entrée des pores et sur la surface externe des cristaux. Des travaux sont en cours pour développer la méthodologie de préparation de monolithes à base de zéolithes à larges pores, tels que la faujasite. En outre, la préparation de matériaux à porosité trimodale sera un futur défi pour augmenter la diffusion, en utilisant des méthodes de synthèse de zéolithes mésoporeuses, comme l'ajout d'organosilanes et/ou l'usage de surfactants.

# Conclusion

Cette revue met en évidence une boîte à outils pour la synthèse de microréacteurs sous forme monolithique et leur utilisation pour des réactions sous flux ciblant la synthèse de produits de chimie fine. Les avantages d'une telle mise en œuvre par rapport aux systèmes conventionnels, à savoir des opérations unitaires plus faciles, des productivités élevées ainsi qu'une amélioration de la sélectivité, ont été mis en évidence. Chacune des techniques présentées a ses avantages et ses inconvénients. Les monolithes polymères et les monolithes de silice hiérarchique apportent une grande polyvalence pour la modification, puisqu'une très large gamme de fonctions acides, basiques, redox ou de chélation peut être facilement introduite dans le matériau. Par rapport aux monolithes polymères, les monolithes de silice offrent l'avantage clé de leur stabilité mécanique et thermique. Ils sont également plus résistants à une large gamme de solvants. D'autre part, les monolithes polymères peuvent être synthétisés directement dans n'importe quel type d'enveloppe de confinement, simplifiant par conséquent le processus de préparation. Les monolithes de zéolithe devraient offrir des opportunités uniques, lorsque la préparation de pièces présentant de larges pores sera maîtrisée.

Il est probable que d'autres systèmes monolithiques, tels que des monolithes macroporeux d'oxyde de titane [14] et d'alumine [15], des monolithes de carbone, des mousses céramiques [16] et des monolithes inorganiques en nid d'abeilles, seront bientôt disponibles pour élargir le portefeuille de microréacteurs pour la synthèse en chimie fine, et les procédés sous flux seront établis comme méthode récurrente en chimie de synthèse. En outre, l'utilisation de réacteurs en série dans une séquence dédiée devrait ouvrir la voie à des réactions en plusieurs étapes ou en cascade [17]. Au mieux de notre connaissance, une telle procédure catalytique séquentielle utilisant une ligne de monolithes connectés n'a jamais été publiée, bien qu'elle ait déjà été réalisée avec succès, par exemple à l'aide de trois colonnes en lit fixe remplies de billes de polymère pour la synthèse d'e-lactames [18].

Adapté avec permission de l'article : Sachse A., Galarneau A., Coq B., Fajula F., Monolithic flow microreactors improve fine chemical synthesis, New J. Chem., 2011, 35, p. 259.

#### **Références**

[1] Jas G., Kirschning A., Continuous flow techniques in organic synthesis, Chem. Eur. J., 2003, 9, p. 5708.

- Stankiewicz A., Process intensification in in-line monolithic reactor, [2] Chem. Eng. Sci., 2001, 56, p. 359.
- [3] Definitions of terms relating to the structural and processing of sols, gels, networks and inorganic-organic Recommendations, **2007**, p. 1812. hybrid materials, IUPAC
- Kiwi-Minsker L.. Wolfrath O., Renken A.. [4] Membrane reactor microstructured by filamentous catalyst, Chem. Eng. Sci., 2002, 57, p. 4947
- [5] Svec F., Fréchet J.M., New designs of macroporous polymers and supports: from separation to biocatalysis, Science, 1996, 273, p. 205.
- Kirschning A., Solodenko W., Mennecke K., Combining enabling techniques in organic synthesis: continuous flow processes with [6] heterogenized catalysts, Chem. Eur. J., 2006, 12, p. 5972.
- Peters E.C., Svec F., Fréchet J.M., Rigid macroporous polymer [7] monoliths, Adv. Mater., 1999, 11, p. 1169.
- Kirschning A., Altwicker C., Dräger G., Harders J., Hoffmann N., [8] Hoffmann U., Schönfeld H., Solodenko W., Kunz U., PASSflow syntheses using functionalized monolithic polymer/glass composites in flow-through microreactors, Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40, p. 3995.
- Sachse A., Galarneau A., Fajula F., Di Renzo F., Creux P., Coq B., [9] Functional silica monoliths with hierarchical uniform porosity as continuous flow catalytic reactors, Micropor. Mesopor. Mater., 2011, 140, p. 58.
- [10] El Khadib A., Chimenton R., Sachse A., Fajula F., Galarneau A., Coq B. Functionalized inorganic monolithic microreactors for high productivity in fine chemicals catalytic synthesis. Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48. p. 4969.
- [11] Boix A.V., Zamaro J.M., Lombardo E.E., Miro E.E., The beneficial effect of silica on the activity and thermal stability of PtCoFerrierite-washcoated cordierite monoliths for the SCR of NO<sub>x</sub> with CH<sub>4</sub>, Appl. Catal. B, 2003, 46, p. 121
- [12] Caro J., Noack M., Kölsch P., Schäfer R., Zeolite membranes: state of their development and perspective. Microporous Mesoporous Mater.. 2000, 38, p. 3.
- [13] Lei Q., Zhao T., Li F., Wang Y., Sun N., Zeolite beta monoliths with hierarchical porosity by the transformation of bimodal pore silica gel, J. Porous Mater., 2008, 15, p. 643.
- [14] Konishi J., Fujita K., Nakanishi K., Hirao K., Morisato K., Miyazaki S., Ohira M., Sol-gel synthesis of macro-mesoporous titania monoliths and their applications to chromatographic separation media for organophosphate compounds, J. Chromatogr. A, 2009, 1216, p. 7375.
- [15] Tokudome Y., Nakanishi K., Kanamori K., Fujita K., Akamatsu H., Hanada T., Structural characterization of hierarchically porous alumina aerogel
- and xerogel monoliths, J. Coll. Interf. Sci., 2009, 338, p. 506. [16] Lu S., Liu Y., Wang Y., Meso-macro-porous monolithic Pt-Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts used for miniaturizing preferential carbon monoxide oxidation
- reactor, Chem. Commun., 2010, 46, p. 634. [17] Webb D., Jamison T.F., Continuous flow multi-step organic synthesis, Chem. Sci., 2010, 1, p. 675.
- Hafez A.F., Taggi A.E., Leckta T., Sequential column asymmetric catalysis, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, p. 4114. [18] Hafez A.F.







F. Fajula

B. Cog

Francis Luck (auteur correspondant) est délégué Génie des procédés et Catalyse, Total\*.

Anne Galarneau et François Fajula sont directeurs de recherche au CNRS à l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier (ICGM)\*\*. Bernard Coq, actuellement à la retraite, y a été directeur de recherche au CNRS. Alexander Sachse a effectué sa thèse à l'ICGM et est actuellement postdoctorant à l'UFRGS au Brésil.



Total S.A., Direction scientifique, 24 cours Michelet, F-92069 Paris La Défense Cedex Courriel : francis.luck@total.com

Institut Charles Gerhardt, UMR 5253 CNRS-ENSCM-UM2-UM1 « Matériaux avancés pour la catalyse et la santé », École Nationale Supérieure de Chimie, 8 rue de l'École Normale, F-34296 Montpellier. Courriels : anne.galarneau@enscm.fr ; francois.fajula@enscm.fr