

Approccio combinatoriale e catalisi

Un connubio promettente

di Cristina Flego, Carlo Perego

Lo sviluppo di nuovi catalizzatori è un processo complesso e oneroso, che incide pesantemente nella realizzazione delle corrispondenti tecnologie. Una soluzione a questo problema può essere data dall'approccio combinatoriale, la cui applicazione nell'ambito dei processi catalitici per la petrolchimica e la raffinaria è la novità degli ultimi anni. La storia e lo sviluppo dell'approccio combinatoriale in catalisi sono qui descritti e commentati.

Le attività associate alla ricerca e allo sviluppo di catalizzatori sempre più attivi e competitivi coinvolgono competenze specialistiche e spesso una notevole componente manuale. In un programma tradizionale i passaggi fondamentali per lo sviluppo dei catalizzatori possono essere così raggruppati (Figura 1):

- screening dei catalizzatori e dei parametri della reazione,
- schema di reazione e caratterizzazione,
- analisi della cinetica, test di vita dei catalizzatori,
- ottimizzazione della formulazione, scale-up.

Questi passaggi nella pratica comune sono effettuati in fasi successive e spesso i risultati di una fase rimandano ad un riesame di quella precedente, con notevole dispendio di costi e di tempi. In tale schema di sviluppo, inoltre, risulta critica la valutazione tempestiva degli aspetti tecnici del processo in esame.

Un contributo determinante alla soluzione di questi aspetti può essere dato dall'utilizzo dell'approccio combinatoriale. Infatti, in questo scenario l'approccio

combinatoriale si distingue in quanto indagini parallele di un ampio numero di catalizzatori permettono la definizione di strategie d'ottimizzazione basate su regole empiriche e osservazioni statistiche, da cui è possibile minimizzare il numero delle sperimentazioni e i tempi per il passaggio di scala.

Recentemente l'approccio combinatoriale è stato introdotto anche nel settore della catalisi, sia nel catalyst design, che nella sintesi e nel testing di materiale a potenziale attività catalitica. Ma cosa s'intende nel campo della catalisi per approccio combinatoriale? È l'utilizzo di metodologie ad alte prestazioni, che permette di velocizzare la scoperta di nuovi catalizzatori basandosi su:

- creazione di librerie per la preparazione di un numero elevatissimo di materiali,
- tecniche di screening con multi-reattore per la valutazione della loro reattività.

Breve storia della chimica combinatoriale

Il termine "chimica combinatoriale" è stato coniato circa 20 anni fa (1982),

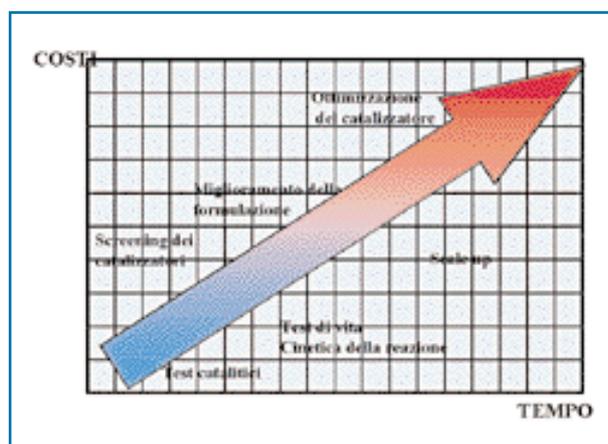


Figura 1 - Schema con i passaggi fondamentali in un programma R&D (da Ref. 36)

nell'ambito della produzione di peptidi e oligonucleotidi [1, 2]. Con questo termine era definito un metodo sperimentale che permetteva la sintesi di centinaia di campioni alla volta e l'esame altrettanto veloce delle loro proprietà in dettaglio. In breve tempo ha avuto un rapido sviluppo, dimostrandosi una tecnica indispensabile per la scoperta di nuovi prodotti, in particolare nei settori farmaceutico e delle biotecnologie. Lo sviluppo di screening ad alte prestazioni ha permesso, infatti, di analizzare milioni di campioni l'anno nel settore biologico, rispetto al tradizionale numero che si aggirava intorno alle migliaia di campioni [3].

Da allora l'uso della chimica combinatoriale si è espanso dalla sintesi di peptidi ai composti organici, organometallici, inorganici e polimerici [4, 5].

Già nel 1970 vi fu in realtà una prima applicazione dell'approccio combinatoriale. J.J. Hanak utilizzò questa metodologia per la scoperta di nuovi materiali, nell'ambito dello studio di nuovi semiconduttori a bassa temperatura [6]. È

C. Flego, C. Perego, EniTecnologie SpA - Via Maritano, 26 - 20097 S. Donato Mil.se (MI) - cflego@mail.enitecnologie.eni.it.

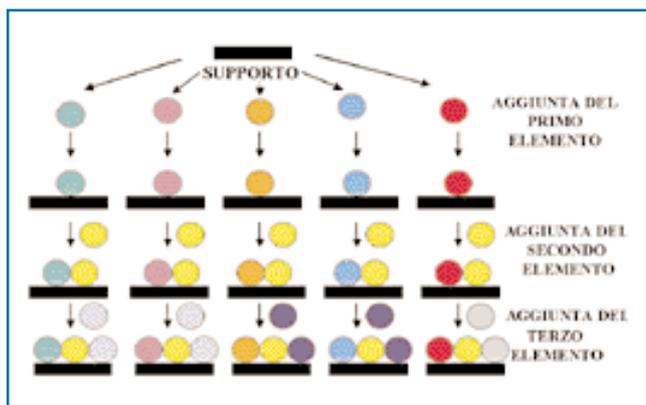


Figura 2 - Schema dell'approccio combinatoriale via sintesi in parallelo (da Ref. 29)

su il concetto di multicampione, derivazione nel campo dei materiali della sintesi rapida e dello screening di un numero elevato di campioni di potenziale interesse farmaceutico, allo scopo di scoprire nuovi prodotti utili.

Applicando questa metodologia, fu in grado di scoprire numerosi nuovi materiali, inclusi semiconduttori, materiali foto-emittenti, materiali magnetici ecc. Questa prima esperienza rimase senza seguito immediato a causa della scarsa diffusione dei supporti informatici, ausili indispensabili per l'elaborazione immediata dei dati ottenuti.

Infatti, solo nel 1995, P.G. Shultz e X.D. Xiang [5] dimostrarono che l'approccio combinatoriale poteva essere utile per scoprire materiali solidi con nuove proprietà, formando librerie di composti, ovvero elenchi (file) di film sottili di composti solidi ottenuti per deposizione di strati multipli di precursori applicati in sequenza.

Nello stesso anno altri lavori sono stati pubblicati sull'applicazione dell'approccio combinatoriale per la scoperta di nuove classi di materiali. Ad esempio tramite l'utilizzo di librerie in stato solido sono stati scoperti materiali magneto-resistenti a base di Co [7]. Con le stesse metodologie sono stati preparati e ottimizzati nuovi materiali luminescenti a partire da 25.000 campioni a base di fosforo e terre rare [8]. Le proprietà luminescenti di Sr_2CeO_4 possono essere considerate come scoperte collaterali e casuali di questa metodologia [9].

Dallo studio di solidi con proprietà fisiche particolari, alla sintesi di catalizzatori solidi il passo è stato relativamente "lungo" per i tempi che caratterizzano l'approccio combinatoriale. Bisogna, infatti, aspettare fino al 1998 per la prima scoperta via tecnica combinatoriale di

un catalizzatore eterogeneo. Applicando la tecnica ink-jet, infatti, fu trovato un nuovo elettrocatalizzatore da utilizzare nelle fuel cell a metanolo [10].

Le metodologie di high-throughput screening sono invece risultate facilmente adattabili alla preparazione di composti organometallici e quindi applicabili alla catalisi omogenea [11-13].

Librerie di molecole organiche e organometalliche sono state preparate e provate in catalisi su supporti solidi o in soluzione.

Approccio combinatoriale e catalisi

Dopo le prime pubblicazioni datate 1998 [10, 14, 15], il numero dei lavori pubblicati sull'argomento è cresciuto in modo esponenziale ad indicare il grande interesse nel settore e molte sono le review prodotte [16-21]. La ricerca di catalizzatori usando l'approccio combinatoriale è in fase di sviluppo in questi ultimi anni in numerosi laboratori. Catalizzatori eterogenei sono stati identificati da librerie di materiali inorganici.

L'approccio combinatoriale è possibile in tutti i settori della catalisi: sintesi, caratterizzazione e testing.

Le tecniche combinatoriali possono essere utilizzate sia per la scoperta di nuovi materiali tramite esplorazione sistematica di combinazioni di elementi (screening primario), sia per l'ottimizzazione di una formulazione già esistente (screening secondario). Due metodi combinatoriali sono stati usati per condurre sintesi di catalizzatori:

- la sintesi in parallelo è la versione automatizzata della sintesi tradizionale di uno specifico composto in una serie, preparato uno per volta, dove l'ordine di aggiunta dei rea-

genti identifica la struttura dei composti nella libreria (Figura 2).

- la sintesi in miscela, si basa sull'uso contemporaneo di una miscela complessa di composti e le strutture sono identificate sia con tecniche di analisi adatte che con l'uso di tecniche di decodificazione (Figura 3). Questa modalità di sintesi "split-and-mix" si è però dimostrata meno adatta alla preparazione di catalizzatori eterogenei.

Senza automazione, la chimica combinatoriale diventa però un approccio noioso ed estremamente lungo alla sintesi di composti.

L'automazione ha il vantaggio di permettere sintesi parallele ad alta velocità, producendo però quantità molto piccole di un singolo composto.

I metodi di sintesi in fase liquida, come la sintesi sol-gel [22] o idrotermale [23, 24] o la coprecipitazione [25], o in fase gas, come la deposizione di metalli [25] o di film sottili [26], sono meno affetti da problemi di upgrading collegati alla formazione di sistemi bulk e di conseguenza sono più adatti alla preparazione di librerie di catalizzatori. Robot per la sintesi convenzionale possono essere utilizzati a tale scopo.

Speciali autoclavi con multicampionatore sono state utilizzate nella sintesi di zeoliti [23], dove 100 campioni possono essere preparati in parallelo a partire da un sistema ternario a base di $Na_2O-Al_2O_3-SiO_2-H_2O$. In questo modo sono stati costruiti diagrammi di fase, che hanno permesso la correlazione tra composizione e fase cristallina. Vantaggio della metodologia è quello di usare piccoli volumi (0,5 ml), con un ridotto consumo di reagenti e preparazioni ve-

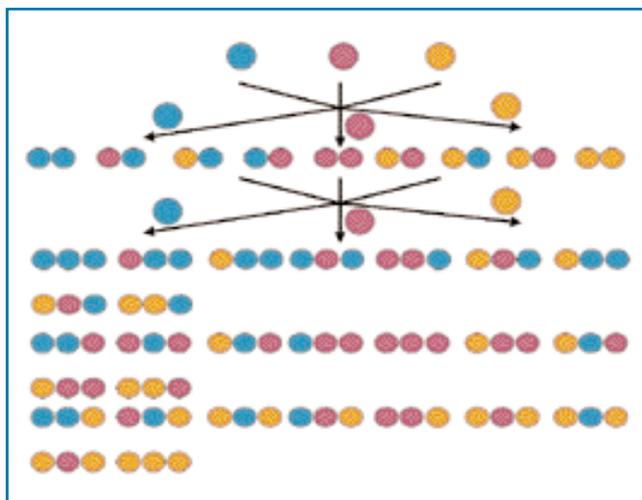


Figura 3 - Schema dell'approccio combinatoriale via sintesi in miscela (da Ref. 29)

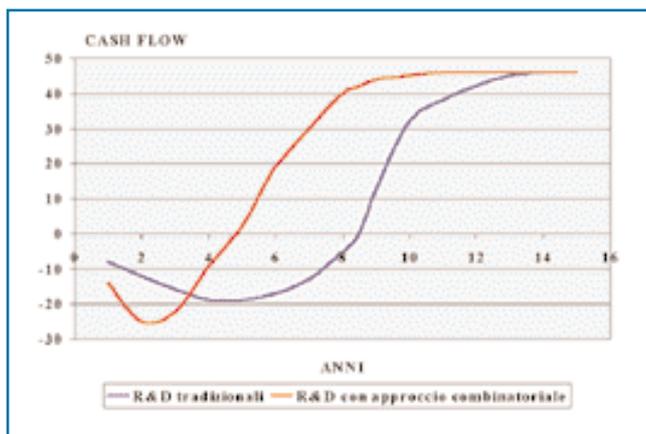


Figura 4 - Confronto tra i tempi di scoperta di nuovi catalizzatori via approccio tradizionale e combinatoriale (da Ref. 38)

loci, mentre un'importante limitazione è costituita dalle condizioni di cristallizzazione (temperatura, pressione, tempo), obbligatoriamente uguali in tutte le preparazioni. Sono stati preparate anche librerie più complesse, con l'introduzione di un template (TMAOH=tetrametilammonio idrossido [27]) o la sostituzione del Na con Li e Cs [28]. È stato effettuato uno screening in parallelo di 37 TS-1, analizzati tramite un sistema completamente automatizzato di XRD per polveri [24]. Al momento però nessuno rivendica la sintesi di una nuova zeolite a partire da questo metodo.

A seguito della scoperta delle modalità di sintesi "veloci" e a base di multicomponenti, è seguita quindi la necessità di sviluppare tecniche di analisi veloci per la misurazione delle proprietà di questi materiali, come microreattori e sistemi di microanalisi automatizzate e per la successiva elaborazione dei dati ottenuti. Conseguenza pratica di questo fatto è stato l'impatto fondamentale sullo sviluppo di nuove tecnologie ad essa collegate, spesso per merito di piccole compagnie emergenti [29].

Tra i numerosi metodi sviluppati per l'indagine delle prestazioni catalitiche, sono di seguito descritti i più importanti, ognuno dei quali con i propri vantaggi e svantaggi.

La termografia IR [16, 30] è stata applicata per l'identificazione di catalizzatori attivi in reazioni esotermiche (che si rivelano come hot-spot nelle fotografie). Questa tecnica è altamente sensibile (circa 0,1 °C), ma non applicabile in reazioni endotermiche. Inoltre non fornisce informazioni chimiche sui prodotti generati dai catalizzatori durante i test. Infine non è adatta alla sua trasposizione a larga scala, in quanto possono sorgere

maggiori limitazioni nel trasferimento di massa e di calore in letti impaccati, nello sviluppo di reazioni competitive e nelle variazioni nella preparazione. Per ovviare a questo problema S.M. Senkan [31] sviluppò il REMPI (Resonance-Enhanced MultiPhoton Ionisation), che permette l'identificazione di prodotti nel flusso di reagente (ad esempio benzene da ciclo-esano). Il grande vantaggio consiste nella possibilità di analizzare in un giorno ben 5 volte, 100 campioni in fase di reazione, mentre per sintesi dei materiali corrispondenti erano stati necessari 2,5 giorni. Questa tecnica consente una facile comparazione tra i materiali (stessa modalità di preparazione, stessa attivazione, stesse condizioni di testing). D'altra parte questo metodo risulta un po' limitato nelle sue possibili applicazioni nei test catalitici, perché è utilizzabile solo in presenza di prodotti ionizzabili in presenza di raggi UV opportuni e riconosce solo uno dei prodotti di reazione.

Altra tecnica di analisi consiste nell'utilizzo di una piccola sonda che aspiri i prodotti di reazione, poi analizzati via MS (spettrometria di massa) [22]. È possibile in questo modo analizzare 136 campioni in poco più di 2 ore. In ogni caso questa tecnica è applicabile solo in reazioni "semplici" e in condizioni molto diverse da quelle del testing convenzionale, per cui il suo utilizzo è preferibile nella fase di sviluppo di una formulazione (screening primario), piuttosto che in quello secondario, di ottimizzazione della formulazione stessa. Migliorie a questa tecnica sono state ottenute con l'applicazione di una sonda (di 1,5 mm di diametro) a 2 vie, con invio della miscela reagente ed aspirazione dei prodotti, e riscaldamento tramite laser [32] o tramite campionature ul-

trarapide (5 secondi) dei prodotti [33]. La Spatially Resolved MS permette di analizzare i prodotti di reazioni di librerie in tempi brevissimi (15-180 secondi) sia sequenzialmente che seguendo criteri ben definiti. Le variazioni di attività e selettività nel tempo in catalizzatori eterogenei diventano in questo tipo di analisi possibile causa di errore nella valutazione dei catalizzatori medesimi.

Attualmente, maggior successo è stato ottenuto con la tecnologia high-throughput con multi-reattori: serie di microreattori in parallelo, supportati da sistemi altamente automatizzati di testing e di analisi. Ad esempio 16 reattori in parallelo sono contattati dalla stessa miscela di alimentazione e sono collegati ad un unico sistema di analisi GC [25]. Una valvola multi-vie permette l'analisi del flusso in uscita da uno solo dei reattori e il continuo monitoraggio della reazione è assicurato dalla continuità delle analisi, tramite abbinamento di sistemi GC ultraveloci e tradizionali.

Infine un accurato controllo del processi e un'analisi statistica dei risultati permettono di minimizzare il numero delle misure necessarie alla successiva convalida "tradizionale" dei risultati. Anche il miglioramento delle formulazioni medesime sulla base dell'esperienza acquisita (scambio tra gli elementi delle formulazioni migliori, variazione delle loro concentrazioni o diverso ordine di aggiunta) può essere effettuato con questi metodi innovativi.

Recentemente l'approccio combinatoriale è stato applicato anche alla chimica computazionale per il "catalyst design" [34, 35]. Gli effetti sull'attività catalitica di un elevato numero variabili di sintesi (metalli, supporti, dopanti) possono essere calcolati sistematicamente usando tecniche di simulazione. In questo

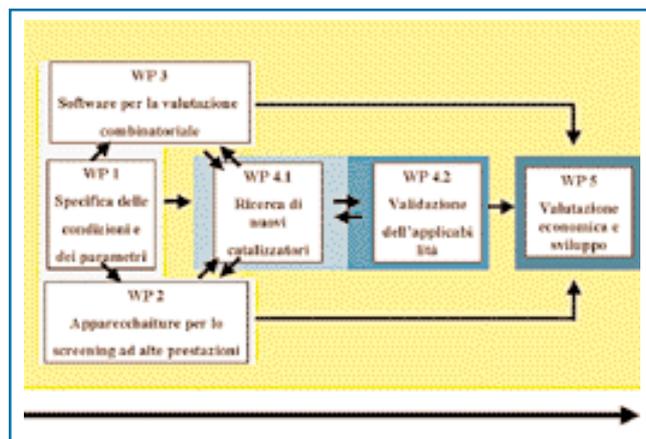


Figura 5 - Piano di lavoro del progetto Combicat (da Ref. 37)

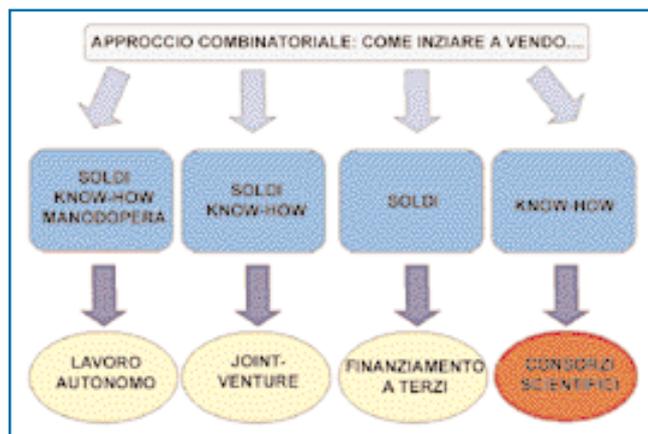


Figura 6 - Strategie di approccio alla catalisi combinatoriale (da Ref. 37)

modo è stato ad esempio possibile stimare l'energia di adsorbimento di NO_2 in una serie di zeoliti ZSM-5 variamente scambiate [34] o il meccanismo nella reazione di Fischer Tropsch e nel reforming del metano [35].

Catalisi combinatoriale: valutazione critica

Nel mondo della chimica organica la diversità si limita a pochi "mattoni" (C, O, N, S, P), nel mondo della catalisi eterogenea la situazione diventa infinitamente più complicata se si considera la diversità dell'intera tavola periodica. Secondo Maier [16] la chimica combinatoriale si pone quindi come unica soluzione razionale, che offra un'efficace soluzione alla diversità, dove l'approccio sistematico e convenzionale risulta impossibile. Il fatto di non avere alle spalle preconetti sulla reale natura e sulla realizzazione di materiali catalitici specifici è quindi considerato un vantaggio perché proprio la mancanza di preconetti potrà dar luogo alla generazione di materiali completamente innovativi. Tutto questo senza togliere nulla all'intuizione del chimico, che è ancora richiesta, almeno secondo l'opinione di Schlögl sull'argomento [17].

In generale l'approccio combinatoriale richiede una precisa ipotesi che relazioni per un determinato processo struttura e attività, mentre nel campo della catalisi gli scienziati non sanno sempre predire le proprietà dei materiali dalla loro struttura.

La sintesi diretta della fase cataliticamente attiva, prerequisito necessario all'approccio combinatoriale, però non è sempre possibile, non essendo disponibile una chiara comprensione delle fasi

di sintesi coinvolte o una strategia nota per la sua diretta preparazione. Inoltre la composizione è solo uno degli aspetti della diversità chimica. Uno dei problemi è che le proprietà di molti materiali sorgono da complesse interazioni che dipendono sia dalla composizione che dalle modalità di preparazione e trattamento.

La conoscenza di questi fattori può risultare determinante per il successo o l'insuccesso della realizzazione librerie di materiali (screening primario).

Differenti catalizzatori che mostrano composizioni pressoché identiche, richiedono condizioni di reazione drammaticamente diverse allo scopo di ottimizzare le prestazioni. Un efficiente protocollo di test coinvolge necessariamente una variazione automatica dei parametri controllabili, come la composizione dei reagenti, la temperatura, la pressione, la velocità spaziale e il tempo di residenza nel reattore. Inoltre non solo le condizioni di reazione, ma anche i parametri del reattore (tipo, trasporto di massa ed energia, morfologia del catalizzatore) giocano un ruolo critico.

L'identificazione di un sito attivo ben definito come scopo del lavoro di ottimizzazione è un problema stimolante nella catalisi eterogenea. La scoperta della fase attiva è raggiungibile, in molti sistemi catalitici, solo dopo una significativa ricostruzione strutturale della superficie e/o volume del catalizzatore alle condizioni di reazione. Il periodo di attivazione (inteso come insieme di trattamenti per ottenere il sito attivo) può variare da minuti a molte centinaia di ore e riflette direttamente l'influenza delle condizioni di reazione sulla dinamica dello stato solido lontano dall'equilibrio termodinamico. Per queste ragioni l'applicazione della catalisi combinatoriale nella fase di ottimizzazione di una nuova formulazione (screening secondario) è da considerarsi con una certa cautela.

L'attività catalitica trovata durante i test di screening in sistemi a multireattore può presentare il problema della non riproducibilità e in ogni caso deve essere convalidata nella fase di scale-up a pro-

cessi di dimensioni maggiori. Anche quando i metodi combinatoriali di screening veloci mettono in luce nuove composizioni catalitiche promettenti, non c'è alcuna garanzia che queste diverranno un prodotto commerciale. Non solo perché i campioni bulk devono essere sintetizzati per via convenzionale, ma anche perché devono essere valutati tramite numerosi test catalitici condotti con metodo tradizionale.

L'applicazione dell'approccio combinatoriale alla catalisi deve tenere conto di tutto ciò. L'uso di questo strumento rende però possibile l'esame di un numero estremamente elevato di materiali rispetto alla sintesi e al testing convenzionali e può portare ad una significativa riduzione del tempo di scoperta, lasciando maggior tempo alla risoluzione dei problemi di scale-up (Figura 4).

Questo risultato da solo è sufficiente ad implementare questa tecnica nel campo della ricerca in catalisi eterogenea.

La catalisi combinatoriale è un campo di ricerca ancora giovane e al momento non ha ancora ottenuto risultati tali da essere trasferiti alla fase applicativa. Comunque la criticità delle risorse temporali nello sviluppo delle innovazioni per la chimica industriale, sia essa petrolchimica o chimica fine, rendono questo nuovo approccio potenzialmente molto promettente.

Combicat

Nell'ambito del V Programma Quadro la Comunità Europea ha finanziato un progetto di ricerca da titolo "Combicat: Catalyst Design and Optimisation by Fast Combinatorial Procedures". Questo progetto coinvolge numerosi centri di ricerca (Cnrs - Francia, Aca - Germania, Upv - Spagna) e industrie (Ifp - Francia, Ecn - Olanda, EniTecnologie - Italia, Dsm - Olanda, Engelhard - Olanda, Amtec - Germania, Mpl - Gran Bretagna) e ha come scopo lo sviluppo di metodi combinatoriali innovativi per la preparazione e il testing veloci di catalizzatori solidi eterogenei. La creazione di un consorzio scientifico su questa tematica è la logica conseguenza di quanto precedentemente detto sulle difficoltà che la catalisi combinatoriale comporta per i neofiti, per quanto riguarda la necessità di elevate competenze tecniche e di manodopera specializzata e in generale per i consistenti investimenti iniziali di cui ha bisogno (Figura 5).

Il progetto "Combicat" si sviluppa secon-

do lo schema riportato in Figura 6, tenendo conto sia delle competenze specifiche sulle singole reazioni di interesse industriale studiate che delle necessità industriali di validazione e sviluppo economicamente valido dei risultati ottenuti. I principali campi di ricerca del progetto corrispondono anche alle problematiche evidenziate precedentemente e cercano di darne una soluzione:

- metodi per la generazione di librerie di un elevato numero di catalizzatori adatti al testing in condizioni prossime a quelle industrialmente applicate;
- metodi per screening predittivi ad alte prestazioni di dette librerie;
- metodi per il trattamento dei risultati catalitici ottenuti allo scopo di generare e selezionare ulteriori librerie per ulteriori miglioramenti nelle fasi successive;
- validazione dei metodi ad alte prestazioni sia con la preparazione con metodi convenzionali delle migliori formulazioni ottenute, che con il testing catalitico in reattori tradizionali.

Conclusioni e prospettive

L'approccio combinatoriale deve essere visto come complementare e non come competitivo alla ricerca convenzionale in catalisi. Infatti, gli screening ad alte prestazioni non generano il prodotto finale per la commercializzazione, piuttosto le informazioni raccolte sono usate per ottimizzare un composto di cui sono state individuate delle attività di interesse.

La catalisi combinatoriale è una strategia di ricerca possibile e vincente solo se dispone di sistemi specifici per sintesi e testing, con utilizzo di mezzi informatici e robotizzati e analisi statistica della sperimentazione. Ciò comporta un elevato costo iniziale per le apparecchiature più idonee, in quanto non è significativo un allestimento in fasi successive.

Le potenzialità dell'approccio combinatoriale sono da considerarsi relativamente buone nella sintesi di catalizzatori, in particolare nel caso di formulazioni di facile ottenimento come trattamenti post-sintesi (scambio ionico, impregnazioni in fase vapore o di soluzioni) o sintesi solgel, di facile caratterizzazione o di cui sono disponibili i dati chemiometrici. Maggiori sono i problemi di applicazione di tale approccio alla sintesi di strutture cristalline (zeoliti). Per quanto riguarda la reattività, l'applicazione di sistemi ad alte prestazioni costituiti da

multireattori ha aumentato notevolmente l'affidabilità dei risultati ottenuti e l'efficacia del metodo.

Dalla visione della letteratura sull'argomento sembra inoltre chiaro che spesso coloro che conducono test con approccio combinatoriale non sono a conoscenza dei problemi intrinseci della catalisi e quindi mancano della sensibilità e delle competenze necessarie. La commistione delle competenze tra chimici, ingegneri, informatici, esperti di automazione e miniaturizzazione diventa quindi uno dei punti fondamentali per il successo della catalisi combinatoriale. L'applicazione in catalisi dell'approccio combinatoriale è quindi possibile, ma difficile. Le maggiori potenzialità sono riferibili alla catalisi applicata alla sintesi di prodotti della chimica fine, caratterizzati da un minor tempo tra le fasi di ricerca e sviluppo e di commercializzazione e da un maggior valore aggiunto dato dalla forbice reagenti-prodotti.

Bibliografia

- [1] R. Frank, W. Heikens *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1983, **11**, 4365.
- [2] H.M. Geyson, R.H. Meloen, S. Barteling, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1984, **81**, 3998.
- [3] R.S. Bohacek, C. McMartin *et al.*, *Med. Res. Rev.*, 1996, **16**, 3.
- [4] R. Dagani, *Chem. Eng. News*, 1999, 08/03.
- [5] X.-D. Xiang, X. Sun *et al.*, *Science*, 1995, **268**, 1738.
- [6] J.J. Hanak, *J. Mater. Sci.*, 1970, **5**, 964.
- [7] G. Briceno, H. Chang *et al.*, *Science*, 1995, **270**, 273.
- [8] E. Danielson, J.H. Golden *et al.*, *Nature*, 1997, **389**, 944.
- [9] E. Danielson, M. Devennaey *et al.*, *Science*, 1998, **279**, 837.
- [10] E. Reddington, A. Sapienza *et al.*, *Science*, 1998, **280**, 1735.
- [11] F. Gennari, P. Seneci, S. Miertus, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, 2000, **42**, 385.
- [12] P.P. Pescarmona, J.C. van der Waals *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 740.
- [13] R.H. Crabtree, J.A. Loch, *J. Organomet. Chem.*, 2000, **600**, 7.
- [14] S.J. Taylor, J.P. Morken, *Science*, 1998, **280**, 267.
- [15] F.C. Moates, M. Somani *et al.*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1996, **35**, 4801.
- [16] W.F. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 1216.
- [17] R. Schlögl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 2333.

1998, **37**, 2333.

- [18] T. Bein, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 323.
- [19] B. Jandeleit, D.J. Schaefer *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 2494.
- [20] P.P. Pescarmona, J.C. van der Waals *et al.*, *Catal. Lett.*, 1999, **63**, 1.
- [21] J.M. Newsam, F. Schuth, *Biotechnol. Bioenerg.*, 1999, **61**, 203.
- [22] P. Cong, R.D. Doolen *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 484.
- [23] D.E. Akporiaye, I.M. Dahl *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 609.
- [24] J. Klein, K.W. Lehmann *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 3369.
- [25] C. Hoffmann, A. Wolf, F. Schüth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **38**, 2800.
- [26] X.-D. Sun, C. Gao *et al.*, *Appl. Phys. Lett.*, 1997, **70**, 3353.
- [27] P.D. Hopkins, *ACS Symp. Ser.*, 1989, **398**, 153.
- [28] C. Colella, M. de Gennaro, *ACS Symp. Ser.*, 1989, **398**, 196.
- [29] J.L. Bomben in *Combinatorial Chemistry*, Sri 1996.
- [30] T. Bein, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 323.
- [31] S. Senkan, *Nature*, 1998, **394**, 350.
- [32] M. Orschel, J. Klein *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 2791.
- [33] S. Senkan, K. Krantz *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 2794.
- [34] K. Yajima, S. Sakahara in *Combinatorial and Composition Spread Techniques in Materials and Device Development*, G.E. Jabbour Ed., Proc. Spie 3941, 2000, 62.
- [35] R.E. Valdes-Perez, A.V. Zeigarnik, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2000, **40**, 833.
- [36] F.M. Dautzenberg, in *Combinatorial catalysis and High-Throughput Catalyst Design and Testing*, Nato, 1999.
- [37] C. Mirodatos, L. Savary, *II Combinatorial Approaches for New Materials Discovery*, S. Diego (Usa) 23-25/01/2000.
- [38] I. Maxwell, *II Combinatorial Approaches for New Materials Discovery*, S. Diego (Usa) 23-25/01/2000

Ringraziamenti

Si ringrazia il Progetto Europeo "Catalyst Design and Optimisation by Fast Combinatorial Procedures" (Growth contract Grd-Ct 1999-00022) per il supporto finanziario e per aver favorito la collaborazione con alcuni tra i centri più attivi nel settore.