

ADS DE CHIMIE

THÈME : LA CATALYSE HYBRIDE

- Temps de préparation : 2 h
- Temps de présentation devant le jury : 15 min
- Entretien avec le jury : 25 min

DOCUMENTS FOURNIS

Article n°1 : « Multicatalyse : combiner le meilleur de deux mondes pour une synthèse plus efficace », p 49 à 50, l'Actualité Chimique n°497, septembre 2024.

Article n°2 : « Des réactions multi-catalytiques au concept de catalyse hybride », p 11 à 17, l'Actualité Chimique n°454, septembre 2020.

Article n°3 : « Cinquante nuances de catalyse hybride », p 18 à 26, l'Actualité Chimique n°454, septembre 2020.

ANNEXE

Une classification périodique des éléments est fournie.

TRAVAIL À EFFECTUER

Présenter un exposé d'une quinzaine de minutes sur « la catalyse hybride » en utilisant les textes fournis et en faisant appel à votre culture personnelle.

Multicatalyse : combiner le meilleur de deux mondes pour une synthèse plus efficace

Résumé Depuis une quinzaine d'années, l'application croissante de réactions multicatalysées a permis la découverte de transformations plus efficaces pour la synthèse de molécules complexes. Ces réactions peuvent être basées sur différents principes, combinant notamment le meilleur de différents mondes tels que la catalyse métallique et l'organocatalyse.

Mots-clés Multicatalyse, catalyse métallique, synthèse organique, chimie verte.

Abstract Multicatalysis, taking the best from two worlds

Over the past fifteen years, the increasing application of multicatalyzed reactions has led to the discovery of more efficient transformations for the synthesis of complex molecules. These reactions can be based on a variety of principles, combining the best of different worlds, such as metal catalysis and organocatalysis.

Keywords Multicatalysis, metal catalysis, organic synthesis, green chemistry.

La multicatalyse, un outil clé pour une chimie plus efficace

La multicatalyse consiste à combiner différents catalyseurs pour prendre avantage de leurs propriétés respectives, afin de promouvoir une transformation chimique de manière plus efficace (cinétique, sélectivité, réduction des déchets...) [1]. Prenant avantage de la complémentarité d'activation des molécules organiques, notamment entre organocatalyseurs et catalyseurs métalliques, cette approche permet ainsi d'envisager de nouveaux chemins réactionnels, assemblant rapidement et sélectivement des molécules simples en squelettes moléculaires complexes tout en contrôlant la stéréochimie des centres générés.

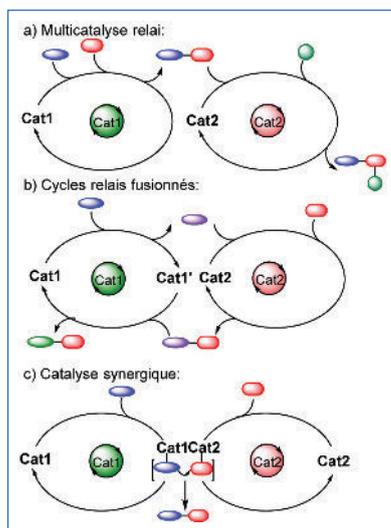


Figure 1 - Principes des réactions multicatalysées.

diariaires instables, qui ne pourraient pas être envisagées par d'autres approches.

b) Les cycles catalytiques relais fusionnés, fondamentalement différents des relais simples, impliquent l'imbrication entre au moins deux cycles catalytiques non-indépendants, dans un seul grand cycle actionné par deux catalyseurs différents (comme deux engrenages). Contrairement aux réactions relais, les différents intermédiaires ne sont pas isolables du cycle global.

c) L'activation synergique (ou « duale »), implique la présence des deux catalyseurs dans un état de transition commun permettant l'activation simultanée de deux fonctions chimiques. Il est important de noter que ces différentes approches peuvent être combinées par exemple en insérant une activation duale dans un état de transition d'une réaction relais.

Nous présentons ici les trois approches citées à travers des exemples de réactions multicatalysées développées dans notre laboratoire combinant organocatalyse et catalyse métallique. L'intérêt synthétique de ces méthodes a pu être illustré par la synthèse rapide de fragments clés de produits naturels, raccourcissant ainsi considérablement le nombre d'étapes nécessaires à leur préparation.

Les différents types de réactions multicatalysées

Les réactions relais

Notre groupe a pris avantage d'approches de type multicatalyse relais pour former *via* des réactions énantioselectives organocatalysées, des aldéhydes chiraux instables et de les dériver *in situ*, *via* des réactions métallocatalysées [2]. Par exemple, un aldéhyde peut réagir avec une source d'halogène (ici du NFSI (*N*-fluorobenzènesulfonimide)) dans un cycle organocatalysé de type énamine, conduisant à la formation d'un aldéhyde α -fluoré énantioenrichi (figure 2). Ces aldéhydes, bien qu'obtenus avec de très bons excès énantiomériques (> 95 % ee), souffrent d'un problème de stabilité et se décomposent rapidement. En interceptant *in situ* ces espèces instables, une réaction diastéroselective d'aldolisation décarboxylante catalysée au cuivre permet l'obtention des produits d'aldol correspondants. De manière intéressante, ce type de transformation peut être réalisé en utilisant un céto-acide biosourcé (figure 2), permettant par une approche bi-directionnelle, la formation directe de céto-diols d'intérêt. Une telle séquence a ainsi pu être appliquée à la synthèse de l'analogue fluoré du fragment clé du Bastimolide A, un produit naturel antipaludéen. De manière complémentaire par une étape de chloration d'aldéhydes, l'analogue chloré a aussi pu être obtenu, et à partir de celui-ci, le produit naturel par une réaction de déchloration [3].

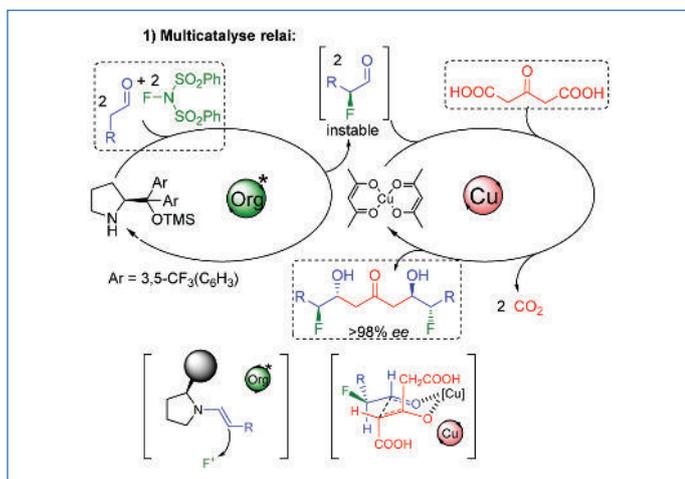


Figure 2 - Exemple de multicatalyseur relais.

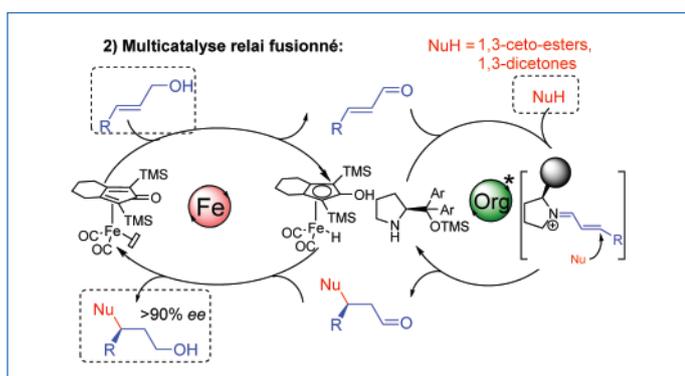


Figure 3 - Cycles catalytiques relais fusionnés.

Les cycles catalytiques relais fusionnés

L'imbrication de deux cycles catalytiques comme deux engrenages a été réalisée pour développer la première réaction d'emprunt d'hydrogène énantiosélective (figure 3) [4]. Cette transformation multicatalysée permet de fonctionnaliser des alcools allyliques avec un nucléophile (céto-esters, dicétones), conduisant à la formation d'alcools aliphatiques énantioenrichis. Cette réaction est possible grâce à la combinaison d'un transfert d'hydrogène réversible catalysé par un complexe de fer et permettant de passer d'alcools en aldéhydes avec une fonctionnalisation organocatalysée (iminium) de l'aldéhyde α,β -insaturé formé. Dans cet exemple, soulignant la différence avec une multicatalyse relais simple, les dérivés de type aldéhyde ne peuvent être dissociés du cycle catalytique global.

Récemment, les économies de synthèse considérables obtenues grâce à cette approche ont pu être démontrées dans la synthèse de la partie polycétide de l'Apratoxine A. Ce composé anticancéreux, nécessitant préalablement de 12 à 22 étapes de synthèse pour sa préparation, a pu être synthétisé en seulement six étapes [5].

Activation synergique ou duale

La dernière approche multicatalysée consiste à combiner une activation organocatalysée (iminium) d'un aldéhyde α,β -insaturé avec une activation simultanée d'un cétoacide en présence d'un complexe de cuivre (figure 4) [6]. L'addition conjuguée du nucléophile sur l'accepteur de Michael suivie de crotonisation permet ainsi de former en une seule étape des cyclohexénones avec de très bons excès énantiomériques (> 98 % ee). En absence du co-catalyseur au cuivre, la même

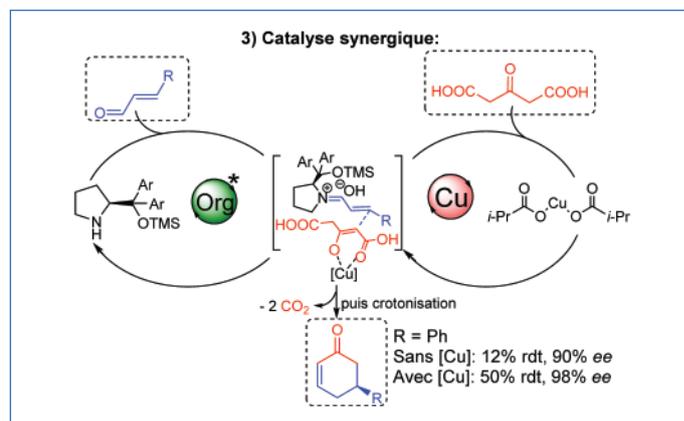


Figure 4 - Multicatalyse synergique.

transformation conduit à de très faibles rendements (12 %) et un contrôle de la stéréochimie bien plus diminué (90 % ee). Une nouvelle fois, cette transformation, combinant deux molécules abondantes, permet de préparer plus rapidement que les approches de la littérature ces molécules d'intérêt appliquées dans la synthèse de différents produits naturels tels que la (+)-Fawcettimine.

La multicatalyse, un outil permettant de combiner le meilleur de plusieurs mondes

La multicatalyse est donc un outil permettant de combiner des modes d'activation complémentaires, conduisant à des molécules complexes de manière plus sélective, rapide et respectueuse de l'environnement. Grâce à ses nombreux avantages, la multicatalyse est un outil compatible avec un futur durable, très prometteur, avec des possibilités seulement limitées par l'imagination des chimistes.

[1] Pour une revue récente, voir : A. Quintard, Iron-based multi-catalysis: eco-compatible alternative for complex molecules synthesis, *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, p. 89-105.

[2] A. Quintard, J. Rodriguez, Bimetallic three-component stereoselective decarboxylative fluoro-aldolization for the construction of elongated fluorohydrins, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, p. 5513-17.

[3] a) A. Quintard, C. Sperandio, J. Rodriguez, Modular enantioselective synthesis of an advanced pentahydroxy intermediate of antimalarial bastimolide A and of fluorinated and chlorinated analogues, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, p. 5274-77.

[4] a) A. Quintard, T. Constantieux, J. Rodriguez, An iron/amine-catalyzed cascade process for the enantioselective functionalization of allylic alcohols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 12883-87. Pour des exemples récents de notre groupe : b) G. Quintil, L. Diebold, G. Fadel, J. Pécaut, C. Philouze, M. Clémancey, G. Blondin, R. Jörnsson, A. Quintard, A. Kochem, CO to isonitrile substitution in iron cyclopentadienone complexes: a class of active iron catalysts for borrowing hydrogen strategies, *ACS Catalysis*, **2024**, *14*, p. 7795-7805. c) A. Alexandridis, T. Rancon, A. Halliday, A. Kochem, A. Quintard, Iron- and organo-catalyzed borrowing hydrogen for the stereoselective construction of tetrahydropyrans, *Org. Lett.*, **2024**, *10.1021/acs.orglett.4c01969*.

[5] N. Shao, J. Rodriguez, A. Quintard, Catalysis driven six-step synthesis of apratoxin A key polyketide fragment, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, p. 6537-42.

[6] A. Quintard, J. Rodriguez, Synergistic Cu-amine catalysis for the enantioselective synthesis of chiral cyclohexenones, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 9523-26.

Anestis ALEXANDRIDIS, post doctorant, Thibault RANCON, ingénieur, Adrien QUINTARD*, chargé de recherche.

Département de Chimie Moléculaire, UMR5250, CNRS-Université Grenoble Alpes, Grenoble.

*adrien.quintard@univ-grenoble-alpes.fr

Des réactions multi-catalytiques au concept de catalyse hybride

Résumé L'efficacité des catalyseurs chimiques et biologiques pour la réalisation de réactions chimiques au niveau industriel n'est plus à démontrer. Leur spécificité et sélectivité en font des outils essentiels à de nombreux procédés, et ils représentent à ce titre un outil majeur dans l'établissement de l'industrie de demain. Historiquement, les catalyseurs ont été très majoritairement utilisés de manière unitaire, les procédés en faisant intervenir plusieurs s'inscrivant le plus souvent dans des stratégies multi-étapes. Cependant, les deux dernières décennies ont vu un essor de la recherche autour des réactions multi-catalytiques qui combinent deux catalyseurs ou plus afin de bénéficier d'effets collaboratifs. Si des catalyseurs de natures différentes ne sont que très rarement mis en jeu ensemble, la combinaison d'un catalyseur chimique et d'un biocatalyseur, appelée « catalyse hybride », représente très probablement le type de réaction multi-catalytique le plus prometteur de par la diversité et l'efficacité inédites permises. Elle n'en demeure pas moins la plus complexe à mettre en œuvre, faisant appel à des compétences de domaines différents (chimie, biologie, matériaux, etc.). Les perspectives offertes donnent lieu à des travaux pionniers qui poussent les chercheurs à mettre au point de nouvelles stratégies permettant de contourner les limitations et inhibitions qui ne manquent pas d'apparaître lorsque l'on force ces deux types de catalyseurs à travailler de concert.

Mots-clés Catalyse hybride, réactions multi-catalytiques, sélectivité, spécificité.

Abstract From multi-catalytic processes to the hybrid catalysis concept

The effectiveness of chemical as well as biological catalysts for carrying out chemical reactions on an industrial level is no longer to be demonstrated. Their specificity and selectivity make them essential tools in many processes, and as such, they represent a major key in the establishment of tomorrow's industry. Historically, catalysts have mostly been used in a unitary manner, with processes involving several catalysts most often forming part of multi-stage strategies. However, the last two decades have seen a significant increase in research into multi-catalytic reactions that combine two or more catalysts in order to benefit from collaborative effects. While catalysts of different natures are very rarely used together, the combination of a chemical catalyst and a biocatalyst, known as "hybrid catalysis", is most likely the most promising type of multi-catalytic reactions because of the unprecedented diversity and efficiency allowed. Nevertheless, it remains the most complex to implement, calling on skills from different fields (chemistry, biology, materials, etc.). The prospects it offers are giving rise to pioneering work that are pushing researchers to develop new strategies for overcoming the limitations and inhibitions that inevitably arise when these two types of catalyst are forced to work together.

Keywords Hybrid catalysis, multi-catalytic reactions, selectivity, specificity.

Dans l'article précédent, nous avons souligné l'importance des catalyseurs pour la réalisation de réactions chimiques, ceux-ci permettant d'abaisser leur énergie d'activation en favorisant la formation d'intermédiaires réactionnels clés. Ils promeuvent ainsi l'avancement des réactions, mais il ne s'agit pas de leur unique avantage pour la synthèse de composés. Les catalyseurs permettent également d'améliorer la sélectivité des réactions, ainsi que leur spécificité. Sélectivité et spécificité sont des notions essentielles en catalyse sur lesquelles nous revenons ci-après.

Spécificité

Une réaction est dite spécifique si le produit formé dépend du substrat, soit parce que la nature de celui-ci découle directement de sa structure chimique, soit parce que le mécanisme nécessite un arrangement particulier des atomes impliqués, donnant un produit particulier, sans quoi le mécanisme ne fonctionnera pas. Une différence peut alors être observée entre catalyseurs chimiques et biologiques, les premiers étant généralement peu spécifiques. À l'inverse, les enzymes peuvent s'avérer très spécifiques, avec un mécanisme réactionnel se déclenchant uniquement en présence d'un substrat précis, notamment à cause de

l'agencement tridimensionnel de leur site actif devenu parfaitement complémentaire avec la structure d'une molécule donnée (modèle « clé-serrure »). Précisons tout de même que ce modèle, établi par Fischer dès 1894, est aujourd'hui considéré comme dépassé, et qu'il a depuis été substitué par d'autres modèles, dont l'ajustement induit de Koshland et la sélection conformationnelle. Le premier est basé sur l'hypothèse que l'enzyme se déforme pour s'adapter structurellement au substrat, alors que le second postule l'existence d'un équilibre préexistant entre différentes conformations de l'enzyme. Le substrat se fixe alors préférentiellement en présence de l'une de ces conformations et déplace donc l'équilibre vers la forme active de l'enzyme. Cependant, ces deux modèles ne remettent pas en question la haute spécificité que peuvent avoir les enzymes envers leur substrat. Au contraire, leur structure versatile s'adapte toujours parfaitement à celle de ce dernier. Précisons que ces changements de conformations et cette grande complémentarité ne sont pas principalement dus à des effets stériques, mais surtout à la génération d'états énergétiques plus bas pour l'enzyme et le complexe enzyme-substrat comme nous l'avons vu dans la première partie de ce dossier, permettant d'aboutir aux intermédiaires réactionnels requis pour réaliser la réaction catalysée. La capacité des enzymes à ne former des complexes

énergétiquement bas qu'avec certains substrats bien précis explique ainsi leur spécificité, l'agencement des atomes dans une configuration électronique donnée étant nécessaire pour que le mécanisme s'opère selon un enchaînement d'intermédiaires bien précis. Ceci s'illustre particulièrement bien avec la stéréospécificité de certaines enzymes, celles-ci étant beaucoup plus actives avec un seul des stéréoisomères d'une même molécule. De tels phénomènes électroniques se manifestent bien entendu également chez les catalyseurs chimiques, mais la rigidité de leur structure, en particulier de celle des catalyseurs hétérogènes, et l'absence de complémentarité manifeste avec leurs substrats les rendent beaucoup moins spécifiques vis-à-vis de ces derniers. Ceci est accentué par la présence de sites catalytiques non désirés à la surface des catalyseurs hétérogènes, dont la synthèse peut être difficile à contrôler, et qui peuvent également entraîner, par exemple, des réactions avec des substrats non désirés par manque de contrôle stérique/électronique. Les produits formés peuvent ainsi toujours dépendre de la structure des substrats, mais la diversité des substrats transformés s'en trouve beaucoup plus grande. Aussi, alors qu'elle pourrait laisser penser le contraire, c'est justement la flexibilité des enzymes, permettant une telle complémentarité envers leurs substrats, qui les rend aussi spécifiques. De ce fait, suivant l'application souhaitée, cette capacité de chaque enzyme à ne catalyser la transformation que d'un nombre – très – restreint de substrats, aussi appelée « promiscuité de substrats », peut s'avérer avantageuse, notamment dans le cas de mélanges complexes de composés, ou à l'inverse délétère lorsque l'on cherche à transformer un substrat différent de ceux habituellement transformés par l'enzyme.

Sélectivité

La notion de sélectivité est quant à elle liée au mécanisme réactionnel, et donc à la capacité d'un catalyseur, pour un même substrat, à générer ou non plusieurs produits dans des quantités respectives variables, soit parce que le catalyseur met justement en jeu plusieurs mécanismes en parallèle, soit parce qu'un même mécanisme peut conduire à la formation de plusieurs produits. Un même substrat peut en effet conduire en présence d'un catalyseur donné à la formation de différents intermédiaires selon son orientation par rapport au site actif, la fonction chimique qui est touchée, etc. De la même manière que pour la spécificité des catalyseurs, la sélectivité dépend fortement à la fois des interactions électroniques entre la structure de ces derniers et les substrats en contact, des états énergétiques qui en découlent, et des interactions stériques orientant ces états. Il s'agit donc d'un paramètre crucial lors de l'élaboration d'un nouveau catalyseur et/ou procédé. La sélectivité des enzymes peut s'avérer assez élevée, bien que ce ne soit pas un caractère obligatoire. D'une part, leur régiosélectivité est bien souvent très importante, toujours grâce à la complémentarité entre le site actif et la fonction chimique ciblée, empêchant une fonction identique possédant un environnement moléculaire légèrement différent de servir de substrat au catalyseur. Leur stéréosélectivité peut elle aussi être appréciable, même si elle peut parfois s'avérer limitée par l'absence de contrôle concernant la formation des différents stéréoisomères du produit. Notons que cette faculté des enzymes est directement liée à leur chiralité intrinsèque, ces dernières étant toutes composées d'acides aminés présentant une configuration stéréochimique

donnée. Tous les acides aminés naturels sont en effet en configuration « S » (à l'exception toutefois de la cystéine qui est de configuration « R » et de la glycine qui est achirale), entraînant de fait une chiralité au sein des protéines. Afin de retrouver des propriétés similaires pour leurs catalyseurs, les chimistes font alors appel à l'utilisation de ligands chiraux couplés à leurs centres catalytiques, notion qui est d'autant plus présente en catalyse homogène. Ajoutons que, de manière générale, la sélectivité des catalyseurs chimiques est aussi moins importante que celle des enzymes. Les sites catalytiques non désirés évoqués précédemment potentiellement présents à la surface de ces derniers rendent la formation exclusive d'intermédiaires réactionnels pour un même substrat difficilement réalisable. De même, il n'est pas toujours aisé de contrôler l'attaque sélective par le catalyseur d'une seule fonction chimique que l'on désire transformer au sein d'une molécule multifonctionnelle. Cependant, de plus en plus de chercheurs en catalyse chimique travaillent sur l'élaboration de catalyseurs présentant des effets similaires à ceux des enzymes, avec un contrôle beaucoup plus fin des réactions. Ceci est notamment permis par l'utilisation de catalyseurs poreux présentant des environnements stériques et électroniques précis au sein de leurs cavités. Un bon exemple est celui des zéolithes, matériaux poreux qui permettent aujourd'hui d'accéder à des sélectivités pour certains produits jusque-là inatteignables [1]. L'analyse des densités électroniques et des états d'énergie de ces matériaux démontre alors comment la structure de ces catalyseurs est directement responsable de leur sélectivité envers certains produits [2]. Il devient dès lors envisageable d'orienter la sélectivité suivant l'application recherchée en modulant la structure et la morphologie des catalyseurs hétérogènes.

Aussi, ces variations de sélectivité et de spécificité rendent certains catalyseurs idéaux pour la conversion de composés présents au sein de mélanges complexes. Cet aspect est fondamental pour de nombreux domaines industriels comme par exemple celui de la valorisation de la biomasse, emblématique d'une coopération massive entre catalyseurs chimiques et biologiques.

Valorisation de la biomasse

On entend par *biomasse* la fraction biodégradable des produits, déchets et résidus provenant de l'agriculture (substances végétales et animales), de l'aquaculture, de la sylviculture et des industries connexes, la fraction biodégradable collectée séparée des déchets industriels et municipaux, ainsi que les boues d'épuration (définition européenne) [3].

Il existe de nombreux types de biomasses exploitables au niveau industriel (lignocellulosique, oléagineuse, etc.) représentant une importante complexité et diversité moléculaires. À titre d'exemple, la biomasse lignocellulosique est essentiellement constituée d'un agencement de plusieurs polymères, dont les trois principaux sont la cellulose, la lignine et l'hémicellulose (*figure 1*). À eux seuls, ces polymères impliquent déjà plus d'une douzaine de monomères agencés selon autant de combinaisons différentes par l'intermédiaire de nombreux types de liaisons (c'est-à-dire glycosidiques pour la cellulose et l'hémicellulose, ou carbone-carbone et éther pour la lignine). La rupture de chacune de ces liaisons nécessite

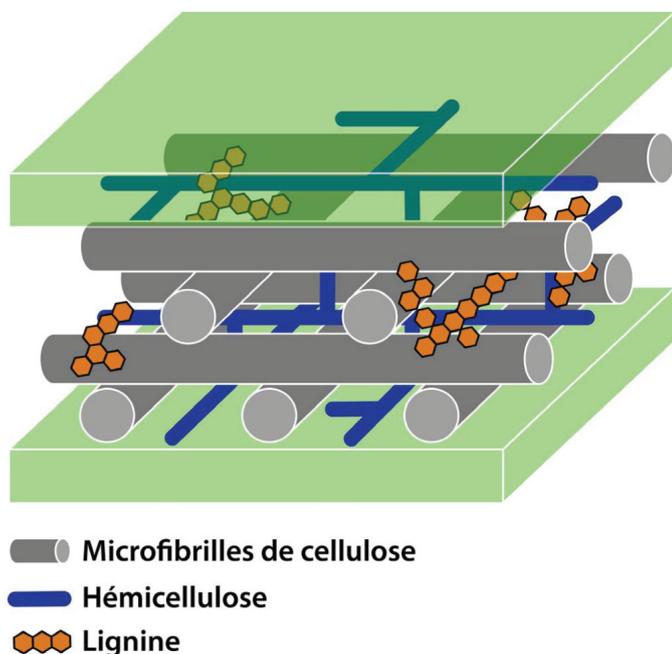


Figure 1 - Schéma simplifié de la composition de la paroi cellulaire des végétaux représentant l'enchevêtrement de la cellulose, la lignine et l'hémicellulose.

ainsi une activité catalytique spécifique, ce qui explique la diversité des enzymes naturelles spécialisées dans la transformation des parois végétales. Ainsi, en sélectionnant le catalyseur adéquat, il est théoriquement possible de ne cibler que certaines liaisons, fonctions chimiques ou molécules au sein d'un mélange. De cette manière, les catalyseurs peuvent limiter le besoin en étapes de préparation et de purification des charges réactionnelles. Notons cependant que des effets d'empoisonnement des catalyseurs peuvent apparaître lors de l'utilisation de mélanges de molécules, et il convient donc de sélectionner le catalyseur à employer de manière judicieuse, voire de le modifier en conséquence (encapsulation dans une coque protectrice, couplage avec une espèce stabilisatrice, etc.).

Cependant, malgré la diversité d'actions offertes par le large panel de catalyseurs disponibles en chimie comme en biocatalyse, on observe depuis quelques années un certain ralentissement de l'innovation dans le domaine. Cette dernière repose en effet principalement sur une amélioration incrémentale des catalyseurs, tant au niveau chimique que biologique. La recherche de nouvelles familles de catalyseurs représente bien sûr une alternative importante, mais il semble qu'elle demeure globalement une stratégie minoritaire. Une alternative consiste alors en la combinaison de catalyseurs existants pour la réalisation de procédés que l'on peut ainsi qualifier de multi-catalytiques. En croisant les sélectivités mais aussi les résistances (protection des catalyseurs entre eux) des différents catalyseurs, les chimistes sont en effet en mesure de proposer des systèmes catalytiques couplés présentant des propriétés supplémentaires par rapport à celles des catalyseurs isolés (par ex., synergie entre les sites actifs, protection croisée vis-à-vis de substrats et produits, etc.) [4-9]. Précisons qu'historiquement, l'effort de recherche dédié à la mise en œuvre de réactions multi-catalytiques en phase liquide est bien moindre que celui portant sur les réactions en phase gaz. Comme il est bien entendu plus aisé de faire travailler des catalyseurs chimiques en phase aqueuse pour s'adapter aux conditions des catalyseurs biologiques plutôt que l'inverse qui semble, si ne n'est très compliqué, illusoire, les réactions

en phase liquide représentent la quasi-totalité des réactions hybrides. Ceci limite malheureusement la compréhension des phénomènes sous-jacents qui les régissent. Les réactions multiphasiques et la caractérisation des interfaces (gaz-liquide-solide), incluant la modélisation de ces dernières, sont en effet particulièrement difficiles et néanmoins indispensables à réaliser quel que soit le type de catalyse mis en jeu. Ceci reste donc un axe de recherche prioritaire pour la catalyse hybride, et plus largement pour les réactions multi-catalytiques, même s'il est encore très peu développé.

Il est alors possible d'utiliser la combinaison de catalyseurs pour largement diversifier la nature des composés accessibles par voie catalytique, notamment en offrant un accès à des substrats plus complexes. En particulier, si l'on reprend l'exemple de la biomasse lignocellulosique évoqué plus haut, alors que l'utilisation d'un catalyseur spécifique permet de libérer un type précis de molécule en rompant la liaison chimique associée, sa valorisation complète fait tout logiquement nécessairement appel à un très large panel de catalyseurs différents tant la diversité de substrats et de liaisons chimiques présents y est importante. Une combinaison active sous la forme de cocktail catalytique apparaît donc essentielle si l'on veut pouvoir tirer au maximum parti du potentiel de la biomasse. Notons que des efforts de recherche conséquents visent à utiliser des catalyseurs chimiques pour à la fois déstructurer les polymères naturels et modifier chimiquement les intermédiaires obtenus vers les produits désirés [10-11]. Bien sûr, il ne s'agit pas du seul exemple, et la combinaison de catalyseurs pour l'obtention d'une plus grande diversité de composés fait désormais partie intégrante des stratégies de synthèse des chercheurs en catalyse, qu'il s'agisse de la catalyse chimique ou de la biocatalyse.

De la combinaison de catalyseurs chimiques et biologiques

Cependant, la réalisation efficace d'une combinaison telle que décrite ci-dessus n'est pas aisée car les catalyseurs mis en jeu dans ces nouveaux procédés peuvent nécessiter des conditions opératoires très différentes, parfois antagonistes à première vue, et il convient donc de déterminer précisément leur plage d'action commune et/ou de les modifier pour générer des espaces de paramètres réactionnels communs. C'est d'autant plus le cas lorsque les catalyseurs sont de natures très différentes, lors de la combinaison justement d'un biocatalyseur (enzyme, microorganisme, etc.) avec un catalyseur chimique (hétérogène ou homogène).

Traditionnellement, les catalyseurs combinés au sein de systèmes multi-catalytiques sont ainsi de même nature. Le meilleur exemple consiste sans doute en celui des tandems enzymatiques qui combinent deux ou plusieurs enzymes entre elles. Avec plus d'une dizaine de revues publiées sur le sujet rien qu'en 2019, on ne compte en effet plus le nombre d'exemples de combinaisons enzymatiques, la plupart d'entre elles étant réalisées au sein d'un même milieu réactionnel [5, 7, 9, 12-13]. Les tandems enzymatiques deviennent alors presque incontournables lors de l'utilisation d'enzymes, notamment pour la régénération de cofacteurs et de cosubstrats qu'elles permettent (*cf.* le troisième article de ce dossier), et sont, à ce titre, presque considérés comme des catalyseurs à part entière avec des propriétés et un spectre de substrats qui leurs sont propres. Certaines équipes de recherche se sont même spécialisées dans la production

d'enzymes fusionnées afin de lier intimement leurs activités [14]. Si cette propension à combiner des enzymes est si développée de nos jours, c'est probablement dû au fait que nombre d'entre elles sont capables de fonctionner dans des conditions similaires, dans l'eau, à des températures modérées et à des pH proches de 7. Il convient bien évidemment d'ajuster à chaque fois précisément les paramètres réactionnels (c'est-à-dire concentrations, pH, température, cofacteurs, activateurs/inhibiteurs) afin de conduire au meilleur compromis, ce qui génère une grande diversité de cascades enzymatiques. Ceci est d'autant plus important que l'extrême sensibilité des enzymes envers le milieu dans lequel elles évoluent peut induire une diminution importante de leur activité lors de modifications – même minimales – des conditions réactionnelles. Il convient aussi d'ajouter que, dans le cas où une enzyme ne serait pas déjà identifiée pour une application ou des conditions données, un large panel d'outils est désormais disponible pour l'ingénierie d'enzymes existantes afin de leur conférer les propriétés désirées [15]. De manière alternative, il est aussi possible d'explorer la biodiversité à la recherche de nouvelles enzymes présentes dans les milieux naturels et possédant les propriétés adéquates. La généralisation des outils à haut débit ces dernières années a permis de considérablement simplifier le développement de telles stratégies, offrant la possibilité de cibler rapidement un nombre restreint d'enzymes possédant les propriétés voulues (par ex., thermostabilité, résistance au pH, promiscuité de substrats...) au sein de collections de plusieurs milliers de candidats [16]. Cette stratégie devrait aussi, tout comme l'ingénierie d'enzymes et de souches, largement profiter dans un futur proche des améliorations effectuées dans le domaine de l'intelligence artificielle, certains travaux démontrant déjà la possibilité d'effectuer la prédiction *in silico* d'activités enzymatiques ou de voies métaboliques [17-18].

Du côté de la catalyse chimique, le nombre d'exemples de réactions multi-catalytiques, bien qu'en forte croissance ces dernières années, est encore relativement limité par rapport à ce que l'on observe en biocatalyse. Ceci peut probablement s'expliquer par le fait que le panel de catalyseurs chimiques homogènes ou hétérogènes aujourd'hui disponibles est nettement supérieur à celui des enzymes actuellement connues. En considérant la plage considérable de conditions opératoires dans lesquelles il est possible de les faire fonctionner (par ex., température, pression, solvant...), c'est justement leur diversité qui est très probablement responsable du comparativement faible nombre de couplages de catalyseurs chimiques. Ainsi, là où pour générer de la diversité en biocatalyse, une approche par combinaison de catalyseurs s'est rapidement imposée, les outils de recherche/production de nouvelles enzymes étant très récents, les chimistes, eux, ont très tôt pu jouir d'une diversité catalytique beaucoup plus importante. Les nombreux éléments du tableau périodique produisent, une fois combinés à la grande variété de structures et assemblages qu'ils permettent, une ressource de propriétés catalytiques déjà considérable qui a très tôt été explorée, bien avant l'avènement de la première enzyme artificielle. Aussi, le besoin de combiner deux catalyseurs s'est sans doute fait nettement moins sentir, et bon nombre de procédés industriels actuellement en opération trouvent leur efficacité dans l'utilisation d'un catalyseur chimique bien optimisé [19]. À cette constatation vient s'ajouter le fait que les catalyseurs chimiques présentent bien souvent des structures assez simples et accessibles, en tout cas comparées à celles des

systèmes catalytiques issus du vivant. Ceci rend plus difficile une protection éventuelle des sites catalytiques contre l'inhibition d'autres espèces comme les substrats et produits de réactions parallèles, ou encore contre d'autres catalyseurs. Il n'est alors pas rare que des réactions secondaires d'empoisonnement, de désactivation, parasites, ou de dépolymérisation voire de polymérisation non désirées se produisent lors de l'utilisation de la combinaison de deux catalyseurs chimiques [19]. Des stratégies d'empoisonnement sélectif de sites catalytiques sont d'ailleurs utilisées couramment pour diminuer l'activité de certains centres catalytiques, afin de limiter la production de sous-produits non désirés [20-21].

Pour finir, il est aussi intéressant de noter que la quasi-totalité des revues qui traitent des réactions multi-catalytiques en chimie décrivent ce champ disciplinaire comme s'inspirant très largement des systèmes naturels (cascades enzymatiques, cellules) [22], voire qu'il en est directement issu si l'on en croit certains auteurs [6]. Les systèmes biologiques sont en effet très souvent considérés comme à un stade d'optimisation particulièrement avancé, avec des degrés de complexité nettement supérieurs à celui des catalyseurs chimiques synthétiques. On citera par exemple les « N-heterocyclic carbenes » (NHC), qui reproduisent dans une exécution simplifiée le mécanisme des transcétolases, des enzymes utilisant un NHC naturel, la thiamine pyrophosphate (TPP), comme cofacteur pour la création de liaisons carbone-carbone [23]. Cette inspiration semble justifiée au regard de la longue optimisation évolutive des biocatalyseurs permettant leur intégration au sein de macro-systèmes catalytiques naturels particulièrement complexes : la cellule vivante n'est-elle pas le plus sophistiqué et le premier des systèmes multi-catalytiques jamais mis au point ? En effet, au sein de celle-ci se combinent des centaines de catalyseurs aux formes, mécanismes et propriétés physico-chimiques différentes, interagissant en synergie grâce à la mise en place d'équilibres thermodynamiques finement régulés. Il est d'ailleurs possible que cette complexité cellulaire sur le plan catalytique puisse expliquer pourquoi les chercheurs en biocatalyse accordent une telle importance aux procédés multi-catalytiques dans leur recherche. Cette transposition du milieu naturel dans les procédés catalytiques « artificiels », chimiques et biocatalytiques, est à la base même d'un besoin de collaboration étroite entre chimistes et biologistes. De cette dernière naît alors l'élaboration de systèmes innovants faisant ponts entre les deux disciplines, que l'on peut regrouper sous le concept de catalyse dite « hybride » [24-26].

Catalyse hybride

La catalyse hybride consiste ainsi en l'assemblage de plusieurs catalyseurs de natures différentes et, plus particulièrement, d'un catalyseur chimique et d'un catalyseur biologique. La catalyse hybride peut être subdivisée en plusieurs catégories suivant le type de catalyseurs combinés, mais aussi en fonction du type de stratégie mise en place pour réaliser cette combinaison. Avant de décrire les variantes possibles, notons que toute combinaison d'un catalyseur chimique et d'un biocatalyseur n'aboutit pas forcément à de la catalyse hybride. L'intérêt majeur de cette dernière réside en effet dans la possibilité d'effectuer des réactions difficilement réalisables autrement, produisant des composés rares ou inexistantes jusqu'alors, ou tout du moins d'améliorer grandement les propriétés d'une réaction existante (par ex., sélectivité,

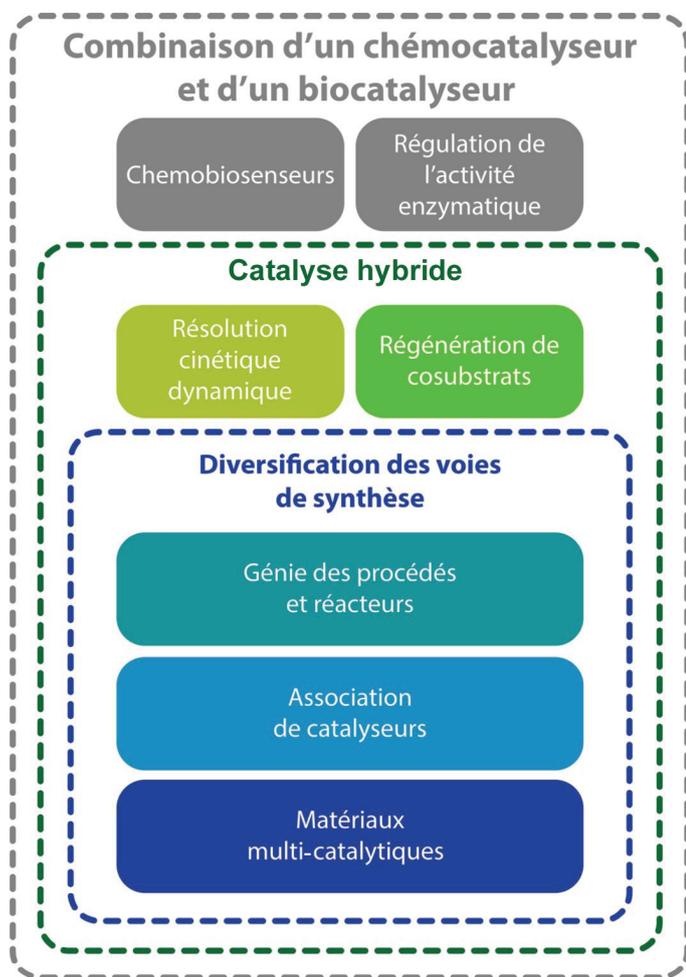


Figure 2 - Représentation schématique des différentes variantes de la catalyse hybride et du positionnement de cette dernière dans la thématique globale de combinaison de chémo- et biocatalyseurs.

rendement, économie d'atomes, économie d'énergie...). Ainsi, la combinaison de catalyseurs aboutissant à la mise au point de nouveaux chémo-biosenseurs, ou encore permettant la régulation de l'activité d'une enzyme, ne saurait relever de la catalyse hybride. En revanche, lorsque l'on s'intéresse à la combinaison de catalyseurs de types différents pour réaliser des réactions catalytiques, il est possible de les subdiviser en trois catégories principales qui définissent alors la base de cette nouvelle exécution disciplinaire : les réactions de résolution cinétique dynamique (et leurs dérivées) ; la régénération de cosubstrats ; et, pour finir, les nouvelles stratégies visant à la diversification des voies de synthèse (figure 2). Ajoutons que cette dernière catégorie peut elle-même être subdivisée en trois familles qui reflètent chacune la stratégie employée : la mise au point de nouveaux procédés à plusieurs compartiments catalytiques ; l'association de plusieurs catalyseurs au sein d'un même milieu réactionnel ; et la combinaison de centres catalytiques au sein de matériaux multi-catalytiques. Quelle que soit la stratégie utilisée, le but de la diversification des voies de synthèse en catalyse hybride reste donc identique avec la combinaison de plusieurs centres catalytiques pour permettre la transformation simultanée (successive ou parallèle) de composés. Ce faisant, plusieurs fonctions chimiques peuvent être modifiées à différents endroits de la molécule à transformer (« réactif » ou « substrat ») au cours de la réaction, et être directement prises en charge par les autres catalyseurs, ce qui limite les étapes de purification

et permet de déplacer les équilibres réactionnels globaux dans certains cas, voire idéalement de former des composés jusque-là difficiles à synthétiser grâce à la présence de nouveaux intermédiaires réactionnels.

Pour obtenir et moduler ces propriétés, les chercheurs ont à leur disposition un large panel de stratégies autorisant différents types de combinaisons de catalyseurs (figure 3). Nous définirons ici les différents types de combinaisons existants, et leur exemplification fera l'objet de la prochaine partie de ce dossier.

Historiquement, les catalyseurs chimiques et biologiques ont été combinés sous la forme de procédés séquentiels dans lesquels ils sont isolés dans des étapes distinctes, bien souvent séparées par une étape de purification. Ces procédés, que l'on peut qualifier de « two-pots/two-steps » (2P2S), sont particulièrement coûteux en atomes et en énergie, et ne présentent pas les avantages que propose justement la catalyse hybride, ni même ceux des réactions multi-catalytiques en général.

Visant à intégrer les catalyseurs dans un seul et même réacteur afin de maximiser les interactions entre ces derniers, la catalyse hybride fait alors appel à d'autres types de variantes, à commencer par les procédés en « two-pots/one-step » (2P1S). Appartenant à la stratégie de diversification des voies de synthèse faisant intervenir le génie des procédés, les procédés 2P1S mettent en œuvre des catalyseurs qui ne sont plus séparés que par une interface solide (poreuse) ou liquide. Le principal avantage de ce type de procédé est qu'il permet de garder les catalyseurs isolés les uns des autres, en particulier en cas d'empoisonnement direct de l'un par l'autre, tout en permettant la diffusion des substrats d'un milieu réactionnel à l'autre, supprimant ainsi les étapes de purification intermédiaires. Notons aussi que ces procédés permettent l'utilisation de conditions réactionnelles différentes pour chacun des catalyseurs, ce qui simplifie considérablement leur utilisation et réduit le besoin de recherche de conditions communes. En revanche, de tels systèmes catalytiques sont généralement difficiles à mettre en œuvre, nécessitent du matériel plus complexe (membranes, multi-réacteurs, etc.), et surtout, ne permettent que peu l'apparition d'effet de synergie entre les sites catalytiques.

À l'inverse, les procédés que l'on peut qualifier de « one-pot/two-steps » (1P2S) s'inscrivent déjà plus dans une stratégie d'association « réelle » des catalyseurs. Ils impliquent des procédés dans lesquels les deux catalyseurs sont introduits dans un même milieu réactionnel, soit de manière séquentielle soit simultanément, mais dont les activités s'expriment successivement à l'aide d'un changement des conditions réactionnelles (pH, température, etc.) entre chaque étape. La réalisation du procédé global est alors grandement facilitée, mais les interactions entre les deux catalyseurs ne sont pas pour autant optimales dans la mesure où ces derniers ne réalisent pas leur réaction de manière concomitante. Ce type de procédé est ainsi principalement choisi en cas d'effets d'empoisonnement par le substrat de l'un des catalyseurs, voire par l'autre catalyseur lui-même, ou lorsque des conditions réactionnelles communes ne peuvent être trouvées. À titre d'exemple, on peut citer les réactions hybrides mettant en jeu une première étape où une enzyme travaille à basse température, suivie par une étape à haute température pour permettre l'action d'un catalyseur chimique.

Aussi, compte tenu du fait que dans ce cas, les deux catalyseurs ne fonctionnent pas de concert, la limitation principale de ce type de procédé apparaît comme évidente, avec

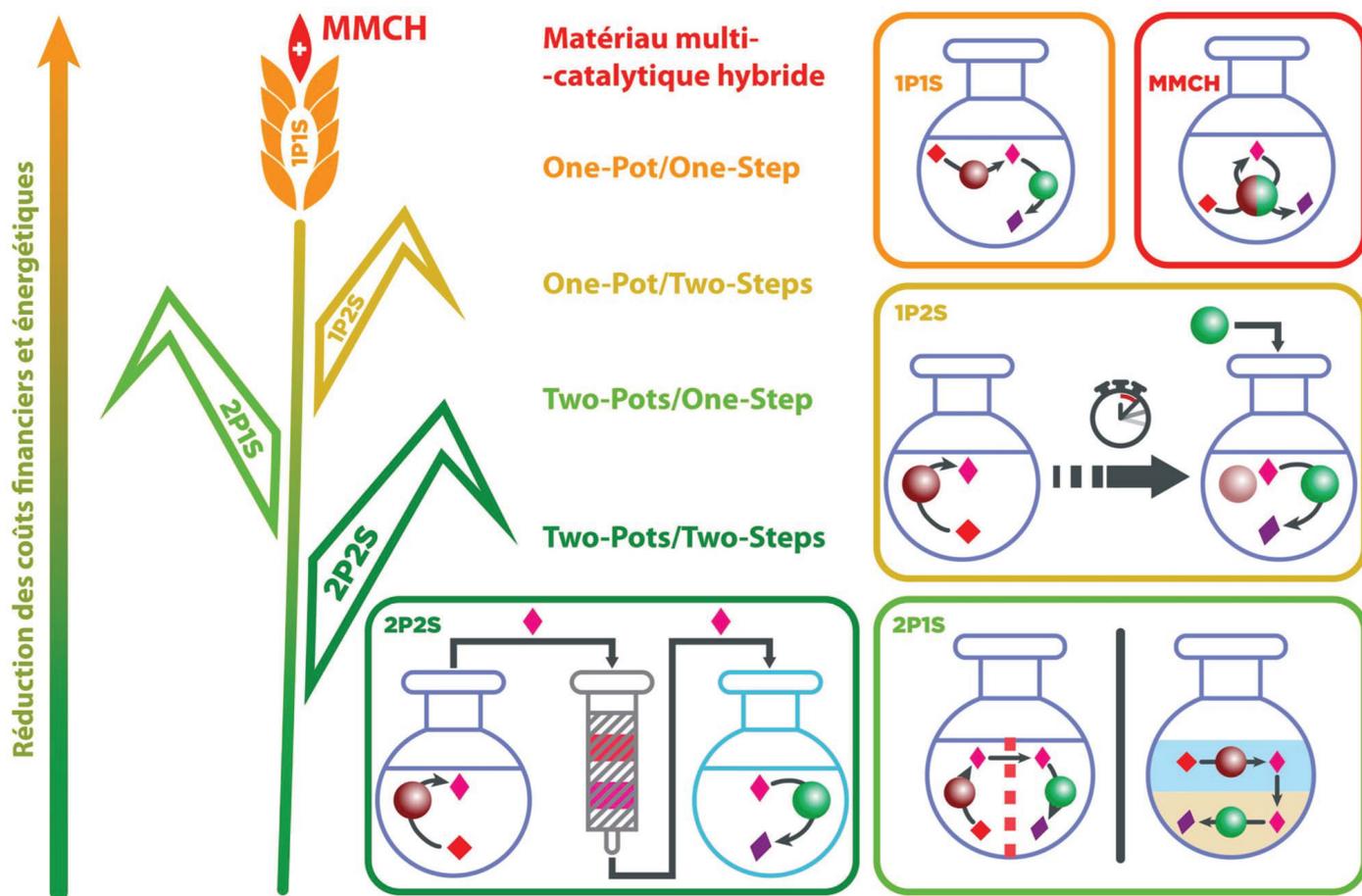


Figure 3 - Classification des différents types de procédés combinant un catalyseur chimique (●) avec un catalyseur biologique (●), utilisés pour la mise en place de réactions catalytiques hybrides. Ils peuvent être regroupés sous cinq catégories : « two-pots/two-steps » (2P2S), « two-pots/one-step » (2P1S), « one-pot/two-steps » (1P2S), « one-pot/one-step » (1P1S), et matériaux multi-catalytiques hybrides (MMCH) [27]. Substrat : ◆ ; intermédiaire : ◆ ; produit : ◆.

l'impossibilité totale de mettre en place des effets de synergie entre les catalyseurs, ou même de déplacer l'équilibre réactionnel à l'aide de l'une des deux réactions, contrairement aux procédés en 2P1S qui, suivant les cas, le permettent. Afin de lever ces limitations et de bénéficier de tous les avantages que peut offrir la catalyse hybride, avec en particulier la conversion de mélanges de substrats complexes, la catalyse hybride se tourne alors préférentiellement vers une véritable stratégie d'association de catalyseurs basée sur des procédés en « one-pot/one-step » (1P1S). Ces procédés, que l'on peut qualifier de « vraie catalyse hybride », combinent effectivement plusieurs catalyseurs au sein d'un même réacteur, travaillant de concert tout au long de la réaction. De cette façon, les différents substrats et intermédiaires sont convertis en continu dès leur apparition, ce qui peut permettre de déplacer des équilibres, de limiter les inhibitions, et donc d'augmenter considérablement les activités des catalyseurs mis en jeu. Viennent parfois s'ajouter des effets de synergie entre les différents sites catalytiques, notamment grâce à la proximité de ces derniers, facilitant les transferts de matières et jouant sur les gradients de substrats observés en périphérie des catalyseurs.

Enfin, comme évoqué plus tôt, une troisième stratégie est envisageable pour la diversification des voies de synthèses, permettant encore d'accentuer les propriétés offertes par les réactions en 1P1S. Elle consiste en la combinaison physique de catalyseurs aboutissant à la formation d'un matériau multi-catalytique hybride (MMCH). Cette stratégie mise sur le contrôle très fin de la disposition des sites catalytiques les uns

par rapport aux autres dans le but de créer des effets supplémentaires entre ces derniers (électrostatiques, stériques, etc.) et d'améliorer la diffusion des substrats au sein du matériau. Véritable Graal de la catalyse hybride, les MMCH feront l'objet du quatrième article de ce dossier.

Les auteurs remercient chaleureusement Joël Barrault pour sa relecture attentive et avisée qui a permis d'étoffer et de préciser la description des concepts proposée dans cet article.

- [1] M. Dusselier, P. Van Wouwe, A. Dewaele, P.A. Jacobs, B.F. Sels, Shape-selective zeolite catalysis for bioplastics production, *Science*, **2015**, 349, p. 78-80.
- [2] B. Smit, T.L.M. Maesen, Towards a molecular understanding of shape selectivity, *Nature*, **2008**, 451, p. 671-678.
- [3] Directive (EU) 2018/2001 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on the Promotion of the Use of Energy from Renewable Sources (Text with EEA Relevance), **2018**.
- [4] V. Mouarrawis, R. Plessius, J.I. van der Vlugt, J.N.H. Reek, Confinement effects in catalysis using well-defined materials and cages, *Front. Chem.*, **2018**, 6, 623.
- [5] J.M. Sperl, V. Sieber, Multienzyme cascade reactions: status and recent advances, *ACS Catal.*, **2018**, 8, p. 2385-2396.
- [6] A. Galván, F.J. Fañanás, F. Rodríguez, Multicomponent and multicyclic reactions: a synthetic strategy inspired by nature, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, 2016, p. 1306-1313.
- [7] E. García-Junceda, I. Lavandera, D. Rother, J.H. Schrittwieser, (Chemo)enzymatic cascades: nature's synthetic strategy transferred to the laboratory, *J. Mol. Catal. B Enzym.*, **2015**, 114, p. 1-6.
- [8] M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, M.J. Sabater, Heterogeneous catalysis for tandem reactions, *ACS Catal.*, **2014**, 4, p. 870-891.
- [9] E. Ricca, B. Brucher, J.H. Schrittwieser, Multi-enzymatic cascade reactions: overview and perspectives, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, p. 2239-2262.
- [10] S. van den Bosch *et al.*, Catalytic strategies towards lignin-derived chemicals, *Top. Curr. Chem.*, **2018**, 376, 36.

Cinquante nuances de catalyse hybride

Résumé La catalyse hybride a émergé il y a une vingtaine d'années. Cette discipline, qui vise à combiner un catalyseur chimique avec un catalyseur biologique afin de produire un système multi-catalytique possédant des propriétés supplémentaires par rapport à celles des catalyseurs unitaires, est longtemps restée peu étudiée car faisant appel à des compétences très diversifiées rarement rassemblées au sein de travaux communs. Ces dernières années, l'accroissement de l'intérêt pour les recherches inter- voire transdisciplinaires a largement bénéficié à son développement et le nombre d'exemples d'applications de la catalyse hybride croît aujourd'hui de manière exponentielle. Historiquement mise au point pour les procédés de résolution cinétique et de déracémisation, elle s'illustre désormais dans de très nombreux domaines, avec des finalités très différentes, depuis la régénération de cosubstrats enzymatiques coûteux, jusqu'à la mise en place de tandems catalytiques intégrés permettant la synthèse de composés jusque-là inaccessibles. Elle bénéficie à ce titre de nombreuses avancées en chimie et biologie/biologie moléculaire, qu'il s'agisse des nouvelles techniques de modélisation ou analytiques, de la possibilité de concevoir de nouveaux catalyseurs plus efficaces et tolérants, ou encore de l'élaboration de dispositifs réactionnels plus performants grâce aux génies des réacteurs et des procédés. Cette importante diversité de catalyseurs et de techniques représente un espoir prometteur pour le renouveau d'une catalyse qui peine souvent à répondre aux défis environnementaux de demain.

Mots-clés **Catalyse hybride, résolution cinétique dynamique, régénération de cofacteurs, cosubstrats, réactions multi-catalytiques, diversification des voies de synthèse.**

Abstract **Fifty shades of hybrid catalysis**

Hybrid catalysis emerged about twenty years ago. This discipline aims at combining a chemical catalyst with a biological catalyst to produce a multi-catalytic system, with additional properties compared to those of single catalysts, has long remained little studied because it calls on a wide range of skills that are rarely brought together in joint work. In recent years, however, the growing interest in inter- or even transdisciplinary research has greatly benefited its development, and the number of examples of hybrid catalysis applications is now growing exponentially. Historically developed for kinetic resolution and deracemisation processes, hybrid catalysis is now illustrated in many fields, with very different purposes, from the regeneration of costly enzyme co-substrates to the implementation of integrated catalytic tandems allowing the synthesis of previously inaccessible compounds. In this respect, it benefits from numerous advances in chemistry and biology/molecular biology, whether in terms of new modelling or analytical techniques, the possibility of designing new, more efficient and tolerant catalysts, or the development of more efficient reaction devices thanks to reactor and process engineering. This important diversity of catalysts and techniques now represents a promising hope for the renewal of catalysis that is often struggling to meet tomorrow's environmental challenges.

Keywords **Hybrid catalysis, dynamic kinetic resolution, cofactor regeneration, cosubstrates, multi-catalytic reactions, synthesis pathway diversification.**

L'article précédent de ce dossier présentait les grandes lignes du concept de catalyse hybride et évoquait les principaux domaines de la catalyse dans lesquels ce concept peut s'appliquer. L'objet du présent article est de proposer des exemples dans chacun de ces domaines avec des réalisations en catalyse hybride afin de montrer les perspectives qu'offre cette approche par rapport aux systèmes multi-catalytiques n'utilisant qu'un seul type de catalyseur.

Résolution cinétique dynamique et variantes

La première des applications de la catalyse hybride, tant au niveau historique qu'en nombre d'exemples développés, concerne les réactions de résolution cinétique permettant la synthèse de composés optiquement purs. La nécessité de synthétiser ce type de composés s'est en effet très rapidement imposée, tout particulièrement dans le domaine de la pharmacologie [1]. Un grand nombre de molécules bioactives présente des effets radicalement distincts selon l'énantiomère considéré (voir encadré 1).

Les découvertes publiées dans les années 1960 sur le thalidomide (*figure 1*) constituent un exemple très concret de la différence d'action biologique entre deux énantiomères. En raison de sa forte activité sédatrice et anti-vomissement, ce médicament était largement prescrit pour le traitement des nausées matinales pendant la grossesse. Cependant, seul l'énantiomère *R* présente l'effet désiré tandis que l'énantiomère *S* est tératogène, provoquant de graves malformations chez le fœtus [2].

C'est suite à ce scandale sanitaire que l'attention portée à la chiralité des molécules synthétisées a réellement pris son essor. De nombreuses stratégies permettant la synthèse d'un énantiomère sous forme pure ont depuis lors été mises au point, et parmi elles figurent la résolution cinétique (« kinetic resolution », KR) et la résolution cinétique dynamique (« dynamic kinetic resolution », DKR). Contrairement à la résolution chirale qui repose sur des différences physiques entre des diastéréoisomères et permet la mise en place de procédés de séparation physique, la résolution cinétique repose sur le fait que deux énantiomères réagissent

Encadré 1

Deux molécules sont appelées *énantiomères* lorsqu'elles sont l'image l'une de l'autre dans un miroir plan, mais non superposables (telles les mains).

Une molécule pouvant se trouver sous deux formes énantiomères est dite *chirale*. La chiralité d'une molécule peut être due à la présence d'un centre stéréogène (carbone asymétrique, etc.), d'un axe ou d'un plan de chiralité.

Les deux énantiomères ont des propriétés physico-chimiques identiques, les rendant inséparables sans transformation préalable ou utilisation d'un catalyseur lui aussi chiral. Cependant, il est possible de les distinguer, par exemple, en les faisant traverser par de la lumière polarisée : suivant l'énantiomère considéré, le plan de polarisation du rayon incident sera dévié dans un sens ou dans l'autre, avec un angle propre à chaque molécule.

Lorsque les deux énantiomères d'une même molécule sont en mélange équimolaire, on parle alors de *mélange racémique*, et ce dernier ne dévie plus le plan de polarisation. C'est pourquoi chaque énantiomère est qualifié d'optiquement pur. L'énantiomère qui dévie le plan de polarisation vers la gauche (sens antihoraire) est dit *lévogyre*, alors que celui qui dévie le plan vers la droite (sens horaire) est dit *dextrogyre*. Ajoutons que dans le cas où une molécule posséderait plus d'un centre asymétrique, ses différents stéréoisomères sont alors appelés *diastéréoisomères*.

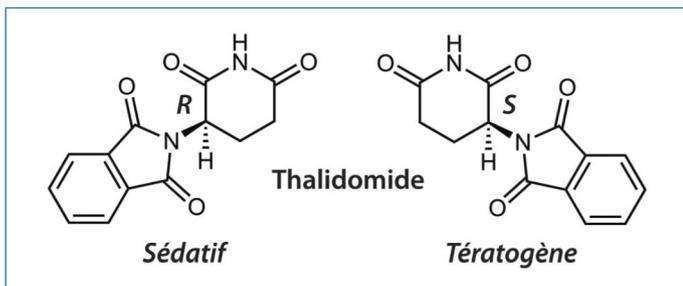


Figure 1 - Les deux énantiomères du thalidomide. L'énantiomère de configuration *R* est utilisé en pharmacologie pour ses propriétés sédatives et antiémétiques, alors que l'énantiomère *S* est tératogène.

avec des vitesses différentes lorsqu'ils sont mis en présence d'un catalyseur ou réactif chiral. Dans le cas où cette vitesse est nettement supérieure pour l'un des deux énantiomères (typiquement d'au moins un ordre de grandeur), il est alors possible de ne transformer sélectivement qu'un énantiomère, de manière à pouvoir le séparer de l'autre. Ce type de réaction a été mis en évidence pour la première fois par Louis Pasteur, qui a observé que le produit de la fermentation d'une mixture racémique était majoritairement lévogyre.

Ainsi, historiquement, ces réactions ont très tôt bénéficié de l'utilisation des enzymes, ces dernières étant particulièrement énantiospécifiques comme évoqué dans l'article précédent. Cependant, par définition, leur rendement reste limité à la concentration en énantiomère non transformé, soit 50 % (rendement théorique maximal dans ce cas). C'est afin de lever ce verrou que le concept de DKR a été mis au point. Lors des réactions en DKR, l'énantiomère non transformé par le premier catalyseur est constamment racémisé par un second catalyseur pour régénérer l'autre énantiomère, qui sera ensuite converti. Cette seconde étape permet alors de retransformer en continu l'énantiomère non recherché en l'énantiomère voulu, et ainsi d'atteindre théoriquement des rendements proches de 100 % (figure 2). Une variante, appelée déracémisation cyclique (« cyclic deracemisation », CD), décrit une réaction similaire dans laquelle le second catalyseur n'agit pas sur l'énantiomère restant, mais sur le produit de la première étape catalytique, qui est souvent une molécule achirale dans ce cas. À l'inverse de la DKR qui aboutit à la formation d'un nouveau produit, cette méthode est efficace pour la déracémisation d'un mélange racémique, en libérant un seul des deux énantiomères du substrat à la fin du processus. Une troisième variante de cette stratégie, appelée recyclage des énantiomères mineurs (« minor enantiomer recycling », MER), a été proposée par Moberg et décrit des

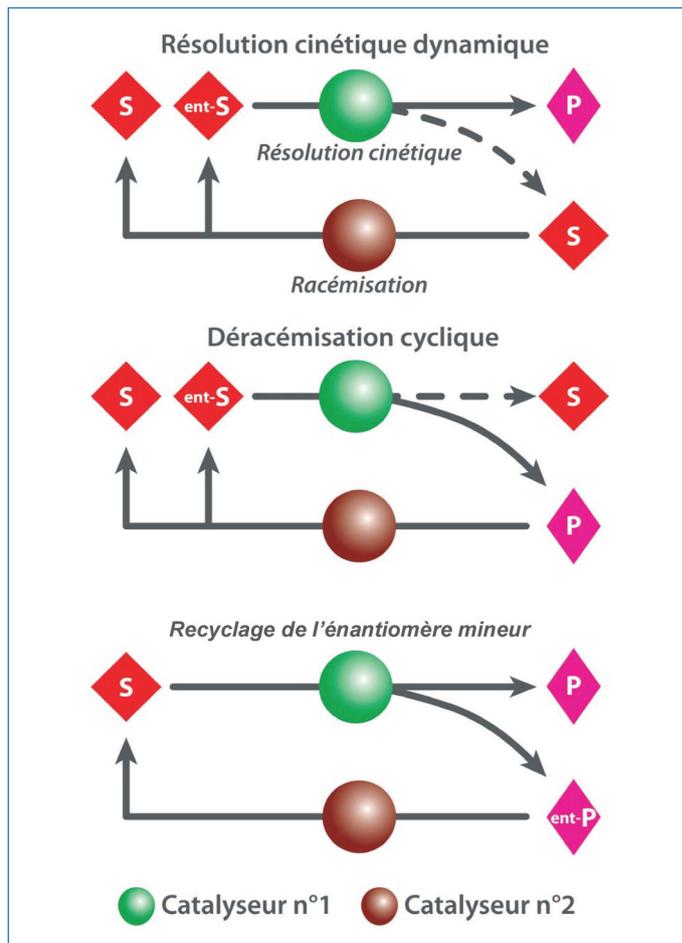


Figure 2 - Résolution cinétique dynamique d'un mélange racémique de substrats (S) en un produit (P) à l'aide de deux catalyseurs (figure adaptée d'après Heuson et Dumeignil [3]). S : substrat ; ent-S : autre énantiomère du substrat ; P : produit ; ent-P : autre énantiomère du produit.

réactions impliquant cette fois la conversion par un premier catalyseur d'un substrat achiral en un mélange d'énantiomères [4-6]. Après cette première étape, le produit énantiomère non recherché, appelé énantiomère mineur, est reconverti en substrat achiral. Cette stratégie bénéficie souvent d'un couplage avec des réactions parallèles thermodynamiquement favorables qui permettent un déplacement de l'équilibre réactionnel. Alors que les deux premières stratégies (DKR et CD) visent à augmenter la chiralité dans les systèmes où elle est déjà présente, cette troisième présente l'avantage d'introduire de nouveaux centres chiraux avec des excès énantiomériques proches de 100 %.

Il est toutefois important de préciser que l'étape de racémisation nécessite bien souvent des conditions catalytiques particulières, et les chimistes se sont rapidement aperçu que plusieurs complexes de métaux de transition tels que le rhodium, le ruthénium et l'iridium peuvent s'avérer efficaces pour effectuer ce type d'opération dans des conditions douces, en particulier dans le cas de la racémisation d'amines [7-8]. Aussi, afin de profiter à la fois de l'énantiosélectivité des enzymes et de la capacité de racémisation des catalyseurs métalliques, des exemples de couplages hybrides ont vu le jour dès le début des années 2000. Ce sujet est désormais très bien documenté, et parmi les nombreuses enzymes qui ont été appliquées aux DKR, les lipases (voir encadré 2) constituent très certainement le groupe le plus répandu [9]. De manière générale, cette famille d'enzymes, qui catalyse l'hydrolyse ou la formation d'esters organiques, est dominante tant au niveau des procédés industriels existants que des nouveaux procédés hybrides décrits jusqu'alors [10]. Ceci est principalement dû à leur très grande résistance aux solvants organiques, mais aussi à leur thermostabilité qui peut parfois atteindre la centaine de degrés Celsius (enzymes thermophiles voire hyperthermophiles, voir encadré 3).

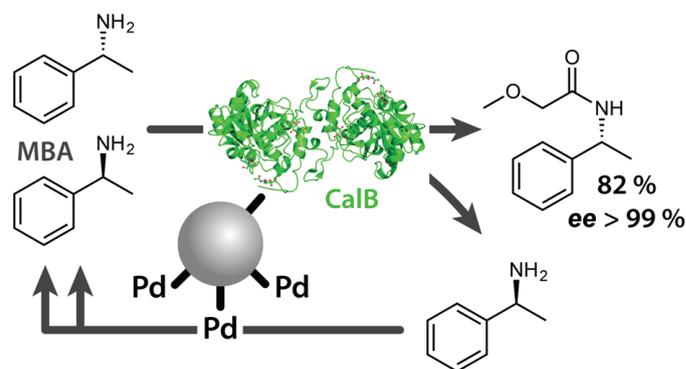


Figure 3 - Déracémisation de l' α -méthylbenzylamine (MBA) à l'aide d'un catalyseur combinant la lipase B de *Candida antarctica* (CalB) et des nanoparticules de palladium immobilisées sur billes de silice. Lorsque l'acide 2-méthoxyéthanoïque est ajouté comme substrat de l'enzyme, ce procédé de résolution cinétique dynamique aboutit à la production de (R)-2-méthoxy-N-(1-phényléthyl)acétamide avec un rendement de 82 % et un excès énantiomérique (ee) > 99 %.

de l' α -méthylbenzylamine (MBA) impliquant habituellement plusieurs catalyseurs dans des étapes séparées, ou à des concentrations plus élevées (figure 3). Un excès énantiomérique final supérieur à 99 % à 82 % de conversion avec 1 % massique de palladium a été mis en évidence, aboutissant à une productivité de $2,21 \text{ mg h}^{-1}$ par mg de support contre $0,76 \text{ mg h}^{-1}$ avec la lipase commerciale habituelle, la Novozyme 435[®]. Par ailleurs, ce nouveau catalyseur hybride dénote d'une charge protéique quinze fois plus faible et d'une activité supérieure à celle des solutions commerciales actuelles, démontrant un intérêt notable pour des applications industrielles. Notons que le même procédé a été étudié par les auteurs avec des nanoparticules de palladium cette fois immobilisées sur un support séparé, et l'excès énantiomérique observé était inférieur. Ceci démontre parfaitement le potentiel de la catalyse hybride pour la création d'effets de synergie entre des centres catalytiques disposés à proximité.

Régénération de cosubstrats

Si elle est remarquable en synthèse, la synergie bio/chémo peut aussi s'avérer essentielle pour la régénération des *cofacteurs* des réactions enzymatiques, ou plutôt de leurs *cosubstrats* (voir encadré 4). Bon nombre d'enzymes nécessitent en effet une espèce chimique supplémentaire afin de pouvoir catalyser leur réaction.

Au niveau naturel, ces cosubstrats sont régénérés au sein de la cellule par quantité de réactions parallèles mais, dans le cas des procédés chimiques, une stratégie dédiée doit être mise en place. S'il est possible d'utiliser une autre enzyme pour

Encadré 4

Originellement, l'appellation *cofacteur* désigne des molécules non protéiques nécessaires à l'activité d'une enzyme et qui, faisant partie du système catalytique, se régénèrent au cours de la réaction. Par abus de langage, ce terme englobe également d'autres molécules aux fonctions similaires mais qui ne sont pas automatiquement régénérées.

NADH et FADH₂, par exemple, sont souvent qualifiés de cofacteurs mais sont plutôt *stricto sensu* des *cosubstrats*. Leur coût étant élevé, on préférera alors les régénérer plutôt que d'en envisager l'utilisation en quantités stœchiométriques. Leur régénération nécessite des étapes additionnelles, qu'il est ainsi nécessaire de réaliser pour déverrouiller les cycles catalytiques correspondants.

Encadré 2

Les *lipases* sont des enzymes hydrolytiques présentes dans divers organismes, notamment les animaux, les plantes, les champignons et les bactéries. Elles sont chargées de réaliser l'estérification ou la transestérification des acides gras, ou encore leur hydrolyse suivant l'activité de l'eau, et sont à ce titre très utiles pour les industries pétrolières et agroalimentaires.

L'activité de l'eau est, dans ce cadre, une notion qui décrit la quantité d'eau disponible dans un échantillon pour réaliser des réactions. Ainsi, un échantillon peut contenir une grande quantité de molécules d'eau sans que celles-ci ne puissent réagir avec les espèces chimiques en présence, et l'hydrolyse n'a alors pas lieu.

Encadré 3

Sont dits *thermophiles* les organismes ayant besoin d'une température élevée, généralement comprise entre 50 et 70 °C, pour pouvoir croître et se multiplier. Certains organismes requièrent des températures encore supérieures, allant de 80 °C à plus d'une centaine de degrés ; ils sont alors qualifiés d'*hyperthermophiles*.

À l'inverse, les organismes qui nécessitent des températures inférieures à 10 °C (jusqu'à - 12 °C) sont qualifiés de *psychrophiles*.

Suivant leurs températures optimales de croissance, ces organismes vont produire dans une certaine mesure des enzymes possédant des tolérances à des températures similaires.

Ajoutons qu'une partie importante d'entre elles a rapidement pu être immobilisée pour en permettre le recyclage. De par leurs propriétés, les lipases se rapprochent de nombreux catalyseurs chimiques travaillant en solvants organiques à relativement haute température, ce qui les rend particulièrement compatibles pour les procédés catalytiques hybrides. Nous ne citerons donc pas ici tous les exemples de réalisations hybrides impliquant des lipases, mais nous pouvons mentionner le procédé récemment développé par une partie des auteurs de cet article, dans lequel la lipase B de *Candida antarctica* (CalB) a été immobilisée par liaison covalente sur de la silice fonctionnalisée pourvue de nanoparticules palladium supportées [11]. La création de ce matériau multi-catalytique a permis de simplifier la résolution cinétique dynamique

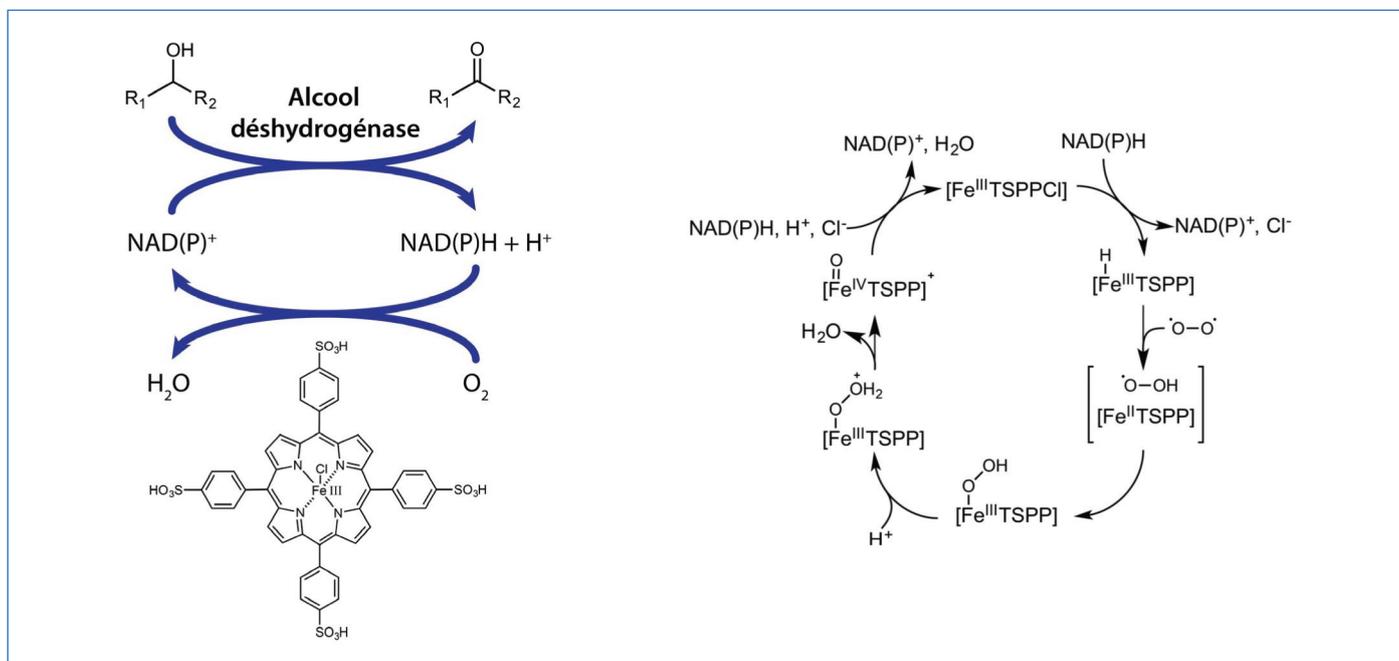


Figure 4 - Méthodologie proposée par Gröger pour la régénération du cosubstrat NAD(P)⁺ basée sur l'utilisation d'une porphyrine de fer(III), dans le cadre de l'utilisation d'une alcool déshydrogénase. Le complexe organométallique utilise le dioxygène solubilisé dans le milieu réactionnel pour effectuer l'oxydation du NAD(P)H selon un mécanisme en six étapes [12].

effectuer cette étape en mimant ce qui se produit au niveau cellulaire, l'utilisation d'un catalyseur chimique peut s'avérer très avantageuse car ces derniers sont souvent plus stables, moins coûteux, recyclables, et susceptibles de ne pas être inhibés par les substrats et produits de l'enzyme. Cependant, si l'on trouve une littérature assez variée mais au demeurant peu abondante concernant la régénération chimique de cofacteur en tant que telle, les exemples de régénération lors d'une réaction enzymatique restent encore extrêmement rares. L'équipe de Gröger a été parmi les premières à proposer une régénération de cosubstrats assistée par un catalyseur chimique lors d'une réaction enzymatique. Dans un exemple pionnier [12], ces auteurs utilisent une porphyrine de fer(III) (sulfonée afin d'améliorer sa solubilité en phase aqueuse) afin de régénérer le NAD(P)⁺ nécessaire à la transformation d'un alcool secondaire en cétone correspondante par une alcool déshydrogénase.

Les auteurs proposent le mécanisme suivant (figure 4) : un complexe d'hydrure de fer(III) NAD(P)H est formé à partir de la métalloporphyrine et de la forme réduite du cofacteur. Il est ensuite transformé en complexe hydroperoxo de fer par coordination et réduction d'oxygène moléculaire. Cette étape semble pouvoir se dérouler par clivage homolytique de la liaison Fe-H dans la formation du complexe, qui se compose d'une espèce de Fe(II) et d'un radical hydroperoxy. Après protonation et élimination de l'eau (analogue au mécanisme observé pour les monooxygénases P450), le complexe peroxy de fer formé est transformé en espèce oxo de Fe(IV). L'étape finale consiste en la régénération de l'espèce initiale de porphyrine de Fe(III) avec libération d'une molécule d'eau. Une telle exécution permet de s'affranchir de l'utilisation d'une NDA(P)H-oxydase, coûteuse et plus complexe à mettre en œuvre, pour l'étape de régénération du cosubstrat en la substituant par un catalyseur chimique beaucoup moins complexe à produire et plus simple d'utilisation (porphyrine). Les auteurs du présent dossier ont également utilisé le même type de stratégie dans le but d'optimiser la réaction de conversion du D-glucose en 5-hydroxyméthylfurfural (HMF). Le HMF

est une molécule plateforme ouvrant la voie à la synthèse de nombreux composés possédant des applications dans les domaines des biocarburants, des biopolymères ou encore concernant tout un pan de la chimie fine, faisant d'elle l'une des molécules plateformes les plus étudiées. À l'heure actuelle, la manière la plus simple et la plus productive de synthétiser du HMF passe par la déshydratation catalytique du D-fructose, un hexocétose isomère du D-glucose. Le D-glucose peut, quant à lui, être obtenu de manière biosourcée à partir de la biomasse lignocellulosique dont il est l'un des constituants majeurs. Aussi, pour obtenir du HMF à partir de D-glucose, il convient en premier lieu de procéder à l'isomérisation de ce dernier afin d'obtenir le D-fructose. Cette réaction souffre cependant d'un équilibre thermodynamique peu favorable qui aboutit à la présence des deux sucres en quantités quasi équivalentes. L'isomérisation chimique quantitative du glucose en fructose a, à ce titre, déjà fait l'objet de nombreuses études sans toutefois permettre d'atteindre une sélectivité suffisamment satisfaisante. Une stratégie efficace consiste alors à effectuer l'isomérisation à l'aide d'une enzyme, une glucose isomérase, et à coupler cette dernière à l'étape de déshydratation chimique, permettant de tirer l'équilibre réactionnel selon un procédé catalytique hybride. Plusieurs tentatives ont déjà été réalisées dans cette optique, et nous en présenterons deux, l'une impliquant une étape d'isomérisation hybride (voir ci-après) et l'autre impliquant une compartimentation décrite dans la partie suivante (§ « Diversification des voies de synthèse »).

Concernant la première variante basée sur une étape d'isomérisation hybride, le D-glucose est d'abord hydrogéné en D-sorbitol, ce dernier étant ensuite déshydrogéné sélectivement en D-fructose par voie biocatalytique. Or l'enzyme utilisée ici, la sorbitol déshydrogénase, requiert l'utilisation de NAD⁺ comme cosubstrat pour effectuer la réaction, ce dernier devant alors être régénéré tout au long de la réaction à partir du NADH formé, comme évoqué précédemment. Pour cela, une partie des auteurs de cet article ont mis en œuvre et caractérisé l'action d'un catalyseur chimique basé sur un

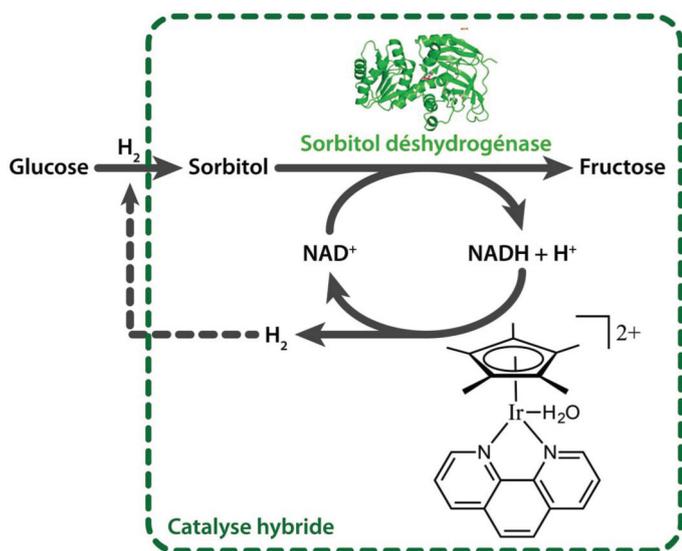


Figure 5 - Système catalytique hybride permettant la régénération de NAD⁺, cosubstrat de la sorbitol déshydrogénase utilisée pour transformer le sorbitol en fructose. Dans ce procédé, NADH est réoxydé en NAD⁺ à l'aide d'un complexe d'iridium. Le dihydrogène libéré durant la réaction peut alors être utilisé pour l'étape réactionnelle précédente, mettant en jeu la conversion du glucose en sorbitol.

complexe d'iridium, qui permet de convertir efficacement NADH en NAD⁺ + H₂ (figure 5).

Ce catalyseur s'est montré assez inerte vis-à-vis de l'enzyme, permettant de régénérer NAD⁺ *in situ* en présence de l'étape biocatalytique en limitant la dégradation des substrats et produits. Ces travaux ont déjà fait l'objet de plusieurs publications, mais des résultats plus récents ont permis de montrer que le système complet (substrat + cofacteur + enzyme + complexe organométallique) était en mesure de fonctionner pour la synthèse du D-fructose à partir de D-sorbitol, et que le catalyseur chimique permet au moins trois cycles catalytiques consécutifs. Cependant, les pH optimaux des deux catalyseurs n'étant pas identiques, il reste un travail conséquent à effectuer avant de pouvoir mettre au point le procédé complet. Au vu de ces premiers résultats, le principal avantage de cette stratégie, outre la réduction du coût en cosubstrat, réside dans le fait qu'elle génère du dihydrogène comme coproduit, ce dernier pouvant être récupéré sous pression réduite afin de déplacer l'équilibre de l'isomérisation. Notons que l'hydrogène produit est également utilisable pour la réduction préliminaire du D-glucose en D-sorbitol (figure 4). Ce type de réalisation démontre bien l'intérêt de la catalyse hybride pour la régénération de cosubstrats, et plus largement pour l'obtention de meilleurs rendements en s'affranchissant d'équilibres réactionnels.

Diversification des voies de synthèse

Ces stratégies de déracémisation ou de recyclage de cosubstrats peuvent ensuite être combinées à d'autres stratégies de catalyse hybride permettant d'étendre la diversité des voies de synthèse, et donc la diversité des composés synthétisés. Comme détaillé dans le précédent article de ce dossier, il n'existe cependant pas une unique approche pour effectuer la combinaison de deux catalyseurs de natures différentes. Chacune d'entre elles présente un lot d'avantages et d'inconvénients qui imposent la nature des substrats sur lesquels elles sont applicables ainsi que les (nouveaux) composés qu'elles permettent d'atteindre.

Rapprochement des catalyseurs par génie des procédés

La première approche qui s'offre alors consiste, comme évoqué plus haut, à jouer sur le procédé catalytique de manière « physique » en réalisant des procédés en 2P1S (voir encadré 5). Regroupant les domaines de la chimie des interfaces et du génie des procédés/des réacteurs, cette stratégie consiste dans la plupart des cas à séparer les deux catalyseurs dans deux zones distinctes, départagées par une membrane (« compartimentation »). On pourra par exemple citer les membranes liquides qui ne laissent passer que certains composés chimiques d'une zone à l'autre, ou encore tous les types de membranes solides qui permettent une compartimentation au sein d'un même réacteur (membranes cellulaires, polymères, etc.). Ainsi, de manière générale, cette stratégie suit un schéma où chaque étape de la réaction est réalisée dans un environnement différent, mais en tandem pour que la transformation se fasse directement du réactif au produit souhaité.

Encadré 5

Les procédés en « two-pots/one-step » (2P1S) sont mis en œuvre dans un même récipient, à l'aide de systèmes de séparation comme des membranes liquides ou solides. Ainsi, dans la mesure où ces procédés décrivent des réactions réalisées de manière concomitante dans des milieux réactionnel différents, ils ne doivent pas être confondus avec les procédés en « one-pot/one-step » (1P1S) qui, eux, décrivent l'action concomitante de plusieurs catalyseurs au sein d'un même milieu réactionnel.

À l'instar de la catalyse hybride en général, les premiers exemples de nouveaux procédés de ce type ont été mis au point afin d'améliorer les réactions de déracémisation, telles que précédemment décrites. On peut citer un premier exemple mettant en œuvre la combinaison d'une monoamine oxydase et de nanoparticules de palladium pour effectuer la déracémisation cyclique de la 1-méthyltétrahydroisoquinoline (MTQ). La (S)-MTQ est oxydée sélectivement en présence d'oxygène par la monoamine oxydase, afin de former de la 1-méthyl-3,4-dihydroisoquinoline (MDQ), qui est ensuite réduite en présence d'hydrogène pour conduire à la formation du mélange racémique, enrichissant de ce fait la solution en l'autre énantiomère. Les deux catalyseurs intervenant dans deux étapes séparées dans des conditions opératoires très différentes, Turner *et coll.* ont utilisé la membrane de la cellule hôte responsable de la production de l'enzyme comme séparation physique entre ces derniers (figure 6) [13]. La nécessité d'isoler l'enzyme du catalyseur chimique provient de sa sensibilité à la présence d'hydrogène lors des cycles d'hydrogénation et du fait qu'elle est inhibée au contact des nanoparticules métalliques. De manière intéressante, afin de proposer un catalyseur unique, les nanoparticules sont immobilisées sur la membrane de la cellule. Le système est alors mis en œuvre sous la forme de cycles oxygénation/hydrogénation de manière à ce que le composé gazeux nécessaire à chaque étape puisse être éliminé avant la suivante afin de ne pas la perturber. Cette stratégie permet d'obtenir la (R)-MTQ avec un excès énantiomérique supérieur à 96 % après cinq cycles.

Sans cette mise en œuvre, la déracémisation est impossible. Toutefois, l'utilisation de cellules entières ou microorganismes présente généralement l'inconvénient d'apporter des contaminations dans le milieu dues à la présence des nutriments nécessaires à leur action. La recherche d'autres types de membranes présente donc un intérêt certain dans le cas de

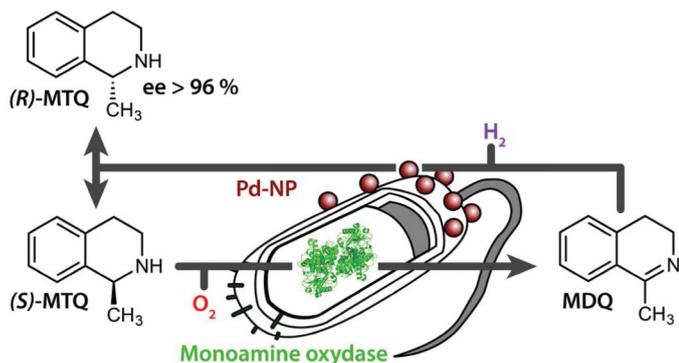


Figure 6 - Stratégie de décarboxylation de la 1-méthyl-tetrahydroquinoline (MTQ) basée sur le couplage d'une monoamine oxydase, oxydant la (S)-MTQ en 1-méthyl-3,4-dihydroquinoline (MDQ), avec des nanoparticules de palladium (Pd-NP) chargées de décarboximer la MDQ par hydrogénation réductrice. Pour ce procédé, l'enzyme est encapsulée dans la membrane plasmique de la bactérie, alors que le catalyseur chimique est greffé sur la surface de cette dernière (figure adaptée de [13]).

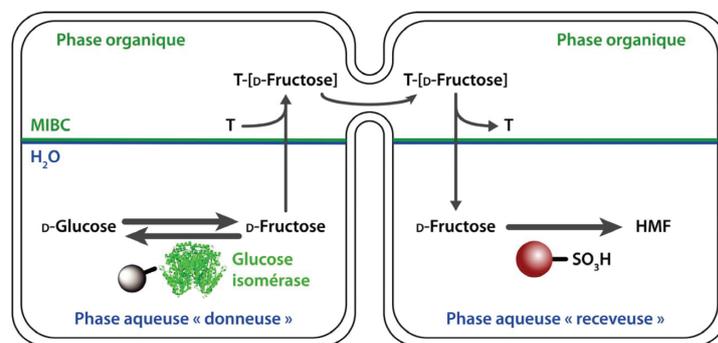


Figure 8 - Procédé hybride biphasique permettant la synthèse du 5-hydroxyméthylfurfural (HMF) à partir de glucose, par couplage d'une glucose isomérase supportée et d'une résine sulfonique. Le fructose est transporté de la phase aqueuse *donneuse* vers la phase aqueuse *receveuse* à travers la phase organique à l'aide d'un transporteur T, ici un dérivé de l'acide boronique (figure adaptée de [15]).

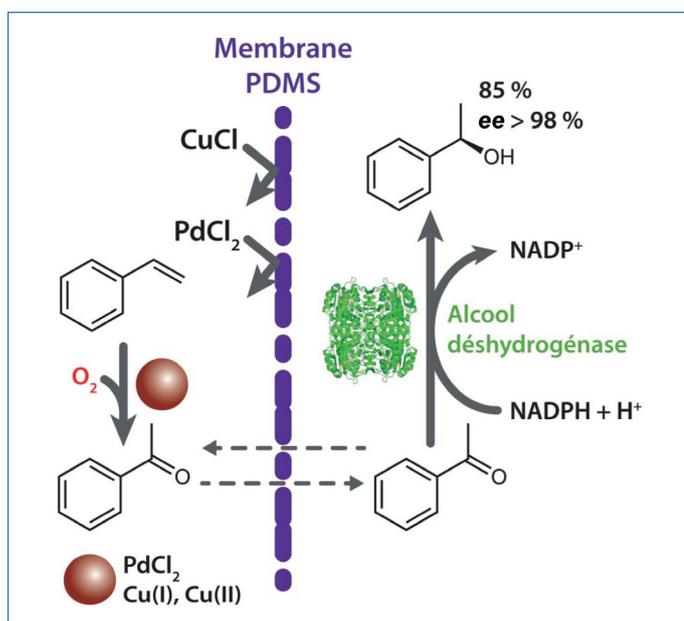


Figure 7 - Procédé membranaire hybride permettant la conversion du styrène en (R)-1-phényl-éthane-1-ol basé sur la combinaison d'un catalyseur Cu-Pd et d'une alcool déshydrogénase. Activité enzymatique et catalyse chimique sont isolées par la membrane en PDMS qui ne laisse passer que l'intermédiaire réactionnel acétophénone (figure adaptée de [14]).

L'utilisation de catalyseurs sensibles aux espèces présentes dans le milieu réactionnel. On peut citer l'oxydation du styrène qui débute via un catalyseur chimique de type CuCl/PdCl₂ pour former de l'acétophénone en présence d'oxygène, suivi d'une étape de réduction en 1-phényléthanol à l'aide d'une alcool déshydrogénase [14]. Bien que les deux réactions se déroulent en milieu aqueux, le verrou majeur concerne l'incompatibilité des deux catalyseurs en raison de la désactivation enzymatique par les ions cuivre. Pour lever ce verrou, le procédé est réalisé en isolant chaque réaction grâce à une membrane de polydiméthylsiloxane (PDMS). La porosité du PDMS permet la diffusion unique du substrat organique et du produit vers la partie extérieure où la catalyse enzymatique a lieu (figure 7). Grâce à cette approche, un taux de conversion de 85 % est obtenu vers la formation de l'énantiomère de configuration (R), avec un excès énantiomérique proche de 100 %. L'étude de recyclabilité a permis de montrer qu'il est possible de réaliser jusqu'à quinze cycles réactionnels sur une durée de 60 jours sans perdre d'activité catalytique, rendant

possible la perspective d'une application au niveau industriel. Bien que présentant de nombreux avantages, mais grevée par des coûts élevés, une certaine fragilité et un manque de flexibilité en milieu industriel, l'utilisation de membranes solides n'est pas toujours idéale pour la réalisation de procédés hybrides.

Une étude récente montre ainsi l'intérêt de membranes liquides organiques (figure 8) pour la production de HMF à partir de glucose en phase aqueuse. L'utilisation d'une membrane liquide permet la réalisation d'un tandem entre l'étape d'isomérisation du glucose en fructose puis la déshydratation du fructose en HMF, toutes deux se produisant en phase aqueuse [15-16]. Les deux verrous suivants sont ainsi levés : l'équilibre thermodynamique de l'isomérisation enzymatique ne pouvant dépasser un rendement de 50 % en fructose ; et l'incompatibilité des pH de travail entre les deux types de catalyseurs. L'utilisation d'une membrane liquide organique de méthylisobutylcétone (MIBC) permet en effet l'extraction du fructose de la phase aqueuse « donneuse » où est réalisée l'étape d'isomérisation du D-glucose (pH = 8) grâce à une glucose isomérase. Pour y parvenir, cette membrane liquide (à température ambiante) contient des dérivés de l'acide boronique permettant la complexation de fructose néoformé à son interface avec la phase aqueuse « donneuse ». L'ester obtenu à l'aide de l'acide 3,4-dichlorophénylboronique (3,4-DCPBA) chargé négativement va former une paire d'ions avec de l'Aliquat336®, une amine quaternaire aussi présente dans la membrane liquide organique. Le fructose complexé est alors transporté à travers la membrane liquide jusqu'à la phase aqueuse dite « receveuse » contenant une résine sulfonique utilisée comme catalyseur de déshydratation. Les conditions acides (pH = 3) dans cette phase aqueuse permettent une hydrolyse du complexe à l'interface avec la membrane liquide organique libérant le D-fructose, qui est ensuite transformé en HMF sur la résine sulfonique. Afin d'améliorer le procédé, un design du réacteur en « H » est mis en œuvre, offrant une meilleure capacité d'homogénéisation des phases et une meilleure diffusion du fructose d'un environnement aqueux à l'autre.

La figure 9 représente le réacteur conçu pour permettre la réalisation de la catalyse hybride pour produire le HMF directement à partir du D-glucose. Après 32 heures de mise en œuvre à pH régulé (à 8,5 et 3,0, respectivement dans chaque compartiment) à 70 °C pour les deux compartiments, le rendement d'extraction atteint 97 %, tandis que le rendement

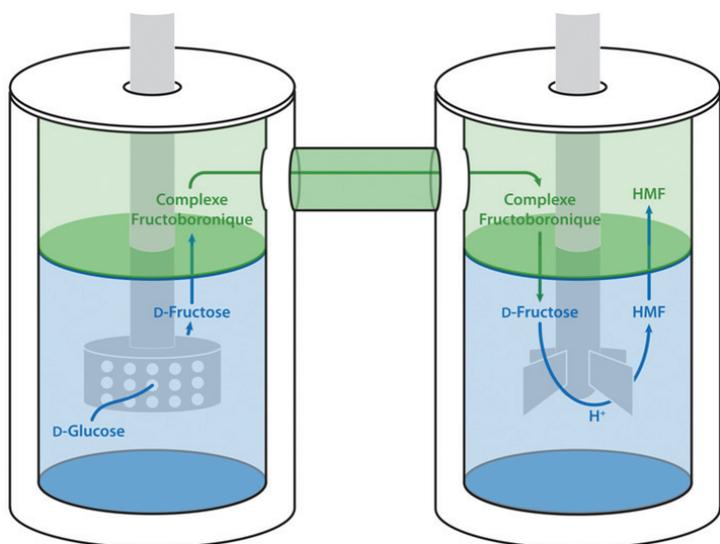


Figure 9 - Schéma du procédé total de production du HMF à partir du glucose mis en œuvre dans un réacteur en « H ». Dans la première phase aqueuse (bleue), dite « donneuse », le D-glucose est isomérisé en D-fructose à l'aide d'une glucose isomérase supportée. Le D-fructose est ensuite complexé avec un acide boronique afin de pénétrer dans la phase organique et être transporté jusque dans le second compartiment par diffusion. Dans ce dernier, le pH acide entraîne la décomplexation du D-fructose, qui est alors transféré dans la seconde phase aqueuse, dite « receveuse », au sein de laquelle il est finalement déshydraté en HMF en présence de résine sulfonique (figure adaptée de [17]).

d'isomérisation augmente jusqu'à 79 % et que le rendement en HMF atteint 31 % après 32 h à une conversion en glucose de 88 %. Le rendement d'extraction de 97 % montre un transport efficace au sein du réacteur. Le rendement d'isomérisation de 79 % démontre un déplacement de l'équilibre d'isomérisation de 29 points, grâce à l'extraction en continu du fructose de la phase aqueuse donneuse.

Le bilan matière de plus de 90 % pour espèces en phases aqueuses valide l'efficacité du relargage. Le rendement de déshydratation de 31 % après 32 h valide la production de HMF par catalyse hybride au sein du réacteur en « H ». C'est donc grâce à cette membrane liquide, ou plutôt ce « pont » organique entre les deux phases aqueuses présentant une différence de pH de cinq unités, qu'un tandem entre catalyse enzymatique et chimique est créé, rendant accessible la transformation « directe » du glucose en HMF.

Combinaison des catalyseurs dans un même milieu réactionnel

Dans le cas où les deux catalyseurs présentent des conditions opératoires légèrement plus compatibles, et ne sont pas ou peu inhibés l'un par l'autre, il devient alors possible de les faire directement cohabiter au sein d'un même réacteur. Cette association directe présente l'avantage de simplifier grandement les procédés mis en œuvre, et d'ainsi réduire les coûts tant sur le plan financier qu'environnemental, avec notamment une économie importante en solvant. Afin de profiter au maximum de ces avantages, les deux catalyseurs doivent, si possible, être introduits en début de réaction et fonctionner de manière concomitante. Ce type de procédé, que nous avons qualifié précédemment de 1P1S (voir encadré 5), est idéal en catalyse hybride car l'économie d'atomes comme d'énergie y est maximale et les effets de synergie amplifiés. Cependant, s'il s'agit du type de procédé hybride le plus avantageux, il est extrêmement sophistiqué et demeure bien évidemment le plus complexe à mettre en œuvre. Ceci

explique pourquoi le nombre d'exemples en 1P1S est encore assez faible, avec seulement 36 procédés décrits à l'aube de 2020 (figure 10).

Malgré ces difficultés de mise en œuvre, il convient de rester très optimiste, les réalisations s'appuyant sur la catalyse hybride pour la synthèse de nouveaux composés selon ce type de stratégie se multipliant désormais à une vitesse impressionnante, avec une diversité de catalyseurs mis en jeu toujours plus grande. Les très récents travaux de Höhne *et coll.* en constituent très certainement l'un des meilleurs exemples [18]. Ces auteurs ont réalisé le couplage de pas moins de huit familles enzymatiques différentes avec un photocatalyseur organique de type quinonoïde (figure 11). Ce dernier est chargé d'introduire un groupement carbonyle sur divers substrats carbonés, qui deviennent alors substrats pour les différentes enzymes testées à travers un large panel de réactions. Au final, les auteurs ont pu obtenir par voie hybride 26 composés différents, dont sept par procédé 1P1S, avec des rendements et des excès énantiomériques élevés (de 25 % à 99 % suivant la classe d'enzyme utilisée), allant pour certains d'entre eux jusqu'à une production à l'échelle du gramme. Les réactions en 1P1S se sont révélées particulièrement adaptées aux enzymes qui ne nécessitent pas de cosubstrats redox, telles que les lyases ou les transférases. Pour les autres classes d'enzymes, il serait alors possible de mettre en œuvre une stratégie hybride de régénération des cosubstrats telle que présentée plus haut. Avec la transformation des liaisons C-H en six groupes fonctionnels différents (alcools, carbonyles, acides carboxyliques, esters, amines et nitriles), cette étude démontre parfaitement à quel point la réalisation de tandems catalytiques, et plus particulièrement de tandems hybrides, peut introduire de la diversité moléculaire dans les réactions

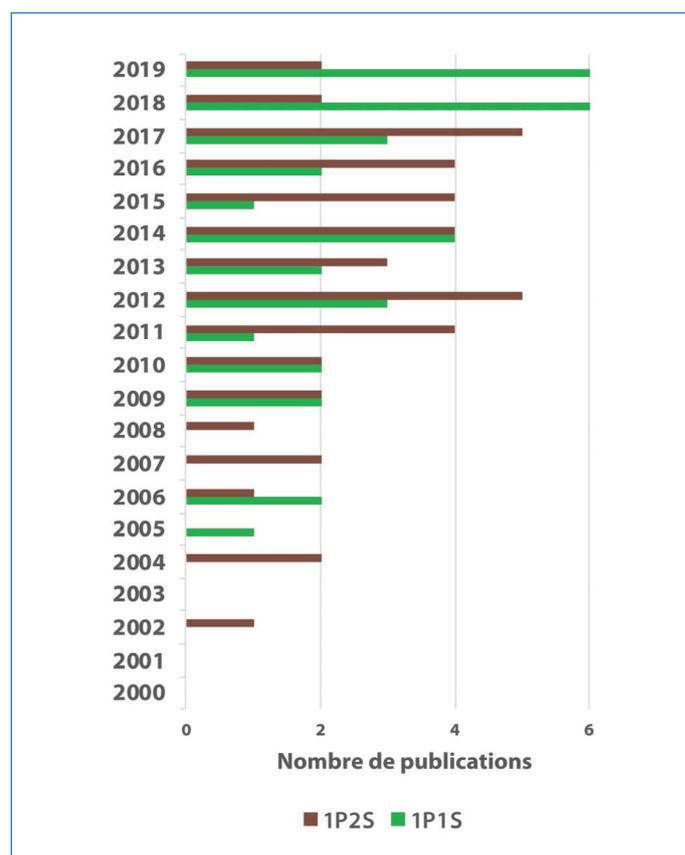


Figure 10 - Nombre de publications en catalyse hybride décrivant jusqu'en 2019 des exemples selon un procédé 1P1S (vert) ou 1P2S (brun) (figure adaptée de [6]).

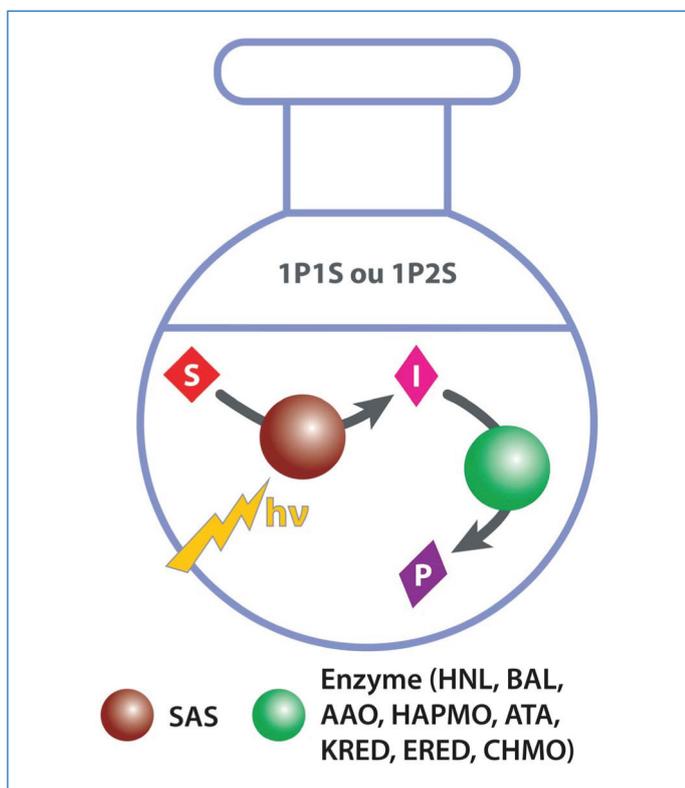


Figure 11 - Combinaison d'un photocatalyseur organique (anthraquinone sulfonate de sodium, SAS) avec plusieurs familles d'enzymes (HNL, hydroxynitrile lyase; BAL, benzaldéhyde lyase; AAO, aryl-alcool oxydase; HAPMO, 4-hydroxyacétophénone monooxygénase; ATA, amine transaminase; KRED, cétone réductase; ERED, ène-réductase; CHMO, cyclohexanone monooxygénase) selon un procédé en « one-pot/one-step » (1P1S) ou « one-pot/two-steps » (1P2S), aboutissant à la synthèse d'un large panel de molécules (figure adaptée de [18]).

catalytiques. Ajoutons que, dans ce cas, cette stratégie a en plus permis de générer beaucoup de valeur ajoutée, les auteurs étant partis de substrats facilement accessibles et peu onéreux comme des dérivés du toluène et du cyclohexène pour aboutir à la formation de composés complexes, possédant un ou plusieurs centres asymétriques, et pouvant directement servir de building blocks pour des procédés de synthèse pharmaceutique, par exemple.

Ajoutons aussi que dans le cas où un procédé 1P1S n'était pas réalisable, les auteurs ont pu mettre en place des procédés alternatifs de type 1P2S afin de limiter l'empoisonnement de l'enzyme par le catalyseur chimique. Comme nous l'avons mentionné dans notre article précédent, cette alternative aux procédés en 1P1S consiste en l'ajout du deuxième catalyseur à un instant donné de la réaction, généralement une fois que l'intermédiaire réactionnel a atteint sa concentration maximale, afin de réaliser la seconde étape catalytique au sein du même réacteur mais de manière séquentielle. Ne nécessitant qu'une compatibilité moindre entre les deux catalyseurs, ce type de procédé est évidemment plus répandu dans la littérature avec 45 exemples en décembre 2019, mais il commence tout de même à être supplanté par les procédés en 1P1S. En effet, bien que très intéressants sur le plan de la diversité réactionnelle générée, les 1P2S présentent plusieurs désavantages importants, comme l'impossibilité de recycler les catalyseurs. Dans le cas où les deux systèmes catalytiques sont présents soit en phase homogène soit en phase hétérogène, il est difficile de les séparer de manière à pouvoir recommencer le cycle en effectuant un ajout extemporané de l'un des deux. Aussi, les procédés mixtes homogène-hétérogène

sont ici probablement les plus intéressants, l'un des deux catalyseurs (presque toujours le premier selon l'ordre réactionnel) étant bien souvent sacrifié au cours de l'opération. La possibilité de plus facilement recycler les catalyseurs justifie à elle seule le développement préférentiel de procédés 1P1S, mais il ne s'agit pas de leur unique avantage. Un second avantage réside dans leur capacité à produire, dans certains cas précis, des effets de synergie entre les catalyseurs mis en jeu [19]. Ceux-ci peuvent prendre la forme de levée d'inhibition comme nous l'avons déjà mentionné. Bien que n'augmentant pas l'activité catalytique maximale du catalyseur concerné, la suppression des inhibitions par un excès de substrat ou de produit permet en pratique d'améliorer les performances observées, et ce tout particulièrement dans le cas de concentrations élevées comme il est possible d'en trouver en conditions industrielles. C'est particulièrement le cas pour les enzymes qui souffrent souvent de ce type d'inhibition, et pour lesquelles le couplage en tandem avec un catalyseur chimique génère un véritable avantage [20].

Un autre type d'effet de synergie peut aussi être observé. Dans le cas où les sites catalytiques des différents catalyseurs sont proches les uns des autres, il est possible de limiter de manière importante la formation d'impuretés découlant de l'instabilité des intermédiaires réactionnels qui en temps normal s'accumulent lors des réactions multi-étapes, y compris dans le cas de procédés 1P2S. Cet effet est d'ailleurs d'autant plus important que la distance entre les différents sites catalytiques est faible, la diffusion des substrats de l'un à l'autre étant d'autant plus rapide. Nombre de chercheurs tentent de rapprocher au maximum les sites, allant jusqu'à les incorporer au sein d'un unique matériau, que l'on pourra alors qualifier de matériau multi-catalytique hybride (MMCH). Les avantages de tels matériaux sont nombreux, des effets de synergies jusqu'à la possibilité de les recycler par simple filtration. Ils font l'objet du quatrième et dernier article de ce dossier, dans lequel nous illustrerons leurs potentialités en synthèse.

- [1] K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook*, Springer-Verlag, **2004**.
- [2] C.A. Challener, *Chiral Drugs*, Routledge, **2017**.
- [3] E. Heuson, F. Dumeignil, The various levels of integration of chemo- and bio-catalysis towards hybrid catalysis, *Catal. Sci. Technol.*, **2020**, doi : 10.1039/d0cy00696c.
- [4] C. Moberg, Minor enantiomer recycling: a strategy to improve enantioselectivity, *Pure Appl. Chem.*, **2016**, *88*, p. 309-316.
- [5] R. Hertzberg, C. Moberg, One-step preparation of *O*-(α -bromoacyl) cyanohydrins by minor enantiomer recycling: synthesis of 4-amino-2(*5H*)-furanones, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, p. 9174-9180.
- [6] E. Wingstrand, A. Laurell, L. Fransson, K. Hult, C. Moberg, Minor enantiomer recycling: metal catalyst, organocatalyst and biocatalyst working in concert, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, p. 12107-12113.
- [7] M.M. Musa, F. Hollmann, F.G. Mutti, Synthesis of enantiomerically pure alcohols and amines via biocatalytic deracemisation methods, *Catal. Sci. Technol.*, **2019**, *9*, p. 5487-5503.
- [8] N.J. Turner, Deracemisation methods, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, p. 115-121.
- [9] O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, Combination of enzymes and metal catalysts: a powerful approach in asymmetric catalysis, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, p. 3247-3262.
- [10] A.S. de Miranda, L.S.M. Miranda, R.O.M.A. de Souza, Lipases: valuable catalysts for dynamic kinetic resolutions, *Biotechnol. Adv.*, **2015**, *33*, p. 372-393.
- [11] S.P. de Souza *et al.*, New biosilified Pd-lipase hybrid biocatalysts for dynamic resolution of amines, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, p. 4849-4854.
- [12] H. Maid *et al.*, Iron catalysis for in situ regeneration of oxidized cofactors by activation and reduction of molecular oxygen: a synthetic metalloporphyrin as a biomimetic NAD(P)H oxidase, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 2397-2400.
- [13] J.M. Foulkes, K.J. Malone, V.S. Coker, N.J. Turner, J.R. Lloyd, Engineering a biometallic whole cell catalyst for enantioselective deracemization reactions, *ACS Catalysis*, **2011**, *1*, p. 1589-1594.

- [14] H. Sato, W. Hummel, H. Gröger, Cooperative catalysis of noncompatible catalysts through compartmentalization: Wacker oxidation and enzymatic reduction in a one-pot process in aqueous media, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 4488-4492.
- [15] A. Gimbernat, M. Guehl, N. Lopes Ferreira, E. Heuson, P. Dhulster *et al.*, From a sequential chemo-enzymatic approach to a continuous process for HMF production from glucose, *Catalysts*, **2018**, *8*, 335.
- [16] A. Gimbernat, M. Guehl, M. Capron, N. Lopes Ferreira, R. Froidevaux *et al.*, Hybrid catalysis: a suitable concept for the valorization of biosourced saccharides to value-added chemicals, *ChemCatChem*, **2017**, *9*, p. 2080-2084.
- [17] A. Gimbernat, J.-S. Girardon, N. Lopes Ferreira, D. Delcroix, R. Froidevaux, P. Dhulster, Procédé de production de 5-hydroxyméthylfurfural à partir d'hexoses, FR3068036A1, **2018**.
- [18] W. Zhang *et al.*, Combining photo-organo redox- and enzyme catalysis facilitates asymmetric C-H bond functionalization, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, p. 80-84.
- [19] F. Dumeignil, M. Guehl, A. Gimbernat, M. Capron, N.L. Ferreira *et al.*, From sequential chemoenzymatic synthesis to integrated hybrid catalysis: taking the best of both worlds to open up the scope of possibilities for a sustainable future, *Catal. Sci. Technol.*, **2018**, *8*, p. 5708-5734.
- [20] Y. Wang, H. Ren, H. Zhao, Expanding the boundary of biocatalysis: design and optimization of in vitro tandem catalytic reactions for biochemical production, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **2018**, *53*, p. 115-129.

Egon HEUSON^{1,*}, ingénieur de recherche, **Rénato FROIDEVAUX**¹, professeur, **Jean-Sébastien GIRARDON**², maître de conférences, **Ivaldo ITABAIANA Jr**^{2,3}, professeur, **Robert WOJCIESZAK**², chargé de recherche au CNRS, **Mickaël CAPRON**², maître de conférences, **Sébastien PAUL**², professeur, et **Franck DUMEIGNIL**^{2,*}, professeur à l'Université de Lille, directeur de l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS).

*Auteurs correspondants :

egon.heuson@univ-lille.fr, franck.dumeignil@univ-lille.fr

¹ Univ. Lille, INRA, ISA, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, EA 7394, Joint Research Unit BioEcoAgro - ICV – Institut Charles Viollette, F-59000 Lille, France.

² Univ. Lille, CNRS, Centrale Lille, Univ. Artois, UMR 8181 - UCCS - Unité de Catalyse et Chimie du Solide, F-59000 Lille, France.

³ Departamento de Engenharia Bioquímica - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21941-909, Brésil.

Nouvelle parution de la collection « Chimie et... »

Chimie et nouvelles thérapies

M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier, P. Rigny (coord.)

254 p., 25 €

EDP Sciences, 2020



Acteurs ou bénéficiaires, nous sommes tous des spectateurs sidérés de l'ampleur des progrès de la médecine. Ils sont la conséquence des découvertes du XX^e siècle, en particulier sur la biologie moléculaire et le génome. La recherche du XXI^e siècle a ensuite pu bouleverser nos connaissances sur le fonctionnement du vivant au niveau moléculaire et sur l'extraordinaire ingéniosité des mécanismes moléculaires en jeu.

Des spécialistes présentent et expliquent ces connaissances qui ont permis tant de réalisations thérapeutiques et ouvert tant de perspectives.

Tout ce qui est « molécule » est « chimie », et les collaborations entre biologie, médecine et chimie sont si essentielles que sans elles, rien ne serait arrivé. Cela est vrai pour les nouvelles thérapies, ainsi que pour la recherche pharmaceutique. Les méthodes d'analyse chimique ouvertes par le numérique (le criblage des molécules) lui donnent une efficacité presque inimaginable.

La recherche fondamentale se traduit souvent par des innovations industrielles. L'apparition de l'inquiétant coronavirus (Covid-19) jette une lumière spectaculaire sur les besoins en nouvelles thérapies, avec l'objectif de vaccins et de traitements.

• En librairie ou en ligne sur laboutique.edpsciences.fr

Classification Périodique

légende

masse atomique en g.mol^{-1} (1)

numéro atomique

nom

symbole (2)

notes : (1) basé sur le ^{12}C

(2) état physique du corps pur simple à 25°C et 1,013 bar :

Fe = solide ; O = gaz ; Br = liquide ; Te = préparé par synthèse

↓ période

	1																	18				
I	1 1,0 H Hydrogène																	2 4,0 He Hélium				
II	3 6,9 Li Lithium	4 9,0 Be Béryllium															5 10,8 B Bore	6 12,0 C Carbone	7 14,0 N Azote	8 16,0 O Oxygène	9 19,0 F Fluor	10 20,2 Ne Néon
III	11 23,0 Na Sodium	12 24,3 Mg Magnésium											13 27,0 Al Aluminium	14 28,1 Si Silicium	15 31,0 P Phosphore	16 32,1 S Soufre	17 35,5 Cl Chlore	18 39,9 Ar Argon				
IV	19 39,1 K Potassium	20 40,1 Ca Calcium	21 45,0 Sc Scandium	22 47,9 Ti Titane	23 50,9 V Vanadium	24 52,0 Cr Chrome	25 54,9 Mn Manganèse	26 55,8 Fe Fer	27 58,9 Co Cobalt	28 58,7 Ni Nickel	29 63,5 Cu Cuivre	30 65,4 Zn Zinc	31 69,7 Ga Gallium	32 72,6 Ge Germanium	33 74,9 As Arsenic	34 79,0 Se Sélénium	35 79,9 Br Brome	36 83,8 Kr Krypton				
V	37 85,5 Rb Rubidium	38 87,6 Sr Strontium	39 88,9 Y Yttrium	40 91,2 Zr Zirconium	41 92,9 Nb Niobium	42 95,9 Mo Molybdène	43 99 Tc Technétium	44 101,1 Ru Ruthénium	45 102,9 Rh Rhodium	46 106,4 Pd Palladium	47 107,9 Ag Argent	48 112,4 Cd Cadmium	49 114,8 In Indium	50 118,7 Sn Étain	51 121,8 Sb Antimoine	52 127,6 Te Tellure	53 126,9 I Iode	54 131,3 Xe Xénon				
VI	55 132,9 Cs Césium	56 137,3 Ba Baryum	57 138,9 La Lanthane	72 178,5 Hf Hafnium	73 180,9 Ta Tantale	74 183,9 W Tungstène	75 186,2 Re Rhénium	76 190,2 Os Osmium	77 192,2 Ir Iridium	78 195,1 Pt Platine	79 197,0 Au Or	80 200,6 Hg Mercure	81 204,4 Tl Thallium	82 207,2 Pb Plomb	83 209,0 Bi Bismuth	84 210 Po Polonium	85 210 At Astat	86 222 Rn Radon				
VII	87 223 Fr Francium	88 226 Ra Radium	89 227 Ac Actinium																			
				VI	58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium				
				VII	90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium				

(H Bépa, chimie PC SI)