

## Biocatalyse et catalyse : quelles synergies pour la synthèse chimique ?

Le pôle de compétitivité AXELERA [1] a organisé en octobre 2020 une journée technique sur l'association des catalyses chimique et biologique, ainsi que sur l'émergence du concept de catalyse hybride [2-3] ; en voici les grandes lignes.

### Accéder à une large diversité d'enzymes

Juliette Martin (Protéus by Seqens) et Pascal Fongarland (LGPC, CPE Lyon) ont salué les progrès dans le domaine des biotechnologies : le séquençage de génomes microbiens et les avancées en synthèse de gènes permettent maintenant d'accéder beaucoup plus rapidement à des enzymes plus performantes et thermostables. Les **enzymes « à façon »** sont aujourd'hui une réalité industrielle et leur spécificité permet de réduire le nombre d'étapes de protection/déprotection et de limiter les opérations de purification, ce qui laisse espérer l'avènement d'une nouvelle génération de procédés de synthèse.

Le **génie des procédés** favorise le rapprochement de la catalyse chimique avec la biocatalyse grâce au développement de nouveaux réacteurs et au potentiel des écoulements segmentés (en cours d'étude au LGPC), notamment pour des couplages « réaction-réaction-séparation ».

La **combinaison de catalyses chimique et biologique** pour la valorisation de molécules biosourcées a été abordée par Damien Delcroix (IFPEN), qui a présenté les résultats d'une étude menée en collaboration entre l'UCCS et BioEcoAgro de Lille concernant la production du 5-hydroxyméthylfural (HMF), l'une des douze molécules biosourcées jugées prometteuses et prioritaires selon (par exemple) le Département de l'Énergie des États-Unis. Cette molécule permet d'accéder à des intermédiaires d'intérêt comme le 2,5-dihydroxyméthylfuran (DHMF), le 2,5-dicarboxaldéhydefurane (DCAF), l'acide 5-hydroxyméthyl-2-furancarboxylique (HFCA) ou l'acide 2,5-furandicarboxylique (FDCA), et donc à la production de polymères biosourcés tels que le polyéthylène furanoate (PEF) [4-6]. Afin d'optimiser la production du HMF à partir de glucose, l'équipe a développé un nouveau réacteur qui permet de réaliser la combinaison d'une glucose isomérase (enzyme) et d'une résine acide sulfonique (catalyseur chimique) selon un nouveau concept triphasique [7]. L'équilibre de la réaction d'isomérisation du glucose en fructose est alors déplacé, puisque ce dernier est transféré dans la phase intermédiaire organique, puis pris en charge dans la seconde phase aqueuse par le catalyseur chimique, conduisant à un rendement d'isomérisation de 79 % et à un rendement final en HMF de 31 % [2].

Un autre exemple de catalyse hybride a été présenté par Egon Heuson (REALCAT, BioEcoAgro, UCCS) au travers de la **valorisation du HMF en furfurylamines** qui ont un potentiel applicatif comme monomères biosourcés pour la production de polyamides. Pour réaliser cette synthèse, l'équipe a couplé l'action de nanoparticules de platine immobilisées sur billes de silice

avec celle d'une transaminase elle aussi immobilisée. Ainsi, l'HMF est oxydé en acide 5-aldéhyde-2-furancarboxylique (AFCA), et l'amination réductrice de ce dernier conduit ensuite à l'acide 5-aminométhyl-2-furancarboxylique (AMFC) [8].

L'approche choisie pour réaliser cette synthèse est une réaction en « one-pot/two-steps », les températures de réaction de l'enzyme et du platine étant respectivement de 30 et 60 °C. Une stratégie « one-pot/one-step », permettant aux deux catalyseurs d'agir de manière simultanée dans les mêmes conditions réactionnelles (enzyme active à 60 °C), est actuellement à l'étude.

Toujours dans la logique de combiner catalyseurs chimique et biocatalyse, Christine Guérard-Hélaine et Vanessa Prévot (ICCF, Université Clermont Auvergne) ont présenté de récents travaux portant plus particulièrement sur la co-immobilisation de la glucose oxydase et d'une porphyrine au manganèse pour l'oxydation du cyclo-octène, et l'immobilisation combinée dans un HDL d'une aldolase thermostable et d'un complexe carbène à l'or pour la synthèse « one-pot/two-steps » de désoxymonosaccharides optiquement purs.

À la lumière de ces récents exemples, la communauté scientifique française met bien en évidence les synergies possibles entre les différents types de catalyses. Cependant, des verrous scientifiques et techniques importants subsistent si l'on veut démocratiser la mise en œuvre de la catalyse hybride et le développement de procédés industriels.

### Verrous des différents types de catalyse et témoignages d'industriels

Le projet VALCOUPENZ, porté par l'ICBMS et présenté par Nicolas Duguet, propose un procédé efficient permettant de fonctionnaliser des huiles végétales. L'originalité de ce projet repose sur la combinaison d'une première étape chimique d'oxydation des insaturations de chaînes hydroxy-cétones avec une seconde étape bioinspirée utilisant un dérivé de la vitamine B1 (cofacteur de l'enzyme transcétolase) pour convertir les hydroxy-cétones en aldéhydes. Ces aldéhydes trouvent ensuite des applications en tant que surfactants biosourcés, polyesters ou polyamides (après réduction en alcools et conversion en amines).

Le second projet, intitulé COLORNAT, porté par SENSIENT Cosmetic Technologies, a pour objectif de produire par voie biotechnologique et à partir de sucre, trois précurseurs de synthèse de molécules colorantes pour des applications en cosmétique (coloration capillaire et maquillage). Ce procédé fermentaire repose sur l'exploitation d'une bactérie dont le patrimoine génétique a été modifié pour l'objectif recherché. Le travail d'ingénierie cellulaire est assuré par Bgene Genetics tandis que TWB développe à l'échelle pilote le procédé fermentaire. Au stade actuel du projet, les molécules plateformes obtenues sont des anthraquinones et une étape de post-modification par hydroxylation incluant des solutions biocatalytiques est à l'étude.



La plateforme REALCAT a été développée dans le but de réaliser la combinaison de catalyseurs chimiques et biologiques à travers le criblage à haut-débit d'un large panel de conditions réactionnelles. © Egon Heuson/Centrale Lille & Cyril Frésillon/CNRS.

### Retours d'expériences avec Arkema et Solvay

George Fremy, conseiller scientifique au sein d'Arkema, a présenté un procédé industriel étudié en collaboration avec CheilJedang (entreprise sud-coréenne) visant à produire la *L*-méthionine, acide aminé essentiel pour l'alimentation animale. Les deux intermédiaires réactionnels sont le méthyl mercaptan synthétisé par catalyse hétérogène à partir de méthanol et la *L*-*O*-acétylhomosérine obtenue par fermentation de sucre. Une réaction enzymatique permet alors d'associer ces deux molécules et d'obtenir la *L*-méthionine avec un rendement et une stéréosélectivité de 100 %. Cet exemple illustre parfaitement les complémentarités possibles entre catalyse chimique et biocatalyse puisque le procédé de synthèse en trois étapes couple fermentation, catalyse chimique et catalyse enzymatique. Il permet aujourd'hui de produire plus de 100 000 t/an de *L*-méthionine.

Les performances de l'étape enzymatique ont été tellement concluantes qu'Arkema a décidé d'étudier plus avant la biocatalyse pour synthétiser d'autres produits dans de nouveaux laboratoires de recherche dédiés à Lacq. Quant à l'avenir potentiel de la catalyse hybride au niveau industriel, si selon G. Fremy le potentiel est important (sélectivité des réactions et régénération des cofacteurs dans le cas de réactions biocatalysées), le principal verrou scientifique et technique concerne l'adéquation des conditions réactionnelles d'étapes de catalyse chimique et de biocatalyse. Ces critères conduisent pour le moment à choisir des voies « two-pots/two-steps » permettant de mieux optimiser chaque étape. G. Fremy note l'existence d'un second verrou plus culturel qui concerne le peu de concertation entre catalyse

chimique, biocatalyse, voire également avec le génie des procédés. Il remarque cependant que depuis une dizaine d'années, des interactions se développent au niveau R & D et que des formations spécifiques universitaires ou en école d'ingénieurs sont également proposées.

Enfin, concernant l'intérêt d'Arkema pour ces nouveaux procédés de catalyse hybride, il confirme que la société est ouverte à toute nouvelle technologie, mentionnant également que le groupe participe au projet européen PhotoBioCat (depuis trois ans), combinant photocatalyse et catalyse enzymatique.

Philippe Marion (Solvay) a également émis quelques réserves sur une intégration à court terme de la catalyse hybride dans des procédés industriels. Il confirme la pertinence des deux approches différentes présentées lors de la journée :

- la coexistence de catalyses chimiques conventionnelles avec des biotransformations dans des étapes indépendantes (c'est-à-dire en séquentiel) qui est, selon lui, complètement mature et correspond à la recherche permanente de la meilleure technologie pour transformer une matière première en un produit en plusieurs étapes.

- une véritable catalyse hybride, c'est-à-dire la coexistence des deux types de catalyse dans un même réacteur en une même étape. Cette approche est beaucoup moins mature et, à sa connaissance, aucun exemple industriel basé sur ce type d'approche n'a encore été développé. Pour ce type de procédé hybride, il est essentiel d'assurer au préalable la compatibilité, la robustesse et la performance de l'ensemble par rapport à celles de procédés plus conventionnels. Ce type de procédé pourrait donc être développé pour une cible

## Encadré

### Exemples de nouveaux procédés éco-efficents

- La transformation de sucre en éthanol par fermentation, suivie par une déshydratation de l'éthanol en éthylène, effectuée par **Braskem** (200 000 t/an).
- La transformation par des micro-organismes de gaz de synthèse ( $\text{CO}/\text{H}_2/\text{CO}_2$ ) en éthanol (50 000 t/an) effectuée par **LanzaTech**. L'entreprise s'est de plus intéressée à la conversion de l'éthanol ainsi généré en carburant d'aviation. Cette conversion en paraffines est rendue possible par des opérations unitaires classiques de la chimie (déshydratation, oligomérisation, hydrogénation, fractionnement).
- La conversion de sucre en isobutanol (procédé fermentaire) réalisée par **Gevo** (4 500 t/an), pour ensuite produire un carburant via une catalyse chimique (200 t/an), ou encore celle de **Global BioEnergies** de production d'isobutène.
- La conversion de sucre en farnésène, réalisée par **Amyris**, pouvant ensuite être valorisé en diesel, squalène, polymères ou encore en tensioactifs.

Quel que soit l'exemple considéré, il convient de noter que tous ces procédés industriels mettent en œuvre une étape biocatalytique de type « fermentation » et une deuxième étape de catalyse chimique indépendante de la première. Ceci montre que les enzymes ne peuvent pas pour le moment être utilisées dans les mêmes conditions et dans les mêmes réacteurs au niveau industriel que ceux des autres étapes de catalyse chimique.

à très fort enjeu économique permettant de justifier des coûts de développement élevés. De fait, l'entreprise Solvay collabore déjà avec le monde académique dans une démarche de type prospectif sur des sujets de catalyse hybride pour la synthèse de composés difficilement accessibles par voie conventionnelle.

### Le rapprochement : une clé de la réussite

Force est de constater que le rapprochement de la catalyse biologique et de la catalyse chimique a bien débuté et commence à prendre de l'ampleur. En particulier, le concept de catalyse hybride devrait conduire à la mise au point de nouvelles stratégies de synthèse, *a minima* à l'échelle du laboratoire (voir encadré). L'effort de recherche doit être poursuivi et soutenu, en particulier au niveau académique, afin de permettre l'avènement de nouveaux procédés éco-efficents et industrialisables.

Egon Heuson remercie Pierre-Antoine Bouillon, Damien Delcroix, Franck Dumeignil, Pascal Fongarland, George Fremy, Cédric Gastaldi, Christine Guérard-Héline, Antoine Lancien, Philippe Le Thuault, Philippe Marion, Juliette Martin et Vanessa Prévot pour leur contribution à la rédaction de cet article.

[1] [www.axelera.org/fr](http://www.axelera.org/fr)

[2] E. Heuson, R. Froidevaux, I. Itabaiana Jr, R. Wojcieszak, M. Capron *et al.*, Des réactions multi-catalytiques au concept de catalyse hybride, *L'Act. Chim.*, **2020**, p. 11-17.

[3] E. Heuson, F. Dumeignil, The various levels of integration of chemo- and bio-catalysis towards hybrid catalysis, *Catal. Sci. Technol.*, **2020**, *10*, p. 7082-100.

[4] M.M. Cajnko, U. Novak, M. Grilc, B. Likozar, Enzymatic conversion reactions of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) to bio-based 2,5-diformylfuran (DFF) and 2,5-furandicarboxylic acid (FDCA) with air: mechanisms, pathways and synthesis selectivity, *Biotechnol. Biofuels*, **2020**, *13*, 66.

[5] F. Drault, Y. Snoussi, S. Paul, I. Itabaiana, R. Wojcieszak, Recent advances in carboxylation of furoic acid into 2,5-furandicarboxylic acid: pathways towards bio-based polymers, *ChemSusChem*, **2020**, *13*, p. 5164-172.

[6] L. Hu, A. He, X. Liu, J. Xia, J. Xu *et al.*, Biocatalytic transformation of 5-hydroxymethylfurfural into high-value derivatives: recent advances and future aspects, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2018**, *6*, p. 15915-935.

[7] 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.

[8] A. Lancien, R. Wojcieszak, E. Cuvelier, M. Duban, P. Dhulster *et al.*, Hybrid conversion of 5-hydroxymethylfurfural to 5-aminomethyl-2-furancarboxylic acid: toward new bio-sourced polymers, *ChemCatChem*, **2020**, *13*, p. 247-259, DOI 10.1002/cctc.202001446.

### Egon HEUSON,

Chargé de recherche, Université de Lille, CNRS, Centrale Lille, ENSCL, Université d'Artois, Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS, UMR 8181), Lille.

\* [egon.heuson@centralelille.fr](mailto:egon.heuson@centralelille.fr)



Toute l'actualité de la  
Société Chimique de France

et bien plus...

**societechimiquedefrance.fr**