

Dossier : La catalyse hybride, une synergie puissante entre catalyses chimique et biologique

Hybrid catalysis, a powerful synergy between chemo- and bio-catalysis

Partie 2/4 : Des réactions multi-catalytiques au concept de catalyse hybride

Part 2/4: From multi-catalytic processes to the hybrid catalysis concept

Dr. Egon Heuson,^{1,*} Pr. Rénato Froidevaux,¹ Pr. Ivaldo Itabaiana Jr,^{2,3} Dr. Robert Wojcieszak,² Dr. Mickaël Capron,² Pr. Franck Dumeignil²

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, Brazil

Mots clefs : Catalyse Hybride, Réactions Multi-Catalytiques, Sélectivité, Spécificité.

Keywords: Hybrid Catalysis, Multi-Catalytic Reactions, Selectivity, Specificity.

Résumé

L'efficacité des catalyseurs chimiques ainsi que 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

* Auteurs de correspondance ; E-mail : egon.heuson@univ-lille.fr, franck.dumeignil@univ-lille.fr

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 accroissement important de la recherche autour des réactions multi-catalytiques qui combinent deux ou plus catalyseurs afin de bénéficier d'effets collaboratifs. Si des catalyseurs de nature différente ne sont que très rarement en jeu ensemble, la combinaison d'un catalyseur chimique et d'un biocatalyseur qu'on appelle « *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 qu'elle offre 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.

Abstract

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 for 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 reaction 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 is 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.

Dans l'article précédent, nous avons souligné l'importance des catalyseurs pour la réalisation de réactions chimiques, ceux-ci permettant d'abaisser l'énergie d'activation en favorisant la formation d'intermédiaires réactionnels clefs. 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 « *clef-serrure* »). Précisons tout de même ici 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 active avec un seul des stéréo-isomères 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 par conséquent 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 pouvant également entraîner, par exemple, des réactions avec des substrats non-désirés par manque de contrôle stérique/électronique. Les produits ainsi formés peuvent ainsi toujours dépendre de la structure des substrats, mais la diversité des substrats transformés se trouve être 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 régio-sélectivité 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 celle-ci peut parfois s'avérer limitée par l'absence de contrôle concernant la formation des différents stéréo-isomères 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 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 catalyseur 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 « <i>biomasse</i> » 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 largement 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.-à-d.*, glycosidiques pour la cellulose et l'hémicellulose, ou carbone-carbone et éther pour la lignine). La rupture de chacune de ces liaisons nécessite 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 (*par ex.*, encapsulation dans une coque protectrice, couplage avec une espèce stabilisatrice, etc.).

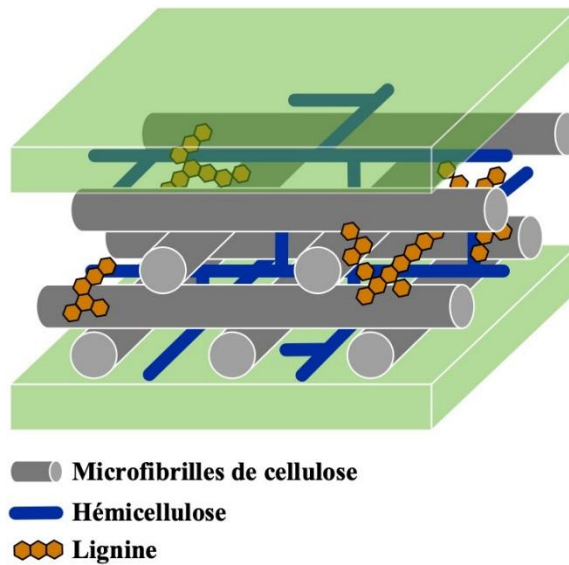


Fig. 1 : Schéma simplifié de la composition de la paroi cellulaire des végétaux représentant l'enchevêtrement de la cellulose, de la lignine et de l'hémicellulose.

Cependant, malgré la diversité d'actions offertes par le large panel de catalyseurs disponibles en chimie comme en biocatalyse, l'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 nouveaux 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 ce n'est très compliqué, illusoire, les réactions en phase liquide représentent cependant la quasi-totalité des réactions hybrides que nous décrirons en fin de cet article, ce qui limite 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 multicatalytiques, même si celui-ci est encore très peu développé.

Il est alors possible de largement diversifier la nature des composés accessibles par voie catalytique, notamment en offrant 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 devient donc essentielle si l'on veut pouvoir tirer parti au maximum 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, et 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 (*cf.* le troisième article de ce dossier) qu'elles permettent, et sont, à ce titre, presque considérées 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.-à-d.*, 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, etc.) 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 multicatalytiques, 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, etc.), c'est justement leur diversité qui est très probablement responsable du comparativement faible nombre de couplage 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 réaction 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 même 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 que celui-ci en est directement issu si l'on en croît 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* » (NHCs) 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 multicatalytiques 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 multicatalytiques 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 mis en jeu 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 inexistants jusqu'alors, ou tout du moins d'améliorer grandement les propriétés d'une réaction existante (*par ex.*,

sélectivité, rendement, économie d'atomes, économie d'énergie, etc.). 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 : *i*) les réactions de résolution cinétique dynamique (et leurs dérivées), *ii*) la régénération de cosubstrats, et, pour finir, *iii*) les nouvelles stratégies visant à la diversification des voies de synthèse (Fig. 2). Ajoutons que cette dernière catégorie peut elle-même être subdivisée en trois familles qui reflètent chacune la stratégie employée : (1) la mise au point de nouveaux procédés à plusieurs compartiments catalytiques, (2) l'association de plusieurs catalyseurs au sein d'un même milieu réactionnel, et enfin (3) la combinaison de centres catalytiques au sein de matériaux multicatalytiques.

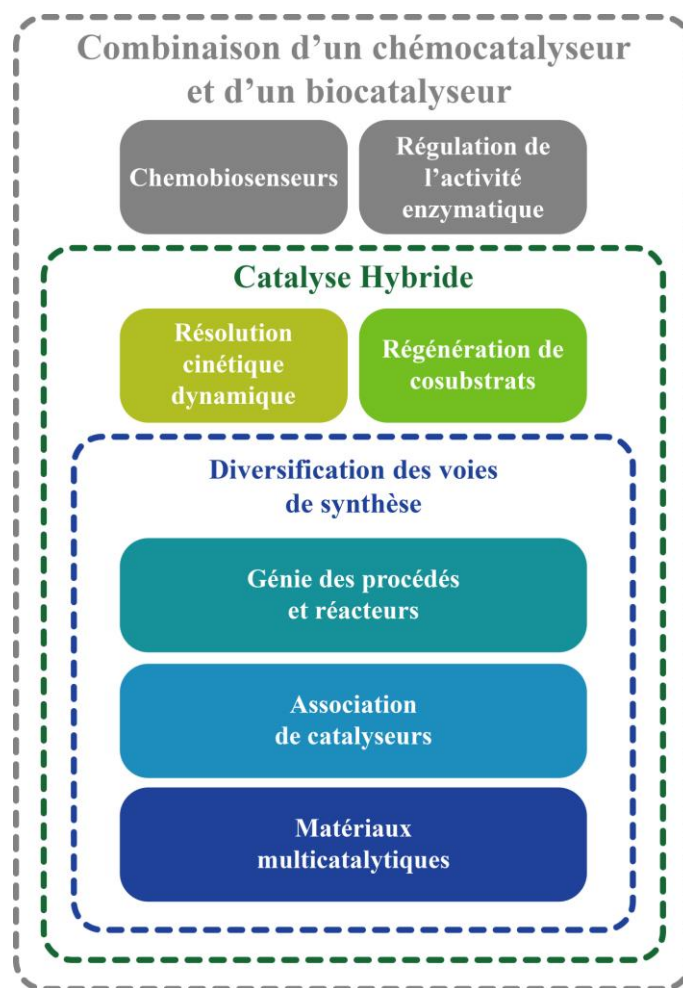


Fig. 2 : Représentation schématique des différentes variantes de la catalyse hybride et du positionnement de cette dernière dans la thématique globale de combinaison de chémo- et biocatalyseurs.

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, 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 disposition un large panel de stratégies autorisant différents types de combinaisons de catalyseurs (Fig. 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. L'avantage principal 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 pas 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 (1) en cas d'effets d'empoisonnement par le substrat de l'un des catalyseurs, voire par l'autre catalyseur lui-même, ou (2) 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 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 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 MMCHs feront l'objet du quatrième article de ce dossier.

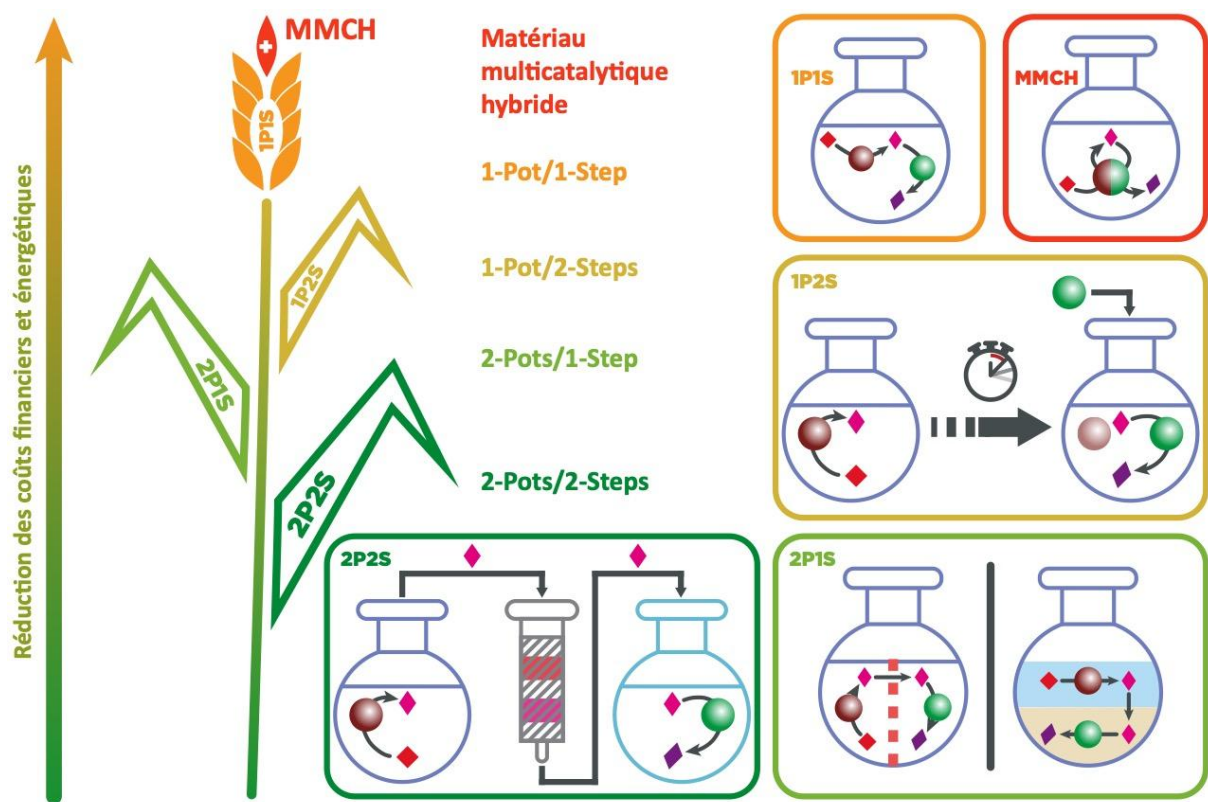


Fig. 3 : Classification des différents types de procédés combinant un catalyseur chimique (●) avec un catalyseur biologique (●), utilisés pour la mise en place de réactions catalytiques hybrides. Ils peuvent être regroupés sous 5 catégories différentes : les « two-pots/two-steps » (2P2S), les « two-pots/one-step » (2P1S), les « one-pot/two-steps » (1P2S), les « one-pot/one-step » (1P1S), et les matériaux multicatalytiques hybrides (MMCHs). Substrat : ◆ ; Intermédiaire : ◆ ; Produit : ◆.[27]

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier chaleureusement le Dr. 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] Dusselier, M., Van Wouwe, P., Dewaele, A., Jacobs, P. A., Sels, B. F., Shape-selective zeolite catalysis for bioplastics production, *Science*, **2015**, *349*, 78–80.
- [2] Smit, B., Maesen, T. L. M., Towards a molecular understanding of shape selectivity, *Nature*, **2008**, *451*, 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] Mouarrawis, V., Plessius, R., van der Vlugt, J. I., Reek, J. N. H., Confinement Effects in Catalysis Using Well-Defined Materials and Cages, *Front. Chem.*, **2018**, *6*, 623.
- [5] Sperl, J. M., Sieber, V., Multienzyme Cascade Reactions—Status and Recent Advances, *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 2385–2396.
- [6] Galván, A., Fañanás, F. J., Rodríguez, F., Multicomponent and Multicatalytic Reactions - A Synthetic Strategy Inspired by Nature, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, *2016*, 1306–1313.
- [7] García-Junceda, E., Lavandera, I., Rother, D., Schrittwieser, J. H., (Chemo)enzymatic cascades—Nature’s synthetic strategy transferred to the laboratory, *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2015**, *114*, 1–6.
- [8] Climent, M. J., Corma, A., Iborra, S., Sabater, M. J., Heterogeneous Catalysis for Tandem Reactions, *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 870–891.
- [9] Ricca, E., Brucher, B., Schrittwieser, J. H., Multi-Enzymatic Cascade Reactions: Overview and Perspectives, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 2239–2262.
- [10] Van den Bosch, S., Koelewijn, S.-F., Renders, T., Van den Bossche, G., Vangeel, T., et al., Catalytic Strategies Towards Lignin-Derived Chemicals, *Top Curr Chem (Z)*, **2018**, *376*, 36.
- [11] Jérôme, F., Chatel, G., Vigier, K. D. O., Depolymerization of cellulose to processable glucans by non-thermal technologies, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 3903–3913.
- [12] Gandomkar, S., Żądło-Dobrowolska, A., Kroutil, W., Extending Designed Linear Biocatalytic Cascades for Organic Synthesis, *ChemCatChem*, **2019**, *11*, 225–243.
- [13] Schrittwieser, J. H., Velikogne, S., Hall, M., Kroutil, W., Artificial Biocatalytic Linear Cascades for Preparation of Organic Molecules, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 270–348.
- [14] Aalbers, F. S., Fraaije, M. W., Enzyme Fusions in Biocatalysis: Coupling Reactions by Pairing Enzymes, *ChemBioChem*, **2019**, *20*, 20–28.
- [15] Fessner, W.-D., Anthonsen, T., *Modern Biocatalysis: Stereoselective and Environmentally Friendly Reactions*, John Wiley & Sons, **2008**.
- [16] Jacques, P., Béchet, M., Bigan, M., Caly, D., Chataigné, G., et al., High-throughput strategies for the discovery and engineering of enzymes for biocatalysis, *Bioprocess Biosyst Eng*, **2017**, *40*, 161–180.
- [17] Mazurenko, S., Prokop, Z., Damborsky, J., Machine Learning in Enzyme Engineering, *ACS Catalysis*, **2020**, *10*, 1210–1223.
- [18] Mellor, J., Grigoras, I., Carbonell, P., Faulon, J.-L., Semisupervised Gaussian Process for Automated Enzyme Search, *ACS Synthetic Biology*, **2016**, *5*, 518–528.
- [19] Santos, E. H., Carvalho, C., Terzi, C. M., Nakagaki, S., Recent Advances in Catalyzed Sequential Reactions and the Potential Use of Tetrapyrrolic Macrocycles as Catalysts, *Molecules*, **2018**, *23*, 2796.
- [20] Sá, J., Medlin, J. W., On-the-fly Catalyst Modification: Strategy to Improve Catalytic Processes Selectivity and Understanding, *ChemCatChem*, **2019**, *11*, 3355–3365.
- [21] McCue, A. J., Anderson, J. A., Sulfur as a catalyst promoter or selectivity modifier in heterogeneous catalysis, *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, *4*, 272–294.
- [22] Jagadeesan, D., Multifunctional nanocatalysts for tandem reactions: A leap toward

sustainability, *Applied Catalysis A: General*, **2016**, *511*, 59–77.

[23] Reyes, E., Uria, U., Carrillo, L., Vicario, J., Enantioselective Cascade Reactions under N-Heterocyclic Carbene Catalysis, *Synthesis*, **2016**, *49*, 451–471.

[24] Dumeignil, F., Guehl, M., Gimbernat, A., Capron, M., Ferreira, N. L., 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, *Catalysis Science & Technology*, **2018**, *8*, 5708–5734.

[25] Dumeignil, F., Chemical Catalysis and Biotechnology: From a Sequential Engagement to a One-Pot Wedding, *Chemie Ingenieur Technik*, **2014**, *86*, 1496–1496.

[26] Dumeignil, F., Hailing the hybrid, *Public Service Review, European Union*, **2011**, 528.

[27] Heuson, E., Dumeignil, F., The Various Levels of Integration of Chemo- and Bio-Catalysis towards Hybrid Catalysis, *Catalysis Science & Technology*, **2020**, in press.