

Chimie du végétal et produits innovants à forte valeur ajoutée

Résumé Ces vingt-cinq dernières années ont vu émerger la possibilité d'une société reposant sur un apport carboné biosourcé en remplacement du carbone fossile, transition souvent appelée à tort « société décarbonée ». Le territoire champardennais, terre agricole, s'est engagé dès les années 1990 dans une démarche de bioraffinerie durable en associant recherche académique et acteurs économiques et politiques. C'est dans ce contexte que s'est développée une recherche en chimie du végétal tournée vers les secteurs à moyenne ou haute valeur ajoutée en visant des produits de spécialité ou des actifs originaux et performants dans des domaines aussi variés que les matériaux, la chimie fine, l'environnement, l'agrochimie, la santé ou la cosmétique.

Mots-clés Chimie durable, produits de spécialité, actifs, molécules plateformes.

Abstract Bio-based chemistry and innovative high added value products

The possibility of replacing carbon of fossil origin by bio-sourced carbon has emerged during the twenty-five past years, thus leading to the unappropriately called concept of "low-carbon society". The Champagne-Ardenne territory, whose economic activity is archetypally driven by agriculture, has supported since the 90's the development of an approach to biorefinery involving local academic, business and political actors. In this context, a substantial part of the scientific research efforts was directed toward bio-based chemistry. These efforts targeted the medium or high added value economic sectors through the search for original and high-performance specialties or active substances with applications in the materials, fine chemicals, environment, agrochemicals, health or cosmetics domains.

Keywords Sustainable chemistry, high-performance specialties, active substances, platform molecules.

L'émergence des concepts de chimie durable, de bioraffinerie et de chimie du végétal a suscité le changement de modèle de l'industrie chimique en réduisant sa dépendance vis-à-vis des ressources fossiles par l'introduction graduelle de matières premières biosourcées. Cette évolution attendue est rendue plus pressante par la demande sociétale ainsi que par les contraintes réglementaires à venir sur les substances à risques sanitaires et environnementaux. Les réponses en cours de développement portent sur les volets énergétiques (biocarburants, biogaz, filière bois) et les grands intermédiaires chimiques qui représentent de forts enjeux en termes économiques, industriels et d'empreinte carbone.

Intégrée dans son environnement régional, s'appuyant sur son historique, ses compétences scientifiques et ses ressources, la recherche en chimie sur le territoire champardennais a eu pour ambition de développer une recherche fondamentale et méthodologique, tout en s'inscrivant dans les orientations dictées par l'environnement socioéconomique et les grands enjeux liés à une chimie plus durable. Les développements fondamentaux ont été et sont toujours déclinés dans le domaine de la « chimie verte », en mettant l'accent sur la « chimie du végétal » dans ses aspects méthodologiques pour l'aménagement fonctionnel de molécules plateformes et l'exploitation des propriétés d'intérêt de substances naturelles ou dérivées de la biomasse en vue d'applications en chimie fine, pour la santé, l'environnement et les matériaux. Le positionnement historique des différentes composantes académiques en synthèse organométallique, photochimie, glycochimie, chimie des substances naturelles, chimie thérapeutique, vectorisation, polymères fonctionnels et matériaux, a naturellement conduit à des approches visant l'innovation de substitution, voire de rupture, afin d'exploiter les caractéristiques moléculaires, biologiques et physico-chimiques uniques de composés d'origine végétale dans des domaines d'application à forte valeur ajoutée, comme illustré ci-après. Cette

démarche aboutit au développement progressif de nouveaux espaces de valorisation s'intégrant au schéma général d'un bioraffinage durable et raisonné du végétal. Ces espaces viennent compléter les filières destinées à la production d'énergie et de produits de commodité par des voies d'accès aux produits de spécialité ciblés et aux actifs, pour lesquels les outils de production sont souvent plus facilement adaptables.

Utilisation de molécules plateformes et dérivés pour le développement de molécules à visées thérapeutique, cosmétique ou agrochimique

Les molécules plateformes issues de la biomasse, soit directement soit après transformation par voie enzymatique ou fermentaire, constituent des objets d'études extrêmement intéressants dans le cadre de développements méthodologiques en synthèse organique, notamment lorsqu'il s'agit de développer des molécules aux fonctionnalités nouvelles destinées à des secteurs à moyenne ou haute valeur ajoutée tels que l'industrie pharmaceutique, cosmétique ou encore agrochimique.

Ligands des récepteurs sérotoninergiques à partir de l'acide lévulinique

Une des voies de valorisation de l'acide lévulinique (AL), céto-acide polyfonctionnel accessible par fermentation et hydrolyse acido-contrôlée de la biomasse osidique et répertorié par le département de l'Énergie des États-Unis (DoE) comme l'une des douze molécules à étudier prioritairement par les bioraffineries, concerne l'obtention de synthons utilisés pour la préparation de substances actives [1] (figure 1).

Plus spécifiquement, le travail réalisé en collaboration avec le Centre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie (CERMN) portait sur la conception et la validation de nouveaux ligands des récepteurs sérotoninergiques, cibles

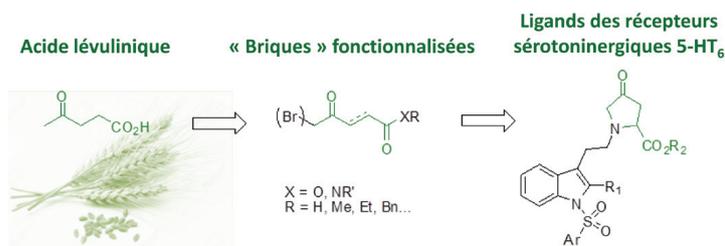


Figure 1 - Acide lévulinique et dérivés utilisés comme plateformes pour l'élaboration de ligands des récepteurs sérotoninergiques.

thérapeutiques pour le traitement de pathologies du système nerveux central [2-3].

Plusieurs lévulinates ou autres dérivés α,β -insaturés et/ou halogénés ont ainsi été préparés à l'échelle de la dizaine de grammes (figure 1). Dans un second temps, une réaction en cascade faisant intervenir un dérivé bromé et insaturé de AL et différentes amines primaires a été étudiée, proposant un accès rapide à des pyrrolidin-3-ones diversement fonctionnalisées. Appliquée à des dérivés de tryptamine, cette réaction domino, substitution-cyclisation intramoléculaire, a permis de préparer une douzaine de composés pyrrolidinone tryptaminylaryles sulfonylés pour lesquels l'évaluation biologique a montré une inhibition des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₆ de l'ordre de 70 % à 1 μ M et une sélectivité intéressante vs les récepteurs 5-HT₄, 5-HT₅ et 5-HT₇.

Alcaloïde de type pyrrolidinique à partir du L-sorbose

Le L-sorbose [4], un sucre naturel d'accès aisé produit par dés-hydrogénation du D-sorbitol grâce à *Gluconobacter oxydans*, a été utilisé comme composé de départ pour la synthèse de la vitamine C ainsi que pour des sucres rares tels que le L-tagatose [5]. De manière surprenante, en dépit de sa similarité structurale avec le D-fructose, peu de méthodes ont été décrites impliquant des modifications simples de ce sucre intéressant.

Une procédure courte a été développée au laboratoire pour synthétiser la 2,5-dihydroxyméthyl-3,4-di-hydroxypyrrolidine (DMDP) [6], un alcaloïde pyrrolidinique isolé d'une Fabaceae, *Derris elliptica*, qui a été depuis identifié en même temps que d'autres alcaloïdes de la même famille dans divers microorganismes et plantes. Ces composés sont connus pour montrer des activités biologiques variées (inhibiteurs de glycosidases, agents antiviraux et anticancéreux, immunomodulateurs).

L'approche rétrosynthétique originale menant à la DMDP implique une réduction sélective d'une oxime fonctionnalisée et une cyclisation sélective (figure 2).

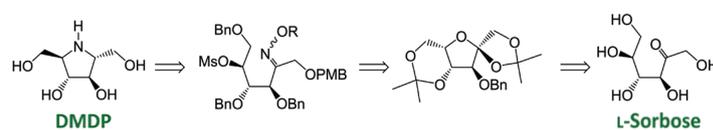


Figure 2 - Rétrosynthèse menant à la DMDP.

Xylosides d'intérêt à partir des hémicelluloses

Dans le cadre du développement des bioraffineries visant à valoriser l'ensemble des constituants des plantes, la transformation des hémicelluloses en molécules biosourcées à haute valeur ajoutée représente un enjeu stratégique. Depuis une quinzaine d'années, différentes voies de transformation enzymatique des hémicelluloses ont été investiguées dans le cadre d'une collaboration pérenne entre les UMR CNRS 7312 et INRA 614 de Reims. La dépolymérisation des hémicelluloses nécessitant une variété d'enzymes hydrolytiques, plusieurs hémicellulases ont été évaluées pour leurs activités synthétiques dans des réactions de transglycosylation. Contrairement à la synthèse chimique, la synthèse enzymatique catalysée par des β -xylosidases ou des xylanases permet de produire des β -xylosides et oligoxylosides par transglycosylation dans des conditions douces avec un parfait contrôle de la configuration du carbone anomérique.

À partir de différents donneurs, une synthèse de xylosides a été mise au point en utilisant une β -xylosidase en présence d'accepteurs alcools primaires avec des chaînes alkyles possédant un à huit carbones. Une étude structure-fonction a été menée sur la β -xylosidase utilisée pour comprendre et améliorer l'efficacité de la transglycosylation en présence d'accepteurs avec des longueurs de chaînes importantes [7].

Certaines xylanases peuvent catalyser des réactions de transglycosylation à partir de xylanes comme donneurs pour conduire à des xylopyranosides présentant un degré de polymérisation (DP) supérieur à 1, ce qui représente un avantage important par rapport à la synthèse chimique ou la transglycosylation par les β -xylosidases. Les réactions de transglycosylation de xylanes catalysées par une xylanase avec du pentanol et de l'octanol ont conduit à la formation de mélanges de β -D-xylosides de DP1 à DP3 avec des rendements intéressants. Les octyl xylosides avec un DP moyen de 2,2 ont montré des propriétés physico-chimiques intéressantes pour des applications dans le domaine des tensioactifs verts (figure 3) [8]. D'autre part, une voie d'accès chimio-enzymatique à une série de xylosides et xylobiosides comportant un hétérocycle triazole en position anomérique a pu être développée (figure 3). Ces xylosides et xylobiosides avec des parties aglycones

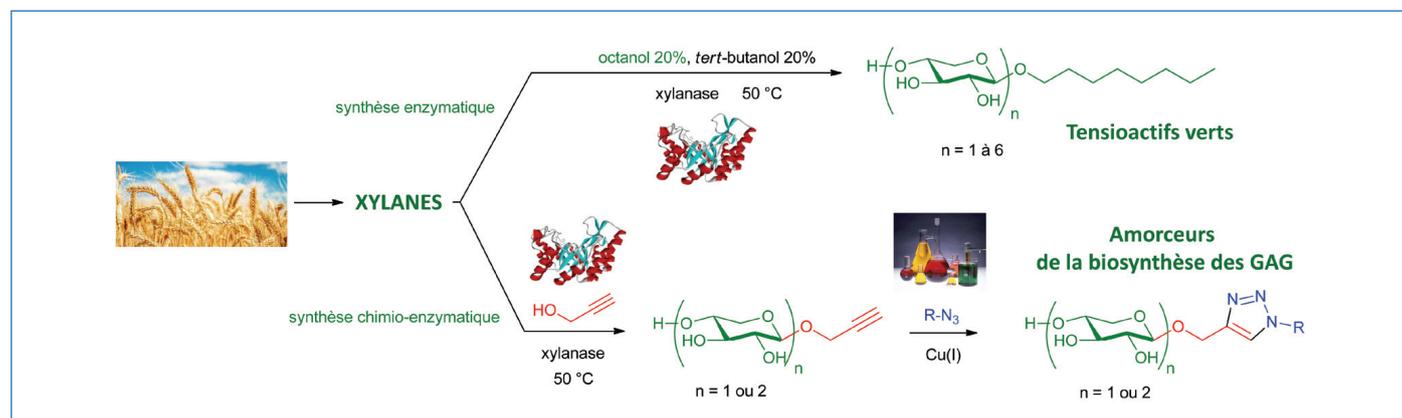


Figure 3 - Synthèse enzymatique/chimio-enzymatique de xylosides à partir de xylanes.

hétérocycliques ont montré des propriétés biologiques intéressantes comme amorceurs de la biosynthèse *in vivo* des glycosaminoglycanes (GAG), en particulier pour des applications en dermocosmétique [9].

Tensioactifs non ioniques à partir de sucres courants

Les esters de sucres à chaînes grasses constituent également une classe de tensioactifs non ioniques présentant généralement une bonne activité de surface avec un large spectre d'applications dans les domaines de l'industrie chimique, cosmétique ou alimentaire. La synthèse enzymatique d'esters de sucres à l'aide de lipases s'est largement développée au cours des dernières années, en particulier pour les dérivés d'hexoses (D-glucose, D-fructose) ou de disaccharides (saccharose, lactose). Des travaux en cours, en série pentose, permettent de développer des esters lauriques dérivés du D-xylose et du L-arabinose qui présentent des propriétés tensioactives extrêmement prometteuses [10].

Rhamnolipides bioinspirés pour des activités élicitrices

Les rhamnolipides bactériens, en particulier ceux produits par *Pseudomonas aeruginosa* et *Burkholderia plantarii*, sont connus pour développer de nombreuses activités dans des domaines variés tels que la remédiation et le piégeage de métaux toxiques. Ils ont été également décrits comme immunostimulateurs, en tant qu'agents antibactériens, mycoplasma-cides et antiviraux. Plus récemment, les rhamnolipides se sont révélés efficaces pour induire une résistance locale contre *Botrytis cinerea*, ce qui en fait des candidats sérieux en tant qu'éliciteurs potentiels (figure 4).

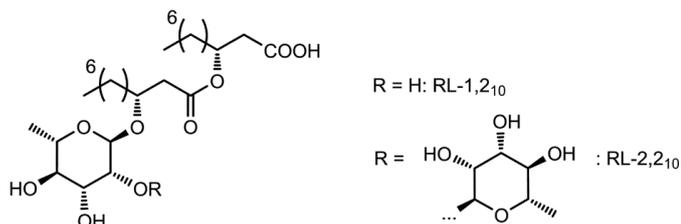


Figure 4 - Exemples de rhamnolipides naturels utilisés en tant qu'éliciteurs.

Typiquement, les rhamnolipides sont bioproduits sous forme d'un mélange avec des longueurs de chaînes variées, ce qui rend délicates les études de relations structures/activités. En ce qui concerne leur rôle chez les végétaux, de nombreuses questions demeurent sans réponse, comme notamment le mode de reconnaissance impliqué. Une approche synthétique différente a pu être développée, approche impliquant un intermédiaire pivot commun, ensuite soumis à une réaction de métathèse croisée pour produire une bibliothèque de produits (figure 5) [11].

Les résultats déjà observés sont très encourageants, tant au niveau de l'accès à des bichaînes lipidiques qu'en ce qui concerne les essais d'activités biologiques sur vitroplants

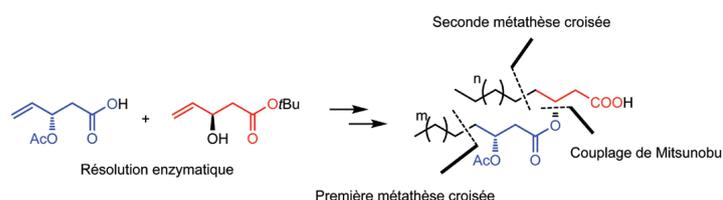


Figure 5 - Rétrosynthèse menant à la partie hydrophobe des rhamnolipides (m et n variant de 2 à 17).

de vigne (collaboration avec l'EA 4707 de l'Université de Reims Champagne-Ardenne, FR CNRS 3417 Condorcet).

Assemblages moléculaires fonctionnels biosourcés pour l'extraction de polluants, la catalyse ou l'encapsulation d'actifs

La richesse fonctionnelle des molécules issues du règne végétal permet d'aménager ou d'élaborer en plusieurs étapes des assemblages moléculaires doués de propriétés physico-chimiques d'intérêt en vue d'applications dans les domaines de la catalyse, de la remédiation environnementale ou de la vectorisation d'actifs pharmaceutiques. L'exploitation raisonnée des méthodes d'ingénierie moléculaire ouvre des voies prometteuses illustrant le potentiel de ces différentes approches.

Glycérodendrimères pour la catalyse et l'encapsulation

Des dendrimères ont pu être préparés en décorant des dendrimères azotés commerciaux (polypropylèneimines (PPI), poly-amidoamines (PAMAM)) par des composés biosourcés : des dérivés du glycérol (figure 6).

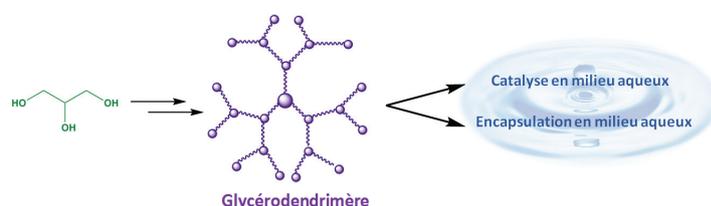


Figure 6 - Nouvelles familles de dendrimères préparés à partir de glycérol pour la catalyse et l'encapsulation.

Deux nouvelles familles ont été préparées [12] ; les générations 3 et 4 sont performantes en catalyse [13], ainsi que pour l'encapsulation de complexes pour l'imagerie médicale [14] et de polluants organiques ou métalliques (figure 7).

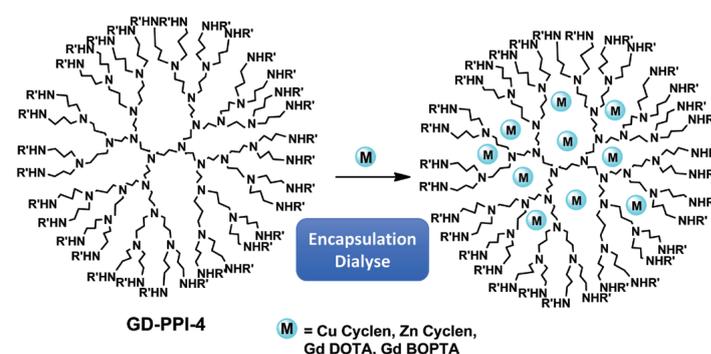


Figure 7 - Encapsulation de complexes métalliques dans des glycérodendrimères.

Leurs cytotoxicités et écotoxicités, évaluées sur fibroblastes pulmonaires humains et hémocytes de dreissenés, en collaboration respectivement avec l'UMR CNRS 7369 et l'UMR INERIS 02, révèlent l'apport bénéfique de la décoration biosourcée.

Liquides ioniques dérivés de la bétaine pour l'extraction de pesticides présents dans les effluents aqueux

Une nouvelle méthode d'extraction de micropolluants organiques utilisant des extractants de type liquides ioniques et un extracteur de partage centrifuge (ECP) comme contacteur liquide-liquide intensif a été récemment développée [15]. Les interactions entre entités chargées au sein des liquides

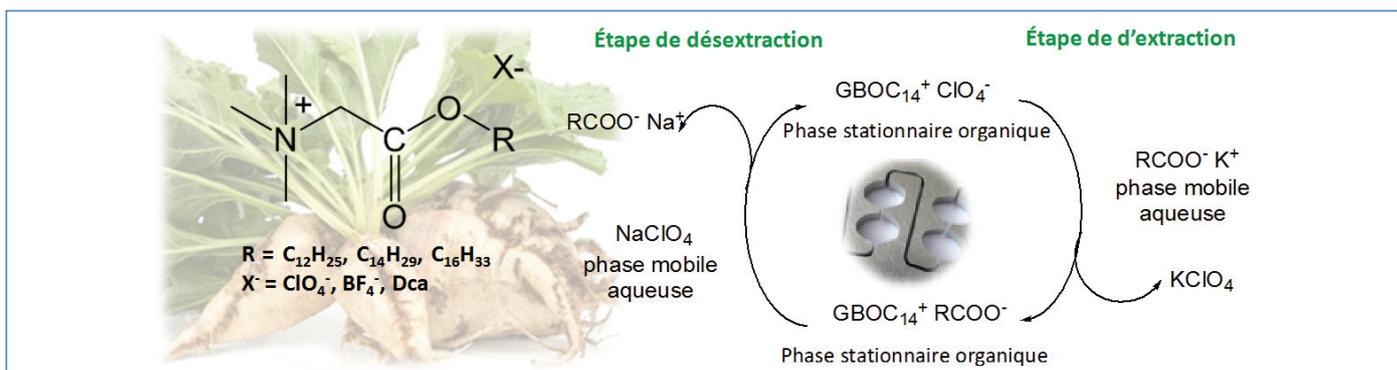


Figure 8 - Structure des liquides ioniques synthésés (à gauche) et processus d'extraction/dés-extraction de pesticides (à droite).

ioniques (association cation/anion) sont mises à profit dans le mode de déplacement des paires d'ions en CPE pour extraire des micropolluants anioniques. Des liquides ioniques, dérivés d'une molécule naturelle, la bétaine, ont été développés en associant des esters cationiques de bétaine à longue chaîne hydrocarbonée à des anions inorganiques (BF₄⁻, ClO₄⁻), organiques (Dca⁻) et naturel ((S)-CH₃-CHOHCOO⁻ (Lac⁻)) (figure 8). Des essais préliminaires ont permis de tester les potentialités d'extraction des liquides ioniques vis-à-vis de quatre pesticides modèles (acide 4-chlorophénoxyacétique, acide 2,4-dichlorophénoxyacétique, propoxycarbazone et imazamox). La transposition à plus grande échelle a été réalisée avec succès en ECP [16]. L'extraction s'avère quasi quantitative pour trois des quatre pesticides avec un taux de récupération supérieur à 96 % et une certaine sélectivité en utilisant le perchlorate de potassium comme agent régénérant. Enfin, le procédé développé permet de recycler les liquides ioniques extractants. Cet avantage a pu être démontré en appliquant successivement quatre cycles d'extraction/rétro-extraction sans que ne soit observée de dégradation du pouvoir extractant du liquide ionique.

Microparticules alginate-sérumalbumine préparées par transacylation pour des applications biomédicales

La microencapsulation consiste à emprisonner des matériaux finement divisés au sein d'une membrane afin d'en modifier les propriétés. Une méthode originale de préparation de particules par réticulation de biopolymères sans agent réticulant classique a été développée. Différents types de particules sont préparés en utilisant une réaction de transacylation. Cette réaction conduit à la formation de liaisons amide entre une protéine et un polysaccharide, et est déclenchée par une simple alcalinisation. Lorsque la réaction de transacylation est déclenchée au sein de gouttelettes aqueuses, renfermant un ester de l'acide alginique et une protéine, émulsionnées dans une phase hydrophobe, on aboutit à des microparticules formées de l'association covalente alginate-protéine. Ces particules sont stables, biocompatibles, biodégradables. Leur matrice interne, un réseau hydrophile dont la structure fractale est modulable (figure 9) [17], permet l'encapsulation de substances biologiques telles que des hormones peptidiques ou des facteurs de croissance [18], dont elle contrôle la libération.

Matériaux biosourcés, alternatives aux polymères synthétiques

Pour une très large part, les matières plastiques et les thermodurcissables qui nous entourent sont à base de polymères

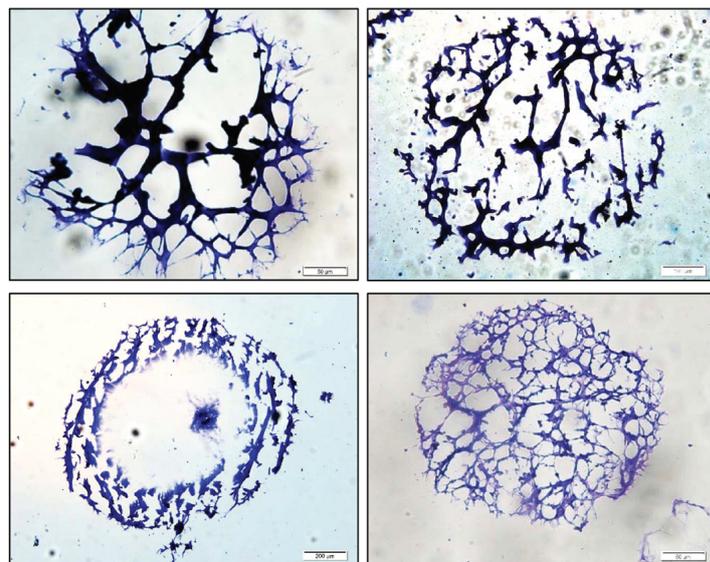


Figure 9 - Microphotographies de coupes colorées de microparticules alginate-sérumalbumine.

synthétiques auxquels les améliorations apportées depuis près d'un siècle ont conduit à conférer des propriétés mécaniques ou fonctionnelles exceptionnelles. Omniprésents dans l'emballage, le bâtiment et les transports, ces matériaux résistent aux mécanismes de dégradation en milieu naturel à la fin de leur vie. Ils occupent une place préoccupante au plan environnemental dans nos déchets ménagers et industriels. Leur fin de vie doit être prise en charge par la collectivité au travers du recyclage chimique, des utilisations secondaires ou, par défaut, de l'incinération.

Matériaux thermoplastiques à base de polysaccharides

Les thermoplastiques biosourcés sont des alternatives prometteuses aux polymères de commodité synthétiques, en raison de leur caractère renouvelable et de leur biodégradation substantielle. Nous avons travaillé sur la transformation de l'amidon, peu coûteux à produire, de forte masse molaire et semi-cristallin. L'amidon natif est converti en matière thermoplastique par amorphisation, introduction de plastifiants et association à d'autres polymères biodégradables ou à des charges renforçantes [19]. Des agrafes biodégradables destinées au palissage des vignes ont ainsi été mises au point et sont commercialisées sous la dénomination Amidograf[®] (figure 10). Ces agrafes sont produites par La Compagnie des Agrafes à Vigne et sont issues des travaux associant l'INRA (UMR 614 FARE), le CNRS (UMR 7312 ICMR), Fibres Recherche Développement[®] et Plastiques d'Argonne.

Pour réduire le caractère très hydrophile et limiter la rétrogradation de l'amidon, nous avons traité sous faisceau d'électrons



Figure 10 - Agrafes biodégradables à durée de vie contrôlée pour le palissage des vignes (mélange composite thermoplastique à base de polymères naturels (amidon, Vegemat®), de charges minérales et de fibres biosourcées).

des mélanges comprenant des lignines. La sorption d'eau et la recristallisation sont limitées par le greffage covalent du polymère aromatique et les défauts de structure qui en résultent [20]. La lignine induit par ailleurs un effet protecteur sur le polysaccharide soumis au rayonnement ionisant [21]. L'extrusion réactive permet de synthétiser des amidons cationiques utilisés dans l'industrie textile et la fabrication du papier [22], sans solvant et avec une grande efficacité énergétique. Ce travail se poursuit actuellement pour la modification sélective de polysaccharides et de lignines [23].

Des réseaux polymères biosourcés à structures et propriétés inédites

Un autre volet porte sur les réseaux macromoléculaires tridimensionnels, thermodurcissables ou analogues, en vue d'une exploitation raisonnée de la réactivité de composés d'origine végétale. Nous avons étudié au plan fondamental des formulations de composés polymérisables ou réticulables, issus de ressources oléagineuses, lignocellulosiques ou fermentaires [24]. Les solutions biosourcées ainsi développées constituent des alternatives prometteuses aux matériaux pétrosourcés, sujets présentant un profil sanitaire insatisfaisant.

Des fractions de lignines et des polyphénols ont été fonctionnalisés par des groupements réactifs propargyle ou glycidyle pour conduire à des formulations réticulables par voie thermique, en vue du remplacement des résines formophénoliques. Les matériaux issus des précurseurs propargylés conduisent par pyrolyse ménagée à des matériaux ablatifs pour l'aéronautique et le spatial [25]. Les réseaux issus des précurseurs époxydés apportent des effets de renforcement dynamique dans les élastomères chargés [26].

L'emploi de photoamorceurs radicalaires ou cationiques activables par exposition à des LED UV-visible (385-405 nm) apporte une seconde dimension durable à la nature biosourcée des matériaux. Un procédé original de production de fibres textiles a ainsi été mis au point en irradiant en sortie de filière un extrudat constitué de mélanges de monomères époxydés et acrylés dérivés d'huiles végétales. En fonction des profils cinétiques des polymérisations radicalaire et cationique concomitantes, il se forme des réseaux interpénétrés

possédant des caractéristiques thermo-physiques originales [27].

Des travaux ont été récemment engagés pour explorer le potentiel des lignines dans le domaine de la photolithographie à un ou à deux photons, avec des résultats très encourageants en termes de résolution et de contraste. Dans le cadre d'une collaboration sur ce thème entre l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims (UMR CNRS 7312) et l'Institut Charles Delaunay (UMR CNRS 6281), des structures tridimensionnelles submicrométriques ont été réalisées par écriture laser à 780 nm dans des films de lignines (figure 11).

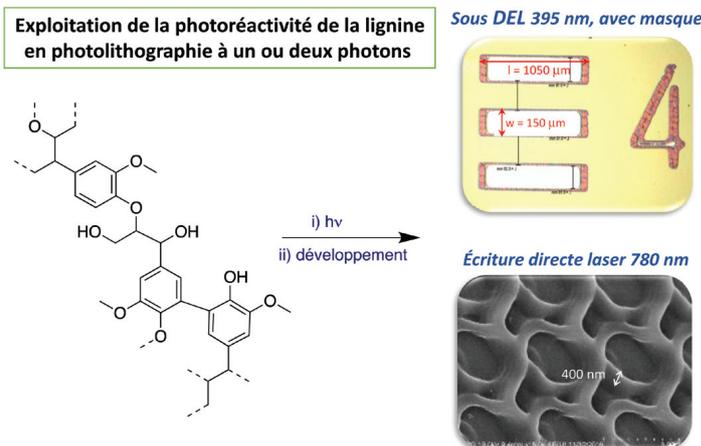


Figure 11 - Structures bi- et tridimensionnelles obtenues après photoexcitation à un (source de diodes électroluminescentes 395 nm) ou à deux photons (laser 780 nm) de films de lignine, suivie d'un développement par dissolution des zones non irradiées.

Développement de méthodes spécifiques de synthèse ou de caractérisation en chimie du végétal

La chimie du végétal représente une source d'innovation extrêmement riche pour le développement de composés performants, à moindre impact environnemental. Elle rejoint le concept de chimie verte lorsqu'elle met en œuvre des procédés également à faible impact environnemental, comme par exemple les procédés photochimiques. Par ailleurs, travailler sur de la biomasse impose intrinsèquement l'étude et la manipulation de mélanges chimiquement complexes dont l'analyse se révèle ardue et conduit au développement de produits nouveaux pour lesquels la question de l'impact environnemental nécessite d'être posée.

La photo-oxygénation appliquée à la transformation de synthons biosourcés

La réactivité photochimique joue un rôle clé dans la transformation de la matière. Ainsi, la photosynthèse conduit à la production d'environ 2×10^{11} tonnes de biomasse par an. Les réactions photochimiques sont caractérisées par l'excitation électronique des molécules induite par l'absorption de photons. Ceci est de nature à modifier significativement la réactivité d'un composé comparativement aux stratégies de l'état fondamental, sans participation de co-réactifs, le photon absorbé ne générant pas directement de sous-produits. La photochimie répond ainsi aux principes de la chimie verte [28].

La photo-oxygénation, basée sur la réaction de l'oxygène singulet avec un substrat, présente un fort potentiel d'applications dans l'industrie des arômes et parfums ainsi que dans l'industrie pharmaceutique, dans la mesure où elle permet

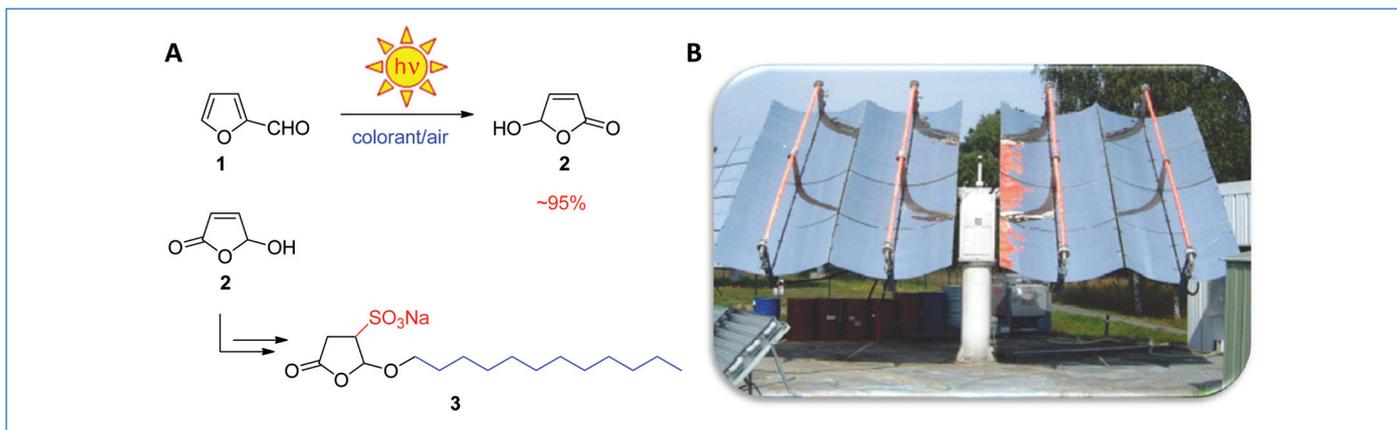


Figure 12 - Photo-oxygénation du furfural. Application en synthèse de tensioactifs et transposition à grande échelle dans des conditions de photochimie solaire.

des transformations sélectives pratiquement impossibles par réaction de l'oxygène dans son état fondamental triplet. L'oxygène singulet peut être généré facilement par excitation électronique photo-induite de l'oxygène de l'air qui passe de l'état fondamental triplet à une forme singulet très réactive. Ce transfert d'excitation peut être réalisé *via* des colorants photosensibilisateurs (rose bengale, bleu de méthylène, chlorophylle, colorants alimentaires), dont l'état excité singulet évolue rapidement vers un état triplet pour conduire à une conversion d'énergie efficace vers l'oxygène qui passe à sa forme réactive. L'oxygène est alors un réactif que l'on fait barboter dans le milieu réactionnel pendant la durée de l'irradiation dans le visible. Cette méthode d'oxydation propre a été mise en œuvre récemment dans un procédé pour la synthèse industrielle de l'artémisinine, lactone sesquiterpénique connue pour son activité antipaludique [29]. Une autre réaction remarquable est la photo-oxygénation de dérivés de sucres simples tels que le furfural, obtenu industriellement par déshydratation des pentoses issus d'hémicelluloses (figure 12A). L'hydroxyfuranone **2** est obtenue avec de très bons rendements par photo-oxygénation du furfural **1** (figure 12A). La fonctionnalité multiple de ce synthon (lactone, alcène, accepteur de Michael, hémiacétal) en fait une molécule plateforme polyvalente, biosourcée et issue d'un procédé propre. Ce composé a été utilisé pour la synthèse de nouveaux tensioactifs biodégradables tels que **3** [30]. Ces travaux ont été effectués dans le cadre des nombreuses collaborations entre l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims (UMR CNRS 7312) et la société Agro-industrie Recherches et Développements (ARD, Pomacle). Par ailleurs, la photo-oxygénation du furfural a été effectuée à l'échelle industrielle en utilisant simplement la lumière solaire (figure 12B) [31]. Cette réaction est également étudiée dans des réacteurs à flux continu, en vue de son intensification [32].

Outils de profilage moléculaire d'extraits naturels complexes

Les plantes de grande culture, la flore locale ou les milieux issus des biotechnologies sont des sources à fort potentiel pour le développement de substances actives.

Les processus de caractérisation des nombreuses molécules présentes dans un extrait naturel nécessitent encore aujourd'hui un travail long et fastidieux, aboutissant fréquemment à la (re)découverte de composés déjà connus et/ou pouvant présenter une toxicité incompatible avec leur commercialisation. Le développement de nouvelles méthodes permettant d'accélérer ces processus représente donc un vrai

défi. C'est dans cette optique qu'ont été développées des approches de profilage chimique assistées par ordinateur [33], adaptées i) à l'identification de composés connus directement dans des mélanges complexes de produits naturels, démarche connue sous le nom de déréplication, ou ii) à l'élucidation structurale de molécules nouvelles. Dans le premier cas, les outils originaux développés reposent sur le traitement par des outils statistiques adaptés (classification, théorie des graphes) des données issues de la résonance magnétique nucléaire, principalement du ^{13}C , et plus récemment de la RMN bidimensionnelle hétéronucléaire, et lorsque cela est nécessaire impliquent un fractionnement par CPC. Les développements en analyse structurale automatique de petites molécules organiques nouvelles ou supposées nouvelles reposent quant à eux sur une exploitation de type « intelligence artificielle » des informations fournies par la RMN 2D.

Ces méthodes chimio-informatiques, conjointement à des approches de phytochimie plus classiques, ont été appliquées à l'étude chimique puis biologique de nombreuses ressources locales. À titre d'exemple, le profilage chimique (figure 13) puis l'évaluation biologique en collaboration avec l'EA 4691 des écorces d'une dizaine d'essences locales ont confirmé le potentiel de valorisation important en dermocosmétique de ces co-produits de l'industrie sylvicole [34]. Enfin, il a été montré que les métabolites secondaires foliaires de la luzerne (*Medicago sativa*) possèdent une activité pro-apoptique sur des lignées cellulaires « multi-résistantes » [35], les flavonoïdes potentialisant la cytotoxicité d'antineoplasiques dans des cellules leucémiques P388 multi-résistantes en modulant leur efflux médié par la P-gp.

Outils pour l'étude de l'impact environnemental de composés organiques

L'impact environnemental des produits biosourcés obtenus en chimie du végétal est qualifié de moindre par l'ADEME qui recommande toutefois que ces produits soient évalués quant à leur devenir et leur impact dans l'environnement au même titre que ceux issus de la ressource fossile.

Dans ce contexte, le transfert des contaminants dans la biosphère est un sujet d'étude primordial (figure 14). Ces phénomènes de transfert sont notamment conditionnés par de très nombreux mécanismes bio-physico-chimiques faisant intervenir des réactions chimiques aux interfaces. Les travaux engagés au sein de l'UMR CNRS 7312 se focalisent sur la compréhension et la prédiction du comportement de contaminants organiques (pesticides, produits pharmaceutiques et autres émergents) et inorganiques (éléments traces métalliques,

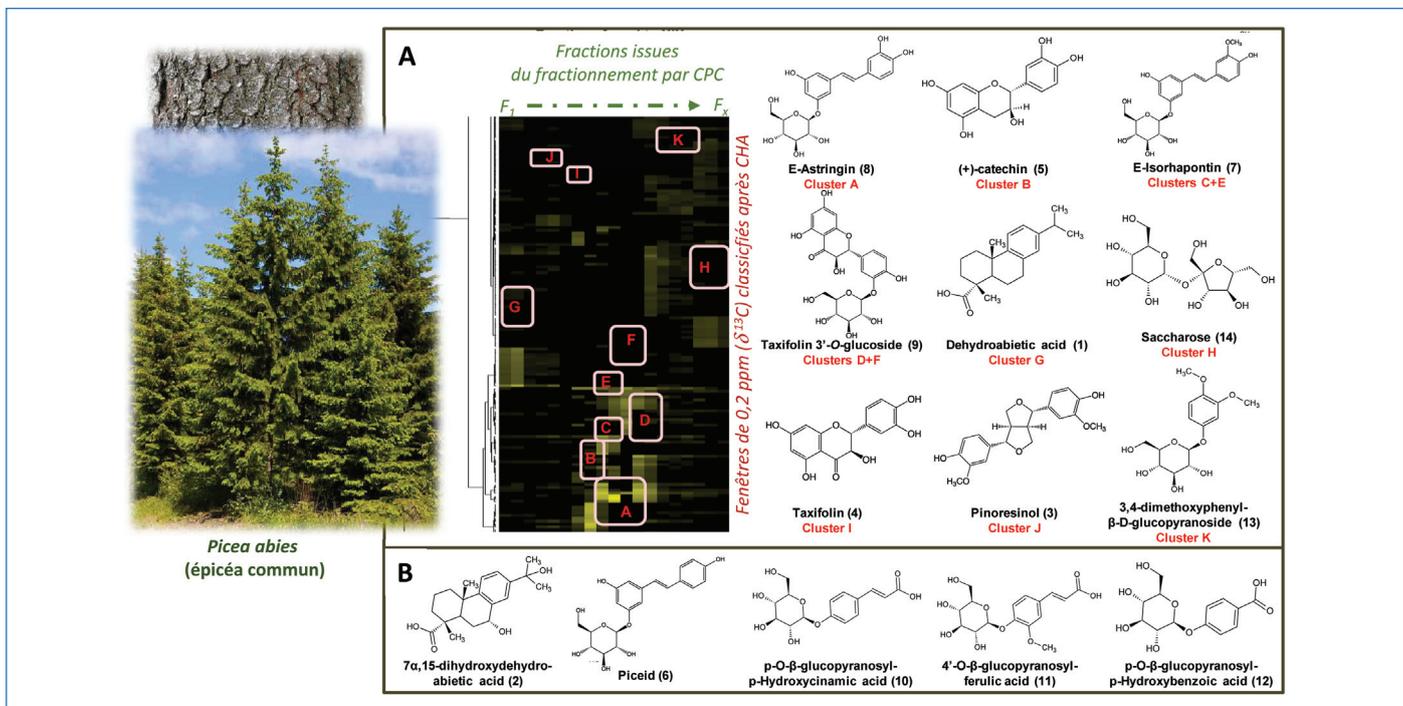


Figure 13 - A) Identification des neuf composés majoritaires de l'écorce d'épicéa commun (*Picea abies*) après classification hiérarchique ascendante des signaux RMN ¹³C des fractions obtenues par CPC et interrogation de la base de données. B) Structures chimiques des composés minoritaires élucidées après analyse des spectres RMN 2D.

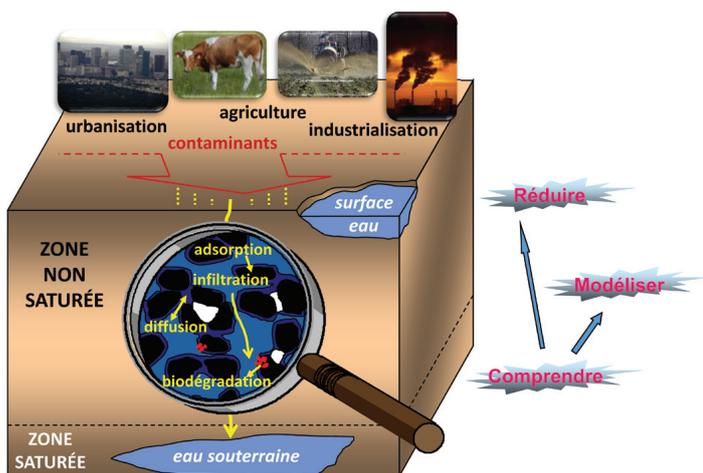


Figure 14 - Représentation schématique de l'approche multi-échelle visant à prédire le comportement de contaminants organiques et inorganiques dans l'environnement.

ETM dans l'environnement par le biais d'une approche multi-échelle (du macroscopique au moléculaire). Une méthodologie basée à la fois sur l'étude de la réactivité, à l'équilibre et en mode dynamique (expériences d'adsorption/désorption à l'équilibre et en colonne), de surfaces solides naturelles vis-à-vis de contaminants, et sur l'utilisation de techniques physico-chimiques d'analyse de surface (EXAFS et XANES, fluorescence X, XPS, MEB/EDX), permet de rendre compte des propriétés de surface des divers solides naturels étudiés et de la spéciation des contaminants [36]. Cette approche permet d'appréhender les phénomènes de transport et d'immobilisation des contaminants aux interfaces solide-solution qui conditionnent leur répartition dans les eaux, les sols, les sédiments, les boues de stations d'épuration et leur biodisponibilité pour les organismes vivants, afin de pouvoir établir des systèmes prédictifs pertinents de leur transfert dans l'environnement [37] et d'aborder la problématique tant sur un plan fondamental qu'appliqué. Une attention particulière est portée à la coexistence dans l'environnement de plusieurs

polluants (effet cocktail) susceptibles d'entrer en compétition pour les surfaces solides ou d'interagir ensemble (ex : complexation entre ETM et polluants organiques), ce qui peut affecter leur comportement et donc leur devenir [36c].

Chimie du végétal et croissance verte

Les ressources végétales ont été depuis de très nombreuses années sources d'innovation, notamment dans les secteurs à haute valeur ajoutée tels que les industries pharmaceutique et cosmétique. La recherche française a d'ailleurs amplement contribué à ces développements, avec des équipes dont la renommée a dépassé largement les frontières de l'hexagone. De son côté, la synthèse organique a connu des avancées spectaculaires, notamment avec le développement de nouveaux outils dans les domaines de la catalyse, de la chimie en flux, de la chimie supramoléculaire, des nanosciences... Dans les années 1990, la question de la raréfaction des ressources fossiles, largement utilisées dans l'industrie chimique, la prise de conscience de l'impact environnemental de nombreux produits pétrosourcés, combinées à une tension économique sur certaines matières agricoles, amènent des acteurs de la recherche académique et industrielle ainsi que certains acteurs de l'agriculture à poser le constat suivant : avec une industrie chimique puissante et une abondance de matières premières agricoles, la France réunit les conditions pour réussir une transition vers l'utilisation du végétal en substitution de la ressource fossile.

Le territoire champardennais est un acteur européen majeur pour ce qui est des grandes cultures (céréales, betterave, luzerne, colza, pois...), de la viticulture (qui représente 53 % de la valeur ajoutée du secteur sur le territoire) et de la sylviculture (les forêts couvrent 25 % du territoire). C'est ainsi que les acteurs champardennais de la recherche, notamment dans le domaine de la chimie, de la biologie végétale et de l'économie, ont été intégrés à la dynamique de structuration d'un pôle aujourd'hui à rayonnement international lié à la valorisa-

tion des agroressources et au développement du concept de bioraffinerie (pôle de compétitivité Industries et Agro-Ressources, site de bioraffinerie de Pomacle-Bazancourt dans la Marne).

Les premiers résultats ont été obtenus sur une typologie de molécules assez restreinte, avec des travaux notamment en synthèse sur la valorisation des pentoses, issus des hémicelluloses, sur l'amidon et l'acide tartrique. Parallèlement, des travaux sur la valorisation de certains métabolites secondaires issus des agroressources (saponines de betteraves, de luzernes, alkyl-résorcinols et galactosyl-glycérines du blé, etc.) ou sur l'utilisation de co-produits végétaux dans le domaine de la sorption de métaux lourds trouvaient leur place dans ce processus global de bioraffinerie.

En 2008, la réunion des unités de recherche rémoises en chimie pour créer l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims (UMR CNRS 7312) a conduit entre autres à une meilleure structuration des activités en lien avec la chimie du végétal en s'appuyant sur les expertises et savoir-faire dans les différents domaines liés à la chimie moléculaire. Cette recherche est menée au travers d'un juste équilibre entre recherche amont – pouvant intégrer dès ce stade les contraintes liées aux molécules plateformes biosourcées ou aux aspects environnementaux, voire de soutenabilité économique – et transférable vers des secteurs industriels de plus en plus diversifiés (chimie fine, matériaux, cosmétique, pharmacie, etc.).

Cette évolution est rendue possible par la capitalisation des connaissances fondamentales et leur partage avec d'autres champs disciplinaires au premier rang desquels les biotechnologies, la biologie ou les sciences des matériaux. Cet assemblage de compétences conduit à l'élargissement du spectre des molécules plateformes ou des métabolites valorisés, permettant d'aboutir à des produits de plus en plus compétitifs, que ce soit pour les aspects de fonctionnalité ou de soutenabilité économique et environnementale, plaçant ainsi la recherche académique comme un levier essentiel pour le positionnement de la chimie du végétal comme facteur déterminant de la croissance verte.

Les auteurs remercient l'ensemble des contributeurs aux travaux présentés dans cet article de synthèse sur la chimie du végétal développée à l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims (UMR CNRS 7312), ainsi que les financeurs qui ont permis leur réalisation de ces travaux : les collectivités territoriales (Conseil départemental de la Marne, Conseil régional de Champagne-Ardenne puis du Grand Est, la ville de Reims et la Communauté urbaine du Grand Reims), la Fondation du site Paris-Reims, le CNRS, l'ANR, l'ADEME, le pôle de compétitivité Industries et Agro-Ressources (IAR), le Fonds européen de développement économique et régional (FEDER), les GDR LIPS CNRS 3585, Symbiose CNRS-INRA.

- [1] Bozell J.J., Petersen G.R., Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates - the US Department of Energy's "Top 510" revisited, *Green Chem.*, **2010**, *12*, p. 539.
- [2] Szalata C. *et al.*, Cyclopropyl-tryptamine analogues: synthesis and biological evaluation as 5-HT₆ receptor ligands, *Chem. Med. Chem.*, **2013**, p. 70.
- [3] Szalata C. *et al.*, Synthesis of new cyclopropanated tryptamine analogues, *Synlett*, **2008**, *10*, p. 1479.
- [4] Zebiri I. *et al.*, The chemistry of L-sorbose, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *16*, p. 2905 et réf. citées.
- [5] Grandström T.B., Takata G., Tokuda M., Izumori K., Izumoring: a novel and complete strategy for bioproduction of rare sugars, *J. Biosci. Bioeng.*, **2004**, *97*, p. 89.
- [6] Balieu S., Guilleret A., Reynaud R., Haudrechy A., Stereoselective synthesis of (2S,3S,4R,5S)-2,5-dihydroxymethyl-3,4-dihydroxyproline derivatives from L-sorbose, *Carb. Res.*, **2013**, *374*, p. 14.
- [7] Ochs M. *et al.*, Role of hydrophobic residues in the aglycone binding subsite of a GH39 β-D-xylosidase in alkyl xylosides synthesis, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **2013**, *96*, p. 21.

- [8] Ochs M. *et al.*, Enzymatic synthesis of alkyl β-D-xylosides and oligoxylosides from xylans and from hydrothermally pretreated wheat bran, *Green Chem.*, **2011**, *13*, p. 2380.
- [9] Brusa C. *et al.*, Chemoenzymatic synthesis of "click" xylosides and xylobiosides from lignocellulosic biomass, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, p. 9330 ; Brusa C., Muzard M., Rémond C., Plantier-Royon R., β-xylopyranosides: synthesis and applications, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, p. 91026.
- [10] Méline T. *et al.*, Lipase-catalyzed synthesis of D-xylose and L-arabinose laurate esters and evaluation of their surfactant properties, *Enz. Microbiol. Technol.*, **2018**, *112*, p. 14.
- [11] Menhour B. *et al.*, Stereocontrolled synthesis of hydrophobic moiety of rhamnolipids derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, p. 1159 et réf. citées.
- [12] Balieu S. *et al.*, One-step surface decoration of poly(propyleneimines) (PPIs) with the glyceryl moiety: new way for recycling homogeneous dendrimer-based catalysts, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, p. 1826 ; Menot B. *et al.*, Synthesis of surface-modified PAMAMs and PPIs for encapsulation purposes: influence of the decoration on their sizes and toxicity, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, p. 3439.
- [13] Menot B., Salmon L., Bouquillon S., Platinum nanoparticles stabilized by glycerodendrimers: synthesis and application to the hydrogenation of α,β-unsaturated ketones under mild conditions, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, p. 4518.
- [14] Balieu S. *et al.*, Encapsulation of contrast imaging agents by polypropyleneimine-based dendrimers, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **2013**, *101A(3)*, p. 613.
- [15] Hamzaoui M. *et al.*, Strong ion exchange in centrifugal partition extraction (SIX-CPE): effect of partition cell design and dimensions on purification process efficiency, *J. Chromatogr. A*, **2012**, *1247*, p. 18.
- [16] De Gaetano Y. *et al.*, Removal of pesticides from wastewater by ion pair centrifugal partition extraction using betaine-derived ionic liquids as extractants, *Chem. Eng. J.*, **2016**, *285*, p. 596.
- [17] Hadeif I., Rogé B., Edwards-Lévy F., Serum albumin-alginate microparticles prepared by transacylation: relationship between physicochemical, structural and functional properties, *Biomacromolecules*, **2015**, *16*, p. 2296.
- [18] Brakenhielm E. *et al.*, Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial infarction, *Circulation*, **2016**, *133*, p. 1484.
- [19] Ayadi F., Bliard C., Dole P., Materials based on maize biopolymers: effect of flour components on mechanical and thermal behavior, *Starch/Stärke*, **2011**, *63*, p. 604 ; Mikus P.Y. *et al.*, Deformation mechanisms of plasticized starch, *Carbohydr. Polym.*, **2015**, *114*, p. 450.
- [20] Lepifre S. *et al.*, Lignin incorporation combined with electron-beam irradiation improves the surface water resistance of starch films, *Biomacromolecules*, **2004**, p. 1678 ; Khandal D. *et al.*, Tailoring the properties of thermoplastic starch by blending with cinnamyl alcohol and radiation processing: an insight into the competitive grafting and scission reactions, *Radiat. Phys. Chem.*, **2012**, *81*, p. 986.
- [21] Khandal D., Aggarwal M., Suri G., Coqueret X., Electron beam irradiation of maltodextrin and cinnamyl alcohol mixtures: influence of glycerol on cross-linking, *Carbohydr. Polym.*, **2015**, *117*, p. 150.
- [22] Ayoub A., Bliard C., Cationisation of glycerol plasticized wheat starch under microhydraulic molten conditions, *Starch/Stärke*, **2003**, *55*, p. 297.
- [23] Milotskyi R., Bliard C., Carboxymethylation of plasticized starch by reactive extrusion (REX) with high reaction efficiency, *Starch/Stärke*, **2018**, à paraître, doi: 10.1002/star.201700275.
- [24] Pichavant L., Harakat D., Guillermain C., Coqueret X., Reactivity of allyl and vinyl pentosides in photo-initiated donor-acceptor copolymerization, in *Carbohydrate Chemistry: Chemical and Biological Approaches*, vol. 40, A. Pilar Rauter, T. Lindhorst, Y. Queneau (eds), Specialist periodical reports, RSC Publications, **2014**, p. 270 ; Pichavant L., Guillermain C., Harakat D., Coqueret X., Photo-initiated copolymerization of allyl and vinyl ethers with dialkyl fumarates: a mechanistic investigation by ESI mass spectrometry, *Eur. Polym. J.*, **2016**, *80*, p. 99 ; Furtak-Wrona K. *et al.*, Polyurethane acrylate networks including cellulose nanocrystals: a comparison between UV and EB-curing, *Radiat. Phys. Chem.*, **2018**, *142*, p. 94.
- [25] Rivières B., Defoort B., Coqueret X., *Résine durcissable substitut aux résines phénoliques et ses applications*, Brevet WO 2017129661, **2017**.
- [26] Veyland A., Coqueret X., Tataru G., *Composition de caoutchouc comprenant une résine à base de lignine*, Brevet WO 2014016344, **2014**.
- [27] Baillié A., Tataru G., Coqueret X., *Fabrication de matières fibreuses par polymérisation de compositions liquides sous rayonnement*, Brevet WO 2016170278, **2016**.
- [28] Hoffmann N., Photochemical reactions of aromatic compounds and the concept of the photon as traceless reagent, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2012**, *11*, p. 1613.
- [29] Turconi J. *et al.*, Semisynthetic artemisinin, the chemical path to industrial production, *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, *18*, p. 417.
- [30] Gassama A. *et al.*, Sulfonated surfactants obtained from furfural, *Green Chem.*, **2013**, *15*, p. 1558.
- [31] Oelgemöller M., Solar photochemical synthesis: from the beginnings of organic photochemistry to the solar manufacturing of commodity chemicals, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, p. 9664.

[32] Loubière K. *et al.*, Integrated continuous-flow photooxygenation with solid-supported sensitizers for the safe and sustainable production of fine chemicals and pharmaceuticals (PICPOSS), *EPA Newsletter*, June 2017, p. 14.

[33] Bakiri A. *et al.*, Computer-aided dereplication and structure elucidation of natural products at the University of Reims, *Mol. Inform.*, 2017, 36, p. 1700027.

[34] Hubert J. *et al.*, In vitro dermo-cosmetic evaluation of bark extracts from common temperate trees, *Planta Med.*, 2016, 82, p. 1351.

[35] Gatouillat G. *et al.*, Medicarpin and millepurpan, two flavonoids isolated from *Medicago sativa*, induce apoptosis and overcome multidrug resistance in leukemia P388 cells, *Phytomedicine*, 2015, 22, p. 1186.

[36] a) Sayen S., Guillon E., Aging effect on zinc retention on a calcareous soil: column experiments and synchrotron X-ray microspectroscopic investigation., *Sci. Total Environ.*, 2014, 487, p. 545 ; b) Mamindy-Pajany Y., Sayen S., Mosselmans J.F.W., Guillon E., Copper, nickel and zinc speciation in a biosolid-amended soil: pH adsorption edge, μ -XRF and μ -XANES investigations, *Environ. Sci. Technol.*, 2014, 48, p. 7237 ; c) Graouer-Bacart M., Sayen S., Guillon E., Adsorption and co-adsorption of diclofenac and Cu(II) on calcareous soils, *Ecotox. Env. Safety*, 2016, 124, p. 386.

[37] Langeron J. *et al.*, Molecular properties affecting the adsorption coefficient of pesticides from various chemical families, *Environ. Sci. Poll. Res.*, 2014, 21, p. 9727.

Abdulmagid ALABDUL-MAGID¹, Christophe BLIARD¹,
Stéphanie BOUDESOCQUE¹, Sandrine BOUQUILLON¹,
Xavier COQUERET¹, Laurent DUPONT¹, Florence EDWARDS-
LÉVY¹, Stéphane GÉRARD¹, Céline GUILLERMAIN¹, Emmanuel
GUILLON¹, Arnaud HAUDRECHY¹, Norbert HOFFMANN¹, Jane
HUBERT¹, Christelle KOWANDY¹, Catherine LAVAUD¹, Aminou
MOHAMADOU¹, Murielle MUZARD¹, Jean-Marc NUZILLARD¹,
Richard PLANTIER-ROYON¹, Caroline RÉMOND², Janos SAPI¹,
Stéphanie SAYEN¹, Gabriela TATARU¹ et Jean-Hugues
RENAULT^{1*}

* jh.renault@univ-reims.fr

¹UMR CNRS 7312, Institut de Chimie Moléculaire de Reims,
Université de Reims Champagne-Ardenne, FR CNRS 3417, Reims.

²UMR INRA 614, Fractionnement des AgroRessources et
Environnement, Université de Reims-Champagne-Ardenne,
Reims.

33^e salon international de la chimie fine et spécialisée

 **Chemspec**
europe

The fine & speciality chemicals exhibition

Le premier événement d'approvisionnement et de réseautage du secteur

Quelque 400 exposants internationaux y présentent des solutions sur mesure et des substances spécifiques pour améliorer des solutions chimiques ou en développer de nouvelles.

Chimie fine et spécialisée pour différents secteurs :

- pharmacie • agrochimie • pétrochimie
- cosmétiques • adhésifs et produits d'étanchéité
- peinture et revêtements • polymères
- biotechnologies • colorants et teintures
- produits alimentaires • nettoyage industriel
- reprographie et imprimerie
- traitement de l'eau, etc.

Conférences et ateliers de pointe offrant des informations précieuses sur les projets R&D en cours !

Conférence agrochimique
Orientation professionnelle Chemspec
Conférence pharmaceutique
Conférence sur les services réglementaires
Conférence de la RSC
Startups innovantes

Koelnmesse
Cologne, Allemagne

20 - 21 JUIN 2018

www.chemspeceurope.com

Organisateurs :

MACBROOKS
exhibitions