



Date de publication :
10 mai 2009

Chimie et développement durable - Vers une chimie organique écocompatible

Cet article est issu de : **Biomédical - Pharma | Médicaments et produits pharmaceutiques**

par **Max MALACRIA, Jean-Philippe GODDARD,
Cyril OLLIVIER**

Résumé Au cours des prochaines années, la chimie et, plus particulièrement, la chimie organique auront à composer avec les problèmes d'environnement et de pénurie des matières premières d'origine fossile. Au cours du siècle dernier, la chimie organique est devenue une composante fondamentale de l'industrie chimique et pharmaceutique, améliorant considérablement notre santé et notre qualité de vie. Toutefois, l'utilisation du pétrole, qui reste sa principale matière première, menace sérieusement son avenir, et lui confère une mauvaise image en termes de sécurité et d'environnement. Au cours de ces dernières années, l'industrie chimique a cependant profondément évolué. [...]

Abstract Throughout the course of the next few years, chemistry and more particularly, organic chemistry will have to address environmental issues and a shortage of fossil raw materials. Over the last century, organic chemistry has become a fundamental component of the chemical and pharmaceutical industry, thus considerably improving our health and quality of life. However, the use of oil, which remains its main raw material, seriously threatens its future and gives it a bad image in terms of safety and environment. Over the last few years, the chemical industry has nonetheless deeply evolved. This sector now has the constant preoccupation of controlling most product life cycles in order to integrate the principles of a sustainable chemistry so called eco-compatible or green chemistry.

Pour toute question :
Service Relation clientèle
Techniques de l'Ingénieur
Immeuble Pleyad 1
39, boulevard Ornano
93288 Saint-Denis Cedex

Par mail :
infos.clients@teching.com
Par téléphone :
00 33 (0)1 53 35 20 20

Document téléchargé le : **30/03/2021**

Pour le compte : **7200048087 - ecole normale superieure de lyon // 140.77.246.13**

Chimie et développement durable

Vers une chimie organique écocompatible

par **Max MALACRIA**

Professeur à l'université Pierre-et-Marie-Curie (Paris 06) et à l'IUF

Jean-Philippe GODDARD

Maître de conférences à l'université Pierre-et-Marie-Curie (Paris 06)

et **Cyril OLLIVIER**

Chargé de recherches au CNRS

UPMC Univ. Paris 06, Institut parisien de chimie moléculaire (UMR CNRS 7201)

1. Chimie et développement durable	K 1 200	- 2
2. Les douze propositions fondatrices	—	3
2.1 Prévenir la pollution	—	3
2.2 Économie d'atomes et d'étapes	—	3
2.3 Concevoir des synthèses moins dangereuses	—	4
2.4 Concevoir des produits chimiques moins toxiques.....	—	4
2.5 Réduire l'utilisation de solvants organiques et d'auxiliaires de synthèse	—	4
2.6 Réduire la dépense énergétique et favoriser l'emploi d'énergies renouvelables.....	—	5
2.7 Mettre à profit les matières premières renouvelables.....	—	5
2.8 Réduire le nombre de dérivés qui peuvent engendrer des déchets.....	—	5
2.9 Privilégier les procédés catalytiques aux procédés stœchiométriques ..	—	6
2.10 Concevoir des produits non persistants dans l'environnement	—	6
2.11 Mettre au point des méthodes d'analyses en temps réel	—	6
2.12 Minimiser le risque d'accidents en pratiquant une chimie à sécurité maximale.....	—	7
3. Conclusion	—	7
Pour en savoir plus	Doc. K 1 200	

Composante fondamentale de l'industrie chimique et pharmaceutique, la chimie organique, ou chimie des composés du carbone, a connu un développement prodigieux au cours du siècle précédent, et ce principalement grâce à la découverte et à l'élaboration de nouvelles molécules. Son impact sur notre société est visible, multiple et positif. Aujourd'hui, elle fait, à juste titre, partie intégrante de notre quotidien, à travers une variété de produits indispensables à notre santé (alimentation, médicaments...) ou qui contribuent grandement à l'amélioration de notre qualité de vie (matériaux, cosmétiques...). Qui plus est, elle prend une part active à notre développement économique. Toutefois, sa forte dépendance vis-à-vis du pétrole, comme source de matières premières, menace considérablement son avenir. Déjà, à l'heure actuelle, ce secteur est confronté à la montée rapide et inexorable des cours du pétrole, engendrée par une demande mondiale grandissante en matière d'énergie ; mais aussi il

doit prévenir l'épuisement programmé à court terme des ressources fossiles non renouvelables. D'autre part, cette chimie véhicule souvent une image négative auprès de la société aussi bien en matière de santé et de sécurité que d'environnement, et ce d'autant plus lorsqu'elle est à l'origine ou associée à des catastrophes écologiques et/ou humaines. Tout le monde a encore en mémoire la tragédie de la thalidomide en 1961 (sédatif hypnotique dont l'énantiomère (S) a montré très vite des effets tératogènes importants chez la femme enceinte) et l'usage excessif des pesticides comme le DDT (puissant insecticide dont la persistance est évaluée de 1 à 10 ans), mettant en cause tour à tour l'industrie pharmaceutique et l'industrie agrochimique. Les accidents industriels les plus médiatiques – comme ceux de Feyzin (France, 1966), Seveso (Italie, 1976), Bhopal (Inde, 1984), Bâle (Suisse, 1986), Protex (France, 1987), La Mède (France, 1992) ou encore l'explosion de l'usine AZF à Toulouse (France, 2001), ainsi que les problèmes liés à la gestion des rejets et des déchets chimiques et à l'accumulation des gaz à effet de serre n'ont fait qu'accentuer cette crise de confiance. Pourtant, au cours de ces dernières années, l'industrie chimique a, pour sa part, profondément évolué en contrôlant la plupart des cycles de vie des produits (production, manipulation et recyclage) et en s'efforçant ainsi à intégrer les principes d'une **chimie durable dite chimie écocpatible ou chimie verte** – c'est-à-dire plus soucieuse de l'environnement et qui cherche à prévenir la pollution tout en restant compétitive – devenant de ce fait un acteur majeur en matière de **développement durable**.

Sur l'impact de la chimie en général et sur son évolution, le lecteur pourra consulter les références [1] [2] [3] [4] [5] [6] ainsi que les sites internet :
http://www.industrie.gouv.fr/sessi/panorama/so_pano.htm
<http://www.sfc.fr/A%20Lattes.pdf>.

1. Chimie et développement durable

Le concept de *développement durable* tire ses origines du premier rapport « *Halte à la croissance ?* » du *Club de Rome* de 1972, lequel souligne l'impact de la croissance économique sur la dégradation de l'environnement face à l'accroissement de la pollution, l'épuisement des ressources non renouvelables et la surexploitation des systèmes naturels [7]. Ce constat est alors repris la même année à Stockholm lors de la première conférence des Nations unies sur l'environnement. À l'issue de ce sommet, les États participants adoptent une déclaration solennelle définissant « *une conception commune et des principes communs qui inspireront et guideront les efforts des peuples du monde en vue de préserver et d'améliorer l'environnement* » [8]. De là est né le concept d'écodéveloppement ou comment concilier le développement humain avec le respect de l'environnement. Mais ce n'est qu'en 1980 que le terme de **développement durable** a été cité pour la première fois dans un rapport du Programme des Nations unies pour l'environnement sur la biodiversité. Il faudra attendre 1987 et la publication du rapport Brundtland intitulé « *Notre avenir à tous* » (« *Our common future* »), réalisé en préparation du sommet de la Terre (Rio de Janeiro, 1992), pour qu'une définition officielle de ce terme soit donnée. Le développement durable prône « **un développement qui répond aux besoins des générations présentes sans compromettre la capacité des générations futures à répondre aux leurs** » [9]. Au cours des rencontres internationales qui suivirent, comme le sommet de Rio (1992), celui de Kyoto ou, plus récemment, celui de Johannesburg (2002), on a assisté à une prise de conscience de plus en plus croissante et encourageante des États sur les problèmes relatifs à l'environnement et de la nécessité urgente d'œuvrer pour un *développement durable*.

En 1990, l'agence américaine pour la protection de l'environnement (« *U.S. Environmental Protection Agency (EPA)* ») [<http://www.epa.gov/>] adopte, dans le cadre du « *Pollution Prevention Act* », une réglementation qui vise à prévenir ou réduire la pollution à sa source aux États-Unis. Contrairement aux autres lois sur l'environnement, qui cherchaient plutôt à traiter puis à éliminer les rejets polluants, celle-ci s'attaque directement à leurs causes. En écho à cette loi, l'EPA lance en 1991 son premier programme de recherche en *chimie durable dite « verte »* qui encourage la conception de produits et procédés chimiques compatibles avec l'environnement. Un nouveau paradigme pour la chimie, qui prend en compte les cycles de vie des produits, est alors né. La *chimie verte* ou « *Green Chemistry* » fournit un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques. Cette chimie bénigne pour l'environnement a pour but de « **concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses** ». Elle s'applique aussi bien à la préparation de nouveaux produits ou procédés plus écologiques qu'à la recherche de solutions alternatives ou encore à l'amélioration d'approches déjà existantes. Ce concept récent a été rendu populaire auprès de la communauté scientifique par les chimistes américains Paul Anastas, directeur du Green Chemistry Institut de Washington DC [<http://www.epa.gov/greenchemistry/pubs/gcinstitute.html>], et John Warner grâce à la publication en 1998 des **12 principes de la chimie verte** [10] [11] [12] [13], lesquels préconisent la réduction, le recyclage ou l'élimination de substances dangereuses (inflammables, explosives...) et/ou nocives (cancérogènes, mutagènes...) pour l'homme et l'environnement (destruction de la couche d'ozone...), allant de ce fait bien au-delà du simple contrôle des produits pour minimiser l'exposition au danger. L'établissement de tels principes vise à définir un cadre pour concevoir et promouvoir de nouveaux produits et procédés chimiques à faible impact sur l'environnement, rentables et concurrentiels des procédés traditionnels et ce, même à l'échelle

du laboratoire. Ces mêmes principes devraient alors inciter les chercheurs et les industriels à penser différemment et à faire preuve d'inventivité en matière de chimie *écocompatible* grâce à leur capacité d'innovation permanente. Pour cela, divers programmes de recherche académique et industrielle intégrant un ou plusieurs principes ont été mis en place et devraient ainsi contribuer à l'essor d'une chimie soucieuse de l'environnement et à l'émergence du concept d'*écoconception*. Déjà illustrées par de nombreuses applications, les 12 propositions fondatrices sont commentées dans le paragraphe suivant.

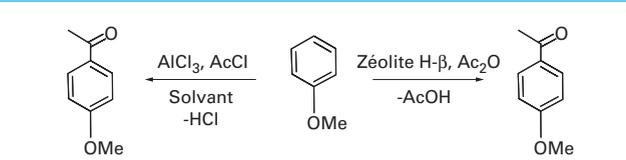
2. Les douze propositions fondatrices

2.1 Prévenir la pollution

« La limitation de la pollution à la source en évitant la production de résidus plutôt que de devoir traiter et éliminer les déchets ».

La chimie souffre d'une image de marque entachée par de vieux dogmes se basant sur des faits marquants de l'essor industriel. La pollution directe de l'atmosphère ou des sols par des rejets non contrôlés d'effluents toxiques n'a guère contribué à la popularisation de cette science qui, malgré tout, se retrouve au centre de notre société par ses applications. De gros efforts ont été entrepris dans l'optique de contrôler ces rejets et, dans ce cadre, le premier principe de la chimie verte met l'accent sur la prévention. Grâce à une meilleure maîtrise de l'ensemble des cycles de vie des produits, il est envisageable de prévenir toute formation de déchets polluants plutôt que de devoir les traiter et les éliminer après leur apparition. Un exemple marquant est le remplacement des acides et bases minérales de Brønsted ou de Lewis, souvent utilisés en quantités sur-stœchiométriques, par d'autres systèmes recyclables comme des zéolites. Ces dérivés minéraux constituent une grande source de pollution des effluents aqueux car ils sont difficilement séparables des phases aqueuses qui les contiennent. La réaction de Friedel-Craft s'est prêtée à ce changement en utilisant des zéolites comme source de protons [14]. L'acylation de l'anisole a été réalisée selon deux procédés (homogène et hétérogène), lesquels ont été ensuite comparés (tableau 1).

Tableau 1 - Acylation de l'anisole

	
<p>Procédé homogène AlCl₃ > 1 équiv.</p>	<p>Procédé hétérogène H-β catalytique et recyclable</p>
<p>Solvant Hydrolyse des produits Séparation de phase Distillation de la phase organique Recyclage du solvant Rendement = 85 à 95 % 4,5 kg d'effluents aqueux par kg de produit</p>	<p>Pas de solvant Pas d'hydrolyse - Distillation de la phase organique - Rendement > 95 % 0,035 kg d'effluents aqueux par kg de produit</p>

À rendements équivalents, cette étude démontre clairement la supériorité du procédé hétérogène par rapport à son homologue homogène. On voit bien l'impact négatif du premier procédé sur l'environnement et donc l'ensemble des contraintes qui en découlent.

2.2 Économie d'atomes et d'étapes

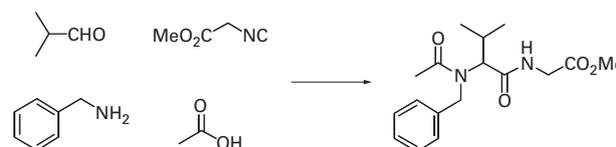
« L'économie d'atomes et d'étapes qui permet de réaliser, à moindre coût, l'incorporation de fonctionnalités dans les produits recherchés tout en limitant les problèmes de séparation et de purification ».

Ce principe est un des piliers de la chimie pour le développement durable. Il fixe comme objectifs de concevoir de nouveaux processus dans lesquels l'ensemble des atomes des réactifs se retrouvent dans le produit final, mais également des stratégies de synthèses qui mettent en jeu un minimum d'étapes tout en assurant encore un haut degré de complexité moléculaire. L'application de ces deux aspects du principe devrait ainsi permettre de limiter la formation de sous-produits indésirables et être le moteur d'une réduction significative du nombre d'étapes de purification qui est, bien entendu, intimement lié à la fraction globale des réactifs dont les atomes ne se retrouvent pas sur la molécule synthétisée. Le principe d'économie d'atomes a été introduit par Trost au début des années 1990 et on considère qu'une réaction dont toute la matière introduite se retrouve dans le produit final est une réaction procédant avec 100 % d'économie d'atomes [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21]. Cette économie d'atomes peut être calculée par l'expression suivante :

$$\% \text{ économie d'atome} = \left[\frac{\text{masse molaire du produit formé}}{\text{masse molaire de tous les réactifs}} \right] \times 100.$$

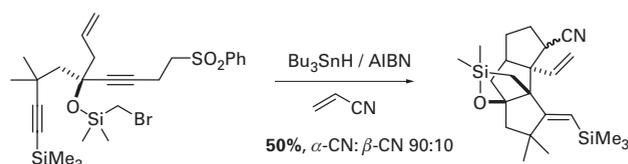
Le respect de ce principe est à la portée des chimistes organiciens qui possèdent un éventail grandissant de réactions alternatives. Ainsi, mieux vaut privilégier les réactions d'addition et de réarrangement que les réactions de substitution et d'élimination. De même, le recours aux réactions dites multicomposant, en cascade ou domino ou encore péricycliques, comme la réaction de Diels-Alder (prix Nobel de chimie en 1950), devrait diminuer significativement le nombre d'étapes et offrir une efficacité et une performance maximales. À l'opposé, parmi les processus non économiques en atomes, on peut citer la réaction de Wittig et la réaction de métathèse qui libèrent respectivement de l'oxyde de triphénylphosphine et de l'éthane.

Deux exemples choisis dans la littérature viennent illustrer ce principe, à commencer par la réaction d'Ugi. Il s'agit d'une réaction multicomposant découverte en 1959 qui met en présence en seul pot au moins 3 réactifs. Sa réactualisation a permis de concevoir diverses chimiothèques de dérivés peptidiques [22] [23] [24] [25] selon le schéma :

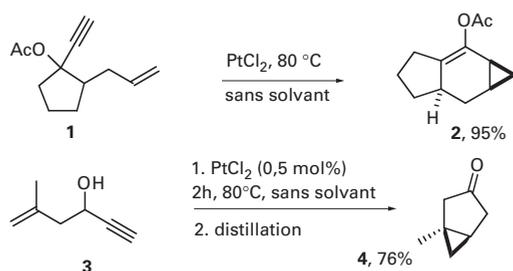


Le deuxième exemple a, quant à lui, été emprunté au domaine de la chimie radicalaire avec cet accès unique à un squelette de triquinane linéaire *via* un processus en cascade mettant en jeu

10 étapes élémentaires radicalaires et conduisant à la formation de 5 liaisons C-C, trois centres quaternaires contigus et 4 centres stéréogènes, cela en un seul pot [26] selon :



Les réactions de cycloisomérisation satisfont pleinement au principe d'économie d'atomes. Elles sont particulièrement efficaces lorsqu'elles sont catalysées par des sels de métaux de transition. De plus, il a été montré qu'elles pouvaient être réalisées sans solvant dans des conditions de catalyse par le chlorure de platine [27] selon :



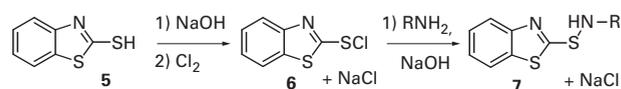
Elles permettent de former les produits cycliques **2** et **4** avec des rendements respectifs de 95 % et 76 %. Il faut noter que la préparation de **4** respecte d'autres principes de la chimie verte, vu qu'aucun solvant n'est utilisé même pour sa purification, étant donné que celle-ci est réalisée par distillation.

2.3 Concevoir des synthèses moins dangereuses

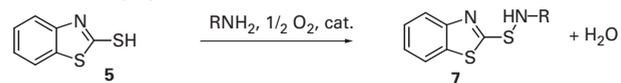
« La conception de synthèses moins dangereuses grâce à l'utilisation de conditions douces et la préparation de produits peu ou pas toxiques pour l'homme et l'environnement ».

Les industries chimiques n'ont pas attendu l'apparition des principes de la chimie verte pour que ce concept de sécurité devienne une priorité. En effet, la sécurité de nombreux procédés industriels a pu être optimisée grâce à l'utilisation de produits moins toxiques et à l'amélioration des conditions opératoires limitant tous risques d'accidents. Des efforts ont été entrepris, notamment par Monsanto, pour concevoir une synthèse moins dangereuse des alkylaminomercaptobenzothiazoles **7** [28] selon :

Procédé classique



Procédé catalytique (Monsanto)



Un agent particulièrement toxique (Cl_2) ainsi que plusieurs étapes ont été remplacés par un procédé catalytique ne faisant intervenir que de l'oxygène moléculaire comme oxydant et un catalyseur. Dans cette amélioration, le seul sous-produit formé est de l'eau.

2.4 Concevoir des produits chimiques moins toxiques

« La conception de produits chimiques moins toxiques avec la mise au point de molécules plus sélectives et non toxiques impliquant des progrès dans les domaines de la formulation et de la vectorisation des principes actifs et des études toxicologiques à l'échelle cellulaire et au niveau de l'organisme ».

Le but est d'élaborer des produits qui combinent à la fois efficacité maximale dans leur fonction primaire et une toxicité minimale. La tragédie de Bhopal a, pour sa part, conduit les chimistes à trouver d'une manière urgente une alternative à l'utilisation des isocyanates, réactifs puissants dont le dérivé méthylé est directement impliqué dans la catastrophe.

Exemple : une combinaison de dialkylcarbonate et d'amine en présence d' Al_2O_3 s'est avérée tout aussi efficace pour la synthèse de carbamates et d'urées [29].

De son côté, la chimie radicalaire a connu un essor considérable au cours de ces trois dernières décennies, et ce grâce au développement de nouvelles réactions mettant en jeu essentiellement des hydrures de trialkylétain, intervenant à la fois comme médiateurs et donneurs d'atomes d'hydrogène. Toutefois, l'utilisation de ces réactifs, considérés comme neurotoxiques, a freiné le développement industriel de cette chimie pour la préparation de médicaments et autres produits de première nécessité ou de confort. Sur la base de ce constat, il a récemment été développé une nouvelle catégorie de donneurs d'atomes d'hydrogène, moins toxiques que les dérivés de l'étain, dans laquelle des carbènes hétérocycliques azotés (NHC) sont capables d'activer suffisamment la liaison B—H du borane BH_3 et ainsi de permettre au complexe formé de jouer le rôle de donneur d'hydrogène dans la réaction de désoxygénation radicalaire [30].

2.5 Réduire l'utilisation de solvants organiques et d'auxiliaires de synthèse

« La recherche d'alternatives aux solvants polluants et aux auxiliaires de synthèse ».

Le durcissement des normes en matière de rejets et de médecine du travail a eu pour conséquence de sensibiliser de façon plus importante les différents acteurs de la chimie aux problèmes environnementaux. De nombreuses alternatives aux milieux réactionnels classiques ont été proposées, à commencer par l'utilisation de solvants moins toxiques et moins dangereux avec, par exemple, le remplacement de l'éther diéthylique par le méthylterbutyléther (MTBE), moins volatil, diminuant ainsi les risques de feux et d'explosions. D'autre part, le traitement des eaux usées a été facilité par une plus grande différence de miscibilité entre le MTBE et l'éther vis-à-vis de l'eau. En effet, la miscibilité du MTBE dans l'eau

est de 4,8 g/100 g (4,8 % en masse) et celle de l'eau dans le MTBE de 1,5 g/100 g (1,5 %), alors que pour le diéthyléther ces valeurs sont respectivement de 6,1 % et 8,4 % à 25 °C [31].

Des études toxicologiques et écotoxicologiques ont conduit, par exemple, à un refus total de l'utilisation du benzène dans le milieu industriel. De la même façon, un solvant très toxique comme le HMPT (hexaméthylphosphotriamide) a pu être remplacé par le DMPU (1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone) grâce aux efforts de Dieter Seebach [32].

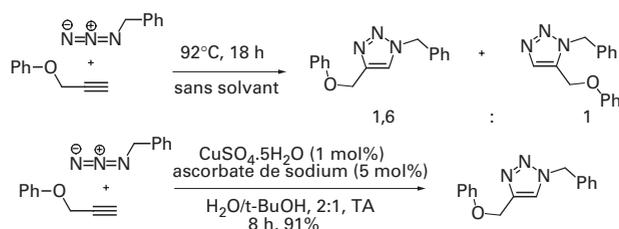
D'autres conditions peuvent être utilisées afin de limiter les quantités de solvant rejetées, voire même de s'affranchir de leur utilisation, comme le recours aux liquides ioniques, aux fluides supercritiques, aux phases fluorées ou aqueuses. Les conditions sans solvant ou en phase solide sont autant d'alternatives à la consommation excessive de solvants polluants.

2.6 Réduire la dépense énergétique et favoriser l'emploi d'énergies renouvelables

« La diminution des besoins énergétiques des procédés chimiques en choisissant, dès que possible, des méthodes de synthèse qui peuvent être réalisées à température ambiante et à pression atmosphérique. La limitation des dépenses énergétiques avec la mise au point de nouveaux matériaux pour le stockage de l'énergie et la recherche de nouvelles sources d'énergie à faible teneur en carbone ».

Afin de réaliser des économies d'énergie, de nombreuses réactions ont été optimisées en abaissant les températures réactionnelles ainsi que les pressions partielles. L'énergie d'activation d'une réaction dépend du chemin réactionnel, lequel peut être modifié par l'utilisation d'un catalyseur. Cela se traduit par une diminution de l'énergie d'activation et donc une diminution de l'énergie à fournir pour réaliser la transformation donnée. Outre l'utilisation d'un catalyseur, qui répond aussi au 9^e principe de la chimie verte, une telle variation a pour conséquence majeure la diminution de la demande énergétique lors d'une transformation à l'échelle industrielle.

Par exemple, malgré son fort potentiel synthétique, la réaction de Huisgen réalisée par voie thermique n'a pas connu d'envolée spectaculaire, cela étant dû en grande partie à des problèmes de régiosélectivité notables conduisant à des mélanges de produits. La contribution de Sharpless dans ce domaine fut de proposer une version catalytique de cette réaction [33] :



Ainsi, l'addition d'une quantité catalytique de cuivre a permis d'une part de réaliser cette réaction à température ambiante et, d'autre part, d'obtenir sélectivement un seul régioisomère avec de

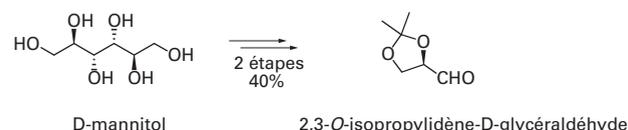
hauts rendements. Depuis l'apparition de cette version catalytique, cette réaction est devenue le fer de lance d'une chimie efficace, propre et rapide appelée « Click Chemistry ».

De tels exemples d'optimisation répondent entièrement à l'effort de valorisation de la chimie en général.

2.7 Mettre à profit les matières premières renouvelables

« L'utilisation de ressources renouvelables à la place des produits fossiles. Les analyses économiques montrent que les produits issus de la biomasse représentent 5 % des ventes globales de produits chimiques et pourraient atteindre 10 à 20 % en 2010. Plus de 75 % de l'industrie chimique globale aurait alors pour origine des ressources renouvelables ».

Ce principe d'utiliser les bioressources comme substrats de base dans des transformations chimiques est déjà pleinement reconnu et appliqué. En effet, l'utilisation du « pool chiral » a montré tout son intérêt dans le domaine de la chimie pharmaceutique avec les méthodes d'hémisynthèse où les substrats doivent être disponibles en grandes quantités et posséder une structure déjà suffisamment complexe. Le D-mannitol préparé très simplement à partir du D-mannose est un bon exemple d'utilisation du pool chiral pour la préparation de molécules d'intérêt industriel [34] :



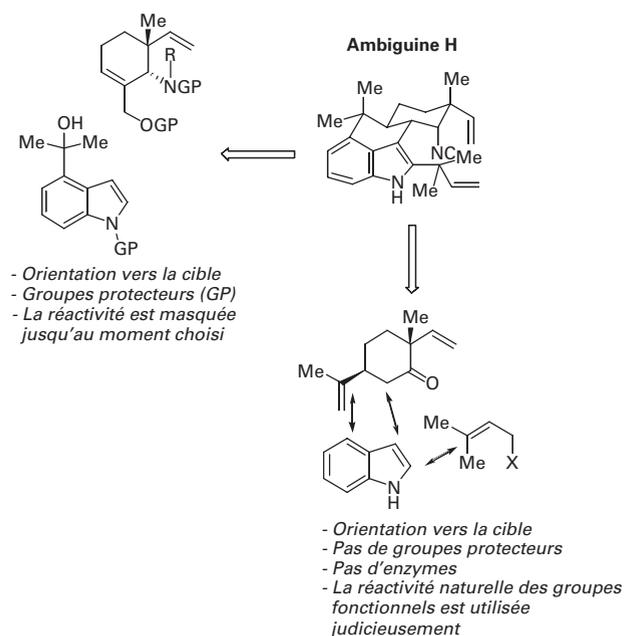
En deux étapes, le D-mannitol est transformé en un dérivé du glycéraldéhyde (le 2,3-O-isopropylidène-D-glycéraldéhyde) énantiomériquement pur avec un rendement correct de 40 %. Ces deux étapes d'acétalisation et de coupure oxydante rendent ce procédé simple à mettre en œuvre. Le 2,3-O-isopropylidène-D-glycéraldéhyde est une molécule très importante car elle est le point de départ de nombreuses synthèses totales tout comme l'épichlorhydrine ou l'ester de Roche.

2.8 Réduire le nombre de dérivés qui peuvent engendrer des déchets

« La réduction du nombre de dérivés en minimisant l'utilisation de groupes protecteurs ou auxiliaires ».

Le principe d'orthogonalité dans la protection et la déprotection de groupements fonctionnels a permis de grandes avancées dans la chimie des peptides et des sucres. Le travail d'optimisation du chimiste a débouché sur un éventail très large de groupements protecteurs permettant des aménagements synthétiques efficaces. Bien que généralement quantitatives, ces étapes de protection/déprotection se sont avérées être un obstacle à l'élaboration de synthèses en adéquation avec les principes d'une chimie verte. En termes d'économie d'atomes, le fait de protéger et de déprotéger une fonction engendre un gaspillage d'atomes alors considérés comme des

déchets. Mettre au point des synthèses de produits à haute valeur ajoutée en un minimum d'étapes constitue un véritable défi que des équipes comme celle de Phil Baran ont su relever [35] :



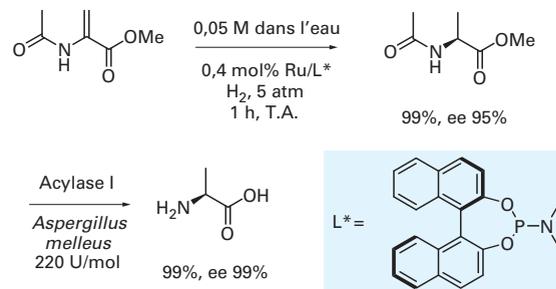
Ces deux voies ont permis d'atteindre la même famille de produits mais avec des stratégies très différentes. Celle de gauche fait intervenir un schéma découpé en une succession d'étapes de protection et de déprotection afin de masquer et de libérer les groupes fonctionnels à un moment opportun de la synthèse. Celle du bas fait intervenir des étapes plus sélectives des différents groupements fonctionnels permettant alors d'éviter l'utilisation de groupes protecteurs. Il en résulte un gain du nombre d'étapes mais aussi une diminution importante des rejets.

2.9 Privilégier les procédés catalytiques aux procédés stœchiométriques

« L'utilisation des procédés catalytiques de préférence aux procédés stœchiométriques avec la recherche de nouveaux réactifs plus efficaces et minimisant les risques en termes de manipulation et de toxicité. La modélisation des mécanismes par les méthodes de la chimie théorique doit permettre d'identifier les systèmes les plus efficaces à mettre en œuvre (incluant de nouveaux catalyseurs chimiques, enzymatiques et/ou microbiologiques) ».

Le domaine de la catalyse est un domaine très vaste allant de la chimie moléculaire à la science des matériaux. Son expansion spectaculaire s'est faite indéniablement grâce à une meilleure connaissance des mécanismes réactionnels. Ainsi, l'utilisation de catalyseurs a permis en outre d'accélérer les vitesses des réactions, réalisant au passage de fortes économies d'énergie. Qui plus est, elle a permis de diminuer la quantité de réactifs mis en jeu et de renforcer la sélectivité des processus, limitant ainsi la formation de produits secondaires. De nombreux paramètres restent encore à maîtriser afin de posséder un système catalytique efficace

(TOF-TON) et recyclable. La recherche académique participe activement à cet effort. Ainsi, la plupart des réactions chimiques possèdent leurs versions catalytiques. Des 10 % de NaI ajoutés au cours d'une substitution nucléophile aux catalyseurs chiraux du rhodium ou du ruthénium pour des réductions énantiosélectives, tous ont permis d'améliorer des transformations chimiques et de les rendre économiquement viables. Un domaine plus récent de la catalyse s'allie à la biochimie pour proposer des catalyseurs enzymatiques tout particulièrement intéressants. Les progrès dans les différents domaines de la génétique ont de plus permis de façonner ces enzymes et de les rendre encore plus chimio et stéréosélectives. La catalyse organométallique peut être couplée à la biocatalyse pour donner lieu à des procédés particulièrement efficaces, par exemple [36] :



Les déhydroaminoesters ont été les substrats les plus utilisés dans des réactions de réduction énantiosélective. Dans l'exemple ci-dessus, une réduction catalysée par un complexe chiral du ruthénium se passe dans l'eau et conduit, avec un rendement quasi quantitatif, à un *N*-acylaminoester énantioenrichi (95 % ee). Dans le même milieu, l'acylase I de *Aspergillus melleus* est rajoutée et l'alanine énantio pure est obtenue quantitativement. Une fois de plus, plusieurs principes de la chimie verte sont illustrés dans cet exemple et cela montre toutes les potentialités de tels procédés.

2.10 Concevoir des produits non persistants dans l'environnement

« La conception des produits en vue de leur dégradation finale dans des conditions naturelles ou forcées de manière à minimiser l'incidence sur l'environnement ».

2.11 Mettre au point des méthodes d'analyses en temps réel de lutte contre la pollution

« La mise au point des méthodologies d'analyses en temps réel pour prévenir la pollution, en contrôlant le suivi des réactions chimiques. Le maintien de la qualité de l'environnement implique une capacité à détecter et, si possible, à quantifier la présence d'agents chimiques et biologiques réputés toxiques à l'état de traces (échantillonnage, traitement et séparation, détection, quantification) ».

2.12 Minimiser le risque d'accidents en pratiquant une chimie à sécurité maximale

« Le développement d'une chimie fondamentalement plus sûre pour prévenir les accidents, explosions, incendies et émissions de composés dangereux ».

De nombreux composés organiques présentent des risques d'explosion ou d'ignition lors de leur manipulation. Afin de rendre certaines réactions faisant intervenir ce type de réactifs plus sûres et compatibles avec une utilisation à grande échelle, des alternatives ont été proposées. L'exemple du diazométhane est très représentatif de cet effort. De très nombreuses précautions doivent être prises pour l'utilisation de ce composé comme une verrerie adéquate, des températures de réaction plutôt basses, etc. Afin de réaliser des réactions de méthylation, le triméthylsilyldiazométhane a été développé comme une alternative plus sûre [37]. Largement utilisé en chimie analytique, ce composé permet une dérivatisation rapide et efficace des acides carboxyliques [38].

3. Conclusion

Au cours des prochaines années, la chimie et, plus particulièrement, la chimie organique auront à composer avec les problèmes d'environnement et de pénurie des matières premières d'origine fossile. De ce fait, les notions de *développement durable* et de *chimie verte* ou *écocompatible* devraient occuper une place prépondérante auprès des industriels et des pouvoirs publics, même s'il s'agit d'une préoccupation industrielle déjà ancienne. D'ailleurs, la nouvelle réglementation européenne REACH (enRegistrement, Évaluation et Autorisation des substances CHimiques), entrée en vigueur le 1^{er} juin 2007, presse la chimie à se mettre au vert « *en imposant aux industriels de la chimie, fabricants et importateurs de prouver l'innocuité de leurs produits sur la santé et l'environnement avant leur mise sur le marché* ».

Sur la base des principes énoncés précédemment, la chimie organique de l'avenir devra s'intégrer dans la nature en utilisant les ressources renouvelables comme matières premières, en développant de nouvelles stratégies et tactiques de synthèses, mais aussi de nouveaux procédés plus respectueux de l'environnement, afin de limiter son impact sur l'environnement mais aussi en analysant les cycles de vie des produits. Pour assurer le succès et la viabilité d'une telle entreprise, une forte implication de tous les acteurs de la recherche concernés est nécessaire, à commencer par les chimistes relevant de la recherche académique et/ou de l'industrie. Même si, depuis une quinzaine d'années, le concept de chimie verte connaît une belle progression, il n'en demeure pas moins que la chimie organique est loin d'avoir achevé sa mutation. Pour ces raisons, une recherche plus intense dans ce domaine est indispensable à l'établissement d'une chimie durable. Diverses campagnes d'information et de sensibilisation émanant de sociétés savantes et d'autres organismes publics ou privés ont été effectuées, des appels à projets et des programmes de recherche ont été lancés, des colloques ont été organisés, un ensemble d'ouvrages [36], et de revues scientifiques et techniques [39] [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46] ont vu le jour, sans parler du nombre croissant d'articles sur le sujet qui témoignent d'une réelle prise de conscience et d'un ralliement au projet d'une majorité de la communauté scientifique [47] [48] [49] [50].

Face à cet engouement grandissant, stimulé par des politiques communes en matière d'environnement et de recherche, il nous a paru opportun de faire le point sur les principales avancées déjà réalisées dans le domaine de la chimie verte **essentiellement à connotations organiques**, et sur leurs perspectives d'avenir. C'est

pourquoi, en collaboration avec les Techniques de l'Ingénieur, une série d'articles s'adressant à une large population de chimistes et venant illustrer la charte des « 12 principes de la chimie verte » seront publiés. L'un des objectifs de cette série est de replacer la chimie organique au cœur du développement d'une chimie moderne soucieuse de l'environnement en présentant les principaux faits marquants, les solutions alternatives aux transformations usuelles qui justifient l'émergence de ce caractère vert au cours de ces dernières années et les divers procédés industriels qui en découlent. Cette série se veut être un tour d'horizon didactique des méthodes, transformations et procédés verts existants à l'heure actuelle mais en aucun cas un catalogue de réactions ou un florilège de chapitres philosophiques. Ces articles devraient être illustrés par un bon nombre d'exemples et renfermer une bibliographie très représentative. Le choix proposé repose sur une illustration concrète et fournie de quelques principes de la chimie verte comprenant les thèmes suivants.

■ **Développement d'alternatives aux solvants usuels** favorisant l'émergence de milieux réactionnels écocompatibles comme les liquides ioniques, les fluides supercritiques et les phases fluorées, le recours à une chimie dans l'eau ou, encore mieux, à une absence totale de solvants. Toutefois, la manipulation des solvants traditionnels peut être limitée avec la mise en œuvre d'une chimie supportée sur phase solide.

■ **Réduction des temps de réaction** et donc de la dépense énergétique ainsi que le développement de procédés innovants et sélectifs de certains substrats reposant sur l'emploi d'une chimie assistée par les micro-ondes ou par les ultrasons, ou encore basée sur une activation photochimique ou électrochimique.

■ **Conception de réactifs écocompatibles** visant à concurrencer les réactifs classiques souvent toxiques.

■ **Mise au point de nouvelles réactions économes en atomes et en étapes** qui cherchent en partie à limiter l'utilisation de groupes protecteurs et d'auxiliaires chiraux dans le cadre de la synthèse asymétrique, et à fonctionnaliser des positions non activées (fonctionnalisation à longue distance). Tout cela ne pourra se faire qu'en améliorant l'efficacité et la sélectivité des processus et en privilégiant les réactions multicomposants, les réactions péryclicques et les réactions en cascade faisant intervenir des processus ioniques et/ou radicalaires.

■ **Intensification des procédés catalytiques** à travers le développement de la catalyse organométallique (en phase homogène et en phase hétérogène) et le renforcement de l'organocatalyse et de la biocatalyse (catalyse enzymatique ou microbiologique).

■ **Capture et stockage des gaz à effet de serre**, comme le CO₂ et le méthane, *via* leur activation et leur incorporation dans les molécules organiques.

■ **Valorisation des produits issus de la biomasse** (sucres, acides gras...) comme briques moléculaires et recours à une chimie bio-inspirée avec le développement de la biosynthèse et de l'hémisynthèse.

■ **Biodégradabilité des molécules et des objets créés.**

■ **Émergence de nouvelles méthodes d'analyse, de séparation et de purification** au profit d'une chimie organique verte (phases fluorées, résines, dendrimères, fluides supercritiques, extraction des métaux lourds, mesure de traces de métaux, normes industrielles, etc.).

Face aux problèmes d'environnement et d'épuisement programmé des ressources fossiles auxquels nos sociétés sont confrontées, l'établissement d'une *chimie durable* s'impose aujourd'hui à nous comme une évidence. Cependant, encore faut-il en connaître les multiples facettes afin d'œuvrer au mieux pour son développement, ce qui est tout l'objectif de cette série. Vous trouverez donc au fil des numéros les grands thèmes de la chimie organique traités séparément et appréhendés sous l'angle de la **chimie verte**.

Chimie et développement durable

Vers une chimie organique écocompatible

par **Max MALACRIA**

Professeur à l'université Pierre-et-Marie-Curie (Paris 06) et à l'IUF

Jean-Philippe GODDARD

Maître de conférences à l'université Pierre-et-Marie-Curie (Paris 06)

et **Cyril OLLIVIER**

Chargé de recherches au CNRS

UPMC Univ. Paris 06, Institut parisien de chimie moléculaire (UMR CNRS 7201)

À lire également dans nos bases

MOUTIERS (G.) et BILLARD (I.). – *Les liquides ioniques des solvants pour l'industrie*. [AF 6 712] Base documentaire « Physique-Chimie » (2005).

JEANNIN (Y.). – *Chimie organométallique-Application à la catalyse homogène*. [AF 6 507] Base documentaire « Physique-Chimie » (2000).

DELAUNAY (S.), RONDAGS (E.) et GERMAIN (P.). – *Production d'antibiotiques par biotechnologies*. [J 6 008] Base documentaire « Bioprocédés » (2003).

WYART (D.). – *Les polymères biodégradables*. [AM 3 579] Base documentaire « Plastiques et Composites » (2007).

DE CARO (P.) et THÉBAUD-ROUX (S.). – *Biosolvants*. [IN 102] Bases documentaires « Environnement » et « Opérations unitaires. Génie de la réaction chimique » (2008).

Sources bibliographiques

- [1] DEFRANCESCHI (M.). – *La chimie au quotidien*. Édition Ellipses (2006).
- [2] ATKINS (P.). – *Le parfum de la fraise : Mysterieuses molécules*. Édition Dunod (2004).
- [3] ARNAUD (P.). – *Si la chimie m'était contée*. Édition Broché (2002).
- [4] BENSUADE (B.). – *Faut-il avoir peur de la chimie ?* Édition Seuil (2005).
- [5] LATTES (A.). – *Et si les chimistes arrêtaient tout ? : Une page de science-fiction*. Bulletin de l'Union des physiciens, 856, p. 1077 (2003).
- [6] CARSON (R.). – *Silent Spring*. La parution de ce livre a largement contribué à l'interdiction du pesticide aux États-Unis en 1972. Édition Boston : Houghton Mifflin (1962).
- [7] MEADOWS (D.H.), MEADOWS (D.L.), RANDERS (J.) et BEHRENS (W.). – *Halte à la croissance*. Tradant par DELAUNAY (J.). Édition Fayard (1972).
- [8] *Rapport de la Conférence des Nations Unies sur l'environnement, Stockholm, 5-16 juin 1972*. Édition Nations Unies, New York (1972).
- [9] BRUNTLANG. – *Notre avenir à tous. Rapport de la Commission mondiale sur l'environnement et le développement*. Édition du Fleuve, Montréal (1988).
- [10] ANASTAS (P.) et FARRIS (C.). – *Benign by design : alternative synthetic design for pollution prevention*. Édition American Chemical Society : Washington, DC (1994).
- [11] ANASTAS (P.T.) et WARNER (J.). – *Green chemistry : theory and practice*. Édition Oxford University Press (1998).
- [12] ANASTAS (P.T.) et WILLIAMSON (T.C.). – *Green chemistry : frontiers in benign chemical syntheses and processes*. Oxford University Press (1999).
- [13] LANKEY (R.L.) et ANASTAS (P.T.). – *Advancing sustainability through green chemistry and engineering*. ACS Symposium Series, 823 (2003).
- [14] RATTON (S.). – *Catalytic vanillin synthesis. Rhodia process*. Chem-Today, 3-4, p. 33 (1997).
- [15] TROST (B.M.). – *The atom economy-a search for synthetic efficiency*. Science, 254, p. 147 (1991).
- [16] TROST (B.M.). – *Atom economy. A challenge for organic synthesis-Homogeneous catalysis leads the way*. Angew. Chem. Int. Ed., 34, p. 259 (1995).
- [17] SHELDON (R.A.). – *Organic synthesis-Past, present and future*. Chem. Ind., p. 12 (1997).
- [18] SHELDON (R.A.). – *Biocatalysis in ionic liquids*. Chem. Rev., 107, p. 2757 (2007).
- [19] GEDANKEN (A.) et CHANDRASEKARAN (S.). – *Mesoporous iron Titania catalyst for cyclohexane oxidation*. Chem. Commun., p. 988 (2001).
- [20] DÖBLER (C.), MEHLTRETTER (G.M.) et BELLER (M.). – *Development of a ruthenium-catalyzed asymmetric epoxidation procedure with hydrogen peroxide as the oxidant*. Angew. Chem. Int. Ed., 38, p. 3026 (1999).
- [21] CANN (M.C.) et CONNELLY (M.E.). – *Real world cases in green chemistry*. ACS : Washington (2000).
- [22] UGI (I.), MEYER (R.), FETZER (U.) et STEINBRÜCKNER (C.). – *Versuche mit Isonitrilen*. Angew. Chem., 71, p. 386 (1959).
- [23] UGI (I.) et STEINBRÜCKNER (C.). – *Über ein neues Kondensations-Prinzip*. Angew. Chem., 72, p. 267 (1960).
- [24] UGI (I.). – *The α -addition of immonium ions and anions to isonitriles accompanied by secondary reactions*. Angew. Chem. Int. Ed., 1, p. 8 (1962).
- [25] ZHU (J.) et BIENAYME (H.). – *Multicomponent reactions*. Éd. Wiley : Weinheim (2005).
- [26] DEVIN (P.), FENSTERBANK (L.) et MALACRIA (M.). – *A new illustration of the synthetic power of radical cascades*. J. Org. Chem., 63, p. 6764 (1998).
- [27] MOREAU (X.), GODDARD (J.-P.), BERNARD (M.), LEMIERE (G.), LOPEZ-ROMERO (J.M.), MAINETTI (E.), MARION (N.), MOURIES (V.), THORIMBERT (S.), FENSTERBANK (L.) et MALACRIA (M.). – *Gold-vs platinum-catalyzed polycyclizations by O-acyl migration*. Solvent free reactions. Adv. Synth. Cat., 350, p. 43 (2008).
- [28] RILEY (D.), STERN (M.K.) et EBNER (J.). – *The activation of dioxygen and homogeneous catalytic oxidation*. Éd. BARTON

- (D.H.R.), MARTELL (A.E.), SAWYER (D.T.). Édition Plenum Press, New York, p. 31 (1993).
- [29] VAUTHEY (I.), VALOT (F.), GOZZI (C.), FACHE (F.) et LEMAIRE (M.). – *An environmentally benign access to carbamates and ureas*. Tetrahedron Lett., 41, p. 6347 (2000).
- [30] UENG (S.-H.), MAKHLOUF BRAHMI (M.), DERAT (E.), FENSTERBANK (L.), LACOTE (E.), MALACRIA (M.) et CURRAN (D.P.). – *Complexes of borane and N-heterocyclic carbenes: A new class of radical hydrogen atom donor*. J. Am. Chem. Soc., 130, p. 10082 (2008).
- [31] LIDE (D.R.) éd. – *CRC Handbook of chemistry and physics*. 88^e édition (Version Internet 2008). CRC Press/Taylor and Francis, Boca Raton, FL.
- [32] SEEBACH (D.). – *Substitution of HMPT by the cyclic urea DMPU as a cosolvent for highly reactive nucleophiles and bases*. Helvetica Chimica Acta, 65, p. 385-391 (1982).
- [33] ROSTOVTSSEV (V.), GREEN (L.G.), FOKIN (V.V.) et SHARPLESS (K.B.). – *A Stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective ligation of azides and terminal alkynes*. Angew Chem. Int Ed., 44, p. 2596 (2002).
- [34] SCHMID (C.R.) et BRYANT (J.D.). – *Organic Syntheses*. 9, p. 450 (1998) ; 72, p. 6 (1995).
- [35] BARAN (P.S.), MAIMONE (T.J.) et RICHTER (J.M.). – *Total synthesis of marine natural products without using protecting groups*. Nature, 446, p. 404 (2007).
- [36] SHELDON (R.A.), ARENDS (I.) et HANEFELD (U.). – *Green chemistry and catalysis*. Édition Wiley : Weinheim (2007).
- [37] SHIOIRI (T.), AOYAMA (T.) et MORI (S.). – *Trimethylsilyldiazomethane*. Organic Syntheses, 8, p. 612 (1993).
- [38] KNAPP (D.R.). – *Handbook of analytical derivatization reactions*. John Wiley & Sons (1979).
- [39] MATLACK (A.S.). – *Introduction to green chemistry*. Édition CRC Press (2001).
- [40] SANGHI (R.) et SRIVASATAVA (M.M.). – *Green chemistry: Environment friendly alternatives*. Édition Lavoisier (2003).
- [41] DOXSEE (K.) et HUTCHISON (J.). – *Green organic chemistry: Strategies, tools and laboratory*. Éditeur Thomson Brooks/Cole. Édition Broché (2004).
- [42] AHLUWALIA (V.K.) et KIDWAI (M.). – *New trends in green chemistry*. Édition Kluwer Academic Pub (2004).
- [43] ALFONSO (C.A.M.) et CRESPO (J.G.). – *Green separation processes: Fundamentals and applications*. Édition John Wiley Sons Inc. (2005).
- [44] *La chimie verte*. Ed. Colonna (P). Édition Broché (2006).
- [45] PEROSA (A.), ZECCHINI (F.) et TUNDO (P.). – *Methods and reagents for green chemistry: An introduction*. Édition Wiley : Interscience (2007).
- [46] *Handbook of green chemistry*. Éd. CRABTREE (R.H.), ANASTAS (P.T.). Édition Wiley – VCH (2008).
- [47] *Dossier thématique sur la chimie durable: Green chemistry*. Éd. HORVATH (I.T.), ANASTAS (P.T.). Chem. Rev., 107 (2007).
- [48] *Green chemistry*. Édition RSCPublishing.
- [49] COMPAIN (P.), DESVERGNES (V.), OLLIVIER (C.), ROBERT (F.), SUZENET (F.), BARBOIU (M.), BELMONT (P.), BLERLOT (Y.), BOLZE (F.), BOUQUILLON (S.), BOURGUET (E.), BRAIDA (B.), CONSTANTIEUX (T.), DESAUBRY (L.), DUPONT (D.), GASTALDI (S.), JEROME (F.), LEGOUPY (S.), MARAT (X.), MIGAUD (M.), MOITESSIER (N.), PAPOT (S.), PERI (F.), PETIT (M.), PY (S.), SCHULZ (E.), TRANOY-OPALINSKI (I.), VAUZELLES (B.), VAYRON (P.), VERGNES (L.), VIDAL (S.) et WILMOUTH (S.). – *Looking forward: A glance into the future of organic chemistry*. New J. Chem., 30, 823 (2006). (Version en français : *Alchimies futures: compte rendu de l'expérience ESYOP*. CR Chimie, 9, 127 (2006)).
- [50] SHELDON (R.A.). – *Green and sustainable chemistry: challenges and perspectives*. Green chem., 10, p. 359 (2008).

Sites Internet

http://www.industrie.gouv.fr/sessi/panorama/so_pano.htm
<http://www.sfc.fr/A%20Lattes.pdf>

<http://www.epa.gov/>
<http://www.epa.gov/grenchemistry/pubs/gcinstitute.html>

GAGNEZ DU TEMPS ET SÉCURISEZ VOS PROJETS EN UTILISANT UNE SOURCE ACTUALISÉE ET FIABLE

Techniques de l'Ingénieur propose la plus importante collection documentaire technique et scientifique en français !

Grâce à vos droits d'accès, retrouvez l'ensemble des **articles et fiches pratiques de votre offre, leurs compléments et mises à jour,** et bénéficiez des **services inclus.**



RÉDIGÉE ET VALIDÉE
PAR DES EXPERTS



MISE À JOUR
PERMANENTE



100 % COMPATIBLE
SUR TOUS SUPPORTS
NUMÉRIQUES



SERVICES INCLUS
DANS CHAQUE OFFRE

- **+ de 350 000 utilisateurs**
- **+ de 10 000 articles de référence**
- **+ de 80 offres**
- **15 domaines d'expertise**

- Automatique - Robotique
- Biomédical - Pharma
- Construction et travaux publics
- Électronique - Photonique
- Énergies
- Environnement - Sécurité
- Génie industriel
- Ingénierie des transports
- Innovation
- Matériaux
- Mécanique
- Mesures - Analyses
- Procédés chimie - Bio - Agro
- Sciences fondamentales
- Technologies de l'information

**Pour des offres toujours plus adaptées à votre métier,
découvrez les offres dédiées à votre secteur d'activité**

Depuis plus de 70 ans, Techniques de l'Ingénieur est la source d'informations de référence des bureaux d'études, de la R&D et de l'innovation.

www.techniques-ingenieur.fr

CONTACT : Tél. : + 33 (0)1 53 35 20 20 - Fax : +33 (0)1 53 26 79 18 - E-mail : infos.clients@teching.com

LES AVANTAGES ET SERVICES compris dans les offres Techniques de l'Ingénieur

ACCÈS



Accès illimité aux articles en HTML

Enrichis et mis à jour pendant toute la durée de la souscription



Téléchargement des articles au format PDF

Pour un usage en toute liberté



Consultation sur tous les supports numériques

Des contenus optimisés pour ordinateurs, tablettes et mobiles

SERVICES ET OUTILS PRATIQUES



Questions aux experts*

Les meilleurs experts techniques et scientifiques vous répondent



Articles Découverte

La possibilité de consulter des articles en dehors de votre offre



Dictionnaire technique multilingue

45 000 termes en français, anglais, espagnol et allemand



Archives

Technologies anciennes et versions antérieures des articles



Impression à la demande

Commandez les éditions papier de vos ressources documentaires



Alertes actualisations

Recevez par email toutes les nouveautés de vos ressources documentaires

*Questions aux experts est un service réservé aux entreprises, non proposé dans les offres écoles, universités ou pour tout autre organisme de formation.

ILS NOUS FONT CONFIANCE



www.techniques-ingenieur.fr

CONTACT : Tél. : + 33 (0)1 53 35 20 20 - Fax : +33 (0)1 53 26 79 18 - E-mail : infos.clients@teching.com