

De la molécule au procédé

Apports des matériaux hybrides organiques-inorganiques en chimie séparative

Stéphane Brandès, Franck Denat, Michel Meyer et Roger Guilard

Résumé Unité mixte de recherche à l'interface de la recherche académique (Université, CNRS) et du milieu industriel (Air Liquide), la finalité du LIMSAG à sa création était de concevoir et de développer de nouvelles molécules et de nouveaux matériaux dont la mise en œuvre doit permettre une meilleure maîtrise des gaz industriels. Cette maîtrise s'exprime essentiellement au travers de procédés d'ultrapurification et de détection de molécules gazeuses. Au-delà de ces thèmes fondateurs, des solutions originales à divers problèmes technologiques à caractère environnemental ou sociétal ont été apportées. Ainsi, l'épuration de fluides industriels (eaux de rejets) ou alimentaires (eau potable) contaminés par des métaux toxiques (plomb, cadmium), voire radioactifs (uranium, plutonium, américium), a suscité un effort de recherche important. L'élaboration de ces divers procédés de séparation repose sur la mise en œuvre de matériaux hybrides organiques-inorganiques mésoporeux incorporant des tétraamines macrocycliques fonctionnalisées qui ont été préparés soit par le procédé hydrolytique sol-gel, soit par greffage direct sur un support silicique.

Mots-clés Gel de silice, procédé sol-gel, purification des gaz, extraction solide/liquide, tétraazamacrocycle.

Abstract **Organic-inorganic hybrid materials in separation chemistry: a molecular approach towards the design of purification processes**

Located on the campus of the Université de Bourgogne and supported by the CNRS, the main particularity of the LIMSAG was its association with an industrial partner, the Air Liquide Company. The main objectives of this unusual research unit in the French academic system was to conceive and develop new molecules and materials that exhibit suitable properties for the ultrapurification or the detection of gases. Besides these activities, a second research topic is dedicated to the decontamination of industrial waste streams containing either toxic (lead, cadmium) and/or radioactive metal ions (uranium, plutonium, americium). Specific sequestering agents have also been designed for the lead removal from municipal tap water. Grafted and sol-gel immobilized tetraazamacrocyclic complexes are used as specific adsorbents for the purification and detection of gases, while related functionalized silica-gels have been implemented in the solid/liquid extraction processes of metals.

Keywords Silica gel, sol-gel process, gas purification, solid/liquid extraction, tetraazamacrocycle.

Lors de la dernière décennie, l'activité de notre laboratoire a été orientée selon deux axes principaux de recherche : le développement de procédés innovants d'ultrapurification et de détection des gaz, et l'élaboration de nouveaux séquestrants de métaux pour l'épuration de liquides.

Pour réaliser l'adsorption sélective et la détection de gaz présents à l'état de traces, nous avons préparé des matériaux mésoporeux incorporant divers complexes métalliques. Le développement de procédés sélectifs d'extraction solide/liquide d'ions métalliques toxiques ou radioactifs nous a par ailleurs conduit à concevoir des agents de séquestration spécifiques, puis à les greffer ou à les incorporer dans un support solide. Le thème central de notre activité a ainsi été de développer des matériaux hybrides organiques-inorganiques porteurs de diverses fonctionnalités capables de fixer sélectivement et de manière réversible divers substrats tels les gaz, les métaux toxiques (plomb, cadmium) et les métaux radioactifs (uranium, plutonium et américium).

Nos deux axes de recherche présentent par ailleurs deux points communs : la mise en œuvre d'un même sup-

port inorganique (la silice) et d'un même type de substrats organiques (tétraazacycloalcanes). Aussi, l'élaboration des nanomatériaux a nécessité la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse de leurs précurseurs macrocycliques. Dans la série du cyclène et du cyclame, nous avons ainsi réalisé de nouvelles voies d'accès à ces tétraazacycloalcanes et à leurs dérivés porteurs de deux groupes fonctionnels différents, l'un pour l'ancrage sur le support solide, l'autre pour conférer au système des propriétés spécifiques pour une application donnée. L'incorporation de ces ligands dans une matrice inorganique selon des procédés de chimie douce (sol-gel) suppose également l'élaboration de nouveaux ligands porteurs de substituants spécifiques.

Pour illustrer l'apport de la chimie moléculaire dans le domaine des nanosciences, et plus spécifiquement l'apport des nanomatériaux au développement de techniques de séparation innovantes dans le domaine de l'ultrapurification des gaz, nous décrirons les propriétés remarquables d'un matériau hybride organo-silicique nanostructuré qui résultent du confinement d'un complexe métallique dans la

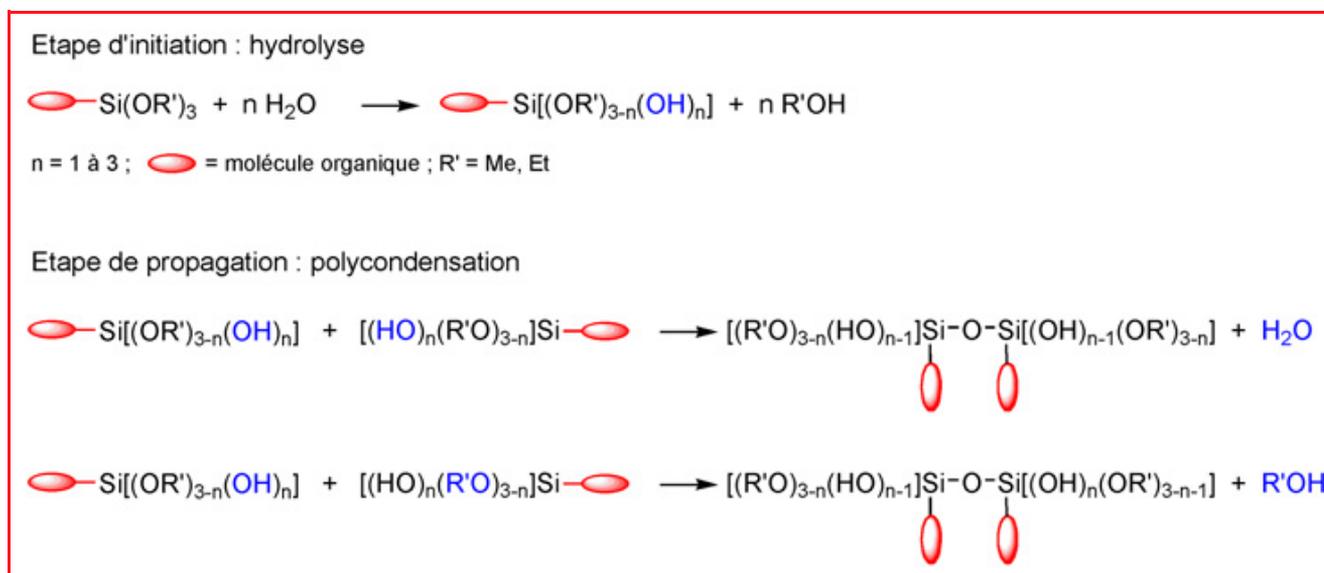


Figure 1 - Principe du procédé sol-gel.

matrice minérale. Quelques exemples choisis nous permettront également de mettre en exergue les surprenantes potentialités offertes par la chimie des tétraazacycloalcanes. Le nombre et la nature des groupes fonctionnels introduits confèrent aux ligands des propriétés spécifiques adaptées à une application donnée.

Préparation de matériaux hybrides selon le procédé sol-gel

La préparation de phases solides poreuses par polymérisation à température ambiante de précurseurs moléculaires en solution constitue une approche intéressante et relativement récente de la chimie du solide. Parmi les nombreuses méthodes de synthèse, le procédé sol-gel est considéré comme un concept de « chimie douce » par opposition aux méthodes céramiques qui requièrent un frittage de poudres à haute température. Cette méthode de synthèse est généralement développée pour l'élaboration de structures fortement divisées, colloïdales ou poreuses. Le procédé sol-gel hydrolytique permet ainsi l'assemblage d'objets hybrides organiques et inorganiques (*figure 1*) dont la composante minérale est formée d'architectures polymères d'oxydes [1-2], et les conditions douces d'obtention des matériaux sol-gel font de cette méthode une alternative idéale d'élaboration de matériaux hybrides incorporant une matrice organique de composition parfaitement définie dans une matrice inorganique de type silice.

Le concept de « chimie douce » a ainsi ouvert de larges perspectives dans le domaine de la chimie moléculaire en offrant la possibilité d'obtenir des solides hybrides qui conservent le plus souvent les propriétés physiques de leurs précurseurs organiques ou organométalliques. En revanche, les propriétés chimiques peuvent être affectées par la fonctionnalisation et le greffage de molécules organiques sur l'architecture d'oxyde du matériau hôte en raison d'un effet de confinement et d'auto-association au cœur de la matrice. Ce procédé autorise par ailleurs une grande variété de mises en forme des solides : couches minces, monolithes, poudres ou nanoparticules colloïdales dispersées dans des matrices, en fonction des applications visées. Les propriétés intrinsèques des motifs organiques immobilisés dans la matrice inorganique poreuse permettent d'envisager l'utilisation de

ces matériaux hybrides pour des applications spécifiques et dans des domaines aussi variés que la séparation de cations métalliques [3] ou de molécules gazeuses [4], la détection sélective d'entités moléculaires [5] ou métalliques [6], la catalyse [7], ou encore la réalisation de dispositifs d'optique possédant des propriétés de luminescence ou d'optique non linéaire [8].

Les propriétés fonctionnelles des solides hybrides dépendent donc de la nature des molécules organiques immobilisées, mais également des caractéristiques inhérentes du solide comme sa texture, c'est-à-dire la porosité de la matrice (surface spécifique, diamètre et volume des pores, épaisseur des murs du réseau inorganique), la nano-organisation des entités moléculaires et la structure du réseau inorganique à longue distance (phase amorphe, hexagonale, cubique, lamellaire...).

Apports des matériaux hybrides organiques-inorganiques fonctionnels chélatants (MHOIFC) dans le domaine de la séparation des gaz

Enjeux et perspectives

La conception de matériaux capables de discriminer ou de détecter sélectivement des molécules gazeuses dans un mélange revêt un enjeu économique et industriel majeur dans le contexte environnemental actuel. L'ultrapurification du diazote ou de l'argon contenant des traces de dioxygène présente un intérêt fondamental dans le domaine de la microélectronique dont le développement actuel requiert des gaz inertes (N_2 , Ar) de plus en plus purs. Un second domaine d'application qui connaît un essor important ces dernières années concerne la mise au point de procédés électrochimiques utilisables dans la technologie des piles à combustible qui nécessite la mise en œuvre d'un carburant (H_2 , méthanol) de haute pureté en raison de l'empoisonnement de l'anode de la pile par des teneurs même faibles de monoxyde de carbone. Différentes méthodes physiques ou chimiques de purification des gaz sont généralement utilisées, telles que la distillation cryogénique, l'adsorption préférentielle d'un des constituants gazeux par variation de

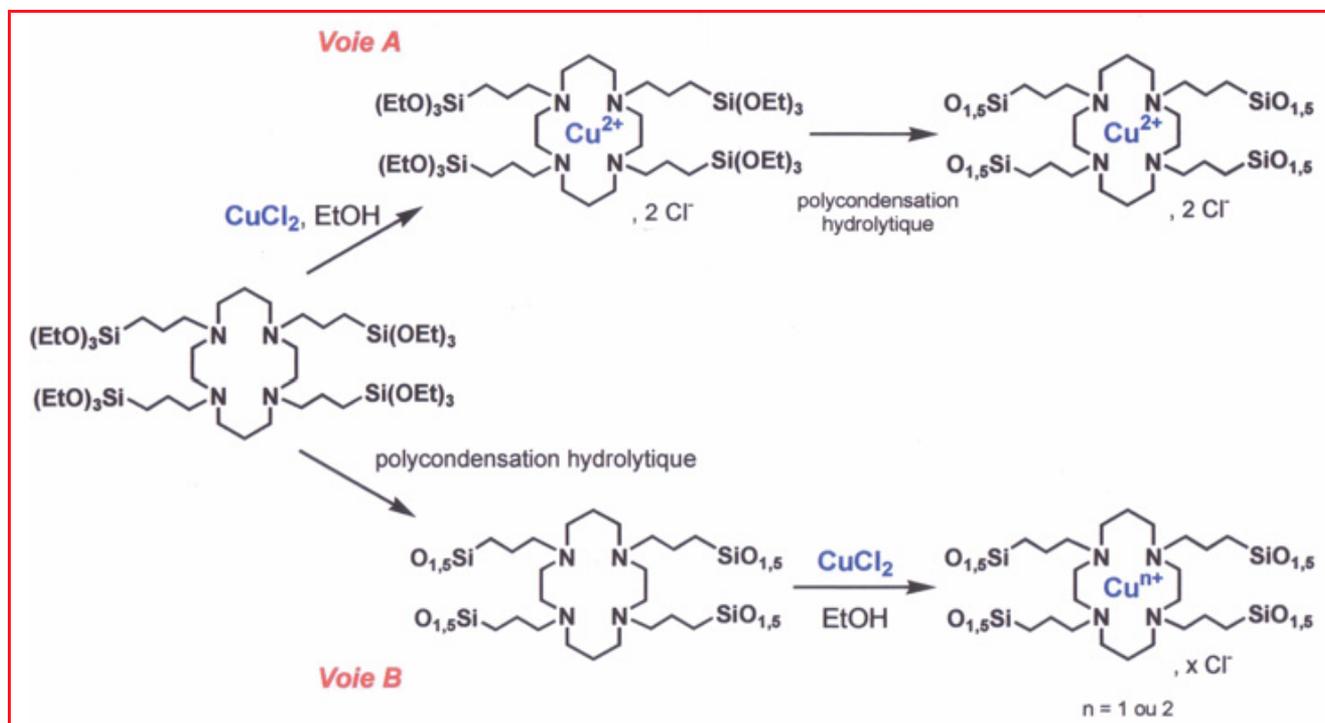


Figure 2 - Hybrides organiques-inorganiques nanostructurés incorporant des complexes de cuivre tétraazamacrocycliques. L'activation thermique du matériau isolé selon la voie B permet de réduire le cuivre divalent en cuivre monovalent.

pression (procédé PSA, « pressure swing adsorption ») sur un solide le plus souvent de type zéolithe, ou encore la diffusion du mélange gazeux à travers une membrane organique ou inorganique [9]. Les procédés d'adsorption ont connu un développement important ces dernières années en raison du haut degré de pureté des gaz obtenus et de leur coût modéré. Les performances de ce procédé dépendent étroitement des propriétés physiques et structurales de l'adsorbant. Les gaz industriels produits selon les procédés d'adsorption utilisent des zéolithes synthétiques ou des carbones poreux mais ces supports solides ne peuvent être utilisés pour éliminer les dernières traces d'impuretés gazeuses en raison de leur sélectivité insuffisante vis-à-vis des différents gaz présents dans le mélange.

L'amélioration des méthodes de purification existantes requiert donc de nouvelles avancées technologiques dans la recherche de matériaux innovants possédant des capacités et des sélectivités d'adsorption non égalées à ce jour. Les MHOIFC et leur caractère multifonctionnel ouvrent ainsi de nouvelles perspectives dans le domaine de la séparation des gaz. La mise en œuvre de nanomatériaux incorporant des complexes moléculaires (complexes de coordination) est encore très peu développée pour l'ultrapurification des gaz par discrimination de molécules gazeuses, en particulier le dioxygène et le monoxyde de carbone. Ces matériaux pourraient ainsi être destinés à l'élaboration de nouveaux procédés d'ultrapurification solide/gaz, d'autant plus que les capacités d'adsorption sont ajustables en conjuguant l'aptitude de ces gaz à se physisorber dans les pores des solides et la capacité du solide hybride à chimisorber une molécule gazeuse cible en fonction de la nature des récepteurs chélatants et des complexes de coordination immobilisés dans la matrice inorganique.

La mise en œuvre de cette nouvelle classe de matériaux offre également de nouvelles avancées dans le domaine de la détection sélective de gaz. L'élaboration de tels capteurs, réalisée selon le procédé sol-gel, suppose une sélectivité

importante du récepteur moléculaire pour le gaz ciblé (CO par exemple) vis-à-vis des autres gaz présents dans un mélange (par exemple l'air) [10], contrairement aux dispositifs actuellement commercialisés dont le signal de détection résulte d'une modification de la conductivité du récepteur inorganique (SnO_2) en fonction de la composition de l'atmosphère dans laquelle il est exposé.

Préparation de MHOIFC

L'élaboration de ces nouveaux matériaux et leurs capacités d'extraction attendues prennent appui sur une démarche d'ingénierie moléculaire visant la conception rationnelle de récepteurs moléculaires et de complexes métalliques adaptés à l'application visée. Ainsi, la fixation sélective du dioxygène par des matériaux hybrides préparés selon le procédé sol-gel avec pour objectif ultime l'ultrapurification des gaz inertes (Ar , N_2) peut être réalisée par des MHOIFC incorporant dans le réseau du solide des complexes métalliques dont les propriétés de coordination du gaz ciblé ont dans un premier temps été largement étudiées en solution. A ce jour, les MHOIFC les plus performants pour séparer sélectivement le dioxygène du diazote sont constitués de complexes de base de Schiff [11] ou de tétraamines cycliques de type cyclame [12]. A titre d'exemple, la figure 2 illustre la synthèse d'un MHOIFC par hydrolyse et polycondensation d'un dérivé du cyclame porteur de quatre fonctionnalités $-\text{Si}(\text{OEt})_3$ selon le procédé sol-gel « classique ». Le tétraazamacrocycle est alors lié de façon covalente par quatre liaisons $\text{Si}-\text{C}_{sp^3}$ à la matrice inorganique et les solides obtenus sont nanostructurés. Suivant les conditions expérimentales utilisées, la texture du solide peut être micro-, méso- ou non poreuse. L'immobilisation des complexes métalliques dans une matrice micro- ou mésoporeuse doit *a priori* favoriser la coordination d'une molécule de dioxygène sur l'élément métallique et induire une stabilisation de l'adduit oxygéné (superoxyde ou μ -peroxyde) par rapport à leurs complexes

analogues en solution qui présentent le plus souvent une stabilité moindre en raison de multiples réactions de dégradation des adduits métalliques oxygénés. Le recyclage de l'espèce active dans le solide peut ensuite être réalisé grâce à un abaissement de la pression partielle et/ou une augmentation de la température.

La préparation des matériaux incorporant des motifs cyclamiques complexés par le cuivre peut s'effectuer selon deux voies de synthèse différentes (figure 2). La première (voie A) consiste à introduire le métal dans le précurseur tétraazoté, puis à polycondenser le complexe ainsi formé. La deuxième voie (voie B) procède par hydrolyse et polycondensation du ligand alcoxy-silylé suivie de la métallation du solide. Les mesures d'adsorption de gaz ont montré que seuls les solides issus de la voie B possèdent une grande affinité et capacité d'adsorption du dioxygène ainsi qu'une excellente sélectivité par rapport au diazote (facteur de sélectivité : $M = (P_{N_2})_{1/2} / (P_{O_2})_{1/2} > 10^3$, où $(P_i)_{1/2}$ désigne la pression partielle de demi-saturation du constituant i), car la fixation de ce dernier ne fait pas intervenir la coordination de molécules gazeuses sur les éléments métalliques (figure 3a). Par ailleurs, la proportion de dioxygène adsorbé par chimisorption, c'est-à-dire par interaction forte entre la molécule gazeuse et le métal, correspond à une molécule de dioxygène pour deux équivalents de complexe de cuivre. Cette donnée rend compte de la formation d'une espèce oxygénée dimère Cu-O₂-Cu de type μ -peroxyde. Il existe de plus une faible corrélation entre la réactivité des complexes immobilisés et la texture des solides car la constante de stabilité relative à leur oxygénation (affinité) est similaire pour des solides micro- ou mésoporeux. En revanche, la capacité d'adsorption du dioxygène est optimale lorsque la texture est mésoporeuse en raison d'une plus grande accessibilité des sites actifs aux molécules gazeuses.

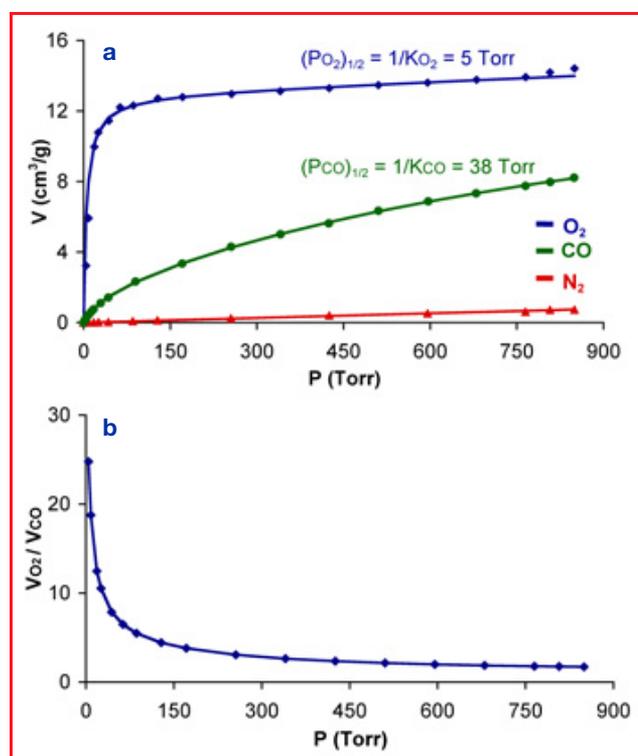


Figure 3 - (a) Isothermes d'adsorption de O₂, CO et N₂ pour un matériau hybride à base de complexe de cuivre du cyclame (voie B) ; (b) Sélectivité d'adsorption de O₂ par rapport à CO pour un matériau hybride à base de complexe de cuivre du cyclame (voie B).

Dans ces matériaux, le dioxygène est donc essentiellement adsorbé par chimisorption (figure 3a) sur l'élément métallique alors que l'adsorption du diazote ($V_{N_2} \approx 0,2$ cm³/g) résulte d'une très faible physisorption de ce gaz par les groupes silanol situés à la surface et à l'intérieur des pores du solide. La réactivité importante vis-à-vis du dioxygène des complexes de cuivre immobilisés dans la matrice sol-gel est imputable, sur la base de données de RPE (résonance paramagnétique électronique), d'EXAFS (« extended X-ray absorption fine structure ») et de XANES (« X-ray absorption near edge structure »), à la présence d'une quantité importante de cuivre(I) dans le matériau formé lors du séchage sous vide du solide. Cette famille de matériau est également capable de fixer réversiblement le monoxyde de carbone. Outre l'intérêt pour la purification de gaz ou la détection de CO, la coordination de ce gaz sur l'élément métallique peut être mise à profit pour déterminer le degré d'oxydation des métaux de transition présents dans le solide car ce gaz n'interagit fortement qu'avec des métaux de faible valence (Cu^I, Fe^{II}, Ni^I...). Les résultats d'adsorption (figure 3b) de O₂ et CO indiquent une sélectivité pour le dioxygène égale à 2 à pression atmosphérique, mais supérieure à 10 pour des pressions inférieures à 30 Torr.

Afin d'élaborer des matériaux capables de discriminer sélectivement le monoxyde de carbone avec pour objectif l'ultrapurification de gaz ou la détection du CO, le matériau nanostructuré doit cependant posséder une affinité et une sélectivité pour le CO plus importante que celle obtenue à ce jour pour cette classe de silice hybride. La modification en particulier de la nature du précurseur organosilylé chélatant doit permettre d'atteindre cet objectif. La diversité structurale offerte à la fois par la nature du ligand organique et celle des complexes métallo-organiques peut en effet être exploitée pour synthétiser de nouveaux récepteurs spécifiques du dioxygène ou du monoxyde de carbone incorporés dans une matrice sol-gel. Les propriétés électroniques, stériques et de chélation des groupes fonctionnels présents dans le système moléculaire ainsi que le contrôle de la stéréochimie des complexes immobilisés sont des critères déterminants dont il faut tenir compte pour ajuster la réactivité du matériau vis-à-vis du gaz ciblé.

La réactivité exceptionnelle avec le dioxygène de ces systèmes moléculaires supportés, traduite par la forte affinité ($P_{1/2}$ faible) des complexes de cuivre et la formation quasi exclusive d'adduits oxygénés de type dimère Cu-O₂-Cu, résulte de la nano-organisation [2, 13] des récepteurs organiques les uns par rapport aux autres à l'échelle de quelques unités moléculaires et de la réduction de l'élément métallique en cuivre(I) lors du séchage sous vide du matériau préparé en présence d'un solvant protique (méthanol, éthanol...). Les complexes sont répartis de manière homogène dans le solide et la distance intermétallique est pratiquement identique d'un site à l'autre. Une représentation simplifiée de cette organisation anisotrope est donnée sur la figure 4. Cette structuration opère lors du processus de gélification du précurseur silylé et a pour origine des interactions stériques ou de van der Waals entre les motifs organiques. De plus, les groupes silanol Si-OH formés lors de l'hydrolyse sont susceptibles de s'auto-associer par liaisons hydrogène, favorisant ainsi l'organisation de la partie organique à courte distance. La distance intermétallique au sein de ces solides est alors imposée par ce phénomène d'auto-assemblage et permet la formation d'adduits oxygénés dinucléaires (figure 4). La nano-organisation est à l'origine des propriétés inattendues des complexes métallo-organiques incorporés

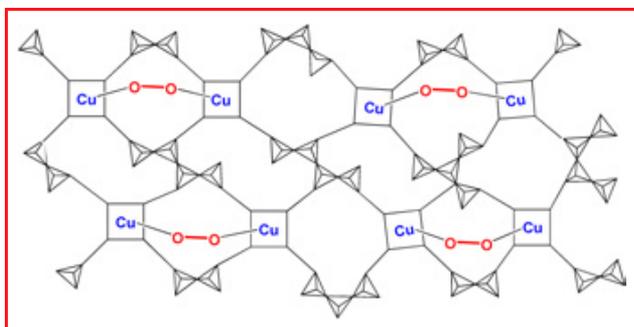


Figure 4 - Représentation schématique de l'organisation des récepteurs complexés dans le matériau nanostructuré.

dans la matrice inorganique par suite d'un effet de confinement ne pouvant être reproduit en solution. Ainsi, l'affinité et la sélectivité des complexes immobilisés résultent strictement de leur incorporation dans la matrice silicique.

Toutefois, le contrôle de la nano-organisation des unités moléculaires n'est pas un critère suffisant pour utiliser les MHOIFC dans des domaines d'application ayant trait à la séparation ou à la détection de gaz. En effet, la stabilité texturale de la micro- et de la mésostructure est également nécessaire pour mettre en œuvre des matériaux mésoporeux hybrides. Le contrôle des propriétés micro- et mésoscopiques est un prérequis pour assurer l'accessibilité des sites actifs aux fluides à l'intérieur des pores et obtenir une cinétique de réaction en adéquation avec les procédés d'ultrapurification de gaz ou de détection de CO. La maîtrise de ces différents paramètres conduit à des matériaux hiérarchiquement structurés à l'échelle moléculaire par nano-organisation des motifs organiques et par un meilleur contrôle de la porosité à l'échelle mésoscopique (quelques centaines d'angströms). La hiérarchisation de la structure peut être réalisée en effectuant la réaction sol-gel en milieu micellaire pour former un assemblage coopératif entre les réactifs alcoxysilylés et un tensioactif, cet assemblage supramoléculaire étant stabilisé en milieu fortement acide. Cette méthode de synthèse conduit alors à des matériaux mésoporeux et organisés en structure hexagonale ou vermiculaire incorporant des fonctionnalités organiques régulièrement réparties dans le réseau inorganique et situées à proximité de canaux poreux dont le diamètre est monodisperse. L'intérêt de ces matériaux hiérarchiquement structurés complexés par le cuivre est clai-

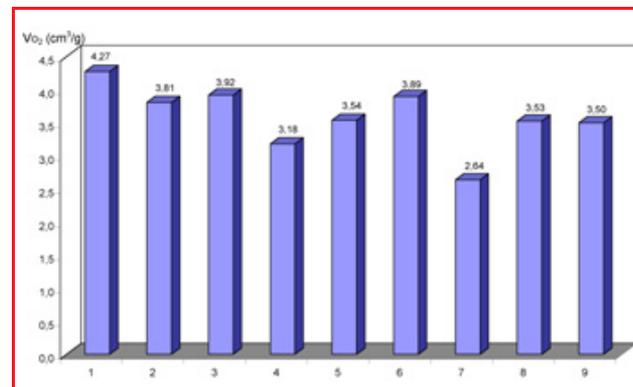


Figure 5 - Cycles d'adsorption du dioxygène par un matériau de structure et porosité contrôlées.

rement mis en évidence par l'étude de leur réactivité vis-à-vis du dioxygène [14]. Une succession de cycles d'adsorption/désorption révèle en effet une très faible diminution de la capacité d'adsorption (figure 5) et de la texture de ces solides, la stabilité de ces matériaux étant directement imputable à leur structuration.

Séquestration de métaux par des macrocycles azotés immobilisés sur gel de silice

De l'ingénierie moléculaire aux procédés : concepts et démarches

L'adoption par les pouvoirs publics de normes de plus en plus drastiques en matière d'environnement, associée aux progrès de la chimie analytique et à l'abaissement des limites de détection des appareils de mesure, a logiquement nécessité le développement de nombreuses méthodes de séparation performantes pour extraire des traces d'éléments métalliques de tout type d'effluents. Les techniques les plus communément utilisées pour extraire un ion métallique d'une solution sont la précipitation/filtration, l'extraction liquide/liquide, l'électrolyse ou encore l'échange d'ions. Cependant, ces méthodes sont souvent peu sélectives, coûteuses ou inadaptées à des solutions très diluées.

Soucieux de proposer des solutions innovantes permettant de lever des verrous technologiques, une part importante de l'activité du LIMSAG est consacrée au développement et à la caractérisation de nouveaux matériaux hybrides organiques-inorganiques destinés à l'ultrapurification de fluides à caractère industriel (eau oxygénée 30 %, effluents produits par l'industrie nucléaire) ou alimentaire (eau potable). La séquestration sélective d'ions métalliques à l'état de traces dans ces milieux a servi depuis plus de dix ans de trame à nos recherches et nous a permis de valider l'apport combiné de la chimie macrocyclique [15] et du génie des matériaux à l'élaboration de procédés de séparation par extraction solide/liquide. Le caractère innovant de ces systèmes repose sur l'immobilisation covalente à la surface d'un support solide tel que le gel de silice d'entités moléculaires capables de piéger spécifiquement l'élément ciblé (figure 6).

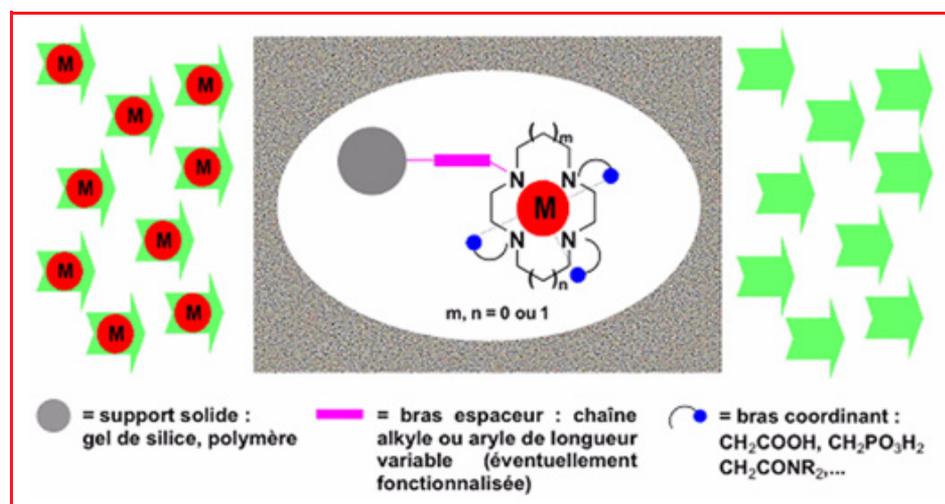


Figure 6 - Purification de liquides par élution au travers de colonnes de silice modifiée.

L'ancrage covalent de l'entité extractante est hautement souhaitable puisqu'il limite les pertes de séquestrant au cours des cycles de traitement. Par ailleurs, le matériau hybride doit satisfaire un certain nombre de critères inhérents au procédé retenu (*i.e.* colonnes garnies), mais aussi aux contraintes imposées par le fluide traité (pH, charge saline, mouillabilité, potabilité...).

Le choix d'une matrice silicique se justifie en premier lieu par l'hydrophilie des gels de silice conférée par une forte densité (4,6-8 groupes SiOH/nm²) de sites silanol ($pK_a = 5,8$ dans l'eau), mais également par une surface spécifique (~ 500 m²/g) et une mésoporosité élevées ($V_{\text{poreux}} \sim 0,7 \text{ cm}^3/\text{g}$ pour un diamètre moyen des pores de 60 Å), une excellente résistance mécanique, thermique et chimique, l'absence de « gonflement » observé avec la plupart des polymères organiques, ainsi que par un coût de production modique. Bien que relativement inerte vis-à-vis de la plupart des réactifs chimiques, à l'exception notable de l'acide fluorhydrique et des bases fortes, de nombreuses réactions classiques (hydrosilylation catalytique, substitution nucléophile, couplage peptidique...) permettent une modification chimique aisée de la silice en surface. De plus, les propriétés physiques des matériaux greffés ainsi obtenus peuvent être modulées en sélectionnant la granulométrie, la surface spécifique, la porosité et le taux de greffage les mieux adaptés.

Pour atteindre les objectifs fixés dans le cahier des charges propre à chaque application, le récepteur moléculaire idéal doit nécessairement satisfaire aux exigences suivantes : (i) l'affinité du ligand vis-à-vis de la cible (*i.e.* la stabilité du complexe formé) dans le milieu considéré doit être suffisante pour atteindre, avec une marge de sécurité, le seuil de décontamination souhaité ; (ii) la sélectivité (*i.e.* la stabilité relative des complexes formés avec des métaux différents) la plus élevée possible est souhaitée afin d'immobiliser le plus petit nombre possible de molécules extractantes par des ions dont la rétention n'est pas désirée ; (iii) une cinétique de formation rapide du complexe n'entravant pas le transfert de masse à l'interface solide/liquide permet de réduire le temps de contact du fluide en écoulement ; (iv) une dissociation complète et rapide du complexe en milieu faiblement acide permet une régénération aisée du matériau.

Prenant appui sur les concepts de base de l'ingénierie moléculaire, le choix du séquestrant s'est orienté vers les tétraamines cycliques fonctionnalisées par des groupements chélatants (*figure 6*). Parmi les nombreux représentants de cette famille de composés, les deux macrocycles archétypes à 12 et 14 atomes que sont respectivement le cyclène (1,4,7,10-tétraazacyclododécane) et le cyclame (1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane) ont été principalement étudiés [15]. L'utilisation à grande échelle de molécules à haute valeur ajoutée a nécessité d'optimiser les méthodes de synthèse existantes dans un souci permanent de respecter au mieux les préceptes de la « chimie verte » (mise en œuvre de réactions sélectives, propres, économes en atomes, en solvant et en énergie). Un effort important a donc été porté sur la préparation des précurseurs de matériaux extractants. Des composés comportant deux types de groupes fonctionnels différents, l'un destiné à la coordination du métal, l'autre à l'ancrage du séquestrant sur le support solide, appelés agents bifonctionnels chélatants, sont particulièrement adaptés. Ainsi, de nombreuses méthodes de synthèse des tétraazacycloalcanes (cyclène [16] et cyclame [17]) et de leurs dérivés N- et/ou C- fonctionnalisés ont été mises au point [18-19]. Ces outils de synthèse et la diversité des groupes fonctionnels pouvant être introduits sur les macrocycles nous

permettent d'envisager de nombreux modes de greffage sur le gel de silice afin de préparer le matériau répondant au mieux au cahier des charges de l'application visée.

Un contrôle strict de la sélectivité requiert une adéquation entre la taille, la charge, le nombre de coordination et la préférence stéréochimique du cation ciblé d'une part, et les propriétés électroniques et stériques du ligand d'autre part. Une démarche rationnelle en ingénierie moléculaire consiste à présélectionner une famille de récepteurs qui offrent une versatilité structurale suffisamment étendue pour ajuster leurs propriétés physico-chimiques par de subtiles modifications du squelette macrocyclique. Les polyazamacrocycles s'inscrivent parfaitement dans ce cadre puisque la taille de la cavité, le nombre et la nature des chaînes latérales portées par les amines sont les facteurs essentiels qui gouvernent l'affinité de ces molécules vis-à-vis des cations métalliques (alcalino-terreux, métaux de transition et de post-transition, lanthanides et actinides).

Bien que la chimie combinatoire ouvre de nouvelles perspectives attrayantes au travers de la technique du criblage moléculaire, la voie classique repose sur la synthèse ciblée et la caractérisation à l'état solide et en solution de ligands modèles et de leurs complexes dans un processus itératif de type « essais-erreurs ». Ainsi, les données structurales, thermodynamiques (constantes de protonation et de stabilité des complexes) et cinétiques (mécanisme et vitesse de formation, de dissociation et de transmétallation) collectées pour ces systèmes non greffés permettent de dégager les paramètres structuraux importants qui affectent l'affinité et la sélectivité des ligands vis-à-vis de la cible, et contribuent ainsi à établir des relations « structure-activité ». A l'issue de ce processus de sélection, les séquestrants *ad hoc* sont immobilisés sur le support solide par greffage à la surface d'un gel de silice et les performances extractives des matériaux obtenus sont évaluées dans des conditions réelles d'exploitation à l'aide d'unités pilotes.

Synthèse des gels de silice modifiés

La diversité des outils de synthèse disponibles à ce jour [18] permet de proposer de nombreuses voies d'accès à des gels de silice modifiés. Deux approches peuvent être envisagées pour l'élaboration des matériaux extractants. La plus directe consiste à greffer dans un premier temps le macrocycle de base sur le gel de silice avant de le fonctionnaliser par les bras chélatants. La deuxième voie procède par la synthèse préalable du ligand comportant les groupes coordinants qui est ensuite immobilisé sur le support solide.

Dans la *figure 7* représentant les deux voies de greffage, le cyclame ($k = 14$) symbolise le macrocycle greffé, mais d'autres polyamines cycliques du type $[k]\text{aneN}_4$ ($k = 12$ ou 13), voire des macrocycles de plus grandes dimensions (hexa ou octaazacycloalcanes), ont été utilisés. Nos premiers travaux ont consisté à modifier dans un premier temps le gel de silice par un bras espaceur qui réagit ensuite avec le macrocycle (voie 1) [20]. Le bras espaceur peut être modulé en longueur et rigidité et comporter éventuellement un groupe coordinant. La teneur en macrocycle greffé, déterminée d'après l'analyse centésimale de l'azote, est de l'ordre de 0,4 mmol/g. La N-fonctionnalisation du macrocycle, réalisée dans la dernière étape, est incomplète et seulement une à deux fonctions amine secondaire sur les trois disponibles sont fonctionnalisées (suivant la nature du groupement R). Le ligand greffé sur la silice est donc très éloigné des modèles tétrafonctionnalisés étudiés en solution.

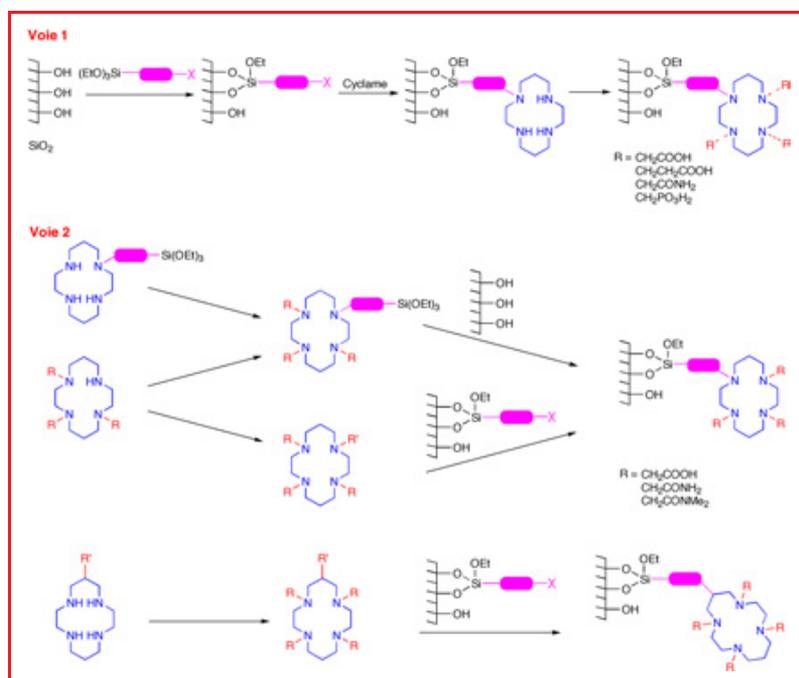


Figure 7 - Modes de greffage de tétraazamacrocyces sur gels de silice.

Nous privilégions donc actuellement une deuxième approche (voie 2) qui procède par le greffage de ligands bifonctionnels [21-22]. De nombreuses variantes sont envisageables. Le macrocycle peut être fonctionnalisé par un groupe à terminaison trialkoxysilane, ce dernier permettant la condensation du ligand bifonctionnel sur la silice dans la dernière étape. Ces précurseurs silylés peuvent par ailleurs être hydrolysés et co-condensés avec du tétraéthoxysilane, selon le procédé sol-gel décrit précédemment, pour conduire à des co-gels hybrides. Cependant, la présence d'un groupe silylé hydrolysable rendant délicats l'isolement et la purification des composés, il est souvent préférable d'introduire ce groupement le plus tard possible dans le schéma de synthèse, ou bien de lui préférer un autre groupement R' susceptible de réagir avec un gel de silice préalablement modifié. Des ligands porteurs du groupe espaceur sur un atome de carbone du squelette macrocyclique sont *a priori* les meilleurs candidats

car les quatre atomes d'azote sont disponibles et peuvent être fonctionnalisés par des groupes chélatants. Nous avons préparé de nombreux matériaux selon l'une ou l'autre de ces variantes de la voie 2, en mettant en œuvre diverses réactions : hydrosilylation catalytique, ouverture d'époxydes, formation de fonctions amide, carbamate, urée... Le choix de la méthode dépend de la nature du ligand qui doit être greffé et de l'application visée. Si la voie 2 nécessite la préparation préalable du ligand chélatant bifonctionnel, elle permet en revanche un contrôle total de l'espèce immobilisée et donc une meilleure efficacité et une sélectivité accrue du matériau séquestrant.

La caractérisation des gels de silice met en œuvre diverses techniques :

- la texture du matériau (surface spécifique, porosité) est déterminée d'après les isothermes d'adsorption du diazote à 77 K (BET) ;
- les spectroscopies infrarouge (DRIFT) et RMN ^{13}C CP/MAS permettent de caractériser l'espèce organique d'un point de vue qualitatif ;
- la teneur en macrocycle est déterminée par analyse centésimale de l'élément azote ;
- la perte de masse correspondant à la composante organique peut être mesurée par ATG ;
- l'accessibilité du macrocycle est évaluée en utilisant le cuivre comme « sonde », cet élément présentant une forte affinité pour les tétraamines cycliques. Nous avons mis au point deux méthodes pour déterminer la teneur en cuivre : par spectroscopie de fluorescence X et par spectroscopie de RPE [20]. Cette dernière méthode, plus originale, présente l'avantage de distinguer la quantité de cuivre complexé par le macrocycle de la fraction éventuellement adsorbée sur la silice.

Décontamination ultime d'effluents radioactifs

Une collaboration étroite entre le LIMSAG et le Centre de Valduc (Côte d'Or) du Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) a permis de développer jusqu'au stade du pilote industriel (*figure 8*) des matériaux séquestrants de métaux radioactifs (uranium, plutonium, américium) émetteurs de particules α contenus à l'état de traces dans les effluents

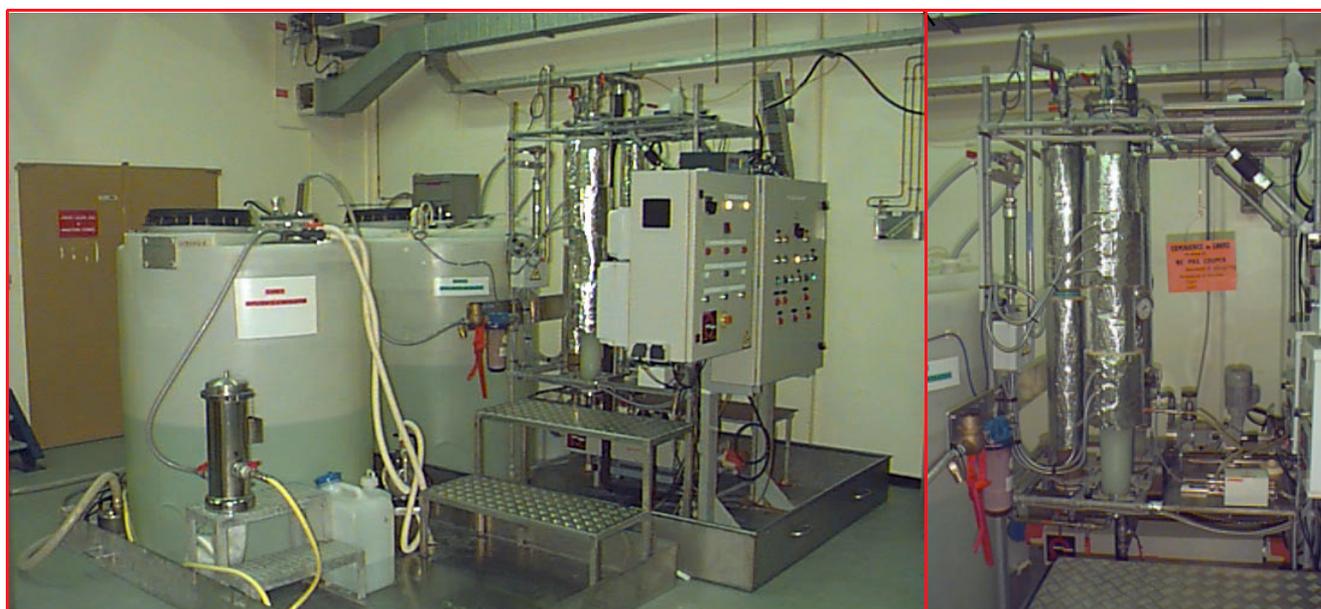


Figure 8 - Vues photographiques du pilote de décontamination des effluents aqueux fonctionnant au centre CEA de Valduc.

aqueux produits par le site [22-23]. Compte tenu de sa situation géographique, les rejets atmosphériques par évaporation constituent le seul exutoire des eaux de procédés. Soumis à une réglementation particulière, l'activité résiduelle totale de l'eau évaporée ne peut excéder le seuil de 5 Bq/m^3 (1 Bq/m^3 équivaut à $39,4 \cdot 10^{-9} \text{ g/m}^3$ d'uranium naturel, $0,435 \cdot 10^{-12} \text{ g/m}^3$ de plutonium 239 ou $8 \cdot 10^{-15} \text{ g/m}^3$ d'américium 241). Au stade ultime de la chaîne de décontamination des eaux usées, les techniques de microfiltration utilisées ne parviennent pas systématiquement à produire un fluide suffisamment épuré pour envisager le rejet direct dans l'environnement. Dans la mesure où les résines échangeuses d'ions commerciales se sont révélées elles aussi inefficaces pour retenir les radioéléments dissous, le CEA était à la recherche d'une solution alternative.

L'élaboration d'un gel de silice hybride, modifié en surface par des dérivés *N*-carboxyliques du cyclame, a permis de relever avec succès le défi posé par la décontamination ultime d'effluents aqueux. Les récepteurs macrocycliques de taille plus petite, dérivés du cyclène et fonctionnalisés par quatre bras acétate, étaient connus pour former des complexes extrêmement stables et inertes en milieu très acide avec les lanthanides, certains complexes de gadolinium étant employés en imagerie médicale par résonance magnétique nucléaire (IRM) en tant qu'agents de contraste. Une part importante des travaux a consisté à modifier les caractéristiques structurales de ces ligands en jouant sur la taille du cycle et la longueur des bras, afin d'adapter les propriétés complexantes du macrocycle aux impératifs du procédé d'extraction en colonne.

Après validation du concept à l'échelle du laboratoire, d'abord avec des solutions inactives contenant des éléments « fantômes » des radionucléides (cérium et europium), puis avec des effluents actifs réels, le matériau a été produit à l'échelle de plusieurs dizaines de kilogrammes par un façonnier et mis en œuvre dans une colonne d'extraction solide/liquide pilote capable de traiter en continu $1 \text{ m}^3/\text{j}$ d'effluent. Ce procédé est entré dans une phase de transfert de technologie avec la construction d'une unité de traitement mobile.

Réduction de la teneur en plomb dans l'eau potable

L'utilisation de plomb dans les réseaux de distribution d'eau potable (branchements et surtout conduites) a été très fréquente. La pose de nouvelles conduites en plomb a été formellement interdite en France en 1995 (décret n° 95-363 du 5 avril 1995), mais les propriétés construites avant 1949 sont dans leur grande majorité concernées. Ainsi, 38 % des branchements d'eau potable seraient en plomb, cette proportion atteignant 70 % en région parisienne. Environ 10 millions de logements sur un total de 26,3 millions d'habitations, soit une moyenne nationale de 38 %, possèdent encore un réseau de distribution intérieure en plomb. A Paris, cette proportion atteint 70 % des immeubles. Or, la stagnation même de courte durée (< 1 h) de l'eau potable dans ces tuyaux entraîne une contamination par corrosion qui peut atteindre plusieurs centaines de microgrammes par litre (ppb) et dépasser ainsi plusieurs fois la limite légale qui était fixée jusqu'au 25 décembre 2003 à $50 \mu\text{g/L}$. La solubilité du plomb dépend de nombreux facteurs dont les principaux sont l'acidité, la dureté, la teneur en phosphate, la température, les caractéristiques du tuyau et le temps de séjour. Au début des années 80, plus de 200 cas d'hospitalisation pour

intoxication saturnine d'origine hydrique ont été dénombrés en France. L'accumulation de plomb dans l'organisme lui confère une toxicité sournoise. Les séquelles neurologiques irréversibles consécutives à une encéphalopathie saturnine sont bien connues lorsque l'exposition a lieu durant la période critique du développement cérébral.

L'augmentation des risques et l'évolution des connaissances épidémiologiques et toxicologiques ont conduit en 1994 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à recommander que le seuil maximal autorisé de plomb dans les eaux alimentaires soit progressivement abaissé à $10 \mu\text{g/L}$. Ce taux, qui tient compte des autres sources d'ingestion, a été fixé afin d'éviter les risques d'intoxication chez le nourrisson, la dose journalière tolérable devant être inférieure à $3,5 \mu\text{g/kg}$ de masse corporelle [24]. La publication du mémorandum de l'OMS a suscité une révision de la réglementation à l'échelle de la Communauté européenne. La directive 98/83/CE du 3 novembre 1998 a été transposée en droit français par le décret n° 2001-1220 du 20 décembre 2001 qui prévoit la réduction de la teneur maximale autorisée en plomb dans l'eau potable de 50 à $25 \mu\text{g/L}$ à compter du 25 décembre 2003, puis à $10 \mu\text{g/L}$ à partir du 25 décembre 2013 [25].

Afin de valoriser l'expérience acquise dans le domaine du traitement des effluents, nous avons initié un programme de recherche soutenu par le Ministère de l'Équipement, des Transports et du Logement et le Ministère délégué à la Recherche et aux Nouvelles Technologies dans le cadre de la consultation « Réduire la teneur en plomb dans l'eau potable ». La finalité du projet visait à développer une cartouche épuratoire à usage domestique fixée en amont ou en aval d'un robinet. La sélectivité plomb/calcium est un aspect particulièrement critique compte tenu du différentiel de concentration de ces deux éléments dans l'eau potable (facteur mille ou plus). Des considérations thermodynamiques et cinétiques ont conduit à présélectionner des polyamides dérivés du cyclame en tant qu'agents extractants et le gel de silice comme support actif puisque les groupes silanol déprotonés contribuent eux aussi à la rétention des métaux [26-27]. La détermination des constantes de protonation et de stabilité des complexes formés avec les différents cations susceptibles d'être présents dans les eaux municipales (alcalins, alcalino-terreux, métaux de transition) constitue une étape incontournable lors du choix final du ligand. Cependant, il est indispensable de tenir compte de l'ensemble des équilibres qui font intervenir les composants principaux présents dans l'eau afin d'évaluer l'efficacité du séquestrant. Dans un milieu qui contient une diversité de cations minéraux et d'anions (Cl^- , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} ...) susceptibles d'interférer, la simulation numérique des diagrammes de spéciation du plomb en fonction du pH et de la concentration en ions carbonate (alcalinité) permet de jauger et de comparer directement le pouvoir séquestrant de différents ligands. Une carte de concentration en plomb soluble non complexé par le séquestrant modèle 1,4,8,11-tétrakis(carbamoylméthyl)-1,4,8,11-tétraazacyclotétradécane, calculée pour une composition type d'eau potable dure distribuée à Dijon (figure 9), illustre la capacité du macrocycle à réduire la contamination résiduelle sous le seuil des $10 \mu\text{g/L}$ à l'équilibre [27]. La validation thermodynamique a été complétée par une étude cinétique qui a nécessité la mise en œuvre d'une technique de mélange rapide, la spectrophotométrie à écoulement bloqué. Aux valeurs de pH de l'eau potable, la formation du complexe de plomb requiert tout au plus quelques millisecondes, tandis que sa dissociation totale en

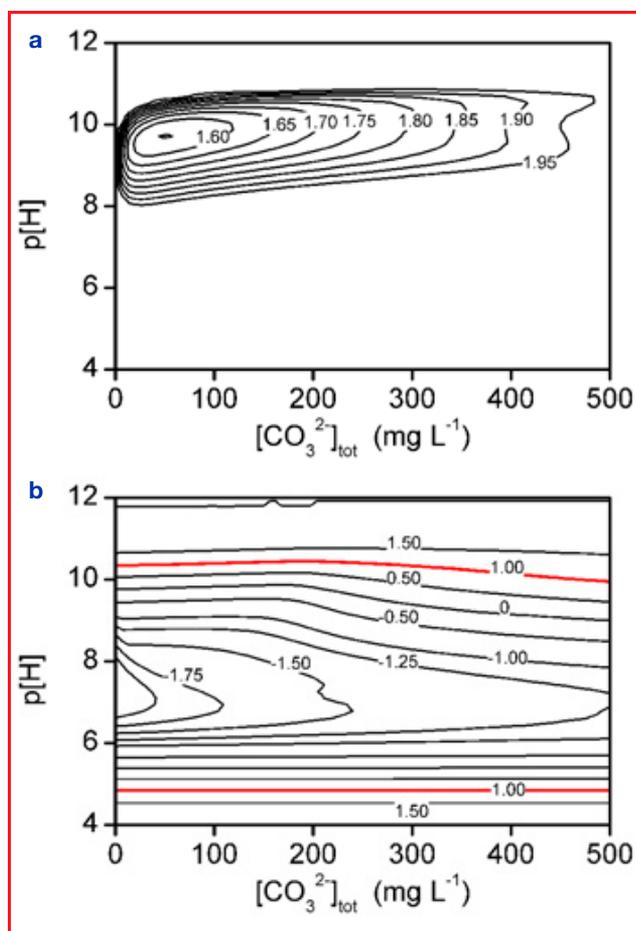


Figure 9 - Représentation cartographique de la concentration résiduelle en plomb soluble dans une eau de composition chimique typique contenant notamment $100 \mu g/L$ ($4,8 \cdot 10^{-7} M$) de plomb et $125 mg/L$ ($3,1 \cdot 10^{-3} M$) de calcium total en absence (a) ou en présence (b) du séquestrant macrocyclique ($10^{-3} M$).

$p[H] = \log[H_3O^+]$. Les concentrations résiduelles en plomb soluble sont exprimées en $\mu g/L$ (échelle logarithmique décimale) et la ligne d'équiconcentration correspondant à la contamination maximale autorisée de $10 \mu g/L$ est tracée en rouge. En absence du séquestrant macrocyclique, la diminution du taux de contamination entre $p[H]$ 8 et 10 s'explique par la formation d'un précipité d'hydrocérusite. En sa présence, les teneurs résiduelles inférieures à $10 \mu g/L$ sont entièrement imputables à la complexation du plomb par le ligand [27].

milieu acide ($pH < 3$) a lieu tout aussi rapidement, ce qui permet d'envisager une régénération aisée de l'extractant.

La caractérisation structurale, thermodynamique et cinétique conduisant à valider le choix *a priori* du récepteur moléculaire, la mise au point des diverses méthodes de greffage avantageuses en termes de coût et de transfert de l'échelle de production du laboratoire au semi-pilote s'est concrétisée par l'obtention de plusieurs lots de gels de silice modifiés présentant une diversité structurale (nature et longueur de bras d'ancrage, restitution ou non d'un site de coordination dans le bras, fixation du macrocycle *via* un atome d'azote ou de carbone...) [27]. La qualification de ces matériaux a notamment inclus des tests de purification d'eau potable contaminée par stagnation dans un tuyau en plomb qui simulent des conditions réelles d'utilisation. Pour ce faire, un banc d'essais comprenant un tuyau en plomb de 25 m ($\varnothing_{interne} = 15$ mm) et une cartouche filtrante commerciale, garnie par 110 mL de matériau et vissée à l'extrémité du col de cygne d'un robinet, a été conçu. L'analyse par spectrométrie d'émission atomique par plasma à couplage inductif (ICP-AES) des échantillons d'eau prélevés selon un proto-

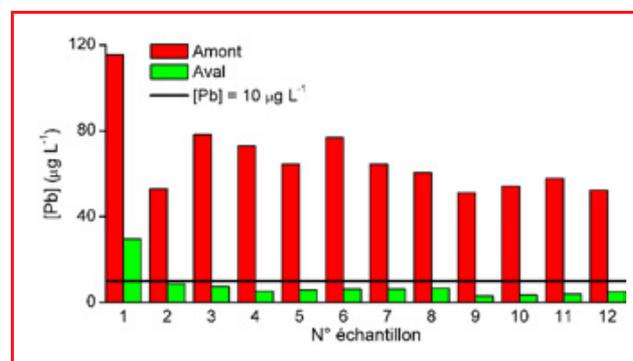


Figure 10 - Teneurs en plomb d'une eau de premier jet ayant stagné 30 min, collectée en amont (■) et en aval (■) d'une cartouche filtrante garnie par un gel de silice modifié.

La valeur guide des $10 \mu g/L$ est indiquée par une ligne horizontale.

cole officiel après 30 min de stagnation en amont (250 mL), puis en aval (2 000 mL) du dispositif (figure 10), révèle sans conteste le potentiel des dérivés cyclamiques immobilisés sur gel de silice à piéger le plomb et à fournir avec un débit de l'ordre de 2 L/min une eau de premier jet répondant à la future norme sanitaire.

Conclusion

La mise en œuvre de matériaux hybrides organiques-inorganiques nouveaux dans des procédés de séparation repose sur une approche pluridisciplinaire qui s'exprime au travers d'une fédération de moyens et de compétences en synthèse organique et inorganique, en chimie structurale, en physico-chimie, voire en génie des procédés. Bien que les champs d'application de ces nanomatériaux soient vastes et s'étendent bien au-delà des exemples concrets abordés dans ce mémoire, les percées technologiques les plus spectaculaires peuvent être attendues à moyen terme à l'interface de la chimie et de ses disciplines connexes que sont la biologie, la physique ou l'électronique.

Remerciements

Les travaux décrits dans cette revue ont été réalisés grâce au concours financier du CNRS, du Ministère délégué à la Recherche et aux Nouvelles Technologies (contrat n° 99V0367 intitulé « Réduire la teneur en plomb dans l'eau potable ») et du Conseil régional de Bourgogne. Nos deux partenaires industriels, la société Air Liquide (Henry Ledon) et le Centre CEA de Valduc, Côte d'Or (Hervé Chollet), sont étroitement associés à ces recherches et nous ont permis de valider certains procédés en réalisant des prototypes. La synthèse des matériaux hybrides organiques-inorganiques capables de fixer sélectivement le dioxygène a été réalisée dans le cadre d'un contrat associant le groupe du professeur R.J.P. Corriu (Université de Montpellier 2) et notre laboratoire. Enfin, la structure des complexes de cuivre et du dérivé oxygéné correspondant incorporés dans les xérogels a été déterminée par José Goulon (ESRF Grenoble).

Références

- [1] Corriu R.J.P., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, p. 1109.
- [2] Boury B., Corriu R.J.P., *Chem. Commun.*, **2002**, p. 795.
- [3] a) Makote R.D., Dai S., *Anal. Chim. Acta*, **2001**, 435, p. 169 ; b) Im H.J., Barnes C.E., Dai S., Xue Z., *Microporous Mesoporous Mater.*, **2004**, 70, p. 57.
- [4] a) Dubois G., Tripiet R., Brandès S., Denat F., Guillard R., *J. Mater.*

- Chem.*, **2002**, *12*, p. 2255 ; b) Corriu R.J.P., Lancelle-Beltran E., Mehdi A., Reyé C., Brandès S., Guillard R., *J. Mater. Chem.*, **2002**, *12*, p. 1355.
- [5] Graham A.L., Carlson C.A., Edmiston P.L., *Anal. Chem.*, **2002**, *74*, p. 458.
- [6] a) Ye Z., Tan M., Wang G., Yuan J., *Anal. Chem.*, **2004**, *76*, p. 513 ; b) Walcarius A., Delacote C., Sayen S., *Electrochim. Acta*, **2004**, *49*, p. 3775.
- [7] a) Lu Z.L., Lindner E., Mayer H.A., *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, p. 3543 ; b) Wight A.P., Davis M.E., *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, p. 3589.
- [8] Sanchez C., Lebeau B., Chaput F., Boilot J.-P., *Adv. Mater.*, **2003**, *15*, p. 1969.
- [9] Guizard C., Bac A., Barboiu M., Hovnanian N., *Sep. Purif. Technol.*, **2001**, *25*, p. 167.
- [10] Jérôme F., Dubois G., Brandès S., Canard G., Barbe J.M., Guillard R., Roux-Fouillet B., Ledon H., Demande PCT WO 03 011865, **2003**.
- [11] Corriu R.J.P., Lancelle-Beltran E., Mehdi A., Reyé C., Brandès S., Guillard R., *Chem. Mater.*, **2003**, *15*, p. 3152.
- [12] a) Corriu R.J.P., Reyé C., Mehdi A., Dubois G., Chuit C., Denat F., Roux-Fouillet B., Guillard R., Lagrange G., Brandès S., Demande PCT WO 99 37656, **1999** ; b) Dubois G., Reyé C., Corriu R.J.P., Brandès S., Denat F., Guillard R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 1087.
- [13] Boury B., Corriu R.J.P., *Chem. Rec.*, **2003**, *3*, p. 120.
- [14] Corriu R.J.P., Reyé C., Thieuleux C.R., Mehdi A., Ledon H., Guillard R., Brandès S., Demande PCT WO 02 076991, **2002**.
- [15] Meyer M., Dahaoui-Gindrey V., Lecomte C., Guillard R., *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, *178-180*, p. 1313.
- [16] Ledon H., Guillard R., Denat F., Boschetti F., Chaux F., Demande PCT WO 05 000823, **2005**.
- [17] Guillard R., Meunier I., Jean C., Boisselier-Cocolios B., Brevet EP 0427595, **1991**.
- [18] Denat F., Brandès S., Guillard R., *Synlett*, **2000**, p. 561.
- [19] a) Boschetti F., Denat F., Espinosa E., Guillard R., *Chem. Commun.*, **2002**, p. 312 ; b) Boschetti F., Denat F., Guillard R., Ledon H., Chollet H., Babouhot J.L., Demande PCT WO 03 029228, **2003**.
- [20] Gros C., Rabiet F., Denat F., Brandès S., Chollet H., Guillard R., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1996**, p. 1209.
- [21] Mehdi A., Denat F., Barbette F., Guillard R., Lagrange G., Demande PCT WO 99 37399, **1999**.
- [22] Barbette F., Rascalou F., Chollet H., Babouhot J.L., Denat F., Guillard R., *Anal. Chim. Acta*, **2004**, *502*, p. 179.
- [23] a) Guillard R., Chollet H., Guiberteau P., Cocolios P., Demande PCT WO 96 29363, **1996** ; b) Chollet H., Babouhot J.L., Barbette F., Guillard R., Demande PCT WO 01 15806, **2001**.
- [24] *Guidelines for drinking water quality*, 2^d ed., vol. 1, *Recommandations*, World Health Organization, Genève, **1994**.

- [25] Guillemot M.L., Saout C., Tardivel R., Arnaud C., Robin A., *J. Eur. Hydrol.*, **2002**, *33*, p. 11.
- [26] Guillard R., Roux-Fouillet B., Lagrange G., Meyer M., Bucaille A.T., Demande PCT WO 01 46202, **2001**.
- [27] Cuenot F., Meyer M., Bucaille A., Guillard R., *J. Mol. Liq.*, **2005**, *118*, p. 89.



S. Brandès



M. Meyer



F. Denat



R. Guillard

Stéphane Brandès¹ est ingénieur de recherche CNRS, **Franck Denat²** est professeur, **Michel Meyer³** est chargé de recherche CNRS au LIMSAG (Université de Bourgogne)*, laboratoire dirigé par le professeur **Roger Guillard⁴** (auteur correspondant).

* Laboratoire d'ingénierie moléculaire pour la séparation et les applications des gaz (LIMSAG, UMR 5633 du CNRS),

Université de Bourgogne, Faculté des Sciences, 6 bd Gabriel, 21100 Dijon.

- 1** Tél. : 03 80 39 61 12. Fax : 03 80 39 68 39.
Courriel : Stephane.Brandes@u-bourgogne.fr
- 2** Tél. : 03 80 39 61 15. Fax : 03 80 39 68 39.
Courriel : Franck.Denat@u-bourgogne.fr
- 3** Tél. : 03 80 39 37 16. Fax : 03 80 39 68 39.
Courriel : Michel.Meyer@u-bourgogne.fr
- 4** Tél. : 03 80 39 61 11. Fax : 03 80 39 61 17.
Courriel : Roger.Guillard@u-bourgogne.fr



Les Laboratoires Pierre Fabre de la santé à la beauté

En créant Cyclo 3, le premier veinotonique d'origine végétale en 1961, Pierre FABRE a donné à son Laboratoire une orientation nette en phytothérapie qui a marqué, depuis, toute l'histoire du groupe qui porte son nom. L'éthique et la rigueur, issues de sa formation de pharmacien, ont servi de base aux trois branches qui constituent aujourd'hui le groupe : Pierre Fabre Médicament, dont Pierre Fabre Santé, Pierre Fabre Dermo-Cosmétique et Dolisos.

Au cœur de l'entreprise situé à Castres, dans le Tarn, ces différentes sociétés se sont majoritairement développées dans le Sud-Ouest de la France autour de valeurs fortes que sont : l'attachement aux racines régionales, l'implication en santé publique, l'engagement en recherche et la mise en œuvre d'une phytothérapie.

Le développement du groupe a été marqué, ces dernières années, par une forte internationalisation menée avec la volonté d'être toujours un partenaire proche et attentif de toutes les professions de santé.

Les produits Pierre Fabre sont aujourd'hui présents dans tous les secteurs de l'officine qu'il s'agisse du médicament de prescription, de la dermo-cosmétique, de la santé familiale ou de l'homéopathie.

Pierre Fabre en chiffres

1,43 milliard d'e de CA en 2003, en hausse de 7 % par rapport à 2002

MÉDICAMENT : 705 millions d'e

DERMO-COSMÉTIQUE : 607 millions d'e

HOMÉOPATHIE - PHYTOTHÉRAPIE : 110 millions d'e

44 % du chiffre d'affaires réalisé à l'international

20 % du chiffre d'affaires médical consacré à la recherche et au développement

9 000 collaborateurs, dont 1 100 chercheurs de 15 nationalités différentes

Une présence dans plus de 130 pays par le biais de filiales ou de partenariats



Pierre Fabre

Contact : Geneviève Biles - Tél. 05 63 62 38 50 - <http://www.pierre-fabre.com>