

Et si tout était aussi simple qu'un « click »

La cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne terminal catalysée par le cuivre(I)

Romain Lucas, Rachida Zerrouki et Pierre Krausz

Résumé Depuis 2002, la « click chemistry » a conquis le monde de la synthèse. Ce concept original, s'appliquant à des réactions rapides, efficaces, sélectives et polyvalentes, a permis de nouvelles opportunités, en particulier dans la création de nouveaux agents thérapeutiques. La cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne terminal et un azoture, catalysée par le cuivre(I), est la réaction la plus populaire de la « click chemistry ». Ses principales applications, liées à la fonction 1,2,3-triazole générée, concernent la bioconjugaison, les sciences de la matière et des polymères, et la découverte de nouveaux médicaments.

Mots-clés « Click chemistry », cycloaddition 1,3-dipolaire, triazole, alcyne, azoture, cuivre, catalyse.

Abstract **And if everything was as easy as a “click”. Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition between terminal alkynes and azides**

Since 2002, “click chemistry” has conquered synthesis world. This chemical philosophy, concerning rapid, efficient, selective and versatile reactions, has given new opportunities, particularly in creating new medicinal compounds. The Cu(I)-catalyzed variant of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition between terminal alkynes and azides is the most famous “click reaction”. Its main applications, depending on 1,2,3-triazoles generated, concern notably bioconjugation, polymer and materials sciences, and drug discovery.

Keywords “Click chemistry”, 1,3-dipolar cycloaddition, triazole, alkyne, azide, copper, catalysis.

La genèse de la « click chemistry »

Lors de la synthèse d'un édifice, d'une « charpente » moléculaire, l'une des étapes clés en chimie organique est la création de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Les électrons vont ainsi cimenter les briques d'atomes pour former le squelette de chaque composé organique. Si l'on examine le fonctionnement de la nature, une nette préférence apparaît, d'un point de vue énergétique, pour la formation de liaisons C-X-C, où X est un hétéroatome ou un groupe d'hétéroatomes (figure 1).

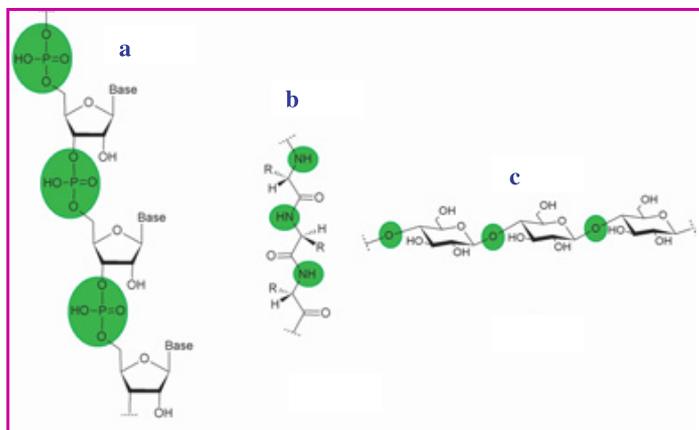


Figure 1 - Quelques polymères du vivant possédant un lien hétéroatomique entre chaque unité : (a) ARN, (b) polypeptides, (c) cellulose.

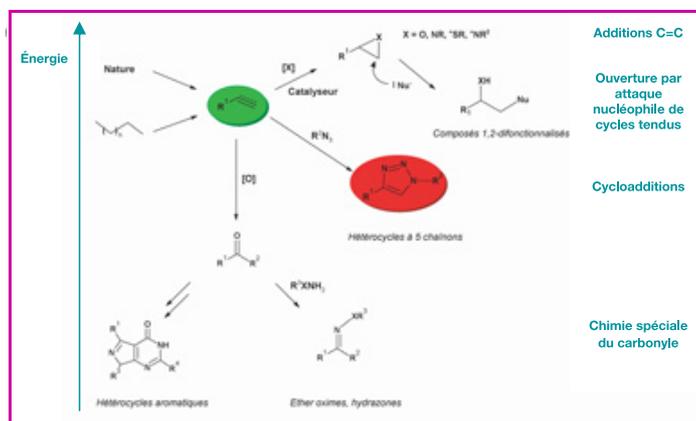
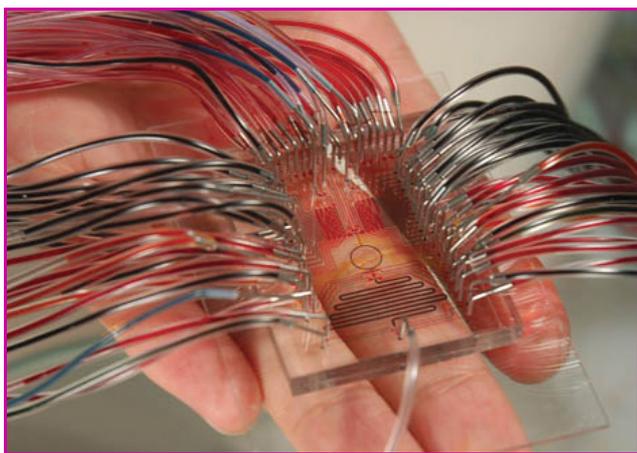


Figure 2 - Réactions types de « click chemistry ».

C'est en partie de cette observation que naquit, grâce à H.C. Kolb, M.G. Finn et K.B. Sharpless, le concept original de « click chemistry » en 2001 [1]. L'idée maîtresse est de générer rapidement et aisément (« click ») des molécules à partir de petites unités organiques, et ce avec un lien de type hétéroatomique, sorte de béton armé (figure 2).

Par ailleurs, une étude par simulation informatique établie par Guida *et al.* [2] nous indique que seule une infime partie de l'univers des molécules qui pourraient présenter une activité thérapeutique a été découverte. Ainsi, pour des composés de masse molaire inférieure à $500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, contenant moins de trente atomes (parmi C, N, O, P, S, F, Cl et Br) et pouvant être stables en présence d'eau et



Le plus petit laboratoire du monde : plus de 1 000 réactions « click » dans une main ! (Wang Y. *et al.*, *Lab Chip*, 2009, 9, p. 2281).

d'oxygène, 10^{63} molécules potentiellement intéressantes pourraient être synthétisées. À ce jour, seulement entre 10^6 et 10^7 composés répondant à ces critères ont été découverts ! Une méthode de synthèse efficace (temps + rendement) s'avère donc indispensable pour combler cette lacune. Le principe selon lequel la recherche de nouveaux principes actifs doit se restreindre aux molécules faciles à synthétiser prend tout son sens, et la « click chemistry » se révélerait être un excellent candidat !

Avec plus de 1 300 publications parues à ce jour, les applications de la « click chemistry » recouvrent de vastes domaines [3] et concernent la chimie thérapeutique, les sciences de la matière, la biochimie, la chimie macrocyclique...

Toutes les réactions de chimie organique ne pourront malheureusement pas faire partie de ce « click-club » très fermé. En effet, la construction de composés nécessite, et le terme « click » n'est pas anodin, une certaine efficacité et rapidité [1, 4]. La dite réaction doit ainsi vérifier plusieurs critères généraux :

- être de large portée et donner de bons rendements,
- respecter le principe d'économie d'atome,
- générer des sous-produits inoffensifs pouvant être éliminés par des méthodes non chromatographiques,
- être stéréospécifique.

D'autres critères concernant les conditions opératoires doivent aussi être pris en compte :

- conditions simples de réalisation (inertie vis-à-vis de l'oxygène et l'eau),
- usage de matériels et réactifs facilement disponibles,
- absence de solvant ou sinon utilisation de solvants verts si possible,
- isolation simple du produit par cristallisation ou distillation.

Outre ces critères, il ne faut pas oublier l'objectif premier : créer une liaison entre un atome de carbone et un hétéroatome. Un grand panachage de réactions va ainsi permettre d'atteindre ce but (*figure 2*) :

- les additions sur les liaisons multiples carbone-carbone (époxydation, dihydroxylation, addition de Michael...);
- les réactions faisant intervenir la fonction carbonyle (type non aldol) telles que la formation d'urées, thiourées, hétérocycles aromatiques...;
- les substitutions nucléophiles, et en particulier celles mettant en jeu une ouverture d'hétérocycles électrophiles tendus (époxydes, aziridines, ions épisulfoniums...);

- enfin, les cycloadditions d'espèces insaturées (Diels-Alder), et surtout les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires.

On peut noter qu'à l'instar de Monsieur Jourdain qui faisait de la prose sans le savoir, beaucoup de chimistes réalisaient de la chimie « click » avant la création du concept lui-même. Son importance s'est notamment exprimée à la faveur de la découverte d'une nouvelle réaction qui correspondait remarquablement aux critères énoncés précédemment. Ainsi, parmi tous les exemples précités, la réaction de « click chemistry » qui a connu un essor considérable ces dernières années est la cycloaddition 1,3-dipolaire, et plus précisément la cycloaddition [3+2] entre un alcyne terminal et un azoture.

Les cycloadditions 1,3-dipolaires : cas particulier des azotures et alcynes

Parmi les cycloadditions 1,3-dipolaires, nous nous attarderons sur la « crème de la crème », à savoir la cycloaddition de Huisgen entre un azoture et un alcyne (*figure 3*) [5].

Cette réaction, qui connaît actuellement un essor considérable, a cependant rebuté la chimie thérapeutique à la fin du XX^e siècle, en partie en raison de l'existence d'une certaine « azidophobie ». Cependant, les composés azidés (en particulier aliphatiques) sont remarquablement stables, notamment vis-à-vis de la dimérisation et de l'hydrolyse. Le composé dipolaire présente en effet une inertie certaine envers des produits chimiques réactifs tels que le dioxygène, l'eau, et le système complexe de molécules hautement fonctionnalisées que constitue une cellule vivante, hormis les thiols [6]. La cycloaddition thermique [3+2] entre un azoture et un alcyne conduit à un mélange de deux produits : les 1,4- et 1,5-régioisomères. La fonction chimique formée entre les deux groupes substituants R^1 et R^2 est nommée 1,2,3-triazole (nous verrons par la suite les avantages liés à un tel espaceur). L'absence de régiosélectivité couplée à des temps de réaction longs, nécessitant des températures élevées, limite l'intérêt de la cycloaddition. Une régiosélectivité apparaît parfois, mais seulement dans le cas de composés alcynes terminaux hautement déficients en électrons.

Azotures et alcynes vrais : quand le cuivre(I) met son grain de sel...

En 2002, deux laboratoires indépendants ont découvert l'effet du cuivre au nombre d'oxydation I sur la réaction de cycloaddition précédemment décrite (*figure 3*) [7]. La formation exclusive du 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué se fait alors à température ambiante et jusqu'à dix millions de fois plus vite. La réaction est nommée CuAAC (« Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition »), soit la cycloaddition entre un azoture et un alcyne catalysée par le cuivre(I). L'un des premiers exemples de chimie « click », mettant en jeu la

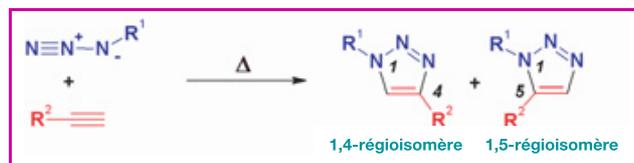


Figure 3 - Cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne vrai.

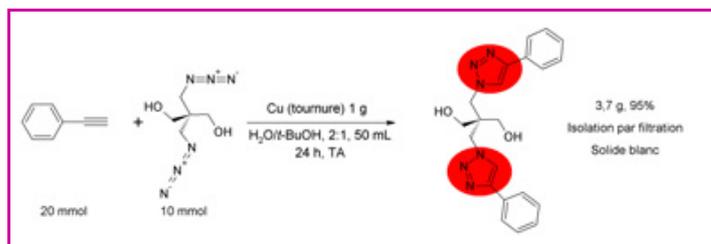


Figure 4 - Exemple de réaction « click chemistry » [4, 7b].

tournée de cuivre, montre la simplicité et l'efficacité du processus (figure 4). En effet, après 24 heures de réaction, il suffit de retirer les fils de cuivre puis de filtrer, le produit organique ayant précipité dans le milieu réactionnel. Différents sels de cuivre peuvent aussi être utilisés pour catalyser la réaction de Huisgen, associés à des solvants organiques ou non (tableau I). L'ascorbate de sodium ou le cuivre métallique peuvent être utilisés pour réduire le cuivre(II) en cuivre(I), espèce catalytiquement active. De plus, la tolérance en température, sur un large domaine de pH et dans une grande variété de solvants, ne rend la réaction que plus attrayante.

Tableau I - Exemples de systèmes catalytiques pour la « CuAAC ».

Nombre d'oxydation du cuivre	Sels ou métaux	Agent réducteur	Base/sel	Solvant
0	Tournée Nanoparticules Nanoclusters	-	Chlorure de triéthylammonium	^t BuOH/H ₂ O EtOH/H ₂ O
I	CuI Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ CuBr(PPh ₃) ₄ CuI(P(OEt) ₃)	-	Triéthylamine Diisopropyléthylamine 2,6-Lutidine	THF DMF Toluène Dichlorométhane Acétonitrile
II	CuSO ₄ Cu(OAc) ₂	Ascorbate de sodium Cuivre(0)	-	^t BuOH/H ₂ O EtOH/H ₂ O

Enfin, les temps de réaction ont pu être largement diminués (quelques minutes voire secondes) sans affecter les rendements grâce à l'utilisation de l'activation micro-ondes [8-9].

Le lien triazole

La fonction 1,2,3-triazole 1,4-disubstituée formée au cours de la cycloaddition est stable vis-à-vis de l'hydrolyse acide ou basique et subsiste dans des conditions oxydantes et réductrices. De plus, elle s'avère être relativement résistante aux dégradations métaboliques, tout en ne posant pas de problèmes particuliers de toxicité [10].

Il ne faut pas oublier que les composés comportant le groupe 1,4-disubstitué triazole ne sont pas nouveaux, et que plus de 7 000 molécules possédant cet hétérocycle disubstitué en positions 1 et 4 ont été répertoriées avant la découverte de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre(I). Parmi elles, on peut citer par exemple la tazobactame (figure 5), un inhibiteur de la β-lactamase qui est commercialisé associé à de nombreux antibiotiques (pipéracilline), mais aussi des analogues de nucléosides pyrimidiques utilisés en tant qu'agents antiviraux (la partie triazole mimant la base pyrimidique) ou comme agents alkylants en chimiothérapie du cancer (le brome jouant le rôle de bon groupe partant). Les domaines d'application des composés 1,4-disubstitués sur le

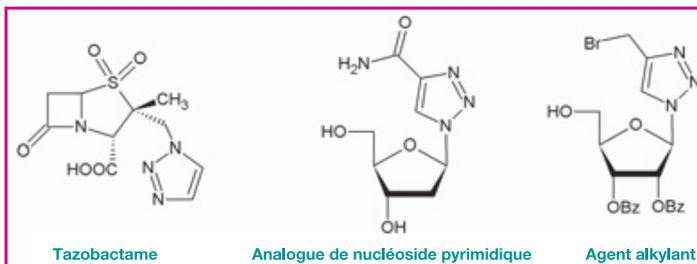


Figure 5 - Exemples de structures chimiques synthétisées avant l'utilisation de la « CuAAC » [11].

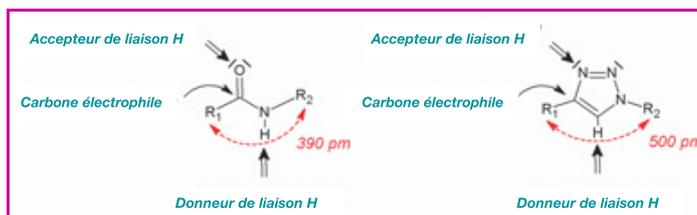


Figure 6 - Analogies entre la fonction Z-amide et le triazole 1,4-disubstitué [11].

triazole sont nombreux en chimie thérapeutique : biomimétisme pour les peptides, oligonucléotides, synthèse rapide d'homodimères, d'hétérodimères en tant que fragments de base de médicaments, chimie des lipides, des sucres, bioconjugaison, immobilisation de ligands, macrocycles [11]...

Une particularité de l'hétérocycle triazole réside notamment dans son aptitude à mimer la liaison peptidique. Comme il apparaît sur la figure 6, le triazole est une sorte d'amide étendu. Ainsi, outre la similarité de polarité (moment dipolaire de 3,7-4 debyes pour la N-méthylacétamide, et de 5 debyes pour le triazole), les sites

accepteurs et donneurs de liaisons H sont orientés identiquement. Cette similarité est de surcroît accentuée par la capacité de certains oligomères de triazole 1,4-disubstitués à mimer la structure de boucles β [12].

Dans un autre domaine, le lien triazole a été utilisé pour la synthèse de nouveaux tensioactifs nommés « star-like » (figure 7) [13]. On peut ainsi constater la possibilité d'effectuer un grand nombre de réactions sur un substrat multivalent, et ce tout en conservant de bons rendements. L'étape de greffage par « click chemistry » consiste à fixer des sucres, fonctionnalisés sur le carbone anomérique, sur la périphérie de la structure.

Un exemple surprenant d'efficacité de réaction sur un substrat multivalent est la synthèse de métallos-dendrimères possédant 81 bras fonctionnalisés par des ferrocènes et reliés par un total de 117 fonctions 1,2,3-triazoles, le tout centré sur un groupe phényle. Le dendrimère obtenu présente des propriétés de détection vis-à-vis des anions oxo et des métaux de transition [14].

Une autre application récente concerne l'utilisation du triazole pour mimer la liaison phosphodiester internucléosidique et ainsi renforcer le lien contre les attaques enzymatiques (figure 8) [9]. L'oligomère de thymidine présenté est synthétisé par activation micro-ondes à partir de deux précurseurs mononucléosidiques. Le temps de réaction total est de 18 min et montre ainsi l'efficacité de la « click chemistry » couplée à

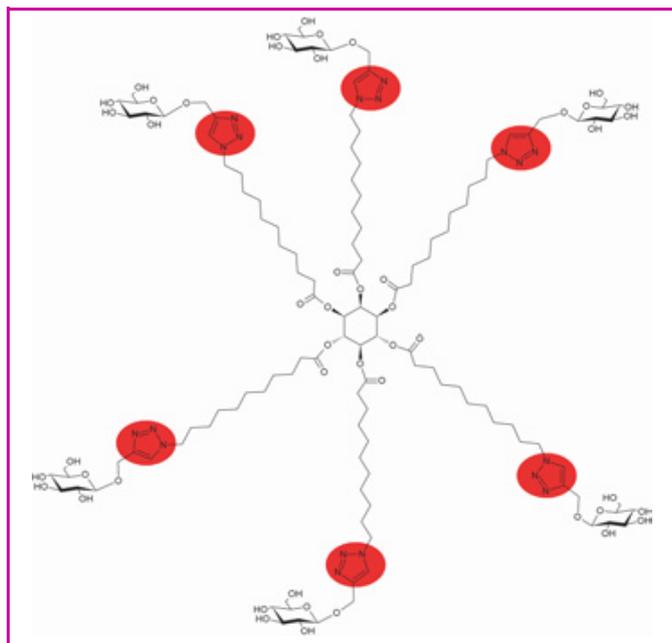


Figure 7 - Surfactant hexasubstitué « star-like » [13].

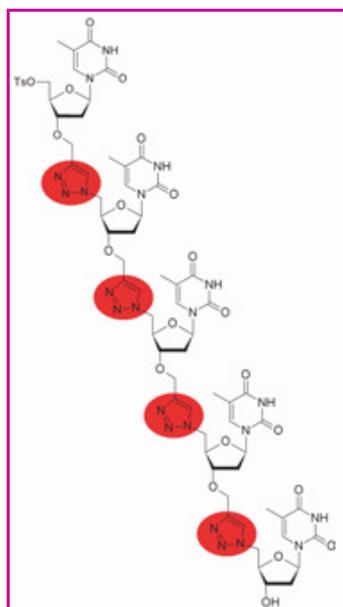


Figure 8 - 3',5'-pentathymidine avec un triazole comme lien internucléoside [9].

l'utilisation des micro-ondes. Ces nouveaux analogues d'oligonucléotides pourraient présenter des activités biologiques intéressantes dans les thérapies antisens⁽¹⁾ ou triple hélice⁽²⁾.

La liste des molécules d'intérêt ne peut malheureusement pas être énoncée de manière exhaustive (cf. le nombre de publications).

Actuellement, de nouveaux additifs sont utilisés dans la réaction de cycloaddition catalysée par le cuivre afin de réduire les concentrations de métal, tout en augmentant l'efficacité de la réaction (figure 9) [11, 15]. Le cuivre étant un poison pour nombre de cellules ou d'organismes vivants, la mise au point de réactions « click » sans cuivre a été envisagée [16]. Ainsi,

les cyclooctynes difluorés (« difluorinated cyclooctyne », DIFO) synthétisées permettent d'effectuer la cycloaddition 1,3-dipolaire en l'absence de cuivre (figure 10) et présenteraient donc un intérêt prometteur dans le domaine de l'imagerie médicale par fluorescence.

Le régioisomère 1,5-triazole a également été obtenu grâce à un catalyseur à base de ruthénium ($Cp^*RuCl(PPh_3)_2$). À la différence du cuivre, ce catalyseur permet également d'obtenir des cycloadditions 1,3-dipolaires utilisant des alcynes internes [17]. Il est important de préciser qu'une des améliorations majeures de la CuAAC devra concerner le problème de stabilité des azotures dans le milieu biologique. Les thiols présents dans les cellules sont en effet de bons réducteurs des azotures, ce qui parasite le labelling *in vivo*.

Enfin, une nouvelle réaction « click » a été introduite il y a peu de temps : le couplage thiol-ène (« thiol-ene coupling »,

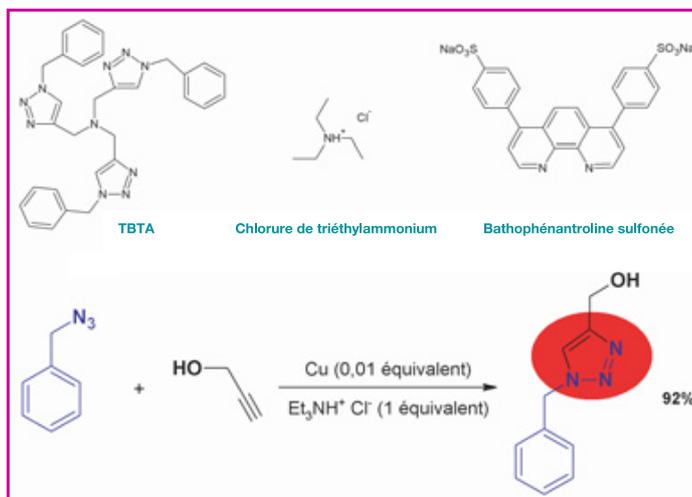


Figure 9 - Additifs utilisés dans la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre et exemple de réaction utilisant le chlorure de triéthylammonium comme additif [15].

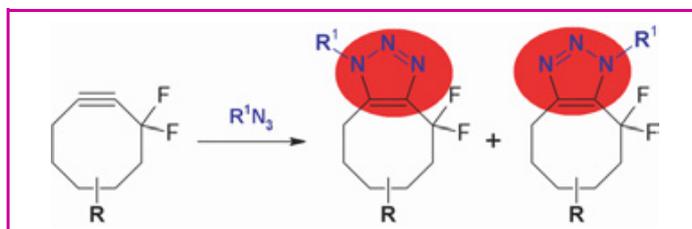


Figure 10 - Cycloaddition [3+2] sans cuivre avec des cyclooctynes difluorés [17].

TEC, figure 11) [18]. Ce couplage n'a été que récemment qualifié de « thio-click » par son utilisation appréciée en chimie des polymères, et plus récemment encore dans le domaine des dendrimères. D'autre part, l'un des grands avantages de cette réaction est l'absence de métaux de transition, ce qui suggère une grande utilité pour la bioconjugaison [19].

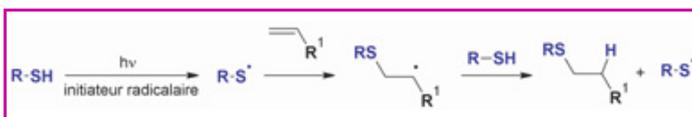


Figure 11 - La réaction radicalaire thiol-ène [18].

Conclusion

Ces six dernières années, la « click chemistry » a connu un essor impressionnant. La variante de la cycloaddition 1,3-dipolaire d'Huisgen entre un azoture et un alcyne terminal catalysée par le cuivre a été et reste encore le pilier du concept « click ». Les molécules ainsi générées couvrent des domaines variés en chimie, avec des applications considérables dans le domaine thérapeutique, et de ce fait, par le lien qu'elles créent entre la chimie et la biologie, donnent un caractère interdisciplinaire à la « click chemistry » [11].

Toutefois, il ne faut pas oublier que ce n'est pas un outil de remplacement, notamment dans le domaine de la chimie pharmaceutique, mais plutôt un complément, une extension qui accélère les processus d'optimisation et de découverte.

Notes et références

(1) *Thérapie antisens* : un oligonucléotide spécifique du gène ou de l'ARN viral se lie à l'ARN, interférant ainsi avec la traduction et pouvant inhiber la synthèse du polypeptide.

- (2) *Thérapie triple hélice* : elle repose sur l'addition d'un oligonucléotide pour former une triple hélice au niveau de l'ADN double brin du gène afin d'inhiber la transcription du gène.
- [1] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 2004.
- [2] Bohacek R.S., McMartin C., Guida W.C., *Med. Res. Rev.*, **1996**, *16*, p. 3. www.scripps.edu/chem/sharpless/click.html
- [3] Kolb H.C., Sharpless K.B., *Drug Discovery Today*, **2003**, *8*, p. 1128.
- [5] Huisgen R., Knorr R., Mobius L., Szeimies G., *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, p. 4014.
- [6] Saxon E., Bertozzi C.R., *Science*, **2000**, *287*, p. 2007.
- [7] a) Tornoe C.W., Meldal M., Peptidotriazoles: copper(I)-catalysed 1,3-dipolar cycloadditions on solid-phase, *Peptides, Proc. Am. Pept. Symp.*, **2001**, M. Lebl, R.A. Houghten (eds), American Peptide Society and Kluwer Academic Publishers, **2001**, p. 263 ; b) Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 2596 ; c) Tornoe C.W., Christensen C., Meldal M., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, p. 3057.
- [8] Appukkutan P., Dehaen W., Fokin V.V., Van der Eycken E., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, p. 4223.
- [9] a) Lucas R., Neto V., Hadj Bouazza A., Zerrouki R., Granet R., Krausz P., Champavier Y., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, p. 1004 ; b) Lucas R., Zerrouki R., Granet R., Krausz P., Champavier Y., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, p. 5467.
- [10] a) Whiting M., Muldoon J., Lin Y.C., Silverman S.M., Lindstron W., Olson A.J., Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., Elder J.H., Fokin V.V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 1435 ; b) Tornoe C.W., Sanderson S.J., Mottram J.C., Coombs G.H., Meldal M.J., *J. Comb. Chem.*, **2004**, *6*, p. 312.
- [11] a) Meldal M., Tornoe C.W., *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 2952 ; b) Tron G.C., Pirali T., Billington R.A., Canonico P.L., Sorba G., Genazzani A.A., *Med. Res. Rev.*, **2008**, *28*, p. 278 ; c) Bock V.D., Hiemstra H., Maarseveen J.H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, *1*, p. 51.
- [12] Angelo G.N., Arora P.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 17134.
- [13] Neto V., Granet R., Mackenzie G., Krausz P., *J. Carb. Chem.*, **2008**, *24*, p. 231.
- [14] Omelas C., Aranzas J.R., Cloutet E., Alves S., Astruc D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 872.
- [15] Orgueira H.A., Fokas D., Isome Y., Chan P.C.M., Baldino C.M., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, p. 2911.
- [16] a) Agard N.J., Prescher J.A., Bertozzi C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 15046 ; b) Codelli J.A., Baskin J.M., Agard N.J., Bertozzi C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 11486.
- [17] a) Zhang L., Chen X., Xue P., Sun H.H.Y., Williams I.D., Sharpless K.B., Fokin V.V., Jia G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, p. 15998 ; b) Majirek M.M., Weinreb S.M., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, p. 8680.
- [18] Dondoni A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 2.
- [19] Jonkheijm P., Weinrich D., Köhn M., Engelkamp H., Christianen P.C.M., Kuhlmann J., Maan J.C., Nüsse D., Schroeder H., Wacker R., Breinbauer R., Niemeyer C.M., Waldmann H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 4421.



R. Lucas



R. Zerrouki



P. Krausz

Romain Lucas est agrégé de chimie, docteur depuis juillet 2009 du Laboratoire de Chimie des substances naturelles de Limoges*, Rachida Zerrouki et Pierre Krausz y sont professeurs.

* Laboratoire de Chimie des substances naturelles, 123 avenue Albert Thomas, 87060 Limoges.
Courriels : romain.lucas@unilim.fr, rachida.zerrouki@unilim.fr, pierre.krausz@unilim.fr.

La chimie et la mer

Ensemble au service de l'homme

Minh-Thu Dinh-Audouin, coord.

La mer fait rêver. Elle invite au départ, à l'exploration. C'est d'elle qu'est venue la découverte des nouveaux mondes : jadis l'Orient des épices puis l'Amérique ; au XX^e siècle, le développement de la civilisation du pétrole, du commerce mondial. Mais la mer ne peut se réduire aux espaces marins qui constituent cet irremplaçable milieu de communication : c'est un monde en soi dont les immenses profondeurs fascinent et intimident encore l'humanité — le rêve de Jules Verne. La science s'est penchée sur ce monde, au cours de la dernière génération et toujours davantage ; elle lui découvre une extrême richesse — l'incroyable diversité de la vie marine, les ressources minérales insoupçonnées des grands fonds — mais aussi d'une extrême fragilité, d'une chimie délicate.

« Chimie », le mot est lâché : les équilibres chimiques et la diversité des éléments qui font la mer conditionnent au-delà de son évolution le devenir même de toute notre planète. La chimie contient les clefs qu'il nous faut connaître pour vivre en harmonie avec elle pour le bien de l'humanité.



www.edpsciences.org



Des spécialistes de l'exploration et de l'étude scientifique de la chimie de la mer nous présentent ici comment les scientifiques peuvent : « comprendre la mer », ses courants profonds planétaires et séculaires qui jouent le rôle clef dans nos prévisions sur le changement climatique ; comment aussi les hommes peuvent « profiter de la mer » en y trouvant les ressources minérales (mais seront-elles exploitables ?) pour lesquelles nos continents nous promettent la pénurie, ou biologiques par des substances nouvelles promesses de bienfaits (médicaments par exemple). Mais ici comme ailleurs, sur mer comme sur terre, nos comportements sont bien irresponsables en matière d'environnement et une troisième partie de cet ouvrage, « la chimie pour aider la mer », appelle à l'utilisation de techniques avancées pour lutter contre la pollution.

Construit à partir du colloque « La chimie et la mer, ensemble au service de l'homme » présenté à la Maison de la Chimie le 22 octobre 2007, ce livre, grâce à l'enthousiasme et la grande compétence des ingénieurs et scientifiques auteurs des différents chapitres avertit le lecteur sur l'immense champ d'études — peut-être ultérieurement de conquêtes — que constitue le monde marin.

Sans chercher à être exhaustifs mais en voulant d'abord sensibiliser le lecteur, les thèmes sont abordés sous l'angle des sciences chimiques qui permet de faire saisir la complexité des océans, et l'impérieuse nécessité que les hommes maîtrisent leurs interventions, sous peine de détruire ce milieu qui peut tant les aider. Un ouvrage grand public.

Ouvrage grand public, paru le 27 août 2009
978-2-7598-0426-9, 208 pages (en couleur, illustré), 24 €

BON DE COMMANDE

à renvoyer à :

EDP Sciences - BP 112
91944 Les Ulis Cedex A

OFFRE SPÉCIALE : Frais de port offerts + 5 % de réduction

Titre	Prix - 5 %	Quantité	Total
La chimie et la mer	22,80 €	x _____	= _____ €

Nom / Prénom : _____
Adresse : _____
Tél : _____
Code Postal : _____ Ville : _____ Pays : _____

Paiement au choix : par chèque à l'ordre d'EDP Sciences (à joindre à la commande)
 par carte bancaire : Visa Eurocard American Express
N° de carte : _____
Date d'expiration : _____ / _____ CCV (3 derniers chiffres au dos de la carte) : _____

Date : ____/____/____
Signature : _____