

Des colorants d'aniline à la Biovalley

Jacques Streith* professeur

Deux films vidéo de vulgarisation scientifique ont été réalisés à l'occasion du colloque du 175^e anniversaire de l'École de Chimie de Mulhouse**. Ils sont axés sur les contributions scientifiques des universités et des entreprises chimiques de l'espace du Rhin supérieur, entre 1850 et l'an 2000. Le film *Des colorants d'aniline à la Biovalley* a été primé au Festival du film du chercheur (mars 1998), il s'est vu attribué le prix spécial du jury (soit le 2^e prix, dans la catégorie des films scientifiques destinés au grand public).

Les villes universitaires situées dans l'espace du Rhin supérieur possèdent une longue tradition en recherche scientifique fondamentale et appliquée, en particulier dans les domaines de la chimie et des biosciences. On peut y observer, par ailleurs, une coopération transfrontalière universitaire et technologique non négligeable, depuis la Renaissance rhénane et depuis la Réforme jusqu'à nos jours. Au cours des années 1980, les universités de Karlsruhe, de Strasbourg, de Fribourg-en-Brisgau, de Mulhouse et de Bâle se sont constituées en Confédération des Universités du Rhin Supérieur avec pour sigle EUCOR. Les membres du bureau d'EUCOR se réunissent plusieurs fois l'an dans le but de favoriser les enseignements transfrontaliers, tels que ceux dispensés par l'École Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg, une création commune des universités de Bâle, de Fribourg, de Strasbourg et de Karlsruhe.

Les films, réalisés à l'occasion du colloque du 175^e anniversaire, comportent les contributions chimiques, biochimiques et pharmaceutiques des agglomérations urbaines qui sont partie prenante dans EUCOR. La conurbation voisine de Heidelberg-Mannheim-Ludwigshafen exerce une importante influence économique, scientifique et culturelle sur l'espace géographique propre à EUCOR ; par ailleurs, les deux universités de Zurich jouent, depuis 150 ans, un rôle déterminant dans la formation des chimistes et biochimistes de l'industrie chimique et pharmaceutique bâloise. Aussi, avons-nous décidé d'inclure dans ces films quelques contributions scientifiques et technologiques marquantes qui sont issues de ces deux ensembles urbains. L'espace géographique retenu de la sorte comprend l'Alsace, le Pays de Bade, le nord-ouest de la Suisse et la partie méridionale du land de Rhénanie-Palatinat. Destinés aux populations qui vivent dans l'espace du Rhin supérieur, et en particulier à un public de lycéens des classes terminales, les deux films vidéo ont été tournés en langue française et reproduits dans

le système de télévision Secam ; par ailleurs, ils ont été adaptés en version allemande dans le système de télévision Pal.

Tout a commencé avec les colorants

Ce film, d'une durée de 20 min, retrace d'abord l'épopée des colorants de synthèse, telle qu'elle s'est déroulée dans l'espace du Rhin supérieur. Le musée de l'Impression sur Étoffes de Mulhouse, magnifiquement réaménagé depuis 1997, renferme la plus importante collection d'échantillons de tissus imprimés au monde ; il constitue le point de départ et le décor du scénario de ce film.

Après les travaux de pionnier de Verguin, en France, et sa synthèse de la fuchsine, un colorant artificiel fabriqué industriellement à Lyon dès 1858 à partir d'aniline, plusieurs entreprises chimiques se sont engouffrées dans ce nouveau créneau, tant à Bâle qu'à Ludwigshafen. Dans ces nouvelles fabriques, on valorisait de la sorte l'aniline qui était tirée du goudron de houille, un sous-produit des usines à gaz de l'époque (figure 1).



Figure 1 - Gaz d'éclairage et colorants d'aniline : les débuts de l'industrie chimique.

* Université de Haute-Alsace, École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse, 3, rue Alfred Werner, 68093 Mulhouse Cedex. Tél. : 03.89.33.68.71. Fax : 03.89.33.68.15. E-mail : J.Streith@univ-mulhouse.fr

** Numéro spécial : Le jeune chimiste et l'industrie en mutation (*L'Act. Chim.*, mai 1998).

La période comprise entre 1849 et 1874 fut particulièrement féconde dans l'élaboration de la structure atomique des molécules organiques, et singulièrement au sein de l'espace du Rhin supérieur :

- après avoir réalisé la séparation « à la pincette » des énantiomères cristallisés de l'acide tartrique racémique, Louis Pasteur est nommé professeur à Strasbourg et répète ce type d'expérience, en 1853, sur les cristaux hémiédriques du tartramide racémique. Pasteur postule, en 1860 à Paris, que cette asymétrie macroscopique doit se retrouver à l'échelle moléculaire ;

- tétravalence du carbone en 1857 par Kékulé à Heidelberg, par Couper à Paris, et proposition d'un enchaînement linéaire d'atomes de carbone tétravalents, ce qui permet d'expliquer la structure de molécules en longues chaînes ;

- premier Congrès international de chimie, à Karlsruhe en 1860, où sont précisées les notions d'atomes et de molécules, et au cours duquel est ressuscitée la théorie d'Avogadro relative à la détermination des poids atomiques et moléculaires de substances à l'état gazeux ;

- structure hexagonale planaire du benzène par Kékulé en 1865, hypothèse qui permettra, par la suite, la synthèse planifiée de milliers de colorants ;

- première synthèse rationnelle de l'alizarine, un dérivé dihydroxylé de l'antraquinone obtenu à partir d'antracène par Graebe et Liebermann, puis par Caro à l'échelle industrielle en 1869 à Ludwigshafen ;

- proposition, en 1874, par Le Bel à Pechelbronn en Alsace et à Paris, et la même année par van't Hoff à Utrecht, de la structure en tétraèdres des atomes de carbone saturés ; cette hypothèse permet d'expliquer l'existence des deux inverses optiques de l'acide lactique.

Le film retrace l'invention et la production de nouveaux colorants qui devinrent graduellement un facteur économique de première grandeur - tout le long de la vallée du Rhin - et le resteront pendant près d'un siècle. L'élucidation de la structure de l'indigo et sa première synthèse académique furent réalisées au terme de 18 années de recherche par le professeur A. Baeyer et ses collaborateurs, en partie à l'université de Strasbourg. La mise au point d'une production industrielle de ce colorant devait requérir encore 17 années de travail, dans le cadre d'une collaboration entre la BASF, à Ludwigshafen, et le professeur K. Heumann de l'ETH de Zurich. Le Mulhousien René Bohn, après des études et un doctorat à l'ETH, devint un chercheur de talent à la BASF où il mit au point la synthèse du bleu d'indanthrène, un colorant artificiel bien supérieur à l'indigo, ainsi que d'une multitude de dérivés indanthréniques qui permirent l'accès à une vaste palette de colorants pour la teinture. Bohn joua également un rôle de pionnier dans le développement de colorants métallo-organiques (octaédriques) entre azoïques aromatiques et métaux de transition. Il démontra, de la sorte, la fécondité de la théorie de la coordinence qui avait été si brillamment formulée par Alfred Werner, comme lui originaire de Mulhouse, et qui était devenu professeur à l'université de Zurich et, en 1913, le premier récipiendaire du prix Nobel de chimie en Suisse.

L'excellent chimiste américain Emilio Noelting, formé comme les deux personnalités précédentes à l'ETH (le « Poly ») de Zurich, prit en 1880 la direction de l'École de Chimie de Mulhouse, démontra brillamment la structure de benzènes bisubstitués et réussit la synthèse de plusieurs colorants tels que le rose Bengale, le rouge Saint-Denis, l'écarlate-foulon... Il assuma ses fonctions pendant près de 40 ans et forma, à l'École de Chimie de Mulhouse, une pléiade de chimistes très prisés dans l'industrie textile européenne, particulièrement en Europe centrale et en Russie.

Le film souligne ensuite les contributions du professeur F. Haber, à la Technische Hochschule de Karlsruhe, de C. Bosch et A. Mittasch à Ludwigshafen, dans le domaine de la synthèse catalytique de l'ammoniac, à partir des gaz hydrogène et azote. Le procédé « Haber-Bosch », mis au point vers 1910, à haute pression et à haute température, allait permettre la fabrication à grande échelle d'engrais azotés ; il est toujours d'actualité et permet de lutter contre la faim dans le monde.

Une courte séquence d'un film, tiré d'archives universitaires, montre que c'est à l'université de Fribourg-en-Brigau qu'a été découverte la polymérisation d'oléfines en macromolécules par le professeur H. Staudinger, au cours des années 1920. Ce travail de pionnier allait marquer notre époque puisque les « matières plastiques » jouent un rôle clef dans l'économie moderne.

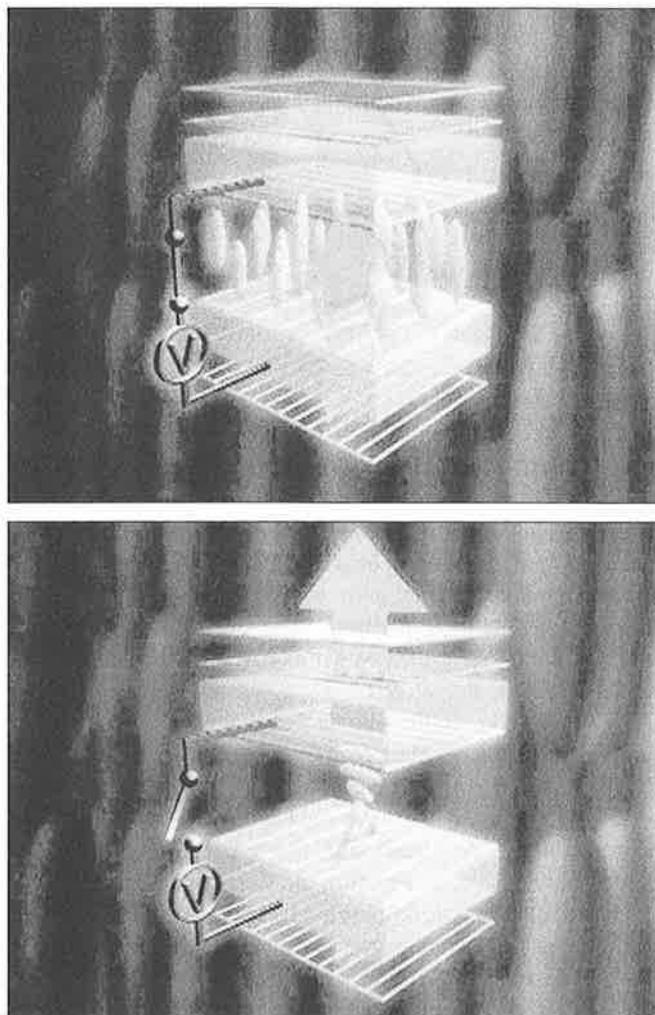


Figure 2 - Affichage par cristaux liquides.

Le film s'achève par une contribution peu connue : la mise en évidence et la définition en 1922, par le cristallographe Georges Friedel à l'université de Strasbourg, des phases nématique, smectique et cholestériques des cristaux liquides, d'une part ; la découverte, un demi-siècle plus tard, par les physiciens bâlois M. Schadt et W. Helfferich, de l'effet rotatoire nématique, d'autre part. Cette propriété physique, propre aux cristaux liquides, allait constituer la base des systèmes d'affichage par cristaux liquides (« LCD » pour Liquid Crystal Display) dont l'emploi est devenu universel de nos jours (figure 2).

La Biovalley

Le terme de Biovalley a été créé en 1996 pour souligner l'importance de l'espace du Rhin supérieur (figure 3), dans les domaines de la biotechnologie, du génie génétique et de l'industrie pharmaceutique en général, le centre de gravité en étant la région bâloise. Cette dernière constitue, en effet, la plus forte concentration en Europe de ces types d'activités, en particulier en raison de la taille de ses entreprises chimiques et pharmaceutiques, et de celle des filiales implantées à l'extérieur de la Suisse.

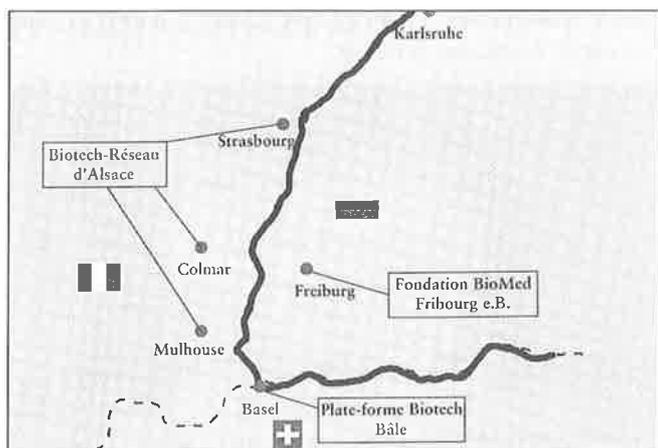


Figure 3 - Projet Biovalley.

Le film *Biovalley* retrace, depuis 1930 à nos jours, quelques découvertes marquantes relatives aux sciences de la vie, et plus particulièrement dans le domaine de la pharmacopée humaine. Le scénariste a imaginé un voyage en scooter de deux jeunes gens tout le long de la vallée du Rhin, entre Bâle et Heidelberg, avec des arrêts touristiques qui sont autant de prétextes à l'exposé des thèmes scientifiques et techniques retenus.

La visite de la vieille ville de Strasbourg et du campus de l'université Louis Pasteur permet de souligner l'importance du génie génétique et de la biotechnologie. Ces disciplines sont en effet enseignées à l'École Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg, une création conjointe des universités de Bâle, de Freiburg, de Karlsruhe et de l'ULP.

Un voyage dans le vignoble alsacien et un déjeuner sur l'herbe, suivi d'une dégustation de vins, constituent ensuite le prétexte pour une digression sur l'importance des vitamines dans l'alimentation humaine, et leur production à l'échelle industrielle : vitamine C selon le procédé en partie

microbiologique du professeur T. Reichstein en Suisse ; vitamine A et β -carotène, étudiés par les professeurs P. Karrer à Zurich et R. Kuhn à Heidelberg, puis produits à l'échelle industrielle par O. Isler à Bâle et H. Pommer à Ludwigshafen. Sont également cités des procédés de fermentation alimentaire à travers les âges : fabrication du vin, de la bière, des fromages, des yaourts...

L'étape dans le musée Unterlinden de Colmar, et en particulier la contemplation du retable d'Issenheim de Mathias Grünewald, conduit le commentateur à souligner les effets souvent mortels de l'ergot de seigle sur l'homme - l'ergotisme a sévi durant tout le Moyen-Age - mais également à attirer l'attention des spectateurs sur les travaux du professeur A. Stoll, au sein de l'industrie bâloise, sur les alcaloïdes extraits de ce champignon toxique. Ces principes actifs sont obtenus de nos jours par fermentation dans des bioréacteurs et ont conduit, depuis les années 1930, à la mise au point d'une série de médicaments pour le traitement de maladies du système nerveux central et des affections cardiovasculaires. Un fascicule explicatif, diffusé avec les vidéocassettes, donne quelques informations complémentaires sur les structures moléculaires et les indications pharmacologiques de ces alcaloïdes.

La cyclosporine, un autre principe actif, découvert à Bâle à partir d'un champignon et produit à l'échelle industrielle par biotechnologie, exerce un effet remarquable sur le système immunitaire. En effet, ce peptide cyclique prévient spécifiquement les réactions de rejet lors de transplantations d'organes ou lors du greffage de moelle osseuse. Un voyage touristique dans la vieille ville de Fribourg-en-Brisgau est l'occasion de rencontrer une jeune personne en bonne santé, qui avait pu être sauvée grâce à une transplantation d'organe réalisée dans une des nombreuses cliniques universitaires de cette ville.

L'informatique moderne mise au service des analyses spectroscopiques, telles que la résonance magnétique nucléaire, aura conduit à des avancées spectaculaires - en particulier à l'ETH de Zurich - dans le domaine de la compréhension des processus biologiques à l'échelle moléculaire. C'est également le cas lors de la modélisation moléculaire grâce à de puissants logiciels et d'ordinateurs très rapides. RMN et modélisation moléculaire auront permis, en particulier à des chercheurs de l'université Louis Pasteur à Strasbourg, de développer les concepts de la « chimie supramoléculaire » qui est à la base des processus biochimiques *in vivo*. Le film illustre ces deux méthodes physiques au moyen d'un spectre de RMN à deux dimensions, et d'une modélisation moléculaire sur ordinateur d'un complexe enzyme-substrat. Cette dernière méthodologie aura permis, *inter alia*, la mise au point de médicaments contre l'hypertension artérielle et contre le sida.

L'ordinateur permet également de mimer l'intérieur d'une cellule vivante (figure 4) ; ce que le film restitue fort bien en images animées « virtuelles ». On voit évoluer en trois dimensions : des enzymes avec leur site actif, des polysaccharides sous forme de chapelets de perles, le tout devant le noyau sphérique. La « caméra » plonge ensuite à l'intérieur de ce dernier pour nous montrer des gènes en doubles hélices d'ADN en mouvement. Plus intéressant encore, un

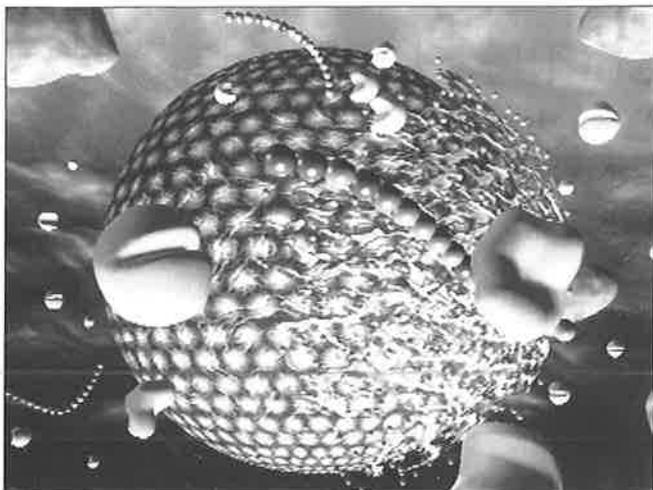


Figure 4 - Intérieur d'une cellule vivante : enzymes avec leurs sites actifs ; polysaccharides. Au centre, le noyau

plasmide (de la bactérie *Escherichia coli*) est représenté sous la forme d'un tore constitué d'ADN en double hélice. Une enzyme de restriction vient procéder à la coupure du plasmide en un site précis ; puis deux ligases réalisent l'insertion d'un morceau d'ADN humain bien spécifique ; ce qui conduit *in fine* à l'expression de la protéine recombinante qui était ciblée. La multiplication rapide, par fermentation, de ces bactéries dites clonées permet la fabrication - grâce au gène étranger - de la protéine recombinante qui est utile en pharmacopée humaine. Cette description simplifiée d'un

aspect du génie génétique nous met sur la piste de la production industrielle de l'activateur du plasminogène à Mannheim, de l'insuline humaine à Strasbourg, d'interféron α -2a à Bâle... et du nom de Biovalley donné à la région du Rhin supérieur. Un voyage à Heidelberg est le prétexte à une discussion sur les avantages du génie génétique dans la lutte contre les effets dévastateurs d'une crise cardiaque, contre le diabète, contre une leucémie à tricholeucocytes...

Le reportage filmé se termine là où il avait commencé, à Bâle, la ville phare au sein de la Biovalley dans les multiples domaines de l'industrie pharmaceutique et, en particulier, dans ceux du génie génétique et de la biotechnologie. C'est l'occasion de réunir la grande famille des chimistes, biologistes et médecins qui ont obtenu le prix Nobel pour leurs travaux réalisés, pour tout ou partie, dans l'espace du Rhin supérieur.

Les deux films constituent une illustration d'une série de remarquables coopérations - et de transferts de technologie - entre les universités et les industries chimiques et pharmaceutiques des sept conurbations de l'espace rhénan en question : l'ensemble Heidelberg-Mannheim-Ludwigshafen ; Karlsruhe ; Strasbourg ; Freiburg i. Br. ; Mulhouse-Colmar ; Bâle et Zurich.

Production et diffusion du film vidéo et du fascicule d'accompagnement : Professeur Jean-Pierre Fleury, secrétaire général de la Fondation pour l'École de Chimie de Mulhouse, 3, rue Alfred Werner, 68093 Mulhouse Cedex.



UFR
Chimie
Biochimie
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1



CNRS
CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

La recherche au sein de ce groupe est dirigée vers la synthèse totale de produits naturels biologiquement actifs (modulateurs de gènes, agents anti-tumoraux, immunorégulateurs, agent anti-viraux. Dans la ligne de ces efforts, l'accent est surtout mis sur le développement de nouvelles réactions synthétiques. Des possibilités sont actuellement recherchées dans des domaines aussi variés que la chimie enzymatique, la chimie de lanthanides, des éléments de transition et de groupes principaux, la chimie des hétérocycles, la photochimie, etc. Pour plus de détails, veuillez consulter notre site internet : <http://www.lagaffe.cpe.fr/~ciufi/Index.html>

Marco A. CIUFOLINI, Professeur - Laboratoire de Synthèse et Méthodologie Organiques
UCB Lyon 1 - CPE Lyon - UPRESA CNRS 5078

43, bd du 11 novembre 1918 - Bât. 308 D - 69622 Villeurbanne Cedex - Tél. : 04 72 43 29 61 - Fax : 04 72 43 29 63 - Mél : ciufi@cpe.fr