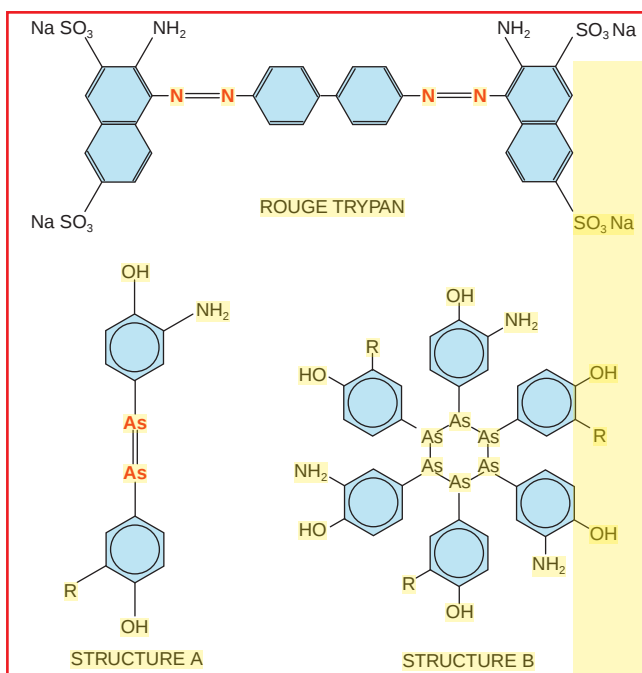


Graebe et Libermann montrent que le squelette de l'alizarine est celui de l'anthracène, un hydrocarbure obtenu dans la distillation de la houille. Ils réussissent bientôt la transformation de l'anthracène en alizarine, en collaboration avec Heinrich Caro (1834-1910), spécialiste allemand des colorants synthétiques, qui vient de rentrer d'Angleterre pour prendre la direction scientifique d'une jeune entreprise rhénane promise à un bel avenir, la *Badische Anilin & Soda Fabrik* (BASF). C'est en exploitant les brevets de l'alizarine et des colorants dérivés que la BASF va asseoir sa prospérité. Perkin, qui a également réalisé la synthèse de l'alizarine à partir de l'anthracène, en dépose la demande de brevet le 26 juin 1869, un jour après Caro, Graebe et Libermann ! Perkin et ses collègues allemands se mettent rapidement d'accord pour collaborer et échanger les licences de fabrication.

Le prix de l'alizarine baissera à mesure des perfectionnements de sa synthèse. En France, les autorités soutiendront un temps les producteurs de garance, en continuant à utiliser le colorant naturel pour la teinture des pantalons militaires ; mais cela ne suffira pas à éviter la catastrophe. Le quintal de garance naturelle vendu 200 francs en 1865, ne vaut plus que 25 francs dix ans plus tard. En 1872, les planteurs français produisent encore 23 000 tonnes de poudre de garance, soit plus de la moitié de la production mondiale. En 1878, ils en produisent à peine 500 tonnes, alors que la production d'alizarine synthétique équivaut déjà à 30 000 tonnes de garance. Sur leur lancée, les chimistes allemands s'emparent du marché de l'indigo.

Et Baeyer (re)créa l'indigo...

L'indigo, l'un des plus anciens colorants connus, reste aujourd'hui très employé, la mode des jeans, dans les années 1960, lui ayant donné une nouvelle jeunesse. Son importation en



5. LE COLORANT ROUGE TRYPAN (en haut) était utilisé pour traiter le maladie du sommeil. Son efficacité était attribuée à la double liaison d'azote (-N=N-). Cherchant d'autres composés avec des doubles liaisons, Paul Ehrlich trouva, en 1909, l'arsphénamine, efficace notamment contre la syphilis. Incapable de déterminer sa structure, il supposa qu'il avait la structure A. En fait, on montra bien plus tard, en 1961, que ce composé avait une structure très différente (B), sans double liaison entre les atomes d'arsenic.

Europe, à partir du XVI^e siècle, va ruiner des régions entières qui se consacraient à la culture du pastel, dont on tirait différentes nuances de bleu. Toulouse et sa région sont particulièrement touchées. Le commerce de l'indigo, au siècle dernier, était contrôlé par l'Angleterre, qui avait établi aux Indes de nombreuses plantations et indigoteries. Ce ne sera bientôt qu'un souvenir, sous les coups de la BASF, qui, après la synthèse de l'alizarine, va réussir celle de l'indigo. Trois chimistes jouent un rôle clé dans cette découverte, deux universitaires, Baeyer et Karl Heumann (1850-1893) et un industriel, Caro, qui collabore avec Baeyer à partir de 1876.

Le problème est loin d'être facile. Commenant ses travaux en 1865, Baeyer, malgré tout son talent, ne réussira à établir la structure de l'indigo qu'en 1883. Il obtient cependant, dès 1868, une structure partielle, qui guide ses recherches en synthèse. Baeyer réalise ainsi en 1878, puis en 1882, la synthèse de l'indigo par deux voies différentes. Ces procédés restent toutefois onéreux, et ce sera une troisième synthèse (1890), due à Heumann,

qui sera exploitée à partir de 1897 (voir la figure 2).

Entre la prise du premier brevet en 1880 et la commercialisation, il s'est écoulé 17 ans, pendant lesquels la BASF a investi 18 millions de marks-or, une somme supérieure à la valeur du capital de l'entreprise. Cet investissement se révèle profitable : en 1897, l'Angleterre commercialisait 10 000 tonnes d'indigo naturel, et l'Allemagne 600 tonnes d'indigo de synthèse. En 1911, les chiffres sont de 870 tonnes de produit naturel et de 22 000 tonnes d'indigo artificiel. Le gouvernement britannique a beau privilégier l'indigo naturel pour les uniformes militaires, on voit se répéter pour les planteurs anglais ce qui s'est produit pour les producteurs de garance en France. Entre 1886 et 1914, 90 pour cent du commerce de l'indigo de l'Inde avec l'Europe s'est évanoui.

Aujourd'hui, la Société BASF reste le principal fabricant d'indigo, avec, en 1997, 40 pour cent de la production mondiale, estimée à 17 000 tonnes, de quoi teindre 800 millions de paires de jeans.

Les coups de pousse du hasard...

Au XIX^e siècle, la chimie est encore balbutiante, et le hasard joue un rôle non négligeable dans les découvertes, par exemple lors de celle de la mauvéine ou de la synthèse de l'alizarine. Cette synthèse consiste à oxyder l'anthracène en anthraquinone par l'acide nitrique, puis à introduire les groupes OH manquants. Cette dernière opération doit s'effectuer de manière indirecte, en faisant d'abord réagir l'acide sulfurique sur l'anthraquinone. C'est cette réaction, pourtant classique aujourd'hui, qu'on n'arrivait pas à faire.

Graebe et Libermann ayant échoué, Caro reprend le problème et connaît les mêmes déboires. Lors d'un ultime essai, il doit s'absenter un moment. À son retour, Caro constate qu'il y avait eu surchauffe : une partie du mélange réactionnel est parti

au plafond, mais ce qui reste contient le produit désiré. Sans cet heureux accident, Caro aurait été sans doute bloqué encore longtemps : la réaction qu'il cherchait à faire ne se déclenche qu'à une température très élevée, qu'aucun chimiste raisonnable n'aurait employée de peur de détruire l'antraquinone, l'acide sulfurique étant un agent très corrosif (versez quelques gouttes d'acide sulfurique sur un morceau de sucre et vous verrez ce qui se passe déjà à température ordinaire). Sans parler des risques pour l'expérimentateur.

Des colorants à la chimiothérapie

Notons toutefois que ce n'est pas toujours le hasard qui gouverne les expérimentateurs. La naissance de la chimiothérapie, qui résulte de la recherche sur les colorants synthétiques, montre comment l'exploitation patiente d'une idée, logique et simple, a permis de sauver des millions de vies.

Le médecin allemand Paul Ehrlich (1854-1915) a nommé chimiothérapie la destruction des germes pathogènes du malade par des produits chimiques. Comment a-t-on trouvé ces produits ?

Jeune étudiant en médecine, Ehrlich s'intéresse beaucoup à la coloration des coupes de tissus et des cultures de microbes, en vue de leur examen sous microscope. Sa thèse de doctorat portant sur les colorants histologiques, il remarque que la teinture de bacilles et de bactéries revient à les attaquer sélectivement par les colorants et il a alors l'idée de chercher des agents bactéricides dans cette famille de composés. Il utilise ainsi le bleu de méthylène (1891) pour traiter deux malades atteints d'une forme bénigne de malaria, avec d'excellents résultats.

En 1904, il utilise le rouge trypan pour traiter la maladie du sommeil. Attribuant l'efficacité du rouge trypan au groupement d'atomes d'azote doublement liés ($-N=N-$), Ehrlich prépare de nombreux composés contenant le groupement analogue, mais avec de l'arsenic ($-As=As-$). Il synthétise ainsi l'arsphénamine et prouve, en 1909, que le composé est actif contre les trypanosomes et les spirochètes, des bactéries responsables respectivement de la maladie du sommeil et de

Johann Friedrich Wilhelm Adolf von BAEYER (1835-1917)



En 1858, à Berlin, Baeyer soutient sa thèse de doctorat, puis occupe dans cette ville de modestes fonctions d'enseignant, jusqu'en 1872. Après l'annexion de l'Alsace par l'Allemagne, il est nommé professeur à Strasbourg. Son œuvre est importante et variée. En plus de l'indigo, il synthétise de nombreux colorants dans les séries des fluorescéines et des phtaléines. En 1864, il prépare l'acide barbiturique, dont les propriétés hypnotiques ne sont établies qu'en 1903. Deux origines du nom ont été proposées : pour certains, l'acide barbiturique aurait été préparé le jour de la Sainte Barbara ; pour d'autres, il rappellerait le prénom d'une amie du savant. Le nom de Baeyer reste également attaché à la « théorie des tensions », qu'il propose en 1885 pour interpréter les différences de stabilité des molécules cycliques selon leur taille. Baeyer reçoit le prix Nobel de chimie en 1905.

la syphilis. À l'époque, la seule méthode d'analyse des produits est l'analyse centésimale, qui donne uniquement la formule brute du produit à un facteur multiplicatif près. Aussi, persuadé que le produit final comprenait une double liaison d'arsenic, il attribue à ce produit la structure A (voir la figure 5), celle d'un monomère avec une double liaison d'arsenic. Le produit est commercialisé l'année suivante sous le nom de *Salvarsan* (littéralement : l'arsenic qui sauve). Le *Salvarsan* a un succès thérapeutique et médiatique considérable, car c'est le premier médicament réellement efficace contre la syphilis. En 1961, on montre que le *Salvarsan* ne contient pas de groupement d'atomes d'arsenic en double liaison et que sa structure est différente ; c'est un trimère, c'est-à-dire que sa structure comprend trois fois plus d'atome que la formule brute de base. Partant d'une hypothèse erronée, Ehrlich avait fait une belle découverte.

Ces succès d'Ehrlich sont précurseurs de la découverte de la quasi-totalité des médicaments au cours de la première moitié du XX^e siècle. L'une des découvertes les plus fertiles concernait les infections bactériennes, contre lesquelles aucun médicament efficace n'existe encore au début des années 1930. L'attention est portée sur les colorants ayant une forte affinité pour les protéines.

En 1934, Gerhard Domagk (1895-1964) annonce que le produit commercialisé par la Société I. G. Farben sous le nom de *Prontosil* guérit des staphylococcies et des streptococcies aiguës. L'année suivante, Jacques Tré-

fouël (1897-1977) et ses collaborateurs de l'équipe d'Ernest Fourneau (1872-1949), à l'Institut Pasteur, montrent, que ce composé est métabolisé en sulfanilamide, qui en était la forme active. *In vivo*, il est aussi efficace que le *Prontosil* et, contrairement à ce dernier, il reste actif *in vitro*. Ces découvertes marquent la naissance des sulfamides, les médicaments les plus efficaces avant l'arrivée des antibiotiques.

Ainsi, cette symbiose entre industrie et recherche a permis l'éclosion de nombreuses découvertes – nouveaux colorants, nouveaux médicaments... –, et aussi le développement d'une industrie qui préfigure l'industrie chimique actuelle. Dommage que l'acceptation tardive de la théorie atomique ait obéré l'essor de cette industrie en France.

Georges BRAM est professeur de chimie et d'histoire de la chimie à l'Université de Paris-Sud (Orsay). NGUYEN Trong Anh, directeur de recherche au CNRS, est professeur de chimie à l'École polytechnique.

Anthony S. TRAVIS, *The rainbow makers: the origins of the synthetic dyestuffs industry in Western Europe*, Associate University Press, 1993.

Dominique CARDON et Gaëtan du CHATENET, *Guide des teintures naturelles*, Delachaux et Niestlé, 1990.

Danielle FAUQUE, *Regards sur l'histoire des colorants artificiels au XIX^e siècle*, in *Bulletin de l'Union des physiciens*, vol. 88, n° 769, pp. 1753-1174, décembre 1994.

Jan ALTMANN et Karin ELBL-WEISER, *That old mood indigo*, in *Chemistry and Industry*, vol. 16, p. 654, 1997.