

**Josette FOURNIER**

Professeur retraitée des Universités.

21 Parc Germalain, 49080 Bouchemaine, France.

josette.fournier4@orange.fr

# De la cristallographie géométrique à la constitution chimique et à la stéréochimie

## De Mitscherlich (1819) à Pasteur (1848)

### Summary

*The Mitscherlich's law (1819) is based on observation of salts crystals. It is one of the basic chemical laws. Mitscherlich established that there is a relation between the crystalline form and the chemical internal constitution which led Pasteur to the first ideas about stereochemistry.*

### Keywords

*Mitscherlich, Pasteur, isomorphism, stereochemistry, diastereoisomers*

En 1818 la chimie se développait sur quelques lois fondamentales : la loi de conservation de la masse énoncée par Lavoisier (1777), la loi des proportions définies de Proust (1794) qui distingue l'espèce chimique d'une infinité de mélanges par sa composition élémentaire constante, la loi des combinaisons en volumes de Gay-Lussac (1802) et la loi des proportions multiples de Dalton (1808). Venait alors s'ajouter à celles-là la loi sur l'isomorphisme de Mitscherlich.

### Eilhard Mitscherlich (1794-1863), de l'isomorphisme à la composition chimique

Mitscherlich travaillait dans le laboratoire de H. F. Link, professeur d'histoire naturelle et directeur du Jardin botanique de Berlin, lorsqu'il eut à analyser divers phosphates et arséniate. En 1818 il observe que les cristaux de phosphate de potassium et d'arséniate de potassium adoptent des formes cristallines presque identiques. Il demande à Gustav Rose de lui enseigner

les méthodes de mesures cristallographiques, confirme son observation et l'étend à d'autres substances. Il en déduit une théorie qu'il communique à l'Académie des sciences de Berlin le 9 décembre 1819 et il publie un article aussitôt traduit dans les *Annales de Chimie et de Physique* [1] :

*« Il m'a paru qu'il s'ensuivait de leur composition chimique analogue et de leurs formes cristallines identiques, que si deux corps différens se combinent avec le même nombre de volumes d'un autre, par exemple, l'arsenic et le phosphore, chacun avec cinq atomes d'oxygène, et que si ces deux combinaisons s'unissent avec un autre corps dans la même proportion, il s'ensuit, dis-je, que l'arséniate et le phosphate qui en résultent doivent avoir exactement la même forme [cristalline] [...] les combinaisons chimiques composées d'après les mêmes proportions ont la même forme ».*

Berzelius, qui s'emploie à déterminer, selon la terminologie du XIX<sup>e</sup> siècle, les *poids atomiques* des différents éléments, saisit immédiatement l'importance de la découverte de Mitscherlich qui permet de déduire « le nombre des atomes simples formant un composé, et la manière dont ils sont unis » de la forme cristalline de ce composé par analogie avec un autre de composition connue et de forme cristalline semblable.

Mitscherlich va parfaire sa formation de chimiste et ses études cristallographiques chez ce maître à Stockholm pendant deux ans avant de revenir à Berlin comme professeur assistant (1822) puis titulaire de la chaire de Chimie (1825).

En 1822 il publie la suite de ses travaux dans un « II<sup>e</sup> Mémoire sur les Arséniates et les Phosphates » traduit du suédois par lui-même dans les *Annales de Chimie et de Physique* [2].

« *La lumière que la théorie des proportions constantes a répandue sur la chimie ; les vues mécaniques par lesquelles la philosophie atomistique rend raison des proportions fixes ; l'essai que l'on a fait de ces vues pour se représenter les corps composés d'un nombre déterminé d'atomes, m'ont engagé, dit-il, à examiner le problème suivant :*

*Différens éléments combinés avec le même nombre d'atomes d'un ou de plusieurs autres éléments ont-ils la même forme cristalline ? L'identité de forme cristalline n'est-elle déterminée que par le nombre d'atomes ? Cette forme est-elle indépendante de la nature chimique des éléments ? ».*

Il reconnaît que l'identité de forme cristalline n'est pas suffisante pour conclure à une identité de composition : « J'ai appelé *isomorphes* les éléments qui appartiennent à un même groupe ». Il énonce la loi sur l'isomorphisme :

« *Le même nombre d'atomes combinés de la même manière produit la même forme cristalline ; et la même forme cristalline est indépendante de la nature chimique des atomes, et n'est déterminée que par le nombre et la position relative des atomes ».*

A cette époque les atomes, dont l'existence, au sens que nous leur donnons aujourd'hui, n'est encore qu'une hypothèse, sont de simples synonymes de masses ou volumes élémentaires.

Jean-Baptiste Biot avait inventé le polarimètre et découvert l'existence de « substances moléculaires actives » dès 1815. L'un de ses réactifs de choix était l'acide tartrique sous la forme de tartrate double de sodium et d'ammonium (tartre) qui cristallise facilement. En 1819 une seconde forme de tartre est reconnue dans les cuves à vin de l'industriel alsacien Kestner à Thann. En 1828 Gay-Lussac l'appelait acide racémique. Il fut renommé acide paratartrique par Berzelius qui définit à son propos la notion d'isomérisation.

Pour conforter ses idées sur l'isomorphisme, Mitscherlich répéta les expériences de Biot sur les deux formes de tartrate et paratartrate qui sont sem-

blables « *non-seulement par la composition chimique, mais encore par la forme cristalline et les propriétés physiques ».*

Le 14 octobre 1844, il communique les résultats de son travail comparatif dans une note de 9 lignes présentée par Biot à l'Académie des sciences de Paris :

« *Le paratartrate et le tartrate (doubles) de soude et d'ammoniaque ont la même composition chimique, la même forme cristalline, avec les mêmes angles, le même poids spécifique, la même double réfraction, et par conséquent les mêmes angles entre les axes optiques. Dissous dans l'eau, leur réfraction est la même. Mais le tartrate dissous tourne le plan de la lumière polarisée, et le paratartrate est indifférent, comme M. Biot l'a trouvé pour toute la série de ces deux genres de sels ; mais ici la nature et le nombre des atomes, leur arrangement et leurs distances, sont les mêmes dans les deux corps comparés ».*

Biot, qui a refait les expériences et confirme ces observations, commente la dernière phrase : Monsieur Mitscherlich « *conçoit sans doute ici ces atomes dans la signification habituelle que leur donnent les chimistes, comme représentés, au moins proportionnellement, par les équivalents chimiques des divers principes combinés »*, mais « *les résultats de l'analyse chimique ne peuvent donner aucune indication sur le mode d'arrangement, non plus que sur le nombre ou la distance relative des corpuscules réellement atomiques qui constituent les corps »* [3].

La question était posée de la relation entre la forme cristalline et la *constitution* chimique [Note 1].

### Louis Pasteur (1822-1895), de la cristallographie à la stéréochimie

Connu surtout pour son audacieuse vaccination contre la rage (1885), Pasteur a inspiré de nombreux essais biographiques [4]. On connaît moins bien sa carrière de chimiste cristallographe.

En 1844 il est élève de l'École normale. Il suit avec intérêt les cours de minéralogie de Gabriel Delafosse (1796-1878) qui enseigne les théories de René Just Haüy (1743-1822). Il dira avoir été troublé par cette note qui semble contredire la définition de l'espèce chimique composée, énoncée par Chevreul (1786-

1889) en 1823, comme « *une collection de corps identiques, par la nature, la proportion et l'arrangement de leurs éléments* ». Par arrangement il faut entendre forme cristalline. Si donc la nature, la proportion et l'arrangement sont identiques, définissant une unique espèce, les propriétés devraient l'être aussi. Le 1<sup>er</sup> août 1874, dans une lettre à Chevreul il reviendra sur cette question [5] :

« *C'est à vous en grande partie que je dois ma première découverte : en mettant en regard votre définition de l'espèce avec la note que M. Mitscherlich publie dans les comptes rendus en 1844 sur le paratartrate et le tartrate doubles de soude et d'ammoniaque je conclus sans hésiter que le célèbre chimiste allemand avait dû mal voir sur un point et c'est de là qu'est né mon premier travail sur l'hémiédrie du paratartarate précité* ».

Pour rappel, un cristal hémiédre ne présente que la moitié des éléments de symétrie du système cristallin auquel il appartient. (N.D.A.)

En octobre 1846, il obtient un poste d'agrégé-préparateur et une place dans le laboratoire que Jérôme Balard (1802-1876) s'est installé à l'Ecole normale. Arrive bientôt Auguste Laurent (1807-1853), Essayeur à la Monnaie et en congé sans solde de la faculté des sciences de Bordeaux. Il est l'auteur d'un *Précis de cristallographie suivi d'une méthode simple d'analyse au chalumeau*. Pasteur se forme à son contact : « *Un jour, il arriva que M. Laurent, étudiant, si je me rappelle bien, le tungstate de soude parfaitement cristallisé [...], me fit voir au microscope que ce sel en apparence très pur, était un mélange de trois espèces de cristaux distincts, qu'un peu d'habitude des formes cristallines permettait de reconnaître sans peine* » (cité par P. Debré, p. 52).

Il est aussi probable que l'art du dessin qu'il pratiquait a contribué à aiguïser l'aptitude de Pasteur à voir dans l'espace.

Le 28 août 1847 il soutient ses thèses de physique et de chimie : « *Etude des phénomènes relatifs à la polarisation rotatoire des liquides. Application de la polarisation rotatoire des liquides à la solution de diverses questions de chimie* » et « *Recherches sur la capacité de saturation de l'acide arsénieux. Etudes des arsénites de potasse, de soude et d'ammoniaque* » [6]. A la page 14 Pasteur nous dit : « *cette première partie de mon*

*travail (sur l'arsénite d'ammonium cristallisé) est plutôt l'œuvre de M. Laurent que la mienne propre. Je travaillais à cette époque dans le même laboratoire que ce chimiste à l'Ecole Normale, et, à chaque instant, j'étais éclairé des bienveillants conseils de cet homme si distingué à la fois par le talent et par le caractère* ».

La correspondance de Pasteur pendant la Révolution du printemps 1848, montre qu'il partage les idées républicaines.

Le 22 mai 1848 Balard lit à l'Académie des sciences de Paris un « *Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire* » de Louis Pasteur [7]. L'auteur y reproduit la note précédente de Mitscherlich. « *Eh bien, par le plus grand des hasards, M. Mitscherlich a été induit en erreur, et M. Biot à son tour* ». *Le paratartrate est constitué de deux sortes de cristaux, comme Biot l'a reconnu dans le quartz, « tous hémyédriques ; mais il y en a qui sont hémyédres à droite, d'autres à gauche, et la déviation dépend, pour le sens, de cette dissymétrie. [...] Il m'est arrivé aussi de n'avoir pas de déviation ; c'est que j'avais pris des cristaux mêlés, sans faire aucun choix. N'est-il pas évident maintenant que la propriété que possèdent certaines molécules de dévier le plan de polarisation a pour cause immédiate, ou du moins est lié de la manière la plus étroite à la dissymétrie de ces molécules ? »*.

Le tartrate dissous conserve la propriété de dévier le plan de polarisation de la lumière.

La mère de Pasteur est décédée la veille de cette communication, à Arbois. Le 16 septembre il accepte un poste de professeur de physique au lycée de Dijon et le 29 décembre il est nommé professeur suppléant de chimie à la faculté des sciences de Strasbourg.

Le 9 avril 1849 l'Académie des sciences de Paris entend la seconde partie de son mémoire [8] et le 30 septembre 1850 de « *Nouvelles recherches [...]* » sur le même sujet [9], mémoire renvoyé devant la même commission (Biot, Dumas, Regnault, Balard) à laquelle on adjoint Chevreul. Pasteur définit ce qu'il appelle *cristal hémiédrique non superposable* « à peu près comme il existe une main droite identique, mais non superposable à la main gauche » et il étend ses observations à d'autres substances organiques. Il

confirme l'activité optique de l'asparagine et de l'acide malique qu'il a prévu d'après l'examen cristallographique et que ces substances conservent en solution. Au contraire le formiate de strontiane, optiquement actif à l'état cristallin perd son activité en solution. Il évoque alors des groupes dans certaines « molécules chimiques » responsables du pouvoir rotatoire.

En août 1852 Pasteur rencontre Mitscherlich dans le laboratoire de Biot au Collège de France avant de voyager en Allemagne, en Autriche et à Prague. Au cours de ce voyage il visite diverses fabriques d'acide tartrique.

Fin 1852 Pasteur oriente ses recherches sur les alcaloïdes des quinquinas. Le 25 juillet et le 1<sup>er</sup> août 1853 il présente à l'Académie des sciences deux mémoires, le premier intitulé : « Recherche sur les alcaloïdes des quinquinas », le second : « Transformation des acides tartriques en acide racémique. Découverte de l'acide tartrique inactif. Nouvelle méthode de séparation de l'acide racémique en acides tartriques droit et gauche » [10].

Dans le premier il établit les relations entre quinine et quinidine, entre cinchonine et cinchonidine. Ce sont des couples de diastéréoisomères différant par la configuration du carbone alcoolique [Note 2]. Par chauffage en solution acidifiée, ces bases subissent une ouverture de cycle et s'isomérisent respectivement en quinicine et cinchonicine. Il a remarqué que la quinine et la quinidine dévient fortement le plan de polarisation de la lumière, l'une à gauche, l'autre à droite, tandis que la quinicine dévie très peu à droite.

Doué d'une intuition prodigieuse, en l'absence de formules développées qu'on n'inventera qu'une décennie plus tard, il livre sa conclusion : « L'interprétation la plus logique, je dirais presque l'interprétation forcée de ces résultats, est la suivante. La molécule de quinine est double, formée de deux corps actifs [nous dirions centres asymétriques], l'un qui dévie beaucoup à gauche, et l'autre très peu à droite. Ce dernier, stable sous l'influence de la chaleur, résiste à une transformation isomérique, et, persistant sans altération dans la quinicine, il donne à celle-ci sa faible déviation à droite. L'autre groupe, très-actif au contraire, devient inactif quand on chauffe la quinine et que celle-ci se transforme en quinicine. De telle manière que la quinicine ne serait autre chose que de la quinine dont l'un

*des groupes actifs constituants est devenu inactif. La quinicine serait également de la quinidine dont un seul des groupes actifs constituants serait devenu inactif ; mais dans la quinidine, ce groupe très-actif serait droit au lieu d'être gauche, comme dans la quinine, et toujours uni à ce même groupe droit peu actif et stable qui persiste dans la quinicine pour lui imprimer sa faible déviation droite. Je pourrais répéter mot pour mot tout ce que je viens de dire en l'appliquant aux trois isomères cinchonine, cinchonidine, cinchonicine, qui sont constitués respectivement comme leurs trois congénères, car ils offrent exactement les mêmes relations ».*

Certes, quinine et cinchonine ne présentent pas que deux centres d'asymétrie et l'interprétation que donne Pasteur de l'activité optique de la quinicine n'est pas exacte. La justesse de ses conclusions n'en est pas moins étourdissante.

Dans le second mémoire, Pasteur se sert des tartrates de ces bases pour obtenir par chauffage l'acide tartrique racémique, dédoublable, ce qu'il avait considéré jusque-là comme impossible, et l'acide tartrique inactif (mésomérisé). « La chimie se trouve donc aujourd'hui en possession de quatre acides tartriques : l'acide droit, l'acide gauche, la combinaison des deux ou le racémique, et l'acide inactif, qui n'est ni droit ni gauche. C'est de l'acide tartrique ordinaire détordu, si je puis me servir de cette expression qui rend grossièrement ma pensée et peut-être va plus loin qu'elle, car on ne saurait avoir trop de prudence dans l'étude de ces questions difficiles ».

Mais il annonce une autre avancée due aux alcaloïdes : « je suis récemment arrivé à un procédé, non plus manuel et mécanique de dédoublement de l'acide racémique, mais à un procédé chimique qui repose sur des principes tout à fait généraux. » On sait que Pasteur avait séparé les cristaux énantiomères du tartrate double de sodium et d'ammonium sous la loupe et à la main. « J'ai montré que l'identité absolue de propriétés physiques et chimiques des corps droits et gauches non superposables cessait d'exister quand on plaçait ces produits en présence de corps actifs. Ainsi les tartrates droits et gauches d'un même alcali organique actif sont entièrement distincts par leurs formes cristallines, leur solubilité, etc. ; il était donc à espérer que l'on pourrait profiter de cette dissemblance pour

isoler les deux acides tartriques composant le racémique : c'est le service que m'ont rendu, après bien des recherches infructueuses tentées sur divers alcalis, les deux bases quinicine et cinchonine. » Il sépare les tartrates diastéréoisomères de quinicine ou ceux de cinchonine par cristallisation fractionnée.

La méthode offre toujours autant de ressources, elle permet d'analyser séparément les énantiomères de médicaments ou de pesticides en chromatographie avec des phases actives chirales qui jouent le rôle de la quinicine ou de la cinchonine dans les travaux de Pasteur.

### L'hommage de Pasteur à Mitscherlich

Le 24 février 1857, Pasteur, qui brigait le poste d'académicien dans la section de minéralogie, devenu vacant par la nomination d'Elie de Beaumont à la place de secrétaire perpétuel, écrivait à Mitscherlich, associé étranger de l'Académie des sciences de Paris depuis le 24 juin 1853 [13] :

« Monsieur,

*Dans une affaire pendante qui doit décider de mon avenir; on me conteste mes titres cristallographiques et l'importance de mes recherches sur les relations qui peuvent exister entre les propriétés physiques des minéraux et la constitution moléculaire interne.*

*Cette circonstance me fait penser que mes travaux n'ont pas été appréciés en France comme ils doivent l'être, et je viens m'adresser à l'un des savants de l'Europe les plus compétents en pareille matière pour lui demander son opinion et en quelle estime il tient mes recherches sous le point de vue que j'ai ci-dessus indiqué.*

Je suis [...] ».

Il ajoutait en P.S. :

« *Il est nécessaire que la réponse arrive courrier par courrier. L'affaire se décide lundi à l'académie des sciences de Paris* ».

Pasteur, classé premier ex-aequo avec son ancien maître, Gabriel Delafosse (1796-1878), pour la minéralogie, par le Comité secret du 9 mars, n'obtint que 16 voix contre 35 à son concurrent au vote de l'Académie du 16 mars. Il dut attendre la séance du 8 décembre 1862 pour être élu à la succession de Sénarmont. Le 1<sup>er</sup> décembre 1856 la Royal Society of London lui avait décerné sa médaille Rumford pour ses études de cristallographie.

### Conclusion

Ce n'est que le 3 août 1857 que paraît un premier mémoire de Pasteur sur la fermentation, ouvrant un nouveau chapitre de la biographie du savant. Ce mémoire est considéré par son biographe, P. Debré, comme l'acte de naissance de la microbiologie.

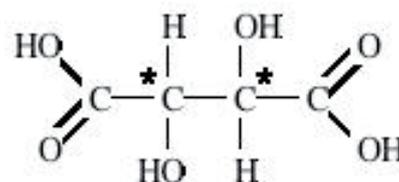
Avec l'adoption de la théorie et de la notation atomiques (Congrès de Karlsruhe, 1860), celles du concept de valence (1858) et de formules développées, l'hypothèse du carbone tétraédrique (1874), jusqu'au développement de méthodes et instruments spectroscopiques et spectrographiques, la stéréochimie va soutenir l'essor de la chimie organique dès 1869 (synthèse de l'alizarine) en s'éloignant de ses origines cristallographiques qu'il n'est pas inutile de se remémorer pour analyser les voies de l'innovation. On notera un retour opéré par la biochimie vers la cristallographie au XX<sup>e</sup> siècle (prix Nobel en 1962 de Max Perutz (1914-2002) et John Kendrew (1917-1997), en chimie, pour leur découverte de la structure de l'hémoglobine et de James Watson (1928) et Francis Crick (1916-2004), en physiologie, pour celle de la structure de l'ADN).

### Remerciements

L'auteur remercie la rédaction de Chimie Nouvelle pour des suggestions qui ont permis d'améliorer grandement son article ainsi que Bernard Mahieu pour les notes qui ont enrichi la partie chimique du texte.

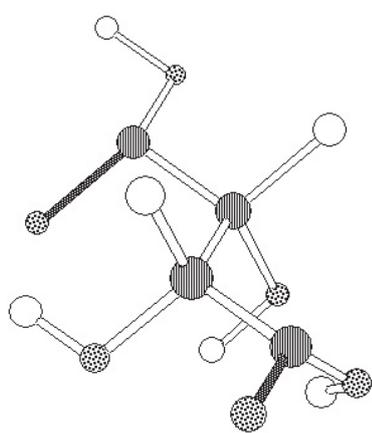
### Notes

[Note 1] : Les progrès de la cristallographie et de la stéréochimie, apportant une confirmation à l'hypothèse de Lebel et Van 't Hoff (1874), ont levé le voile sur la constitution interne et spatiale des molécules. Les chimistes ont découvert que l'acide tartrique présente deux centres d'asymétrie, marqués d'une astérisque.

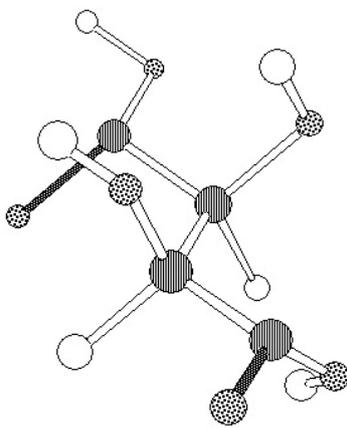


Il se présente sous trois formes distinctes : l'acide tartrique dextrogyre (RR selon la dénomination dans le système Cahn-Ingold-Prelog), l'acide tartrique lévo-gyre (SS selon le même système) et l'acide méso-tartrique (RS, optiquement inactif par compensation

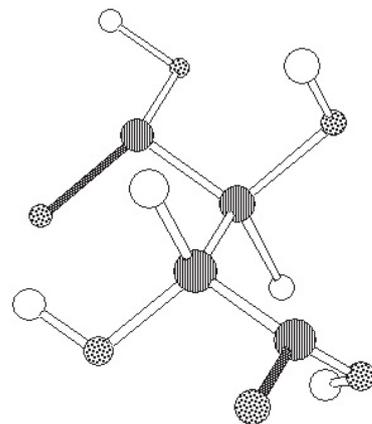
interne). La substance naturelle dextrogyre est l'acide tartrique RR. L'acide paratartrique ou racémique est le mélange équimoléculaire de RR et de SS que Pasteur parviendra à séparer.



Acide tartrique RR



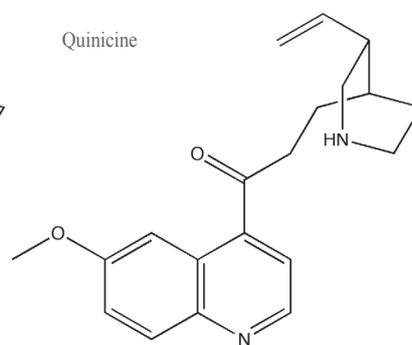
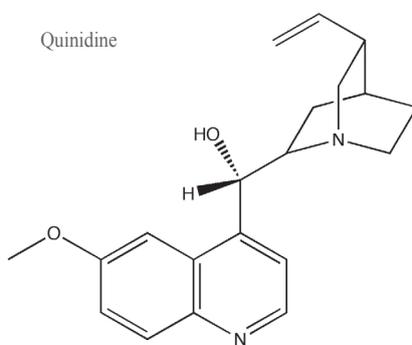
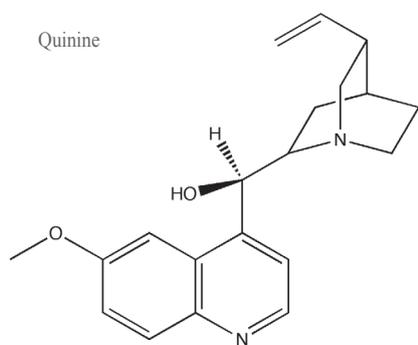
Acide tartrique SS



Acide tartrique RS

[Note 2] : Formules développées de la quinine, de la quinidine et de la quinicine. La cinchonine, la cinchonidine et la chinchonine ne diffèrent de celles-ci que

par l'absence du groupement méthoxy sur le cycle benzénique.



## Références

- [1] E. Mitscherlich, « Premier Mémoire sur l'Identité de la forme cristalline chez plusieurs substances différentes, et sur le rapport de cette forme avec le nombre des atomes élémentaires dans les cristaux », *Annales de Chimie et de Physique*, t. XIV, 1820, 172-190.
- [2] E. Mitscherlich, « Sur la Relation qui existe entre la forme cristalline et les propriétés chimiques », *Annales de Chimie et de Physique*, t. XIX, 1822, 350-419.
- [3] J.-B. Biot, *CR hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, 1844, t. 19, 719-725.
- [5] P. Debré, *Louis Pasteur*, Flammarion, 1995.
- [6] J. Fournier, « La genèse d'une découverte Une lettre inédite de Pasteur à Chevreul (1874) », *L'actualité chimique*, octobre 2003, 60.
- [7] <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k141151t.r=Pasteur%2C+Louis.langFR>.
- [8] L. Pasteur, *CR hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, t. 26, 1848, 535-538.
- [9] L. Pasteur, *CR hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, t. 28, 1849, 477-478.
- [10] L. Pasteur, *CR hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, t. 31, 1850, 480-483.
- [11] L. Pasteur, *CR hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, t. 37, 1853, 110-114 et 162-166.
- [12] Archives de l'Académie des sciences, dossier Mitscherlich.