

**EUR 3731 f**

COMMUNAUTE EUROPEENNE DE L'ENERGIE ATOMIQUE - EURATOM

**DEVELOPPEMENT DE METHODES  
DE MARQUAGE  
DE COMPOSES ORGANIQUES**

Rapport final

par

J. P. ADLOFF, R. BERTRAND, C. GERARDIN et J. M. PAULUS  
(C.R.N., Strasbourg)

1968

LIBRARY



Rapport établi par  
le Centre de Recherches Nucléaires de Strasbourg - France  
Département de Chimie Nucléaire

Contrat Euratom N° 076-64-3 RISF

## AVERTISSEMENT

Le présent document a été élaboré sous les auspices de la Commission des Communautés Européennes.

Il est précisé que la Commission des Communautés Européennes, ses contractants, ou toute personne agissant en leur nom :

ne garantissent pas l'exactitude ou le caractère complet des informations contenues dans ce document, ni que l'utilisation d'une information, d'un équipement, d'une méthode ou d'un procédé quelconque décrits dans le présent document ne porte pas atteinte à des droits privés ;

n'assument aucune responsabilité pour les dommages qui pourraient résulter de l'utilisation d'informations, d'équipements, de méthodes ou procédés décrits dans le présent document.

Ce rapport est vendu dans les bureaux de vente indiqués en 4<sup>e</sup> page de couverture

au prix de FF 8,50	FB 85,—	DM 6,80	Lit. 1060	Fl. 6,20
--------------------	---------	---------	-----------	----------

**Prière de mentionner, lors de toute commande, le numéro EUR et le titre qui figurent sur la couverture de chaque rapport.**

Imprimé par L. Vanmelle S.A.  
Bruxelles, janvier 1968

Le présent document a été reproduit à partir de la meilleure copie disponible.

# EUR 3731 f

COMMUNAUTE EUROPEENNE DE L'ENERGIE ATOMIQUE - EURATOM

## DEVELOPPEMENT DE METHODES DE MARQUAGE DE COMPOSES ORGANIQUES

Rapport final

par

J. P. ADLOFF, R. BERTRAND, C. GERARDIN et J. M. PAULUS  
(C.R.N., Strasbourg)

1968



Rapport établi par  
le Centre de Recherches Nucléaires de Strasbourg - France  
Département de Chimie Nucléaire

Contrat Euratom N° 076-64-3 RISF

## RESUME

Les travaux décrits dans ce rapport ont pour objet le développement de méthodes de marquage non conventionnelles.

1. Marquage de butane sous l'effet d'ions tritium  $T^+$  d'énergie comprise entre 3 eV et 6000 eV. Un générateur d'ions  $T^+$  d'énergie contrôlée et variable a été réalisé en vue d'étudier l'interaction de ces ions avec des cibles gazeuses. On décrit les résultats de l'irradiation du butane en fonction de l'énergie des ions incidents et de la pression de la cible. L'introduction du tritium dans le butane est faible et n'atteint pas 4 % dans les meilleures conditions.

2. Marquage sous l'effet de décharges électriques. On décrit les résultats d'une décharge de haute fréquence dans le méthane- $^{14}C$  seul et en présence de vapeurs d'halogènes. On montre que la synthèse conduit en quelques secondes à la formation d'hydrocarbures supérieurs ainsi que des halogénures organiques dont l'activité spécifique est égale à celle du méthane mis en œuvre.

3. Tritiation par échange isotopique d'hydrocarbures et de dérivés fonctionnels en présence du complexe de l'acide phosphorique tritié avec le trifluorure de bore.

## MOTS-CLES

PREPARATION  
LABELLED COMPOUNDS  
TRITIUM COMPOUNDS  
BUTANE

ELECTRIC DISCHARGES  
ISOTOPIC EXCHANGE  
CARBON 14

## INTRODUCTION [1]

La synthèse chimique est la seule méthode de marquage spécifique et elle permet souvent la préparation de composés tritiés de haute activité spécifique. Mais elle est souvent supplantée par les procédés de marquage basés sur les réactions d'échange isotopique dont l'intérêt majeur est la simplicité. Le formalisme général d'une réaction d'échange est :



où R-H est un composé à marquer et T-X un "donneur" de tritium.

L'aptitude à l'échange des atomes d'hydrogène d'un composé organique peut être très variée. Les atomes H liés à un atome d'oxygène, d'azote, de soufre d'un groupement fonctionnel sont labiles et échangent souvent spontanément. Ce n'est plus le cas pour les atomes H liés à des atomes de carbone pour lesquels il est nécessaire d'induire l'échange isotopique :

- par le rayonnement  $\beta$  propre du tritium dans la méthode de marquage par échange "auto-induit" de Wilzbach. Le marquage n'est ni uniforme, ni spécifique ; il est accompagné d'une décomposition radiolytique dont les modalités dépendent de la quantité de tritium utilisée, de la durée de l'exposition, de la radiosensibilité du composé. Dans les conditions normales, la vitesse d'incorporation, par jour, du tritium dans un composé est de l'ordre de 1 % de la quantité du radioélément mis en oeuvre. Cette vitesse peut être accrue sous l'effet de décharges électriques.

- par catalyse hétérogène, la réaction (1) étant accélérée en présence d'un agent d'hydrogénation tel que le tritiure de lithium et de bore  $LiBT_4$  ou de lithium et d'aluminium  $LiAlT_4$ .

- par catalyse homogène en solution acide ou basique, le réactif T-X étant par exemple l'acide perchlorique ou sulfurique.

- en exploitant la réactivité chimique d'atomes "chauds" produits par les réactions nucléaires  ${}^6Li(n,\alpha)T$  ou  ${}^3He(n,p)T$ . On sait que les atomes radioactifs possèdent "in statu nascendi" une énergie cinétique de recul considérable et souvent une charge élevée leur permettant de participer à des réactions inhabituelles de substitution d'atomes ou de groupements d'atomes, d'arrachement d'hydrogène etc. Cette réactivité est souvent mise à profit pour séparer des isotopes radioactifs avec une activité spécifique élevée (effet Szilard et Chalmers) ou pour préparer par une voie purement radiochimique des composés moléculaires marqués (réaction de radiosynthèse). Dans le cas particulier de la tritiation, le marquage par recul n'a pas conduit à des résultats

---

Manuscrit reçu le 17 août 1967.

intéressants, les activités spécifiques étant beaucoup trop faibles (inférieures à 1 mCi/g) et les dégradations chimiques et radiolytiques de la cible considérables. Cette dégradation est due aux rayonnements concomitants de l'irradiation en pile du mélange de la cible et du donneur de tritium (lithium ou hélium 3) et surtout au ralentissement des atomes de recul créés avec une énergie très élevée.

On sait, en effet, que l'atome de tritium ne participe à une réaction chaude de substitution ou d'arrachement que lorsque son énergie est comprise entre deux valeurs  $E_1$  et  $E_2$ . Au-dessus de la limite supérieure  $E_2$ , l'atome de tritium possède un excédent d'énergie tel qu'il ne peut former de combinaison chimiquement stable, tandis que  $E_1$  est l'énergie minimale requise pour une réaction "chaude". Les limites admises de  $E_2$  et  $E_1$  sont respectivement de quelques dizaines d'eV et de quelques eV. Comparativement l'énergie de recul initiale des atomes de tritium créés par le processus  ${}^6\text{Li}(n,\alpha)$  est 2,73 MeV ; par la réaction  ${}^3\text{He}(n,p)$  0,192 MeV.

L'excédent d'énergie relativement au domaine des réactions chaudes est énorme et ce surplus doit être dissipé pendant l'étape de ralentissement au cours de laquelle l'atome de tritium cède son énergie au milieu par ionisation et excitation d'abord, puis par des collisions élastiques et inélastiques. Ceci entraîne inévitablement une dégradation radiolytique du milieu réactionnel, ce qui ne peut être que néfaste à la préparation d'une substance marquée radiochimiquement pure.

#### Présentation des travaux effectués

Les travaux décrits dans ce rapport ont pour objectif le développement de méthodes de tritiation non conventionnelles. Les idées générales découlent des considérations précédentes.

a) Les réactions de marquage par des atomes "chauds" se situent dans un domaine énergétique dont les limites sont estimées par exemple à 1000 eV et 3 eV. Nous nous sommes donc proposés de réaliser un générateur d'ions  $T^+$  dont l'énergie correspondrait à ce domaine. On devrait ainsi éviter ou atténuer les dégâts radiolytiques et par le choix judicieux de l'énergie des particules incidentes il pourrait être possible d'orienter la réaction vers la production d'un composé déterminé, ce qui conférerait à cette méthode de marquage une souplesse que n'offrent pas les procédés par recul. La description d'un générateur d'ions tritium, la présentation des résultats du bombardement de butane en phase gazeuse par un faisceau d'ions  $T^+$  et les conclusions relatives au marquage par des faisceaux d'ions radioactifs constituent la première partie de ce rapport.

b) Les réactions de marquage étudiées à l'aide du générateur d'ions tritium résultent d'interactions entre des ions  $T^+$  ou des atomes T et des molécules de la cible. L'irradiation de composés gazeux par un faisceau d'ions radioactifs, on le verra, soulève de sérieuses difficultés expérimentales. Aussi avons-nous créé "in situ" des ions  $T^+$  en effectuant des décharges électriques dans un mélange homogène du composé à marquer et d'un gaz radioactif. Cette méthode de marquage qui rejoint les procédés de Wilzbach accélérés par des décharges électriques, est développée dans la seconde partie.

c) Les méthodes de marquage précédentes ne sont pas encore compétitives avec les procédés de tritiation par échange isotopique. Dans la troisième partie on décrit les résultats de l'étude systématique du marquage par échange à l'aide du complexe de l'acide phosphorique tritié avec le trifluorure de bore,  $PO_4T_3.BF_3$  qui constitue le réactif T-X de la réaction (1).





Première Partie : Marquage du butane sous l'effet d'un faisceau d'ions T<sup>+</sup>

1. Travaux antérieurs

Les premières expériences de marquage à l'aide d'ions radioactifs accélérés et analysés par un champ magnétique ont été réalisées par CROATTO et GIACOMELLO en 1954 [2]. Plus tard, ALIPRANDI et al. [3] ont soumis plusieurs composés à des ions  $^{14}\text{C}^+$ ,  $^{14}\text{CO}^+$  et  $^{14}\text{CO}_2^+$ , d'énergie 30 keV, produits dans un séparateur d'isotopes. Les premiers composés ainsi marqués ont été l'acide benzoïque, l'acide stéarique, le cholestérol, la vitamine B avec des rendements de quelques pourcents. De leur côté, LEMMON, REYNOLDS, MAZZETI et CALVIN [4] ont irradié des films de benzène solide à  $-160^\circ\text{C}$  par un faisceau d'ions  $^{14}\text{C}^+$  de 2 keV, et ont pu mettre en évidence la formation de benzène et de toluène marqués. Ces travaux préliminaires ont été repris par MULLEN [5] qui a fait une étude approfondie de l'irradiation de films de benzène solide par des ions  $^{14}\text{C}^+$  d'énergie égale à 5000 eV, 90 eV et 45 eV. Les trois principaux produits marqués sont le benzène, le toluène et le cycloheptatriène. Les rendements de ces composés diminuent avec l'énergie des ions ; mais pour une énergie donnée, le rendement est d'autant plus élevé que la densité d'énergie (exprimée en eV par molécule-cible) est plus faible.

Plus récemment, les chercheurs de l'Université de Rome ont construit un séparateur d'isotopes qui leur permet d'étudier les effets d'ions accélérés et analysés sur une cible solide [6]. Les auteurs soulignent les avantages par rapport aux méthodes de recul : variation continue de la tension d'accélération des ions, étude des mécanismes des réactions des ions en fonction de leur énergie ; absence de dégâts radiolytiques. Le générateur permet la préparation de composés marqués par le radiocarbonate et le tritium. Les résultats de l'irradiation de cibles organiques solides par des ions tritiés d'énergie 40 keV (m-iodobenzoate de sodium, phénylacétate de sodium et benzoate de sodium) ont été décrits [7]. ANDERSON et SORENSEN [8] ont réalisé une expérience avec des ions  $^{51}\text{Cr}^+$  d'énergie comprise entre 60 et 500 keV et une cible de chromate de potassium. Enfin, KUKLIN, FIRSOVA et NESMEYANOV ont soumis du benzène solide à des ions  $\text{T}^+$  de 2500 eV.

## 2. Généralités

Les effets provoqués par les ions accélérés d'énergie initiale élevée, dans une cible solide épaisse, sont semblables à ceux des atomes créés par recul nucléaire. Dans les deux cas, la majeure partie de l'énergie et la charge de la particule sont dissipées avant qu'une réaction chimique "chaude" n'ait pu se produire. L'utilisation de faisceaux ioniques d'énergie élevée n'apporte donc guère d'avantages par rapport à la méthode de recul et nécessite un appareillage complexe.

Par contre, la technique des faisceaux d'ions radioactifs peut apporter des renseignements nouveaux et fondamentaux en chimie des atomes chauds, et par conséquent sur les modalités du marquage par ces atomes, si l'on modifie les caractéristiques du faisceau et de la cible. L'énergie des particules incidentes doit être abaissée à quelques dizaines d'eV ou quelques eV pour atteindre le domaine énergétique intéressant. L'emploi de cibles gazeuses sous différentes pressions permet de modifier la dissipation de l'énergie du faisceau à l'intérieur de la cible.

Nous avons construit un générateur d'ions  $T^+$  d'énergie comprise entre 6000 eV et quelques eV et nous avons étudié les modalités du marquage de butane en phase gazeuse en fonction de la pression du gaz et de l'énergie des particules incidentes. Les produits marqués ont été analysés par radiochromatographie en phase gazeuse.

## 3. Description du générateur d'ions $T^+$ [10]

Le montage représenté schématiquement sur la figure 1, comprend une source d'ions, un sélecteur magnétique et une chambre d'irradiation.

La source est du type de Moak, à décharge électrique de haute fréquence (80 Mhz) ; elle présente les avantages suivants : débit ionique élevé, faible dispersion de l'énergie des ions, forte proportion d'ions monoatomiques. L'énergie des ions extraits de la source est déterminée par la différence de potentiel appliquée entre l'anode A et le diaphragme  $D_1$ . Le débit ionique est réglé par l'ajustement des potentiels des électrodes d'extraction E et de focalisation F. Le circuit d'alimentation en gaz de la source d'ions comprend un réservoir  $R_1$  et une fuite réglable  $B_1$ . Le débit gazeux correspondant au rendement optimal de la source en ions  $T^+$  étant de  $5 \text{ cm}^3/\text{heure}$ , le tritium est dilué cent fois par de l'hélium 4 dont le potentiel d'ionisation est plus élevé (24,6 eV). Dans ces conditions, pour une même consommation de tritium, le rendement de la source est multiplié par quatre.

Après avoir traversé un diaphragme circulaire de 2 mm, les ions pénètrent dans le tube séparateur placé dans l'entrefer d'un électroaimant à secteur magnétique de 60°. Le rayon de courbure de la trajectoire ionique est de 20 cm. Les ions sont focalisés sur le diaphragme D<sub>2</sub> qui délimite l'entrée dans la chambre d'irradiation. Le champ magnétique est ajusté de manière à sélectionner les ions de rapport  $\frac{m}{e} = 3$ , en majorité T<sup>+</sup> avec une faible proportion, inférieure à 1 %, de <sup>3</sup>He<sup>+</sup> et H<sub>3</sub><sup>+</sup>. La pression à l'intérieur du séparateur est de 10<sup>-6</sup> mm Hg.

La faible pénétration des ions T<sup>+</sup> d'énergie inférieure à 10 keV interdit tout écran entre D<sub>2</sub> et la chambre d'irradiation. Pour cette raison on réalise une circulation de gaz devant le faisceau d'ions à l'aide d'un système de pompage différentiel. La chambre comprend un cylindre de laiton dont le diamètre intérieur est 4 cm et la hauteur 12 cm ; l'ouverture du diaphragme D<sub>2</sub> dans la partie supérieure du cylindre est de 2 mm. Une électrode M jouant le rôle de cage de Faraday est disposée à la base du cylindre ; elle permet la mesure absolue de l'intensité du faisceau ionique avant l'introduction du gaz dans la chambre et le contrôle de la stabilité du faisceau pendant l'irradiation. Le composé à irradier (butane) pénètre dans la chambre à partir du réservoir R<sub>2</sub> à travers une fuite réglable B<sub>2</sub>. Un piège P refroidi à la température de l'azote liquide et contenant du gel de silice est branché sur le circuit du gaz. Il permet de retenir tous les composés à l'exclusion de l'hydrogène.

Les expériences à faible énergie exigent le ralentissement des ions pénétrant dans la chambre. A cet effet (figure 2) la chambre C est isolée électriquement et portée à une tension positive. Les électrodes R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> définissent l'intensité du faisceau ionique pénétrant dans la chambre et le choix convenable des potentiels retardateurs permet de poursuivre les irradiations jusqu'à une énergie ionique de 3 eV.

La dispersion en énergie du faisceau est de 3 eV ; l'intensité du faisceau diminue avec la tension appliquée à l'anode de la source HF. Dans le tableau I, on indique en fonction de la tension de l'anode, l'intensité du faisceau T<sup>+</sup> dans la chambre à réaction, l'activité correspondante ainsi que la durée minimale de l'irradiation nécessaire pour pouvoir détecter les produits tritiés formés au cours de l'interaction du faisceau avec une cible de butane avec le montage de la figure 1.

Tension anode (volts)	Intensités (T <sup>+</sup> ) (ampères)	Activités (μCi/g)	Durée minimale des irradiations (heures)
6000	5 x 10 <sup>-8</sup>	54	1
4000	3 x 10 <sup>-8</sup>	32	1,5
2000	1,5 x 10 <sup>-8</sup>	16	3
1000	6 x 10 <sup>-9</sup>	6,5	6
500	10 <sup>-9</sup>	1	20
200	5 x 10 <sup>-11</sup>	0,05	200

Tableau I

Dans le cas des expériences à faible énergie (figure 2) la dispersion du faisceau n'est pas modifiée ; les conditions des irradiations sont groupées dans le tableau II.

Energie (eV)	Intensité (T <sup>+</sup> ) A	Activité μCi/h	Durée minimale des irradiations (heures)
4000 à 100	3 x 10 <sup>-8</sup>	32	1 à 2
50	2 x 10 <sup>-8</sup>	21	1
20	1,2 x 10 <sup>-8</sup>	12	1
10	5 x 10 <sup>-9</sup>	5	1
5	10 <sup>-9</sup>	1	3

Tableau II

Après irradiation, les composés retenus dans le piège sont analysés par chromatographie en phase gazeuse avec détection simultanée des composés macroscopiques (catharomètre) et radioactifs (compteur proportionnel à circulation) (figure 3). Les rendements de piégeage de tous les composés susceptibles de se former ont été déterminés par rapport à celui du butane, qui est mesuré à chaque irradiation. Des colonnes chromatographiques et les conditions des analyses sont décrites dans le tableau III.

Composés étudiés	Colonne			
	Nature	Long.	Diam.	t°
hydrocarbures (C <sub>1</sub> à C <sub>4</sub> )	gel de silice	3 m	4 mm	70°C
	squalane (20 %) sur silocel (60-100 mesh)	5 m	4 mm	30°C
hydrocarbures (> C <sub>4</sub> )	squalane sur silocel	5 m	4 mm	120°C
hydrogène - méthane	tamis moléculaire	2 m	4 mm	50°C

Tableau III

### 3. Résultats de l'irradiation du butane

La formation de composés tritiés au cours de l'irradiation du butane par des ions T<sup>+</sup> a été étudiée en fonction de la pression du gaz et de l'énergie initiale des ions incidents. L'incertitude sur les valeurs expérimentales atteint 20 % en raison de l'accumulation des erreurs qui affectent la connaissance de l'intensité du faisceau pendant l'irradiation, de la fraction du composé recueillie dans le piège et du résultat de l'analyse macroscopique et radioactive de cette fraction.

Les composés tritiés suivants ont été obtenus : méthane, éthane, éthylène, propane, propène, butane. Aucune modification macroscopique du butane n'a été observée dans nos conditions expérimentales.

#### a) Influence du courant ionique et de la durée de l'irradiation

Nous avons déterminé l'activité des hydrocarbures en fonction du nombre d'ions T<sup>+</sup> pénétrant dans la chambre à réaction lorsque par ailleurs toutes les conditions opératoires sont maintenues identiques. A cet effet, on trace les courbes de tritiation pour une intensité du faisceau ou une durée d'irradiation constantes.

Quelques résultats ainsi obtenus sont représentés sur la figure 4. On observe, en règle générale, une proportionnalité entre l'activité des divers composés et le nombre d'ions T<sup>+</sup> qui pénètrent dans la chambre à réaction, et ceci dans tout le do-

maine d'énergie (3 eV à 6 keV) et d'intensité du faisceau examiné ( $10^{-10}$  à  $5 \times 10^{-8}$  A), ainsi que pour toutes les pressions utilisées. En conséquence, les résultats sont normalisés relativement à une irradiation par un faisceau de charge totale égale à 100 microcoulombs, ce qui correspond à une activité de 30  $\mu$ Ci de tritium.

b) Influence de l'énergie cinétique initiale des ions T<sup>+</sup> et de la pression du butane

Nous avons effectué une étude systématique de la formation des composés tritiés en fonction de l'énergie cinétique initiale  $E_0$  des ions T<sup>+</sup> entre 3 et 6000 eV, pour différentes pressions du butane à l'intérieur de la chambre à réaction ( $10^{-2}$ ,  $4 \times 10^{-2}$  et  $10^{-1}$  torr). L'ensemble des résultats est groupé dans les tableaux IV, V et VI et représenté sur les figures 5 à 10. L'examen de ces résultats permet de relever les faits caractéristiques suivants :

- les proportions relatives des composés tritiés sont fonction de l'énergie ionique. A "haute énergie" ce sont les produits de dégradation du butane, et particulièrement le méthane, qui sont prépondérants, alors qu'à "basse énergie" l'activité du butane est importante. A titre d'exemple pour une pression de butane de  $10^{-2}$  torr, les valeurs relatives des rendements en produits tritiés à 6000 eV sont les suivantes : butane 1, méthane 26, éthane 2,65, propane 1, éthylène 1,3. A 5 eV ces valeurs sont : butane 1, méthane 1,30, éthane 0,32, propane 0,14, éthylène 0,48.

- les rendements individuels, ainsi que le rendement total de tritiation dépendent de l'énergie du faisceau.

Ces observations qualitatives demeurent valables quelle que soit la pression de la cible gazeuse. Le recoupement des courbes de tritiation en fonction de l'énergie pour différentes pressions permet de dégager l'influence de la pression du gaz introduit dans la chambre à réaction (figure 11 et 12). Les courbes de tritiation en fonction de l'énergie établies pour différentes pressions se rejoignent aux faibles énergies et les pics sont d'autant plus prononcés que la pression est plus faible.

Energie T <sup>+</sup> (eV)	CH <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
6000	0,22	0,023	0,008	0,008	0,012	traces
4000	0,21	0,024	0,008	0,007	0,008	"
2000	0,24	0,043	0,016	0,012	0,043	"
500	0,28	0,078	0,035	0,031	0,070	"
300	0,29	0,087	0,043	0,052	0,078	"
200	0,34	0,087	0,043	0,070	0,061	"
100	0,40	0,11	0,052	0,095	0,078	"
80	0,45	0,14	0,061	0,11	0,10	"
60	0,52	0,17	0,078	0,12	0,10	"
40	0,66	0,21	0,078	0,17	0,12	"
20	0,78	0,22	0,087	0,24	0,15	"
10	0,89	0,22	0,11	0,52	0,26	"
5	1,13	0,27	0,12	0,87	0,41	"
3	0,96	0,27	0,10	0,70	0,38	"

Tableau IV - Activités, en  $\mu\text{Ci}$ , des composés tritiés formés au cours de l'irradiation de butane, sous une pression de  $10^{-2}$  torr, par un faisceau d'ions T<sup>+</sup> de charge totale 100  $\mu\text{C}$ .

Energie T <sup>+</sup> (eV)	CH <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
6000	0,48	0,043	0,019	0,016	0,022	"
4000	0,64	0,074	0,029	0,026	0,022	"
2000	0,64	0,077	0,035	0,035	0,032	"
500	0,64	0,19	0,080	0,16	0,080	"
300	0,69	0,20	0,096	0,16	0,11	"
200	0,64	0,22	0,11	0,17	0,16	"
100	0,67	0,25	0,10	0,26	0,16	"
80	0,63	0,24	0,10	0,35	0,16	"
40	0,72	0,26	0,10	0,48	0,29	"
20	1,20	0,38	0,16	1,09	0,61	"
10	1,44	0,43	0,22	1,68	0,80	"
5	1,10	0,29	0,16	1,17	0,48	"
3	0,85	0,19	0,080	0,88	0,38	"

Tableau V - Activités, en  $\mu\text{Ci}$ , des composés tritiés formés au cours de l'irradiation de butane, sous une pression de  $4 \times 10^{-2}$  torr, par un faisceau d'ions T<sup>+</sup> de charge totale 100  $\mu\text{C}$ .

Energie T <sup>+</sup> (eV)	CH <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
6000	0,87	0,087	0,052	0,035	0,052	traces
4000	0,83	0,094	0,048	0,070	0,080	"
2000	0,87	0,094	0,048	0,078	0,083	"
500	0,99	0,12	0,056	0,16	0,10	"
200	0,96	0,27	0,059	0,45	0,17	"
100	0,84	0,31	0,12	0,98	0,34	"
50	1,20	0,31	0,14	1,40	0,42	"
20	1,30	0,47	0,17	1,65	0,52	"
10	1,55	0,45	0,21	1,57	0,57	"
5	1,26	0,31	0,17	1,20	0,60	"
3	1,15	0,31	0,17	1,00	0,34	"

Tableau VI - Activités, en  $\mu\text{Ci}$ , des composés formés au cours de l'irradiation de butane, sous une pression de  $10^{-1}$  torr, par un faisceau d'ions T<sup>+</sup> de charge totale 100  $\mu\text{C}$ .

#### 4. Application à la préparation de molécules marquées

On ne considère pas ici l'étude théorique des réactions décrites précédemment qui est présentée ailleurs [11] mais on se propose de tirer des conclusions de ces expériences sur l'application des faisceaux d'ions radioactifs à la préparation de molécules marquées.

On relève tout d'abord les faits suivants :

- la diversité des produits tritiés qui sont uniquement des produits de dégradation du butane ; dans les conditions de l'expérience aucun produit supérieur à la cible n'a été décelé.
- les rendements individuels, ainsi que le rendement organique total dépendent de l'énergie des ions T<sup>+</sup>. Les activités mesurées augmentent lorsque l'énergie des ions incidents diminue et passent par une valeur maximale pour des ions T<sup>+</sup> d'énergie 10 eV.
- pour les énergies supérieures ou égales à 20 eV, le principal produit marqué est le méthane. L'activité incorporée dans le butane ne devient notable qu'à partir de 500 eV, et est prépondérante pour 10 eV.

Les rendements de marquage, exprimés en % du tritium pénétrant dans la chambre d'irradiation, sont indiqués dans le tableau VII d'une part pour la totalité des produits et d'autre part pour le butane ; la troisième colonne indique le rendement de tritiation du butane par rapport au rendement total de tritiation.



Energie	Rendement total de marquage	Rendement de marquage du butane	Tritiation du butane par rapport au rendement organique total
6 keV	1,2 %	0,03 %	2,8 %
4 keV	1,5 %	0,05 %	3 %
2 keV	1,7 %	0,07 %	4,3 %
500 eV	2,5 %	0,33 %	13 %
100 eV	3 %	0,53 %	18 %
40 eV	3,8 %	0,93 %	24,5 %
20 eV	7,3 %	2,25 %	30 %
10 eV	10 %	3,7 %	37 %
5 eV	6,9 %	2,5 %	36 %
3 eV	5,7 %	2,3 %	40 %

Tableau VII

L'introduction du tritium dans le butane reste donc faible et n'atteint pas 4 % dans les conditions optimales.

En conclusion, nous estimons que la préparation de composés marqués à l'aide d'ions radioactifs n'est pas actuellement compétitive avec les méthodes chimiques ou d'échange.

a) En phase gazeuse la technique est difficile et les rendements faibles ; en phase solide seule une mince couche superficielle est effectivement irradiée et les dégats radiolytiques sont prononcés.

b) Le domaine énergétique intéressant s'étend de 100 eV à quelques eV ; pour ces énergies, il est très difficile d'obtenir des courants constants et d'intensité suffisante. L'extraction des ions et l'analyse magnétique requièrent des potentiels élevés, ce qui entraîne la nécessité du ralentissement des ions analysés à l'aide de potentiels retardateurs, et par conséquent une complication expérimentale.

c) La réaction de marquage n'est pas spécifique et comme pour les méthodes de radiosynthèse, il sera nécessaire de procéder à une purification radiochimique des produits irradiés. Il est cependant possible que les dommages subis par la cible au cours de l'irradiation par un faisceau d'ions soient très inférieurs à ceux résultant d'une exposition au flux neutronique d'un réacteur.

d) La production d'ions  $T^+$  nécessite l'introduction de  $T_2$  dans une source d'ions et dans un ensemble accélérateur-analyseur maintenu sous une faible pression ( $10^{-5}$  mm Hg) à l'aide d'un système de pompage efficace. Le faible rendement des sources d'ions, les pertes ioniques inévitables au cours de l'extraction, de l'accélération, du ralentissement nécessitent la mise en oeuvre de quantités importantes de tritium (plusieurs curies à plusieurs dizaines de curies selon l'intensité voulue). L'évacuation des gaz des pompes primaires, la contamination inévitable de l'ensemble de l'appareil posent de sérieux problèmes de protection.

e) Le tritium est fourni à des prix avantageux par les producteurs de radioéléments ; il n'en est pas de même du radiocarbonate  $^{14}C$ . Un générateur d'ions  $^{14}C$  (ou de  $^{14}CO$ ,  $^{14}CO_2$  ...) devrait être conçu de manière à permettre la récupération et le reconversion du radioélément non utilisé.

f) La réalisation d'un générateur d'ions radioactifs nécessite des investissements relativement élevés.

## Deuxième Partie : Marquage sous l'effet de décharges électriques

### 1. Généralités

Des réactions de marquage en milieu hétérogène, sous l'effet de décharges électriques de types variés ont été décrites à plusieurs reprises, généralement dans le but d'accélérer la vitesse de l'échange autoinduit entre le tritium et des composés hydrogénés. DORFMAN et WILZBACH [12] ont marqué le p-dichlorobenzène, le naphthalène et l'acide palmitique par une décharge électrique continue (1000 V, 100  $\mu A$ ) dans le tritium sous une pression de 5 à 15 mm. La quantité de tritium mise en oeuvre n'est plus que de quelques millicuries ou moins, et la durée d'exposition réduite à quelques minutes ; l'activité spécifique des produits marqués est de quelques millicuries par g. LEMMON et al. [13] ont utilisé une décharge alternative (20 kV, 1 mA) pour marquer le benzène. Après une heure d'exposition, 0,67 mCi de tritium (sur 40 mCi) ont été introduits dans 500  $\mu l$  de benzène. Dans les mêmes conditions, le marquage autoinduit n'aurait introduit que  $4 \cdot 10^{-5}$  mCi dans 500  $\mu l$  de benzène. Dans cette expérience le benzène n'a subi qu'une très faible décomposition. JACKSON et al. [14] ont utilisé des techniques similaires pour marquer des composés variés (acide stéarique,

hexadécanol, etc.). SATO et TAKAHASHI [15] ont préparé de l'alanine marquée avec une activité spécifique de 4,4  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$  en effectuant pendant 10 mn une décharge électrique dans le tritium (pression 40 mn) en présence d'acide  $\alpha$ -hydroxyiminopropionique. WOLFGANG et al. [16] ont irradié des composés organiques solides avec des ions  $\text{T}^+$  et  $\text{T}_2^+$  accélérés à quelques centaines de volts. Les réactions de marquage induites par des décharges de type varié ont été étudiées par GHANEM et WESTERMARK [17]. Ces auteurs ont employé des décharges continues ainsi que des décharges à haute fréquence et de radiofréquence pour introduire le tritium dans le polystyrène, le polyéthylène glycol, la séroalbumine, l'acide p-aminosalicylique, etc. GUILLAUME, enfin [18] a produit des composés marqués au radiocarbone par accélération de  $^{14}\text{CO}_2$  dans un champ électrique, sous une différence de potentiel de 500 volts.

La plupart des expériences citées ont été effectuées avec des composés organiques à l'état solide. Dans certains cas les dégradations peuvent être importantes ; la purification soignée des composés marqués jusqu'à activité spécifique constante (critère habituel de la pureté radiochimique) est indispensable.

Peu d'expériences ont été menées en phase gazeuse homogène [19] [20]. Il est bien connu qu'une décharge électrique de haute fréquence dans un hydrocarbure entraîne la formation d'hydrogène, de produits de dégradation et de synthèse par l'intermédiaire de réactions ioniques et radicalaires. Lorsque la décharge est effectuée en présence de tritium, une partie du radioélément peut être incorporée dans ces composés. C'est ainsi [19] que la décharge électrique dans un mélange de tritium et d'éthane a permis de mettre en évidence plusieurs hydrocarbures marqués : méthane, éthane, propane, butane, isobutane, éthylène et acétylène, ainsi que des produits plus lourds. La fixation du tritium dépend de plusieurs facteurs : nature et durée de la décharge, pression initiale de l'éthane, quantité de tritium mise en oeuvre. Elle peut atteindre 50 % dans les cas les plus favorables. L'activité spécifique des composés tritiés est faible puisque le tritium est rapidement dilué par l'hydrogène libéré au cours de la décharge ; dans l'exemple cité, elle atteint quelques dizaines de microcuries par millimole. La purification chimique des composés marqués peut être achevée rapidement par chromatographie en phase gazeuse.

Par contre, aucune expérience de marquage par le radiocarbone, sous l'effet d'une décharge électrique en milieu homogène, ne semble avoir été décrite. Il se pose évidemment le choix de la forme chimique du radioélément. Celui-ci est couramment fourni à l'état de gaz carbonique ou d'un carbonate, mais en vue du marquage d'hydrocarbures il est préférable d'utiliser du méthane - $^{14}\text{C}$  qui évite l'introduction d'un hétéroélément. De

plus, l'activité spécifique des produits formés au cours de la décharge est celle du composé mis en oeuvre si l'on évite toute dilution par le carbone 12.

Dans le cadre de ce travail, nous avons étudié les effets de la décharge électrique dans le méthane  $^{14}\text{C}$  à l'état pur ainsi qu'en mélange avec des halogènes [21].

## 2. Partie expérimentale

Le méthane  $^{14}\text{C}$  est préparé par hydrolyse d'un nitrure métallique irradié en pile [22]. L'activité spécifique est de 48 mCi/mM. La cellule de décharge en verre Pyrex de volume  $4,3 \text{ cm}^3$  s'adapte directement sur le dispositif d'introduction d'un chromatographe en phase gazeuse. La décharge est réalisée à l'aide d'un générateur de fréquence 4 mégahertz (HF TESTER modèle T2 - Edwards). Elle ne s'amorce convenablement et n'atteint un régime stable de fonctionnement que pour des pressions initiales supérieures à quelques torr. Aussi introduit-on dans l'ampoule à réaction en plus du méthane  $^{14}\text{C}$  et, le cas échéant, d'un halogène, un gaz rare de façon à atteindre la pression indiquée. Des expériences préliminaires ont en effet montré que la présence de gaz rares ne modifiait pas sensiblement la nature ni la répartition des produits formés au cours de la décharge.

Le mélange soumis à l'effluve doit être soigneusement débarrassé des traces ultimes d'air. En raison de la faible quantité de méthane de l'ordre de  $10^{-3}$  torr, le rapport  $\text{O}_2/\text{CH}_4$  peut être suffisant pour que la totalité du radiocarbone soit oxydée en  $^{14}\text{CH}_2$  dès les premiers instants de la décharge. La purification est achevée en fixant l'azote et l'oxygène de l'air sur le lithium fondu ;  $\text{O}_2$  est retenu dès la température de  $200^\circ\text{C}$  et à  $450^\circ\text{C}$  la fixation de l'azote est totale. Le lithium est introduit dans une enceinte en acier inox dans laquelle on admet le méthane en présence d'air sous une pression d'une centaine de torr. Après quelques minutes de chauffage à la température de  $450^\circ\text{C}$ , la pression descend à un torr, ce qui représente la somme des pressions partielles  $^{14}\text{CH}_4$  et surtout de l'argon (provenant de l'air). Cette méthode offre ainsi l'avantage de fournir un mélange qui peut être soumis aussitôt à l'action de l'effluve.

Les produits résultant de la décharge sont analysés par radiochromatographie en phase gazeuse. A la sortie du catharomètre les gaz traversent un compteur proportionnel pour la mesure de l'activité.

Les colonnes chromatographiques utilisées sont les suivantes :

- hydrocarbures : longueur deux mètres, gel de silice Carlo Erba
- iodures : longueur un mètre, 20 % de sterchamol sur support FX 1150
- chlorures et bromures : longueur deux mètres, Apiézon L 38 % sur chromosorb
- composés azotés : longueur un mètre, Porapak-T.

Le chromatographe est muni d'un programmeur de température qui permet de sélectionner les conditions optimales pour les analyses. La décharge électrique dans le méthane non marqué, sous une pression initiale d'une centaine de torrs, conduit à la formation d'éthane, propane, butane, isobutane, éthylène et acétylène.

### 3. Décharge électrique dans le méthane -<sup>14</sup>C

Un radiochromatogramme obtenu après une décharge de 0,5 s est représenté sur la figure 13. Le radiocarbone se répartit parmi les composés qui ont été mis en évidence au cours des expériences préliminaires avec des quantités macroscopiques de CH<sub>4</sub>. La décomposition du <sup>14</sup>CH<sub>4</sub> est très rapide et suit apparemment une loi du premier ordre (fig. 14). Les rendements des composés marqués atteignent une valeur maximale après une décharge de 0,5 s (fig. 15) et ne varient plus au bout de quelques secondes. Ce comportement est caractéristique des produits formés dans l'effluve électrique et traduit la compétition entre les réactions de synthèse et de redécomposition.

La répartition de l'activité, au cours d'une expérience typique, est indiquée dans le tableau VIII.

CH <sub>4</sub> restant (mμCi)	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> (mμCi)	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (mμCi)	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> (mμCi)	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> (mμCi)	iso C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> (mμCi)	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> (mμCi)	Durée (s)
70	3,9	2,28	0,42	0,6	traces	traces	0,25
58,9	6	3,23	0,37	1,0	0,56	"	0,50
44,1	2,48	1,71	0,12	0,23	traces	"	0,75
34,3	0,56	1,85	-	-	-	-	1
15,5	0,40	1,80	-	-	-	-	2
15	-	1,50	-	-	-	-	5

Tableau VIII - Effluve électrique dans le méthane -<sup>14</sup>C

L'anomalie observée pour l'éthylène est due à la présence de  $^{14}\text{CO}_2$  qui a le même volume de rétention dans les conditions de l'analyse. L'activité spécifique de tous les composés est élevée et seul le méthane donne une réponse au catharomètre.

4. Décharge électrique dans le méthane - $^{14}\text{C}$  en présence de vapeur d'iode

Le rôle d'intercepteur de radicaux de l'iode est bien connu. La décharge électrique dans  $^{14}\text{CH}_4$  en présence de vapeur d'iode (pression inférieure à 1 torr) conduit à la formation d'un seul iodure,  $^{14}\text{CH}_3\text{I}$ , dont l'activité spécifique est égale à celle du méthane mis en oeuvre. Ici encore, il est indispensable d'éliminer l'oxygène du mélange soumis à l'effluve, comme le montrent les courbes de la figure 16. On retrouve également une valeur optimale de la durée de la décharge. Le rendement de conversion est de 10 %.

5. Décharge électrique dans le méthane - $^{14}\text{C}$  en présence de brome

Dans ce cas, il apparaît plusieurs halogénures. Le radiochromatogramme de la figure 17 révèle les bromures de méthyle, éthyle, méthylène, le dibromoéthane et le bromoforme. Les rendements varient avec la durée de la décharge (figure 18) et la pression partielle du brome dans le mélange (figure 19).

6) Décharge électrique dans le méthane - $^{14}\text{C}$  en présence de chlore

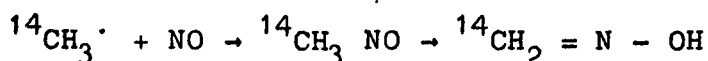
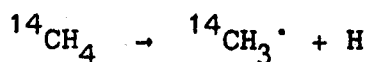
On met en évidence la formation des quatre dérivés chlorés du méthane ainsi que des faibles quantités (inférieures à 0,5 %) de chlorure d'éthyle et de dichloroéthane. La réaction est plus rapide qu'avec le brome ; ainsi, les activités de  $^{14}\text{CH}_3\text{Cl}$  et  $\text{CCl}_4$  atteignent leurs valeurs maximales après deux secondes de décharge (figure 20). Les effets de la pression initiale (figure 21) en chlore et de la durée de la décharge sont analogues à ceux observés pour les mélanges avec le brome.

Nous avons comparé ces résultats à ceux de l'irradiation de mélanges de méthane - $^{14}\text{C}$  et de chlore sous l'action d'un rayonnement UV de longueur d'onde comprise entre 4080 et 5800 Å. Pour les deux méthodes le rendement de chloruration atteint une valeur maximale pour la même pression de chlore. Cette valeur est sensiblement égale pour les deux procédés. Par exemple, l'activité maximale de  $^{14}\text{CCl}_4$  est 12,2  $\mu\text{Ci}$  dans le cas de l'effluve et 15  $\mu\text{Ci}$  sous l'action du rayonnement UV. Dans les deux cas le chloroforme et le chlorure de méthylène se forment préférentiellement aux pressions de chlore inférieures à 12 torrs. Par contre l'énergie dissipée dans le système est beau-

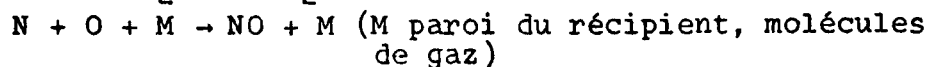
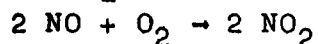
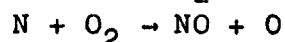
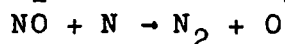
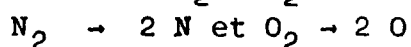
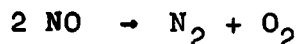
coup plus importante sous l'action de la décharge et la chloruration est plus rapide. Ainsi pour produire 12,2  $\mu\text{Ci}$  de  $\text{CCl}_4$  il suffit d'une décharge de 2s, mais le même mélange doit être soumis durant 10 minutes au rayonnement UV pour obtenir 13,5  $\mu\text{Ci}$  de ce composé.

7. Décharge électrique dans le méthane - $^{14}\text{C}$  en présence de bioxyde d'azote

Une décharge électrique dans un mélange de méthane - $^{14}\text{C}$  et de bioxyde NO, intercepteur de radicaux, conduit à la formation de nitrométhane  $^{14}\text{CH}_3\text{NO}_2$  et de formaldoxime  $^{14}\text{CH}_2=\text{N}-\text{OH}$ . Ce dernier composé provient de l'isomérisation du nitrosométhane  $^{14}\text{CH}_3\text{NO}$  qui n'a pas été isolé. La formation de ces dérivés implique les mécanismes suivants :



Les réactions se développant dans les oxydes de l'azote soumis à une irradiation ou à l'action d'une décharge électrique sont très complexes. La formation du peroxyde d'azote peut résulter des processus suivants :



la nitration du radical  $^{14}\text{CH}_3\cdot$  conduisant au nitrométhane.

Les rendements des synthèses sont représentés sur la figure 22 en fonction de la durée de la décharge et sur la figure 23 en fonction de la pression initiale en bioxyde d'azote dans la cellule à réaction. Les courbes sont caractéristiques des synthèses sous l'effet de décharges électriques et présentent un maximum en fonction de la durée de l'expérience. Toutefois, les rendements restent faibles et ne dépassent pas 4 % de l'activité même en oeuvre.

## 8. Conclusion

Le méthane -<sup>14</sup>C n'est généralement pas considéré comme un produit de départ intéressant en vue de la production de composés marqués [23]. Cependant les expériences qui ont été décrites et qui ne sont pas limitatives montrent qu'il est possible d'obtenir par une méthode très simple des hydrocarbures de structure plus développée ou des dérivés plus réactifs dont l'activité spécifique est celle du produit de départ. La multiplicité des composés marqués est certes un inconvénient, d'ailleurs partagé par d'autres méthodes (synthèses sous l'action des radiations ionisantes, méthode de Wilzbach...). Notons cependant que la décharge dans le mélange de méthane et d'iode conduit uniquement à l'iodure de méthyle, agent de méthylation important. Aussi était-il intéressant de rechercher les conditions dans lesquelles le rendement de la synthèse pouvait être augmenté.

A cet effet, de nouvelles expériences ont été réalisées en condensant l'iodure de méthyle, dès sa formation, par refroidissement de l'enceinte à réaction à la température de l'air liquide pendant la décharge (le point de solidification de l'iodure de méthyle est - 66,1°C). On sait que l'effluve électrique est sans action notable sur les solides.

La figure 24 montre la variation de la composition des gaz contenus dans l'ampoule en fonction de la durée de la décharge. L'activité de <sup>14</sup>CH<sub>3</sub>I n'atteint plus de valeur maximale mais augmente régulièrement ; après une décharge de 40 secondes, l'activité de l'halogénure est supérieure à celle du méthane mis en oeuvre.

Cette méthode permet donc une augmentation notable du rendement de synthèse. Bien que la décomposition du méthane soit encore importante, ce mode opératoire est à retenir en raison de sa rapidité et de sa simplicité. Il a permis de préparer, à partir de 100 µCi de méthane -<sup>14</sup>C, 30 µCi de <sup>14</sup>CH<sub>3</sub>I en 50 secondes.



Troisième Partie - Tritiation de composés organiques par échange isotopique avec le complexe acide-phosphorique-trifluorure de bore

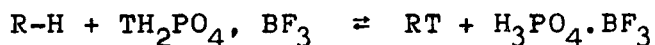
1. Généralités

On sait que la mobilité des atomes d'hydrogène d'un composé organique est influencée par le milieu réactionnel : les acides forts facilitent la migration des protons, les bases fortes favorisent la rupture de la liaison C-H, certains substituants diminuant l'énergie de cette liaison [24].

Dans les structures aromatiques, l'échange d'hydrogène est catalysé par les acides concentrés. INGOLD, RAISIN et WILSON [25] ont ainsi mis en évidence un échange appréciable des atomes d'hydrogène du benzène en présence d'acide sulfurique deutéré  $D_2SO_4$  ; le marquage de nombreux hydrocarbures a été réalisé par SHATENSHTEIN [26] par action d'acide bromhydrique deutéré DBr. MANTESCU et BALABAN [27] ont utilisé le mélange  $THO/AlCl_3$  pour l'échange des atomes d'hydrogène de la pyridine et de dérivés du benzène. ALIPRANDI et CACACE [28] ont marqué à l'aide d'une solution perchlorique tritiée des hydrocarbures aromatiques, des composés halogénés, des acides carboxyliques et des composés carbonylés.

En présence d'acide phosphorique, le marquage peut être obtenu dans des conditions beaucoup plus douces qu'avec l'acide sulfurique, par exemple, qui donne lieu à des réactions de substitution. Le complexe de l'acide phosphorique avec le trifluorure de bore  $TH_2PO_4, BF_3$ , dans lequel se complètent l'action d'un acide minéral et le rôle catalytique d'un acide de Lewis, a été utilisé la première fois par YAVORSKY et GORIN [29] en 1962. TOPCHIEV et PAUSHKIN [30] ont en effet montré que la saturation par le trifluorure de bore de l'acide phosphorique ou l'acide sulfurique exaltait les propriétés acides de ces composés.

Nous nous sommes proposés d'examiner le domaine d'application de la réaction d'échange isotopique



en vue du marquage de composés organiques. L'activité spécifique  $A^\infty$  du composé R-T à l'équilibre, est calculée à l'aide de l'expression suivante (dans laquelle on néglige les faibles effets isotopiques).

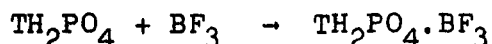
$$A^\infty = \frac{A^0}{\frac{3}{166} \frac{M}{n} + \frac{P_x}{P_r}} \quad (2)$$

$A^{\circ}$  est l'activité spécifique initiale de l'agent de tritiation exprimée avec la même unité que  $A^{\infty}$ ,  $M$  la masse moléculaire du composé R-H,  $n$  le nombre d'atomes d'hydrogène équivalents dans le composé R-H pouvant participer à l'échange,  $P_x$  la masse du composé et  $P_r$  la masse du complexe dans le système étudié.

Dans tous les cas on compare l'activité spécifique expérimentale à l'équilibre avec la valeur calculée, ce qui permet, le cas échéant, de lever l'ambiguïté du nombre d'atomes H participant à l'échange.

## 2. Partie expérimentale

L'acide phosphorique tritié est préparé à partir de  $P_2O_5$  et d'eau tritiée. On fait ensuite barboter le trifluorure de bore dans l'acide ; la réaction d'addition est accompagnée d'un dégagement de chaleur considérable et d'une forte augmentation de volume qui permet de suivre l'évolution de la réaction



Lorsque la réaction est achevée, le trifluorure de bore représente 41 % en poids du complexe. Celui-ci fume à l'air par suite d'une lente hydrolyse ; il attaque le verre mais peut être conservé sans altération notable pendant plusieurs semaines dans des flacons de polyéthylène. Le complexe se solidifie à la température de  $-100^{\circ}C$  en une masse vitreuse ; il est partiellement décomposé au cours de la distillation ou de la cristallisation fractionnée avec libération de  $BF_3$ .

L'activité spécifique de l'eau tritiée mise en oeuvre est généralement de  $40 \mu Ci/g$ , ce qui correspond à  $65,9 \mu Ci/g$  pour le complexe.

Des ballons de 25 ou  $50 \text{ cm}^3$  contenant le complexe ( $1$  à  $2 \text{ cm}^3$ ) et le produit à marquer ( $5 \text{ cm}^3$ ) sont agités dans un bain d'eau dont la température est maintenue constante. La plupart des expériences ont été réalisées à  $65^{\circ}C$ . Dans quelques cas, la vitesse du marquage a été mesurée en fonction de la température en vue de la détermination de l'énergie d'activation de la réaction d'échange.

Lorsque l'équilibre est atteint, on sépare les réactifs soit par simple décantation lorsqu'ils ne sont pas miscibles, soit par distillation ou extraction à l'aide d'un solvant. Les composés R-H solides ont généralement été dissous dans le cyclohexane. Le degré d'avancement de la réaction d'échange et l'activité spécifique à l'équilibre sont déterminés par comptage à l'aide d'un scintillateur liquide. La précision des résultats est de 0,5 à 2 % selon les activités mesurées.

### 3. Application au marquage de composés organiques

a) La validité de l'expression (2) a d'abord été vérifiée pour le benzène. L'équilibre est atteint d'autant plus rapidement que la température est plus élevée (fig. 25). A 70°C, le marquage est achevé en une heure. On a déterminé la variation de la constante de vitesse de la réaction en fonction de la température (fig. 26), ce qui a permis de calculer l'énergie d'activation de la réaction d'échange isotopique, soit 18,6 kcal/mole (fig. 27).

Le rendement du marquage varie avec le rapport  $P_X/P_R$  selon la courbe de la figure 28, conformément à l'expression 2. Il est donc facile de déduire les conditions optimales du marquage du benzène. Comme attendu, les 6 atomes d'hydrogène du noyau aromatique participent à l'échange.

b) L'étude des homologues méthylés du benzène met en évidence le rôle inductif des groupes  $CH_3$  qui augmentent la densité électronique du noyau aromatique (figure 29). Pour le toluène, le xylène et le mésitylène, l'activité à l'équilibre est celle que prévoit la relation 2. On remarquera que 90 % de l'activité limite sont atteints en un temps relativement court (de l'ordre de l'heure) à 65°C. L'échange isotopique est nettement favorisé par la présence des groupements méthyle, mais la position de ces groupes dans la molécule est sans effet sur le rendement : les courbes sont les mêmes pour l'orthoxyène et le paraxylène. L'échange isotopique est analogue à une réaction de substitution électrophile sur un noyau aromatique. Comme on opère en milieu acide, les groupements méthyle favorisent l'attaque du noyau  $H^+$  ou  $T^+$ . Le marquage n'est donc pas uniforme, mais suit les règles d'orientation d'Holleman. C'est ainsi que dans le toluène plus de 80 % de l'activité résulte d'atomes de tritium en position ortho ou para. Il n'y a aucune substitution sur la chaîne latérale : l'oxydation du toluène en acide benzoïque ne modifie pas l'activité.

Les énergies d'activation des réactions d'échange sont les suivantes :

Toluène	: 13,9 kcal/mole
Xylène (ortho et para)	: 12,2 kcal/mole
Mésitylène	: 11,2 kcal/mole

c) Les résultats du marquage d'autres hydrocarbures aromatiques sont groupés dans le tableau IX.

Composé	$P_x/P_r$	n	$A_{\text{théor.}}$ $\mu\text{Ci/g}$	$A_{\text{exp.}}$ $\mu\text{Ci/g}$
Naphtalène	0,205	8	132,5	126
Anthracène	0,0197	10	192,8	175
Phénanthrène	0,212	10	123,3	122
Acénaphène	0,219	6	96,5	95
Biphényle	0,207	10	133	128
Terphényle (m-p)	0,019	14	208	198
Diphénylméthane	1,465	10	37,2	33,4
Dibenzyle	0,095	10	155,4	153
Tétraline	1,275	4	35,2	34,9
Phénylcyclohexane	1,242	5	36,2	34,5
Ethylbenzène	2,28	5	24,8	24,6

Tableau IX

d) Hydrocarbures aliphatiques

L'étude du marquage d'hydrocarbures aliphatiques par échange en milieu sulfurique concentré a montré que seuls les alcanes et cycloalcanes possédant un atome de carbone tertiaire participaient à la réaction d'échange [31]. Cette conclusion se retrouve dans le cas du marquage par le réactif acide phosphorique-trifluorure de bore. Dans le tableau X, les activités théoriques ont été calculées pour plusieurs valeurs du nombre d'atomes participant à l'échange :

- échange de l'atome d'hydrogène lié au carbone tertiaire
- échange des atomes H des groupements voisins du carbone tertiaire
- de la totalité des atomes H

Composé	$P_x/P_r$	n	$A_{théor.}$ $\mu\text{Ci/g}$	$A_{exp.}$ $\mu\text{Ci/g}$
n-Pentane	0,329	12	150,5	0,29
cyclohexane	0,42	12	120,5	0,24
2-2-Diméthylbutane	0,341	14	145,5	1,37
isooctane	0,364	1	27	
		8	106	96
		18	138	
1-2 diméthyl- cyclohexane	1,012	2	32,5	
		10	54,2	24,6
		16	57,8	
1-4-diméthyl- cyclohexane	1,012	2	32,5	24,6
		16	57,8	
décaline	0,462	2	38,6	
		8	85,2	48
		18	109,5	

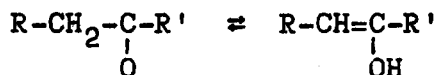
Tableau X

e) Cétones

L'équilibre est atteint instantanément ; le marquage est souvent accompagné de réactions de polymérisation pour les expériences de longue durée. Les résultats sont reproduits dans le tableau XI.

Composé	$P_x/P_r$	n	$A_{théor.}$ $\mu\text{Ci/g}$	$A_{exp.}$ $\mu\text{Ci/g}$
acétone	4,16	6	15,2	9,29
méthyl-éthylcétone	4,23	8	15	8,65
diéthyl-cétone	4,29	4	14,1	9,61
acétophénone	4,26	3	10,8	3,85
benzophénone	1,96	10	28,75	0,09
t-butylméthylcétone	4,26	3	13,55	9,02

Le marquage est lié à l'équilibre tautomère entre les formes cétoniques et énoliques



Le sens de la réaction dépend du milieu et en particulier de l'acidité. Le marquage se place au cours de la réaction d'énolisation, un ion T<sup>+</sup> ou H<sup>+</sup> venant se fixer sur l'atome d'oxygène ou l'atome de carbone en position α par rapport au groupement carbonyle. Lorsqu'il n'y a pas d'hydrogène mobile dans cette position, le marquage n'a pas lieu : c'est le cas de la benzophénone qui n'est pas tritiée malgré la présence des noyaux aromatiques. Dans ce cas, l'effet électro-attracteur du groupement C=O désactive considérablement les deux noyaux. Notre méthode de tritiation ne s'applique donc qu'aux cétones énolisables aromatiques ou aliphatiques.

### 7. Composés divers

- Le marquage du phénol et de l'α-naphtol est faible, par contre l'anisole C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-CH<sub>3</sub> est tritié facilement et la vitesse de l'échange est proche de celle de l'éthylbenzène. Comme attendu, le nitrobenzène et le dinitrobenzène n'échangent pas leurs atomes d'hydrogène en raison de l'effet électro-attracteur du groupement NO<sub>2</sub>.

- Composés hétérocycliques : ils sont marqués en présence d'acide phosphorique tritié, mais sont polymérisés au contact du complexe.

Composé	P <sub>x</sub> /P <sub>r</sub>	n	A <sub>théor.</sub>	A <sub>exp.</sub>
				μCi/g
Furanne	1,38	2	55,30	0,35
Pyrrole	1,385	2	55,35	45,1
Thiophène	1,554	2	45,70	47,6

Il est intéressant de noter que la vitesse d'échange des atomes H en position α par rapport à N et S dans le pyrrole et le thiophène est supérieure à celle des atomes H du benzène.

La pyridine n'échange pas ses atomes H par suite de la présence d'un doublet électronique libre sur l'atome d'azote.

- Composés halogénés : on prévoit une diminution de l'aptitude à l'échange en raison de l'électronégativité des atomes halogènes qui provoque une désactivation des électrons  $\pi$  du noyau aromatique. Ceci entraîne une diminution de la vitesse de l'échange ainsi que de la valeur de l'activité à saturation.

Composé	$P_x/P_r$	n	$A_{théor.}$ $\mu\text{Ci/g}$	$A_{exp.}$
chloronaphtalène	1,556	3	25,41	26,15
		4	28,65	
		7	33,15	
chlorobenzène	0,582	3	52,5	14,3
bromobenzène	0,788	3	49,3	5,45

L'iodobenzène et le chlorure de benzyle sont décomposés au contact du réactif. Les trihalogénures de méthyle ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHBr}_3$  et  $\text{CHI}_3$ ) comme attendu, n'échangent pas leur atome d'hydrogène.

- Composés azotés : l'échange est généralement lent et les expériences n'ont pas été poursuivies jusqu'à l'équilibre. La dernière colonne ci-dessous représente la durée de l'expérience. Pour les trois amines l'introduction de groupements méthyle sur le cycle aromatique n'entraîne pas de variation dans la tritiation. Par contre, la série nitrobenzène-nitrotoluène révèle le rôle de ce groupement.

Composé	$P_x/P_r$	n	$A_{théor.}$ $\mu\text{Ci/g}$	$A_{exp.}$	$t_{exp}$ heures
Aniline	0,642	5	67,3	1,8	76
O-Toluidine	0,525	4	65,3	1,7	76
Xylidine	0,566	3	51,1	1,95	76
O-Nitrotoluène	0,611	2	35,6	7,2	125
Nitrobenzène	0,630	3	48,1	0	125
Benzonitrile	0,531	3	57,2	0,8	76

- Dérivés di-isopropyliques

Composé	$P_x/P_r$	n	$A_{théor.}$	$A_{exp.}$
diisopropyle éther	1,906	12	23,4	2,30
di-isopropylamine	1,89	1	17,7	10,40
di-isopropylsulfure	2,12	2	20,6	4,70

Le marquage de la diisopropylamine est instantané.

Conclusion

Les résultats relatifs aux hydrocarbures montrent que l'accord entre l'activité à l'équilibre calculée et la valeur expérimentale est satisfaisant en série aromatique et aliphatique. Dans le cas de composés possédant une double liaison on observe des réactions de polymérisation qui diminuent le rendement du produit marqué ; cette condensation peut être en partie évitée par substitution de l'acide phosphorique au complexe ou l'utilisation d'un solvant inerte avec une valeur élevée du rapport  $P_x/P_r$ .

L'étude des dérivés fonctionnels a montré que la réaction d'échange a lieu préférentiellement pour l'atome d'hydrogène le plus mobile ; ainsi les atomes d'hydrogène des noyaux benzéniques des  $\beta$ -dicétones aromatiques n'échangent pas. Il apparaît une nette corrélation entre l'aptitude à l'échange et la structure des composés examinés.

Le rôle catalytique du trifluorure de bore est encore discuté. Il exalte sans doute les propriétés de l'acide phosphorique et accroît l'ionocité du milieu, ce qui favorise les échanges isotopiques.

Dans la plupart des cas, le marquage a lieu en des positions bien déterminées de la molécule, soit par suite d'une orientation sélective en série aromatique, soit par suite d'un échange préférentiel d'atomes d'hydrogène mobiles. Cette spécificité du marquage pourrait être à la base de synthèses ultérieures de structures chimiques plus complexes.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] E.A. EVANS, "Tritium and its compounds", Butterworth, Londres (1966) ; M. WENZEL et P.E. SCHULZE, "Tritium-Markierung", Walter de GRUYTER, Berlin (1962).
- [2] U. CROATTO et G. GIACOMELLO, Atti del XLV Congresso della SIPS, Naples (1954).
- [3] B. ALIPRANDI, F. CACACE, L. CIERI, G. CIRANNI, R. MASIRONI et M. ZIFFERERO, in "Radioisotopes in scientific research", Proc. Int. Conf. Paris 1957, Pergamon Press, Londres (1958), Tome II, p. 146.
- [4] R.M. LEMMON et al., J. Amer. Chem. Soc. 78 (1956) 6414.
- [5] R.T. MULLEN, Ph. D. THESIS, Univ. Calif. (1961) ; rapport UCRL-9603 ; R.M. LEMMON, R.T. MULLEN et F.L. REYNOLDS, in "Chemical Effects of Nuclear Transformations", IAEA (Vienne), Tome 2 p. 37 (1961).
- [6] S. ASCOLI, F. BROCH-TONIOLO, F. CACACE et G. GIACOMELLO, Ric. Scient. Part I, 8 (1965) 15 ; S. ASCOLI et F. CACACE, Nucl. Instr. Methods 38 (1965) 202.
- [7] S. ASCOLI, F. CACACE, G. GIACOMELLO et E. POSSAGNO, J. Phys. Chem. 71 (1967) 427.
- [8] T. ANDERSEN et G. SORENSEN, Nucl. Instr. Meth. 38 (1965) 204 ; T. ANDERSEN et G. SORENSEN, Trans. Farad. Soc. 62 (1966) 3427.
- [9] Y.S. KUKLIN, L.P. FIRSOVA et A.N. NESMEYANOV, Vest. Moskov. Univ. 21 (1966) 60.
- [10] J. PAULUS et J.P. ADLOFF, Radiochim. Acta 4 (1965) 146.
- [11] J. PAULUS, Radiochim. Acta, en cours de parution.
- [12] L.M. DORFMAN et K.E. WILZBACH, J. Phys. Chem. 63 (1959) 799.
- [13] R.M. LEMMON et al., Science 129 (1959) 1740.
- [14] F.L. JACKSON, G.W. KITTINGER et F.P. KRAUSE, Nucleonics 18 (1960), n° 8, 102.
- [15] Y. SATO et T. TAKAHASHI, Bull. Chem. Soc. Japan 34 (1961) 169.
- [16] R. WOLFGANG, T. PRATT et F.S. ROWLAND, J. Amer. Chem. Soc. 78 (1956) 5132.

- [17] N.A. GHANEM et T. WESTERMARK, Radioisotopes in the Physical Sciences and Industry, Agence Internationale de l'Energie Atomique, Vienne, 1962, 3, 43 ; N.A. GHANEM et T. WESTERMARK, J. Amer. Chem. Soc. 82 (1960) 4432 ; T. WESTERMARK, H. LINDROTH et B. ENANDER, Int. J. Appl. Rad. Isot. 7 (1960) 331.
- [18] M. GUILLAUME, Nature 182 (1958) 1592.
- [19] B. LOUVAT, G. TELLER et J.P. ADLOFF, Bull. Soc. Chim. France 1963 (2606).
- [20] H. SELZ et K. LORENZEN, Radiochim. Acta 5 (1966) 207.
- [21] R. BERTRAND et J.P. ADLOFF, J. of Label. Comp. (en cours de parution).
- [22] J.G. KUHRy et J.P. ADLOFF, Bull. Soc. Chim. France (en cours de parution).
- [23] J.R. CATCH, "Carbon-14 compounds", Butterworth, Londres (1961).
- [24] A.E. BRODSKY, "Isotopenchemie", Akademie-Verlag, Berlin (1961).
- [25] C.K. INGOLD, C.G. RAISIN et C.L. WILSON, Nature 134 (1934) 734.
- [26] A.I. SHATENSHTAIN, "Isotopic exchange and the replacement of hydrogen in organic compounds", Consultants Bureau, New-York. (1962).
- [27] C. MANTESCU et A.T. BALABAN, Canad. J. Chem. 41 (1963) 2120.
- [28] B. ALIPRANDI et F. CACACE, Ann. di Chim. 49 (1959) 2021 ;  
ibid. 50 (1960) 931.
- [29] P.M. YAVORSKY et A. GORIN, J. Amer. Chem. Soc. 84 (1962) 1071 ;  
Rapport NYO-9143 (1961).
- [30] A.V. TOPCHIEV, S.V. ZAVGORODNII et Ya. M. PAUSHKIN, "Boron fluoride and its compounds as catalysts in organic chemistry", Pergamon, Londres (1959).
- [31] J.W. OTWOS, D.P. STEVENSON, C.D. WAGNER et O. BEECK, J. Amer. Chem. Soc. 73 (1951) 5741 ; ibid. 74 (1952) 3269.

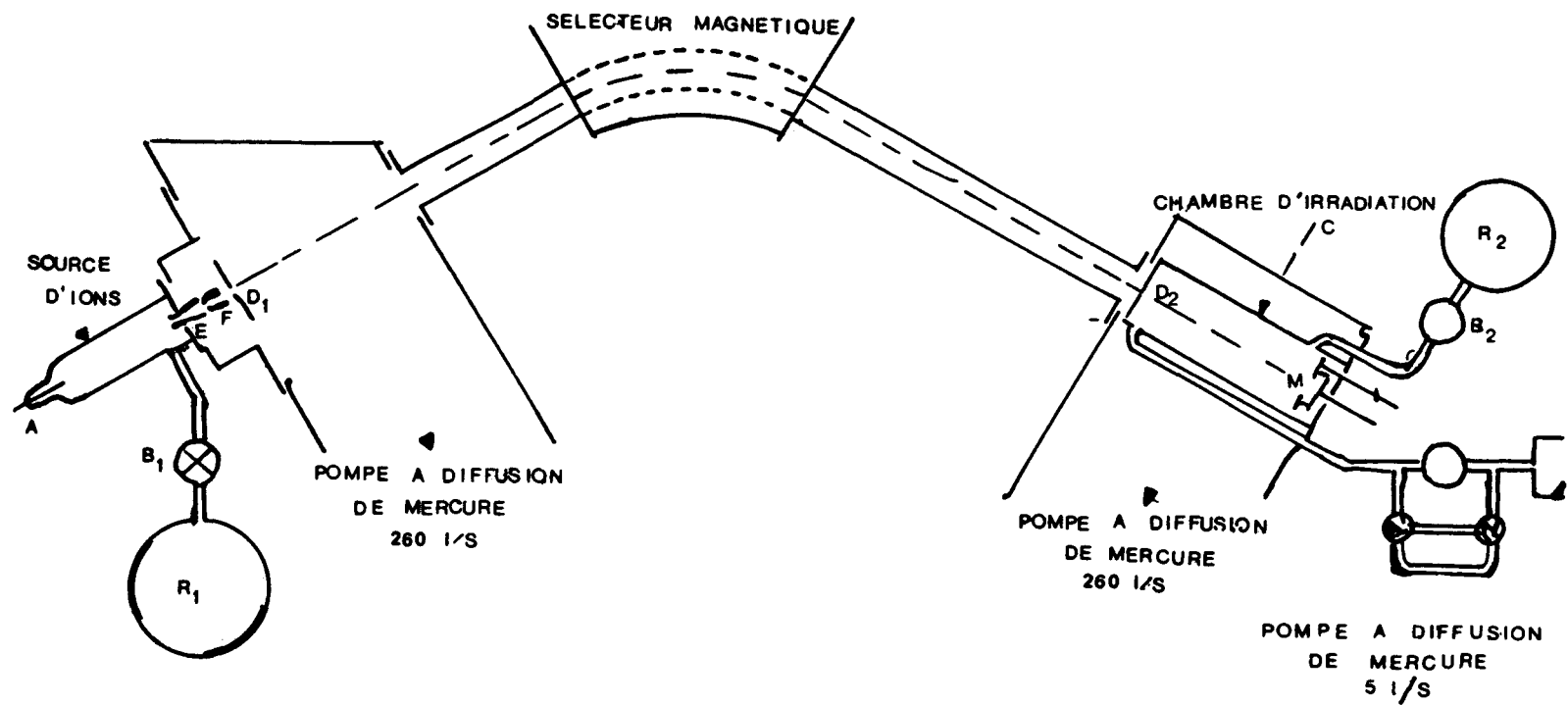


Figure 1 : Schéma général du générateur d'ions tritium

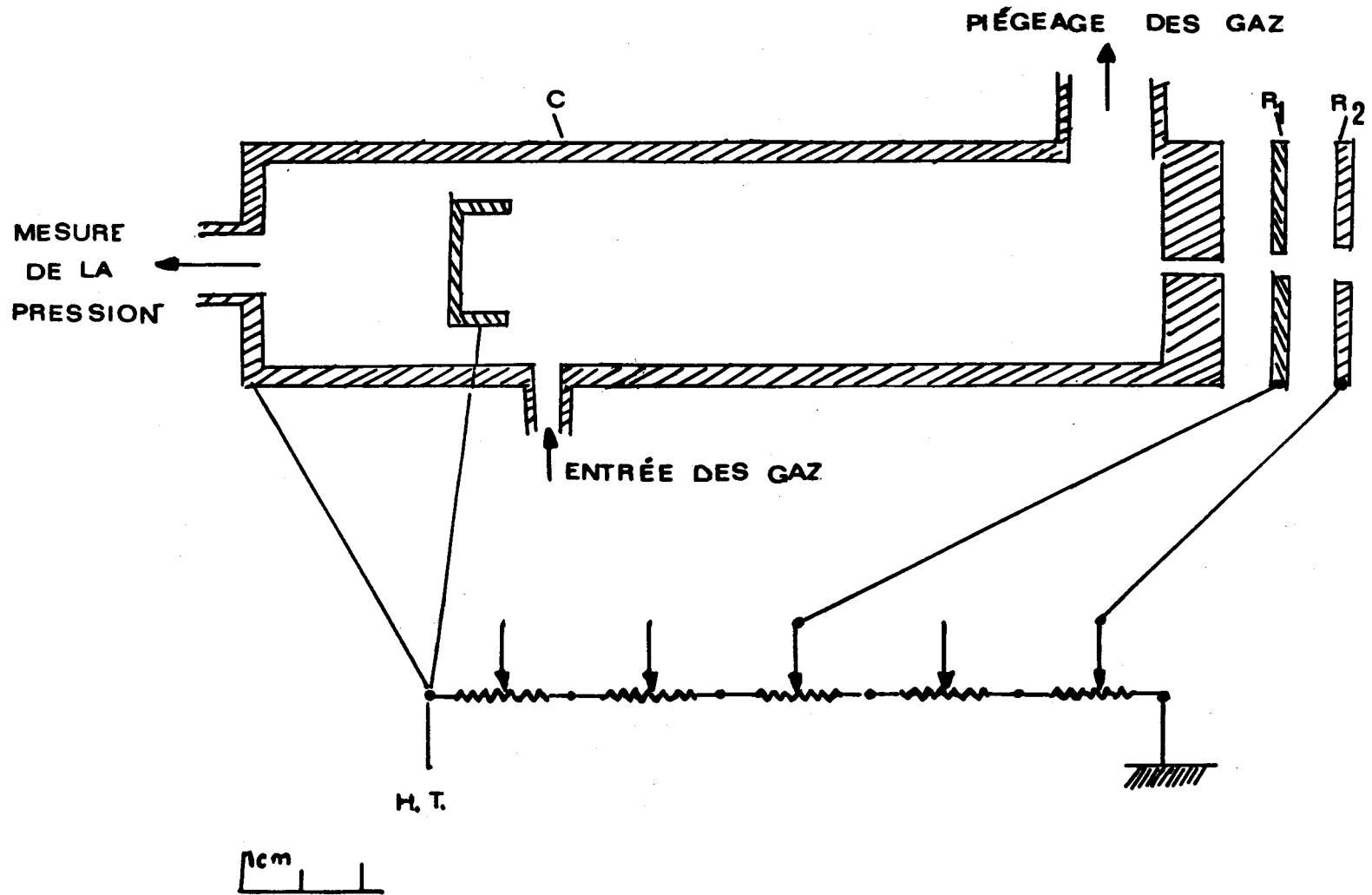
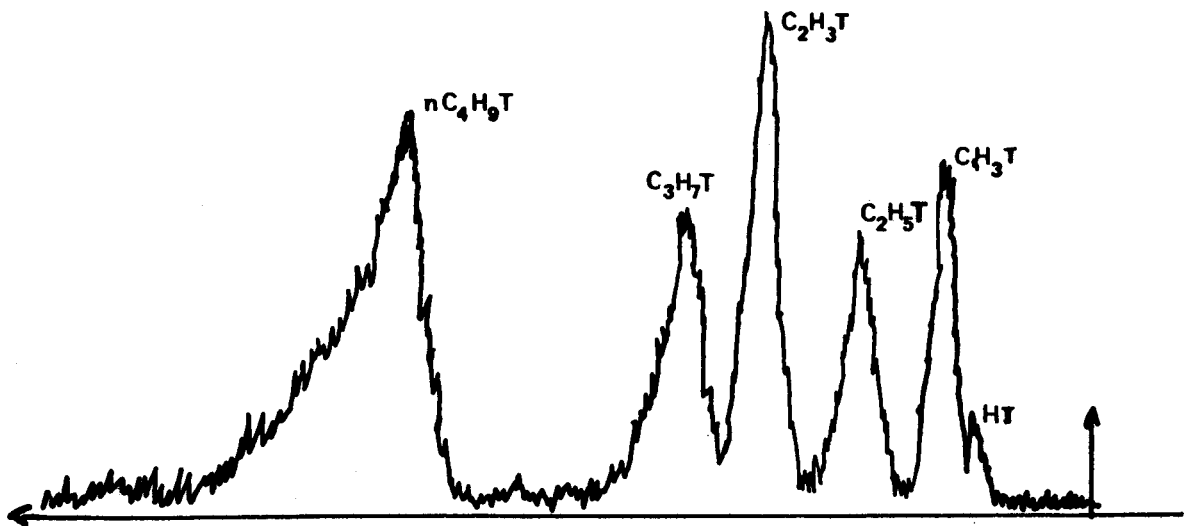
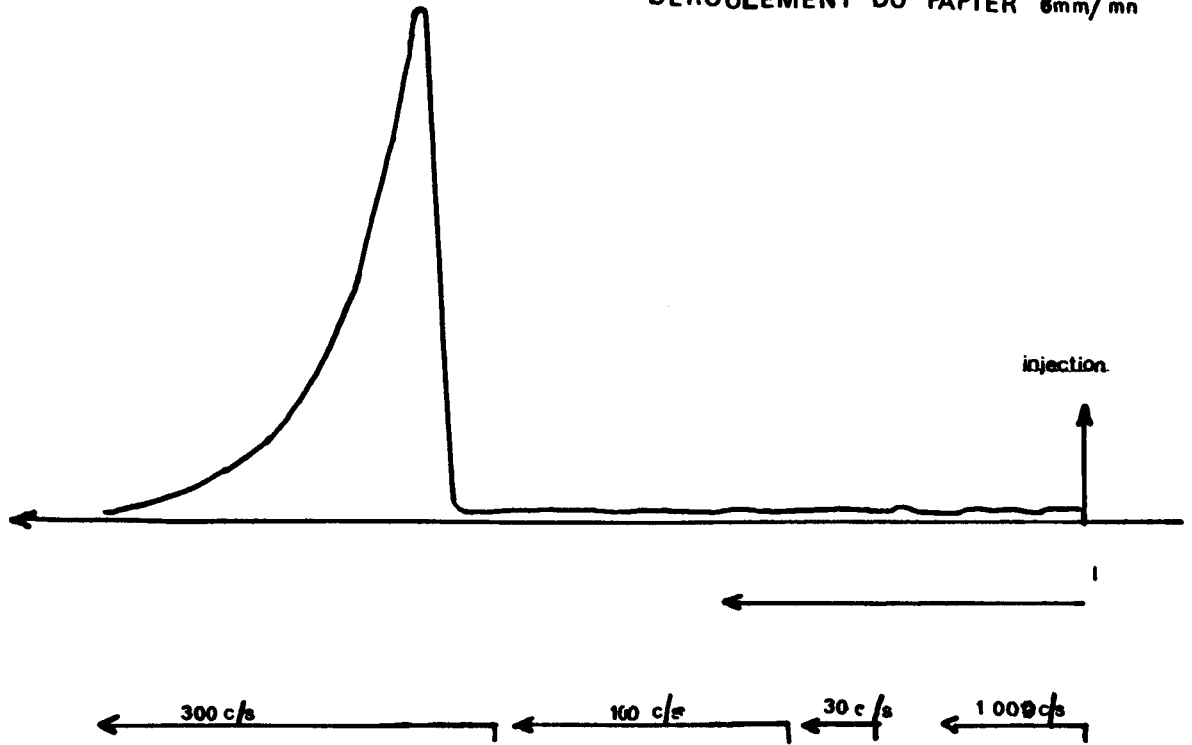
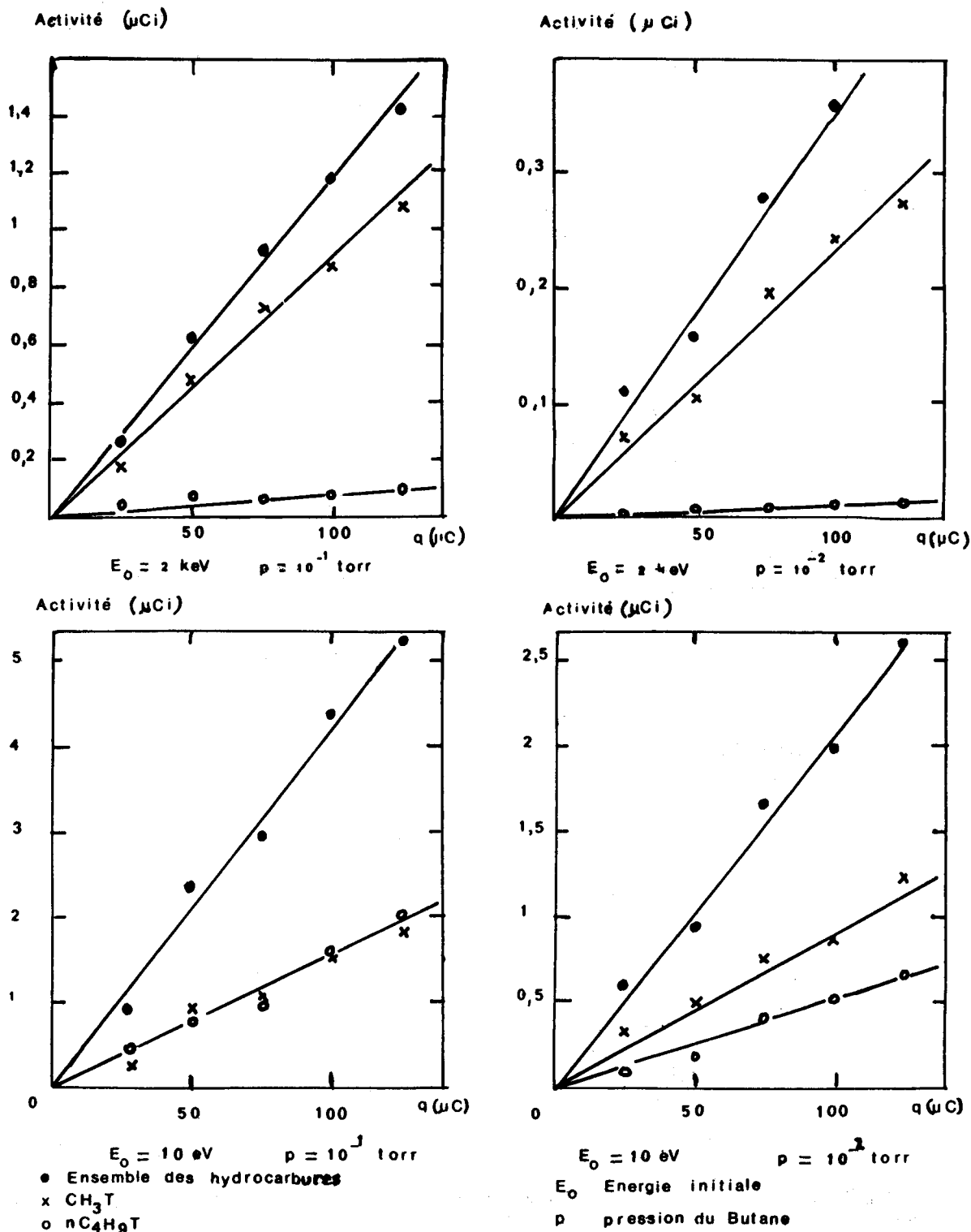


figure 2 montage pour les irradiations à faible énergie

CONDITIONS DE L'ANALYSE  
COLONNE 3M GEL DE SILICE  
TEMPERATURE 70°C  
GAZ VECTEUR He 40 cm<sup>3</sup>/mn  
DEROULEMENT DU PAPIER 6mm/mn



**Fig 3 RADIOCHROMATOGRAMME DES COMPOSES TRITIÉS**  
**FORMES AU COURS DE L'IRRADIATION DE nC<sub>4</sub>H<sub>10</sub> PAR DES IONS T<sup>+</sup>**



**Figure 4 - FORMATION D HYDROCARBURES TRITIES EN FONCTION DE LA CHARGE TOTALE  $q$  DU FAISCEAU D'IONS  $\text{T}^+$**

Activité ( $\mu\text{Ci}$ )

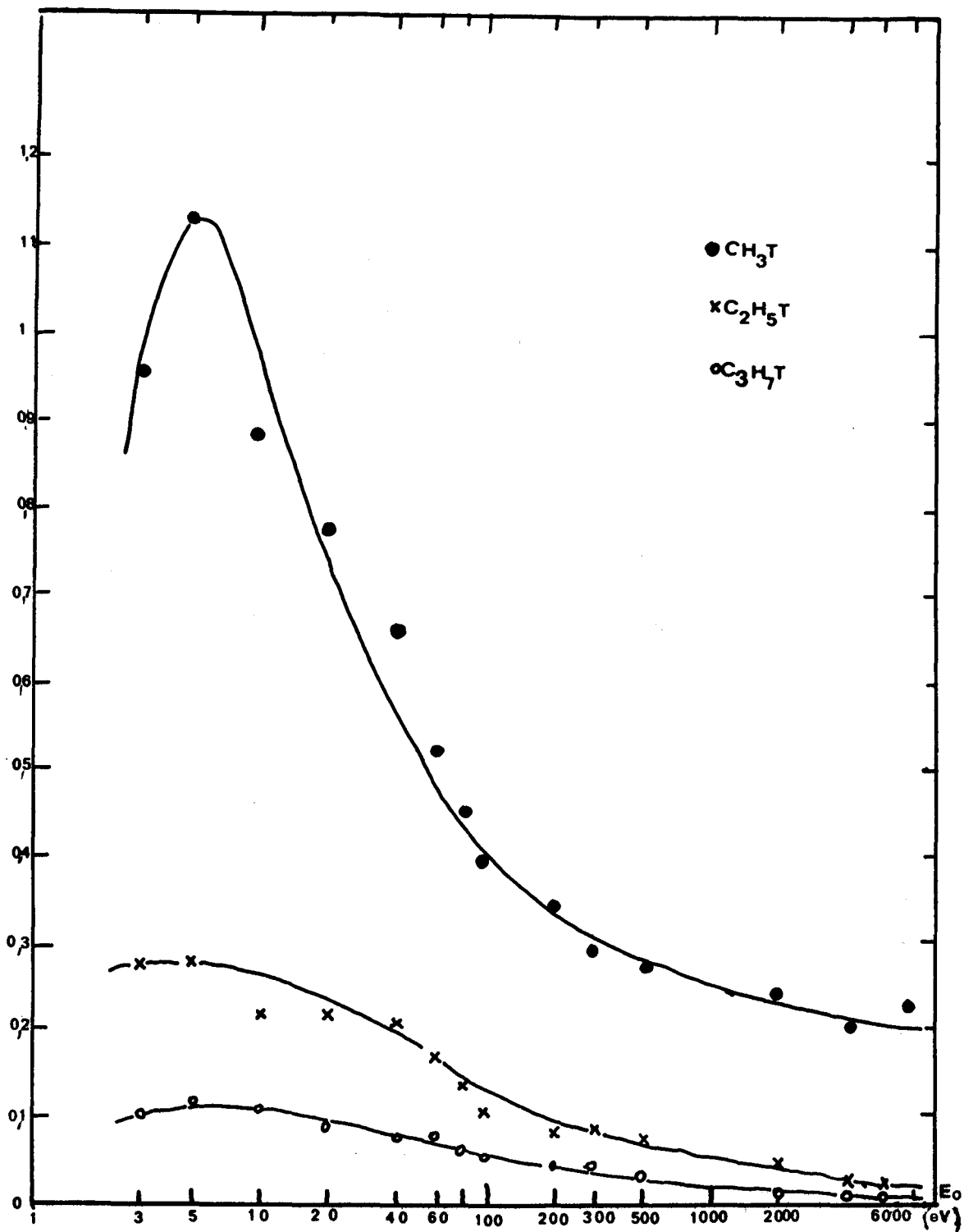


Fig 5 IRRADIATION DU BUTANE SOUS LA PRESSION DE  $10^{-2}$  torr

ACTIVITE (Ci)

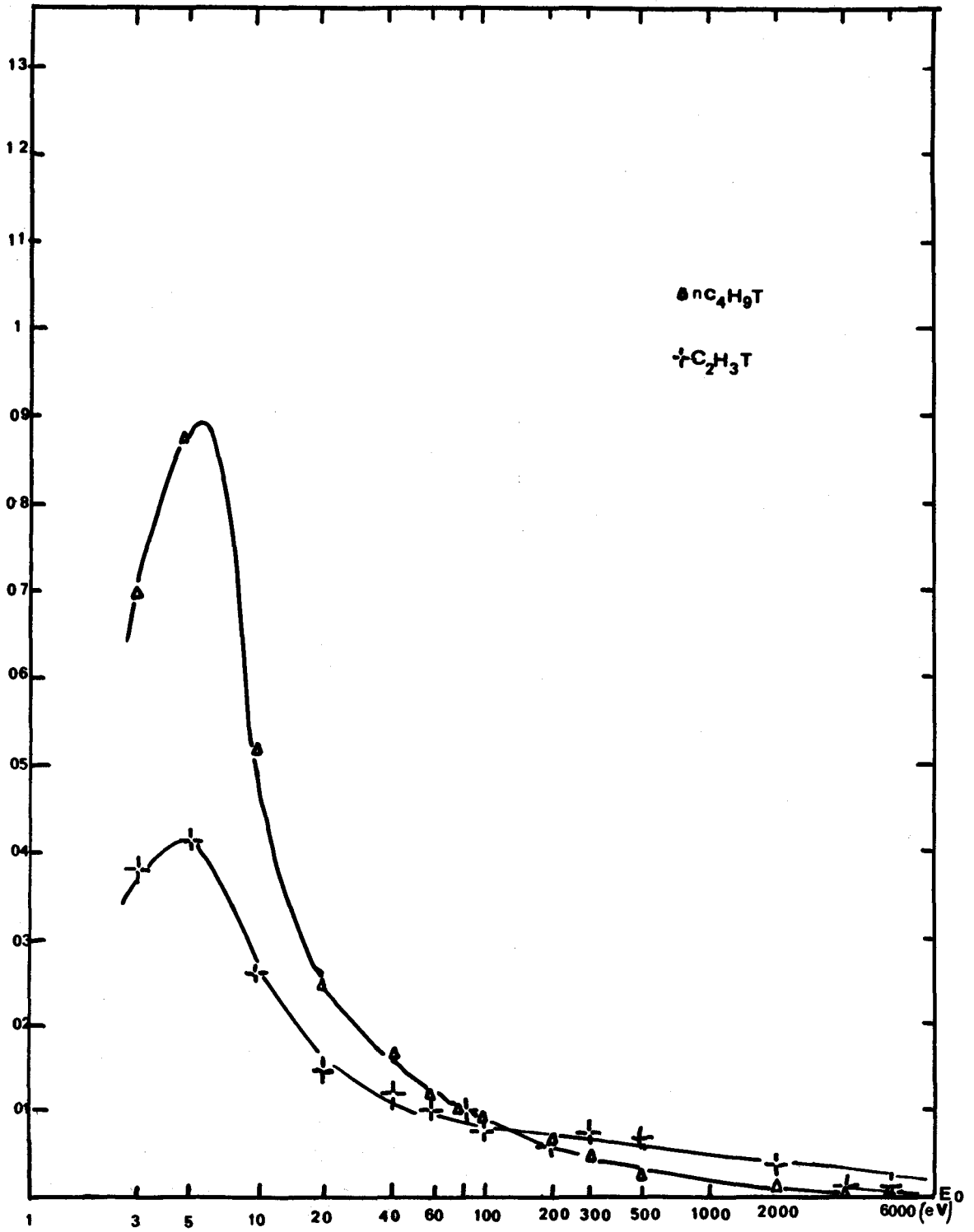


Fig 6 IRRADIATION DU BUTANE SOUS LA PRESSION DE  $10^{-2}$  torr



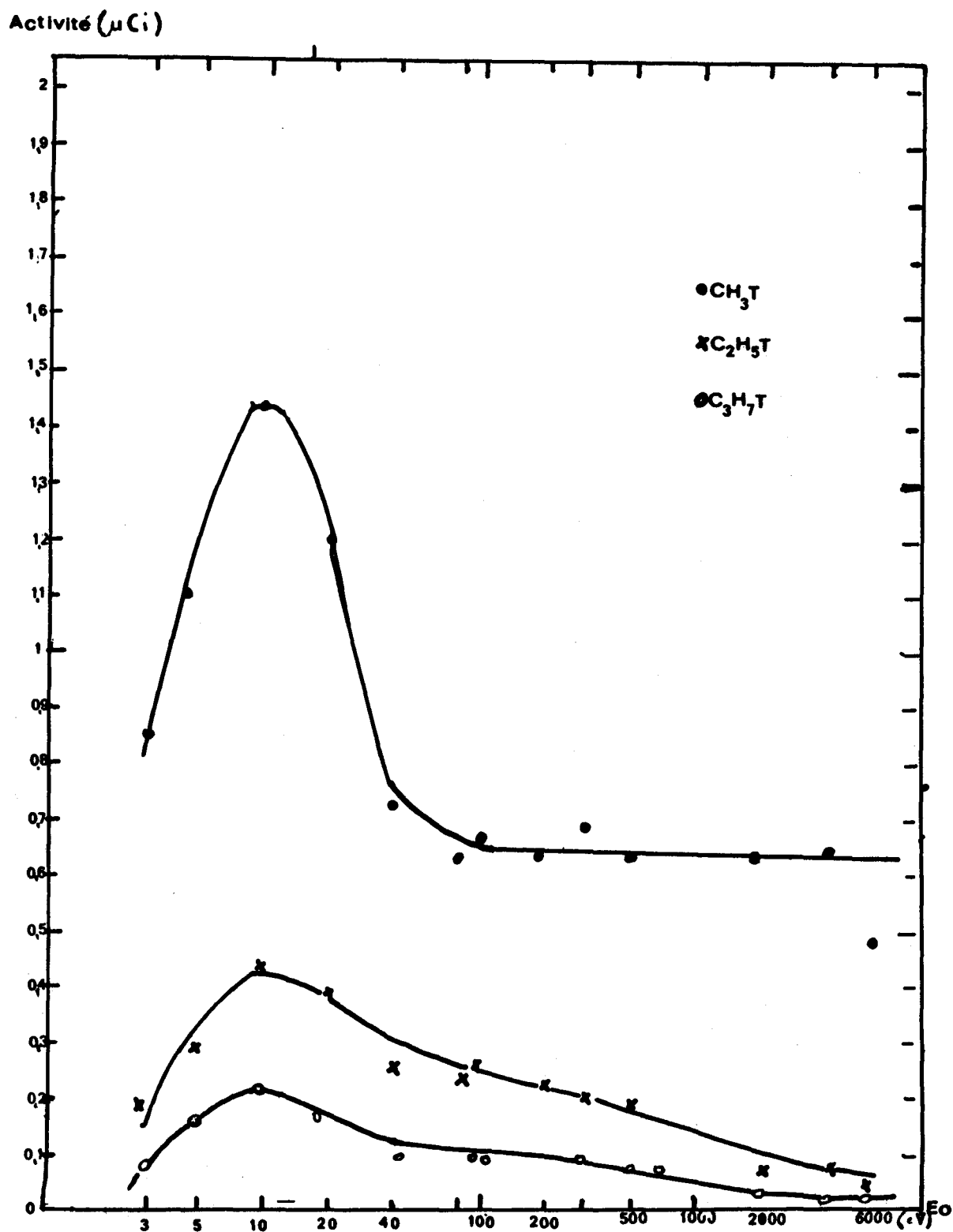


FIG 7 IRRADIATION DU BUTANE SOUS LA PRESSION DE  $4 \times 10^{-2}$  torr

ACTIVITE ( $\mu\text{Ci}$ )

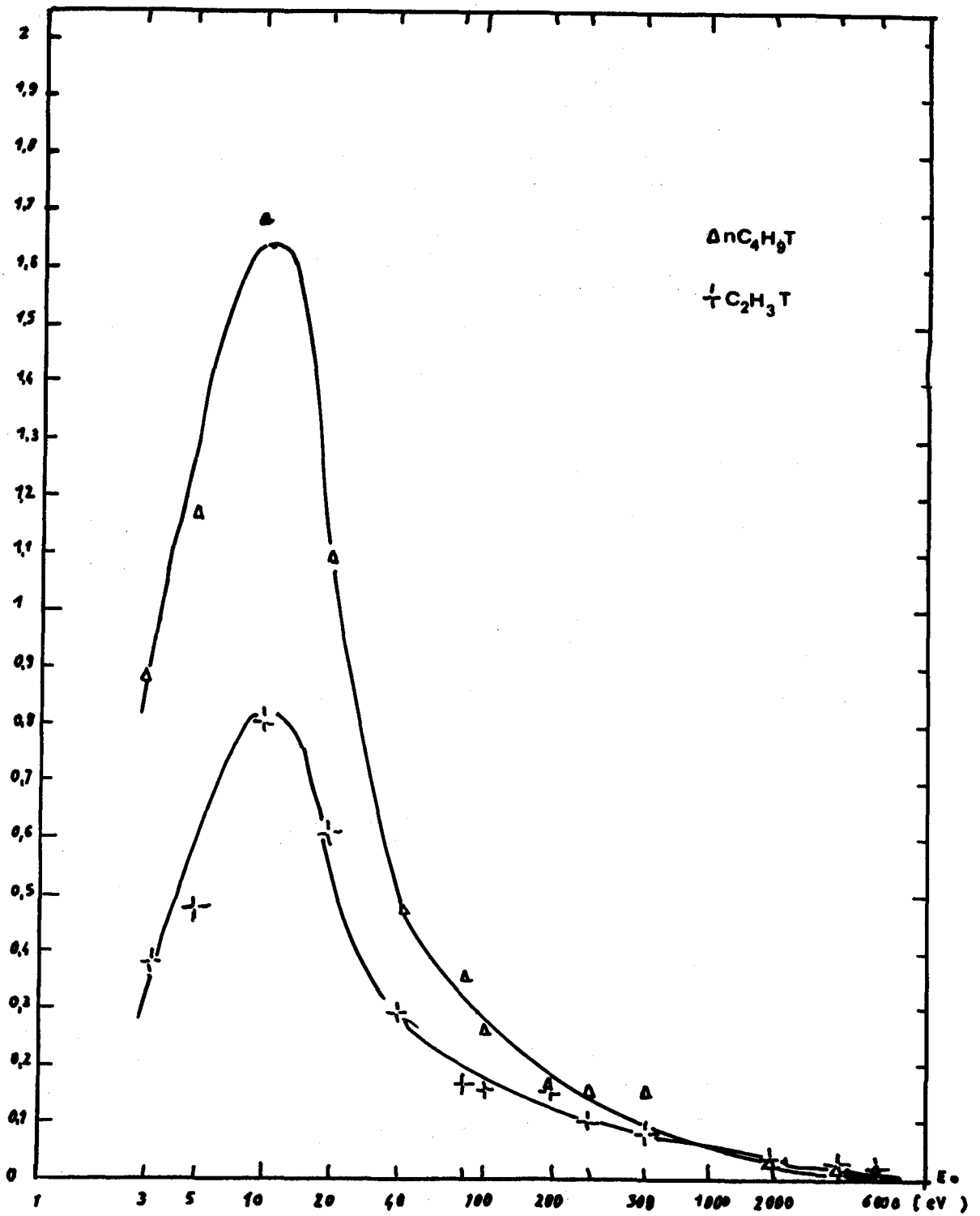


FIG 8 IRRADIATION DU BUTANE SOUS LA PRESSION DE  $4 \times 10^{-2}$  torr

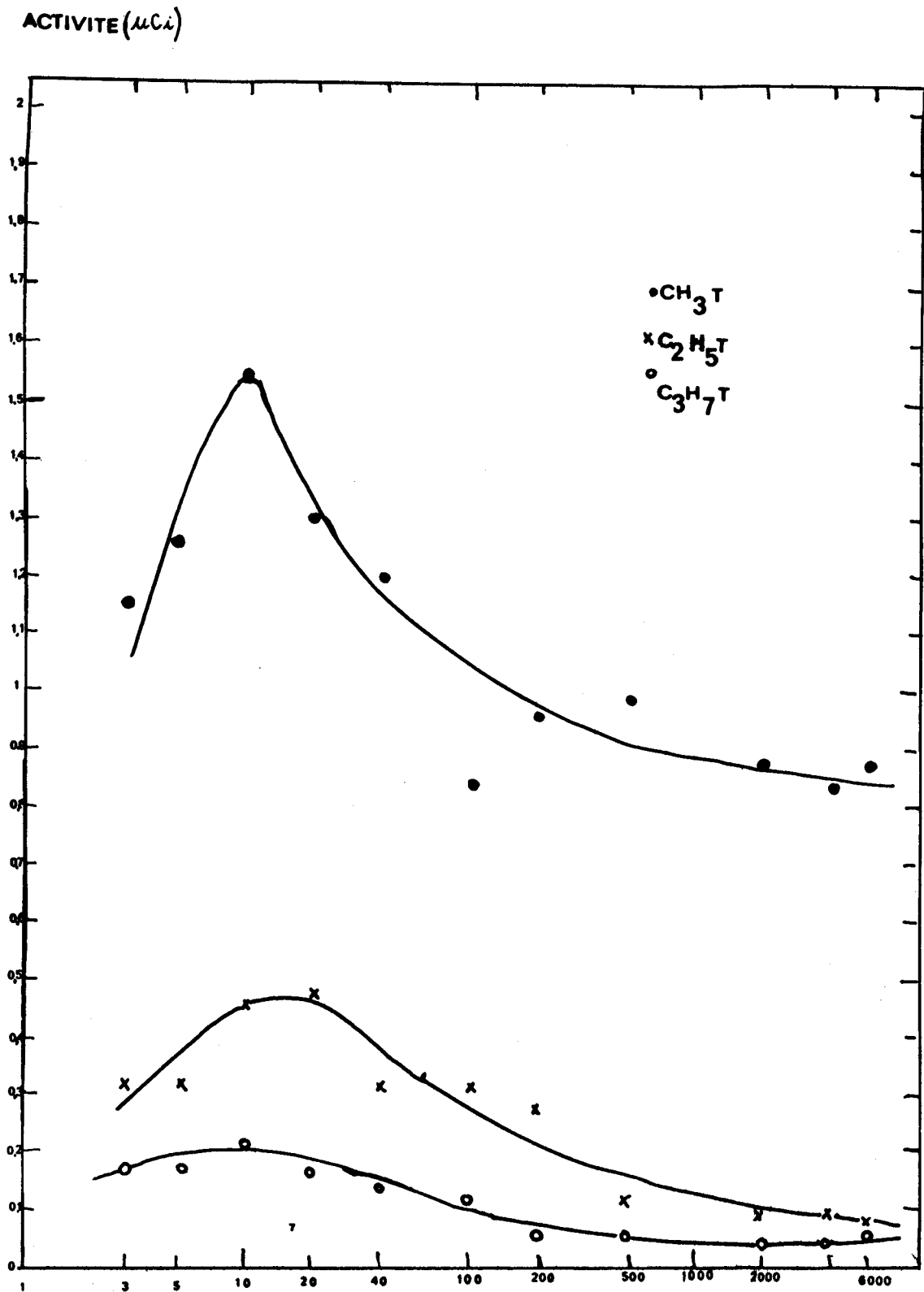


FIG 9 IRRADIATION DU BUTANE SOUS LA PRESSION DE  $10^{-1}$  torr

Activite ( $\mu\text{Ci}$ )

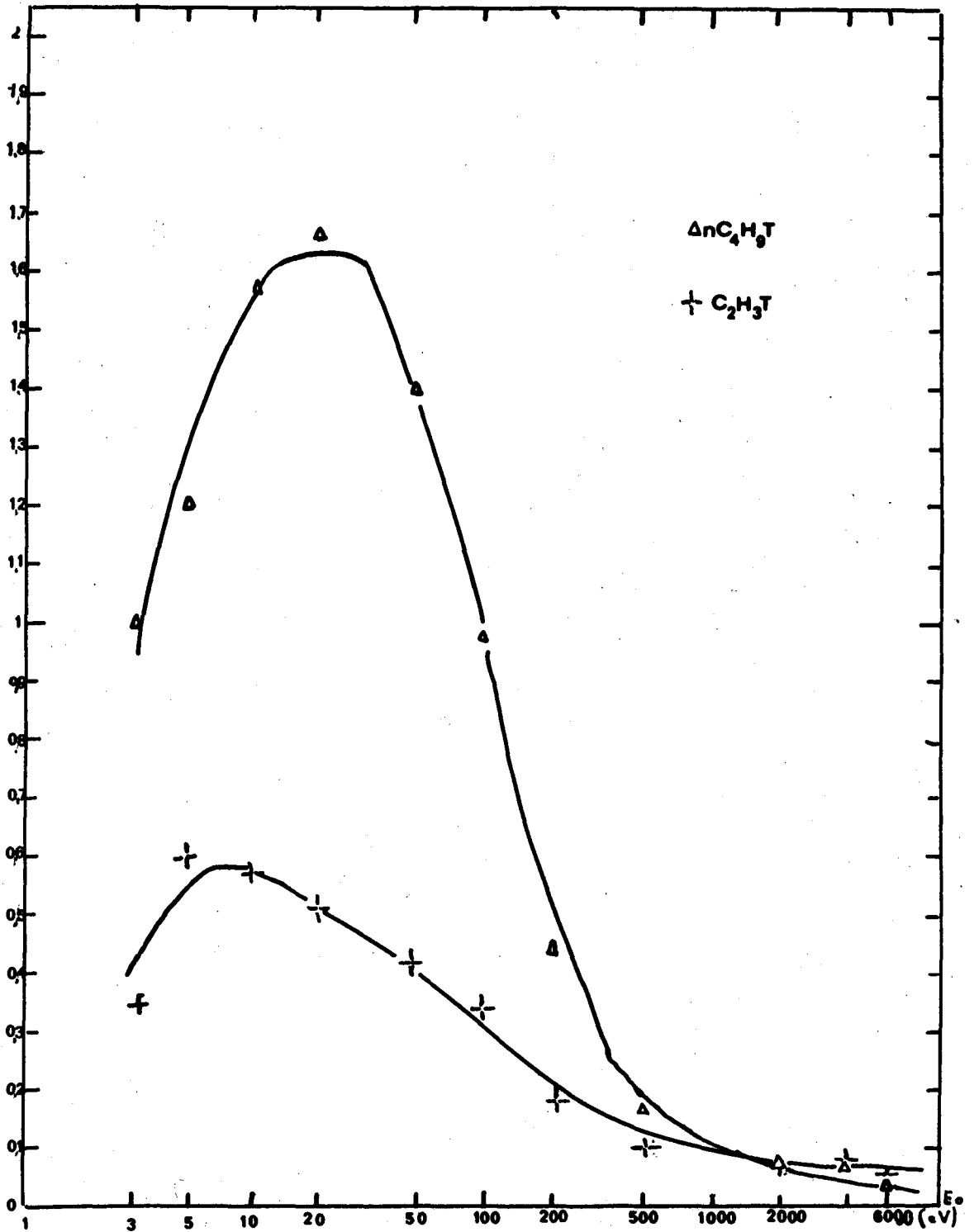
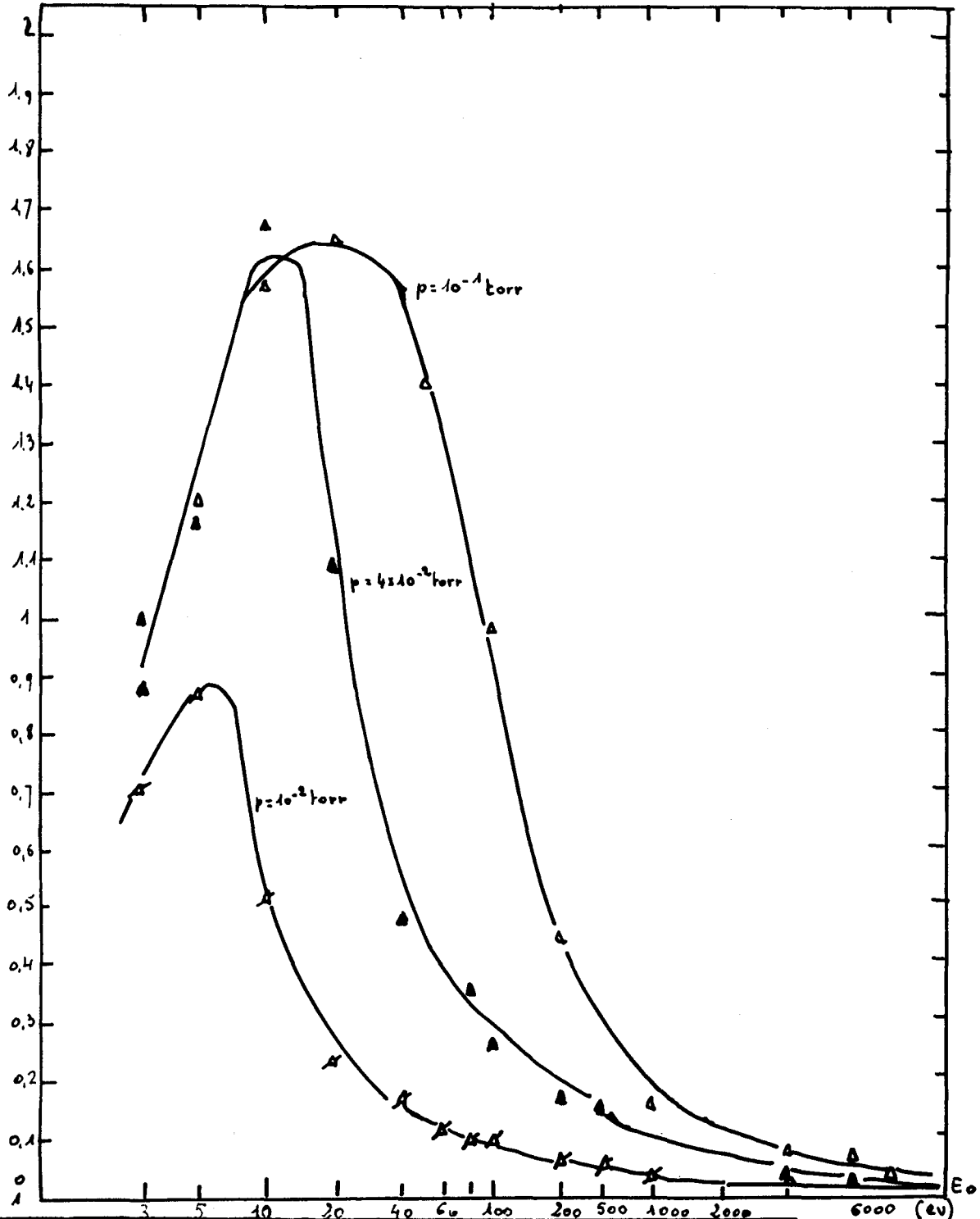


Fig 10 IRRADIATION DU BUTANE SOUS LA PRESSION DE  $10^{-1}$  torr

Activité ( $\mu\text{Ci}$ )



**FIG.11 IRRADIATION DU BUTANE SOUS DIFFERENTES PRESSIONS**  
**FORMATION DE  $\text{C}_4\text{H}_9\text{T}$**

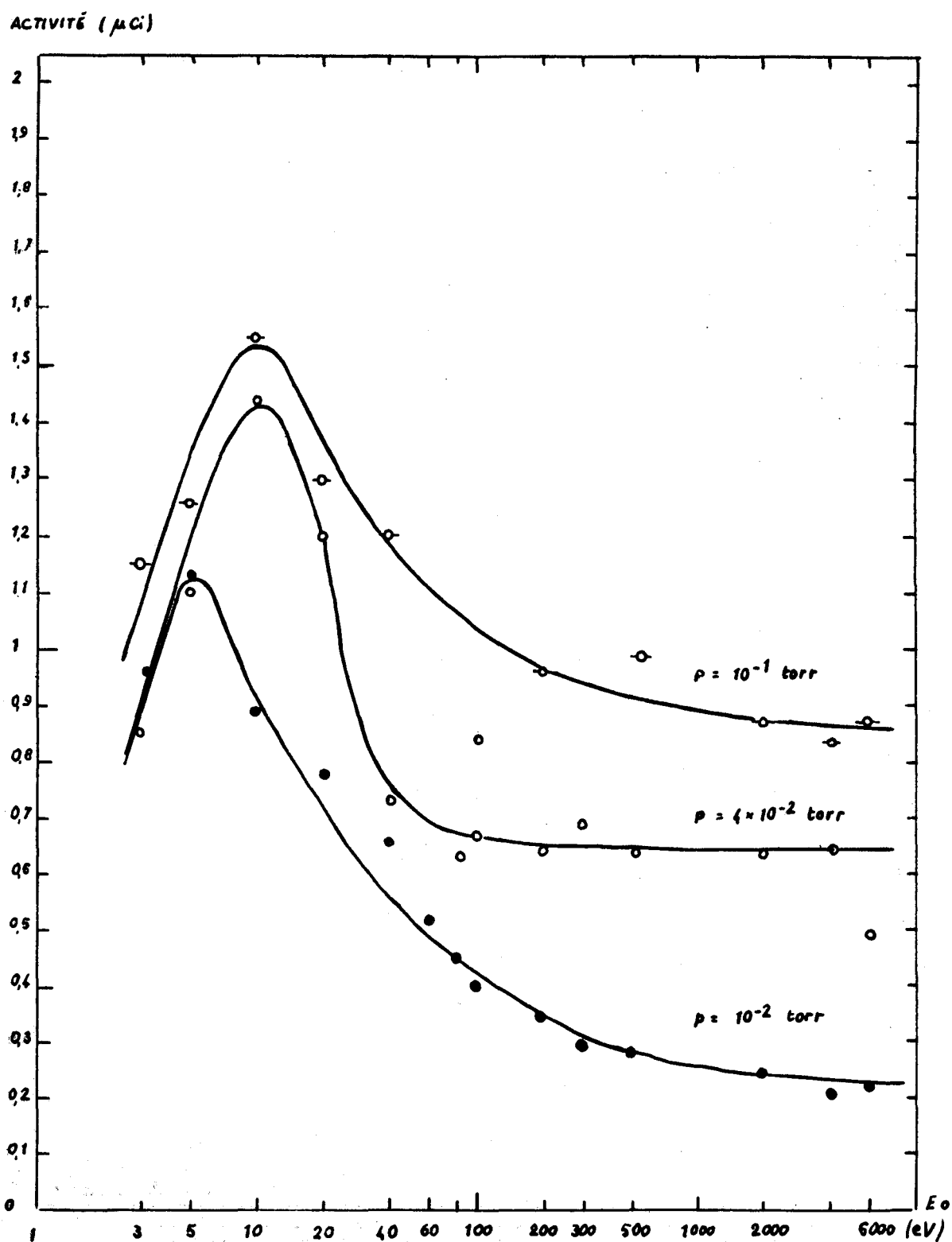


Figure 12 - IRRADIATION DU BUTANE SOUS DIFFERENTES PRESSIONS : FORMATION DE  $\text{CH}_3\text{T}$

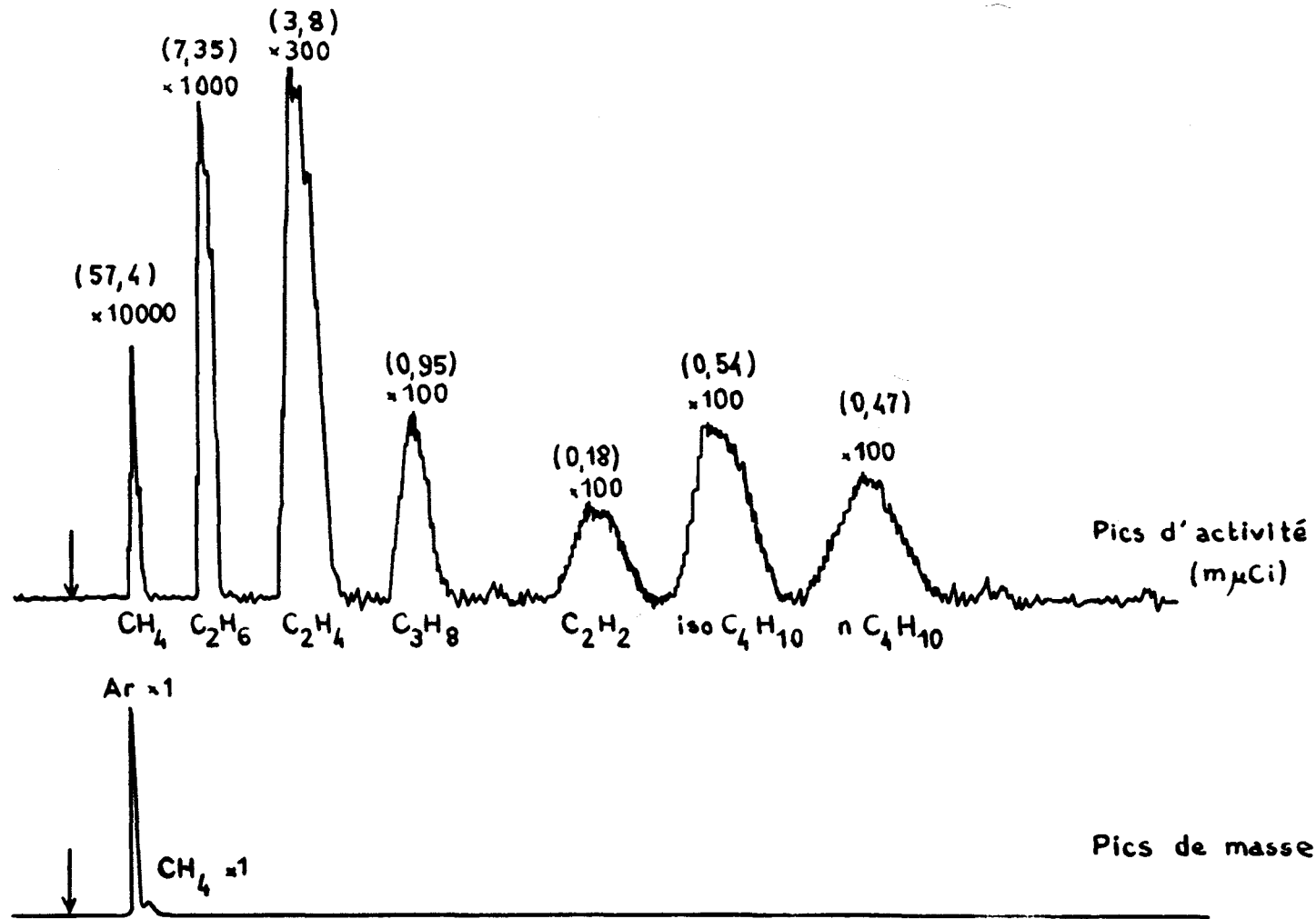


Figure 13 - ANALYSE DES PRODUITS FORMES PAR UNE DECHARGE DE 4 Mhz DURANT 0,5s  
DANS 100 m $\mu$ Ci DE <sup>14</sup>CH<sub>4</sub>

Activité résiduelle de  $^{14}\text{CH}_4$

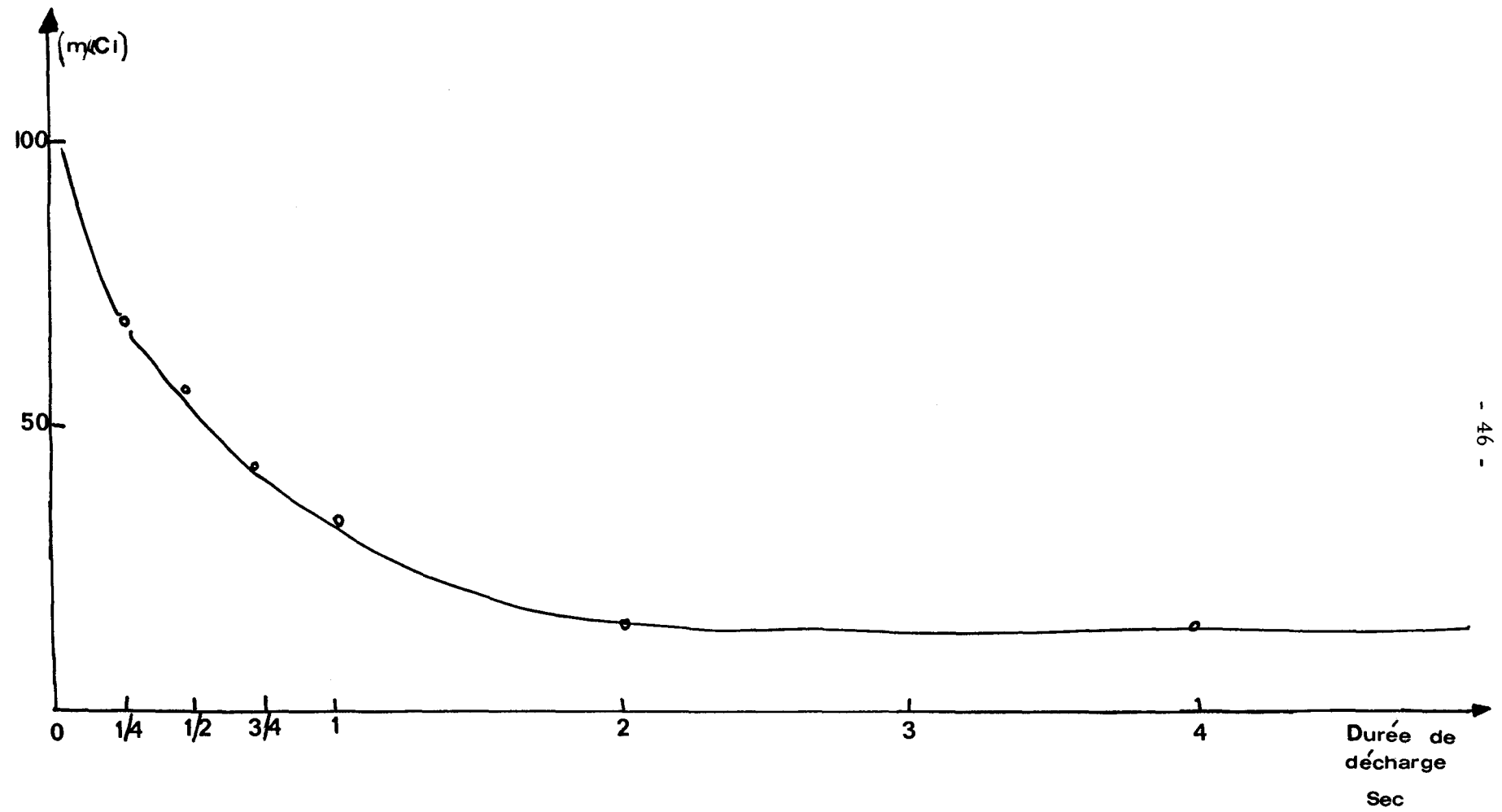


FIG 14 — EVOLUTION DE L'ACTIVITE DE  $^{14}\text{CH}_4$  SOUS L'EFFET DE LA DECHARGE



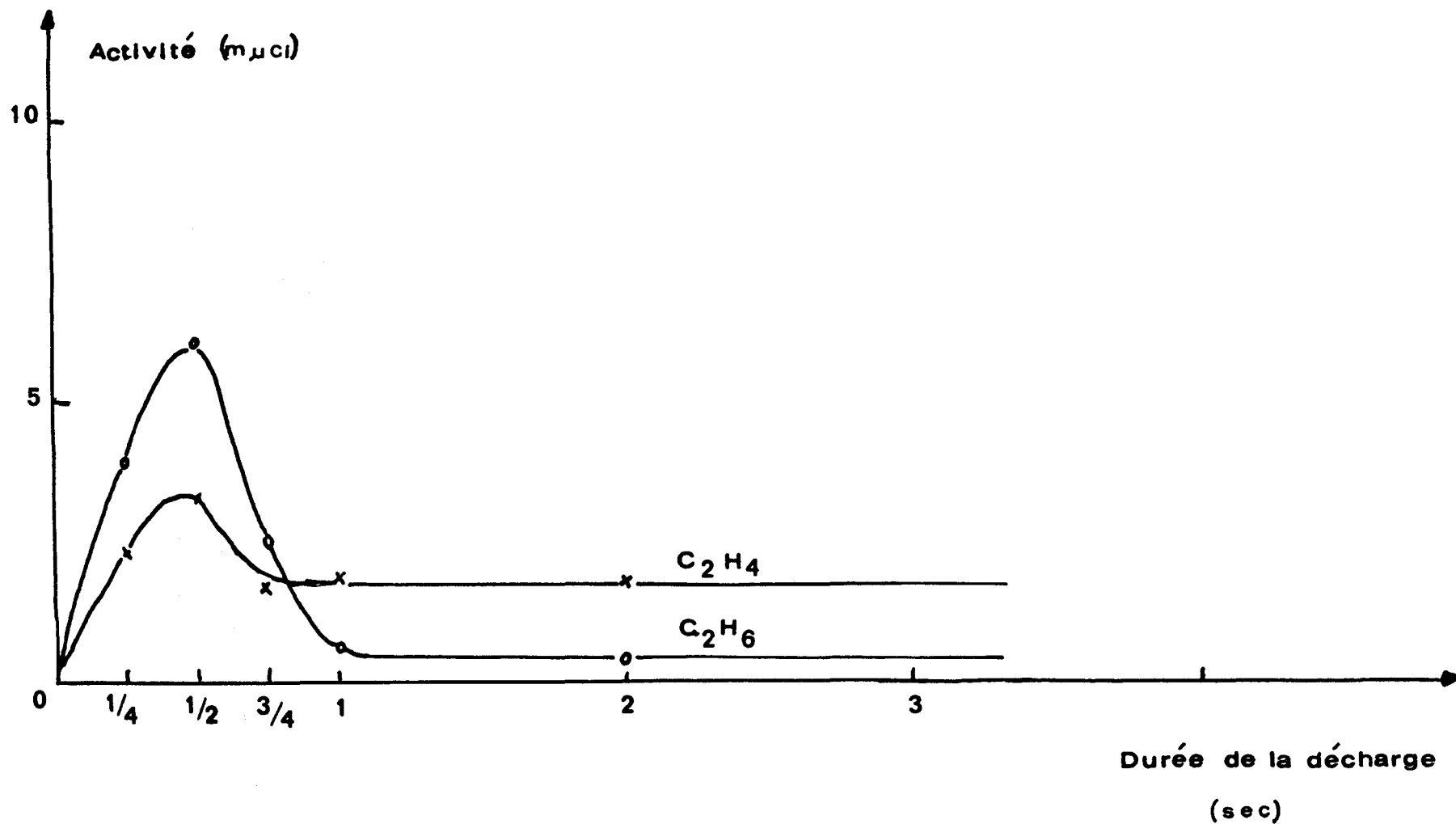


Figure 15 \_ VARIATION DU RENDEMENT EN C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> ET C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> EN FONCTION DE LA DUREE DE LA DECHARGE

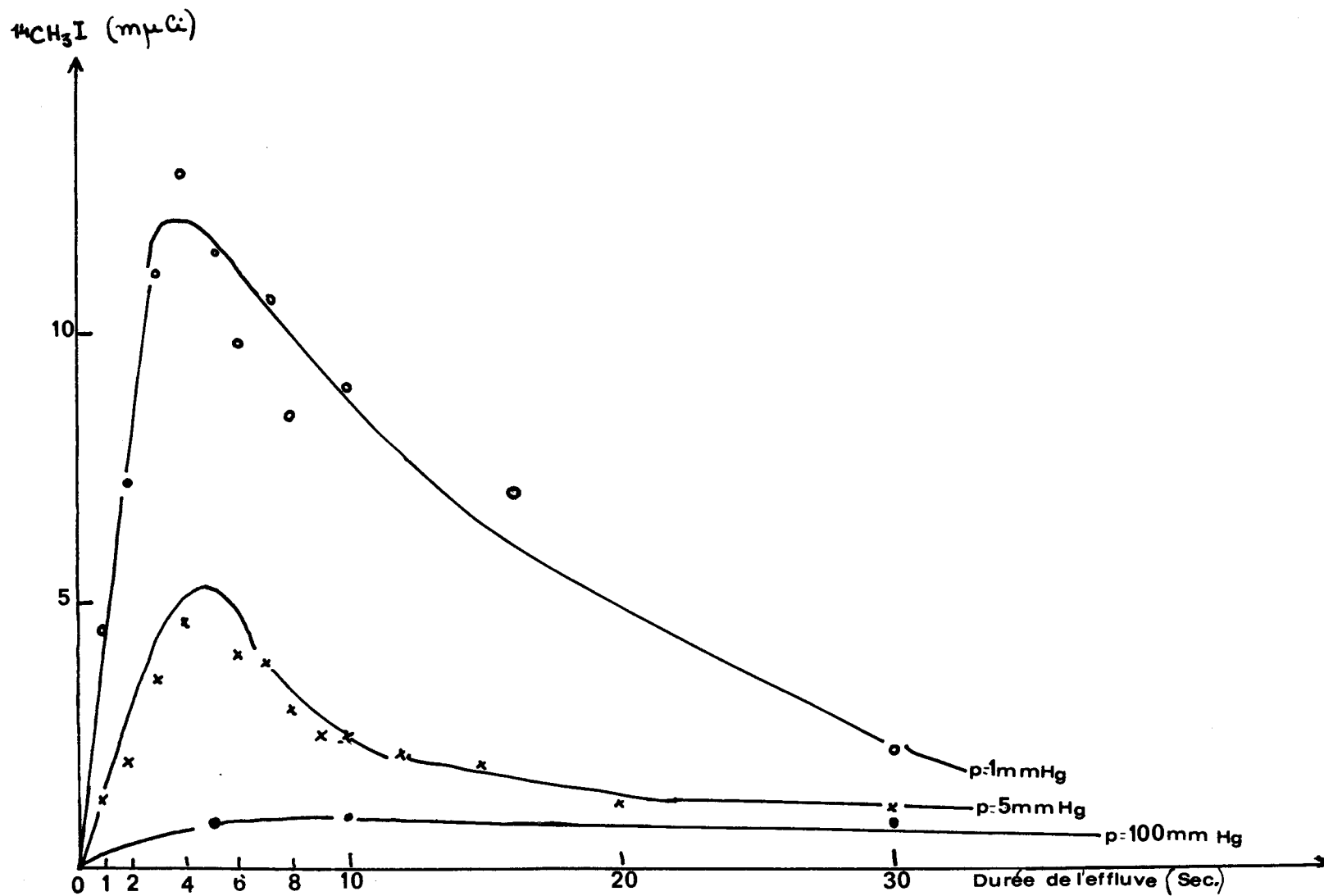


Fig 16 FORMATION DE  $^{14}\text{CH}_3\text{I}$  PAR DECHARGE ELECTRIQUE DANS LE MELANGE  $\text{I}_2 + \text{CH}_4$   
 ACTIVITE INITIALE DE  $^{14}\text{CH}_4 \approx 100 \text{ m}\mu\text{Ci}$        $p$  : pression de l'air

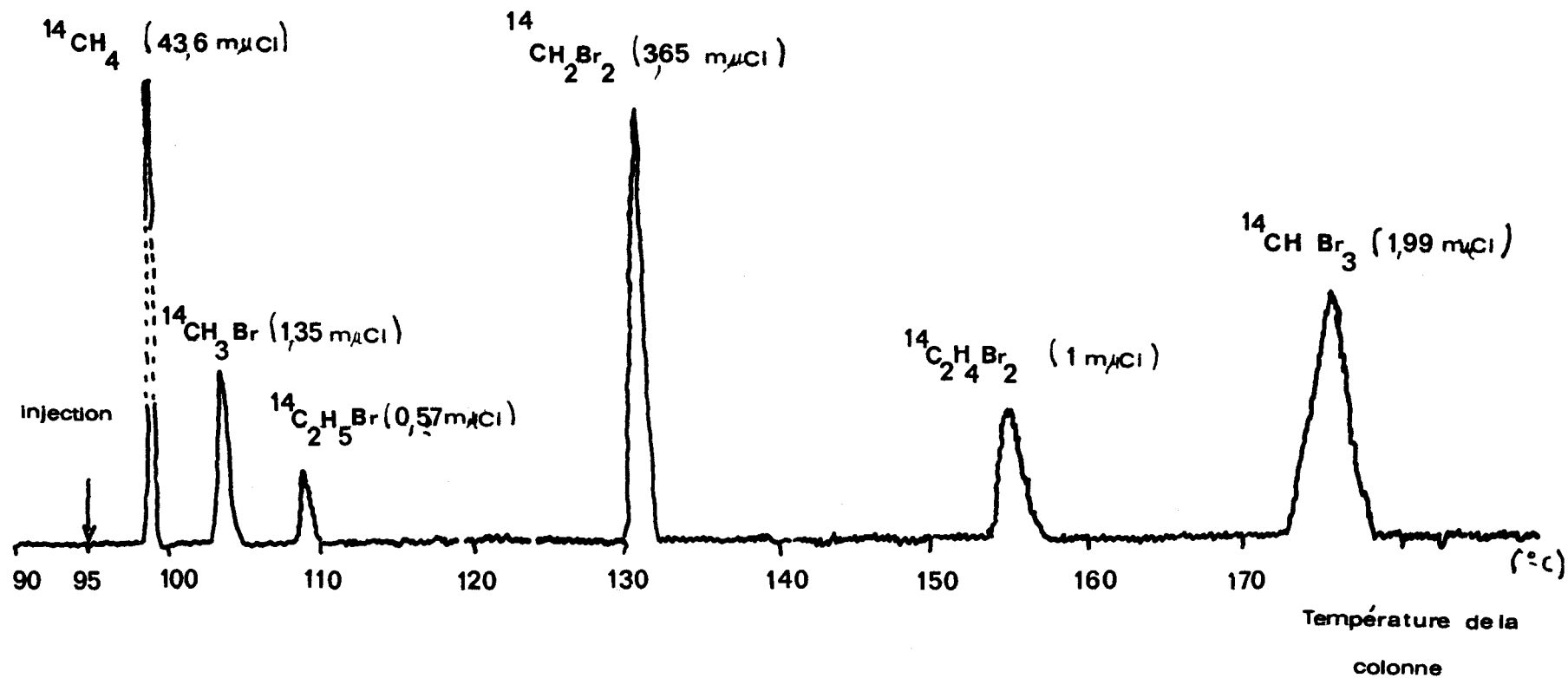


FIG 17- ANALYSE DES PRODUITS FORMES APRES UNE DECHARGE DE 30 SECONDES DANS 100  $\mu\text{Ci}$

DE  $^{14}\text{CH}_4$  + 10 mmHg D'AIR + 1 mmHg DE BROME

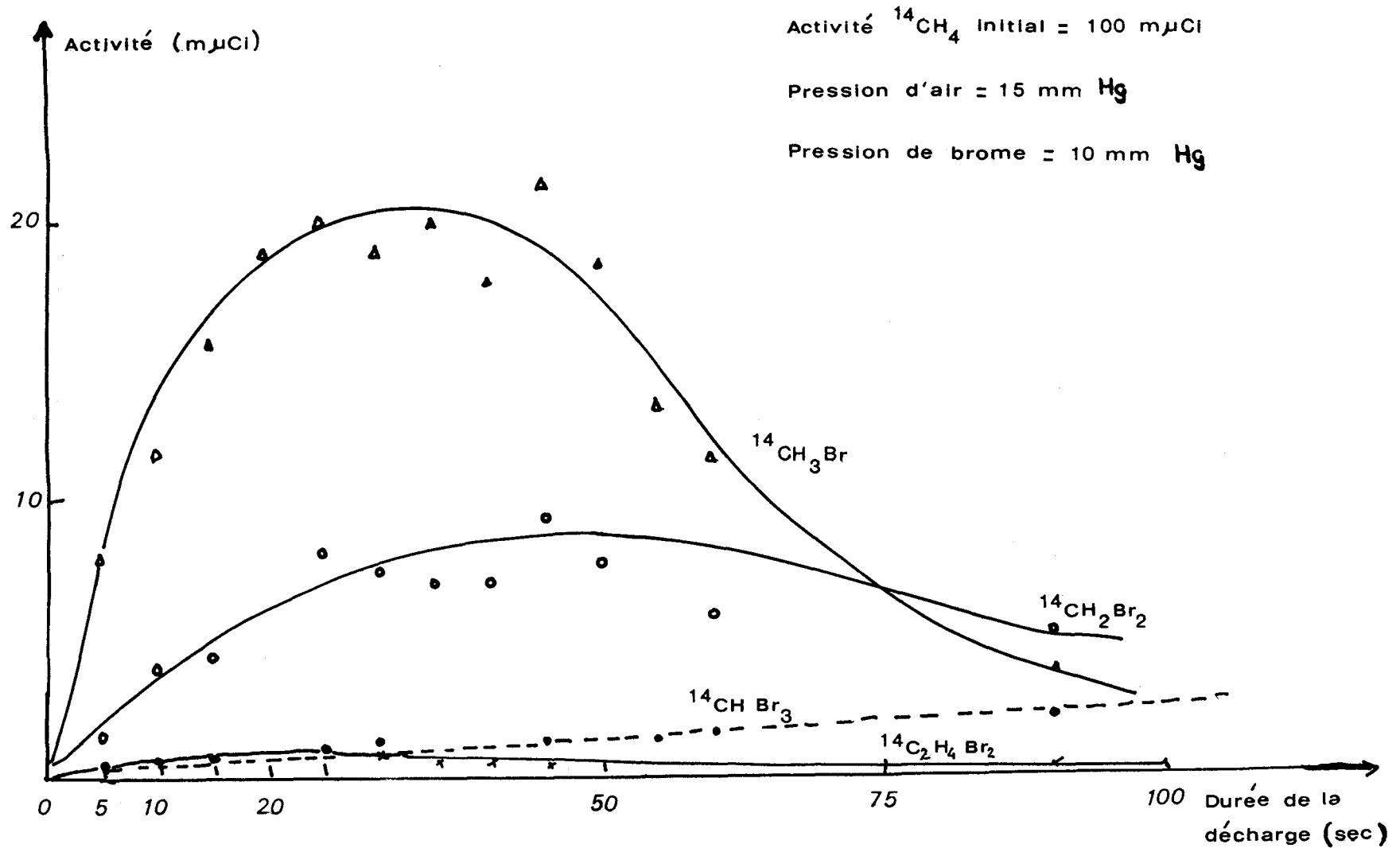


Figure 18 - FORMATION DES BROMURES EN FONCTION DE LA DUREE DE LA DECHARGE

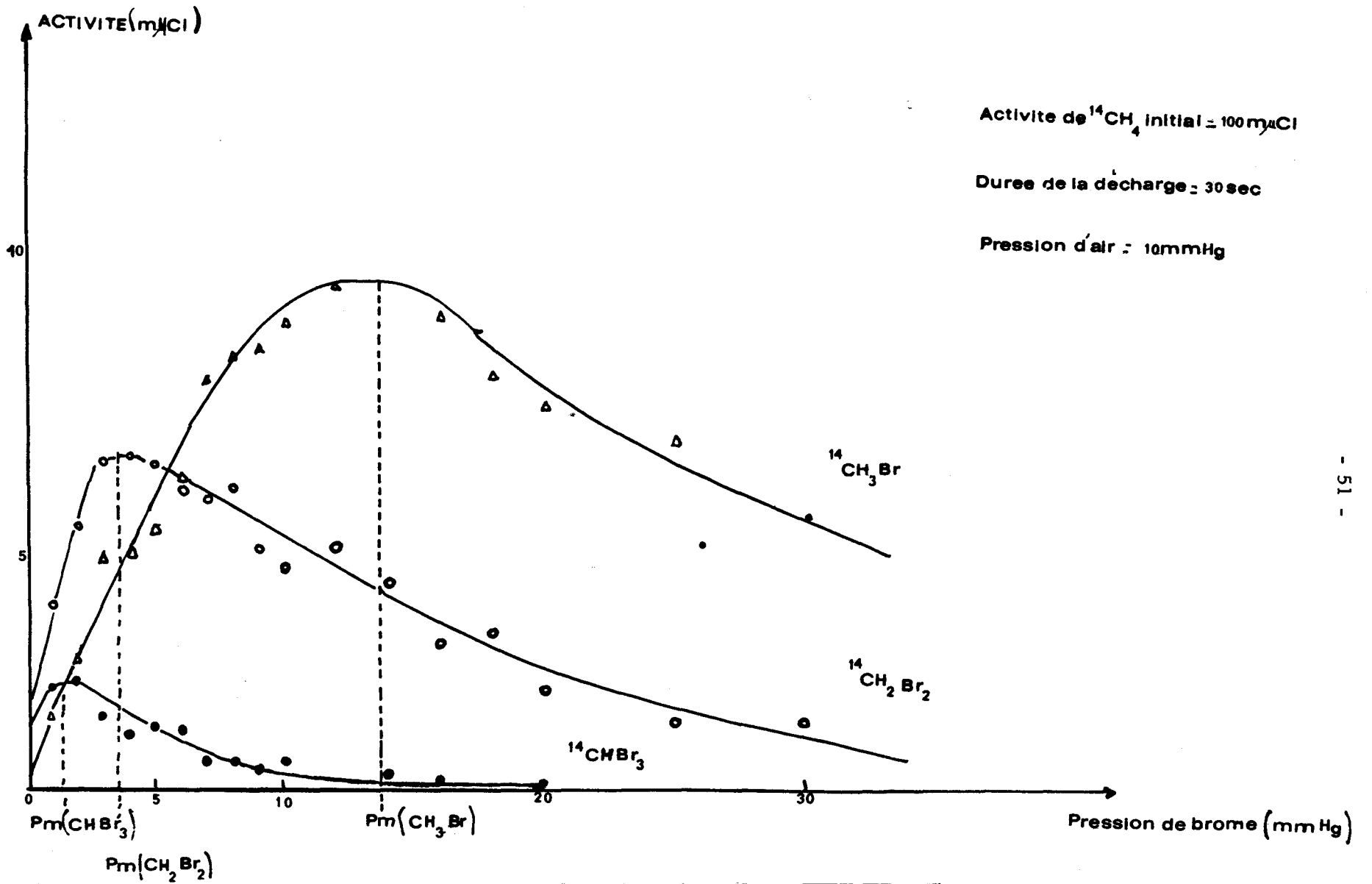


FIG 19- BROMURATION DE  $^{14}\text{CH}_4$  EN FONCTION DE LA PRESSION DE BROME

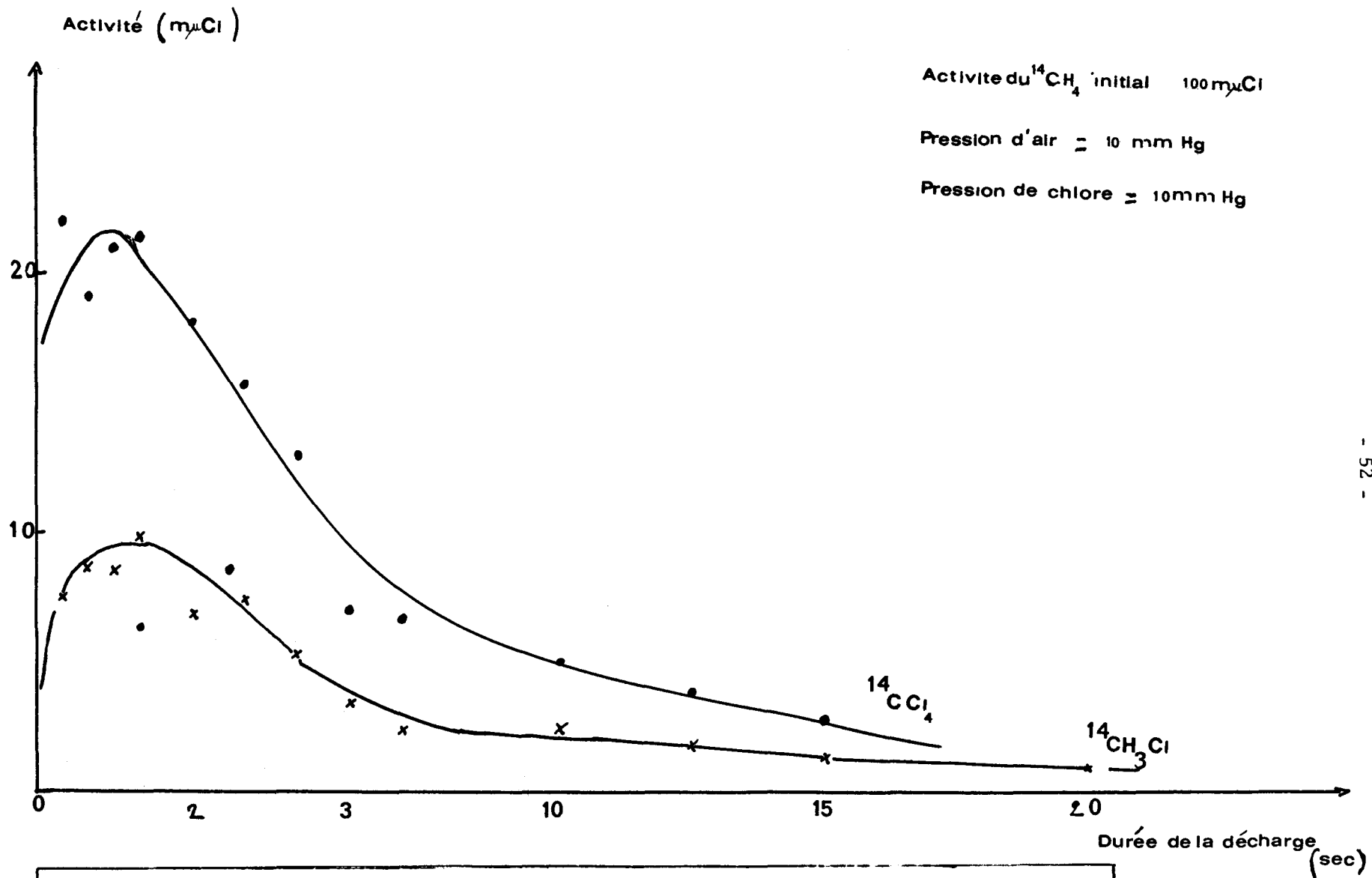


FIG 20 FORMATION DES CHLORURES EN FONCTION DE LA DUREE DE LA DECHARGE

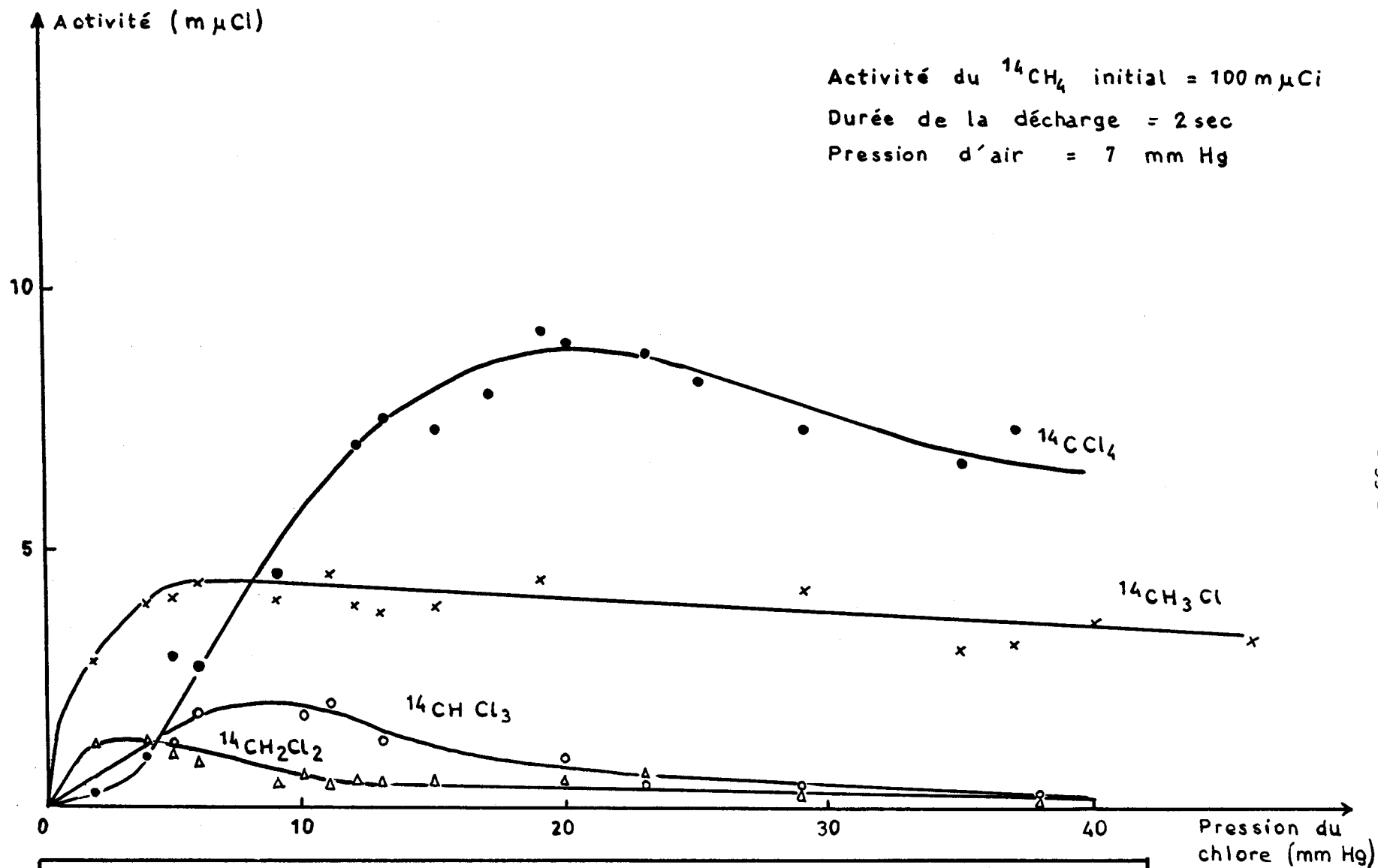
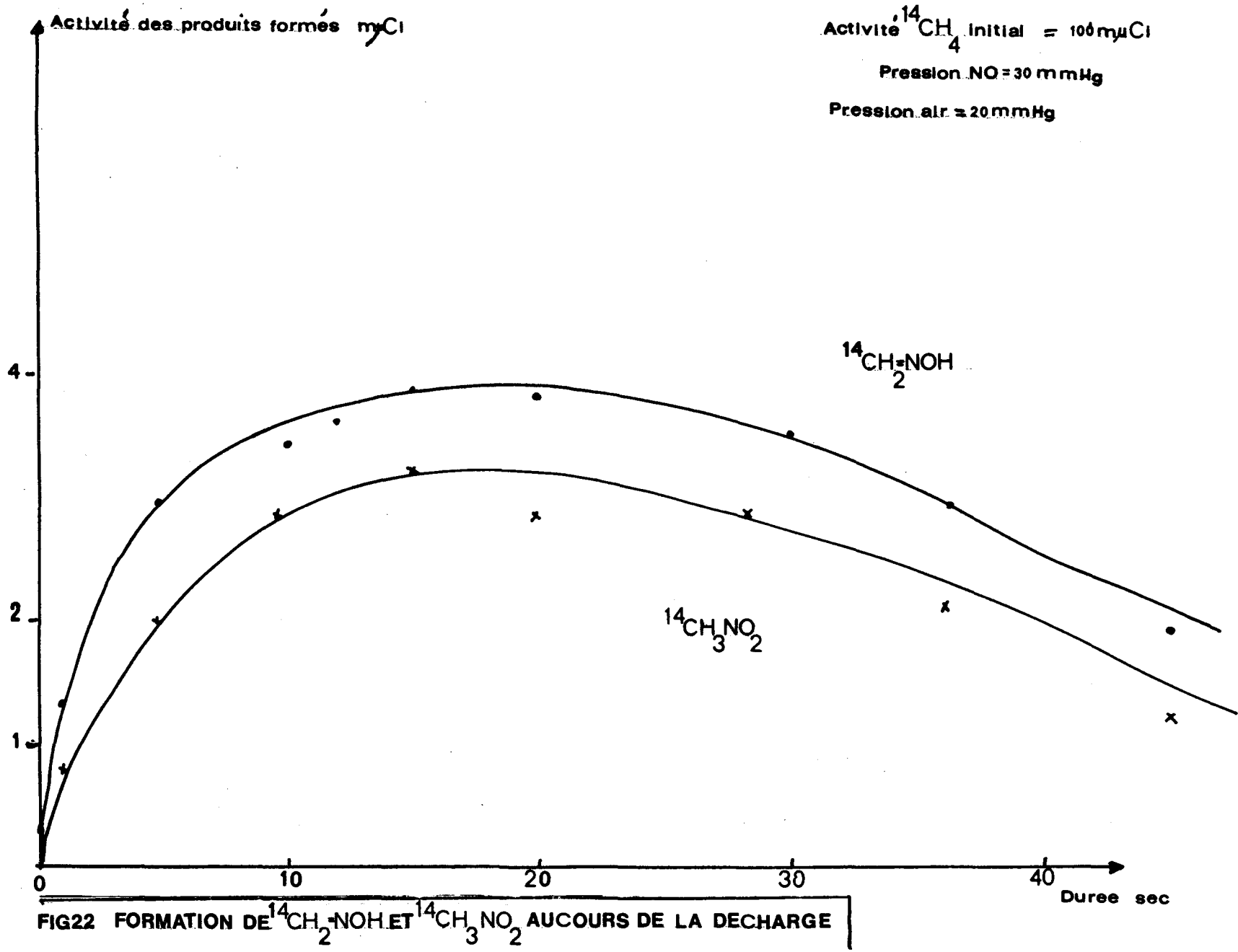
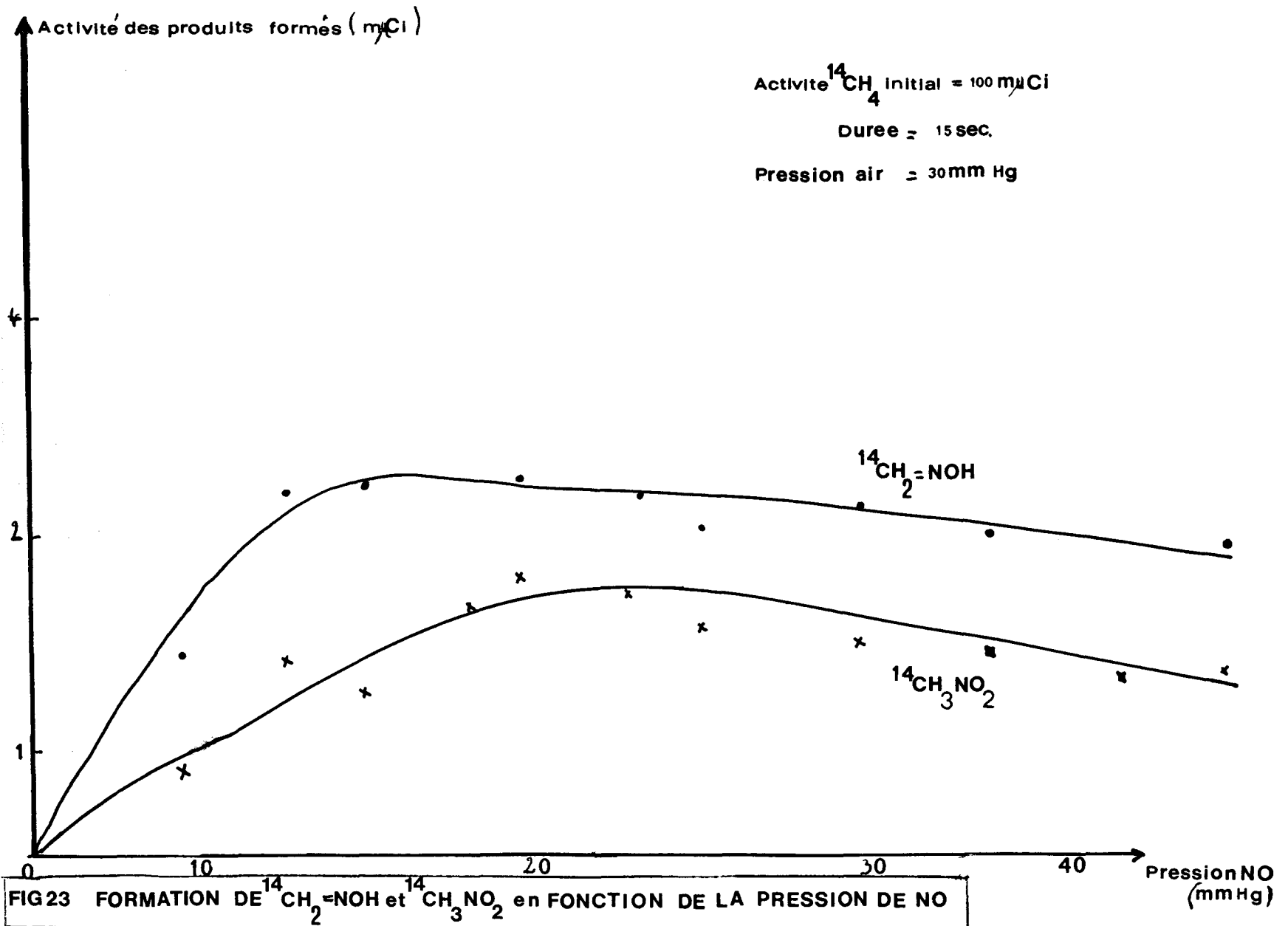
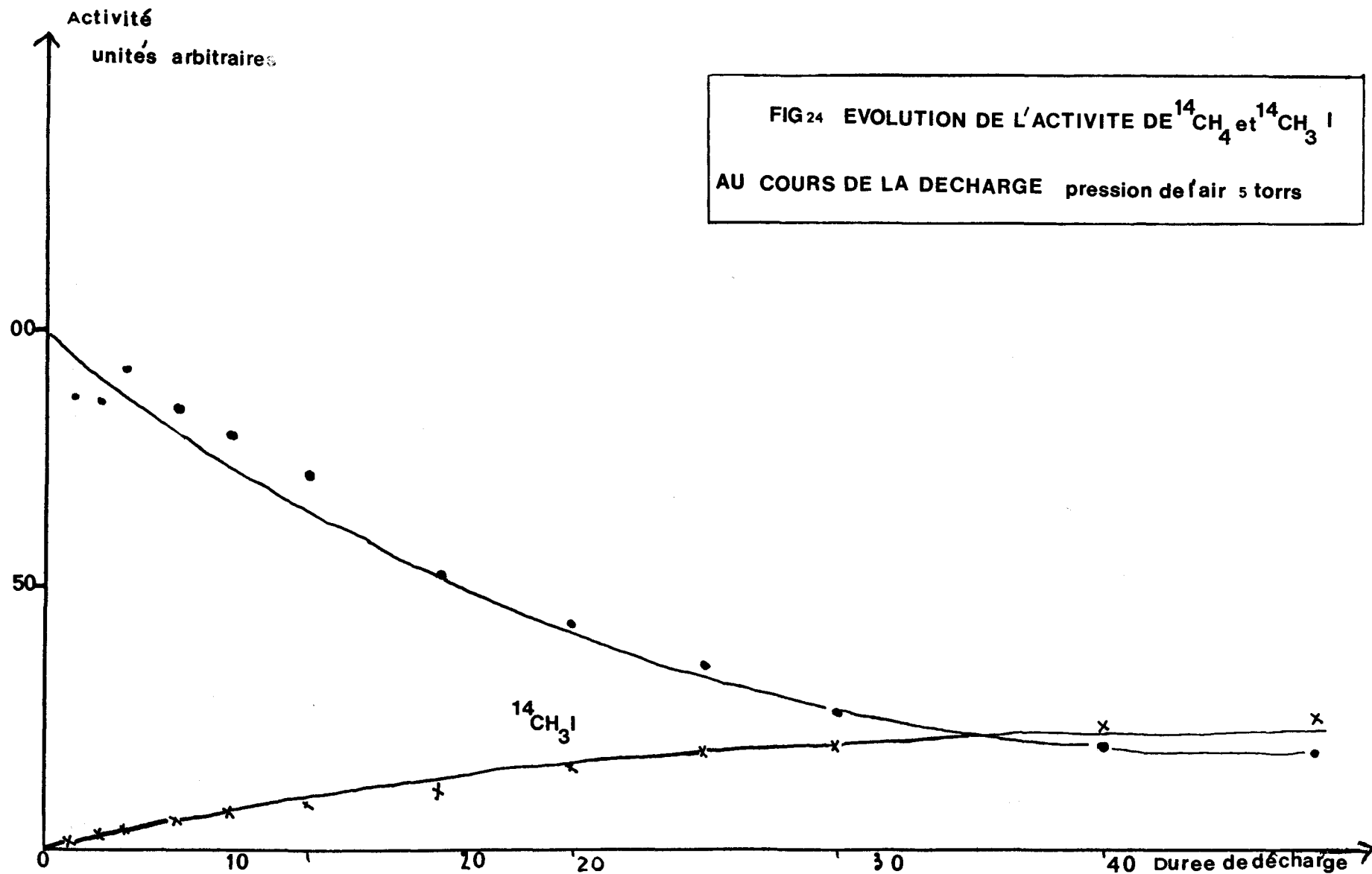


Figure 21 - CHLORURATION DE  $^{14}\text{CH}_4$  EN FONCTION DE LA PRESSION DE CHLORE









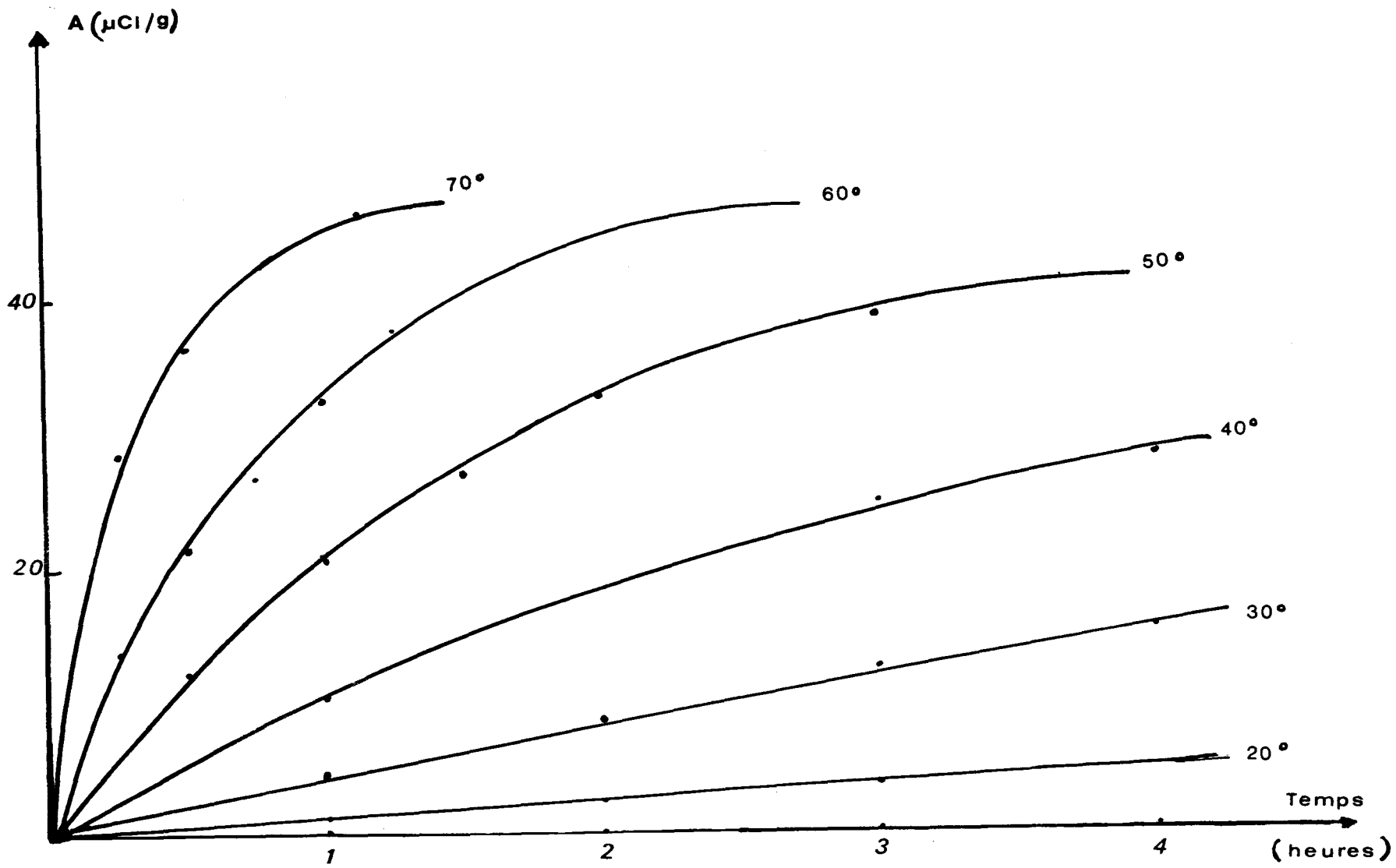


Figure 25 - MARQUAGE DU BENZENE A DIFFERENTES TEMPERATURES

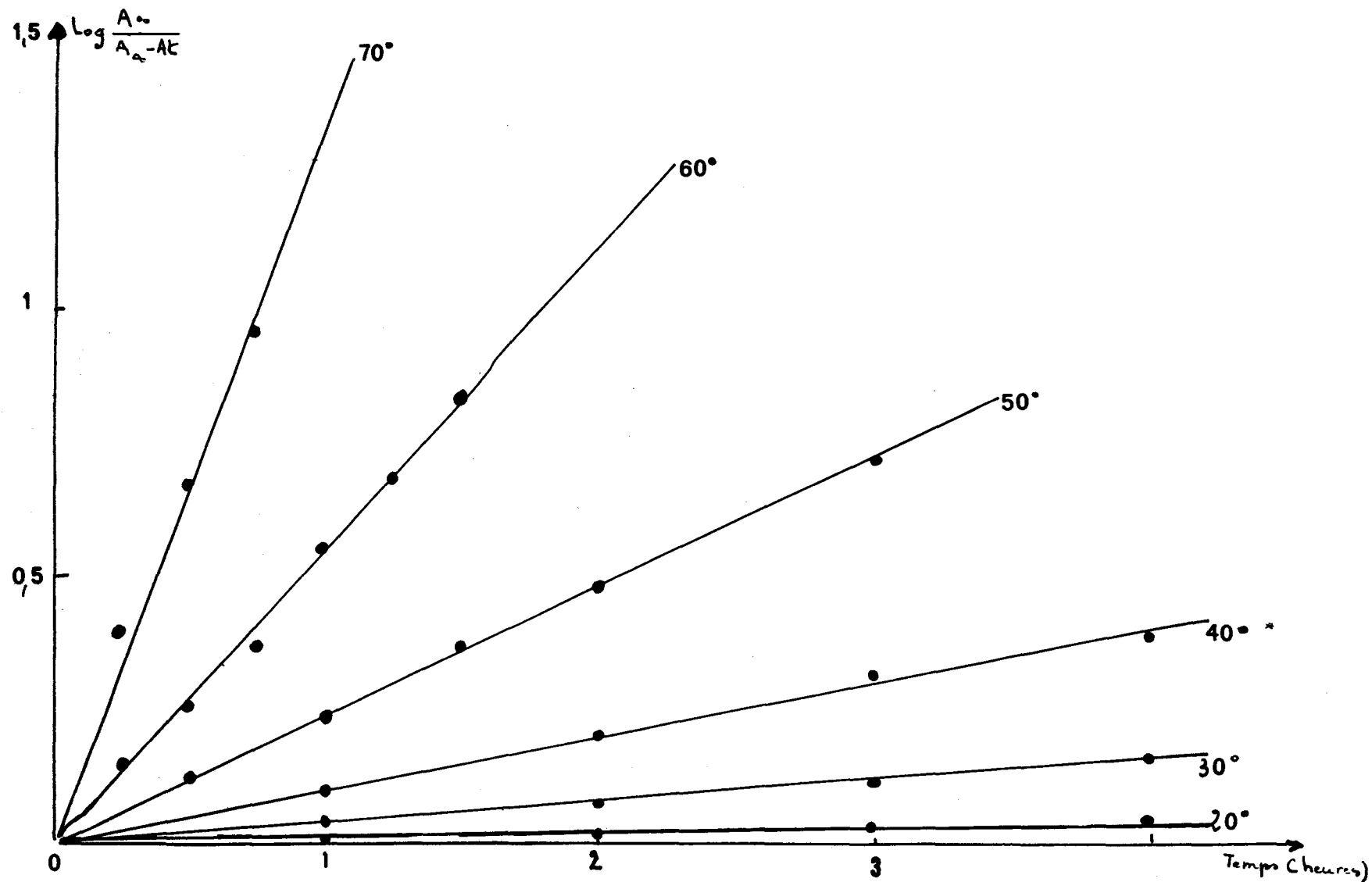


FIG26 - VARIATION DE LA CONSTANCE DE VITESSE DES REACTIONS D'ECHANGE ISOTOPIQUE AVEC LA TEMPERATURE

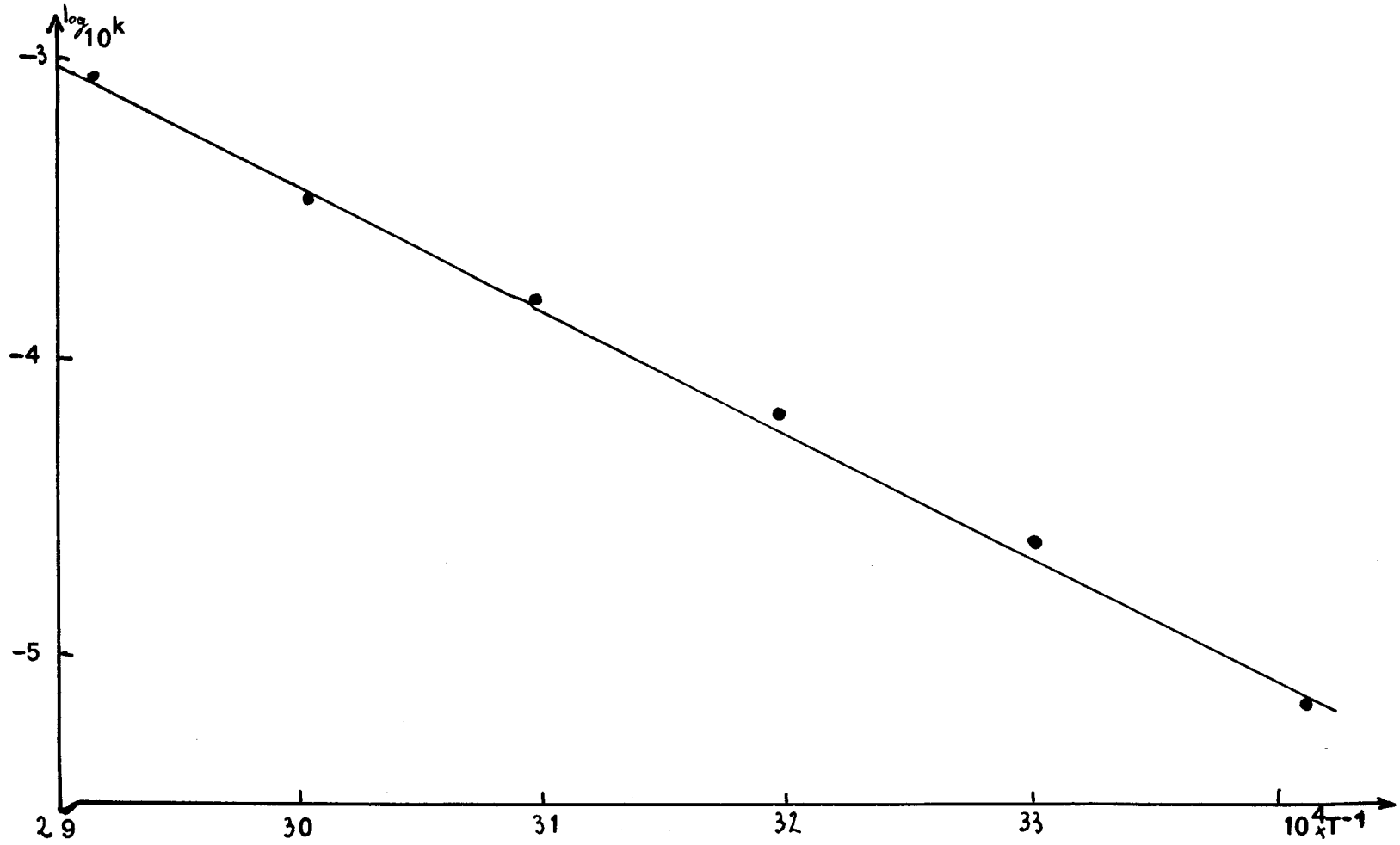


FIG 27  $\log_{10} k = \log_{10} A - \frac{E}{2.3 RT}$

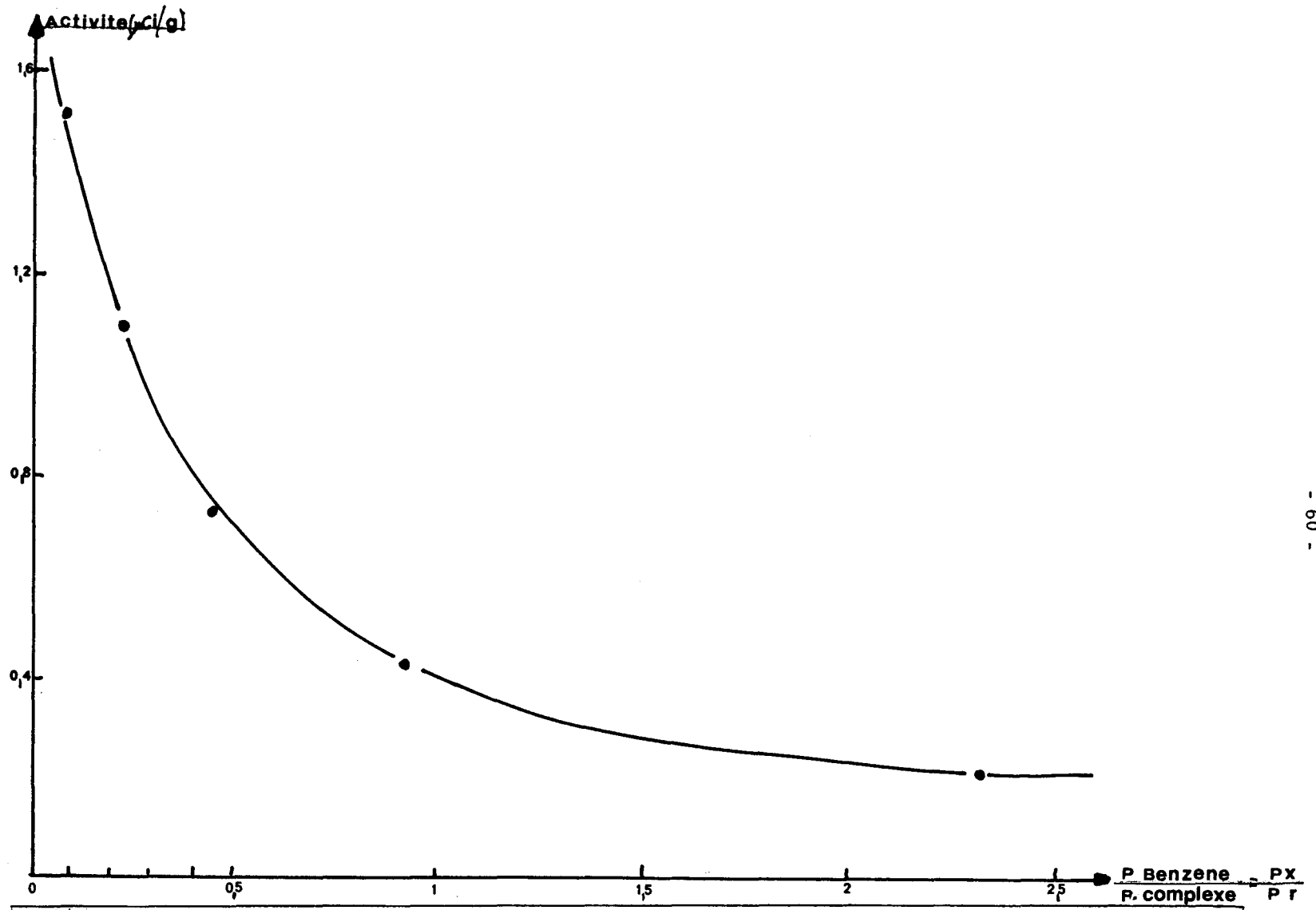
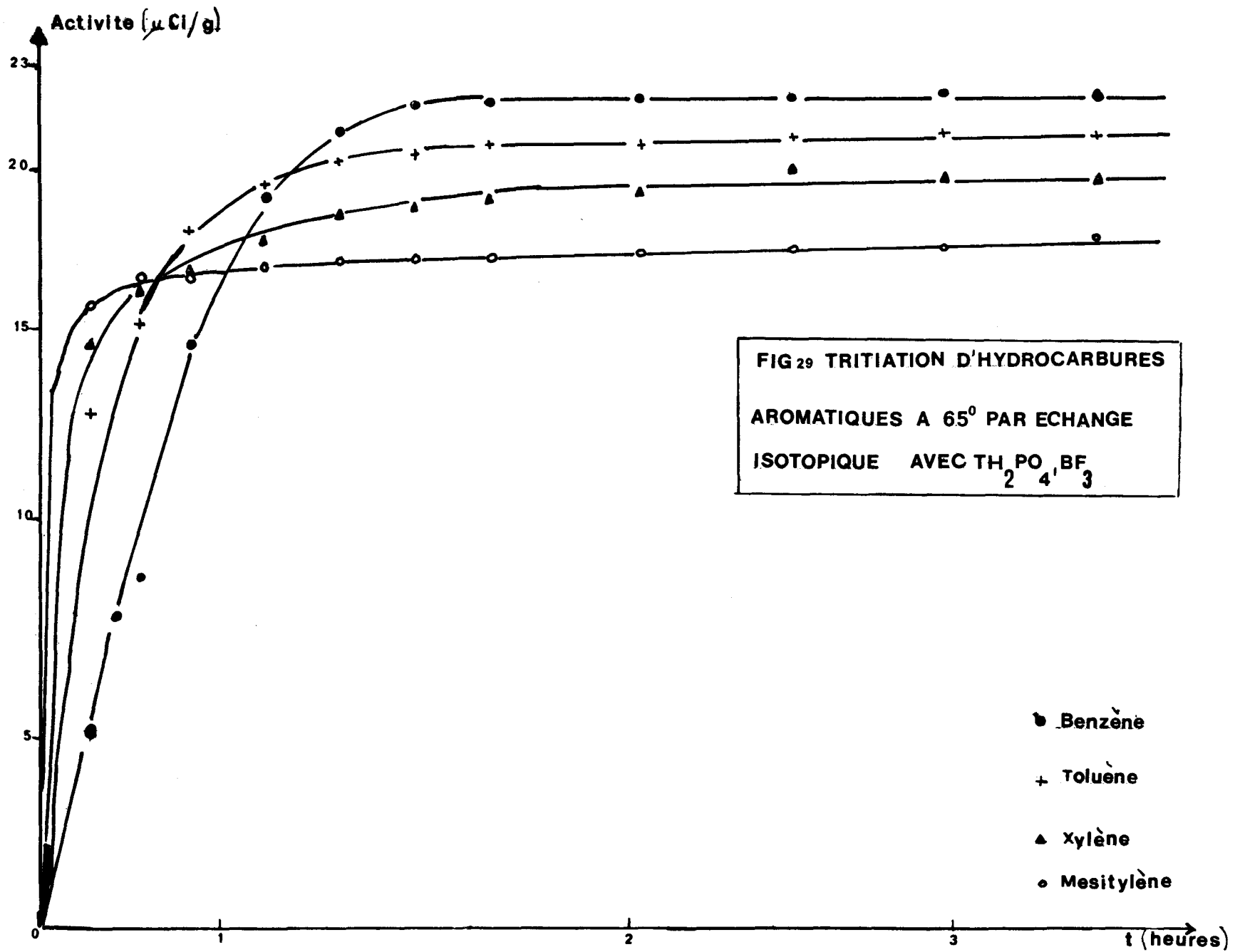


FIG.28 TRITIATION DU BENZENE EN FONCTION DU RAPPORT DES MASSES DE COMPLEXE ET DU BENZENE  
 ACTIVITE INITIALE DU COMPLEXE 0,514  $\mu\text{Ci/g}$







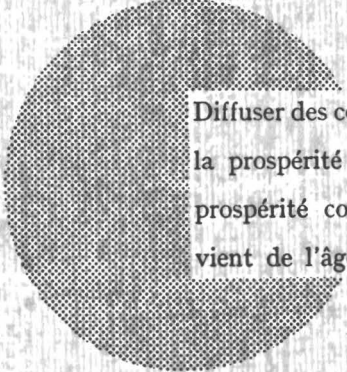
## AVIS AU LECTEUR

Tous les rapports Euratom sont signalés, au fur et à mesure de leur publication, dans le périodique mensuel **EURATOM INFORMATION**, édité par le Centre d'information et de documentation (CID). Pour souscrire un abonnement (1 an : FF 75, FB 750) ou recevoir un numéro spécimen, prière d'écrire à :

**Handelsblatt GmbH**  
**"Euratom Information"**  
**Postfach 1102**  
**D-4 Düsseldorf (Allemagne)**

ou à

**Office de vente des publications**  
**des Communautés européennes**  
**2, Place de Metz**  
**Luxembourg**



Diffuser des connaissances c'est distribuer de la prospérité — j'entends la prospérité collective et non la richesse individuelle — et cette prospérité contribue largement à la disparition du mal qui nous vient de l'âge des ténèbres.

Alfred Nobel

## BUREAUX DE VENTE

Tous les rapports Euratom sont vendus dans les bureaux suivants, aux prix indiqués au verso de la première page de couverture (lors de la commande, bien indiquer le numéro EUR et le titre du rapport, qui figurent sur la première page de couverture).

### OFFICE CENTRAL DE VENTE DES PUBLICATIONS DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

2, place de Metz, Luxembourg (Compte chèque postal N° 191-90)

#### BELGIQUE — BELGIË

MONITEUR BELGE  
40-42, rue de Louvain - Bruxelles  
BELGISCH STAATSBLAD  
Leuvenseweg 40-42, - Brussel

#### LUXEMBOURG

OFFICE CENTRAL DE VENTE  
DES PUBLICATIONS DES  
COMMUNAUTES EUROPEENNES  
9, rue Goethe - Luxembourg

#### DEUTSCHLAND

BUNDESANZEIGER  
Postfach - Köln 1

#### NEDERLAND

STAATSDRUKKERIJ  
Christoffel Plantijnstraat - Den Haag

#### FRANCE

SERVICE DE VENTE EN FRANCE  
DES PUBLICATIONS DES  
COMMUNAUTES EUROPEENNES  
26, rue Desaix - Paris 15<sup>e</sup>

#### UNITED KINGDOM

H. M. STATIONERY OFFICE  
P. O. Box 569 - London S.E.1

#### ITALIA

LIBRERIA DELLO STATO  
Piazza G. Verdi, 10 - Roma

EURATOM — C.I.D.  
51-53, rue Belliard  
Bruxelles (Belgique)