

# La synthèse radioactive avec le carbone 14, le tritium, le soufre 35 et l'iode 125

Jean-Pierre Noël\* ingénieur

**Summary :** *Radioactive syntheses with carbon 14, tritium, sulphur 35 and iodine 125*

The compounds labelled with carbon 14, tritium, sulphur 35 ( $\beta$  emitters) or iodine 125 (electron capture) have been used with success in the development of biology for the last fifty years. Their use has been developed in all the fields of life sciences. Each isotope has its own specifications, both for the syntheses and the utilizations. The technology used is specific, the raw materials are mineral for those isotopes, the radioprotection for those syntheses and the management of the radioactive wastes are essential. These different aspects are making radioactive labelling particular from a chemical point of view.

**Mots clés :** *Carbone 14, tritium, iode 125, soufre 35, marquage.*

**Key-words :** *Carbon 14, tritium, iodine 125, sulphur 35, labelling.*

Les molécules marquées radioactives sont largement utilisées dans tous les domaines des sciences de la vie : biologie, biochimie, métabolisme et pharmacocinétique, bio-incorporation dans les écosystèmes... Les molécules synthétisées, en jouant un rôle de traceur à l'aide du rayonnement émis, permettent de suivre un phénomène impossible à mettre en évidence ou difficilement décelable par d'autres méthodes.

Les molécules marquées par le carbone 14 sont plutôt utilisées pour des études de métabolisme de médicaments, de produits agro-chimiques, pour des études de bio-incorporation dans l'environnement ou pour des études de dégradation chimique ou biologique. Le marquage permet de suivre le produit à travers l'organisme, de le quantifier dans les différents organes et d'isoler ses métabolites afin de les identifier. La réglementation actuelle impose qu'une étude soit effectuée avec des molécules marquées avant toute mise sur le marché d'un nouveau médicament.

Les molécules marquées par le tritium possèdent une activité spécifique supérieure à celle du carbone 14 et sont plutôt utilisées pour des études de sites de liaison ou pour des études de structure, notamment des protéines, à l'aide de la RMN du tritium. Des études de métabolisme peuvent également être envisagées à la condition que le marquage soit effectué sur des positions biologiquement stables et que les sites de marquage soient parfaitement identifiés.

Les molécules iodées, si leur structure le permet, sont en général facilement accessibles puisqu'elles sont préparées en une ou deux étapes radioactives. Cependant la présence d'un

iode modifie la structure chimique de la molécule et il est nécessaire de vérifier que les propriétés biologiques sont bien conservées. Compte tenu de leur forte activité spécifique les molécules marquées à l'iode 125 sont utilisées comme radioligands.

Selon l'utilisation envisagée, il est donc primordial de faire le bon choix quant à l'isotope et à la position de marquage. Ainsi, pour des études de bêta oxydation hépatique du 12-(S)-(1- $^{14}$ C)-HETE (acide hydroxyéicosatétraénoïque), il est indispensable de choisir un marquage autre que celui des carbones 1 ou 2 ; de même, une hydroxylation en 5 conduirait à la perte d'un tritium (schéma 1).

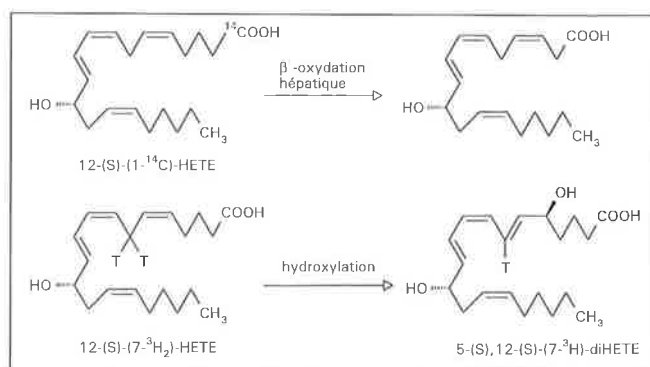


Schéma 1 - Choix de l'isotope et de la position de marquage du 12-(S)-HETE.

\* Service des Molécules marquées (SMM), département de biologie cellulaire et moléculaire, CEA/Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex. Tél : 01.69.08.26.85, Fax : 01.69.08.79.91. E-mail : noel@dsvidf.cea.fr

Chacun des isotopes radioactifs mis en œuvre au Service des Molécules Marquées - carbone 14, soufre 35, tritium ou iode 125 - possède des caractéristiques propres tant au niveau de l'utilisation qu'au niveau de la synthèse. Cependant l'ensemble de ces isotopes possède des particularités communes qui font de la synthèse radioactive une chimie tout à fait spécifique.

### La synthèse radioactive

La toute première particularité de la synthèse isotopique radioactive réside dans le fait que, pour chaque isotope, la matière première est unique et inorganique (tableau I). Contrairement au chimiste organicien classique, le radiochimiste ne peut choisir dans les catalogues le produit le plus adéquat pour obtention du composé final. Il doit, à partir du carbonate de baryum par exemple, synthétiser totalement la molécule demandée.

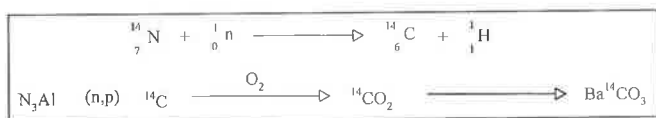
Tableau I - Comparaison des propriétés du carbone 14, tritium, soufre 35 et iode 125.

Isotopes	Matières premières	Période	Activité spécifique Ci/mmol	µmol de produit pour 20 mCi
<sup>14</sup> C	Ba <sup>14</sup> CO <sub>3</sub>	5730 ans	6,24.10 <sup>-2</sup>	300
<sup>3</sup> H	<sup>3</sup> H <sub>2</sub>	12,3 ans	29	0,7
<sup>35</sup> S	H <sub>2</sub> <sup>35</sup> SO <sub>4</sub>	88 jours	1490	0,02
<sup>125</sup> I	Na <sup>125</sup> I	60 jours	2170	0,01

On peut donc, au vu des matières premières disponibles, imaginer que les voies de synthèse seront totalement différentes selon l'isotope retenu.

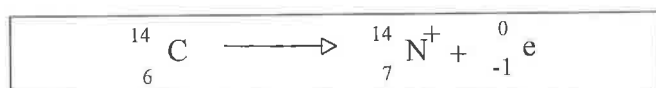
### Synthèse carbone 14

Le carbone 14 est un isotope naturel du carbone 12 produit dans les hautes couches de l'atmosphère. Cependant, celui utilisé en radiochimie est obtenu dans des réacteurs nucléaires à partir de nitrure d'aluminium selon la réaction 1 :



Réaction 1 - Obtention du carbone 14.

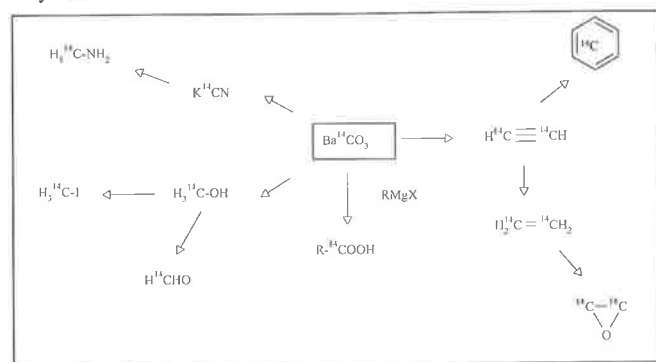
La décomposition s'effectue ensuite par émission β<sup>-</sup> avec une E<sub>max</sub> de 0,156 MeV selon la réaction 2 :



Réaction 2 - Désintégration du carbone 14.

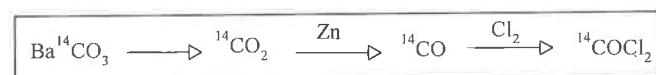
La matière première, inhabituelle en chimie organique, a nécessité la mise au point d'un certain nombre de précurseurs radioactifs (tableau II).

Tableau II - Obtention des matières premières à partir du carbonate de baryum.



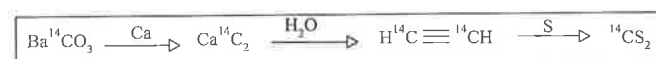
D'autres précurseurs moins utilisés, mais parfois indispensables, sont également préparés tels que :

- le phosgène (réaction 3)



Réaction 3 - Obtention du phosgène marqué par le carbone 14.

- le sulfure de carbone (réaction 4)



Réaction 4 - Obtention du sulfure de carbone marqué par le carbone 14.

Le malonate d'éthyle est un réactif peu onéreux, fréquemment utilisé en synthèse organique. Le même produit, marqué par le carbone 14 en position 2, est obtenu en 7 étapes selon un schéma classique (schéma 2) [1].

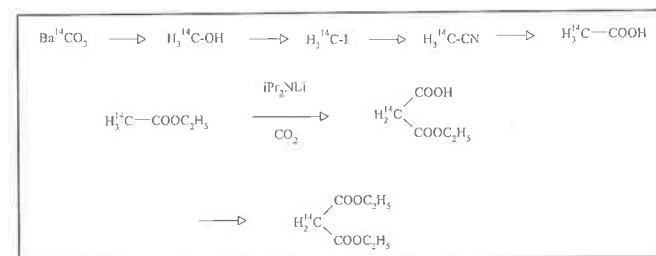


Schéma 2 - Obtention du malonate d'éthyle-(<sup>14</sup>C) via l'acétate d'éthyle-(<sup>14</sup>C).

Compte tenu de l'importance de ce produit en synthèse organique, différentes préparations plus économiques ont été développées. La double lithiation d'un dithiane permet en 5 étapes d'obtenir le (2-<sup>14</sup>C)-malonate d'éthyle (schéma 3) [2].

Les schémas de synthèse sont également fonction de la position de marquage ; ainsi, l'acide benzoïque peut être marqué sur le carboxyle, uniformément sur le noyau ou en position 1 de ce noyau. Ces 3 isotopomères seront obtenus selon des schémas synthétiques totalement différents (schéma 4) [3, 4, 5].

Les synthèses plus complexes, telle que la synthèse du Triflusal (schéma 5) [6], peuvent, en fait, se décomposer en 3 étapes au niveau de l'étude et de la réalisation :

- Préparation du précurseur organique à partir du carbonate de baryum. Dans l'exemple cité, il s'agit de la (U-<sup>14</sup>C)-aniline, produit pour lequel il n'y a aucune difficulté chimique particulière puisqu'il s'agit d'un précurseur très sou-

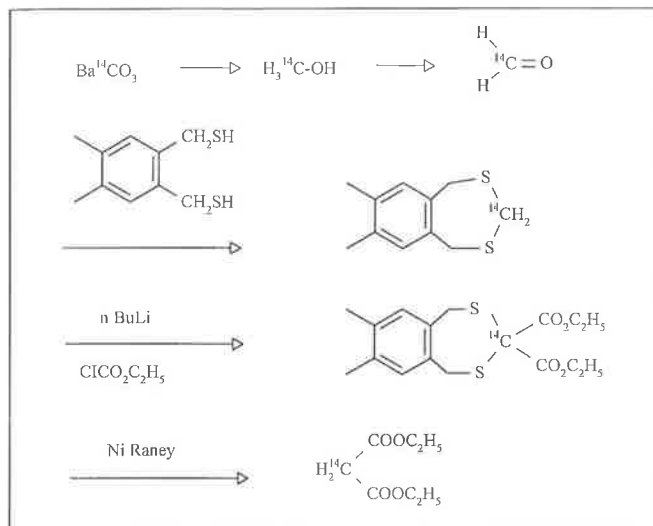


Schéma 3 - Obtention du malonate d'éthyle-(<sup>14</sup>C)- via le dithiane-(<sup>14</sup>C).

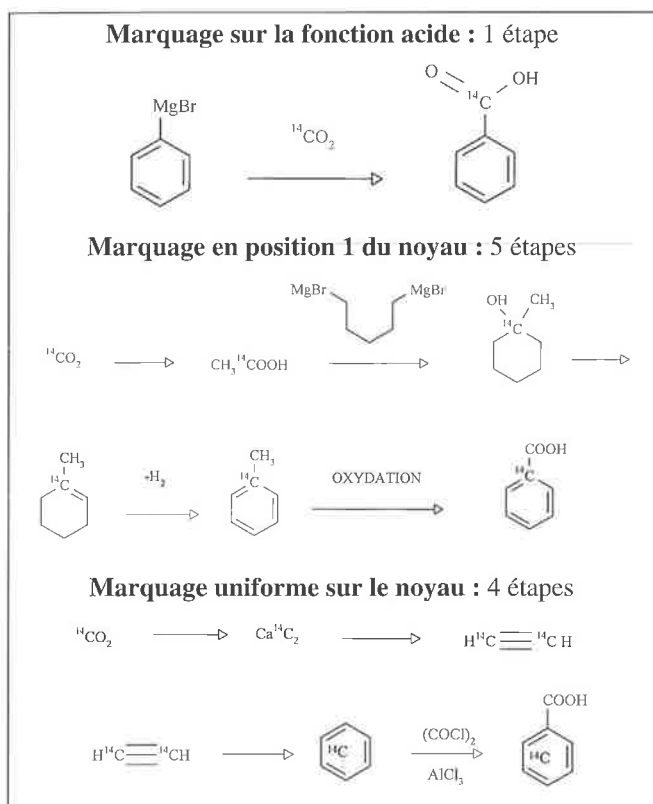


Schéma 4 - Différents isotopomères de l'acide benzoïque-(<sup>14</sup>C).

vent utilisé et dont la synthèse a été optimisée. Les quantités importantes de radioactivité manipulées en début de synthèse nécessitent cependant des précautions de sécurité importantes et les déchets générés posent le problème de leur traitement.

• Synthèse du précurseur permettant l'accès au produit final. Dans le cas du Triflusal, il s'agit du 3-trifluorométhyl-(noyau-<sup>14</sup>C-U)-phénol. Le bon choix quant à la voie retenue est la clef du succès de la synthèse.

La dernière partie du schéma réactionnel est une adaptation à la synthèse radioactive des résultats de la littérature. Si, dans la mise en œuvre d'une réaction, le produit marqué doit être en gros excès, il est nécessaire de modifier les conditions opératoires car le plus souvent le produit marqué

est le plus onéreux. Dans la plupart des cas il est également indispensable d'adapter la synthèse aux faibles quantités mises en jeu dans la synthèse radioactive.

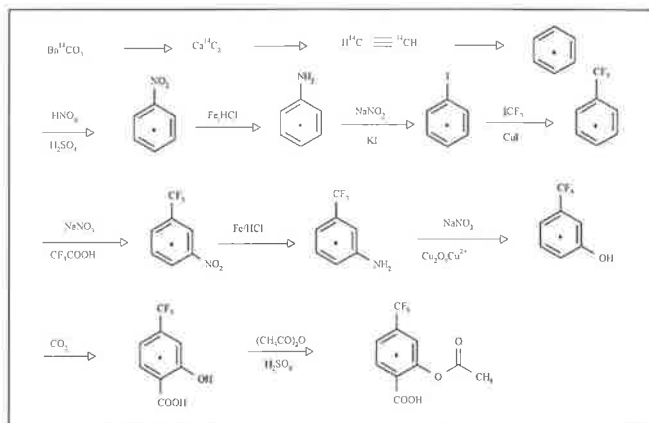


Schéma 5 - Synthèse du Triflusal-(<sup>14</sup>C).

Aussi, la synthèse d'un tripeptide a été réalisée, toujours à partir du (<sup>14</sup>C)-carbonate de baryum, via l'acide (1-<sup>14</sup>C)-propanoïque et la L-(1-<sup>14</sup>C)-alanine. La suite de la préparation a été effectuée selon le schéma industriel ; cependant, le produit le plus onéreux, étant dans ce cas la L-(1-<sup>14</sup>C)-alanine, les modes opératoires ont été modifiés afin d'optimiser le rendement par rapport au produit radioactif (schéma 6) [7].

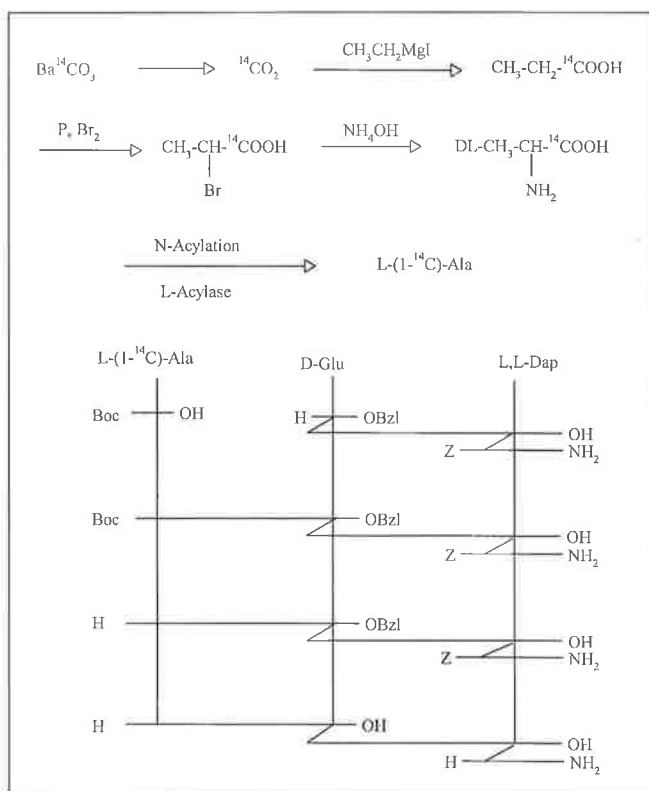


Schéma 6 - Synthèse d'un tripeptide-(<sup>14</sup>C).

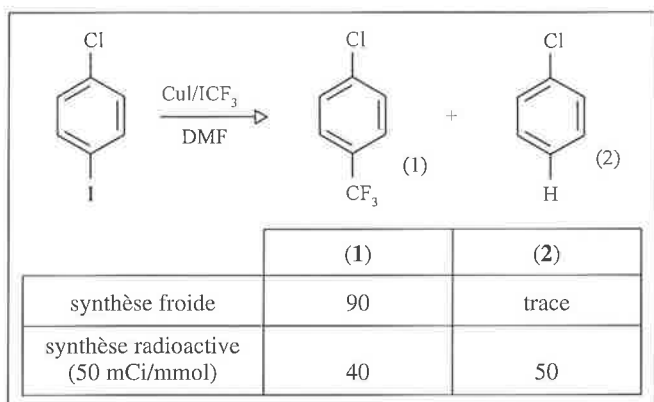
Du fait du rayonnement dû à la désintégration du <sup>14</sup>C, les résultats obtenus en synthèse radioactive sont parfois différents de ceux obtenus en synthèse froide. Ainsi certains monomères marqués au <sup>14</sup>C se polymérisent très rapidement (tableau III) [8].

**Tableau III** - Polymérisation de monomères-(<sup>14</sup>C) : Temps de polymérisation de 10 % des monomères (AS 10 mCi/mmol).

Monomères	Température	Temps 10 % de polymérisation
Méthyl méthacrylate	25 °C	4,3 h
Méthyl méthacrylate	60 °C	2,7 h
Méthyl acrylate	25 °C	1,4 h
Vinyl acétate	25 °C	3,5 h

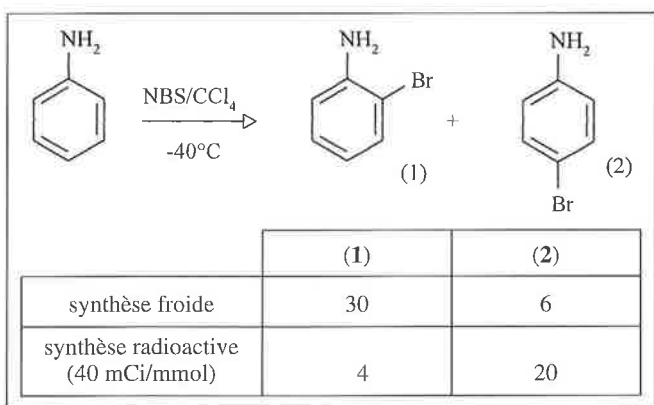
Les rendements et parfois les produits de réaction peuvent être différents en synthèse radioactive [8]. Exemples :

- L'élimination réductive compétitive (*exemple 1*).



**Exemple 1** - Effet isotopique du carbone 14.

- L'halogénéation (*exemple 2*).

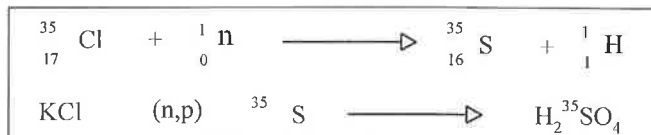


**Exemple 2** - Effet isotopique du carbone 14.

D'une façon générale, lorsque dans une réaction chimique deux ou plusieurs mécanismes peuvent être mis en compétition, et que l'un d'entre-eux est radicalaire, celui-ci peut être favorisé en synthèse radioactive à forte activité spécifique [8].

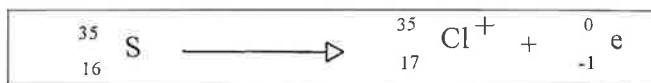
## Synthèse soufre 35

Le soufre 35 est préparé à partir du chlorure de potassium (chlore 35 et 37) ultrapur par irradiation neutronique. Le produit irradié est ensuite oxydé, purifié et livré sous forme d'acide sulfurique (*réaction 5*).



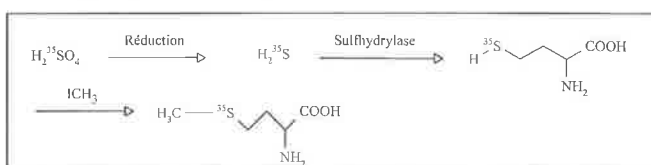
**Réaction 5** - Obtention du soufre 35.

La décomposition s'effectue ensuite par émission  $\beta^-$  avec un  $E_{\text{max}}$  de 0,167 MeV (*réaction 6*).



**Réaction 6** - Désintégration du soufre 35.

Du fait de son activité spécifique élevée (donc de sa période radioactive courte), le soufre 35 est relativement peu utilisé en synthèse d'autant plus que le nombre de molécules comportant un soufre est limité ; par contre, ces mêmes caractéristiques sont exploitées dans le cas de la L-(<sup>35</sup>S)-méthionine pour des études d'incorporation dans les protéines ou de croissance cellulaire. Cette molécule peut être obtenue par culture ou par synthèse enzymatique à partir de (<sup>35</sup>S)-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> via (<sup>35</sup>S)-H<sub>2</sub>S (*réaction 7*) [9].

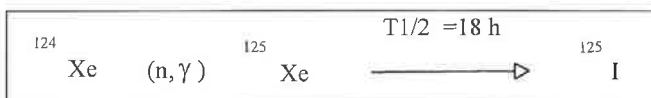


**Réaction 7** - Synthèse de la méthionine-(<sup>35</sup>S).

La difficulté de cette synthèse réside dans les micro-quantités manipulées (1 Ci correspond à 0,6  $\mu\text{mol}$ ). La technologie de synthèse sur des micro-quantités exige un développement long et une technique simple et fiable afin de reproduire cette opération de routine en toute sécurité.

## Synthèse iode 125

L'iode 125 est obtenu par une réaction nucléaire secondaire à partir du xénon 124 via le xénon 125 qui se désintègre, avec une période de 18 heures, en iode 125 (*réaction 8*).



**Réaction 8** - Obtention de l'iode 125.

La désintégration de l'iode 125 conduit au tellure 125 par capture d'électron et émission de rayonnements  $\gamma$  d'énergie 0,035 MeV (*réaction 9*).



**Réaction 9** - Désintégration de l'iode 125.

Compte tenu des faibles quantités manipulées les produits sont généralement obtenus en une seule étape. De nombreuses techniques ont été développées [10].

## Méthodes par échange

### Échange d'un iode ou d'un brome

Le produit possédant un iode ou un brome peut être marqué par échange de l'halogène par l'iode 125. Si un produit iodé est utilisé comme précurseur, il y aura dilution isotopique ; avec un précurseur bromé, il peut être possible de faire une séparation HPLC des composés bromé et marqué par l'iode 125 et d'obtenir ainsi une activité spécifique élevée.

Ces méthodes d'échange peuvent être effectuées soit en solution soit en phase fondue.

### Échange avec un sel de diazonium

Le traitement d'un sel de diazonium avec  $\text{Na}^{125}\text{I}$  conduit au dérivé iodé correspondant. La réaction de Wallack permet d'obtenir le dérivé iodé en partant d'un triazène, composé plus stable que le sel de diazonium (schéma 7).

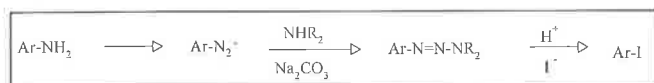


Schéma 7 - Préparation de composés marqués par l'iode 125.

D'autres méthodes de substitution sont également employées à partir d'un composé boré, stanné ou silylé.

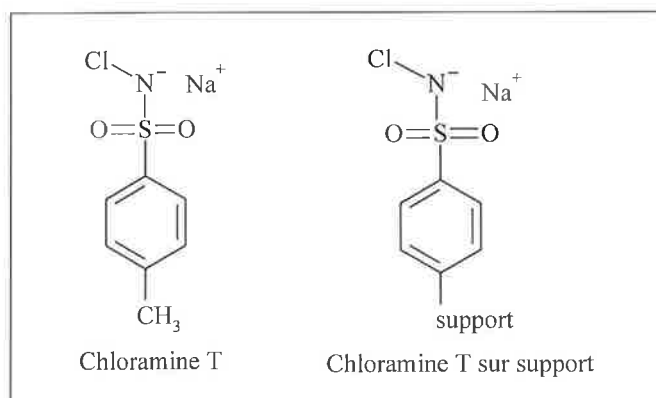
## Les méthodes oxydatives

### Marquage des protéines

Le marquage des protéines à l'iode 125 peut s'effectuer sur des résidus tyrosyl ou hystidyl. L'iode 125 étant disponible sous forme de  $\text{NaI}$ , différents oxydants peuvent être utilisés pour obtenir l'iode moléculaire (eau oxygénée, acide nitreux, sulfate ferrique...).

### Marquage par la chloramine T

La chloramine T est utilisée en tant qu'agent oxydant en solution aqueuse. Elle conduit à  $\text{HClO}$  qui, réagissant avec  $\text{NaI}$ , donnerait  $\text{H}_2\text{OI}^+$ . La chloramine T peut aussi être fixée sur support solide. Le pouvoir oxydant de la chloramine T peut cependant induire une dégradation par oxydation des produits à ioder eux-mêmes (exemple 3).



Exemple 3 - Structure de la chloramine T.

## Les groupes prosthétiques

Un groupe prosthétique comporte 2 parties : la première pouvant supporter une iodation sur un groupement activé, la seconde pouvant se lier d'une façon covalente à la molécule à ioder.

Le plus connu de ces groupes prosthétiques est le « Bolton-Hunter » ou N-succinimidyl-(hydroxy-4-phényl)-3-propanoate. Le marquage est effectué selon le schéma 8.

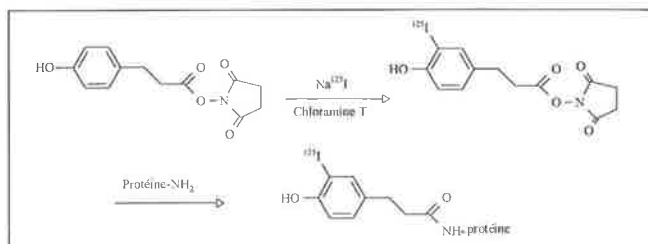


Schéma 8 - Marquage à l'iode 125 par le « Bolton-Hunter ».

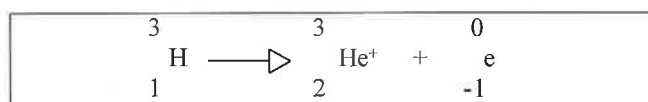
## Synthèse tritium

Le tritium est un isotope radioactif naturel de l'hydrogène produit, comme le carbone 14, dans les hautes couches de l'atmosphère. Pour des applications de marquage il est préparé dans des réacteurs nucléaires selon la réaction 10.



Réaction 10 - Obtention du tritium.

La désintégration du tritium s'effectue selon la réaction nucléaire suivante (réaction 11).



Réaction 11 - Désintégration du tritium.

Compte tenu de la matière première disponible, le tritium gaz, deux grandes voies de synthèses sont possibles pour avoir accès aux molécules tritiées : les méthodes d'échange ou les méthodes réductives [11].

## Les méthodes d'échange

### Échange à partir de tritium gaz

Historiquement, cette méthode a été développée par Wilzbach [12] en 1956 et a conservé le nom de son inventeur. Elle consiste à mettre en présence le tritium gaz et le produit à marquer pendant un temps pouvant varier de quelques minutes à plusieurs semaines.

Les avantages de cette méthode sont évidemment la facilité de mise en œuvre, les inconvénients sont l'activité spécifique généralement très faible, les difficultés de purification lorsque le produit à obtenir présente une faible stabilité et, parfois, l'impossibilité d'obtenir des molécules tritiées ayant des groupes facilement échangeables ou réductibles.

Différentes techniques ont été développées afin, notamment, d'augmenter l'activité spécifique. L'échange catalytique à l'état solide [13] permet ainsi de préparer des acides aminés ou des peptides à forte activité spécifique.

### Échange catalytique en solution

Il existe deux techniques d'échange en solution utilisant soit la catalyse homogène soit la catalyse hétérogène.

La méthode d'échange au moyen de la catalyse homogène est généralement effectuée en présence d'eau tritiée (HTO) et d'acides forts (acide sulfurique, phosphorique, trifluoroacétique...). Cette méthode d'échange est principalement employée pour la tritiation des composés comportant un noyau aromatique. Une catalyse en milieu basique permettra d'introduire un tritium en  $\alpha$  d'un groupe carbonyle par exemple.

La méthode d'échange en milieu hétérogène met en jeu des catalyseurs métalliques de transition du groupe VIII (Pt, Pd, Rh...) et de l'eau tritiée. De nombreux composés ont été obtenus par cette méthode. Le marquage s'effectue généralement sur différentes positions de la molécule à partir d'eau tritiée. De nouvelles techniques se sont développées à partir de tritium gaz à partir des mêmes catalyseurs. La RMN du tritium permet de définir les positions et les pourcentages de marquage [14].

### La synthèse chimique

Les méthodes de synthèse de molécules tritiées sont essentiellement réductives. Pour cela un précurseur doit être synthétisé et comporter la fonction à réduire (tableau IV).

Tableau IV - Synthèses de composés tritiés par réduction.

Précurseur	Produit	Activité spécifique théorique (Ci/mmol)
	-CT <sub>2</sub> -CT <sub>2</sub> -	120
	-CHT-CHT-	60
	-CT- OH	30
	-CT <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> -	60

L'addition de tritium sur des doubles ou triples liaisons conduit à des molécules possédant une forte activité spécifique. Les réactions sont effectuées à pression ordinaire avec des catalyseurs à base de platine, rhodium ou palladium. Un des catalyseurs les plus employés est celui de Wilkinson : le chlorure de rhodium(I)tris(triphénylphosphine).

La substitution d'un halogène par un tritium est également effectuée à partir de tritium gaz et de catalyseurs métalliques (platine, palladium, nickel de Raney...).

Des hydrures métalliques tels que NaBT<sub>4</sub>, KBT<sub>4</sub> ou LiBT<sub>4</sub> (préparés par échange), LiEt<sub>3</sub>BT ou LiAlT<sub>4</sub> (préparés par synthèse) (schéma 9) [15] permettent la réduction de fonction cétone ou nitrile.

D'autres précurseurs peuvent également être synthétisés tel que l'iodure de méthyle (CT<sub>3</sub>I) via le méthanol (CT<sub>3</sub>OH).

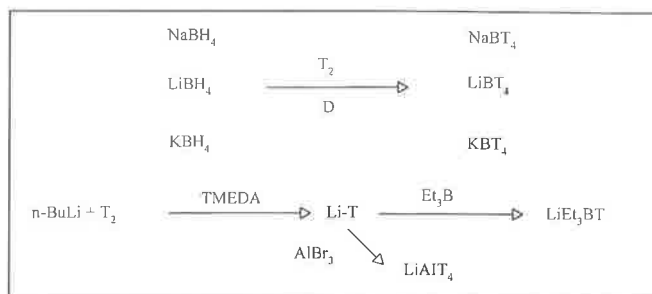


Schéma 9 - Préparations d'hydrures métalliques tritiés.

Récemment, des organoboranes asymétriques tritiés ont été préparés afin de synthétiser des molécules optiquement actives avec des excès énantiomériques intéressants. Ainsi le ((dithianyl-1,3)-2)-myrtanylborane tritié (MDBT<sub>2</sub>) (figure 1) a-t-il été préparé via le catéchol borane correspondant et le triture d'aluminium AlT<sub>3</sub> et utilisé pour la réduction du phényl-1-cyclopentène en trans-phényl-2-(2-<sup>3</sup>H)-cyclopentanol (schéma 10) [16].

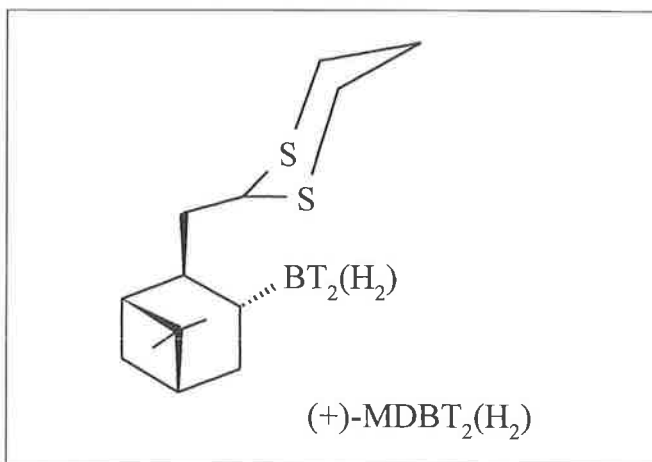


Figure 1 - ((Dithianyl-1,3)-2)-myrtanylborane.

La préparation d'un autre organoborane tritié, le méthylborane, a permis la réduction du phényl-1-cyclopentène en trans-phényl-2-(2-<sup>3</sup>H)-cyclopentylamine (schéma 10) [17].

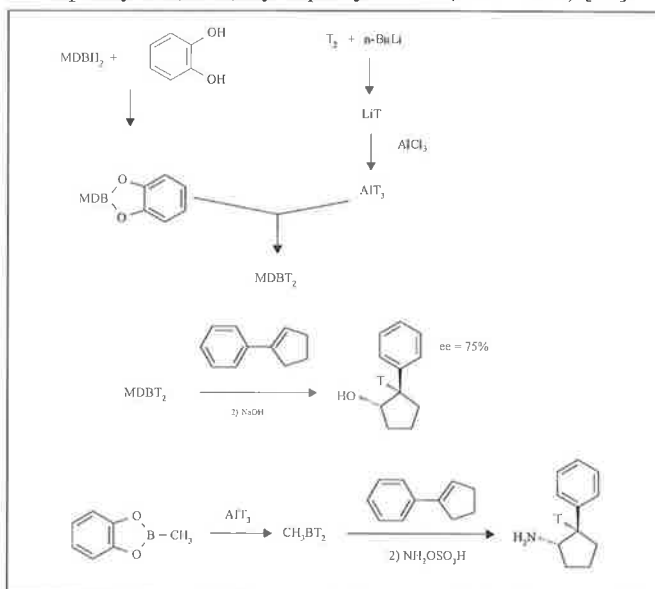


Schéma 10 - Tritiation du phényl-1-cyclopentène par des organoboranes tritiés.

L'activité spécifique sera fonction du degré de réduction possible du précurseur. La synthèse du (propyl-<sup>3</sup>H)-8-hydroxy ou 8-méthoxy PAT - radioligand tritié - peut être réalisée en introduisant 4 atomes de tritium ou 8 atomes de tritium permettant ainsi une augmentation importante de l'activité spécifique (schéma 11).

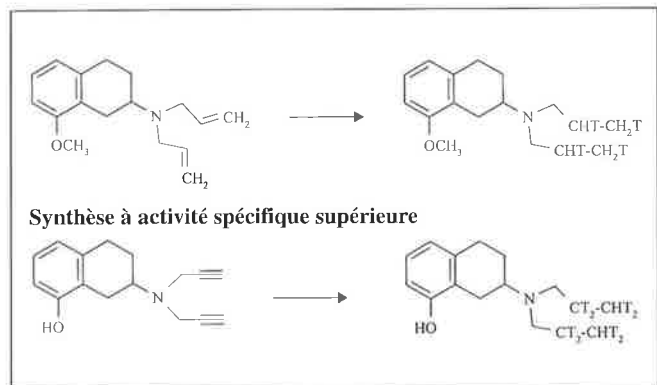


Schéma 11 - Synthèses du méthyloxy PAT ou hydroxy PAT tritiés.

Selon le précurseur de l'Atrial Natriuretic Factor (ANF), il est possible d'obtenir ce produit marqué sur la phénylalanine en 8 ou en 26 ou, afin d'obtenir une activité spécifique supérieure, sur la phénylalanine en 8 et doublement sur la tyrosine en 28. Une désulfuration par coupure du pont disulfure conduit à un analogue de l'ANF où les cystéines sont remplacées par des alanines (schéma 12) [18].

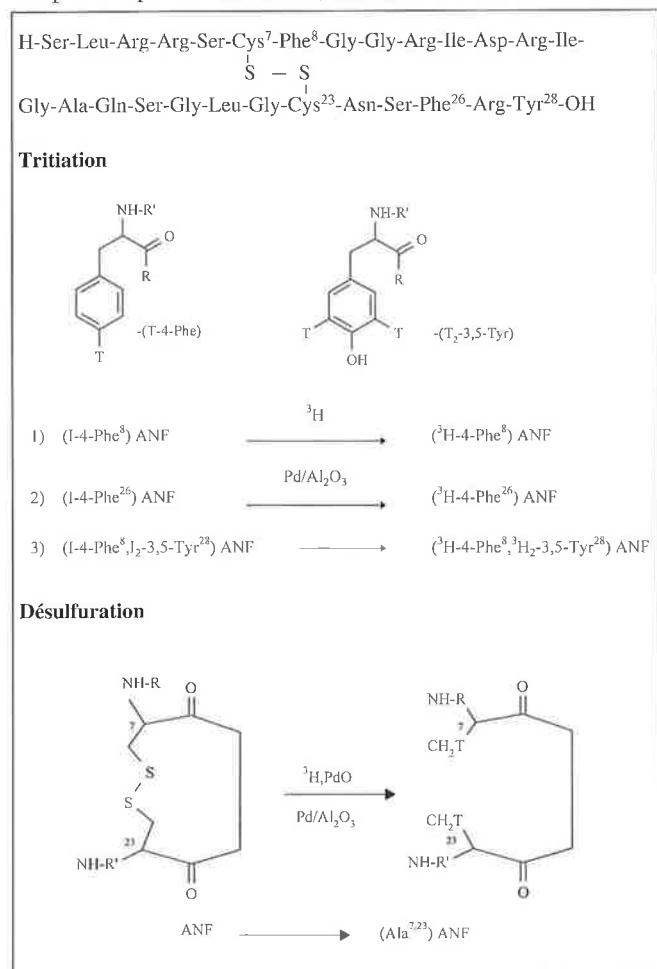


Schéma 12 - Synthèses d'ANF tritiés.

## Analyses des molécules marquées radioactives

### Méthodes analytiques de détermination de la pureté radioactive

La pureté des molécules marquées radioactives est contrôlée selon les méthodes utilisées en chimie froide : chromatographie sur couche mince, chromatographie liquide à haute performance, chromatographie en phase gazeuse. Ces analyses permettent à la fois de déterminer la pureté chimique en utilisant des détecteurs conventionnels (détection UV, indice de réfraction, FID, catharomètre, diffuseur de lumière...) et la pureté radiochimique en utilisant des détecteurs radioactifs couplés aux différents appareils.

La lecture des plaques de chromatographie couche mince est effectuée sur des appareils permettant la lecture directe de la radioactivité en localisant individuellement chaque événement en fonction du temps (schéma 13, document Berthold). Le tube de comptage est balayé par un mélange argon-méthane (90-10).

Sous l'action des particules  $\beta^-$  les atomes de méthane s'ionisent ; les charges ainsi créées sont détectées entre une anode et une cathode et le signal amplifié et analysé. Le radiochromatogramme obtenu se présente sous forme de pics proportionnels à la quantité de radioactivité présente sur la plaque ou, en 2 dimensions, sous forme de spots d'intensité proportionnelle également à la radioactivité présente.

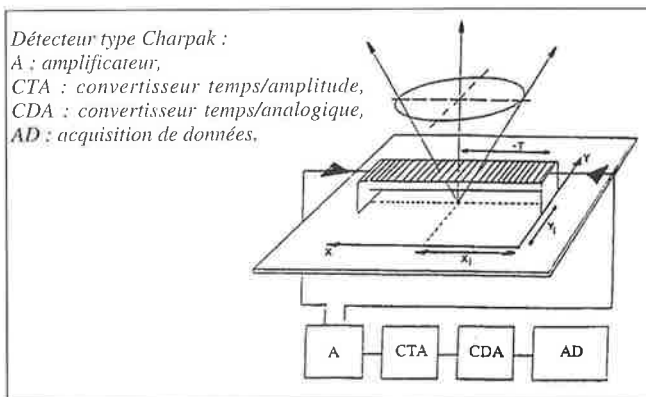


Schéma 13 - Détection radioactive en chromatographie couche mince.

Les détecteurs radioactifs en chromatographie liquide sont constitués de photomultiplicateurs qui intègrent les photons émis par le verre ou le liquide scintillant présent dans une boucle où circule la phase mobile en sortie de colonne (schéma 14, document Berthold).

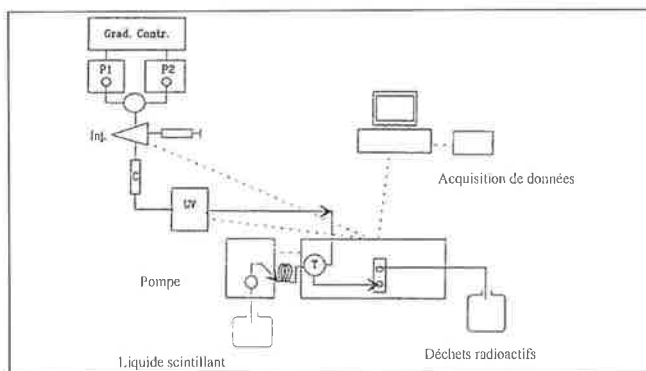


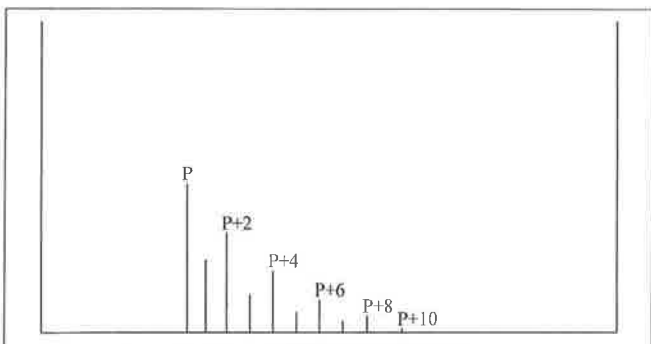
Schéma 14 - Détection radioactive en chromatographie liquide.

## Méthodes d'analyse structurale

Ces méthodes d'analyse sont utilisées pour la détermination et la confirmation des structures des molécules. Elles sont également utilisées pour la détermination de l'activité spécifique et en tritium pour la détermination des positions de marquage.

## Détermination de l'activité spécifique

L'activité spécifique peut être déterminée immédiatement en spectrométrie de masse par le rapport des pics P et P+2 dans le cas d'un marquage par le carbone 14 ou le tritium sur une seule position. Dans le cas de marquage au tritium ou au carbone 14 en multiposition, l'étude du motif isotopique permet de la même façon de déterminer cette valeur (*spectre 1*).



Spectre 1 - Massif isotopique d'une molécule multi-marquée par le carbone 14.

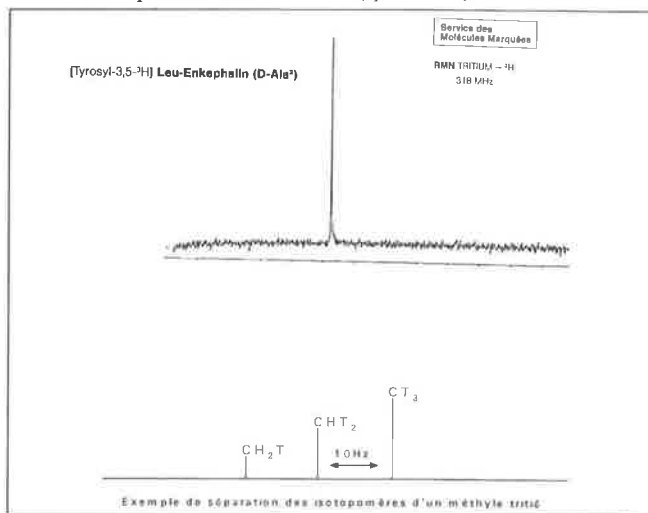
Lorsque la structure du produit le permet, il est également possible de déterminer l'activité spécifique par comptage de la radioactivité par scintillation liquide et dosage chimique du produit par absorption UV. Cette même mesure peut être effectuée par dosage HPLC et comptage par scintillation liquide.

## Détermination des positions de marquage

Contrairement au carbone 14 où la voie de synthèse permet généralement de connaître sans ambiguïté la position de marquage, le tritium peut apparaître sur des positions échangeables dans les conditions de la synthèse.

La RMN du tritium permet, à partir du spectre proton interprété, de déterminer ces positions ainsi que le pourcentage relatif de tritium sur chacune d'elles. Il est également

possible de déterminer les différents isotopomères présents et, avec certaines précautions, de déduire l'activité spécifique. Les effets isotopiques primaires se traduisent sur les différents isotopomères  $CT_3$ ,  $CHT_2$ ,  $CH_2T$  par un déplacement chimique d'environ 10 Hz (*spectre 2*).



Spectre 2 - Exemples de spectres RMN tritium.

## La radiolyse des molécules marquées

Sous l'effet de leur propre rayonnement, les molécules marquées se dégradent dans le temps. Ce phénomène est connu sous le nom de radiolyse. Une classification des différents modes de dégradation a été définie (*tableau V*) [19].

L'interaction des espèces excitées avec les molécules radioactives est le facteur prépondérant de la radiolyse.

Une recommandation importante est de contrôler systématiquement une molécule après conservation afin de s'assurer de sa pureté radioactive.

## Sécurité et protection de l'environnement

Les installations du CEA liées au marquage moléculaire radioactif sont rigoureusement contrôlées au niveau de la sécurité classique ou radioactive. Les laboratoires où sont effectuées les synthèses sont équipés d'un ensemble de protections (mesure en permanence de l'air ambiant au niveau d'une possible contamination par des gaz radioactifs ou des aérosols). De plus, les laboratoires sont sous le contrôle des services de Sécurité du Centre de Saclay, indépendants de ceux du service des Molécules marquées.

Tableau V - Différents modes de radiolyses.

Mode de radiolyse	Cause	Possibilité de ralentir la radiolyse
primaire (interne)	décroissance isotopique liée à l'isotope	aucune
primaire (externe)	interaction directe du rayonnement avec la molécule marquée	dilution volumique ou isotopique
secondaire	interaction d'espèces excitées avec les molécules marquées	dilution volumique ou isotopique refroidissement addition de capteurs de radicaux libres
chimique microbologique	instabilité thermodynamique dégradation biologique	refroidissement, stérilisation



L'ensemble des effluents radioactifs générés par les chimistes du SMM sont parfaitement contrôlés. Les effluents solides et liquides sont stockés dans des fûts ou des cuves avant traitement par les services du CEA et de l'Andra. L'air des laboratoires passe par une série de filtres absolus avant rejet et les éventuels dépôts de radioactivité dans les cheminées sont systématiquement détectés et compensés.

Les laboratoires de synthèses carbone 14 sont classés ICPE (installation classée pour la protection de l'environnement) et ceux concernant la synthèse tritium ou iode 125 sont dans des bâtiments classés INB (installation nucléaire de base). Ces classifications sont liées à des mesures de sécurité accrues par rapport à des laboratoires classiques.

\*  
\* \*

La synthèse des molécules marquées radioactives est une activité de haute technologie aussi bien au niveau de la synthèse, des techniques d'analyse que des moyens de radioprotection du personnel et de l'environnement. La finalité de ces synthèses reste l'outil, souvent indispensable, mis à la disposition de la communauté scientifique publique et industrielle ; son apport à l'avancée des sciences de la vie a été et est toujours considérable. Née au milieu du vingtième siècle, la synthèse isotopique radioactive reste une technologie d'avenir.

## Références

[1] Murray A. III, Williams DL., *Organic Syntheses with Isotopes N.Y.*, **1958**, *1*, p. 438 ; Yoshitake A., Makari Y., Endo M., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1973**, *10*, p. 589.

- [2] Pichat L., Noël J.P., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1978**, *15*, p. 753.
- [3] Murray A. III, Williams DL., *Organic Syntheses with Isotopes N. Y.*, **1958**, *1*, p. 88.
- [4] Murray A. III, Williams DL., *Organic Syntheses with Isotopes N. Y.*, **1958**, *1*, p. 102.
- [5] Ayrey G., Moore C.G., *J. Chem. Soc.*, **1956**, p. 1356.
- [6] Noël J.P., Pichat L., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1982**, *19*, p. 373.
- [7] Pham P., Noël J.P., Beaucourt J.P., Vanhove A., Pacot D., Bouchaudon J., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1990**, *28*, p. 691.
- [8] Parker D.G., *Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds*, Elsevier-Amsterdam, **1986**, p. 491.
- [9] Boullais C., Noël J.P., Riva M., brevet Fr. 9108174, **1991**.
- [10] Seevers R.H., Counsell R.E., *Chem. rev.*, **1982**, *82*, p. 575.
- [11] Evans E.A., *Tritium and its compounds* (nouvelle édition) Butterworths, London, **1974**.
- [12] Wilzbach K.E., *Chem. Engng. news.*, **1956** ; Wilzbach K.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, p. 1013.
- [13] Zolotarev Yu.A., Kozik V.S., Zaitsev D.A., Dorkhova E.M., Myasoedov N.F., *Dokl. AN SSSR*, **1989**, *308*, p. 1146 ; Zolotarev Yu.A., Kozik V.S., Dorkhova E.M., Myasoedov N.F., Rozenberg S.G., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1991**, *29*, p. 997.
- [14] Maetz Ph., Sobrio F., Mioskowski C., Rousseau B., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1994**, *34*, p. 807.
- [15] Andres H., Morimoto H., Williams P.G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, p. 627.
- [16] Burgos A., Kamenka J.M., Moustier A.M., Rousseau B., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1991**, *29*, p. 1061.
- [17] Burgos A., Kamenka J.M., Rousseau B., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1991**, *29*, p. 1348.
- [18] Pham P., Moustier A.M., Rousseau B., Beaucourt J.P., *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1988**, *25*, p. 901.
- [19] Bayly R.J., Weigel H., *Nature*, Lond., **1960**, *188*, p. 384.

Le numéro 7 de décembre 1996 de *L'Actualité Chimique* « **Chimie de coordination aux frontières de la réactivité, des matériaux et de la biologie** » peut faire l'objet d'une commande au numéro.

Prix : membres de la SFC (n° de sociétaire : ..... ) ..... 50 F  
non-membres de la SFC ..... 100 F

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse d'expédition : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Nombre d'exemplaires souhaités : .....

Ci - joint :

- bon de commande  
 chèque postal  
 chèque bancaire

Ce bulletin est à adresser, accompagné du règlement ou d'un bon de commande, à la Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.