

Microchimie et ultramicro-chimie

(Historique et développement actuel)

Par J. GILLIS¹, Gand

1° Définition de la microchimie

La microchimie a pour objet l'étude des techniques permettant d'exercer la chimie sur des quantités de matière tellement faibles que l'appareillage ordinaire n'est plus approprié à leur traitement. Ces techniques peuvent être de nature analytique, préparative ou physico-chimique.

2° Echelle des microtechniques

Pour éviter les confusions relatives au sens des préfixes micro et ultra-micro, il convient d'en donner une définition ne laissant subsister aucun doute. La table suivante précisera notre terminologie.

Echelle des microtechniques		
Ordre de grandeur de l'échantillon	Terminologie conventionnelle	Echelle du
100 mg	macro-	décigramme
10 mg	semi-micro-	centigramme
1 mg	micro-	milligramme
10^{-3} mg = 1 μ g	ultra-micro-	microgramme
10^{-6} mg = 1 ng	sub-micro	nanogramme

3° Unités courantes en microchimie

(La table suivante les résume et en fixe les valeurs).

1 microgramme = 10^{-6} g = 1 μ g = 1 γ (gamma)
 1 microlitre = 10^{-6} l = 1 μ l = 1 λ (lambda)
 1 microéquivalent = 10^{-6} val = 1 μ -val = 1 ε (epsilon)

4° Représentation graphique de l'ordre de grandeur de la prise d'essai

Pour simplifier et généraliser le problème, on peut dire qu'il existe, en chimie analytique, certains rapports quantitatifs entre

le corps à doser A , présent en quantité a ,
 le dissolvant B , présent en quantité b ,
 les substances étrangères C , présentes en quantité c .

A l'aide des fonctions: $pA = -\log a$, $pB = -\log b$, $pC = -\log c$ il est possible, de donner une représentation graphique¹, de tous les mélanges possibles en trois constituants A , B et C .

Mode de représentation dans l'espace: Dans un système de coordonnées rectangulaires aux axes: pA , pB et pC on réalise une figure dans l'espace (fig. 1) permettant la représentation de n'importe quel mélange de quantités a , b et c ; l'origine du système de coordonnées correspondant au mélange pour lequel $a=b=c=1$.

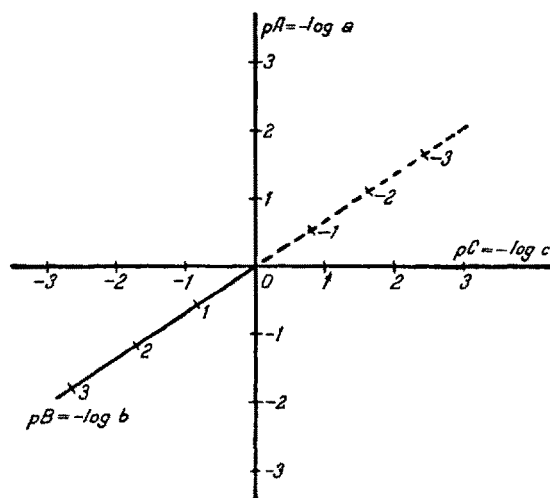


Fig. 1. Représentation dans l'espace, en coordonnées cologarithmiques, de tous les mélanges possibles de substances A , B et C , en quantités a , b et c .

Mode de représentation dans un plan: Si on choisit une quantité de dissolvant déterminée et qu'on la maintient constante, on réalise une coupe dans l'espace passant par le point $pB = -\log b$ et on obtient ainsi un plan où toutes les valeurs de a et de c peuvent être représentées, pour $b = \text{constante}$.

Si $b = 1$, le système ternaire $A + B + C$ est figuré par le plan passant par $pB = 0$. Il est donné par la figure 2. Si $b = 0$, le système est ramené à un système binaire $A + C$, figuré dans un plan passant par $pB = -\infty$. Ce plan se borne alors à la représentation des prises d'essai.

¹ Laboratoire de Chimie analytique, Université de Gand (Belgique).

¹ J. GILLIS, Microchem. ver. Microchim. Acta 36/37, 151 (1951); J. Chem. Educ. 29, 170 (1952).

Les lieux géométriques des mélanges de A et de C pour lesquels la somme $a + c$ est égale à une constante, sont donnés sur la figure 2, par des courbes, dont quelques-unes passent par les valeurs $a + c = 1, = 10^{-1}, = 10^{-2}$, etc.

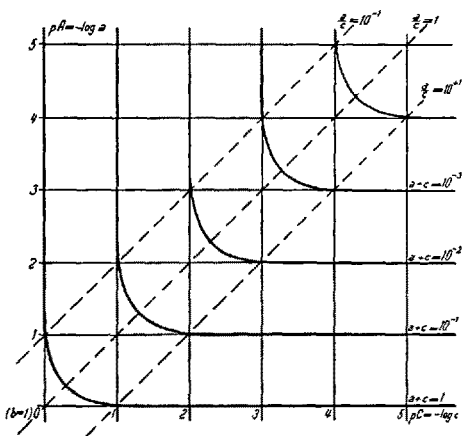


Fig. 2. Diagramme de mélanges des substances A , B et C , et courbes des prises d'essai: $(a + c)$ pour $b = 1$.

Ces lieux géométriques marquent des prises d'essai dont l'ordre de grandeur va en décroissant: gramme, décigramme, centigramme, etc. On peut les désigner du nom de courbes des prises d'échantillon ou des prises d'essai.

5° Historique du développement de la gravimétrie

a) *Art de l'essayeur et macroanalyse*: L'évolution de la gravimétrie est parallèle au développement de la balance.

En métallurgie et dans l'art de l'essayeur les méthodes d'analyse peuvent être considérées comme anciennes. En effet, les méthodes à la pierre de touche étaient déjà connues du temps de *PLINE* et les méthodes dites de docimasie ont pu être publiées, peu de temps après la naissance de l'imprimerie, sous le titre de «*Probierebüchlein*», dont l'un des colophones, édité vers 1520, représente l'essayeur, muni de sa balance¹.

Vers 1550, *BIRINGUCCIO* en Italie publie l'œuvre intitulée «*Pyrotechnia*» ou l'art du feu et *AGRICOLA*, en Allemagne, livre à la presse «*De re metallica*», superbe traité de métallurgie, très complet, et orné de remarquables gravures.

L'une d'elles donne une image fidèle des trois balances, employées à cette époque par l'essayeur: la première, pour la pesée de l'échantillon, celui-ci allant de 500 g à 1 kg; la seconde, pour la pesée des flux et du plomb additionnel; la troisième, pour la pesée des régules d'or ou d'argent. Cette balance, de portée moindre, est placée sous cage et d'une sensibilité correspondant au milligramme.

Ces données, caractérisant l'art de l'essayeur au XVI^e siècle, nous fournissent, dans la figure 3, la courbe des prises d'essai donnée par

$$\log(a + c) = -3, \text{ soit } a + c = 10^3 \text{ g} = 1 \text{ kg},$$

comprenant une flèche au niveau

$$pA = +3 = -\log a, \text{ soit } a = 10^{-3} \text{ g} = 1 \text{ mg}$$

qui rend compte de la sensibilité de la balance, utilisée à cette époque.

Chose remarquable: la docimasie, à la fin du siècle dernier (XIX^e), utilisait encore les mêmes instruments qu'au temps d'*AGRICOLA* et *BIRINGUCCIO* et reposait complètement sur les mêmes principes. Pendant les trois siècles compris entre le XVI^e et le XIX^e, des balances de sensibilité supérieure ont été construites et sont devenues d'un usage courant en chimie:

FRESENIUS, vers 1840, employait une balance pesant au 0,1 de milligramme, balance ayant la même sensibilité que nos balances analytiques actuelles. Au début du XX^e siècle, l'essayeur pouvait opérer à l'aide d'une balance, dite «balance de l'essayeur», permettant des pesées jusqu'au centième de milligramme.

Tandis que la balance devient plus sensible, la prise d'échantillon se réduit: elle passe de

$$\begin{aligned} 10 \text{ g vers } 1700, & \text{ à} \\ 1 \text{ g vers } 1810, & \text{ à} \\ 0,1 \text{ g vers } 1840. & \end{aligned}$$

La distance qui sépare, sur la figure 3, le poids de prise d'essai et la sensibilité de la balance est une mesure de la sensibilité de la méthode d'analyse elle-même.

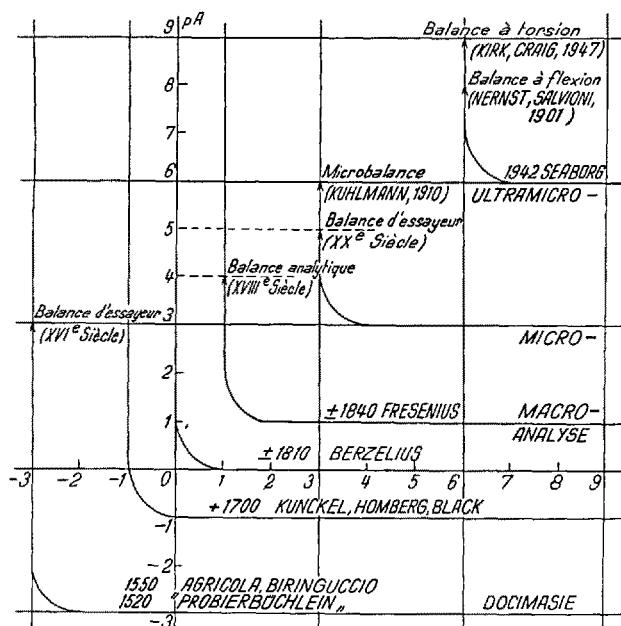


Fig. 3. Diagramme traçant l'historique, en gravimétrie, de l'évolution de la prise d'essai, et de la sensibilité de la balance.

Pour le dosage de traces l'art de l'essayeur permet aisément le dosage de 1 p.p.m.: 1 mg d'or dans un

¹ Anonymus, *Bergwerk- und Probierebüchlein*. (1520). — A translation from the German (The American Institute of Mining and Metallurgical Engineers, New York, 1949), Colophon, p. 166.

échantillon de 1 kg (vers 1550); 0,01 mg d'or dans 10 g (vers 1900).

b) *Naissance et développement de la microchimie.* Vers 1910, PREGL, intéressé à l'analyse de matières organiques d'origine animale, s'adresse à la firme KUHLMANN pour réaliser une balance capable de peser à un millièrme de milligramme près, de façon reproductible et exacte. KUHLMANN réalise alors la construction de la première microbalance, d'une portée de deux fois dix grammes et sensible à quelques microgrammes près, le prototype des microbalances, dont il s'en trouve actuellement une foule sur le marché.

Grâce à cette balance PREGL met au point les techniques devenues classiques de la microanalyse organique élémentaire et réalise l'analyse de quelques milligrammes de substance [$-\log(a+c) = 3$] à quelques microgrammes près ($pA = 6$), l'intervalle étant de 3 unités; par conséquent à un millièrme près¹.

L'approximation des méthodes de PREGL égale celle de l'analyse élémentaire classique (LIEBIG, DUMAS, etc.) et de la gravimétrie macroanalytique où $-\log(a+c) = 10^{-1}$ et $pA = 4$.

Dans le domaine inorganique la microchimie analytique a fait également des progrès considérables.

La microélectrolyse, la microanalyse de roches, l'analyse des inclusions dans les métaux peuvent être citées comme domaines d'application particuliers des nouvelles techniques, où la mise en œuvre de réactifs organiques (diméthylglyoxime, α -nitroso- β -naphthol, oxine, etc.) a contribué dans une large mesure à les promouvoir.

Les séparations solide-liquide s'opèrent couramment de nos jours par les techniques de la baguette filtrante de EMICH, de l'entonnoir filtrant de PREGL, du creuset filtrant de NEUBAUER, du bûcher-filtre de SCHWARZBERGKAMPF, du tube filtrant de KIRK.

L'enseignement et l'industrie font de plus en plus appel à ces méthodes microgravimétriques.

Signalons également que les techniques à l'échelle semi-micro, pour lesquelles $-\log(a+c) = 2$ et $pA = 5$, effectuées à l'aide de balances semi-micro ou de balances d'essayeur, sont également d'un grand attrait pour l'industrie et les laboratoires d'élèves, les pesées au centième de milligramme étant plus rapides et plus facilement reproductibles que les pesées au microgramme près.

Au besoin l'analyse semi-micro peut se réaliser à l'aide d'une bonne balance analytique en prenant une prise d'essai suffisante.

Il existe d'autre part des microbalances du type de SALVIONI, basées sur la flexion d'une fibre de quartz². Ces balances exigent beaucoup moins de précautions que les balances à couteaux et sont d'un usage vraiment

pratique en microchimie. Elles sont aisées à construire et sont employées couramment par les élèves au laboratoire des docteurs B. B. CUNNINGHAM et C. W. KOCH à Berkeley à l'Université de Californie¹. — Une firme belge² construit, pour les besoins de l'industrie textile, une pareille microbalance, mais en fil de tungstène au lieu de fibre de quartz.

c) *Naissance et développement actuel de l'ultra-microgravimétrie.* En 1942 SEABORG³, ayant obtenu au cyclotron quelques microgrammes de plutonium, eut à mettre au point les techniques nécessaires à l'étude du nouvel élément.

C'est alors qu'il fut fait appel à Paul KIRK, chimiste et microchimiste de l'Université de Berkeley (Californie) pour réaliser, à Chicago dans le plan général de défense du Gouvernement américain, une balance permettant la pesée de quelques microgrammes [$-\log(a+c) = 6$] de substance, au millièrme de microgramme près ($pA = 9$). Il en résulta la construction d'une balance à torsion en fibre de quartz utilisée bientôt. Le modèle perfectionné, dû à KIRK, CRAIG, GULLBERG, fut décrit en détail⁴ en 1947 et est utilisé actuellement à Berkeley au Radiation Laboratory de l'Université de Californie. En observant toutes les précautions nécessaires, cette balance à torsion permet effectivement des pesées de quelques milligrammes au millièrme de microgramme près.

D'autre part le Laboratoire de chimie analytique de Berkeley, dirigé par B. B. CUNNINGHAM et C. W. KOCH⁵, fait couramment usage, pour les travaux des élèves⁶, d'une balance⁷ construite au laboratoire même et permettant, de mon expérience personnelle, des pesées aisément reproductibles aux centième de microgramme près⁸.

Les travaux à l'échelle ultra-micro nécessitent l'emploi d'un microscope pour observer l'échantillon et d'un micromanipulateur pour effectuer les traitements chimiques nécessaires.

En 1937 BENEDETTI-PICHLER, d'origine autrichienne et formé à l'école de EMICH et de PREGL, décrivait aux E. U. l'emploi de microcônes pour l'analyse quali-

¹ Notes de microchimie miméographiées du Laboratoire de Chimie analytique de l'Université de Californie, Berkeley, Californie. Directeurs: B. B. CUNNINGHAM et C. W. KOCH.

² TAPI (Adresse: Voormuide 64, Gand, Belgique).

³ G. T. SEABORG, Chem. Eng. News 23, 2190 (1945).

⁴ P. L. KIRK, R. E. CRAIG, J. E. GULLBERG et R. Q. BOYER, Anal. Chem. 19, 427 (1947).

⁵ B. B. CUNNINGHAM, Nucleonics 5, N° 5, 62 (1949).

⁶ Exercices effectués par les élèves à l'échelle ultra-micro: Préparation et purification de l'acétylglycine, détermination du point de fusion sous le microscope, dosage de l'azote par la méthode de diffusion, ultra-micro-Kjeldahl d'après KIRK, détermination du microéquivalent d'un acide, chromatographie sur papier des amino-acides, séparation et identification de terres rares.

⁷ La firme Misco (adresse: 1834 University Avenue, Berkeley 3, Californie) met sur le marché une balance à torsion du même modèle.

⁸ Notes de microchimie miméographiées du Laboratoire de Chimie analytique de l'Université de Californie, Berkeley, Californie. Directeurs: B. B. CUNNINGHAM et C. W. KOCH.

¹ FR. PREGL, *Die quantitative organische Mikroanalyse* (Julius Springer, Berlin 1916). — FR. PREGL et H. ROTH, idem, 4^e éd. (Julius Springer, Berlin 1935.)

² B. B. CUNNINGHAM, Nucleonics 5, N° 5, 62 (1949).

tative à l'échelle ultra-micro¹. Il opérait à l'aide d'un microscope ordinaire, d'un micromanipulateur et d'une microseringue couplée à une micropipette. Disons à titre d'exemple qu'il précipitait des quantités de BaSO₄, de l'ordre de 10⁻¹³ g, contenues dans une ultra-microgoutte, enrobée dans de l'huile de paraffine, pour éviter l'évaporation de l'eau.

A l'aide d'une technique analogue, où un microscope binoculaire remplaçait toutefois le microscope ordinaire, l'école de SEABORG réalisa, pendant la deuxième guerre mondiale, les séparations ultra-microchimiques de divers produits de fission.

B. B. CUNNINGHAM et C. W. KOCH² font couramment usage de cette technique pour apprendre à leurs élèves la manipulation de quantités de l'ordre du microgramme. (Exercice: préparation et purification d'acétylglycine, d'oxalate de thorium, etc.)

Le dosage gravimétrique à l'échelle ultra-micro d'un produit tel que l'oxalate de thorium a été décrit en détail par B. B. CUNNINGHAM³. La technique reste la même et nécessite l'emploi d'un microcône (taré à la balance à torsion), d'une pipette de 1 λ , couplée à une seringue pour tuberculine de 1 ml.

La platine du microscope binoculaire porte le petit tube à réaction et le micromanipulateur permet de guider l'extrémité capillaire de la pipette à l'intérieur du microcône. Avec un peu d'exercice ces opérations chimiques en cône capillaire peuvent être réalisées avec succès, comme j'ai pu m'en rendre compte personnellement à Berkeley.

L'ultra-microgravimétrie peut être considérée aujourd'hui comme l'une des techniques chimiques applicables à l'analyse de solutions.

6° La titrimétrie à l'échelle micro et ultramicro

a) *Manipulation de solutions titrées à l'échelle du λ* .
Tout comme en titrimétrie macrochimique il y a lieu de manipuler, à l'échelle micro et ultra-micro, des solutions titrées en faisant usage de pipettes, de burettes, de récipients de titrage et d'agitateurs.

KIRK fait usage d'appareils simples et robustes, permettant d'effectuer les opérations titrimétriques à faible échelle. La mesure de la quantité de solution à analyser s'effectue aisément au moyen des pipettes de 5 à 100 λ , décrites par SISCO, CUNNINGHAM et KIRK⁴, pouvant être remplies et vidées à l'aide d'une seringue de verre de 1 ml, telle qu'on s'en sert pour injections hypodermiques de tuberculine par exemple. Ces pipettes sont graduées au contenu et non à la vidange et

doivent être rincées à l'aide du solvant pour délivrer quantitativement le contenu. Elles permettent une reproductibilité de $\pm 0,1\%$. De nombreux types de burettes pour ultra-microtitrimétrie ont été décrites¹ (BRANDT-REHBERG, LINDERSTROM-LANG et HOLTER; SCHOLANDER; SISCO, CUNNINGHAM, KIRK).

Le modèle de burette capillaire de KIRK, mis en vente par la firme Misco, est universel en ce sens qu'il opère suivant le même principe aussi bien pour des volumes de 1 ml que de 35 λ . Seul le diamètre du capillaire est différent suivant les cas. L'échelle étant graduée de 0 à 35 et chaque division de l'échelle étant divisée en dixièmes, les centièmes pouvant être estimés à la loupe, il est possible d'effectuer les lectures de volume à un centième de λ près. La burette capillaire de KIRK est d'une construction fort robuste et d'une manipulation aisée. La pointe de la burette plonge dans la solution à titrer, contenue par exemple dans un petit godet en porcelaine, où une fine baguette de verre assure une agitation très satisfaisante à l'aide d'un petit trembleur électromagnétique connu en Amérique au nom de «bell-buzzer».

Les titrages à l'aide de cet ensemble sont particulièrement aisés, car ils rappellent *grosso modo* les opérations titrimétriques classiques.

On peut opérer au besoin dans une atmosphère d'un gaz inerte (par exemple pour éviter l'influence de l'oxygène ou du CO₂ de l'air) en entourant le godet de titrage d'un cylindre en verre donnant accès au gaz et fermé d'un couvercle à deux ouvertures, l'une pour la pointe de la burette et l'autre pour le trembleur.

Pour la protection de l'opérateur des rayons α et β à des niveaux inférieurs à 100 millicuries, la burette et tous les accessoires nécessaires aux opérations micro- et ultra-microchimiques peuvent être montés dans une boîte hermétique, de dimensions convenables, formant vitrine et comprenant à la partie antérieure une glace de verre au plomb et deux orifices donnant passage à des gants en caoutchouc.

De cette manière l'opérateur est capable d'effectuer les manipulations à l'intérieur de ces armoires («glove-boxes»), où une atmosphère contrôlée peut être maintenue, ou bien d'où les gaz nocifs peuvent être éliminés vers une cheminée par un ventilateur approprié.

b) *Dosage de l'azote dans les matières organiques par la méthode de Kjeldahl*. Si nous choisissons cette méthode comme exemple d'une opération titrimétrique simple et bien connue des chimistes et biologistes, nous rappelons que, à l'échelle macro, l'ammoniaque est généralement distillée et recueillie dans un excès de solution titrée d'un acide.

PARNAS et WAGNER ont montré qu'il était possible de raccourcir considérablement la durée des opérations en entraînant l'ammoniaque par la vapeur d'eau. A

¹ A. A. BENEDETTI-PICHLER, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. 10, 483 (1937); *Introduction to the microtechnique of inorganic analysis* (J. Wiley & Sons, New-York 1942).

² Notes de microchimie miméographiées du Laboratoire de Chimie analytique de l'Université de Californie, Berkeley, Californie. Directeurs: B. B. CUNNINGHAM et C. W. KOCH.

³ B. B. CUNNINGHAM, Nucleonics 5, N° 5, 62 (1949).

⁴ R. C. SISCO, B. B. CUNNINGHAM et P. L. KIRK, J. Biol. Chem. 139, 1 (1941).

¹ P. L. KIRK, *Quantitative ultramicroanalysis* (J. Wiley & Sons, New-York 1950).

l'échelle macro et micro, ce principe a été mis à profit dans plusieurs appareils entre autre ceux de PARNAS et WAGNER, et de KIRK¹.

L'ammoniaque peut aussi être recueillie par diffusion, dans des cellules de CONWAY, à l'échelle micro² et ultra-micro³. Ce procédé, fréquemment employé aujourd'hui pour le dosage de l'urée, après transformation, par l'uréase, en carbonate d'ammonium, se prête également au dosage de NH_3 dans les produits de digestion des matières organiques suivant KJELDAHL.

Pour éviter le transvasement de ceux-ci, il est plus aisé de faire usage de l'appareil ultra-micro-Kjeldahl, conçu par TOMPKINS et KIRK⁴. La digestion par l'acide sulfurique s'y effectue en position verticale, la neutralisation par NaOH en position horizontale, après quoi NH_3 est recueilli par diffusion dans une petite cuillère en verre, dans laquelle s'effectue, en fin de compte, le titrage de l'acide en excès. Cette technique fort simple, adaptation élégante de la méthode de CONWAY à la méthode de KJELDAHL, se prête aisément au dosage titrimétrique de fractions de microgrammes d'azote.

7° La colorimétrie et la spectrophotométrie à l'échelle ultra-micro

La spectrophotométrie offre une troisième méthode d'analyse, à côté de la gravimétrie et de la titrimétrie, permettant d'excellents dosages à l'échelle micro et ultra-micro.

Le spectrophotomètre (modèle BECKMAN), à optique de quartz opérant avec des cellules photomultipliatrices d'électrons et amplificateur et utilisant la région ultra-violette, visible et infra-rouge du spectre (notamment de 2100 à 20000 Å) permet l'usage de cuvettes d'absorption de 5 cm de longueur et une section de diamètre minimum de 0,05 mm.

En opérant avec des cuvettes ordinaires et une épaisseur de couche liquide de 1 cm le volume de solution nécessaire pour une détermination est de l'ordre de quelques millilitres. Pour les méthodes biochimiques et chimiques ces cuvettes permettent le dosage de quantités de l'ordre du microgramme par millilitre.

En réduisant la contenance, des cuvettes de BECKMAN, LOWRY et BESSEY⁵ ont rendu la spectrophotométrie applicable à des volumes de liquide de 500 λ à 50 λ .

KIRK et ses collaborateurs ont réalisé dans le même but la construction de cuvettes en Teflon⁶, de 5 cm de longueur, 4 mm de diamètre intérieur et ayant une contenance de 0,6 ml. Elles sont adaptables au spectrophotomètre de BECKMAN grâce à un dispositif spé-

cial ajustant exactement l'axe de la cuvette à la direction des rayons lumineux.

Grâce à ces cuvettes il est possible de réaliser la spectrophotométrie de liquides non miscibles à l'eau. En extrayant la substance absorbante, contenue dans un grand volume d'eau, au moyen de 1 ml de dissolvant organique le dosage de fractions de microgrammes est aisément réalisable. Pour des quantités de liquide plus faibles encore on peut faire usage de capillaires de 2 mm de diamètre et de 5 cm de long, ayant une contenance de 160 λ . La couleur est développée au préalable à l'aide du réactif dans un flacon jaugé de 0,2 ml. La prise d'essai, suffisante pour pareil dosage, est de l'ordre de 10 μg .

Pour des quantités de liquide de l'ordre de 50 λ le Dr CRAIG, entomologue intéressé au métabolisme azoté des insectes, à Berkeley, utilise des capillaires de 0,5 mm de diamètre et de 5 cm de long, pour le dosage de NH_3 avec le bromo-crésol-pourpre en quantités de l'ordre de 0,001 γ .

Un appareil ingénieux qui a été réalisé par CRAIG et est adaptable au BECKMAN, opère avec une cellule photomultipliatrice d'électrons (appareil mis en vente par la firme Misco) et permet entre autre le dosage de traces de Fe, Cu, Co dans certains organes d'insectes.

A cette échelle l'analyse atteint un degré que KIRK a caractérisé par l'expression «Trace analysis of almost nothing».

8° Détection et dosage de traces

Le diagramme cologarithmique $pA - pC$ donne une représentation graphique (fig. 4) des possibilités des méthodes analytiques, les plus courantes en matière de dosage ou de détection d'une substance A à l'état de traces en présence d'un composant C .

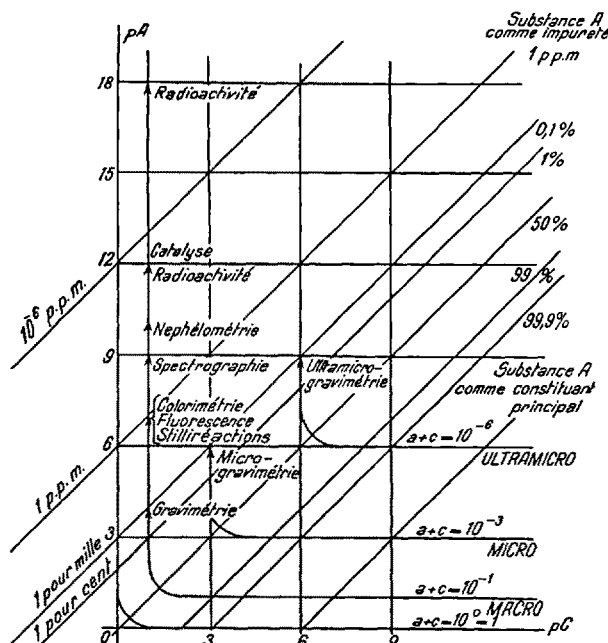


Fig. 4. Diagramme fixant la limite de sensibilité de quelques méthodes analytiques pour différentes prises d'échantillon.

¹ P. L. KIRK, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 8, 223 (1936).

² E. J. CONWAY et A. BYRNE, Biochem. J. 27, 419 (1933). — E. J. CONWAY, Microdiffusion Analysis and Volumetric Error (Grosby Lockwood, Londres 1947).

³ G. E. GIBBS et P. L. KIRK, Microchemie 16, 25 (1934); J. Amer. Chem. Soc. 62, 3525 (1940).

⁴ E. R. TOMPKINS et P. L. KIRK, J. Biol. Chem. 142, 477 (1942).

⁵ O. H. LOWRY et O. A. BESSEY, J. Biol. Chem. 163, 633 (1946).

⁶ P. L. KIRK, R. S. ROSENFELS et D. J. HANAHAN, Anal. Chem. 19, 355 (1947).

9° Une foule d'autres méthodes analytiques classiques ont pu être adaptées à l'échelle micro et ultra-micro

Ce sont: la *thermogravimétrie* à la balance à flexion (Dr C. W. KOCH à Berkeley); la *gaz-volumétrie* (Appareil de WARBURG et Appareil de VAN SLYKE); l'*analyse de gaz* (SCHOLANDER et JRWING pour le dosage de CO₂, CO, O₂, N₂ du sang); l'*électroanalyse* (depuis PREGI à HAISSINSKY et autres pour la concentration d'isotopes); la *polarographie* (HEYROVSKY, KOLTHOFF, LAITINEN sur une microgoutte); l'*ampérométrie* (LAITINEN, LINGANE, KIRK avec agitateur vibratoire); la *potentiométrie* (titrage de 2 gouttes sur électrodes de verre ou à l'aide d'électrodes bimétalliques); la *coulométrie* (SZEDELLEDY et l'école américaine: LINGANE, CAMPBELL, SWIFT, WILLARD et autres); la *spectrochimie par émission* (analyse locale); la *radiochimie* (entre autres Ecole de SEABORG à Berkeley).

Le livre de PAUL KIRK *Quantitative Ultramicro-Analysis*, paru en 1950, donne un excellent aperçu de quelques-unes de ces nouvelles techniques.

Le scepticisme, qui existait encore vers 1920 pour les méthodes de PREGI a complètement disparu aujourd'hui; il a fait place de nos jours à l'enthousiasme pour les méthodes micro et il en sera de même à l'avenir pour les méthodes ultra-micro de KIRK. Rien de tel que de les exercer soi-même pour prendre confiance après avoir surmonté les premières difficultés. Signalons aussi, sous ce rapport, les exemples cités par SOBEL et HANOK¹ en matière d'analyse ultra-micro quantitative dans les laboratoires des cliniques.

10° Microchimie et ultra-microchimie préparative

Dans ce domaine les réalisations sont également nombreuses. Citons les méthodes *micropréparatives* organiques mises au point à Graz par LIEB et son école, qui y poursuit d'ailleurs la tradition de PREGI.

En matière de préparation à l'échelle du microgramme, citons les travaux de l'école de SEABORG, CUNNINGHAM, c. s. pour la préparation et la pesée d'isotopes purs en vue de la mesure exacte de leur radioactivité.

D'autre part la préparation d'oxydes, d'halogénures, de sulfures, nitrures, carbures et siliciures, d'hydrures, de métaux, etc. a été mise au point pour l'étude d'une foule d'isotopes nouvellement isolés².

A Berkeley les élèves-chimistes préparent, à titre d'exercice, des corps organiques (par exemple certains acides) à l'échelle du microgramme, en déterminent le point de fusion, et en font l'analyse par titrage à l'aide d'une solution de base.

11° Physico-chimie à l'échelle du microgramme

La préparation de nouveaux isotopes, par exemple au cyclotron ou au bevatron (à Berkeley) ou dans les

pires à OAK RIDGE, HARWELL, FORT CHATILLON, etc., a nécessité la mise au point de méthodes physico-chimiques appropriées aux petites quantités mises en œuvre.

Citons comme référence l'article de CUNNINGHAM¹ décrivant les appareils pour la mesure de la solubilité, de la diffraction des rayons X, de la susceptibilité magnétique, de la thermochimie (microcalorimétrie), etc.

Il n'est pas douteux que ces nouvelles techniques sont appelées dans bien des cas à se substituer aux anciennes, étant donné le peu de matière, de place, de temps que leur usage comporte.

12° Conclusion générale

Depuis l'ouverture de l'ère atomique de nouvelles techniques s'imposent. Elles ont déjà atteint un développement avancé aux Etats-Unis et leur étude est nécessaire partout où on voudra créer des industries capables d'utiliser l'énergie atomique dans tout ses domaines.

Le chimiste, dans la réalisation de l'effort commun, a comme tâche, non seulement de diriger les travaux de séparation à l'échelle industrielle, mais encore de contribuer à mieux connaître la matière, et d'en poursuivre l'étude par les procédés les plus directs, parmi lesquelles les opérations à petite échelle présentent des avantages appréciables.

Summary

Since the end of the last century new techniques have been developed to make it possible to perform chemical experiments on a smaller and smaller scale.

The historical development of *gravimetry* at a macro-, micro- and ultramicro-level, is represented in a logarithmic diagram, correlating the sensitivity of the balance, the amount of compound to be evaluated and the weight of sample normally taken.

Reference is made to the techniques of micro- and ultramicro-gravimetry used in the laboratory of B. B. CUNNINGHAM at the University of California (Berkeley), and attention is directed to exercises made by graduate students in this laboratory.

Titrimetry, with amounts of the microliter, is easy to make, for instance by means of the pipettes and burettes designed by P. KIRK.

Ultramicro Kjeldahl determinations, for instance, are very useful for biological purposes; they can be effected by the diffusion technique of CONWAY, without transfer of solution. On the other hand, for the manipulation of radioactive compounds, operations in "gloved boxes" assure a satisfactory protection at a level lower than 100 millicuries.

At a ultramicro level, *spectrophotometry* can be used with success and is a very promising method today.

The sensitivity in the detection and evaluation of traces by means of different analytical procedures is compared graphically.

A review is given of some analytical, preparative and physico-chemical methods used in micro- and ultramicro-chemistry.

¹ A. E. SOBEL et A. HANOK, *Mikrochimie* 39, 51 (1952).

² B. B. CUNNINGHAM, *Nucleonics* 5, N° 5, 62 (1949).

¹ B. B. CUNNINGHAM, *Nucleonics* 5, N° 5, 62 (1949).