



POLYCONDENSATION DU DIANHYDRIDE DE L'ACIDE DIÉTHYLÈNE TRIAMINE PENTAACÉTIQUE AVEC UNE BIS-HYDROXYLAMINE. EVALUATION DES PROPRIÉTÉS COMPLEXANTES VIS-À-VIS DES IONS MÉTALLIQUES Cu^{2+} ET Fe^{3+}

CÉCILE PLOUVIER, VÉRONIQUE MONTEBAULT, JEAN-CLAUDE SOUTIF et
JEAN-CLAUDE BROSSE*

Laboratoire de Chimie et Physicochimie Macromoléculaire†, Faculté des Sciences, Université du Maine,
avenue Olivier Messiaen, F-72017 Le Mans, France

(Reçu le 20 Avril 1996; version finale acceptée 18 Juin 1996)

Résumé—La polycondensation de l'anhydride de l'acide diéthylène triamine pentaacétique (DTPA) a été étudiée en vue d'obtenir un nouvel agent complexant, possédant des fonctions acide hydroxamique dans la chaîne principale, ayant de meilleures propriétés complexantes vis-à-vis de Fe^{3+} que ses homologues monomoléculaires: EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique), DTPA etc. La synthèse de la bis-hydroxylamine a été menée suivant deux approches différentes. Les propriétés complexantes du polycondensat vis-à-vis des cations métalliques Cu^{2+} et Fe^{3+} ont également été étudiées. Tous les complexes sont hydrosolubles. La spectrophotométrie UV-visible montre la formation de différents complexes suivant le pH.

Abstract—The polycondensation of diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) bisanhydride with a bis-hydroxylamine was investigated in order to obtain a new complexing agent having hydroxamic acid functions in the main chain whose complexing properties towards Fe^{3+} should be better than their monomolecular homologues: EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid), DTPA etc. The synthesis of the bis-hydroxylamine has been studied by two different approaches. Chelating properties towards the metallic cations Cu^{2+} and Fe^{3+} of the polycondensate have also been studied. All the complexes are water soluble. Visible and UV spectrophotometry show the formation of different complexes according to pH. © 1997 Elsevier Science Ltd

INTRODUCTION

La recherche de nouveaux ligands sélectifs capables de former des complexes de haute stabilité ne cesse de se développer, motivée par une demande croissante plus particulièrement dans le domaine médical: imagerie par résonance magnétique [1], traitement des empoisonnements par des métaux [2–5] comme l'arsenic, l'antimoine, le mercure, le plomb ou le fer. Les études concernant un empoisonnement par ce dernier sont très importantes pour lutter contre la β -thalassémie [6], maladie génétique conduisant à un excès de fer. Actuellement, le traitement fait appel à la desferoxamine B, ou DFB (commercialisée sous le nom de Desferal®), isolée à partir de son sidérophore naturel, la feroxamine B [7, 8].

L'aptitude de la DFB à chélater le fer est due aux fonctions acide hydroxamique (notées AH dans la suite de ce travail). La position des trois groupes AH engendre un pouvoir de chélation puissant

vis-à-vis de Fe^{3+} , car elle permet la formation du complexe octaédrique caractéristique de ce métal [9].

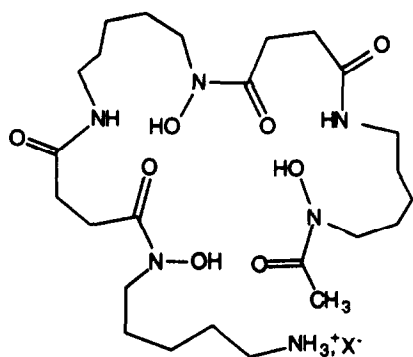
La DFB est efficace dans le traitement de l'excès de fer, mais son temps de résidence dans le plasma est court: environ trente minutes. Des injections régulières au moyen d'une pompe portée en permanence par le patient sont donc nécessaires pour éliminer tout le fer excédentaire [10]. Les recherches, orientées vers la synthèse de polymères porteurs de fonctions acide hydroxamique, visent à prolonger le temps d'action par un ralentissement de la filtration de la substance à travers les membranes cellulaires.

L'objet de ce travail a été de synthétiser des polymères complexants contenant des fonctions AH en chaîne principale, alors que jusqu'alors les travaux ont eu pour but d'obtenir des fonctions AH en chaînes latérales [11–14].

Cette synthèse a été réalisée par réaction entre une bis-hydroxylamine et le dianhydride de DTPA (acide diéthylène triamine pentaacétique). Les fonctions anhydride sont réputées réagir facilement avec le NH des fonctions hydroxylamine [15, 16] et le DTPA est déjà en lui-même un agent complexant du fer [8]. Le choix de la bis-hydroxylamine s'est

*À qui toute correspondance doit être adressée.

†Unité de Recherche associée au CNRS no. 509.



Structure de la DFB

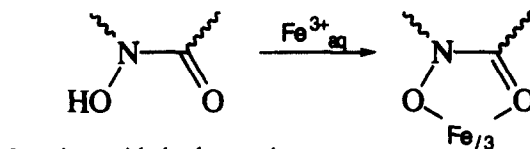
Schéma 1

porté sur une bis-hydroxylamine à cinq carbones: la *N,N'*-pentaméthylène bis-hydroxylamine [17] par analogie avec la DFB. Cette molécule n'étant pas commerciale, sa synthèse a tout d'abord été étudiée avant d'effectuer la polycondensation.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Produits

Le nitrite de sodium, le bisulfite de sodium, le dioxyde de plomb, le chlorure de potassium, le chlorure de sodium, le sulfate de magnésium, le dicarbonate de di-*tert*-butyle (ou anhydride de *tert*-butoxycarbonyle), le chlorhydrate d'hydroxylamine, le bromure de tétrabutylammonium, l'acide trifluoroacétique, l'acide diéthylène triamine pentaacétique, le chlorure de cuivre dihydraté et le chlorure de fer sont des produits commerciaux (Acros) utilisés sans purification préalable. Les solutions d'hydroxyde de potassium, d'hydroxyde de sodium et de chlorure d'ammonium sont préparées à partir des solides correspondants (Acros). Celles d'acide chlorhydrique sont obtenues à partir de solutions titrées commerciales (Riedel-de Haën). Le bromure d'éthyle ($E_b = 38^\circ\text{C}$), le bromure de butyle ($E_b = 100^\circ\text{C}$), le chlorure de butyle ($E_b = 77^\circ\text{C}$), le 1,5-dibromopentane ($E_{b13\text{ mbar}} = 88^\circ\text{C}$), la pyridine ($E_b = 116^\circ\text{C}$), la triéthylamine ($E_b = 89-90^\circ\text{C}$) et l'anhydride acétique ($E_b = 140^\circ\text{C}$) (Janssen) ainsi que les solvants, sont distillés avant utilisation.



fonction acide hydroxamique

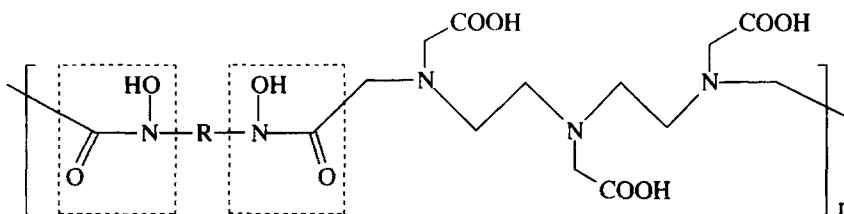
Schéma 2

Méthodes

Les spectres de *résonance magnétique nucléaire* ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 400 à 400 MHz pour le proton ^1H , et à 100 MHz pour le carbone ^{13}C . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm dans l'échelle δ par rapport au singulet de la référence, soit le tétraméthylsilane lorsque le solvant deutéré utilisé est le chloroforme (CDCl_3) ou le diméthylsulfoxyde ($\text{DMSO}-d_6$), soit le 2,2-diméthyl-2-sila-5-pentyl sulfonate de sodium (DSS), lorsque le solvant utilisé est l'eau (D_2O). Les spectres *UV/vis* sont obtenus sur un appareil UNICAM de série 2-100. La *chromatographie d'exclusion stérique* pour mesurer les masses moléculaires en poids et en nombre des polycondensats a été effectuée dans les conditions suivantes: phase stationnaire: colonne HC-DuPont Zorbax GF 450 de longueur 25 cm; éluant: H_2O /acétate d'ammonium 0,1 M, NaN_3 100 mg/L; domaine de sélectivité: 350 à 10^6 . Les résultats sont donnés en équivalents pullulan. Les *analyses élémentaires* ont été effectuées par le Service Central d'Analyse du Centre National de la Recherche Scientifique à Vernaison (France).

Synthèse de *N*-alkyl hydroxylamines mono- et difonctionnelles

A partir de l'hydroxylamine protégée par des groupes sulfonate. Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau aimanté sont mélangés 1,5 g de NaNO_2 (21,7 mmol) et 10 g de glace. 12 mL de NaHSO_3 5M (60 mmol) sont ajoutés goutte à goutte tandis que la solution est maintenue à une température inférieure à 5°C par un bain de glace [18]. Le mélange est ensuite traité avec 6 g de PbO_2 (25 mmol), sous vive agitation, puis porté à 50°C à l'aide d'un bain d'eau pendant 25 mn. 8 g de KCl (107 mmol) sont alors ajoutés. La solution est ensuite filtrée à chaud pour éliminer le dichlorure de plomb formé au cours de la réaction. L'hydroxylamine trisulfonate de potassium cristallise rapidement par refroidissement. La solution est filtrée sous vide et le solide blanc obtenu est lavé à l'eau. Rendement: 53%, Point de fusion: 170°C . Analyse élémentaire: obtenu (calculé): N, 3,43 (3,45); S, 24,77 (23,72); K, 28,41 (28,93); H, 0,53 (0,50)%. L'hydroxylamine isodisulfonate est préparée par addition de 8 mL d'eau bouillante, contenant



R = groupement alkyle

Schéma 3

quelques gouttes d'HCl dilué, à 4,23 g de l'hydroxylamine trisulfonate. L'hydrolyse est stoppée dès que le pH devient acide, par refroidissement rapide de la solution dans un bain de glace. Les cristaux rapidement formés sont filtrés et séchés sous vide. Rendement: 56%. Point de fusion: 220°C. Analyse élémentaire: obtenu (calculé): N, 5,10 (5,20); S, 24,98 (23,81); K, 29,23 (29,03); H, 0,48 (0,37)%. Le chlorhydrate de *N*-éthyl hydroxylamine a été synthétisé par addition du bromoéthane sur l'hydroxylamine protégée: dans un ballon de 100 mL sont introduits 3 g (10 mmol) du dérivé disulfonate, 6,6 mL de KOH 2 M, et 8,8 mL d'eau distillée. Le mélange est traité en 30 mn avec 7,5 mL (100 mmol) de bromoéthane pour donner la *N*-éthyl hydroxylamine trisulfonate de potassium. Traitée par une solution diluée d'HCl, elle conduit au sel. Rendement: 20%. Point de fusion: 79°C. RMN ¹H (solvant: CDCl₃, δ ppm): 1,20 (t, 3H, 6,8 Hz); 3,48 (q, 2H, 6,8 Hz).

A partir de l'hydroxylamine protégée par des groupes *tert*-butoxycarbonyl. À une solution aqueuse de chlorhydrate d'hydroxylamine (12 g, 173 mmol, 120 mL) est ajoutée en 45 mn une solution d'anhydride de *tert*-butoxycarbonyl (77,3 g 354 mmol) et de triéthylamine (50,6 mL, 363 mmol), dans 120 mL d'un mélange 5/1 éther de pétrole/méthyl *tert*-butyl éther. L'ensemble est agité vigoureusement à 0°C pendant 6 hr, puis à température ambiante pendant 16 hr. Après séparation, la phase organique est lavée avec 2 × 50 mL d'une solution saturée de NH₄Cl et 50 mL d'eau salée, puis séchée sur MgSO₄. La solution est ensuite concentrée à l'aide d'un évaporateur rotatif jusqu'à cristallisation et le produit brut est filtré et lavé avec de l'éther de pétrole froid. Rendement: 70%. Point de fusion: 66–67°C. RMN ¹H (solvant: CDCl₃, δ ppm): 1,50 [s, 9H, —CO—(CH₃)₃]; 1,53 [s, 9H, —O—CO—(CH₃)₃]; 7,54 (s, 1H, —NH).

Le dérivé *N*-alkylé de la bis-*t*-Boc hydroxylamine est obtenu par dissolution en quantités stœchiométriques (10 mmol) du dérivé halogéné et de la bis-*t*-Boc hydroxylamine dans du dichlorométhane (20 mL). Le mélange est traité par NaOH 1 M (8 mL), avec un agent de transfert de phase: le bromure de tétrabutylammonium (TBAB: 0,156 g, 480 mmol). La solution est agitée vigoureusement à température ambiante pendant 24 hr. La phase organique est ensuite lavée avec 2 × 40 mL d'eau et 1 × 40 mL d'une solution saturée de NaCl.

CH₂—(CH₂)₂—]; 1,95 (m, 4H, —CH₂—CH₂—CH₂—CH₂—CH₂—); 3,40 [M, 4H, —CH₂—(CH₂)₃—CH₂—].

Polycondensation de la bis-hydroxylamine avec le dianhydride de DTPA

Le dianhydride de DTPA est synthétisé suivant le mode opératoire décrit précédemment [19], à partir du DTPA, de l'anhydride acétique et de la pyridine. La polycondensation est effectuée après décomposition dans un bain de glace du chlorhydrate de *N*, *N'*-pentaméthylène bis-hydroxylamine (5,7 mmol) par ajout de triéthylamine (0,8 mL, 11,4 mmol). Le dianhydride du DTPA (2,051 g, 5,7 mmol) en solution dans le DMSO anhydre est ensuite ajouté à la solution précédente. L'ensemble est agité pendant 72 hr sous atmosphère d'argon. Le polycondensat est précipité dans l'acétone. Une première dissolution dans l'eau est effectuée en milieu basique, par ajout de soude 1 M, jusqu'à l'obtention d'un pH de 11,5. Le polymère est reprécipité dans l'acétone. L'opération est répétée une deuxième fois. Le solide obtenu est séché sous vide jusqu'à poids constant.

Spectrophotométrie dans l'ultraviolet

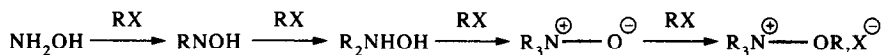
Les solutions de polymère et de métal sont préparées dans des fioles jaugées par dissolution des quantités nécessaires de chaque produit afin d'atteindre des concentrations en fonctions complexantes et en métal de 10⁻⁴ M.

Méthode des variations continues. La préparation des solutions se fait par mélange des volumes adéquats des solutions de chaque produit pour obtenir un volume de 10 mL, les fractions molaires en métal variant de 0 à 1.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Synthèse de *N*-alkyl hydroxylamines mono- et difonctionnelles

Parmi les méthodes permettant d'accéder à ces composés, l'alkylation directe de l'hydroxylamine NH₂OH conduit à un mélange de composés diversement substitués [20]:



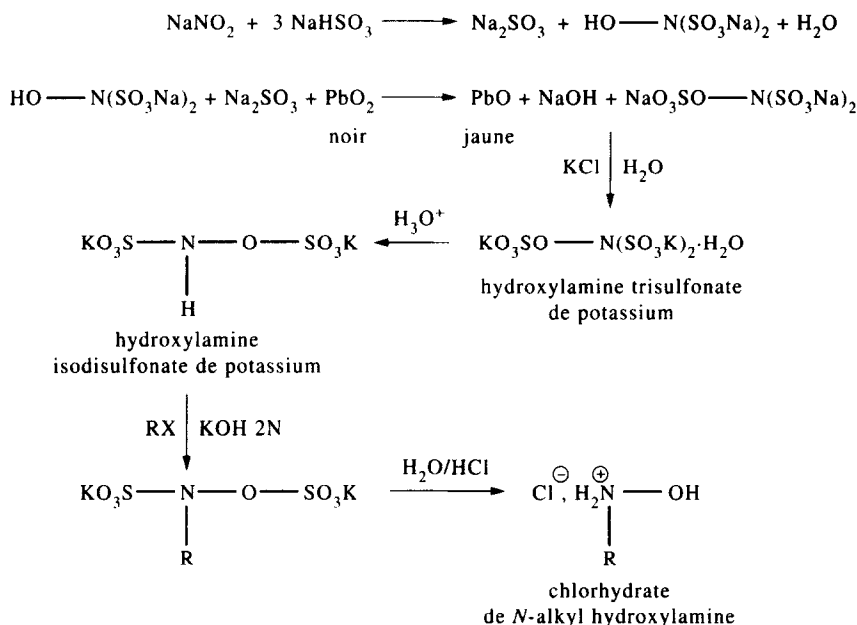
Après séchage sur MgSO₄, la solution est concentrée. On obtient une huile fluide transparente qui correspond au dérivé *N*-alkylé bloqué. Son déblocage est effectué par l'acide trifluoroacétique (4,2 mL, 54 mmol) ajouté à la pipette à 5,4 mmol du dérivé *N*-alkylé dissous dans 25 mL de dichlorométhane à 0°C à l'aide d'un bain de glace. L'acide trifluoroacétique (4,2 mL, 54 mmol) est ensuite ajouté à la pipette. Le mélange est agité pendant 18 hr puis concentré pour donner à nouveau une huile incolore. Le chlorhydrate de *N*-éthyl hydroxylamine est obtenu avec un rendement de 56%. RMN ¹H (solvant: CDCl₃, δ ppm): 1,35 (t, 3H, 6,8 Hz); 3,35 (q, 2H, 6,8 Hz). La *N*,*N'*-pentaméthylène bis-hydroxylamine est synthétisée, à partir de 1,5-dibromopentane, suivant le même mode opératoire. Rendement: 48%. RMN ¹H (solvant: CDCl₃, δ ppm): 1,60 [m, 2H, —(CH₂)₂—

Il est donc nécessaire de protéger l'hydroxylamine. De nombreuses méthodes rapportées dans la littérature font intervenir des groupements sulfonate SO₃H [21], *tert*-butoxycarbonyl, *t*Boc [22], ou encore benzyle CH₂Φ [23]. Notre choix s'est tout d'abord porté sur le groupement sulfonate qui a l'avantage d'une grande facilité de mise en œuvre.

Utilisation de l'hydroxylamine protégée par des groupes sulfonate [21]

L'hydroxylamine protégée par des groupes sulfonate nécessite la préparation d'hydroxylamine trisulfonate de potassium à partir de nitrite de sodium

et de bisulfite de sodium suivant le mode opératoire suivant [24]:



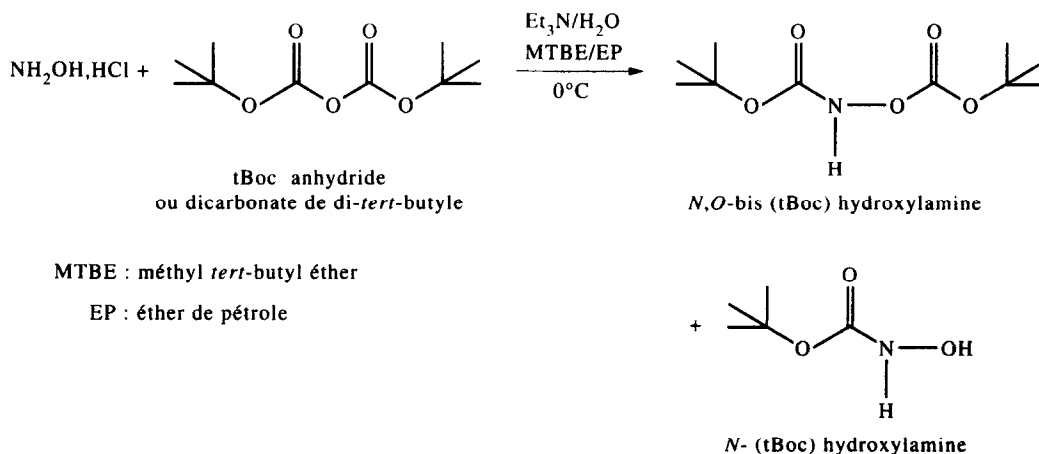
L'alkylation est réalisée par substitution sur le composé disulfonate résultant de l'hydrolyse du composé trisulfonate.

La réaction a d'abord été réalisée avec le bromoéthane utilisé comme modèle. La spectroscopie RMN confirme la structure attendue par la présence du triplet et du quadruplet caractéristiques du groupement éthyle. Malheureusement, le rendement de la réaction est faible, de l'ordre de 20%, vraisemblablement suite à une dégradation de l'hydroxylamine isodisulfonate sous l'action de la base. Nous avons donc testé un deuxième mode de protection.

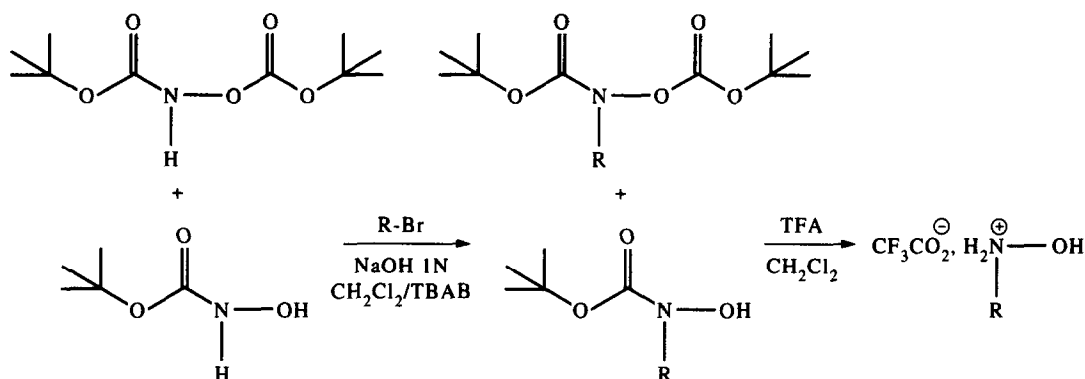
Utilisation de l'hydroxylamine protégée par des groupes *tBoc*

Ce produit est commercial mais assez coûteux, c'est pourquoi sa synthèse a été effectuée à partir de l'hydroxylamine et de *tBoc* anhydride [25].

La spectroscopie de RMN ainsi que la mesure du point de fusion du solide blanc obtenu, identique à celui du produit commercial, confirment la structure attendue. Le spectre RMN comporte cependant, outre les pics relatifs aux protons des groupes *tBoc* et à la fonction *NH*, un pic à 1,55 ppm attribuable au proton du $-\text{NHOH}$, qui résulterait d'une réaction incomplète conduisant à une bis-hydroxylamine monosubstituée. Néanmoins, la réaction avec le dérivé halogéné réalisée sur le mélange permet



d'obtenir la même bis-hydroxylamine après déblocage par l'acide trifluoroacétique.



La synthèse a d'abord été effectuée avec le bromoéthane, le bromobutane et le chlorobutane, utilisés comme modèles afin d'optimiser les conditions de la réaction (Tableau 1). Ainsi différentes températures et différents rapports molaires ont été étudiés. Quelles que soient les conditions opératoires utilisées la réaction effectuée avec le bromoéthane n'est pas quantitative puisqu'il reste environ 30% d'hydroxylamine bloquée qui n'a pas réagi. Ce pourcentage atteint 40% dans le cas du bromobutane probablement à cause de la longueur de la chaîne alkyle qui augmente l'encombrement stérique. Quant au chlorobutane, il ne permet d'obtenir que 10% d'hydroxylamine à cause de la moindre réactivité du chlore par rapport au brome.

Le 1,5-dibromopentane a donc été choisi pour obtenir la bis-hydroxylamine. Le spectre RMN (Fig. 1) met en évidence la présence de 1,5-dibromopentane résiduel à hauteur de 40%.

Bien que la bis-hydroxylamine ne soit pas pure, la polycondensation a néanmoins été réalisée: la présence éventuelle de composé monofonctionnel conduira à une limitation de la masse des polycondensats obtenus, ce qui est compatible avec les applications biomédicales envisagées.

Polycondensation de la N,N'-pentaméthylène bis-hydroxylamine avec le dianhydride de DTPA

Les conditions de la réaction ont été précédemment étudiées au Laboratoire [19] pour des polycondensations mettant en jeu des diols et des diamines.

Les mêmes conditions ont été appliquées:

[anhydride du DTPA]/[comonomère] = 1
température: 20°C
solvant: DMSO anhydre
durée de réaction: 72 hr

Le DMSO a été choisi pour ses propriétés de solvant de l'anhydride du DTPA.

Le sel de la bis-hydroxylamine obtenu lors du déblocage est d'abord décomposé à l'aide de triéthylamine. L'anhydride du DTPA en solution dans le DMSO est ensuite introduit dans le milieu réactionnel. Après trois jours d'agitation sous atmosphère d'argon le polycondensat est précipité dans l'acétone. Il est lavé en milieu basique, afin d'éliminer le sel de triéthylamine. Le pK_a de la triéthylamine étant de 11, la solution aqueuse de lavage doit être portée à un pH légèrement supérieur. Le polycondensat est ensuite reprécipité dans l'acétone.

Sa caractérisation est effectuée par RMN et SEC dans l'eau (Tableau 2).

En RMN (Fig. 2), la caractérisation est réalisée sous la forme sel de sodium du polycondensat dans le mélange $D_2O + NaOD$, pour éviter la protonation des atomes d'azote qui rendra les spectres difficiles à interpréter. Le polycondensat résultant de la réaction entre l'anhydride du DTPA et la bis-hydroxylamine présente des caractéristiques spectroscopiques proches des polymères précédemment synthétisés au Laboratoire (anhydride du DTPA +

Tableau 1. Synthèse de N-alkyl hydroxylamines à partir de l'hydroxylamine protégée par des groupes *tert*-butoxycarbonyle. Durée de la réaction: 24 hr

Dérivé halogéné	Température du mélange (°C)	Rapport molaire ^a	Pourcentage d'hydroxylamine protégée qui a réagi	Rendement de la réaction	Rendement en dérivé N-alkylé
Bromoéthane	18	1	70%	80%	56%
Bromoéthane	18	2	70%	80%	56%
Bromoéthane	38	1	70%	80%	56%
Bromoéthane	18	1	60%	80%	48%
Chlorobutane	18	1	10%	—	—
1,5-Dibromopentane	18	1	60%	80%	48%
1,5-Dibromopentane	18	2	60%	80%	48%

^aRapport molaire = [dérivé halogéné]/[hydroxylamine protégée].

Le rendement de la réaction est calculé en considérant la masse totale contenue dans le ballon en fin de réaction:

$$R_r = \frac{\text{masse de l'huile obtenue}}{\text{masse théorique en produit N-alkylé}}$$

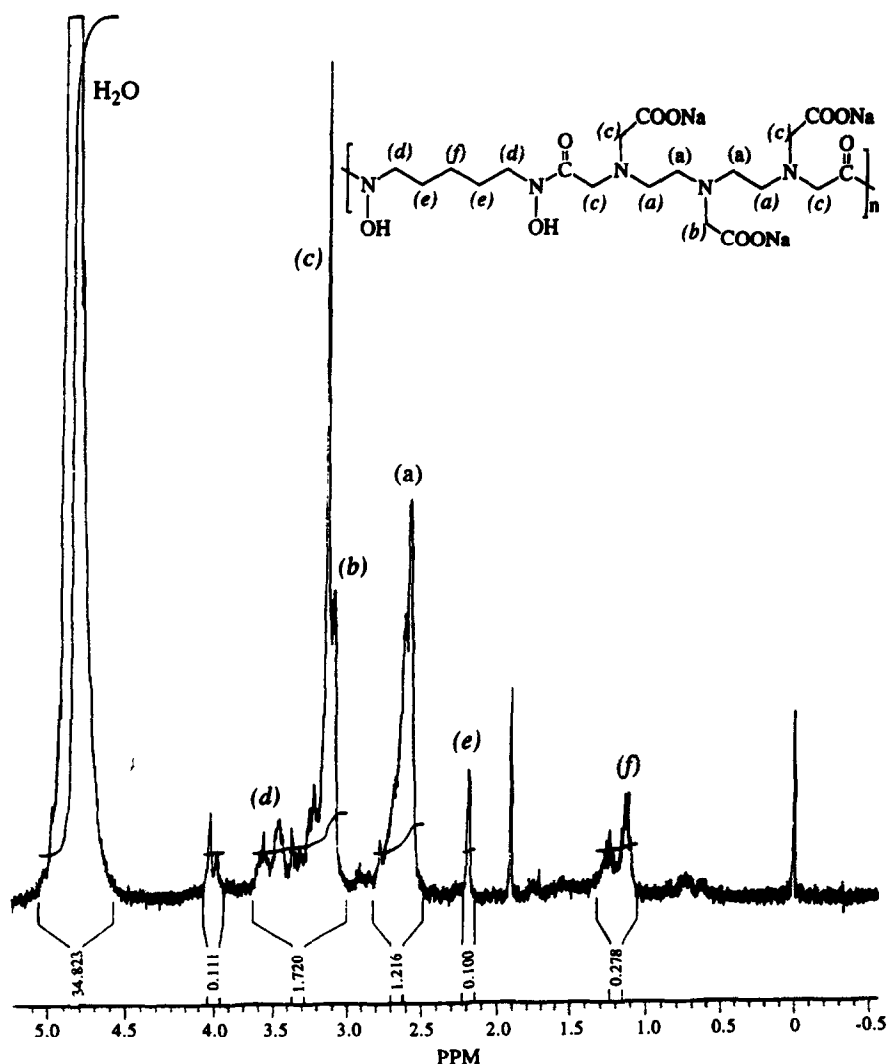


Fig. 2. Spectre RMN ^1H du polycondensat dianhydride de DTPA-*N,N'*-pentaméthylène bis-hydroxylamine. Solvant: $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$.

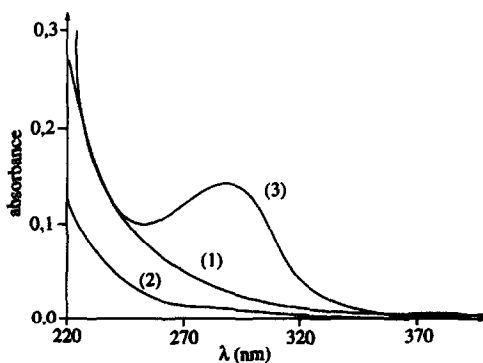


Fig. 3. Spectres ultraviolet-visible dans l'eau à pH = 6 du polycondensat de concentration en fonctions COOH 10^{-4} M (1), de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10^{-4} M (2) et d'un mélange de ces solutions ayant une fraction molaire en métal de 0,5 (3).

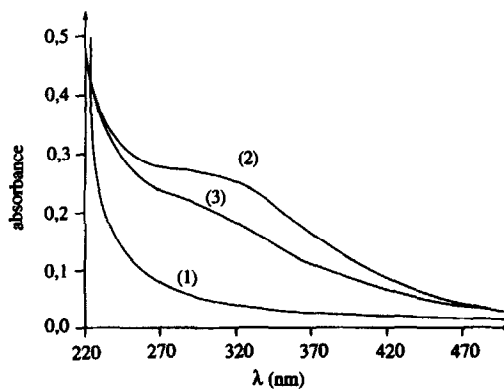


Fig. 4. Spectres ultraviolet-visible dans l'eau à pH = 6 du polycondensat de concentration en fonctions COOH 10^{-4} M (1), de FeCl_3 10^{-4} M (2) et d'un mélange de ces solutions ayant une fraction molaire en métal de 0,5 (3).

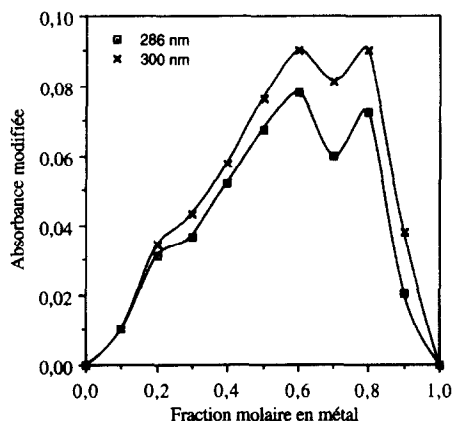


Fig. 5. Absorbance du complexe polycondensat anhydride de DTPA-*N,N'*-pentaméthylène bis-hydroxylamine avec Cu^{2+} à 286 et 300 nm en fonction de la fraction molaire en métal à pH = 6.

fer, on n'observe pas de bande particulière car les courbes d'absorption se chevauchent (Fig. 4). Néanmoins, la diminution d'absorbance ne correspond pas non plus à l'addition des spectres des produits de départ. Il y a également formation de complexes.

La stœchiométrie des complexes peut être obtenue par la méthode des variations continues [32] en représentant l'absorbance à une longueur d'onde fixe en fonction de la fraction molaire en métal. L'étude est généralement effectuée à plusieurs longueurs d'onde pour vérifier qu'on obtient le même résultat dans les différents cas. Les courbes obtenues (Figs 5 et 6) aussi bien avec le cuivre qu'avec le fer présentent plusieurs maximums, ce qui indique qu'il y a formation de plusieurs types de complexes ne permettant pas de déterminer la stœchiométrie de ceux-ci. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus dans le cas de polycondensats de diols ou de diamines où un seul type de complexe était obtenu, ce qui tendrait

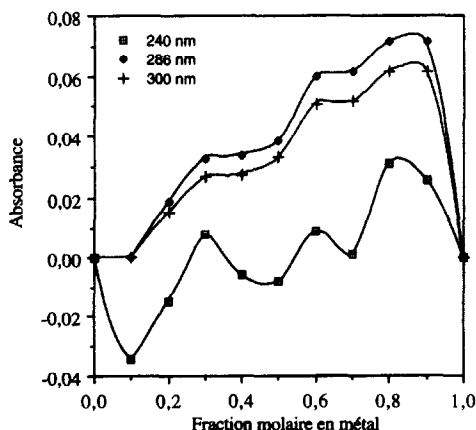


Fig. 6. Absorbance du complexe polycondensat anhydride de DTPA-*N,N'*-pentaméthylène bis-hydroxylamine avec Fe^{3+} à 286 et 300 nm en fonction de la fraction molaire en métal à pH = 6.

à prouver que les fonctions AH jouent un rôle important lors du phénomène de complexation.

CONCLUSION

Des polycondensats possédant des fonctions acide hydroxamique au sein de la chaîne principale ont été obtenus par réaction entre le dianhydride de DTPA et la *N,N'*-pentaméthylène bis-hydroxylamine dont la synthèse fait intervenir l'hydroxylamine bloquée par des groupes protecteurs *tert*-butoxycarbonyl, la protection par des groupes sulfonate donnant un faible rendement. Chaque unité constitutive du polycondensat contient deux fonctions acide hydroxamique et trois fonctions acide aminoacétique susceptibles de complexer des ions métalliques.

Le comportement de la substance polymère vis-à-vis des ions métalliques Cu^{2+} et Fe^{3+} a été évalué sur la base d'analyses dans l'ultraviolet-visible, rendues possibles grâce au caractère hydrosoluble de polymère et des produits de complexation. La formation des complexes est effective mais leur stœchiométrie, leur géométrie et les ligands qu'ils impliquent n'ont pu être définis au cours de cette étude. D'autres méthodes devront être employées afin d'accéder aux constantes de stabilité de la substance vis-à-vis des cations utilisés et ainsi connaître sa sélectivité envers le fer^{III}, et pour vérifier que les groupes AH interviennent bien lors du phénomène de complexation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lauffer, R. B., *Chem. Rev.*, 1987, **87**, 901.
2. Schubert, J., *Sci. Am.*, 1966, **214**, 40.
3. Ramirez, R. S. et Andrade J. D., *J. Macromol. Sci. Chem.*, 1976, **A10**(1-2), 309.
4. Miller, M. J., *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1563.
5. Martell, A. E., Motekaitis, R. J., Murase, I., Sala, L. F. and Stoldt, R., *Inorg. Chim. Acta*, 1987, **138**, 215.
6. Dobbin, P. S. et Hider, R. C., *Chem. Br.*, 1990, **6**, 565.
7. Bickel, H., Hall, G. E., Keller-Schierlein, W., Prelog, V., Vischer, E. et Wettstein, A., *Helv. Chim. Acta*, 1960, **43**, 2129.
8. Waxman, H. S. et Brown E. B., *Prog. Hematol.*, 1969, **6**, 338.
9. Crumbliss, A. L., *Coord. Chem. Rev.*, 1990, **105**, 155.
10. Ramirez, R. S., *J. Macromol. Sci. Chem.*, 1972, **A7**, 1035.
11. Winston, A., Varaprasad, D. V. P. R., Metterville, J. J. et Rosenkrantz, H., *Polymer Materials in Medication*, ed. G. Gebelein, et C. E. Carraher Jr. Plenum Press, New York, 1985, p. 191.
12. Ramirez, R. S. et Andrade J. D., *Polymer Preprints*, ACS Los Angeles, 1974, **15**(1), 391.
13. Varaprasad, D. V. P. R., Rosthauser, J. et Winston A., *J. Polym. Sci. Part A1: Polym. Chem. Edn.* 1984, **22**, 2131.
14. Winston, A., *Polym. News*, 1984, **10**(1), 6.
15. Turowski, P. N., Rodgers, S. J., Scarrow, R. C. et Raymond K. N., *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 474.
16. Motekaitis, R. J., Murase, I. et Martell, A. E., *J. Coord. Chem.*, 1971, **1**, 77.
17. Bergeron, R. S., Liu, Z. R. et Mc Manis, J. S., *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 4739.
18. Rollefson, G. K. et Oldershaw, C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, **54**, 977.

19. Montembault, V., Soutif, J. C. et Brosse, J. C., *Reactive and Functional Polymers*, 1996, **29**, 29.
20. Roberts, J. S., *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 2, ed. I. O. Sutherland. Pergamon Press, Oxford, 1979, Chap. 6-4.
21. Traube, W. et Schulz, A. P., *Ber.*, 1923, **56B**, 1856.
22. Staszak, M. A. et Doecke, C. W., *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**(33), 6021.
23. Nikam, S. S., Komberg, B. E., Johnson, D. R. et Doherty, A. M., *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**(2), 197.
24. Raschig, F., *Ber.*, 1923, **56**, 206.
25. Stazak, M. A. et Doecke, C. W., *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**(44), 7043.
26. Douglas, B. E. et McDaniel, D. H., *Concepts and Models in Inorganic Chemistry*, Vol. 11. Burlington Company, New York, 1965, p. 390.
27. Irving, H. et Williams, R. J. P., *Nature*, 1948, **162**, 746.
28. Gregor, H. P., Luttinger, L. B. et Loebl, E. M., *J. Phys. Chem.*, 1955, **59**, 34.
29. Perrine, T. D. et Landis, W. R., *J. Polym. Sci.-Part A1*, 1967, **5**, 1993.
30. Kirsh, Y. E., Kovner, V. Y., Kokorin, A. I., Zamaraev, K. I., Chernyak, V. Y. et Kabanov, V. A., *Eur. Polym. J.*, 1974, **10**, 671.
31. Methenitis, C., Morcellet, J. et Morcellet, M., *Eur. Polym. J.*, 1987, **23**, 287.
32. Job, P., *Ann. Chim.*, 1928, **9**, 113.