

**LA 2-HYDROXYPYRIDINE, CATALYSEUR BIFONCTIONNEL TAUTOMERIQUE :
Etude de l'équilibre de tautomérisation et de l'activité catalytique**

**Anne Loppinet-Sérani
Florence Charbonnier
Christian Rolando**

Ecole normale Supérieure
Département de Chimie
24, rue Lhomond
75231 PARIS Cedex 05

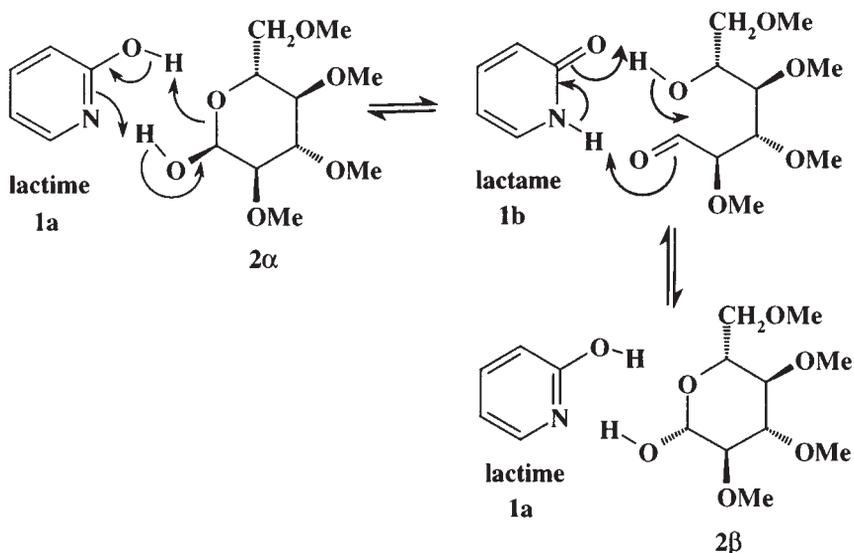
1. INTRODUCTION

Les catalyseurs bifonctionnels tautomériques, décrits pour la première fois par C.J. Swain et J.F. Brown en 1952¹, agissent sur le substrat par deux de leurs sites en relation tautomérique et de façon concertée. Leur activité catalytique exaltée, par rapport aux catalyseurs monofonctionnels, peut être attribuée à la capacité à échanger leur proton sans former d'ion dipolaire de haute énergie. La 2-hydroxypyridine **1** est un exemple classique de ce type de catalyseur, dont l'activité catalytique a été très largement étudiée dans de nombreuses réactions, en particulier la mutarotation de l' α -D-tétraméthylglucopyranose¹ **2** (α -D-TMG) et certaines substitutions nucléophiles aromatiques². Elle catalyse par exemple la mutarotation de l' α -D-TMG avec une efficacité 7000 fois supérieure à celle d'un mélange équimolaire de pyridine et de phénol, tout en étant une base plus faible que la pyridine et un acide plus faible que le phénol. La substitution nucléophile aromatique du fluor par la pipéridine, sur le 2-fluoro-5-nitrobenzonnitrile **3**, également catalysée par la 2-hydroxypyridine **1**, est d'une mise en œuvre plus aisée et son étude cinétique est bien adaptée à la réalisation par des étudiants dans le cadre de Travaux Pratiques.

2. LES CATALYSEURS TAUTOMÉRIQUES

2.1. Fonctionnement d'un catalyseur tautomérique

Dans l'étape de catalyse de la réaction chimique, le catalyseur bifonctionnel tautomérique s'interconvertit en sa forme tautomère. Le schéma suivant, où sont représentées les deux formes tautomères du catalyseur³, la 2-hydroxypyridine **1a** (forme lactime) et la 2-pyridone **1b** (forme lactame), illustre cet échange lors de la mutarotation de l' α -D-TMG **2 α** :



Il apparaît ainsi clairement que l'équilibre de tautomérie joue un rôle dans la cinétique et doit donc faire l'objet d'une étude lorsqu'on s'intéresse au comportement catalytique de la 2-hydroxypyridine.

2.2. Equilibre de tautomérie

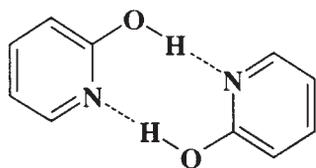
De nombreuses études de l'équilibre de tautomérie de la 2-hydroxypyridine **1** en phase gazeuse ont été effectuées, par diverses techniques d'analyse dont les spectrophotométries infrarouge⁴ et ultraviolet⁵. D'après les résultats des études par spectrophotométrie UV⁵, la 2-hydroxypyridine **1** existe majoritairement en phase

gazeuse sous la forme lactime **1a**, le rapport entre les formes lactime **1a** et lactame **1b** étant de 2,5/1.

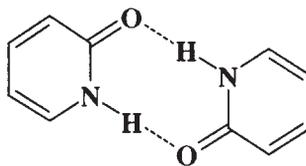
En revanche, en solution, les rapports sont inversés et la position de l'équilibre de tautomérisation est très sensible aux effets de milieux. Par exemple, la constante de l'équilibre de tautomérisation est estimée à 1000 dans l'eau et à 10 dans le cyclohexane⁵, en faveur de la forme lactame dans les deux cas.

2.3. Influence de l'équilibre de dimérisation

Dans les solvants apolaires aprotiques, la 2-hydroxypyridine **1** donne lieu également à un équilibre de dimérisation, qui se manifeste de manière particulièrement importante dans le domaine des « basses » températures et des « hautes » concentrations⁵. Certaines expériences dans de tels solvants ont montré que l'interconversion entre les formes lactime **1a** et lactame **1b** se fait via les dimères lactime et lactame (respectivement associés par liaisons hydrogène C=N H-O et C=O H-N)⁶. On observe par ailleurs que le tautomère lactime se dimérise plus lentement que le tautomère lactame. En effet, la forme lactame a une structure plutôt rigide alors que la libre rotation du groupe hydroxy autour de la liaison C-O du tautomère lactime ralentit la cinétique de dimérisation de ce tautomère.



dimère lactime

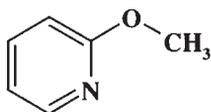
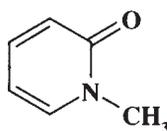


dimère lactame

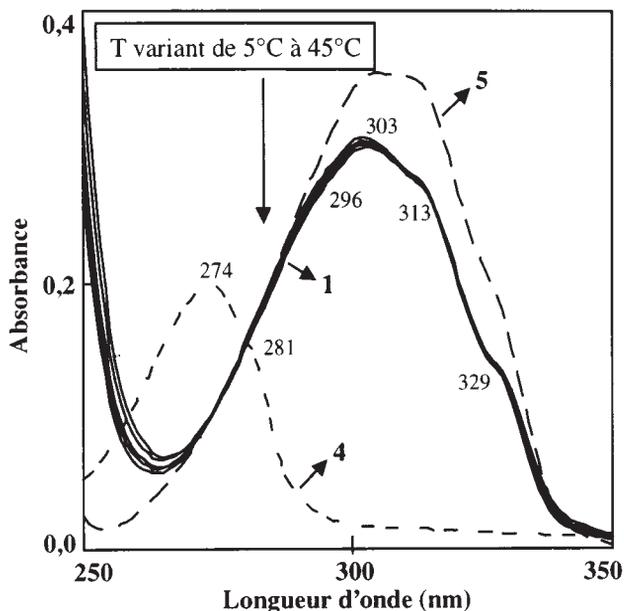
Pour une réaction où la forme lactime serait la seule à pouvoir initier le cycle catalytique, il est nécessaire que le catalyseur, après la réaction qui le laisse sous forme lactame, reprenne sa forme initiale pour que le cycle catalytique puisse fonctionner.

3. ETUDE PAR SPECTROPHOTOMETRIE ULTRAVIOLET

L'équilibre de tautomérie de la 2-hydroxypyridine **1** est étudié ici par spectrophotométrie ultraviolet. Le spectre d'absorption d'une solution à $6,01 \cdot 10^{-5}$ mol.L⁻¹ dans le chloroforme est enregistré à différentes températures comprises entre 5°C et 45°C. Par ailleurs, les spectres d'absorption de la 2-méthoxypyridine **4** et de la *N*-méthyl-2-pyridone **5** en solution respectivement $4,30 \cdot 10^{-5}$ mol.L⁻¹ et $7,34 \cdot 10^{-5}$ mol.L⁻¹ dans le chloroforme sont enregistrés à une température de 25 °C.

**4****5**

Ces deux spectres constituent un ensemble de référence, chacun des analogues « rigides » servant de modèle pour l'une des formes tautomères : on considère que les absorptions attribuées aux transitions électroniques des systèmes π - π^* des tautomères lactime **1a** et lactame **1b** de la 2-hydroxypyridine sont respectivement voisines de celles des composés *O*-méthylé **4** et *N*-méthylé **5**. Les résultats obtenus sont rassemblés sur le graphe suivant.



Variations de l'absorbance de la 2-hydroxypyridine avec la température

D'après ces résultats, la 2-hydroxypyridine existe préférentiellement dans le chloroforme sous forme lactame **1b**, sur toute la gamme de températures testée. En effet, elle présente dans la zone de 250 à 350 nm quatre maxima, à 329 nm, 313 nm, 303 nm et 296 nm⁵, donc possède un spectre tout à fait semblable à celui de l'analogue N-méthylé **5**. La 2-méthoxypyridine **4** a un comportement tout à fait différent, présentant seulement deux bandes d'absorption, de maxima 274 nm et 281 nm. Ces observations sont compatibles avec les résultats de calculs théoriques effectués par la méthode CNDO/2, montrant que les densités de charge π et les ordres de liaison π de la forme tautomère lactame **1b** de la 2-hydroxypyridine sont très proches de ceux de la N-méthyl-2-pyridone **5**⁷.

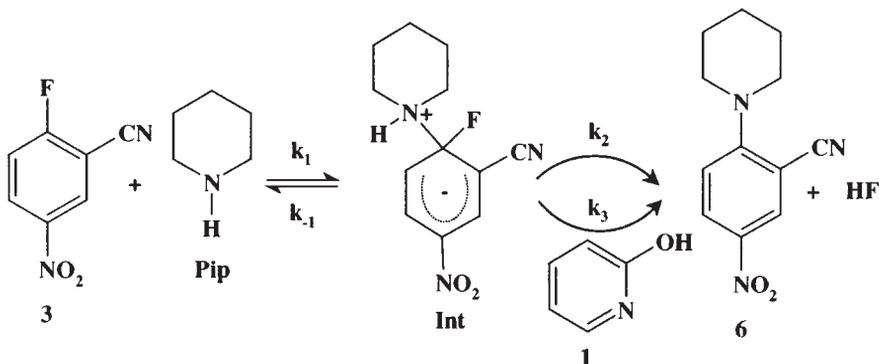
Les principaux résultats de cette étude sont que la 2-hydroxypyridine existe essentiellement sous forme lactame **1b** dans le domaine des basses températures. La diminution de température pouvant être considérée comme équivalente à une

augmentation de la concentration, qui favorise la formation des dimères, on peut en déduire que la forme lactame est aussi la forme prédominante au sein des dimères. Cette forme est également prédominante à température plus élevée, c'est-à-dire en ce qui concerne les monomères.

4. ETUDE CINETIQUE

4.1. Etude théorique

La réaction étudiée est la substitution nucléophile aromatique du fluor par la pipéridine sur le 2-fluoro-5-nitrobenzonnitrile **3**, dans le chloroforme, à 25°C. Cette réaction procède par un mécanisme du type addition-élimination, passant par un intermédiaire zwitterionique. Les constantes de vitesse considérées pour l'étude cinétique formelle de la réaction sont décrites dans le schéma suivant:



Le principe de l'état quasi-stationnaire de Bodenstein appliqué à l'intermédiaire **Int** s'écrit: $\frac{d[\text{Int}]}{dt} = 0 = k_1[3][\text{Pip}] - k_{-1}[\text{Int}] - k_2[\text{Int}] - k_3[\text{Int}][\text{Cat}]$, ce qui conduit pour

l'expression de la concentration $[\text{Int}]$, à : $[\text{Int}] = \frac{k_1[3][\text{Pip}]}{k_{-1} + k_2 + k_3[\text{Cat}]}$ et pour l'expression

de la vitesse de la réaction définie par $v = k_2[\text{Int}] + k_3[\text{Int}][\text{Cat}]$, à : $v = k_{\text{app}}[3][\text{Pip}]$,

avec une constante de vitesse apparente k_{app} donnée par : $k_{\text{app}} = \frac{k_1(k_2 + k_3[\text{Cat}])}{k_{-1} + k_2 + k_3[\text{Cat}]}$.

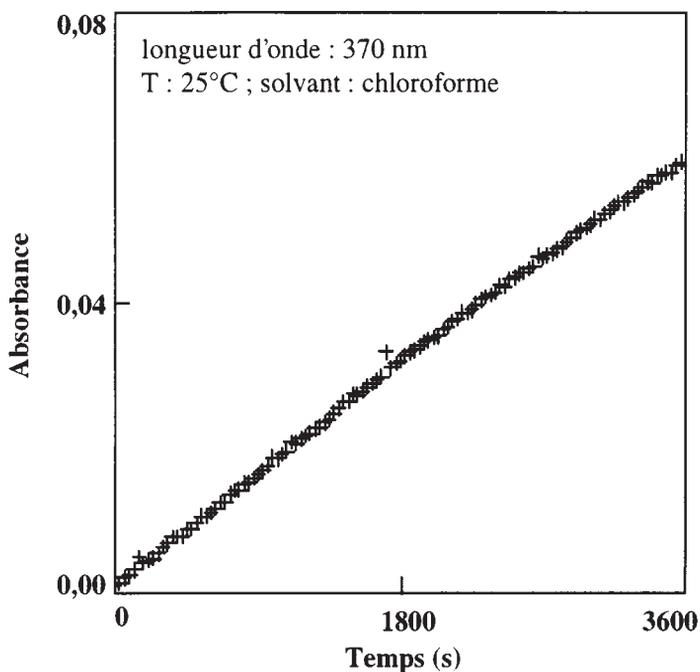
Deux situations limites peuvent être distinguées. Si k_{-1} est très inférieur à $k_2+k_3[\text{Cat}]$, l'étape de formation de l'intermédiaire réactionnel est l'étape cinétiquement déterminante et l'addition du catalyseur n'a pas d'effet sur la vitesse globale de la substitution puisque dans ce cas : $k_{\text{app}} = k_1 = \text{constante}$. Si k_{-1} est très supérieur à $k_2+k_3[\text{Cat}]$, l'étape de décomposition de l'intermédiaire réactionnel est alors l'étape cinétiquement déterminante et la réaction peut dans ce cas être catalysée puisque :

$$k_{\text{app}} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_3}{k_{-1}} [\text{Cat}].$$

Dans le cas de la réaction du composé **3** dans le solvant choisi, ces conditions (k_{-1} est très supérieur à $k_2+k_3[\text{Cat}]$) sont effectivement remplies, ce qui permet d'étudier, sur ce système, l'efficacité du catalyseur.

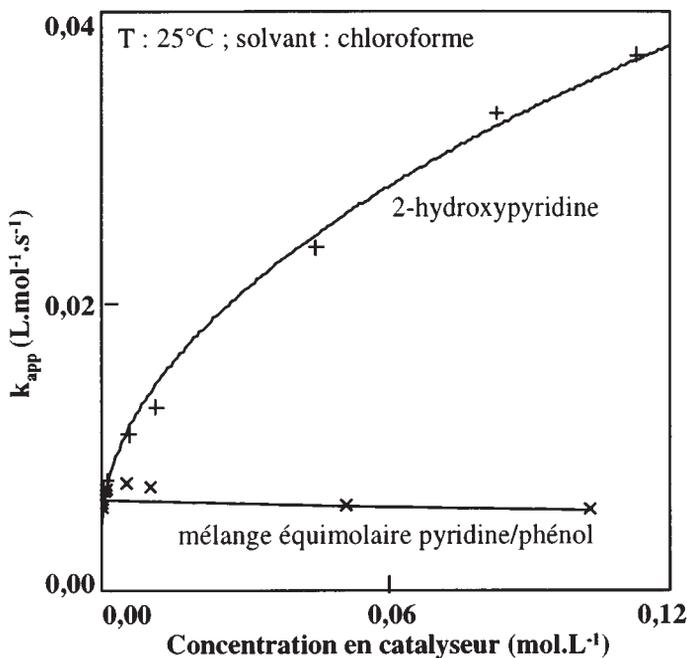
4.2. Résultats et discussion

Les cinétiques peuvent être suivies par spectrophotométrie ultraviolet puisque le produit de la réaction, le 2-(*N*-pipéridyl)-5-nitrobenzonitrile **6**, présente un maximum d'absorption à une longueur d'onde de 370 nm, à laquelle aucun autre des constituants du milieu réactionnel ne présente une absorption significative (ce qui peut être vérifié dans une étude préalable). L'évolution de la substitution, qui est l'unique réaction se produisant, se traduit par l'augmentation de l'absorbance au fur et à mesure de la formation du composé **6**. On obtient les courbes expérimentales suivantes :



Suivi cinétique : exemple de courbe expérimentale

On obtient ainsi la constante de vitesse apparente pour diverses concentrations de catalyseur et on peut tracer la courbe $k_{app} = f([Cat])$, qui donne accès à l'efficacité du catalyseur, définie comme le rapport k_3/k_2 , de la constante de vitesse de la réaction catalysée sur la constante de vitesse de la réaction non catalysée. La valeur de ce rapport est obtenue en divisant la pente de la droite par son ordonnée à l'origine. La figure suivante reproduit les résultats obtenus pour la 2-hydroxypyridine **1** et pour un mélange équimolaire de pyridine et de phénol.

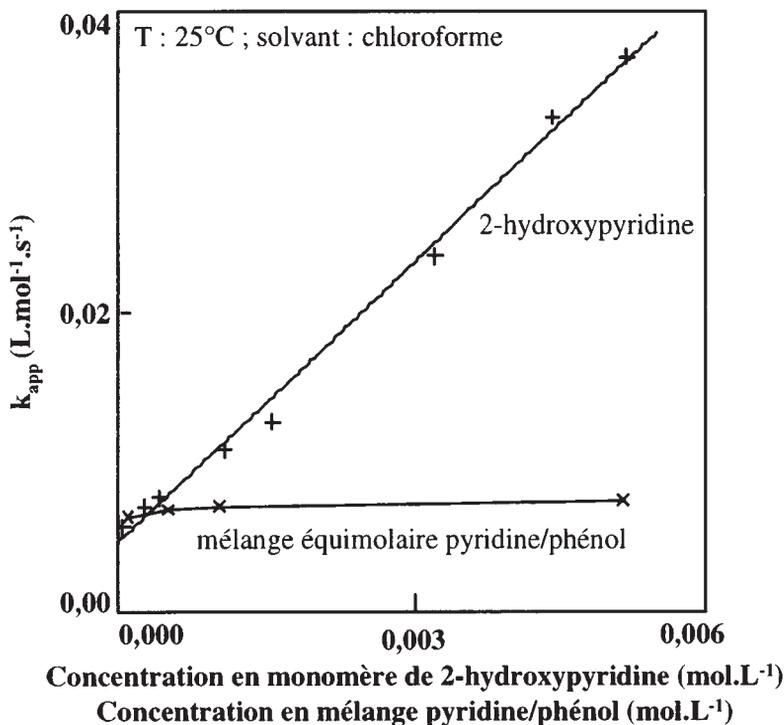


Variation de l'activité catalytique avec la concentration en catalyseur

L'une des propriétés remarquables de la 2-hydroxypyridine est la diminution de la croissance de k_{app} avec la concentration (totale) en catalyseur. Ce phénomène traduit l'intervention, vers les « hautes » concentrations, de l'équilibre de dimérisation du catalyseur. Si l'on tient compte de la répartition du catalyseur entre formes monomères Mon et dimères Dim (sans distinction de formes tautomères lactime et lactame), l'expression de la constante de vitesse apparente devient : $k_{app} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_3}{k_{-1}} [Mon]$,

avec $[Mon] = \frac{-1 + \sqrt{8K_{dim} c_0 + 1}}{4K_{dim}}$ où c_0 représente la concentration totale en catalyseur et

K_{dim} la constante de dimérisation. On peut alors tracer une nouvelle courbe $k_{app} = f([Mon])$, donnant les variations de k_{app} avec la concentration en catalyseur sous forme monomère. On obtient les résultats suivants :



Variation de l'activité catalytique
avec la concentration en catalyseur monomère

Cette courbe permet en particulier de déterminer la valeur de la constante de dimérisation K_{dim} à l'aide de la méthode des moindres carrés. Une valeur de cette constante donnée dans la littérature pour le solvant benzène par exemple⁸ est de 2000.

4.3. Partie expérimentale

4.3.1. Préparation des solutions

Les concentrations choisies en pipéridine et en 2-cyano-5-nitrobenzonitrile sont respectivement de $1,6 \cdot 10^{-3}$ mol.L⁻¹ et $8,9 \cdot 10^{-5}$ mol.L⁻¹. Le solvant est le chloroforme (qualité HPLC, irritant, nocif par inhalation). Par suite de la dilution lors du mélange

dans la cuve, les solutions à préparer doivent être trois fois plus concentrées. Pour obtenir des absorbances plus élevées sur les courbes expérimentales, on peut se placer à des concentrations plus élevées en substrat ou poursuivre l'étude cinétique sur un temps plus long. Il est préférable par ailleurs d'effectuer préalablement une purification par sublimation de la 2-hydroxypyridine commerciale.

Pipéridine : dans une fiole jaugée de 50 mL, on introduit 2,4 mL de pipéridine ($M=85 \text{ g.mol}^{-1}$, $d=0,861$, $0,024 \text{ mol}$) et on complète au trait de jauge avec du chloroforme. On a ainsi préparé ainsi une solution-mère de concentration $0,48 \text{ mol.L}^{-1}$, que l'on dilue 100 fois dans une autre fiole jaugée de 50 mL, pour obtenir une solution à $4,8.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$.

2-Fluoro-5-nitrobenzonitrile **3** : dans une fiole jaugée de 100 mL, on introduit 44,3 mg de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrile **3** ($M=166 \text{ g.mol}^{-1}$, $2,66.10^{-4} \text{ mol}$) et on complète au trait de jauge avec du chloroforme. On a ainsi préparé ainsi une solution-mère de concentration $2,67.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, que l'on dilue 10 fois pour obtenir une solution à $2,67.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$.

2-Hydroxypyridine **1** : Dans une fiole jaugée de 100 mL, on introduit 2,85 g de 2-hydroxypyridine **1** ($M=95 \text{ g.mol}^{-1}$, $3,00.10^{-2} \text{ mol}$) sublimée et on complète au trait de jauge avec du chloroforme. On obtient ainsi une solution-mère de concentration $3,00.10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$. Les différentes solutions de 2-hydroxypyridine sont préparées par dilution de façon à obtenir des point bien répartis sur les courbes expérimentales.

4.3.2. Etude cinétique

Les études cinétiques sont effectuées à une température de 25°C et à une longueur d'onde de 370 nm dans des cuves en quartz (on peut également utiliser des cuves en verre ou en polytrifluoroéthylène, qui absorbent peu à cette longueur d'onde) d'épaisseur 1 cm, sur un spectrophotomètre UV-visible Beckmann DU 7400 équipé d'un bain thermostaté à 25°C . On mélange dans la cuve, 1 mL de la solution de Pip et 1 mL de la solution de Cat, puis on ajoute en dernier 1 mL de la solution de substrat **3**

et cet instant est considéré comme le temps zéro. On suit l'augmentation de l'absorbance $A(t)$ au cours du temps t , à 370 nm (qui est le maximum d'absorbance du produit de réaction, le 2-(*N*-pipéridyl)-5-nitrobenzonnitrile **6**, cf. paragraphe 5.4.). On relève les valeurs de $A(t)$ toutes les 30 secondes pendant 1 heure. Les conditions de concentrations choisies sont des conditions de pseudo-premier ordre, l'amine étant en excès par rapport au substrat. La loi de vitesse est donc celle d'une cinétique du premier ordre, c'est-à-dire de la forme : $A(t) = A_{\infty}(1-\exp(-k't))$ où A_{∞} désigne l'absorbance en fin de réaction. Pour chaque concentration en catalyseur, on obtient une courbe expérimentale qui permet de déterminer la valeur de k_{app} de la façon suivante. Dans le domaine des temps considéré, où t reste voisin de l'instant initial ($t \approx 0$), la loi de vitesse peut s'écrire : $A(t) \approx A_{\infty}k't = k''t$ et la constante de vitesse apparente est donnée par $k_{app} = k''/(A_{\infty}[Pip])$.

5. PREPARATION DES REACTIFS

5.1. Synthèse de la 2-méthoxypyridine⁹ **4**

<i>Réactifs</i>	<i>Matériel</i>
2-hydroxypyridine ¹⁰ (irritant)	ballon de 50 mL
carbonate d'argent (irritant)	papier aluminium
hexane (inflammable, nocif par inhalation)	büchner garni de célite
iodure de méthyle (très volatil, nocif par contact, toxique par inhalation)	fiolle à vide réfrigérant
solution à 1% de carbonate de sodium	ampoule à décanter
sulfate de magnésium	

Dans un ballon de 50 mL, on introduit 200 mg (2,10 mmol) de 2-hydroxypyridine **1**, 580 mg (2,10 mmol) de carbonate d'argent et 10 mL d'hexane. On ajoute 2 mL d'iodure de méthyle (32,1 mmol) et on adapte un réfrigérant. On laisse agiter dans l'obscurité

(obtenue au moyen de papier aluminium) pendant 24 heures. On chauffe pendant quelques minutes à 50°C pour éliminer l'excès d'iodure de méthyle. On filtre le carbonate d'argent sur Büchner garni de célite. On ajoute de l'eau, extrait trois fois au dichlorométhane et sèche sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation à l'évaporateur rotatif, on recueille 43,5 mg du composé *O*-méthylé **4** sous forme d'un liquide incolore (rendement : 19%)¹⁰ qui est caractérisé par son spectre RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 3,82 (3H, s, OCH₃), 6,68 (1H, d, J=8,4Hz, H₃), 6,78 (1H, ddd, J=6,9Hz, J=5,9Hz, J=0,8Hz, H₅), 7,49 (1H, ddd, J=8,9Hz, J=7,1Hz, J=2,0Hz, H₄), 8,09 (1H, dd, J=5,0Hz, J=1,9Hz, H₆).

5.2. Synthèse de la *N*-méthyl-2-pyridone 5

<i>Réactifs</i>	<i>Matériel</i>
hydroxyde de potassium en pastilles (corrosif)	ballon de 50 mL
2-hydroxypyridine	Büchner
éthanol* (très inflammable)	fiole à vide
méthanol (très inflammable, toxique)	septum et seringue de 1 mL
sulfate de diméthyle (cancérogène, très volatil, toxique par inhalation, corrosif)	réfrigérant
solution de soude à 0,01 mol.L ⁻¹	bicol de 50 mL
chloroforme (irritant, nocif par inhalation)	ampoule à décanter
* l'emploi d'éthanol absolu n'est pas impératif	évaporateur rotatif

Dans un ballon de 50 mL, on dissout 466 mg (4,90 mmol) de 2-hydroxypyridine **1** et 505 mg (2,10 mmol) d'hydroxyde de potassium dans 20 mL d'éthanol et on laisse agiter pendant 4 heures à température ambiante. On évapore le solvant à l'évaporateur rotatif et lave le solide résiduel à l'éther anhydre. Après filtration sur Büchner, on recueille 692 mg d'un solide, qui est le sel de potassium sous forme de monohydrate (caractérisé en spectrométrie de masse).

Dans un bicol de 50 mL, on dissout la totalité du sel de potassium dans 5 mL de méthanol, adapte un réfrigérant et un septum. On ajoute par le septum 0,9 mL (9,50 mmol) de sulfate de diméthyle. On porte le mélange réactionnel à reflux et maintient cette température pendant 1h30. Au bout de quelques minutes un précipité apparaît. On neutralise le milieu à l'aide d'une solution de soude 0,01 mol.L⁻¹ jusqu'à pH neutre (contrôlé avec un papier pH). On extrait 3 fois au chloroforme. On sèche sur hydroxyde de potassium. On filtre et on évapore à l'évaporateur rotatif. On obtient 374 mg du composé *N*-méthylé **5** sous forme d'un liquide marron-rouge (rendement : 70%)¹⁰, qui est caractérisé par son spectre RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) 3,48 (3H, s, NCH₃), 6,09 (1H, td, J=6,7Hz, J=1,3Hz, H₅), 6,51 ppm (1H, d, J=9,1Hz, H₃), 7,24 (1H, d, J=6,5Hz, H₆), 7,26 (1H, ddd, J=8,9Hz, J=6,6Hz, J=2,1Hz, H₄).

5.3. Synthèse du 2-fluoro-5-nitrobenzonitrile **3**

<i>Réactifs</i>	<i>Matériel</i>
2-fluorobenzonitrile ¹⁰ (nocif)	ballon de 10 mL
acide sulfurique concentré (corrosif)	crystalliseur pour bain glace/sel
acide nitrique fumant (toxique, corrosif)	banc Köfler
solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium	
gel de silice pour chromatographie sur colonne	
dichlorométhane (toxique)	

Dans un ballon de 10 mL, on place 1 mL de 2-fluorobenzonitrile (8,5 mmol) auquel on ajoute à froid 0,45 mL d'acide sulfurique concentré. Puis on ajoute goutte à goutte et toujours à froid 0,45 mL d'acide nitrique fumant. Le milieu est jaune et homogène. On laisse revenir à température ambiante. Au bout d'une heure environ, le milieu se trouble. On ajoute de l'eau glacée, un solide apparaît. On neutralise la solution avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. On filtre sur fritté et on recueille 810,5 mg de produit brut. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant :

dichlorométhane), on obtient 619,3 mg du composé **3** sous forme d'un solide blanc (rendement : 44%), que l'on caractérise par sa température de fusion $T_f = 71,9-72,6^\circ\text{C}$.

5.4. Synthèse du 2-(*N*-pipéridyl)-5-nitrobenzonitrile **6**

<i>Réactifs</i>	<i>Matériel</i>
2-fluoro-5-nitrobenzonitrile	ballon de 10 mL
pipéridine ¹⁰ fraîchement distillée sur potasse (inflammable, corrosif, très toxique)	ampoule à décanter colonne de chromatographie
éther	évaporateur rotatif
acide chlorhydrique 10%	banc Köfler
solution saturée de NaCl	
sulfate de magnésium	
éluant éther/pentane (1/4)	
gel de silice pour chromatographie sur colonne	

Dans un ballon de 10 mL, on introduit 172,2 mg (1,04 mol) de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrile, que l'on recouvre par 0,5 ml (5,0 mmol) de pipéridine fraîchement distillée sur potasse. On laisse agiter 20 minutes à température ambiante. Puis on ajoute 10 mL d'eau et 10 ml d'éther et on neutralise par quelques mL d'acide chlorhydrique à 10 %. On lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl puis on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore l'éther à l'évaporateur rotatif. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther/pentane, 1:4), on obtient 213,1 mg du composé **6** sous forme d'un solide jaune (rendement : 89%), que l'on caractérise par sa température de fusion $T_f = 61,0-61,9^\circ\text{C}$ (litt. 62°C) et son maximum d'absorption en spectrophotométrie UV $\lambda_{\text{max}} = 370\text{ nm}$ et $\epsilon_{\text{max}} = 15700\text{ L}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$.

6. CONCLUSION

Parmi les manipulations proposées, la première partie fournit une illustration expérimentale de la notion de tautomérie qui est différente de la tautomérie cétoénolique discutée le plus souvent. De plus, la synthèse des deux composés **4** et **5** se fait facilement et permet d'illustrer la question de la compétition entre la *O*-alkylation et la *N*-alkylation, dont on montre une solution expérimentale par le choix des conditions réactionnelles. La réaction choisie pour la seconde partie se prête à une étude cinétique complète dont la réalisation expérimentale est de mise en œuvre facile, avec un appareillage simple (un spectrophotomètre visible usuel suffit, le suivi cinétique s'effectuant à 370 nm, qui se situe dans le domaine de l'ultraviolet proche).

Enfin, ces manipulations illustrent un domaine de recherche actuel, celui de l'étude de l'activité enzymatique abordée par le biais de la synthèse de catalyseurs modèles. La 2-hydroxypyridine substituée par exemple en position 3 et 5 par des maillons rigides de type chaîne polyamide peut être considérée comme un analogue d'enzyme. La compréhension du comportement catalytique de telles espèces peut permettre d'améliorer celle du fonctionnement des systèmes catalytiques plus complexes impliqués dans la chimie du vivant.

¹ Swain, C.J. ; Brown, J.F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1952**, 74, 2538.

² Pietra, F. ; Vitali, D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 46, 70.

³ Rony, P.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6090.

⁴ Adamowicz, L. ; Andrzej, L. ; Fulara, J. ; Lapinski, L. ; Nowak, M.J. *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 1562.

⁵ Beak, P. *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 186.

⁶ Bensaude, O. ; Chevrier, M. ; Dubois, J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7055.

⁷ Fujimoto, A. ; Inuzuka, K. ; Shiba, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2802.

⁸ Krackov, M.H. ; Lee, C.M. ; Mautner, H.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 892.

⁹ Hopkins, G.C. ; Jonak, J.P. ; Minnemeyer, H.J. ; Tieckelmann, H. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 4040.

¹⁰ Les prix de vente (fournisseur : Aldrich) de quelques produits sont donnés ci-dessous à titre indicatif. 2-Hydroxypyridine : 324 frs les 25 g. Composé *O*-méthylé : 90 frs les 25 g. Composé *N*-méthylé : 400 frs les 25 g. 2-Fluorobenzonitrile : 173 frs les 5 g. Pipéridine 99% : 54 frs les 100 mL.