

El Mostafa Tjiou

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences,
Rabat, Maroc

Alain Fruchier*

UA-CNRS 458, Laboratoire de Chimie Organique, Ecole Nationale Supérieure de Chimie,
34075 Montpellier, France

Valdo Pellegrin et Georges Tarrago

UA-CNRS 468, Laboratoire de synthèse de d'études physicochimiques, U.S.T.L.,
34060 Montpellier, France

Reçu le 20 October 1988

Les pK_{a1} et pK_{a2} de 19 bihétérocycles de formule générale $A-(CH_2)_n-B$ (où A et B représentent un pyrazole, un imidazole ou une pyridine, et $n = 0$ ou 1) sont déterminés dans l'eau à 25° par potentiométrie et par spectrométrie uv.

J. Heterocyclic Chem., **26**, 893 (1989).

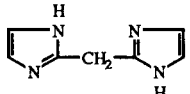
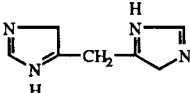
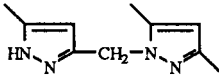
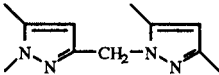
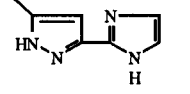
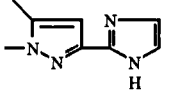
1. Introduction.

Il existe dans la littérature peu d'études sur la basicité des bihétérocycles. Seuls, à notre connaissance, la bipyridine [1], les biimidazolyméthanés [2,3] et les pyridyl-imidazoles [4,5] ont été étudiés.

Etant donnée l'importance que peut jouer ce paramètre sur les mécanismes de complexation avec les métaux, nous avons déterminé les pK_{a1} et les pK_{a2} , dans l'eau à 25°, de 19 produits (Tableau I) ayant des propriétés chélatantes, et discuté les sites de première et deuxième protonation.

Tableau I

pK_{a1} et pK_{a2} de 19 bihétérocycles (dans l'eau à 25°)

No.	Formule	pK_{a1}	pK_{a2}
1		7.61 ± 0.04	5.07 ± 0.08
2		7.63 ± 0.01	5.69 ± 0.02
3		3.50 ± 0.03	1.2 [a]
4		3.39 ± 0.03	0.6 [a]
5		6.16 ± 0.01	1.5 [a]
6		6.20 ± 0.01	2.0 [a]

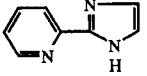
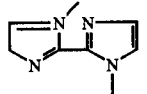
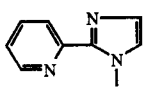
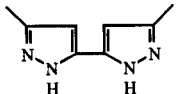
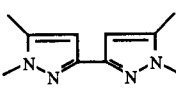
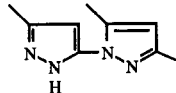
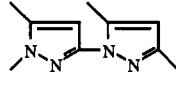
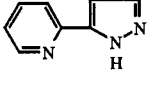
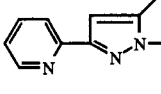
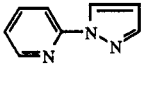
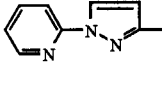
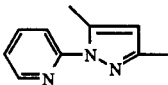
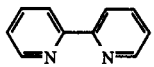
7		5.46 ± 0.01	0.6 [a]
8		4.91 ± 0.01	0.5 [a]
9		5.70 ± 0.02	0.4 [a]
10		2.80 ± 0.05	0.4 [a]
11		2.22 ± 0.05	-0.6 [a]
12		2.23 ± 0.02	-2.4 [a]
13		2.19 ± 0.02	-2.9 [a]
14		4.46 ± 0.01	-1.1 [a]
15		4.52 ± 0.01	-1.6 [a]
16		1.07 ± 0.05	-4.8 [a]
17		1.36 ± 0.05	-3.9 [a]

Tableau I (suite)

No.	Formule	pKa ₁	pKa ₂
1 8		1.89 ± 0.05	-2.4 [a]
1 9		4.30 ± 0.02	-0.5 [a]

[a] L'erreur sur ces valeurs est estimée à 0.1 unités de pKa.

2. Méthode.

Les composés du Tableau I étant des ligands à deux centres basiques, les constantes d'acidité des deux acides conjugués correspondent aux équilibres suivants:



Devant la difficulté à obtenir une évaluation précise des coefficients d'activité des espèces présentes, nous n'avons pas déterminé les constantes thermodynamiques mais les constantes mixtes, définies de la façon suivante:

$$\beta_1 = K_1 = a_{H^+} \frac{[L]}{[LH^+]} \quad (4)$$

$$K_2 = a_{H^+} \frac{[LH^+]}{[LH_2^{++}]} \quad (5)$$

$$\beta_2 = K_1 K_2 = a_{H^+}^2 \frac{[L]}{[LH_2^{++}]} \quad (6)$$

Dans ces équations, [X] est la concentration de l'espèce X en moles par litre et a_{H^+} l'activité du proton.

Parmi les composés étudiés, quatre ont une structure où les hétérocycles sont séparés par un méthylène (1-4). Dans ce cas on peut prévoir que la protonation d'un cycle affecte peu l'affinité pour le proton du deuxième. Le pKa de première protonation devrait être voisin de celui de l'hétérocycle parent monomère, et le deuxième pas très éloigné du premier.

Pour les autres composés (5-19) dans lesquels les deux hétérocycles sont directement liés, la protonation d'un noyau doit considérablement affecter celle du deuxième. Dans ce cas, nous avons admis (et vérifié *a posteriori*) que dans le domaine de pH où l'équilibre (1) est étudié, l'intervention de l'équilibre (2) est négligeable.

Quand un pKa au moins devait être déterminé dans un milieu de pH > 2, la potentiométrie a été utilisée, et les données traitées par les programmes Scogs [6], et Miniquad [7]. Dans les autres cas et notamment pour la mesure du pKa de deuxième protonation, nous avons choisi la

spectrométrie UV [8] qui permet d'atteindre les constantes d'équilibre au moyen des équations suivantes:

$$pKa_1 = (H_0)_i - \log \frac{D_{LH^+} - D_i}{D_i - D_L} \quad (7)$$

$$pKa_2 = (H_0)_i - \log \frac{D_{LH_2^{++}} - D_i}{D_i - D_{LH^+}} \quad (8)$$

dans lesquelles D_L , D_{LH^+} et $D_{LH_2^{++}}$ sont respectivement les densités optiques des espèces non protonées, monoprotées et diprotées, et D_i la densité optique d'une solution de ligand dont l'acidité est supposée être correctement représentée par la valeur $(H_0)_i$ de la fonction H_0 de Hammett [8]. La concentration du ligand doit être maintenue constante quant l'acidité varie.

L'équation (7) nous a permis d'atteindre les pKa₁ des composés 10, 11, 16, 17 et 18, en traçant la courbe.

$$\log \frac{D_{LH^+} - D_i}{D_i - D_L} = f(H_0)_i$$

Par contre, (8) demanderait une mesure précise de $D_{LH_2^{++}}$ difficilement réalisable. Le pKa₂ a donc été déterminé approximativement comme étant la valeur de H_0 au point d'inflexion de la courbe $D = f(H_0)$.

3. Résultats et discussion.

Les valeurs de pKa mesurées sont rassemblées dans le tableau I. Nous avons groupé les produits étudiés en quatre catégories:

3.1. Composés dissymétriques avec liaison C-C entre les deux hétérocycles, 5, 6, 7, 9, 14 et 15.

Compte tenu des valeurs de pKa de l'imidazole (7.00 [9]), de la pyridine (5.20 [10]) et du méthyl-3(5) pyrazole (3.32 [9]), il est raisonnable de penser que la première protonation des bihétérocycles 5, 6, 7 et 9 a lieu sur l'imidazole tandis que celle de 14 et 15 a lieu sur la pyridine. On peut alors comparer (Tableau II) l'effet de l'introduction d'un hétérocycle aromatique sur un autre à celle d'un noyau benzénique [9]. On notera, par exemple, que le groupe diméthyl-1,3 pyrazolyl-5 a un effet de -0.80 lorsqu'il est introduit en position 2 de l'imidazole et de -0.68 en position 2 de la pyridine, tandis que le groupe pyridyl-2 en position 2 de l'imidazole a un effet de -1.5 beaucoup plus important, dû au caractère accepteur plus marqué de la pyridine par rapport au pyrazole [11].

D'autre part, les deux valeurs différentes de ΔpKa pour 7 et 9 dans lesquels la seule modification correspond à l'introduction du méthyle sur l'azote imidazolique, semblent en contradiction avec ce qui est observé entre l'imidazole et le méthyl-1 imidazole (la différence entre les pKa est égale à 0.05 unités). Cependant l'introduction du méthyle conduit à une inhibition stérique de la résonance [9] entraînant, dans le cas du composé 9, une diminution

Tableau II

Comparaison des pKa des bihétérocycles avec le pKa du composé parent monomère

Monohétérocycle	pKa	Bihétérocycle	pKa ₁	pKa ₂	ΔpKa
Imidazole	7.00 [a]	5	6.16	-	-0.84
Méthyl-3 pyrazole	3.32 [a]	5	-	-1.5	-4.8
Imidazole	7.00 [a]	6	6.20	-	-0.80
Diméthyl-1,5 pyrazole	2.82 [a]	6	-	-2.0	-4.8
Imidazole	7.00 [a]	7	5.46	-	-1.54
Pyridine	5.20 [b]	7	-	-0.6	-5.8
Méthyl-1 imidazole	6.95 [a]	8	4.91	-	-2.04
Méthyl-1 imidazole	6.95 [a]	9	5.70	-	-1.25
Pyridine	5.20 [b]	9	-	-0.4	-5.6
Méthyl-3 pyrazole	3.32 [a]	10	2.80	-	-0.52
Diméthyl-1,5 pyrazole	2.82 [a]	11	2.22	-	-0.60
Diméthyl-3,5 pyrazole	4.12 [a]	12	2.23	-	-1.89
Méthyl-3 pyrazole	3.32 [a]	12	-	-2.4	-5.7
Diméthyl-3,5 pyrazole	4.12 [a]	13	2.20	-	-1.93
Diméthyl-1,5 pyrazole	2.82 [a]	13	-	-2.9	-5.7
Pyridine	5.20 [b]	14	4.46	-	-0.74
Méthyl-3 pyrazole	3.32 [a]	14	-	-1.1	-4.4
Pyridine	5.20 [b]	15	4.52	-	-0.68
Diméthyl-1,5 pyrazole	2.82 [a]	15	-	-1.6	-4.4
Pyrazole	2.50 [a]	16	-	-4.8	-7.3
Méthyl-3 pyrazole	3.32 [a]	17	-	-3.9	-7.2
Diméthyl-3,5 pyrazole	4.12 [a]	18	-	-2.4	-6.5
Pyridine	5.20 [b]	19	4.30	-	-0.90

[a] Référence [9]. [b] Référence [10].

de la conjugaison entre les deux cycles qui se traduit par l'augmentation du caractère basique du cycle imidazolique. Ces interprétations sont confirmées par l'examen des pKa₂ (Tableau II).

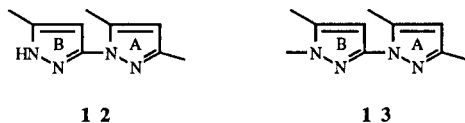
La *N*-méthylation, lors du passage de **5** à **6** et de **14** à **15**, entraîne une diminution du pKa₂ de 0.5 unités, effet comparable à celui observé par Gonzalez [9] dans la série pyrazolique (ΔpKa = -0.4) et interprété par une diminu-

tion de la solvation, tandis que l'effet de la *N*-méthylation sur l'imidazole dans **9** est comparable à celui observé pour le pKa₁. D'autre part, on notera l'effet très important d'un cycle protoné sur le pKa de l'autre cycle, effet supérieur dans le cas de la pyridine protonée.

3.2. Composés dissymétriques avec liaison C-N entre les deux hétérocycles, **12**, **13**, **16**, **17** et **18**.

3.2.1. Cas des composés **12** et **13**.

L'examen de ces composés, pour lesquels les valeurs des pK_{a1} et pK_{a2} mesurées ainsi que celles des pyrazoles décrits dans la littérature [9] sont indiquées dans le tableau II, montre que l'introduction d'un méthyle sur l'azote ne modifie pas le pK_{a1} , ce qui semble indiquer une première protonation sur le cycle A.



Cela est confirmé par l'examen de l'influence du cycle B sur la protonation de A. En effet quand on compare le diméthyl-3,5 pyrazole (Tableau II) au phényl-1 diméthyl-3,5 pyrazole dont le pK_a est égal à 2.2 [9], on note une diminution du pK_a de deux unités. Cet effet, analogue à celui observé en comparant le diméthyl-3,5 pyrazole à **12** et **13**, montre l'analogie de comportement entre un phényle et un groupe C-pyrazole.

Enfin, l'effet sur le pK_a provoqué par l'introduction d'un méthyle sur l'azote du cycle B est égal à 0.55 unités, effet du même ordre que celui observé dans le paragraphe 3.1 et qui est en faveur d'une première protonation sur le cycle A.

3.2.2. Cas des composés **16**, **17** et **18**.

L'introduction d'un groupe N-pyrazole en position 2 de la pyridine conduit à une telle diminution du pK_a qu'il n'est plus possible de déterminer sans ambiguïté le site de protonation, contrairement au cas des composés **14** et **15**.

Cependant à partir des résultats précédents et de travaux antérieurs [9,10,11] nous savons que:

- Le substituant N-pyrazole est arénologique d'un chlore [11].
- Un hétérocycle protoné diminue très fortement le pK_a de l'autre cycle.
- L'effet d'une pyridine est supérieur à celui d'un pyrazole ou d'un phényle.
- Les effets sont plus accentués si la liaison entre les deux hétérocycles est de type C-N.
- L'interaction entre deux groupements en ortho-ortho' des deux hétérocycles entraîne un empêchement à la planéité qui se traduit par une diminution des effets.
- L'effet d'un méthyle introduit sur l'azote d'un pyrazole est compris entre -0.4 et -0.5, tandis que celui d'un C-méthyle en position 3 est de +0.8.

De ce fait l'hypothèse d'une première protonation sur le cycle pyridinique dans les trois cas nous a semblé permettre une meilleure interprétation des effets observés.

En effet, le pyrazole pouvant être considéré comme un arénologique du chlore [11], le pK_{a1} de **16** (Tableau I) est du

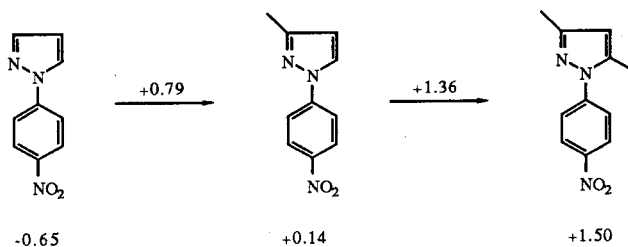
même ordre que celui de la chloro-2 pyridine (0.72 [11]).

Quant aux pK_{a2} (Tableau II), la diminution du pK_a du cycle pyrazolique provoquée par l'influence de la pyridine protonée est $\Delta pK_a = -7.3$ pour **16** et **17** et $\Delta pK_a = -6.5$ pour **18**, ce qui est en accord avec les résultats précédents: l'effet d'une pyridine protonée est plus important que celui d'un pyrazole protoné ($\Delta pK_a = -5.7$) à travers une liaison C-N.

Par ailleurs l'introduction du méthyle en 3 (**16** à **17**) augmente le pK_{a1} (protonation de la pyridine) de 0.3 unités, et en 5 (**17** à **18**) de 0.5 unités.

De même, le passage de **16** à **17** augmente le pK_{a2} (protonation du pyrazole) de 0.9, tandis que de **17** à **18** le méthyle en 5 provoque une augmentation du pK_{a2} de 1.5 unités.

On notera que ces effets sont comparables à ceux observés dans les composés ci-dessous [9]:



En effet pour les pK_{a2} , à l'influence électronique du méthyle en 5 que nous pourrions estimer à +0.9, il faut ajouter une certaine contribution provenant de l'inhibition stérique de la résonance due à ce même méthyle.

3.3. Composés symétriques avec liaison C-C entre les deux hétérocycles, **8**, **10**, **11** et **19**.

Dans cette série de composés le problème du premier site de protonation ne se pose évidemment pas étant donné le caractère symétrique de ces molécules.

Les valeurs des pK_{a1} et pK_{a2} s'expliquent en utilisant les mêmes arguments que ceux fournis dans le paragraphe 3.1. En effet on retrouve l'influence d'un cycle aromatique comparée à celle d'un phényle (Tableau II). D'autre part la différence importante ($\Delta pK_a = 2.04$) entre le pK_a du méthyl-1 phényl-2 imidazole et le pK_a de **8** est sans doute due à l'inhibition stérique de la résonance.

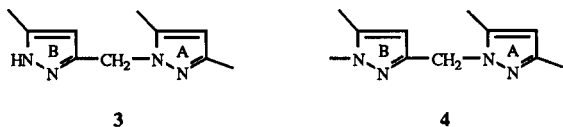
3.4. Biazolyméthanés.

Comme dans le cas des composés symétriques cités précédemment, les biimidazolyméthanés ne posent aucun problème en ce qui concerne le site de protonation.

Leurs pK_{a1} (Tableau I) sont du même ordre que ceux des dérivés méthylés correspondants. L'effet de la première protonation sur le pK_{a2} est moins important que celui observé dans les biazoles car cet effet se propage moins bien à travers un méthylène.

Quant aux bipyrazolyméthanés **3** et **4**, l'identification

du site de protonation se fait de la même manière que dans les composés **12** et **13** (paragraphe 3.2.1). En effet la faible différence entre les pK_{a1} de **3** et **4** et celle de 0.6 unités entre les pK_{a2} ne peut s'expliquer que par une première protonation sur le cycle A:



D'autre part la valeur élevée du pK_{a1} par rapport à **12** et **13** est due, comme pour **1** et **2**, à la présence du groupe méthylène entre les deux cycles.

En conclusion, nous remarquerons que si tous les composés étudiés ici ont des propriétés complexantes vis à vis des métaux de transition [12], l'effet de "pince" peut également conduire à une certaine stabilisation des espèces monoprotonées. Cette stabilisation, due à la possibilité d'une liaison hydrogène entre l'hydrogène de l'azote protoné du cycle A avec l'azote libre convenablement situé du cycle B [13], peut exister dans les 19 composés étudiés. Sa contribution aux variations de pK_a dans cette série a donc été négligée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian T-60. Les points de fusions non corrigés ont été pris en capillaires avec un appareil Tottoli.

Les mesures de pH ont été réalisées à l'aide d'un pH mètre Tacussel Ionoprocasseur en utilisant une électrode combinée verre/calomel de type TBC 170/HS.

Les spectres UV ont été enregistrés sur un spectromètre Cary 118.

Les produits **1** [2], **2** [14], **3** [15], **7** [16], **10** [17], **12** [15,18], **14** [19], **16** [20] et **18** [21] (Tableau I) ont été préparés selon les méthodes décrites dans la littérature.

La bipyridine, **19**, est un produit commercial.

Les composés **4**, **8**, **9**, **11**, **13** et **15** ont été obtenus, par méthylation en catalyse par transfert de phase des produits correspondants, selon le procédé suivant:

A 5 ml d'une solution de soude à 50% en poids sont ajoutées 0.01 moles de produit à métyler, 4.10^{-4} moles de bromure de tétrabutylammonium ainsi qu'une solution de 0.012 moles de bromure de méthyle dans 200 ml de benzène. On agite le mélange vigoureusement pendant quatre heures à reflux dans un ballon muni d'un réfrigérant refroidi à -15° ; en fin de réaction la phase organique est lavée à l'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous vide. On obtient ainsi le produit méthylyé qu'on recristallise dans le solvant approprié.

Les produits **5**, **6** et **17** sont nouveaux et ont été synthétisés de la manière suivante.

mélange de 9.2 ml de glyoxal 40% et 40 ml d'éthanol 95. On ajoute ensuite, sans que la température dépasse $+5^{\circ}$, 22 ml d'ammoniaque 20%. Quand l'addition est terminée on laisse agiter à température ambiante pendant 24 heures. On filtre, évapore aux 2/3 et laisse reposer à froid une nuit. Le précipité formé est filtré et lavé à l'éther. Le filtrat est évaporé à sec et l'huile restante est chromatographiée sur silice avec comme éluant le mélange chloroforme/éthanol (80/20). Le produit isolé est de même nature que le précipité ci-dessus et est celui attendu, **5** (Rdt: 20%, $pF > 270^{\circ}$); rmn du 1H (DMSO- d_6 , ppm/TMS): 2,33 s, CH_3 -3'(5'); 6,60 s, H-4'; 7,18 s, H-4(5) + H-5(4).

(Diméthyl-1',5' pyrazolyl-3')-2 imidazole, **6**.

Quatorze g de diéthoxy-1,1 pentanedione-2,4 [23] dans 100 ml d'eau sont additionnés lentement d'une solution de 3.5 g de méthylhydrazine dans 25 ml d'eau à $+15^{\circ}$. On laisse agiter une heure puis extrait à l'éther, sèche sur carbonate de potassium et évapore l'éther. On obtient ainsi, sous forme d'huile, avec un rendement de 95%, le diméthyl-1,5 diéthoxyméthyl-3 pyrazole, **20**, identifié sur la base de la constante de couplage entre H-4 et CH_3 -5 [24]; rmn du 1H (deuteriochloroforme, ppm/TMS): 1,12 t, OCH_2CH_3 ; 2,25 d ($J = 0,6$ Hz), CH_3 -5; 3,67 m, OCH_2CH_3 ; 3,77 s, CH_3 -1; 5,53 s, $CH(OCH_2CH_3)_2$; 6,13 s élargi, H-4.

Le composé **20** (8.7 g) est dissous dans une solution de 63 ml d'eau et 1.73 ml d'acide chlorhydrique concentré. On laisse sous agitation une nuit puis extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. On obtient le diméthyl-1,5 formyl-3 pyrazole, **21** (Rdt: 80%, $pF: 53-54^{\circ}$); rmn du 1H (DMSO- d_6 , ppm/TMS): 2,37 d ($J = 0,6$ Hz), CH_3 -5; 3,93 s, CH_3 -1; 6,60 s élargi, H-4; 9,87 s, CHO.

Le composé **21** est traité dans les mêmes conditions que celles qui ont permis d'aboutir au produit **5**. On obtient une huile qui on réorganise à froid. Le solide ainsi isolé est purifié par passage sur alumine avec comme éluant le mélange chloroforme/éthanol (90/10). On récupère un produit blanc, **6**, que l'on recristallise dans le benzène (Rdt: 25%, $pF: 206-208^{\circ}$); rmn du 1H (DMSO- d_6 , ppm/TMS): 2,30 d ($J = 0,5$ Hz), CH_3 -5'; 3,80 s, CH_3 -1'; 6,48 s élargi, H-4'; 7,07 s, H-4(5) + H-5(4).

Méthyl-3 (pyridyl-2')-1 pyrazole, **17**.

Trois g d'hydrazino-2 pyridine, 3.96 g de diéthoxy-4,4 butanone-2 et 5 ml d'acide chlorhydrique concentré sont portés à reflux pendant 4 heures dans 120 ml d'éthanol. A la fin de la réaction on évapore l'éthanol, dissout l'huile dans un peu d'eau et neutralise par le carbonate de sodium; on extrait trois fois avec 50 ml d'éther, sèche sur sulfate de sodium et élimine l'éther sous vide. On obtient ainsi un produit huileux, **17**, que l'on purifie par passage sur alumine (Rdt: 80%); rmn du 1H (deuteriochloroforme, ppm/TMS): 2,33 s, CH_3 -3; 6,10 d ($J = 2,4$ Hz), H-4; 6,88 m, H-5'; 7,50 m, H-4'; 7,73 m, H-3'; 8,12 m, H-6'; 8,25 d ($J = 2,4$ Hz), H-5).

L'attribution des structures de tous les produits a été faite sur la base des spectres de rmn du proton.

La détermination des pK_a a été réalisée selon les procédés décrits dans la référence [8].

REFERENCES

- [1] J. H. Baxendale et P. Georges, *Trans. Faraday Soc.*, **46**, 55 (1950).
- [2] N. C. C. Drey et J. S. Fruton, *Biochem.*, **4**, 1258 (1965).
- [3] J. T. Chaucer, D. Davalian, P. Huang et R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3918 (1978).

(Méthyl-3'(5') pyrazolyl-5'(3'))-2 imidazole, **5**.

On place 7 g de formyl-5 méthyl-3 pyrazole [22] et 50 ml d'éthanol 95 dans un ballon à trois tubulures. On refroidit à 0° et ajoute tout en maintenant la température inférieure à 0° un

- [4] W. J. Eilbeck, F. Holmes, G. G. Philips et A. E. Underhill, *J. Chem. Soc. (A)*, 1161 (1967).
- [5] W. J. Eilbeck et F. Holmes, *J. Chem. Soc. (A)*, 1777 (1967).
- [6] I. J. Sayce, *Talanta*, **15**, 1397 (1968).
- [7] A. Sabatini, A. Vacca et P. Gans, *Talanta*, **21**, 53 (1974).
- [8] A. Albert et E. P. Serjeant, "Ionization Constants of Acids and Bases", John Wiley & Sons, New-York 1962; A. Albert et E. P. Serjeant, "The Determination of Ionization Constants", Chapman & Hall Ltd., London 1971; F. R. Hartley, C. Burgess et R. M. Allcock, "Solution Equilibria", Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1980.
- [9] J. Elguero, E. Gonzalez et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France*, 5009 (1968).
- [10] A. Gero et J. J. Markham, *J. Org. Chem.*, **16**, 1835 (1951).
- [11] P. Sullivan, D. J. Salmon, T. J. Meyer et J. Peeden, *Inorg. Chem.*, **18**, 3369 (1979).
- [12] M. Tjiou, Thèse de Doctorat d'Etat, Montpellier, 1983.
- [13] R. Gallo, C. Roussel et U. Berg, "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol **43**, A. R. Katritzky, ed, Academic Press, San Diego, 1988, p 174.
- [14] M. Joseph, T. Leigh et M. L. Swain, *Synthesis*, 459 (1977).
- [15] A. Ramdani, Thèse de Doctorat d'Etat, Montpellier, 1979.
- [16] K. A. Reeder, R. V. Dose et L. J. Wilson, *Inorg. Chem.*, **17**, 1071 (1978).
- [17] C. F. H. Allen et B. D. Wilson, U. S. Patent 3,106,467 (1963).
- [18] E. Alcalde, J. M. G. Marquina et J. de Mendoza, *An. Quim.*, **70**, 959 (1974).
- [19] L. S. Davis et J. Curnos, *J. Chem. Soc. (C)*, 759 (1971).
- [20] M. Ainkhan et J. B. Polya, *J. Chem. Soc. (C)*, 85 (1970).
- [21] I. I. Grandberg et N. F. Krokhine, *Khim. Farma, Zh.*, **2**, 24 (1968).
- [22] H. Brederick, R. Sell et F. Effenberger, *Chem. Ber.*, **97**, 3407 (1964).
- [23] W. Bracker, E. J. Pribyl et J. T. Scemaan, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 3072 (1947).
- [24] J. Elguero et R. Jacquier, *J. Chim. Phys.*, 1242 (1966).

English Summary.

The pK_{a1} and pK_{a2} of 19 biheterocycles A-(CH₂)_n-B (in which A and B represent pyrazole, imidazole, or pyridine rings, and n = 0 or 1) were determined in water at 25° using potentiometry and UV spectroscopy methods.