

Synthèse et caractérisation de bis acridines pontées en positions 2, 3 ou 4

Gérard Boyer et Jean-Pierre Galy*

Laboratoire de Chimie Organique Physique, Université des Sciences et Techniques, Avenue Escadrille Normandie Niemen, 13397 Marseille Cedex 13, France

Jacques Barbe

Groupe d'Etudes et de Recherches en Chimie Thérapeutique Organique et Physique, Faculté de Pharmacie,
27 Bvd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France

Reçu le 9 mai 1990

Une méthode d'obtention de bis acridines pontées en position 2,2', 3,3' ou 4,4' est décrite. On procède par acylation dans l'acétone des amino 2,3 ou 4 acridines. Dix bis acridines ont été caractérisées par leurs constantes physiques et par leurs paramètres de rmn du ¹H et du ¹³C. Certaines molécules témoins ont été étudiées comme agents intercalants mais aucune n'a montré d'activité.

J. Heterocyclic Chem., **28**, 913 (1991).

La présence dans une même molécule de deux noyaux hétérocycliques devant logiquement augmenter de manière sensible leur pouvoir intercalant, [1] [2], les bis acridines ont fait l'objet de nombreux travaux. Cependant, la plupart de ces composés ont été pontés en position 9,9' [3-12]. On connaît aussi d'autres molécules bi-pontées [13-15] voire tri-pontées [16-21]. Dans ce travail, nous avons voulu synthétiser des dérivés pontés en positions latérales pour laisser libres les positions 9 et 10 qui sont les plus réactives.

Quoique la littérature ne signale aucun résultat d'alkylation ou d'acylation concernant les amino-1, -2, -3 ou -4 acridines, nous avons choisi comme chemin réactionnel le passage par une nitro-acridinone, la réduction du groupement nitro puis l'obtention de l'acridine correspondante. Pour cela nous avons donc préparé les amino-2, -3 et -4 acridines qui, par acylation, nous ont permis d'obtenir des (diamino- α , ω acyl)-bis acridines (schéma 1).

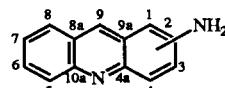
L'amino-2 acridinone-9 (**2**) est obtenue par cyclisation [22-23] de l'acide *N* (amino-4' phényl) anthranilique (**1**) alors que les amino-3 ou amino-4 acridinones-9, **7** ou **12** proviennent de la réduction des acridinones nitrées correspondantes **6** ou **11**, elles mêmes obtenues par cyclisation des acides anthraniliques **5** ou **10** [24-25]. Pour la réduction, on a préféré l'amalgame de sodium [26-27] à l'amalgame d'aluminium.

Les acides *N*-phényl anthraniliques **1**, **5**, et **10** ont été préparés par condensation du sel de l'acide ortho chloro benzoïque avec la phénol amine correspondante dans le cas des composé **1** et **5** [24-25-28] ou par condensation de l'acide anthranilique et de l'ortho chloro nitro benzène dans le cas du produit **10** [28-29].

Pour des raisons de solubilité, la réaction d'acylation a été conduite dans l'acétone anhydre.

Outre leurs constantes physiques, tous les composés obtenus ont été caractérisés par rmn du ¹H et du ¹³C (tableaux 1 à 5).

Tableau 1
Préparation des amino acridines



Composé	3	8	13
Position	NH ₂ -2	NH ₂ -3	NH ₂ -4
Rendement (%) F	31 218°C	53 215°C	56 102°C
Solvant de Recristallisation	éthanol	éthanol	éthanol
Analyse [a]			
C	80,41 80,77	80,41 80,63	80,41 80,50
H	5,15 5,38	5,15 5,42	5,15 5,22
N	14,43 14,39	14,43 14,17	14,43 14,27

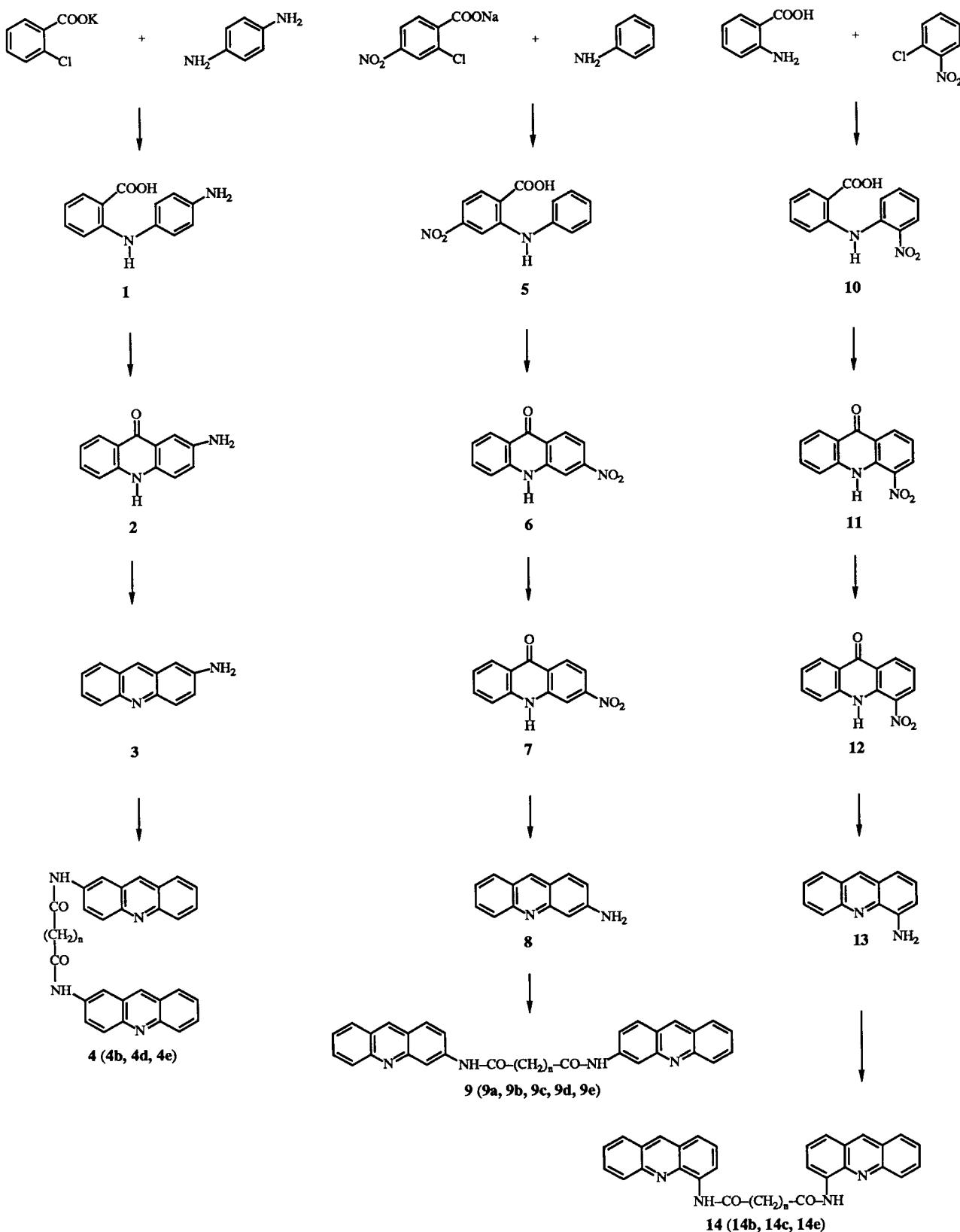
RMN¹H Déplacements chimiques et multiplicité (δ en ppm)
[a] En première ligne, on trouve les valeurs calculées et en deuxième ligne les valeurs mesurées.

Solvant ATFA-d ATFA-d ATFA-d

D'autre part, nous avons voulu comparer la réactivité des trois positions latérales, étant entendu que la position 9 est beaucoup plus réactive et que la position 1 pose un problème à cause probablement de l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire chez l'amino-1 acridinone-9.

Si on considère les temps de réaction nécessaires et les rendement obtenus dans les conditions expérimentales utilisées, la position 2 est la plus réactive, suivie des positions 3 et 4, qui sont sensiblement équivalentes. Ces

SCHEMA 1



Valeurs de n: **a** = 3; **b** = 4; **c** = 5; **d** = 6; **e** = 8

résultats peuvent s'expliquer par le phénomène de tautomérie amine/imine qui facilite la substitution nucléophile et qui n'existe que pour les positions 2 et 4. Cependant, la réactivité est abaissée en position 4 à cause de la proximité de l'azote intracyclique.

Par ailleurs, il faut noter l'influence de la longueur de la chaîne carbonée du réactif acylé utilisé; au delà de quatre

Tableau 2
RMN du ^{13}C des amino acridines (δ en ppm)

Composé	3	8	13
Solvant	ATFA-d	ATFA-d	ATFA-d
C-1	127,13	134,62	129,89
C-2	143,09	124,18	133,93
C-3	134,48	155,56	131,57
C-4	124,45	100,76	135,67
C-5	121,26	119,84	121,53
C-6	142,79	139,41	142,89
C-7	131,95 [a]	129,09	131,98
C-8	132,11 [a]	131,92	132,16
C-9	152,81	148,89	153,39
C-4a	131,21	145,03	138,99
C-8a	127,46	127,63	129,32 [a]
C-9a	129,61	126,08	129,32 [a]
C-10a	140,90	141,44	143,19

[a] Attributions pouvant être inversées.

groupements méthyléniques, le rendement diminue en même temps que la chaîne s'allonge.

Nous voulions aussi obtenir les mêmes composés biaacridiniques mais pontés par des chaînes ne comportant pas de groupement carboxy. Pour cela, nous avons essayé une série d'alkylations en utilisant différents dihalogénures d'alkyle.

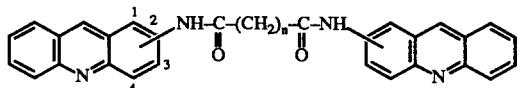
Il faut noter que les principaux dérivés amino alkyl acridiniques ont été obtenus en position 9 à partir soit de l'amino-9 acridine [30] soit de la chloro-9 acridine [33-34].

Dans ce but plusieurs méthodes ont été employées telles l'action de différents dihalogénures d'alkyle:

- dans la décaline après métallation par la potasse [36],
- dans la diméthylformamide après réaction avec l'hydrure de sodium,
- dans la pyridine après formation intermédiaire du sel de thallium [37].

Dans tous les cas, nous, n'avons récupéré que le produit de départ, ce qui montre bien que la position 9 est la seule à pouvoir être utilisée pour les réactions d'alkylation en série acridinique. D'ailleurs, dans notre laboratoire, des essais effectués à partir de la diamino-3,9 acridine n'ont effectivement permis d'obtenir que les seuls composés substitués en position 9 [35].

Tableau 3
Préparation des diamino- α,ω acyl-bisacridines

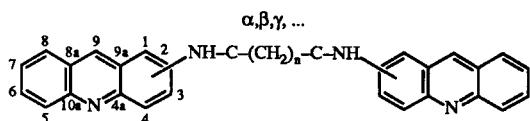


Composé	Position	n	Rendement (%)	F °C	Solvant de Recristallisation	Analyse [a]			RMN ¹ H dans l'AFTA-d(déplacements chimiques en ppm et multiplicité)
						C	H	N	
4b	2	4	72	300	éthanol	77,10 77,27	5,22 5,70	11,24 11,07	9,1 (d, 2H), 8,6-7,8 (m, 14H), 3,1-2,6 (smr, 4H) 2,3-1,8 (smr, 4H)
4d	2	6	85	271	éthanol	77,56 77,72	5,70 5,58	10,64 10,67	9,1 (s, 2H), 8,7-7,8 (m, 14H), 2,9-2,6 (smr, 4H) 2,2-1,5 (smr, 8H)
4e	2	8	60	258	éthanol	77,90 78,02	6,13 6,31	10,10 10,01	9,2 (s, 2H), 8,6-7,7 (m, 14H), 2,9-2,5 (smr, 4H) 2,2-1,3 (smr, 12H)
9a	3	3	69	173	éthanol	76,85 76,64	4,95 4,97	11,57 11,71	9,1 (s, 2H), 8,6-7,7 (m, 12H), 3,2-2,6 (smr, 4H)
9b	3	4	62	180	éthanol	77,10 77,24	5,22 5,07	11,24 11,41	9,2 (s, 2H), 8,6-7,8 (m, 14H), 3,1-2,7 (smr, 4H) 2,3-1,9 (smr, 4H)
9d	3	6	54	195	éthanol	77,56 77,42	5,70 5,87	10,64 10,81	9,1 (s, 2H), 8,7-7,8 (m, 14H), 3,1-2,6 (smr, 4H) 2,4-1,4 (smr, 8H)
9e	3	8	48	252	éthanol	77,90 77,93	6,13 6,02	10,10 10,35	9,1 (s, 2H), 8,1-7,4 (m, 14H), 3,0-2,5 (smr, 4H) 2,2-1,3 (smr, 14H)
14b	4	4	64	206	éthanol	77,10 77,24	5,22 5,07	11,24 11,41	8,2-7,4 (m, 16H), 2,8-2,4 (smr, 14H) 1,9-1,6 (smr, 4H)
14c	4	5	59	185	éthanol	77,34 77,28	5,46 5,52	10,99 10,77	8,0-7,1 (m, 16H), 2,6-2,1 (smr, 14H) 1,6-1,2 (smr, 6H)
14e	4	8	55	191	éthanol	77,90 77,74	6,13 5,38	10,10 11,39	8,5-7,6 (m, 16H), 3,0-2,6 (smr, 4H) 2,1-1,8 (smr, 8H), 1,7-1,4 (s, 4H)

[a] En première ligne, on trouve les valeurs calculées et en deuxième ligne les valeurs mesurées.

Tableau 4

RMN du ^{13}C des diamino-(α,ω acyl)bis acridines. Carbones de la chaîne de pontage (déplacements chimiques en ppm)



Composé	Solvant	CO	$(\text{CH}_2)_\alpha$	$(\text{CH}_2)_\beta$	$(\text{CH}_2)_\gamma$	$(\text{CH}_2)_\delta$
4b	ATFA-d	178,99	38,46	26,86		
4d	ATFA-d	179,98	38,93	27,36	30,33	
4e	ATFA-d	180,40	39,13	27,66	30,78 [a]	30,74 [a]
9a	ATFA-d	178,76	38,21	22,10		
9b	ATFA-d	179,40	38,83	26,63		
9d	ATFA-d	180,35	39,38	27,20	30,37	
9e	ATFA-d	180,77	39,54	27,48	30,86 [a]	30,54 [a]
14b	ATFA-d	180,94	37,92	26,61		
14c	ATFA-d	181,37	38,22	26,93	30,37	
14e	ATFA-d	180,41	38,75	27,15	30,80 [a]	30,67 [a]

[a] attributions pouvant être inversées.

Enfin, les propriétés intercalantes de certains des composés décrits ont été étudiées sur l'ADN de thymus de veau. Aucun n'a montré d'activité significative. On peut expliquer ces résultats tant par la faible basicité de l'azote pyrimidique qui limite considérablement l'ionisation, même aux pH les plus bas, que par l'absence de chaîne latérale protonable capable d'interagir avec la chaîne phosphate de l'ADN.

PARTIE EXPERIMENTALE

La mise en évidence des propriétés intercalantes a été faite par la recherche du point isobestique et par la variation de la température de fusion de l'ADN.

Point isobestique.

En cas d'intercalation, le maximum d'absorption observé dans le spectre d'une espèce est déplacé vers les grandes longueurs d'onde, tandis que le coefficient d'extinction molaire de ce maximum est diminué jusqu'à atteindre une valeur minimale lorsque le composé est totalement lié.

En superposant le spectre de l'espèce pure et ceux enregistrés pour des mélanges avec des quantités croissantes d'ADN, on peut noter, en cas d'intercalation, un point commun dénommé point isobestique [38].

En pratique, on a opéré sur quatre solutions de concentration égale à $4 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ en acridinique, dans lesquelles on a ajouté des quantités croissantes d'ADN. Le rapport ADN/acridine était alors respectivement de 0; 2,5; 5; et 15. Les spectres UV visibles ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Cecil CE 202 contre un témoin qui était une solution tampon de $\text{pH} = 5$ (acide citrique 0,00865 M-orthophosphate disodique dihydraté 0,018 M).

Mesure de ΔT .

L'insertion d'une molécule dans la double hélice de l'ADN stabilise l'édifice, si bien que la séparation des brins requiert alors plus d'énergie qu'il n'en faut en l'absence de la substance. On a préparé deux solutions de concentration en ADN égale à $15 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ dans le tampon de $\text{pH} = 5$ déjà mentionné. Dans l'une, on a ajouté le composé à étudier, à la concentration de $1,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$. On a mesuré l'absorption UV à 260 nm sur un spectrophotomètre Pye-Unicam SP 1750 en augmentant la température selon un gradient de $0,5^\circ\text{C}/\text{min}$, dans un intervalle de 55°C à 95°C .

Amino-2 acridinone-9 (2) et amino-4 acridinone-9 (11).

On dissout 10 g (0,04 mole) d'acide anthranilique dans 70 ml d'acide sulfurique concentré. Sous agitation, on porte à 100°C pendant une heure. La solution est ensuite versée doucement sur la glace pilée et traitée par de l'ammoniaque concentré, il se forme un précipité qui est récupéré par filtration, lavé, et séché. On extrait à l'éthanol dans le cas de (2) [28]. On recristallise dans

Tableau 5
RMN du ^{13}C des diamino-(α,ω acyl)bis acridines. Carbones des cycles (déplacements chimiques en ppm.)

Composé	4b	4d	4e	9a	9b	9c	9e	14b	14c	14e
Solvant	ATFA-d	ATFA-d	ATFA-d	ATFA-d	ATFA-d	ATFA-d	ATFA-d	ATFA-d	ATFA-d	ATFA-d
C-1	120,95 [a]	120,93 [a]	120,95	133,38	133,39	133,42	133,45	131,32	131,35	131,68
C-2	138,69	138,76	138,85	125,10	125,05	125,06	125,08	131,92	131,95	132,01
C-3	135,74	135,82	135,91	148,16	148,16	148,23	148,20	137,69	137,50	137,81
C-4	122,14	122,16	122,18	108,68	108,51	108,48	108,42	128,38 [a]	128,50 [a]	128,62 [a]
C-5	120,91 [a]	121,02 [a]	120,97	120,48	120,52	120,54	120,52	121,51	121,40	121,37
C-6	140,91	140,92	140,95	140,64	140,56	140,82	140,67	141,76	141,86	141,82
C-7	131,06	131,06	131,09	130,35	130,28	130,34	130,38	130,24	130,25	130,24
C-8	131,73	131,74	131,79	132,05	131,96	131,99	132,03	131,92	131,95	131,94
C-9	151,29	151,32	151,39	150,58	150,49	150,56	150,63	152,54	152,57	152,62
C-4a	139,59	139,62	139,67	143,61	143,58	143,88	143,76	137,20	137,19	137,69
C-8a	129,10 [a]	129,12 [a]	129,18 [a]	127,82	127,74	127,78	127,80	129,36	128,39 [a]	129,35
C-9a	128,94 [a]	128,96 [a]	129,04 [a]	126,15	126,09	126,12	126,12	128,97 [a]	128,95 [a]	128,94 [a]
C-10a	141,61	141,63	141,69	142,01	141,95	142,00	142,02	142,27	142,21	142,25

[a] Attributions pouvant être inversées.

le toluène dans le cas de **11** [28,29,26].

Amino-3 acridinone-9 (**6**) [25].

On dissout 5 g d'acide *N*-phényl anthranilique (0,019 mole) dans 30 ml d'oxychlorure de phosphore. On chauffe une demi-heure à reflux, on laisse refroidir. L'excès de solvant est enlevé par lavage à l'éther de pétrole. Le résidu pâteux obtenu est traité avec de la glace pilée et de l'ammoniaque diluée à 10%. On obtient des cristaux jaunes de chloro-9 nitro-3 acridine. On filtre, on lave, on séche dans un dessicateur.

On porte à reflux pendant trois heures.

-5 g de chloro-9 nitro-3 acridine (0,019 mole) dans 150 ml d'acide chlorhydrique. L'acridinone formée, est récupérée par filtration et lavée à l'eau froide. On la met ensuite à reflux dans une solution de carbonate de sodium à 2,5% pendant une demi-heure. La nitro-3 acridine-9, jaune, insoluble, est récupérée, lavée et séchée.

Amino-3 acridinone-9 (7**)** [25] et **amino-4 acridinone-9 (**12**)** [40-41] 7, **12**.

On prépare une solution chaude de chlorure stanneux (9 g) dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. A cette solution et sous forte agitation sont ajoutés par petites portions 2,40 g (0,01 mole) de nitro acridinone **6** et **11**. Après addition, on porte à reflux pendant trois heures. On laisse refroidir; le résidu pâteux est récupéré avec un minimum d'eau et versé dans une solution de soude à 20%. Un précipité beige se forme, il est récupéré par filtration et séché. On extrait en continu avec de l'éthanol; la solution alcoolique traitée avec de l'eau froide, donne un précipité jaune d'amino acridinone.

Amino-2 acridine (**3**) et amino-3 acridine (**7**) [26].

On dissout 4 g, (0,019 mole) d'amino acridinone dans 400 ml de soude 0,5 N pour **3** et dans 40 ml d'acide chlorhydrique *N* additionné de 400 ml de soude 0,5 N dans le cas de **7**. On porte au bain-marie et, sous forte agitation, on ajoute en une heure, par petite portions, 320 g pour **3** et 400 g pour **7** d'amalgame de sodium à 2,5%. On laisse réagir pendant une heure à 85°, puis une autre heure à 100°. Le mercure est enlevé par décantation.

Dans le cas de **3**, la solution est refroidie. Le produit jaune formé est filtré et repris dans 500 ml d'une solution d'acide chlorhydrique N. On filtre à chaud et on porte à reflux en ajoutant par petites portions 10 ml d'une solution de chlorure ferrique 2 N. Pour vérifier l'action du chlorure ferrique, on se sert d'une solution témoin de ferrocyanure de potassium N; après chaque ajout de chlorure ferrique, une goutte du mélange réactionnel est ajoutée à une goutte de solution témoin; si une tache bleue apparaît on continue à chauffer pendant encore 5 minutes. Dès que la couleur bleue persiste, la solution est transvasée dans un bêcher et traitée avec environ 350 ml d'une solution froide de carbonate de sodium pour la rendre alcaline. Un fort dégagement de CO₂ se produit ainsi qu'un précipité marron; après filtration et séchage, on extrait au soxhlet pendant une nuit avec de l'éthanol. La solution alcoolique est concentrée à l'évaporateur rotatif jusqu'à apparition d'un précipité rouge. On rajoute éventuellement un minimum d'eau. Ce produit est filtré, lavé et séché. On le reprend dans quinze parts d'alcool à chaud; on filtre; l'ajout d'un peu d'eau au filtrat fait précipiter un composé rouge qui est filtré et séché.

Dans le cas de **7** [39], la solution est chauffée à reflux pendant deux heures en faisant barboter de l'air comprimé. Le ballon est

refroidi, le précipité formé est dissout dans l'acide chlorhydrique 2N; on filtre et on refroidit le filtrat. Le produit qui précipite est repris dans de l'eau bouillante et traité avec de la soude 0,5 N. Le précipité est recristallisé dans sept parties d'alcool éthylique à 95°.

Amino-4 acridine (**12**) [41-42].

Dans un ballon on place: 4 g d'amino-4 acridinone-9 (0,019 mole), 60 ml d'éthanol, 3,25 ml d'eau et 4 g de bicarbonate de sodium. On chauffe au bain-marie sous agitation forte, on ajoute par petites portions et pendant une heure 20 g d'amalgame de sodium à 5%. On continue à chauffer pendant trois heures à 70°C puis une heure à 85°C. Le mercure est alors enlevé par décantation et la mélange est refroidi. On le jette sur de la glace pilée, on obtient un précipité marron qui est filtré, lavé et séché. On extrait plusieurs fois avec de l'éther de pétrole. Les filtrats sont rassemblés et évaporés. On obtient des cristaux rouges qui sont recristallisés dans l'éthanol.

(Diamino- α , ω acyl)-bis acridines **4**, **9**, **14**.

On dissout 0,5 g (0,0025 mole) d'amino acridine dans 70 ml d'acétone anhydre et on place la solution à 3° dans un bain de glace. Sous agitation, à froid, on ajoute goutte à goutte 0,015 mole de dihalogénure d'acyle. Un précipité rouge apparaît. On laisse revenir à la température ambiante en agitant pendant trois à cinq heures, on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'acétone, on le séche, on le recristallise dans l'éthanol. Le chlorhydrate obtenu peut être transformé en base par action d'une solution de soude N.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Olomucki, M. Jerram, R. Parfait, A. Bollen, et F. Gros, *Bioorg. Chem.*, **10**, 455 (1981).
- [2] J. Barbet, B. P. Roques, et J. B. Le Pecq, *C. R. Acad. Sci.*, **281**, 851 (1975).
- [3] J. Lhomme, Report 1985 order PB 86 112695 from Gov. Resp. Announce Index US 1986,86 (2); *Chem. Abstr.*, **105**, 57112 (1986).
- [4] N. Assa-Munt, W. Leuprin, W. A. Denny, et W. Kearns, *Biochemistry*, **24**, 1449 (1985).
- [5] D. P. Kelly, P. D. Mark, R. F. Martin, et L. Wakelin, *Intern. J. Pept. Protein Res.*, **26**, 400 (1985).
- [6] S. Funayama, G. A. Cordell, H. Wagner, et H. L. Lotter, *J. Nat. Prod.*, **47**, 143 (1984).
- [7] N. Helbecque, J. L. Bernier, et J. P. Henichart, *Biochem. J.*, **225**, 829 (1985).
- [8] O. Buchart, U. Ehrbar, C. Larsen, J. Moeller, P. E. Nielsen, F. Thomsem, F. Waetzen, et J. B. Hansen, *J. Org. Chem.*, **49**, 4123 (1984).
- [9] G. D. Jaycox, G. W. Gribble, et M. P. Hacker, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1405 (1987).
- [10] J. Rebek, Jr., *Chemtracts Org. Chem.*, **1**, 105, (1988); **110**, 134978 (1989).
- [11] S. C. Zimmerman, C. M. Vanzyll C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1894 (1987).
- [12] M. Wais Hosseini, A. J. Blacker, et J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1988, 596.
- [13] R. Vidal, J. P. Galy, E. J. Vincent, A. M. Galy, et J. Barbe, *Heterocycles*, **24**, 1419 (1986).
- [14] S. Ammor, A. M. Galy, et J. P. Galy J. Barbe, *J. Chem. Eng. Data*, **31**, 374 (1986).
- [15] P. Poullalion, J. P. Galy, E. J. Vincent, A. M. Galy, J. Barbe, G. Atassi, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 1141 (1986).
- [16] S. Claude, J.-M. Lehn et J. P. Vigneron, *Tetrahedron Letters*, **30**, 941 (1989).

- [17] W. A. Denny, G. J. Atwell, G. A. Willemott, et L. Wakelin, *Biophys. Chem.*, **22**, 17 (1985).
- [18] P. Laugaa, M. Delpierre, B. Dupraz, J. Igolen, et B. P. Roques, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1988, **6**, 421 C. A. 110, 110275.
- [19] P. Laugaa, M. Delpierre, P. Leon, C. Garbay-Jaureguiberry, J. Markovist, J. B. Le Pecq, et B. P. Roques, *Pontif. Acad. Sci. Ser. Varia*, **70**, 275 (1986); *Chem. Abstr.*, **108**, 142570 (1988).
- [20] B. Gaugain, J. Markovits, J. B. Le Pecq, B. P. Roques, *FEBS Letters*, **169**, 123 (1984).
- [21] P. Mark, D. P. Kelly, R. F. Martin, L. Wakelin, *Aust. J. Chem.*, **240**, 97 (1987).
- [22] L. Villemey, *Ann. Chim.*, **5**, 570 (1950).
- [23] C. Graebe et K. Lagodzinski, *Liebigs Ann. Chem.*, **276**, 50 (1893).
- [24] A. Albert et W. Gledhill, *J. Soc. Chem. Ind.*, **61**, 159 (1942).
- [25] A. Albert et W. H. Linnell, *J. Chem. Soc.*, 1614 (1936).
- [26] A. Albert, *The Acridines*, 2nd Ed, Arnold Publishing Co., London, 1966.
- [27] A. Albert, et B. Ritchie, *J. Soc. Chem. Ind.*, **60**, 120 (1941).
- [28] F. Ullmann et G. Bader, *Liebigs Ann. Chem.*, **355**, 323 (1907).
- [29] A. Albert et B. Ritchie, *J. Soc. Chem. Ind.*, **60**, 120 (1941).
- [30] J. B. Le Pecq, M. LeBret, J. Barbet, B. P. Roques, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **72**, 2915 (1975).
- [31] L. P. G. Wakelin, M. Romanos, T. K. Chen, D. Glaubiger, E. S. Canellakis, M. J. Waring, *Biochemistry*, **17**, 5057 (1978).
- [32] R. M. Acheson et E. C. Constable, *J. Chem. Soc., Chem.* *Commun.*, 1065 (1980).
- [33] J. Barbet, B. P. Roques, et J. B. Le Pecq, *C. R. Acad. Sci. D*, **281**, 851 (1975).
- [34] T. K. Chen, R. Fico, et E. S. Canellakis, *J. Med. Chem.*, 1978, **21**, 9, 868, (1978).
- [35] M. Moisan, *Doctorat en sciences*, Université Aix-Marseille III, 1988.
- [36] B. A. Chafiaa, C. Montiginoul, E. Toreilles, et L. Giral, *Bull. Soc. Chim. France*, 1980, 345, (1980).
- [37] R. Vidal, J. P. Galy, E. J. Vincent, et J. Barbe, *Synthesis*, 148 (1988).
- [38] W. Raether, *E. Fink, Ann. Top. Med. Parasitol.*, **73**, 505 (1979).
- [39] J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic Press, New York, p 1972, 149.
- [40] K. LehNSTEDT et K. Schraeder, *Chem. Ber.*, **70**, 838 (1937).
- [41] E. Koft et J. F. Case, *J. Org. Chem.*, **27**, 865 (1962).
- [42] A. Albert et W. H. Linnell, *J. Chem. Soc., Part II*, 22 (1938).

English Summary.

The preparation of 2,2', 3,3' and 4,4'-bridged bisacridines is described. The method consists in the acylation of 2, 3, or 4-aminoacridines in acetone, as the solvent. Ten bisacridines were isolated and characterized by their ¹H and ¹³C nmr parameters. Some of these were tested as potential intercalating agents, but none has shown any activity from this point of view.