

Synthèse et caractérisation d'une série de bis-9,9'(thio-9-acridinyl)- α,ω -alcanes

Pierre Poulallion, Jean-Pierre Galy et Emile-Jean Vincent

Laboratoire de Chimie organique physique, Université des Sciences et Techniques, rue Henri-Poincaré, 13397 Marseille Cedex 13, France

Anne-Marie Galy et Jacques Barbe*

Groupe d'Etudes et de Recherches en Chimie thérapeutique organique et physique, Faculté de Pharmacie, 27Bvd Jean-Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France

Ghanem Atassi

Laboratoire de Screening et Chimiothérapie expérimentale, Institut Jules-Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles, rue Héger-Bordet, 1000 Bruxelles, Belgique

Reçu le 20 Juin 1985

Une méthode rapide de préparation de composés diacridiniques soufrés pontés en position 9,9', est décrite. Le pontage est réalisé par des dihalogénoalcanes en utilisant la catalyse en transfert de phase. Les caractéristiques physicochimiques de 61 composés, en particulier leurs paramètres de rmn du ^1H et du ^{13}C , sont présentées.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 1141 (1986).

Il a été clairement démontré que la difonctionnalisation d'un agent intercalant augmentait considérablement son affinité pour l'ADN [1-6]. Des tentatives dans ce sens ont été faites dans la série de l'acridine. D'une manière générale, les substances obtenues dérivent de l'amino-9 acridine [7-28], bien que quelques diacridanones-9 pontées en 10,10' aient aussi été préparées [10,29]. En revanche, il n'est nulle part fait mention de dérivés bis-acridiniques soufrés, excepté le sulfure [30,32] et le disulfure [33] d'acridinyle. Cependant, ces derniers composés ne sauraient être considérés comme de réels intercalants bifonctionnels et ce à cause de la longueur insuffisante du pont reliant les deux noyaux hétérocycliques [1,34-37].

Nous avons, par conséquent, voulu préparer des dithioacridines dans lesquelles les groupements acrydinyles, substitués ou non, seraient liés par une chaîne carbonée de longueur variable et pouvant comporter un hétéro-atome.

Parmi plusieurs méthodes de synthèse possibles, nous avons choisi l'alkylation directe de la thio-9 acridanone par un dihalogénure. Pour la pratiquer, nous avons retenu la technique de la catalyse par transfert de phase. En effet, cette méthode avait antérieurement donné de bons résultats dans l'alkylation de dérivés monoacridiniques [38]. De plus, des essais d'alkylation en présence d'amidure de sodium n'ont conduit qu'à des rendements moins élevés.

Nous avons donc utilisé une phase organique toluénique, une phase aqueuse additionnée d'hydroxyde de potassium (50% p/p) et du chlorure de triéthylbenzyl ammonium (TEBAC) comme dispersant en maintenant le reflux pendant trois heures. Le schéma réactionnel général est donné dans la Figure 1.

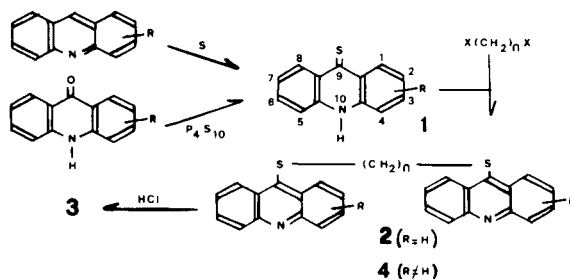


Figure 1

La thio-9 acridanone, préparée soit par chauffage en tube scellé d'un mélange de soufre et d'acridine [39] soit par action du pentasulfure de phosphore sur l'acridanone-9 [40], a permis d'obtenir avec des rendements de l'ordre de 70% les onze dérivés diacridiniques ($n = 2$ à 12), **2**, dont les caractéristiques physiques sont rassemblées dans les Tableaux 1, 2 et 3. Ces composés ont, d'ailleurs, été aussi isolés sous la forme des dichlorhydrates, **3**, présentés dans le Tableau 4.

Nous avons ensuite appliqué la réaction proposée à des thio-9 acridanones diversement substituées, mais en limitant cependant la longueur de la chaîne de jonction à 5,6 ou 7 atomes de carbone car ces nombres sont les plus convenables pour une bis-intercalation [1,34-37]. Nous avons ainsi préparé les vingt composés diacridiniques substitués, **4**, qui sont groupés dans les mêmes Tableaux 1 et 2. Avec ces derniers produits, il faut dire qu'un temps de réaction de deux heures est trop bref mais, qu'à l'inverse, un temps de réaction de six voire huit heures entraîne une diminution du rendement. La durée optimum se situe donc à moins de quatre heures, ce qui conduit à des rendements

Tableau 1:
Préparation de bis-9,9' (thio-9 acridinyl)- α,ω alcanes

Composé	R	n	Rendement (%)	F	Solvant de recristallisation	Analyse [a]			rmn ¹ H		Solvant
						C	H	N	Déplacements chimiques et multiplicité		
2a	H	2	78	178°	méthanol	74,96 75,10	4,45 4,41	6,25 6,29	9,3 (d, 4H), 9,1 (d, 4H), 8,75 (m, 4H), 8,3-8,0 (m, 4H), 3,5 (s, 4H)	CDCl ₃	
2b	H	3	78	150°	éther de pétrole	75,32 75,25	4,76 4,73	6,06 6,01	8,65 (d, 4H), 8,4 (d, 4H), 7,75 (t, 4H), 7,55 (t, 4H), 3,0 (t, 4H), 1,6 (m, 2H)	CDCl ₃	
2c	H	4	75	212°	acétone/éther	75,63 75,32	5,04 5,12	5,88 5,65	8,7-7,4 (m, 16H), 2,8 (m, 4H), 1,5 (m, 4H)	CDCl ₃ + ATFA-d	
2d	H	5	77	173°	éther de pétrole	75,92 76,14	5,31 5,25	5,71 5,71	8,65 (d, 4H), 8,4 (d, 4H), 7,75 (t, 4H), 7,55 (t, 4H), 2,8 (m, 4H), 1,2 (m, 6H)	CDCl ₃ + ATFA-d	
2e	H	6	71	169°	éther de pétrole	76,19 75,92	5,55 5,91	5,55 5,73	8,65 (d, 4H), 8,2 (d, 4H), 7,75 (t, 4H), 7,55 (t, 4H), 2,8 (t, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,1 (m, 4H)	CDCl ₃	
2f	H	7	64	132°	éther de pétrole	76,44 76,72	5,79 5,33	5,40 5,01	9,2 (d, 4H), 8,9 (d, 4H), 8,2 (t, 4H), 7,9 (t, 4H), 1,5 (m, 4H), 1,25 (m, 6H)	CDCl ₃	
2g	H	8	60	155°	éther de pétrole	76,70 76,24	6,01 5,98	5,26 5,47	8,75 (d, 4H), 8,2 (d, 4H), 7,7 (t, 4H), 7,55 (t, 4H), 2,85 (t, 4H), 1,4 (t, 4H), 1,2 (m, 4H), 1,0 (m, 4H)	CDCl ₃	
2h	H	9	73	150°	éther de pétrole	76,92 77,03	6,22 6,39	5,12 5,17	8,6 (d, 4H), 8,05 (d, 4H), 7,55 (t, 4H), 7,0 (t, 4H), 2,7 (t, 4H), 1,15 (t, 4H), 1,05 (m, 4H), 0,95 (m, 6H)	CDCl ₃	
2i	H	10	75	143°	éther de pétrole	77,14 77,50	6,43 6,29	5,00 4,78	8,8 (d, 4H), 8,25 (d, 4H), 7,8 (m, 4H), 7,6 (m, 4H), 2,95 (t, 4H), 1,45 (t, 4H), 1,35 (m, 4H), 1,1 (s, 8H)	CDCl ₃	
2j	H	11	70	143°	éther de pétrole	77,35 77,28	6,62 6,74	4,88 4,65	8,7 (d, 4H), 8,5 (d, 4H), 7,7 (t, 4H), 7,35 (t, 4H), 3,05 (t, 4H), 1,5-1,25 (m, 4H), 1,2-1,05 (m, 4H), 0,95 (s, 10H)	CDCl ₃	
2k	H	12	68	130°	éther de pétrole	77,55 78,02	6,80 6,92	4,76 4,65	8,75 (d, 4H), 8,6 (d, 4H), 7,9 (t, 4H), 7,15 (t, 4H), 3,25 (t, 4H), 1,3 (m, 4H), 1,2-0,95 (m, 16H)	CDCl ₃	
4a	2-CH ₃	6	75	157°	éthanol	76,69 76,48	6,01 6,34	5,26 5,07	8,8 (d, 2H), 8,5 (m, 4H), 8,2 (m, 2H), 7,6 (m, 6H), 2,9 (t, 4H), 2,6 (s, 6H), 1,4 (m, 8H)	CDCl ₃	
4b	4-CH ₃	6	67	155°	acétone/éthanol	76,69 76,45	6,01 6,14	5,26 5,33	8,8 (d, 2H), 8,5 (m, 4H), 8,25 (m, 2H), 7,8 (m, 6H), 2,9 (t, 4H), 2,6 (s, 6H), 1,4 (m, 8H)	CDCl ₃	
4c	2-Cl	6	66	175°	benzène	67,00 67,20	4,53 4,61	4,88 5,01	8,8 (d, 2H), 8,65 (d, 2H), 8,2 (m, 4H), 7,7 (m, 6H), 7,2 (m, 2H), 2,9 (t, 4H), 1,4 (m, 2H), 1,3 (m, 6H)	CDCl ₃	
4d	4-Cl	6	67	154°	éthanol	67,00 66,85	4,53 4,38	4,88 4,42	8,8 (d, 4H), 8,4 (m, 2H), 7,9-7,0 (m, 8H), 2,8 (t, 4H), 1,6 (m, 2H), 1,2 (m, 6H)	CDCl ₃	
4e	2-Br	6	72	160°	éthanol	58,00 58,05	3,92 4,11	4,23 4,26	8,95 (d, 2H), 8,65 (d, 2H), 8,15 (m, 2H), 7,75 (m, 6H), 7,3 (m, 2H), 2,9 (t, 4H), 1,3 (m, 8H)	CDCl ₃	

Tableau 1 (suite)

Composé	R	n	Rendement (%)	F	Solvant de recristallisation	Analyse [a]			rnm ¹ H		Solvant
						C	H	N	Déplacements chimiques et multiplicité		
4f	4-Br	6	68	155°	éthanol	58,00	3,92	4,23	8,6 (dd, 4H), 8,3 (d, 2H),		CDCl ₃
						57,61	3,86	4,27	8,1 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 2,8 (t, 4H), 1,6-1,3 (m, 8H)		
4g	2-F	6	73	168°	acétone/éther	71,11	4,81	5,18	8,6 (d, 2H), 8,2 (d, 2H),		CDCl ₃
						71,19	5,05	5,42	7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,25 (m, 6H), 2,75 (t, 4H), 1,55 (m, 8H)		
4h	4-F	6	68	178°	acétone/éther	71,11	4,81	5,18	8,8 (d, 2H), 8,5 (dd, 4H),		CDCl ₃
						71,29	4,65	5,26	7,85 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 4H), 2,9 (t, 4H), 1,4 (m, 6H), 1,2 (m, 2H)		
4i	2-OCH ₃	6	59	132°	acétone/éthanol	72,34	5,67	4,96	8,7 (d, 2H), 8,1 (dd, 4H),		CDCl ₃
						72,58	5,75	5,04	7,9 (d, 2H), 7,6 (m, 6H), 4,0 (s, 6H), 2,8 (t, 4H), 1,8 (m, 8H)		
4j	4-OCH ₃	6	63	138°	acétone/éther	72,34	5,67	4,96	8,8 (d, 2H), 8,7 (d, 2H),		CDCl ₃
						72,25	5,32	5,18	8,4 (d, 2H), 7,9 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,5 (m, 4H), 3,85 (s, 6H), 2,8 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,35 (m, 6H)		
4k	4-CH ₃	5	73	178°	éthanol	76,45	5,79	5,40	8,85 (m, 4H), 8,55 (d, 2H),		DMSO-d ₆
						76,30	5,71	5,30	7,7-7,2 (m, 8H), 2,8 (t, 4H), 1,3 (m, 6H), 1,15 (m, 6H)		
4l	4-Cl	5	69	173°	éthanol	66,55	4,29	5,01	8,7 (m, 4H), 8,4 (d, 2H),		DMSO-d ₆
						66,34	4,18	5,16	7,4 (m, 8H), 2,8 (t, 4H), 1,3 (m, 6H)		
4m	2-Br	5	64	149°	acétone/éther	57,40	3,70	4,32	8,55 (d, 2H), 8,35 (d, 2H),		CDCl ₃
						57,75	3,83	4,41	8,15 (d, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 2,75 (t, 4H), 1,35 (m, 6H)		
4n	2-F	5	71	133°	acétone/éther	70,72	4,56	5,32	8,7 (d, 2H), 8,3 (m, 6H),		CDCl ₃
						70,37	4,48	5,25	7,8 (m, 2H), 7,5 (m, 4H), 2,8 (t, 4H), 1,4 (m, 6H)		
4p	2-OCH ₃	5	54	133°	éthanol/éther	72,00	5,45	5,10	8,7 (dd, 4H), 8,55 (d, 2H),		DMSO-d ₆
						71,82	5,59	5,05	8,3 (d, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 2,7 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 4H)		
4q	2-CH ₃	7	65	163°	éthanol/éther	76,92	6,23	5,13	8,75 (dd, 4H), 8,45 (d,		DMSO-d ₆
						76,95	6,31	5,23	2H), 7,5 (m, 8H), 2,85 (t, 4H), 2,65 (s, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,35 (m, 8H)		
4r	4-Cl	7	63	149°	éthanol/éther	67,46	4,78	4,78	8,8 (dd, 4H), 8,4 (d, 2H),		DMSO-d ₆
						67,34	4,81	4,71	7,8 (m, 4H), 7,5 (m, 4H), 2,9 (t, 4H), 1,05 (m, 10H)		
4s	2-Br	7	70	157°	éthanol	58,58	4,14	4,14	8,95 (d, 2H), 8,65 (d, 2H),		DMSO-d ₆
						58,77	4,20	4,04	8,15 (m, 2H), 7,8 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 2,85 (t, 4H), 1,45 (m, 4H), 1,3 (m, 6H)		
4t	2-F	7	63	147°	méthanol	71,45	5,03	5,03	8,75 (d, 2H), 8,6 (d, 2H),		DMSO-d ₆
						71,31	5,08	5,17	8,25 (m, 2H), 7,7 (m, 6H), 7,5 (m, 2H), 2,7 (t, 4H), 1,4 (m, 4H), 1,35 (m, 6H)		
4u	4-OCH ₃	7	44	130°	éthanol	72,66	5,88	4,84	8,85 (d, 2H), 8,7 (d, 2H),		DMSO-d ₆
						72,55	5,80	4,73	8,35 (d, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 4H), 3,85 (s, 6H), 2,75 (m, 4H), 1,35 (m, 4H), 1,25 (m, 6H)		

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

Tableau 2

RMN du ^{13}C de bis-9,9' (thio-9 acridinyl) $-\alpha,\omega$ alcanes, déplacements chimiques en ppm

Composé	Solvant	Carbones de l'hétérocycle												
		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-4a	C-5a	C-8a	C-9a
2d	CDCl_3	126,8 [a]	126,6 [a]	130,4 [b]	130,1 [b]	130,1 [b]	130,4 [b]	126,6 [a]	126,8 [a]	143,0	148,9	149,0	129,0	129,0
2e	CDCl_3	126,9 [a]	126,7 [a]	130,4 [b]	130,1 [b]	130,1 [b]	130,4 [b]	126,7 [a]	126,9 [a]	142,9	149,0	149,0	129,0	129,0
2f	Pyridine-d5	127,1 [a]	127,0 [a]	130,7 [b]	130,4 [b]	130,4 [b]	130,7 [b]	127,0 [a]	127,1 [a]	143,3	149,05	149,05	129,3	129,3
2h	Pyridine-d5	127,2 [a]	127,0 [a]	130,8 [b]	130,5 [b]	130,5 [b]	130,8 [b]	127,0 [a]	127,2 [a]	143,2	149,1	149,1	129,4	129,4
2i	Pyridine-d5	127,2 [a]	126,95 [a]	131,0 [b]	130,3 [b]	130,3 [b]	131,0 [b]	126,95 [a]	127,2 [a]	143,2	149,3	149,3	129,4	129,4
4a	CDCl_3	124,9	136,5	132,9	129,5	130,2 [a]	130,4 [a]	126,4 [b]	126,8 [b]	141,6	147,9	148,4	129,25 [c]	129,2 [c]
4t	CDCl_3	108,9	160,55	121,6	133,2	129,75	130,45	126,5 [a]	127,0 [a]	142,05	146,1	148,3	129,1	128,2
4c	CDCl_3	125,3	132,9	131,4	132,2	130,6 [a]	130,4 [a]	126,8 [b]	127,8 [b]	142,3	147,2	149,0	129,5 [c]	129,5 [c]
4b	CDCl_3	124,9	126,3	129,35 [a]	138,2	129,4 [a]	130,9	126,3 [b]	126,7 [b]	142,7	148,1	148,4	129,15	128,8
4d	CDCl_3	126,2 [a]	125,9 [a]	131,2	134,4	129,8	130,5	126,8 [b]	127,4 [b]	144,2	145,0	148,95	129,4	130,2
4r	CDCl_3	126,2 [a]	125,8 [a]	131,15	134,4	129,75	130,5	126,8 [b]	127,3 [b]	144,3	145,0	148,9	129,4	130,1
4p	ATFA-d	113,05	163,8	131,3	124,9	121,9	140,4	131,4	129,85	163,8	137,4	140,2	131,2	131,9
4i	ATFA-d	106,1	161,9	134,85	123,2	121,65	138,7	130,8	129,65	161,7	137,7	138,8	131,0	132,8
4m	ATFA-d	132,0	125,55	143,4	123,2	121,9	140,6	131,3	130,1	165,8	138,9	140,4	131,4 [a]	131,2 [a]
4l	ATFA-d	130,2 [a]	129,3 [a]	141,5	126,3	122,2	139,4	131,5	130,2	169,7	136,55	140,5	131,0 [b]	131,1 [b]

Tableau 2 (suite)

Composé	Solvant	Carbones de la chaîne de pontage					Carbones des substituants	
		CH_2 (α)	CH_2 (β)	CH_2 (γ)	CH_2 (δ)	CH_2 (ϵ)	CH_2 -2	CH_2 -4
2d	CDCl_3	37,4	29,5	27,6				
2e	CDCl_3	37,5	29,8	27,8				
2f	Pyridine-d5	37,7	30,1	28,4	28,4			
2h	Pyridine-d5	37,9	30,3	29,0	28,6	29,4		
2i	Pyridine-d5	37,9	30,4	29,1	28,7	29,4		
4a	CDCl_3	37,5	29,9	28,1			22,2	
4t	CDCl_3	37,4	29,9	28,3	28,3			
4c	CDCl_3	37,7	29,9	28,1				
4b	CDCl_3	37,7	29,9	28,1				18,5
4d	CDCl_3	37,8	29,9	28,0				
4r	CDCl_3	37,8	30,0	28,4	28,4			
4p	ATFA-d	41,7	31,8	29,25				
4i	ATFA-d	41,0	32,1	29,7			57,4	
4m	ATFA-d	42,3	32,0	29,6				
4l	ATFA-d	42,5	31,9	29,2				

[a,b,c] Attributions pouvant être inversées.

Tableau 3

Exemples de spectres uv et ir de bis-9,9' (thio-9 acridinyl)- α,ω alcanes

Composé	n	ν ir en cm^{-1}	λ uv en nm (ϵ) [b]
2d	5	1620, 1600, 1530, 1460, 1420, 1300, 1280, 1260, 1230, 1190, 1120, 1010	259 (201000), 350 (103000), 365 (18000), 376 (13000), 395 (10200)
2e	6	1530, 1510, 1460, 1430, 1410, 1390, 1300, 1260, 1120, 1090, 1000	258 (197000), 349 (11000), 366 (19000), 378 (13000), 398 (10500)

[a] Pastilles de bromure de potassium. [b] Solutions chloroformiques.

de l'ordre de 55%. En revanche, ni la nature ni la position du substituant n'ont d'influence décisive sur la réaction.

On notera, par ailleurs, que les thio-9 acridanones substituées, **1**, proviennent de l'action du pentasulfure de phosphore sur les acridanones correspondantes, Celles-ci sont, pour leur part, préparées par cyclisation des acides

N-phényl anthraniliques eux-mêmes obtenus par condensation entre l'acide ortho-chlorobenzoïque et une aniline substituée. Les caractéristiques physiques des thio-9 acridanones substituées, **1**, de départ sont données dans les Tableaux 5 et 6.

Tableau 4

Préparation des chlorhydrates de bis-9,9' (thio-9 acridinyl)- α,ω alcanes

Composé	n	Rendement (%)	F	Analyse [a]			Déplacements chimiques et multiplicité	Solvant
				C	H	N		
3a	2	75	148°	64,49	4,22	5,37	9,2 (d, 4H), 9,0 (d, 4H), 8,7 (m, 4H), 7,95 (m, 4H), 3,4 (s, 4H)	CDCl ₃
				64,63	4,29	5,44		
3b	3	70	172°	65,04	4,49	5,24	8,75 (m, 8H), 8,0 (m, 8H), 3,2 (m, 4H), 1,3 (m, 2H)	CDCl ₃ + ATFA-d
				65,27	4,51	5,22		
3c	4	71	212°	65,57	4,73	5,11	9,0-7,5 (m, 16H), 3,2 (m, 4H), 1,6 (m, 4H)	CDCl ₃ + ATFA-d
				65,52	4,98	5,17		
3d	5	68	120°	66,07	5,15	4,98	9,1-8,8 (m, 4H), 8,4-7,7 (m, 12H), 3,3 (m, 4H), 1,6 (m, 6H)	ATFA-d
				66,42	5,02	5,01		
3e	6	72	148°	66,55	5,20	4,86	9,1 (m, 8H), 7,6 (m, 8H), 3,2 (m, 4H), 1,5-1,0 (m, 8H)	DMSO-d ₆ + ATFA-d
				66,74	5,25	5,01		
3f	7	65	144°	67,12	5,41	4,73	9,1 (d, 4H), 8,8 (d, 4H), 7,1 (t, 4H), 6,85 (t, 4H), 3,1 (t, 4H), 1,45 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 1,1 (m, 2H)	CDCl ₃
				66,65	5,81	5,13		
3g	8	69	152°	67,43	5,63	4,63	9,1-8,5 (m, 8H), 8,1-7,6 (m, 8H), 3,1 (m, 4H), 1,5-1,0 (m, 12H)	CDCl ₃ + ATFA-d
				67,60	5,68	4,75		
3h	9	73	130°	67,85	5,82	4,52	9,15 (d, 4H), 8,9 (d, 4H), 8,2 (t, 4H), 7,95 (t, 4H), 3,15 (t, 4H), 1,6 (t, 4H), 1,25 (m, 4H), 1,1 (s, 6H)	CDCl ₃
				68,01	5,95	4,63		
3i	10	72	100°	68,24	6,00	4,42	9,1-8,6 (m, 8H), 8,1-7,6 (m, 8H), 3,2-2,9 (m, 4H), 1,5-1,0 (m, 16H)	CDCl ₃
				67,97	6,05	4,59		
3j	11	70	104°	68,62	6,20	4,33	9,1 (d, 4H), 8,5 (d, 4H), 8,1 (d, 4H), 7,6 (d, 4H), 3,2-3,0 (m, 4H), 1,5-1,0 (m, 18H)	CDCl ₃
				68,89	6,32	4,48		
3k	12	68	110°	68,98	6,36	4,24	9,05 (d, 4H), 8,85 (d, 4H), 8,15 (d, 4H), 7,5 (t, 4H), 3,2 (t, 4H), 1,5 (m, 4H), 1,25-1,0 (m, 16H)	CDCl ₃
				69,20	6,51	4,38		

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

Tableau 5

Préparation de thio-9 acridanones diversement substituées

Composé	R	Rendement (%)	F		Analyse [a]			rnm ¹ H dans le DMSO-d ₆ déplacements chimiques et multiplicité
			mesuré	lit	C	H	N	
1a	H	90	265°	265° [39]				
1b	2-CH ₃	85	265°	-	74,66	4,88	6,22	9,1 (d, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 2,5 (s, 3H)
					74,55	4,72	6,39	
1c	4-CH ₃	85	275°	-	74,66	4,88	6,22	9,0 (d, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 2,6 (s, 3H)
					74,76	4,93	6,35	
1d	2-Cl	88	280°	272-274° [41]				
1e	4-Cl	88	264°	-	63,54	3,26	5,70	9,0 (d, 2H), 8,6 (dd, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 1H)
					63,70	3,31	5,88	
1f	2-Br	86	255°	256° [42]				
1g	4-Br	87	288°	-	53,79	2,76	4,83	9,25 (d, 2H), 8,2 (m, 2H), 7,65 (m, 3H)
					53,83	2,85	4,77	
1h	2-F	81	275°	-	68,13	3,49	6,11	9,1 (d, 2H), 8,2 (m, 2H), 7,6 (m, 3H)
					67,73	3,54	6,15	
1i	4-F	80	262°	-	68,13	3,49	6,11	9,2 (d, 2H), 8,2 (m, 2H), 7,7 (m, 3H)
					67,79	3,40	5,97	
1j	2-OCH ₃	73	235°	232-233° [43,44]				
1k	4-OCH ₃	70	205°	200-201° [44]				
1l	4-NO ₂	65	234°	236° [43]				
1m	4-NH ₂	68	248°	-	69,02	4,42	12,39	8,95 (d, 2H), 8,55 (d, 2H), 7,65 (m, 3H)
					69,18	4,53	12,30	

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

Tableau 6

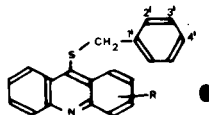
RMN du ^{13}C de thio-9 acridanones diversement substituées, déplacements chimiques en ppm [a]

Composé	R	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-4a	C-5s	C-8a	C-9a	Carbones du substituant
1a	H	129,7	122,9	133,6	118,3	118,3	133,6	122,9	129,7	197,7	135,9	135,9	129,1	129,1	
1b	CH ₃ - 2	128,8	132,5	135,55	118,4	118,4	133,5	122,9	129,9	196,8	134,2	135,9	129,2	129,2	20,8
1h	F - 2 [b]	112,7	158,2	122,2	120,8	118,2	133,2	122,8	129,4	196,1	132,1	135,6	129,5	129,05	
1d	Cl - 2	128,0	129,5	133,1	120,6	118,4	133,7	123,2	129,5	196,3	134,35	135,7	129,15	127,7	
1f	Br - 2	131,3	115,6	135,6	120,7	118,35	133,7	123,2	129,5	196,2	134,6	135,6	129,2	130,0	
1j	OCH ₃ - 2	108,2	155,6	122,45	120,3	118,5	133,05	122,9	129,8	194,5	131,0	135,4	129,85	128,6	55,4
1m	NH ₂ - 4	115,65	123,3 [c]	117,75	137,4	118,6	133,0	122,8 [c]	129,8	197,65	125,45	135,5	128,7	130,1	
1e	CH ₃ - 4	127,8	122,3	134,0	126,0	118,9	133,05	122,85	129,5	198,5	134,5	135,9	128,95	128,95	17,45
1i	F - 4 [d]	125,3	121,7	117,0	151,7	119,05	133,75	123,5	129,6	197,75	125,9	135,7	129,5	130,7	
1e	Cl - 4	129,2	123,75	133,3 [c]	121,4	119,45	133,9 [c]	122,7	129,6	198,75	132,7	136,0	129,3	130,2	
1l	NO ₂ - 4	137,7	121,2	131,3	136,5	119,8	134,5	124,6	129,3	199,5	130,3 [c]	134,8	129,5	130,6 [c]	

[a] Solvant: DMSO-d₆. [b] $^1\text{J}(\text{C}_2 - \text{F}) = 240,7 \text{ Hz}$, $^2\text{J}(\text{C}_1 - \text{F}) = 24,6 \text{ Hz}$, $^2\text{J}(\text{C}_3 - \text{F}) = 26,2 \text{ Hz}$, $^3\text{J}(\text{C}_4 - \text{F}) = 8,4 \text{ Hz}$, $^3\text{J}(\text{C}_{5s} - \text{F}) = 8,0 \text{ Hz}$, $^4\text{J}(\text{C}_9 - \text{F}) = 3,8 \text{ Hz}$. [c] Déplacements dont l'attribution peut être inversée. [d] $^1\text{J}(\text{C}_4 - \text{F}) = 248 \text{ Hz}$, $^2\text{J}(\text{C}_3 - \text{F}) = 16,0 \text{ Hz}$, $^2\text{J}(\text{C}_{4a} - \text{F}) = 13,5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}(\text{C}_2 - \text{F}) = 7,0 \text{ Hz}$.

Tableau 7

Préparation de diacridiniques soufrés dont la chaîne de pontage comprend un hétéroatome (figure 2)



Composé	R	Y	Rendement (%)	F	Analyse [a]			rmn ^1H dans CDCl_3 : déplacements chimiques et multiplicité
					C	H	N	
5a	H	O	43	125°	73,17	4,88	5,70	8,3 (d, 2H), 8,1 (d, 2H), 7,6 (m, 8H), 7,2 (m, 4H), 3,0 (t, 4H) 2,5 (t, 4H)
					73,15	5,02	5,61	
5b	H	NH	45	127°	73,32	5,09	8,55	8,75 (d, 2H), 8,2 (d, 2H), 7,8 (m, 6H), 7,5 (m, 6H), 3,2 (t, 4H), 2,9 (t, 4H)
					73,19	4,96	8,75	
5c	2-Cl	NH	35	112°	64,28	4,11	7,50	9,45 (d, 2H), 8,2 (d, 2H), 8,1 (m, 4H), 7,6 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 3,8 (t, 4H), 3,0 (t, 4H)
					64,30	4,27	7,47	
5d	2-Cl	O	38	119°	64,17	3,92	4,99	8,8 (dd, 4H), 8,2 (dd, 4H), 7,5 (m, 6H), 3,2 (t, 4H), 2,9 (t, 4H) 5,05
					63,86	3,88	5,05	
5e	4-Cl	O	32	118°	64,17	3,92	4,99	8,75 (d, 2H), 8,55 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,35 (m, 6H), 3,35 (t, 4H), 2,85 (t, 4H)
					64,02	4,00	4,95	
5f	2-F	O	39	125°	68,18	4,16	6,30	8,85 (dd, 4H), 8,65 (dd, 4H), 7,85 (m, 6H), 3,3 (t, 4H), 2,9 (t, 4H)
					67,91	4,25	6,42	
5g	4-F	NH	31	116°	68,31	4,36	7,97	8,3 (dd, 4H), 8,1 (dd, 4H), 6,0 (m, 6H), 3,35 (t, 4H), 2,9 (t, 4H) 7,79
					68,21	4,40	7,79	
5h	4-Br	NH	29	119°	55,46	3,54	6,47	8,85 (dd, 4H), 8,75 (dd, 4H), 7,75 (m, 6H), 3,35 (t, 4H), 2,75 (t, 4H)
					55,31	3,32	6,65	

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

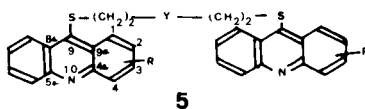
Tableau 8

RMN du ^{13}C de dérivés bis-acridiniques pontés par une chaîne comprenant un hétéroatome, déplacements chimiques en ppm

Composé	Solvant	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	Carbones de l'hétérocycle					Carbones de la chaîne de pontage				
							C-6	C-7	C-8	C-9	C-4a	C-5a	C-8a	C-9a	CH ₂ (α)	CH ₂ (β)
5b	ATFA-d	113,1	163,9	131,4	125,0	122,1	140,5	131,7	129,8	163,9	137,7	140,5	131,4	132,3	40,7	71,9
5d	ATFA-d	128,4	138,2	140,3	123,4	122,0	140,7	131,6	130,0	164,2	138,8	140,5	131,3	131,3	41,0	71,65

Tableau 9

Préparation de dérivés thiobenzoyloxy-9 acridiniques (figure 3)



Composé	R	Rendement (%)	F	C	Analyse [a]		Déplacements chimiques et multiplicité	rmn ¹ H	Solvant
					H	N			
6a	2-F	63	188°	75,24	4,39	4,39	8,7 (d, 2H), 8,2 (d, 2H), 7,7 (m, 3H), 7,3 (m, 5H), 4,2 (s, 2H)		CDCl ₃
				75,40	4,56	4,21			
6b	2-Cl	62	185°	71,53	4,17	4,17	8,7 (d, 2H), 8,1 (d, 2H), 7,7 (m, 3H), 7,2 (m, 5H), 4,3 (s, 2H)		CDCl ₃
				71,68	4,39	4,15			
6c	4-Cl	65	183°	71,53	4,17	4,17	8,6 (dd, 4H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (m, 5H), 4,0 (s, 2H)		DMSO-d ₆
				71,37	4,22	4,27			
6d	2-Br	64	187°	63,16	3,68	3,68	8,8 (d, 4H), 8,65 (m, 3H), 8,05 (m, 5H), 4,2 (s, 2H)		DMSO-d ₆
				63,40	3,64	3,51			

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

Tableau 10

RMN du ¹³C de thiobenzoyloxy-9 acridanones, déplacements chimiques en ppm

Composé	Solvant	Carbones de l'hétérocycle												
		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-4a	C-5a	C-8a	C-9a
6b	ATFA-d	108,9	160,7	121,7	133,1	129,8	130,4	126,5	127,1	140,8	146,2	148,4	129,4	129,4
6c	CDCl ₃	125,3	132,9	131,3	131,3	130,4	130,4	126,8 [b]	127,2 [b]	141,1	147,0	148,85	129,5	129,8
6d	CDCl ₃	126,8	121,2	133,5	131,8	130,25 [a]	130,4 [a]	126,7 [b]	127,15 [b]	140,8	147,1	148,9	129,4 [c]	129,5 [c]

Composé	Solvant	Carbones benzyliques				
		CH ₂	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
6b	ATFA-d	41,7	137,1	128,3	128,6	127,35
6c	CDCl ₃	42,0	137,0	128,4	128,7	127,5
6d	CDCl ₃	41,9	136,9	128,3	128,3	127,4

[a,b,c] Attributions pouvant être inversées.

Tableau 11

Essais biologiques, Temps de survie des animaux traités donné en % du temps de survie du lot-contrôle

Composé	3a	3b	3c	3d	3e	3g	3h	3j	3k	5a	5b
Doses (mg kg ⁻¹ inj ⁻¹)											
240	Tox	95	89	88	Tox	86	90	90	90	90	106
120	96	91	98	89	86	86	104	101	98	92	105
60	90	97	113	97	90	101	107	106	104	98	106
Composé	4a	4b	4g	4e	4f	4c	4r	4n	4h	4i	
Doses (mg kg ⁻¹ inj ⁻¹)											
240	Tox	91	Tox	Tox	93	Tox	90	Tox	90	Tox	
120	Tox	92	90	Tox	92	Tox	91	90	89	Tox	
60	Tox	90	96	90	93	Tox	93	94	89	90	

Enfin, dans la dernière partie de ce travail, nous avons cherché à préparer des substances pontées par une chaîne comprenant un hétéroatome. Pour ce faire, la dichloro-2,2' diéthylamine et le dichloro-2,2' diéthyléther ont été utilisés comme agents d'alkylation.

Dans le cas de la thio-9 acridanone, les dérivés diacridiniques espérés ont effectivement été obtenus quoique les rendements soient inférieurs - ils avoisinent 50% - à ceux relevés précédemment dans les cas de pontage par des chaînes hydrogénéocarbonnées saturées. Inversement, dans les cas des thio-9 acridanones substituées, ce sont des thio-benzyloxy-9 acridines, **6**, qui ont été isolées. Cela tient à une compétition entre le TEBAC et le dérivé dihalogéné dont la réactivité a été diminuée par la présence de l'hétéroatome [45]. Ce phénomène de compétition a déjà été signalé [46,47]. Il a, dès lors, suffi, pour obtenir les dérivés diacridiniques, **5**, d'opérer avec un dispersant qui ne puisse se casser: le bromure de tétrabutyl ammonium ou un sel de phosphonium. Néanmoins, lorsque les conditions de réaction sont égales par ailleurs, les rendements restent très sensiblement inférieurs; ils avoisinent 35%. Les diacridiniques préparés sont présentés dans les Tableaux 7 et 8. Quant aux dérivés benzylés, composés nouveaux et non dénués d'intérêt, ils peuvent être préparés plus commodément par action directe du chlorure de benzyle. Ces substances sont décrites dans les Tableaux 9 et 10.

Il faut signaler, pour terminer, que certains des composés décrits ont été soumis à un criblage biologique préliminaire vis-à-vis de la leucémie lymphocytaire P 388. Les résultats sont réunis dans le Tableau 11. Au cours de ces essais, aucune des substances étudiées n'a révélé d'activité notable.

En conclusion, la catalyse en transfert de phase s'avère une méthode de choix pour l'obtention de bis-9,9'(thio-9 acridinyl)- α,ω -alcanes. Il faut, cependant, souligner que, dans les conditions de l'expérience, il peut y avoir compétition entre le TEBAC et l'agent d'alkylation. Lorsque ce dernier est peu réactif, la réaction secondaire avec le TEBAC devient prépondérante et conduit alors à des monoacridiniques S-benzylés.

PARTIE EXPERIMENTALE

La pureté des produits préparés a été contrôlée par CLHP isochratique. L'appareil est composé d'une pompe M 6000 A Waters Assoc., d'un détecteur ultraviolet à longueurs d'onde variables Cecil CE 212, d'une colonne μ -bondapack C 18 Waters Assoc. Le débit de la phase mobile (méthanol Carlo Erba RS/ACS) est de 3 ml/mn, soit environ 2000 psi.

Les spectres de rmn ont été enregistrés tantôt sur appareil Varian EM 360, tantôt sur appareil Bruker AM 200. On opère à la température ambiante et en présence de tétraméthylsilane comme référence interne. Les abréviations suivantes sont utilisées pour exprimer la multiplicité: s, d, dd, t et m pour singulet, doublet, doublet dédoublé, triplet et multiplet.

Les spectres uv des produits en solution chloroformique ont été enregistrés sur appareil Unicam SP 1800.

Les spectres ir ont été effectués en pastilles de KBr sur un appareil Perkin-Elmer 157.

Les points de fusion, mesurés sur appareil Büchi, sont donnés non corrigés.

Les essais biologiques in vivo ont été pratiqués sur des lots de six souris femelles CDF 1, inoculées avec 0,1 ml de liquide d'ascite dilué contenant 10^6 cellules tumorales de leucémie lymphocytaire P 388. Le traitement commence 24 heures après l'inoculation et les produits sont administrés journellement, pendant 5 jours, à trois doses différentes selon les lots. Les résultats sont exprimés en pourcent du temps moyen de survie (11,2 jours) d'un lot contrôle de trente animaux.

1. Thio-9 acridanones substituées, **1**.

Un mélange de 10 mmoles d'acridanones-9 substituées en position 2 ou 4, 10 mmoles (2,22 g) de pentasulfure de phosphore dans 30 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide est porté à 140° sous agitation entre 2 heures 30 minutes et 3 heures 30 minutes. On verse ensuite la solution dans 250 cm³ d'ammoniaque diluée à 5%. Un précipité rouge apparaît. Après décantation et filtration pour récupérer le précipité, on lave ce dernier plusieurs fois à l'eau. On sèche et on recristallise le produit dans du méthanol à l'exception du dérivé **1h** qui est recristallisé dans un mélange méthanol/acétone.

2. Bis-9,9' (thio-9 acridinyl)- α,ω -alcanes, **2**, **4** et **6**.

On met à reflux pendant trois heures sous agitation constante 10 mmoles d'une thio-9 acridanone, 5 mmoles d'un réactif dihalogéné 5 mmoles (1,13 g) de chlorure de triéthylbenzyl ammonium, 100 cm³ de toluène et 50 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 50%. Après décantation, on extrait la phase aqueuse par 50 cm³ de toluène. D'autre part, on lave plusieurs fois à l'eau la phase organique. On la sèche ensuite sur sulfate de magnésium. On évapore enfin le toluène. Dans le cas d'un résidu visqueux, on triture avec de l'acétone jusqu'à concrétisation. Après recristallisation, on obtient une poudre généralement de couleur jaune. Les solvants de recristallisation sont détaillés dans le Tableau 1.

On précise que pour le composé **2a**, on peut remplacer le toluène par le dichloro-1,2 éthane (100 cm³) qui joue alors le rôle de réactif tout autant que celui de solvant.

3. Dichlorhydrates de bis-9,9' (thio-9 acridinyl)- α,ω -alcanes, **3**.

On dissout 5 mmoles de bis-9,9' (thio-9 acridinyl)- α,ω -alcanes, **2** ou **4**, dans un minimum de chloroforme en chauffant légèrement. On ajoute 1 cm³ d'acide chlorhydrique 12N. On évapore le solvant et on malaxe le résidu avec de l'acétone. On obtient ainsi un produit de couleur jaune d'or à orangé qu'on recristallise dans l'éther de pétrole sauf dans le cas des produits **3c**, **3e** et **3h** qui sont recristallisés dans un mélange éther de pétrole/éther.

4. Bis-9,9' (thio-9 acridinyl)-1",5" éthoxyéthane et bis-9,9' (thio-9 acridinyl)-1",5" éthylazaéthane, **5**.

Un mélange contenant 10 mmoles d'une thio-9 acridanone, 5 mmoles (0,72 g) de dichloro-2,2' diéthyléther ou 5 mmoles (0,9 g) de chlorhydrate de dichloro-2,2' diéthylamine, 100 cm³ de toluène, 50 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 50% et 3 mmoles (0,97 g) de bromure de tétrabutyl ammonium ou 2 mmoles (1,02 g) de bromure d'hexadécyltributyl phosphonium, est porté à reflux sous agitation pendant trois heures. Après décantation, lavage, séchage et évaporation de la phase organique, on obtient un produit visqueux qui est repris par 10 cm³ d'acétone jusqu'à concrétisation. A l'exception du composé **5b** pour lequel on utilise l'éther de pétrole, après recristallisation dans l'éthanol, on isole une substance de couleur jaune.

Ce travail a été partiellement financé par une aide CNRS (AIP PIRMED 1051).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] J. B. LePecq, M. LeBret, J. Barbet et B. P. Roques, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **72**, 2915 (1975).
- [2] E. S. Canellakis, R. M. Fico, A. H. Sarris et Y. H. Shaw, *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 231 (1976).
- [3] R. M. Fico et E. S. Canellakis, *Biochem. Pharmacol.*, **26**, 269 (1977).
- [4] A. H. Sarris, E. G. Niles et E. S. Canellakis, *Biochim. Biophys. Acta*, **474**, 268 (1977).
- [5] J. Barbet, Doctorat es Sciences Physiques, Paris, 1978.
- [6] L. P. G. Wakelin, T. S. Creasy et M. J. Waring, *FEBS Letters*, **104**, 261 (1979).
- [7] E. S. Canellakis et R. A. Bellantone, *Biochim. Biophys. Acta*, **418**, 290 (1976).
- [8] R. M. Fico, T. K. Chen et E. S. Canellakis, *Science*, **198**, 53 (1977).
- [9] E. S. Canellakis, Y. H. Shaw, W. E. Hanners et R. A. Schwatz, *Biochim. Biophys. Acta*, **418**, 277 (1976).
- [10] R. M. Acheson et E. C. Constable, *Chem. Commun.*, 1065 (1980).
- [11] J. Barbet, B. P. Roques et J. B. LePecq, *Compt. Rend.*, **281D**, 851 (1975).
- [12] J. Barbet, B. P. Roques, S. Combrisson et J. B. LePecq, *Biochemistry*, **15**, 2642 (1976).
- [13] L. P. G. Wakelin, M. Romanos, E. S. Canellakis et M. J. Waring, *Stud. Biophys.*, **60**, 111 (1976).
- [14] R. M. Fico et E. S. Canellakis, *Biochem. Pharmacol.*, **26**, 275 (1977).
- [15] B. F. Cain, B. C. Baguley et W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **21**, 658 (1978).
- [16] T. K. Chen, R. M. Fico et E. S. Canellakis, *J. Med. Chem.*, **21**, 868 (1978).
- [17] B. Gaugain, J. Barbet, R. Oberlin et B. P. Roques, *Biochemistry*, **17**, 5071 (1978).
- [18] N. Capelle, J. Barbet, P. Dessen, S. Blanquet, B. P. Roques et J. B. LePecq, *Biochemistry*, **18**, 3354 (1979).
- [19] E. S. Canellakis, V. Bono, R. A. Bellantone, J. S. Krakow, R. M. Fico et R. A. Schulz, *Biochim. Biophys. Acta*, **418**, 300 (1976).
- [20] M. Olomucki, M. Jerram, R. Parfait, A. Bollen et F. Gros, *Bioorg. Chem.*, **10**, 455 (1981).
- [21] B. Gaugain, J. Markovits, J. B. LePecq et B. P. Roques, *FEBS Letters*, **169**, 123 (1984).
- [22] O. Buchardt, U. Ehrbar, C. Larsen, J. Moeller, P. E. Nielsen, T. Thompsen, F. Waetjen et J. B. Hansen, *J. Org. Chem.*, **49**, 4123 (1984).
- [23] N. Helbecque, J. L. Bernier et J. P. Henichart, *Biochem. J.*, **225**, 829 (1985).
- [24] W. A. Denny, G. J. Atwell, G. A. Willmott et L. P. G. Wakelin, *Biochem. Biophys. Chem.*, **22**, 17 (1985).
- [25] N. Assa-Munt, W. Leupin, W. A. Denny et D. R. Kearns, *Biochemistry*, **24**, 1449 (1985).
- [26] G. J. Atwell, G. M. Stewart, W. Leupin et W. A. Denny, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4335 (1985).
- [27] W. A. Denny, G. J. Atwell, B. C. Baguley et L. P. G. Wakelin, *J. Med. Chem.*, **28**, 1568 (1985).
- [28] P. Langaa, J. Markovits, A. Delbarre, J. B. LePecq et B. P. Roques, *Biochemistry*, **24**, 5567 (1985).
- [29] B. A. Chaffia, C. Montginoul, E. Toreilles et L. Giral, *Bull. Soc. Chim. France*, 345 (1980).
- [30] V. G. Pesine, A. M. Khaletskii et I. G. Vitenberg, *Zh. Obshch. Khim.*, **31**, 2522 (1961).
- [31] V. G. Pesine, I. G. Vitenberg et A. M. Khaletskii, *Zh. Obshch. Khim.*, **34**, 1276 (1964).
- [32] V. G. Pesine et I. G. Vitenberg, *Zh. Obshch. Khim.*, **35**, 930 (1965).
- [33] I. Goia, H. Mantsch et M. Ionescu, *Rev. Roumaine Chim.*, **13**, 1511 (1968).
- [34] C. Courseille, S. Geoffre, M. Hospital et J. Barbet, *Acta Crystallogr.*, **B33**, 1573 (1977).
- [35] B. Gaugain, J. Barbet, N. Capelle, B. P. Roques et J. B. LePecq, *Biochemistry*, **17**, 5078 (1978).
- [36] A. D. James et B. H. Robinson, *Adv. Molec. Relaxation Processes*, **8**, 287 (1976).
- [37] L. P. G. Wakelin, M. Romanos, T. K. Chen, D. Glaubiger, E. S. Canellakis et M. J. Waring, *Biochemistry*, **17**, 5057 (1978).
- [38] J. P. Galy, E. J. Vincent, A. M. Galy, J. Barbe et J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **90**, 947 (1981).
- [39] A. Edinger et W. Arnold, *J. Prakt. Chem.*, **64**, 182 (1901).
- [40] R. R. Smolders, J. Hanuise, R. Coomans, V. Proietto, N. Voglet et A. Waeselaer, *Synthesis*, 493 (1982).
- [41] M. Ionescu, H. Mantsch et I. Goia, *Acad. Rep. Populare Romine, Fil. Cluj Stud. Cercet. Chim.*, **12**, 135 (1961); - *Chem. Abstr.*, **57**, 12432 (1962).
- [42] M. Ionescu et D. Potescu, *Studia Univ. Babeş-Bolyai, Ser. Chem.*, **11**, 73 (1966); *Chem. Abstr.*, **65**, 20096 (1966).
- [43] S. J. Das Gupta, *J. Indian Chem. Soc.*, **17**, 244 (1940).
- [44] B. Wysocka-Skrzela et Z. Ledochowski, *Rocz. Chem.*, **42**, 755 (1968).
- [45] J. Hine, *Physical Organic Chemistry*, Mc Graw Hill, New York, 1962, p 176.
- [46] J. P. Galy, J. Elguero, E. J. Vincent, A. M. Galy et J. Barbe, *Heterocycles*, **14**, 311 (1980).
- [47] H. Dou, R. Gallo, P. Hassanaly et J. Metzger, *J. Org. Chem.*, **42**, 4276 (1977).

English Summary.

Some new bis-acridine derivatives have been prepared under phase transfer catalysis conditions. These are α,ω -bis-(9-thioacridinyl)alkanes with or without heteroatoms such as N or O, included into the bridge. In the latter case, general procedure has to be slightly modified due to a side-reaction leading to thiobenzyl derivatives, which increases in the conditions proposed in the first place. The compounds so prepared were characterized by their melting points, ^1H and ^{13}C nmr data. Preliminary results referring to activity against P-388 lymphocytic leukemia are presented.