

Université de Montréal

**Synthèse de nouvelles biacridines et étude de leur  
intercalation avec l'ADN de thymus de veau**

par  
Dominik Herbart  
Département de chimie  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M. Sc.)  
en chimie

Avril 2002

QD

3

U54

2002

V.010

## Dédicace

À mes parents, Carole et Pierre, ma grand-mère, Jeanne-D'arc Boudreault, et ma copine, Nathalie. Merci pour votre soutien, votre amour et votre foi.

Merci, c'est grâce à vous si j'y suis parvenu.



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Synthèse de nouvelles biacridines et étude de leur  
intercalation avec l'ADN de thymus de veau**

présenté par

**Dominik Herbart**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

James D. Wuest, président du jury

Richard Giasson, directeur de recherche

André B. Charette, membre du jury

Mémoire accepté le :

## Sommaire

Les acridines sont depuis longtemps connues pour leurs propriétés biologiques et médicinales. Elles ont été utilisées dans les années 40 et 50 comme des composés anti-bactériens et anti-malariaux. De nos jours, les acridines et leurs dérivés suscitent beaucoup d'intérêts dans la recherche du cancer. En effet, ces composés ont la propriété d'interagir avec l'ADN et d'être des agents mutagènes et anti-cancer potentiels.

Dans la première partie de cet ouvrage, la synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine a été réalisée suivant l'approche de synthèse développée par Élise Rioux dans nos laboratoires avec quelques modifications. La dernière réaction, l'oxydation du 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridan en 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine avec le  $K_2Cr_2O_7$  a été remplacée par une oxydation avec le DDQ. Par la suite, la synthèse de nouveaux dérivés biacridine, les 9,9'-dialkylamino-4,4'-biacridines, des molécules plus polaires, a été effectuée afin d'obtenir des molécules plus hydrophiles.

Dans la seconde partie, une expérience d'intercalation avec l'ADN de thymus de veau a été réalisée avec le composé 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine. Des analyses par spectroscopie d'absorption et par HPLC chirale ont été effectuées afin de déterminer si il y a eu intercalation ou non, et si cette intercalation est énantiosélective ou pas.

## Table des matières

<b>Sommaire</b>	III
<b>Liste des schémas</b>	VII
<b>Liste des figures</b>	VIII
<b>Liste des sigles et abréviations</b>	IX
<b>Remerciements</b>	XI
<b>Chapitre 1 : Introduction</b>	1
<b>1.1 Les acridines biologiquement actives</b>	2
<i>1.1.1 Les acridines anti-bactériennes</i>	2
<i>1.1.2 Les acridines anti-malariales</i>	6
<i>1.1.3 Les acridines anti-cancer</i>	8
<b>1.2 Propriétés d'intercalation des acridines dans l'ADN</b>	14
<b>1.3 Intercalation énantiosélective dans l'ADN</b>	17
<b>1.4 Les biacridines chirales</b>	21
<b>Chapitre 2 : Synthèse de dérivés de la 4,4'-biacridine</b>	27
<b>2.1 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine</b>	28
<b>2.2 Synthèse des dérivés de la 9,9'-diamino-4,4'-biacridine</b>	36

<b>Chapitre 3 : Expérience d'intercalation énantiosélective</b>	43
<b>avec l'ADN de thymus de veau</b>	
<b>3.1 Réalisation de l'expérience avec la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine</b>	44
<b>3.2 Analyse de l'intercalation de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine</b>	45
3.2.1 <i>Analyse par la mesure de la déviation de la lumière polarisée (<math>\alpha_D</math>)</i>	45
3.2.2 <i>Analyse par HPLC sur colonne chirale</i>	46
3.2.3 <i>Analyse par spectroscopie d'absorption</i>	48
<b>3.3 Réalisation de l'expérience avec les dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine</b>	51
<b>3.4 Analyse de l'intercalation des dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine</b>	52
<b>3.5 Conclusions</b>	54
<b>Chapitre 4 : Partie expérimentale</b>	56
<b>4.1 Notes générales de la partie expérimentale</b>	57
4.1.1 <i>La spectroscopie</i>	57
4.1.2 <i>La chromatographie</i>	57
4.1.3 <i>Constantes physiques</i>	58
4.1.4 <i>Les solvants et les réactifs</i>	58
<b>4.2 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine</b>	60
4.2.1 <i>Synthèse du 2-amino-3-nitrotoluène</i>	60
4.2.2 <i>Synthèse du 2-iodo-3-nitrotoluène</i>	62
4.2.3 <i>Synthèse du 2,2'-diméthyl-6,6'-dinitro-1,1'-biphényle</i>	64

4.2.4 Synthèse du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle	66
4.2.5 Synthèse du diacide 38	68
4.2.6 Synthèse de la 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine	70
4.2.7 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine	71
4.2.8 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine	73
<b>4.3 Synthèse des dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine</b>	<b>75</b>
4.3.1 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-9,9'-diéthanolamino-4,4'-biacridine	75
4.3.2 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-9,9'-dibutylamino-4,4'-biacridine	77
4.3.3 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-9,9'-dihexylamino-4,4'-biacridine	79
4.3.4 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-9,9'-di- (N,N,N-triméthyléthylènediamino)-4,4'-biacridine	81
4.3.5 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-9,9'-dipiperidino-4,4'-biacridine	83
4.3.6 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-9,9'-dimorpholino-4,4'-biacridine	85
<b>4.4 Expérience d'intercalation avec la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine</b>	<b>87</b>
<b>4.5 Expérience d'intercalation avec les dérivés 9,9'-diamino-3,3'- diméthyl-4,4'-biacridines</b>	<b>90</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>92</b>
<b>Annexes</b>	<b>96</b>

**Liste des schéma**

<b>1</b>	Schéma rétrosynthétique des 1,1'-biacridans	22
<b>2</b>	Schéma rétrosynthétique des 4,4'-biacridans	23
<b>3</b>	Mécanisme de photoréduction d'halogénures tertiaires	25

## Liste des figures

1	Numérotation des positions de l'hétérocycle acridine	5
2	Structure chimique de 5-iodocytidylyl(3'-5')guanosine	15
3	Structure cristalline de la 9-aminoacridine intercalée entre les paires de bases guanine et cytosine	16
4	Représentation de la B-ADN et Z-ADN	17
5	Base de Tröger	18
6	Bases de Tröger chirales comportant des unités acridine	19
7	9,9'-biacridines et 10,10'-biacridines	21
8	Chromatogramme du composé <b>31</b> racémique en HPLC chiral	47
9	Chromatogramme de la solution du composé <b>31</b> à 25 $\mu\text{M}$ après l'expérience d'intercalation	48
10	Spectre d'absorption de la phase butanolique contenant le composé <b>31</b> avant l'expérience d'intercalation	49
11	Spectre d'absorption de la phase aqueuse contenant l'ADN 300 $\mu\text{M}$ après l'expérience d'intercalation avec le composé <b>31</b>	50
12	Spectre d'absorption de la phase butanolique contenant le composé <b>48</b> avant l'expérience d'intercalation	52
13	Spectre d'absorption de la phase aqueuse contenant l'ADN 300 $\mu\text{M}$ après l'expérience d'intercalation du composé <b>48</b>	53

## Liste des sigles et abréviations

$\alpha_D$	Rotation spécifique
Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
ADN	Acide désoxyribonucléique
c	Centi
CCM	Chromatographie sur couche mince
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanoquinone
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ee	Excès énantiomérique
Éq.	Équation
éq.	Équivalent
Et	Éthyle
g	Gramme
Hex	Hexanes
HPLC	Chromatographie liquide haute performance (High Performance Liquid Chromatography)
Hz	Hertz
I-Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge

L	Litre
M	Molarité
M	Méga
m	Milli
m	Mètre
Me	Méthyle
min	Minute
n	Nano
o/n	Toute la nuit
p.f.	Point de fusion
RMN	Résonance magnétique nucléaire
THF	Tétrahydrofurane
t.p.	Température de la pièce
UV	Ultra-violet
Vis	Visible

## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, le docteur Richard Giasson, de m'avoir accueilli dans son groupe de recherche pour m'avoir donné un sujet de recherche intéressant. Il m'a bien supporté durant ces années, me donnant de précieux conseils.

Je tiens aussi à remercier les membres de mon groupe : Isabelle Valde, Pierre-Jean Alarco, Catherine Gagnon, Ernesto Rivera Garcia et Élise Rioux pour leurs précieux conseils et leur amitié. J'aimerais aussi remercier les stagiaires du groupe : Luis Enrique Lopez Duran, Jennifer Wilson, Guillaume Charron et plus particulièrement Simon Mathieu, sans qui l'été 2002 n'aurait pas été aussi coloré et amusant.

J'aimerais remercier toute ma famille, plus particulièrement mon père, ma mère et ma grand-mère pour leur support moral et leurs encouragements lors des moments les plus difficiles. Ma copine Nathalie, à qui je dis un grand merci pour m'avoir enduré durant les périodes plus sombres de la maîtrise et pour son amour et son soutien. Merci du fond du cœur pour avoir cru en moi!

Finalement, j'aimerais saluer et remercier mes deux grands amis, Éric Côté et Frédéric Paul, pour leur soutien inestimable et leur amitié. Mes amis, Francis Monchamp pour son amitié et avoir animé les midis à l'Université, Isabelle Valade et Éric Martineau.

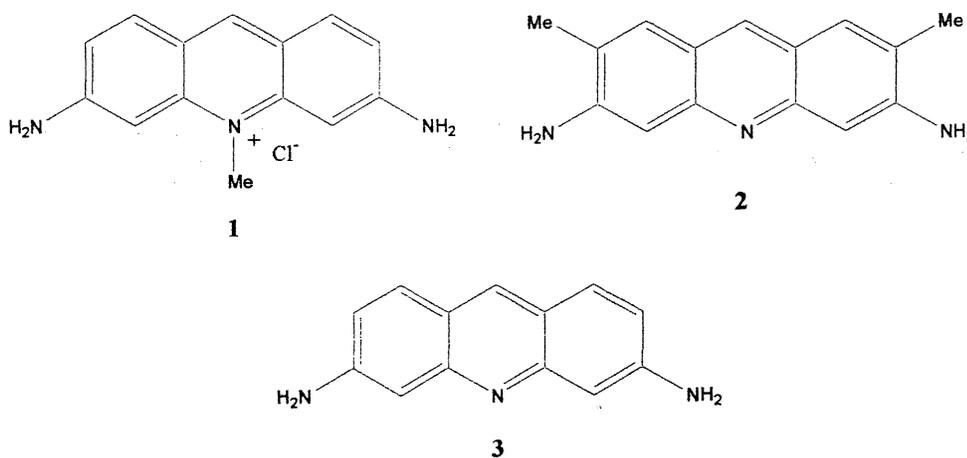
# **Chapitre 1**

## **Introduction**

## 1.1 Les acridines biologiquement actives

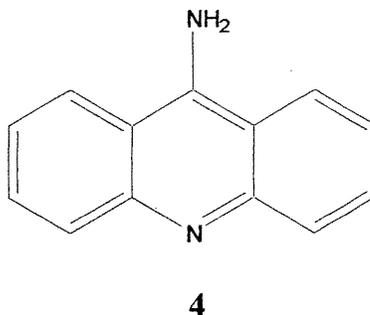
### 1.1.1 Les acridines anti-bactériennes

Les acridines font partie d'une famille d'hétérocycles connue depuis bien des années. Depuis leur découverte en 1870 par Graebe et Caro,<sup>1</sup> l'utilisation de ces composés a été discontinuée jusqu'aux années 1900. La découverte des propriétés anti-bactériennes en 1913 par Browning et des propriétés antimalariales en 1932 par Mietzsch et Mauss ont donné beaucoup d'importance aux composés acridine et la recherche sur ces composés a connu un essor considérable.<sup>2</sup>



Les acridines ont suscitées beaucoup d'intérêt auprès des chimistes en vue du développement de composés biologiquement actifs. C'est par les efforts de Ehrlich, qui au cours d'une étude sur l'activité trypanocide d'une série de triphénylméthanes, que fut reconnue une activité chimiothérapeutique de valeur.<sup>2,3</sup> Certains composés, comme l'acriflavine (1),<sup>2</sup> l'acridine jaune (2) et la proflavine (3),<sup>4</sup> font partie des composés étudiés pour leur activité anti-bactérienne. L'acriflavine et la proflavine étaient d'ailleurs utilisés comme désinfectants au courant de la deuxième guerre

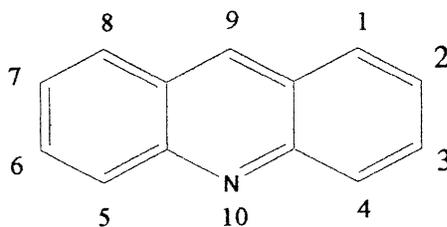
mondiale.<sup>5</sup> Il fût découvert que la proflavine est toxique dans la culture de tissus<sup>6</sup> et de leucocytes.<sup>7</sup> Cependant, contrairement à l'acriflavine, la proflavine cause moins de dommage aux cerveaux de lapins.<sup>8</sup> Toutefois, la plupart des études biologiques faites avec l'acriflavine ont été faites avec des fractions impures de ce produit.<sup>2</sup>



Une autre acridine qui a intéressé longtemps et qui intéresse encore les chercheurs est la 9-aminoacridine (4) et ses dérivés. Ce genre de composés a été largement étudié et il a été énoncé que cette molécule a des propriétés similaires à l'acriflavine.<sup>9</sup> C'est en 1943 qu'elle fût introduite comme désinfectant pour les plaies durant la deuxième guerre mondiale.<sup>2</sup> Rubbo *et al.* ainsi que Ungar et Robinson ont démontré que la 9-aminoacridine est plus toxique que la proflavine, mais moins que l'acriflavine.<sup>10,11</sup> Certaines autres acridines furent étudiées pour leurs propriétés antibiotiques. Par contre, beaucoup d'entre elles ont eu une utilisation limitée pour plusieurs raisons, notamment la toxicité sur les tissus humains.<sup>2</sup> Par exemple, le Rivanol (5) qui fut synthétisé pour la première fois comme désinfectant en 1921, fut la première 9-aminoacridine utilisée dans ce but.<sup>12,13</sup> La neomonacrine (salacrin) (6) est un autre dérivé de la 9-aminoacridine qui est très semblable à cette dernière,<sup>14</sup> mais est plus soluble et légèrement moins toxique. Un composé se comparant à la proflavine quant



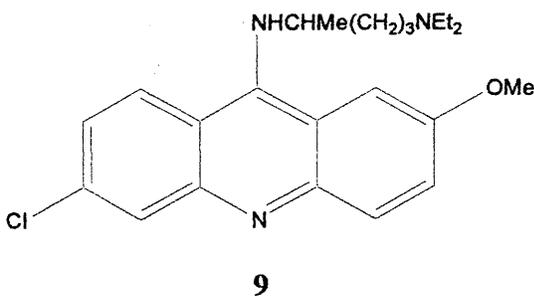
Les patrons de substitution (Figure 1) des acridines ayant un intérêt antibactérien notable sont la 9-aminoacridine, la 9-amino-2-chloroacridine et la 9-amino-3-chloroacridine, la 9-amino-1-nitroacridine, la 9-amino-4-méthylacridine et la 1,6-diaminoacridine. Il est facile d'observer que la substitution en position 9 est importante face aux propriétés anti-bactériennes.



**Figure 1 : Numérotation des positions de l'hétérocycle acridine**

### 1.1.2 Les acridines anti-malariales

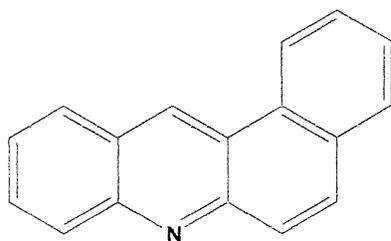
Beaucoup d'autres dérivés de l'acridine furent synthétisés et d'autres propriétés leurs ont été attribuées, notamment des propriétés anti-malariales.<sup>2</sup> C'est le chercheur Roehl en 1926 qui fut le premier à s'intéresser à l'activité anti-malariale des acridines. Il utilisait des canaris infectés par le *P. relictum* et leur injectait le composé. Si la formation de parasites dans le sang du canari était retardée d'au moins 5 jours, le composé était considéré comme une drogue prometteuse. C'est grâce aux recherches de Roehl si la drogue anti-malariale, atebriane (9), fut découverte par Mietzsch et Mauss.<sup>20</sup> Suite à cette découverte, un nombre imposant de dérivés de l'atebriane furent testés dans le but de trouver de nouveaux composés anti-malariaux. Cependant, peu d'entre eux ont montré une activité égale ou supérieure à celle de l'atebriane. Quelques-unes, comme la 6-cyano-9-(4-diéthylamino-1-méthylbutyl)amino-2-méthoxyacridine et la 6-chloro-9-(4-diéthylamino-1-méthylpropyl)amino-2-méthoxyacridine, peuvent se comparer à l'atebriane quant à leur activité anti-malariale.<sup>2</sup>



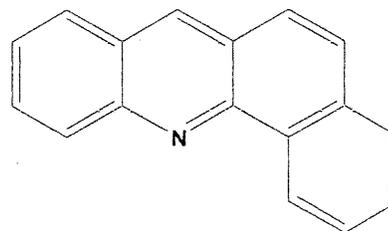
Cette drogue a été d'une importance inestimable durant la deuxième guerre mondiale. Plusieurs investigations ont été faites sur ce dernier composé. L'atebrine est cependant éliminé lentement du corps humain et semble causer certains dommages au foie et aux reins si la dose recommandée n'est pas respectée.<sup>21</sup>

### 1.1.3 Les acridines anti-cancer

Une des applications les plus importants des acridines est leur utilisation dans le traitement du cancer. Bien que plusieurs acridines ont montré une activité biologique anti-malariale ou anti-bactérienne plus ou moins importante, le mécanisme d'action anti-cancer de ces composés reste encore nébuleuse. L'acriflavine<sup>22</sup> et la proflavine<sup>23</sup> retardent la formation et l'augmentation de tumeurs chez les souris. Plusieurs autres dérivés de la benz[*a*]acridine (10) et benz[*c*]acridine (11) ont été synthétisés pour étudier leur activité thérapeutique et bon nombre d'entre eux ont montré une activité intéressante. Par contre, même si certaines molécules causaient l'arrêt de formation de tumeurs chez certains animaux, elles présenteraient cependant une activité cancérigène envers les cellules saines.



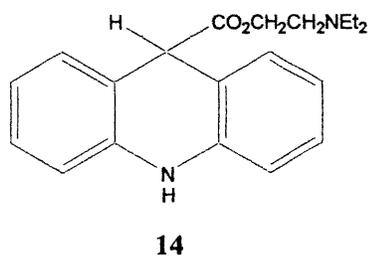
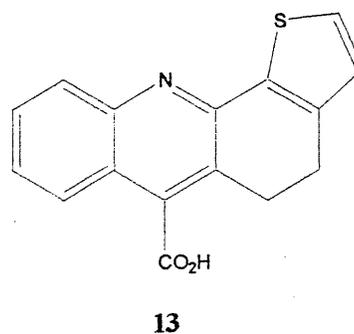
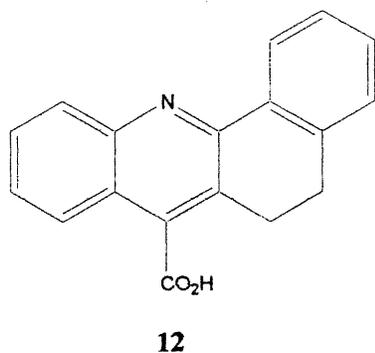
10

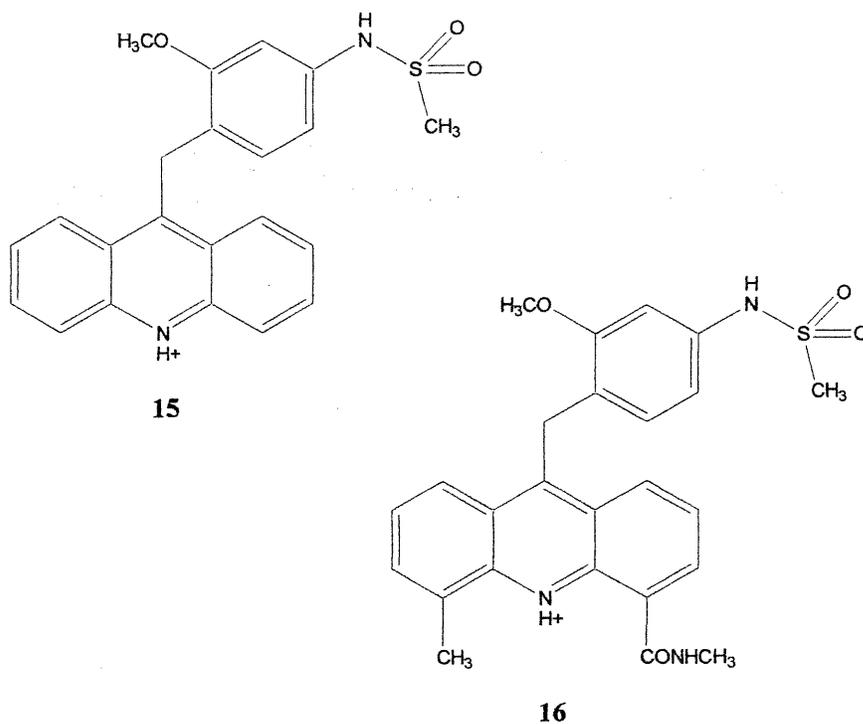


11

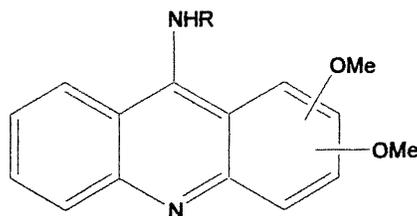
Elles ont donc été rapidement éliminées du traitement. Parmi les molécules qui ont été intéressantes, il y a le tetrophane (12). Cette dernière molécule montre une activité analeptique qui se compare à la strychnine.<sup>24</sup> Dans la même optique, il est rapporté dans la littérature que l'acide 5,6-dihydrothiophènbenz[*c*]acridine-7-

carboxylique (13) a une activité semblable à celle du tetrophane<sup>25,26</sup> mais ce dernier est quand même plus actif.<sup>27</sup> Le tetrophane a été utilisé à quelques reprises contre des maladies nerveuses et n'a par la suite plus été utilisé à des fins médicales. Une seule molécule, l'acridan-9-carboxylate de 2-diéthylaminoéthyle (14), semble montrer des propriétés spasmolytiques et anesthésiques locales.<sup>28</sup> Malgré la recherche intensive portée aux acridines et à leurs propriétés anti-cancéreuses, aucune molécule n'a été idéale et n'a montré que des côtés positifs jusqu'aux années 1980. Le composé amsacrine (15) a été introduit comme une drogue pour le traitement de la leucémie lymphatique et myéloïde.<sup>29,30</sup> Un dérivé de l'amsacrine, l'asulacrine (16) a aussi été synthétisé et était en phase clinique I en 1999 pour traiter le cancer du sein et du poumon.<sup>31,32</sup>



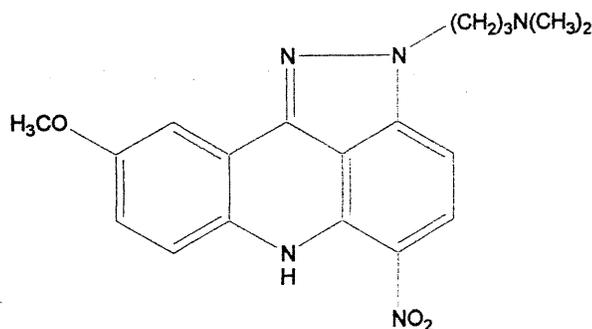


Des études cytotoxiques ont été menées par E. Hamilton et A. J. Barker dans les laboratoires de Zeneca Pharmaceuticals avec un certain nombre d'acridines (17a-17h).<sup>33</sup> Chacune des acridines était mise en contact avec des cellules oxiques et hypoxiques afin de mesurer leur activité cytotoxique respective.

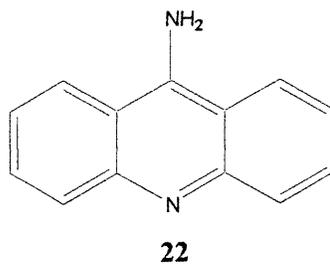
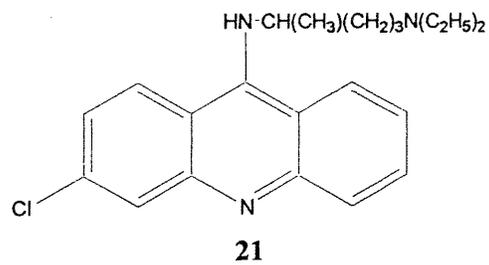
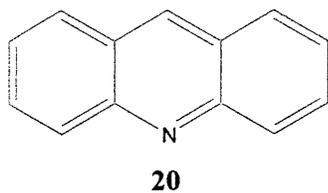
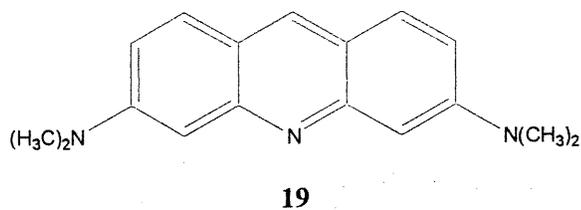
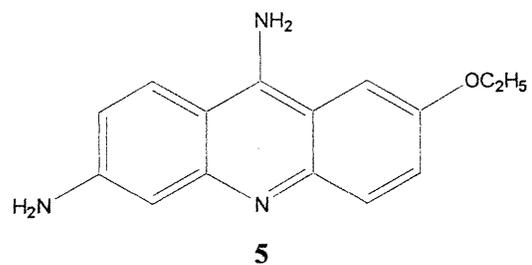
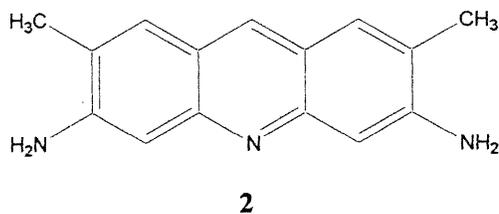
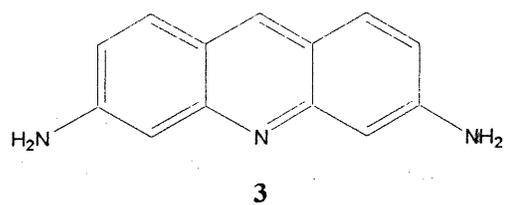
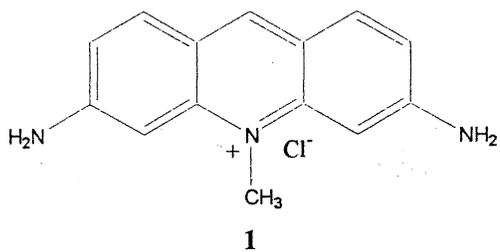


- |                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>17a</b> 2,3-diméthoxy | <b>R</b> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| <b>17b</b> 1,4-diméthoxy | <b>R</b> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| <b>17c</b> 1,4-diméthoxy | <b>R</b> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| <b>17d</b> 1,4-diméthoxy | <b>R</b> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                               |
| <b>17e</b> 1,4-diméthoxy | <b>R</b> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -imidazolyl                      |
| <b>17f</b> 2,4-diméthoxy | <b>R</b> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| <b>17g</b> 2,4-diméthoxy | <b>R</b> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| <b>17h</b> 2,4-diméthoxy | <b>R</b> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                               |

Cette activité était mesurée aux concentrations de 10 $\mu$ M et de 5 $\mu$ M. Le composé **17a** montrait une toxicité significative aux deux sortes de cellules à 10 $\mu$ M mais perdait toute activité à 5 $\mu$ M. Le composé **17b** était peu sélectif à 10 $\mu$ M tandis que les acridines **17c**, **17d** et **17e** étaient inactives à 10 $\mu$ M. Les composés **17f**, **17g** et **17h** montraient tous une activité cytotoxique moyenne.<sup>33</sup> D'autres études sur l'activité cytotoxique sur les cellules hypoxiques ont été menées. Le composé **18** représente une nouvelle classe de drogue antitumorale. Cette acridine a été sélectionnée pour une évaluation clinique puisqu'elle était la molécule qui montrait la meilleure activité et le plus haut degré de sélectivité pour les cellules humaines cancéreuses.<sup>34,35</sup>

**18**

Les acridines sont reconnues comme étant des composés s'intercalant dans l'ADN. Selon le degré d'oxydation, les dérivés d'acridines peuvent agir comme donneurs ou accepteurs d'électrons suite à une excitation photochimique. À l'Université de Shizuoka au Japon, une étude portant sur le bris de brins d'ADN par irradiation UV fut menée.<sup>36</sup>



Plusieurs acridines furent testées et bon nombre d'entre elles ont montré une activité intéressante de bris de brin d'ADN (SSB). Les acridines **1**, **2**, **3** et **19** ont montré qu'elles sont de bons photosensibilisateurs et, par conséquent, de bons agents

mutagènes. Les acridines **5**, **20**, **21** et **22** ont montré qu'elles étaient moins efficaces malgré qu'elles étaient quand même d'efficacité moyenne.<sup>36</sup>

Beaucoup de propriétés biologiques telles les propriétés anti-malariales, anti-bactériennes et anti-cancéreuses ont été attribuées aux acridines. Malgré que les propriétés anti-malariales et anti-bactériennes soient d'intéressantes facettes des acridines, la demande de composés anti-cancéreuse est toujours grandissante de nos jours. Beaucoup de drogues, les acridines comprises, sont reconnus pour aider à contrôler certains cancers. Cependant, il n'y a pas de molécule miracle afin d'enrayer le cancer et la recherche dans ce domaine est toujours à son apogée. Ce qui est intéressant dans les acridines anti-cancers est le fait que ces composés agissent directement dans le noyau de la cellule sur l'ADN.

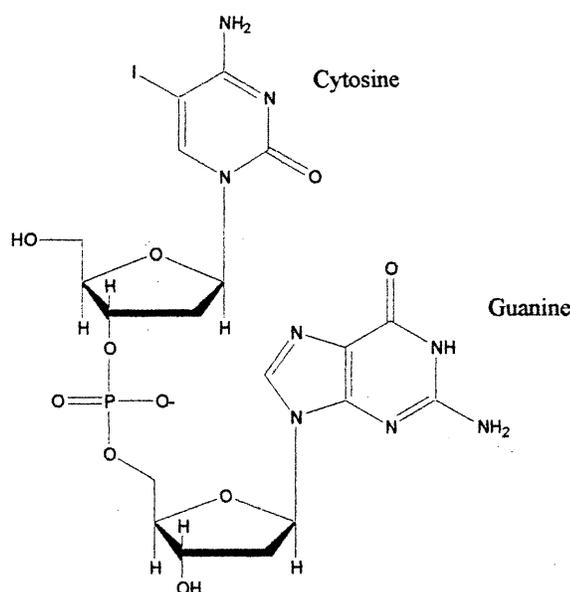
## 1.2 Propriétés d'intercalation des acridines dans l'ADN

Les propriétés biologiques des acridines sont depuis longtemps reconnues, que ce soit comme composés thérapeutiques contre le cancer ou comme antibiotiques. Cependant, le mécanisme d'action de la drogue sur l'organisme est resté longtemps incertain aux yeux des chercheurs.

Plusieurs hypothèses furent émises afin d'expliquer le mode d'interaction des acridines. Certains chercheurs comme Greenstein, Peacock-Skerrett et Lerman se sont penchés sur la question et ont tenté d'expliquer ce mécanisme.<sup>37,38,39,40</sup> Ils en sont tous venus à la conclusion que la drogue interagit avec l'ADN par deux modes d'interactions importants, le premier mode étant plus fort que le deuxième, soit (i) des interactions  $\pi$  ou l'acridine est intercalée entre deux paires de bases nucléiques et (ii) des interactions électrostatiques avec les groupements phosphate pointant vers l'extérieur de l'hélice. Afin que l'intercalation soit efficace, il faut que la planéité de l'acridine soit parfaite. L'hydrogénation d'un des trois cycles aromatiques de l'acridine entraîne une perte d'activité biologique puisque la planéité est rompue.<sup>39</sup> L'acridine intercalée est gardée en place par le recouvrement des orbitales  $\pi$  de la drogue et des acides nucléiques.<sup>39</sup> L'acridine étant intercalée entre deux paires de bases de l'ADN, elle est perpendiculaire à l'axe de la double hélice.<sup>41</sup> Par conséquent, l'hélice d'ADN s'allonge puisque la drogue prend de la place entre deux paires de bases. L'ADN devient donc différente de sa forme native. Conséquemment, les propriétés de celle-ci changent aussi.<sup>40</sup>

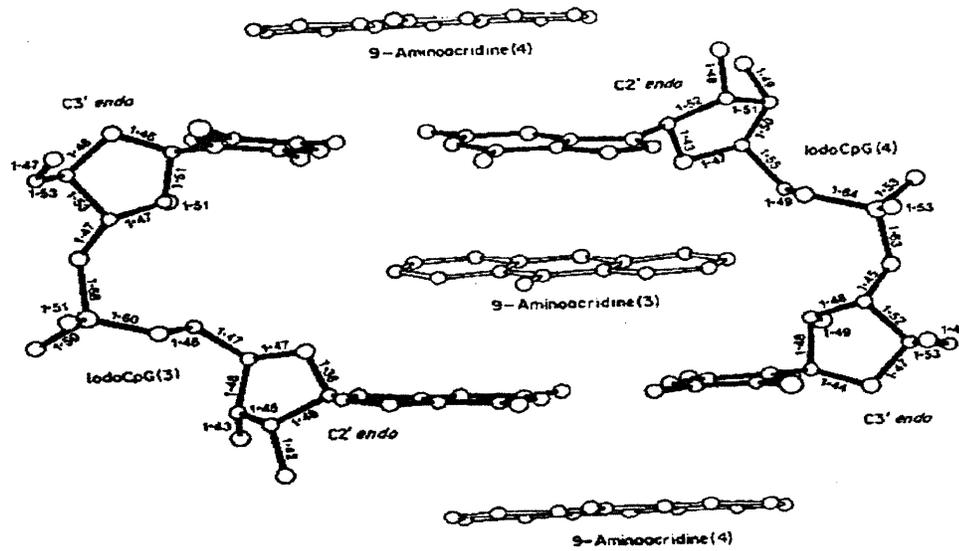
Le deuxième mode est dit moins fort mais est quand même présent malgré qu'il soit beaucoup moins compris que le premier. Il semble que les groupements phosphate chargés négativement interagissent via des interactions électrostatiques avec l'acridine. Lors de l'intercalation, il a été démontré que la 9-aminoacridine est protonée et que le proton peut faire un pont hydrogène avec les groupements phosphates, stabilisant le complexe d'ADN-acridine.<sup>42</sup>

Sakore, Reddy et Sobell ont fait des recherches sur la modélisation et la structure cristalline d'un complexe d'acridine et de dinucléoside monophosphate.<sup>42</sup> Les paires de bases utilisées ont été la cytosine et la guanine modifiées et la structure de ce nucléoside monophosphate est représentée à la Figure 2. La Figure 3 permet de visualiser l'intercalation de l'acridine entre les deux paires de bases.<sup>42</sup> Comme il est indiqué, l'acridine est perpendiculaire à l'axe de l'hélice et parallèle aux paires de bases, favorisant ainsi le recouvrement des orbitales  $\pi$  entre les bases et l'acridine.



**Figure 2: Structure chimique de 5-iodocytidylyl(3'-5')guanosine.**

Cela procure une stabilisation dans la chaîne simple d'ADN lors de la réplication de celle-ci,<sup>42</sup> ce qui peut conduire à certaines mutations.



**Figure 3 : Structure cristalline de la 9-aminoacridine intercalée entre les paires de bases guanine et cytosine**

### 1.3 Intercalation énantiosélective dans l'ADN

Dans les organismes vivants, on retrouve principalement deux sortes d'ADN en grande quantité : B-ADN et Z-ADN, appelés respectivement « right handed DNA » et « left handed DNA » (Figure 4). La distinction entre ces deux conformations d'ADN par des molécules chirales reste encore une problématique et est d'un très grand intérêt pour les chercheurs. En fait, les seuls composés capables d'offrir une reconnaissance chirale de la B-ADN sont les complexes chiraux de métal de ruthénium  $[\text{Ru}(\text{Phen})_3]^{+2,4,3}$ .

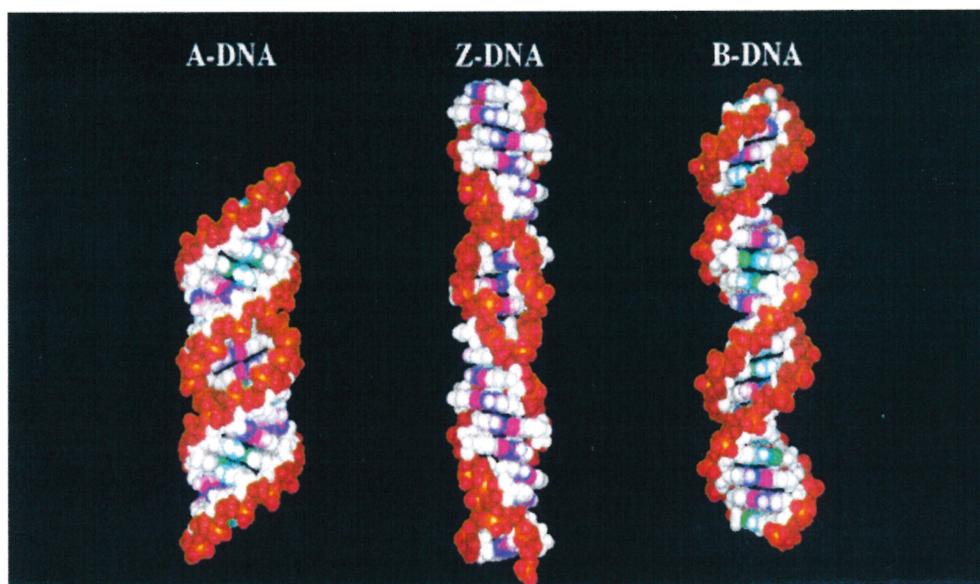
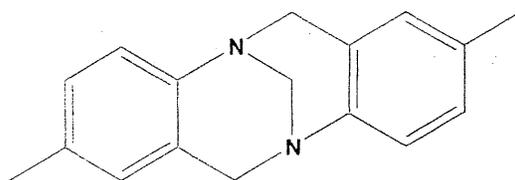


Figure 4 : Représentation de la B-ADN et Z-ADN

Un chercheur en particulier, Jean L'homme, s'est intéressé à ces deux formes biologiques d'ADN et a longuement étudié certains composés capables d'interagir avec une ou l'autre de ces deux formes d'ADN. Il a étudié les acridines et ses dérivés

dérivés afin de faire l'intercalation de celles-ci dans l'ADN.<sup>44,45,46,47</sup> Après avoir étudié les bases de Tröger (**Figure 5**) et leur chiralité, un groupe de recherche s'est intéressé à

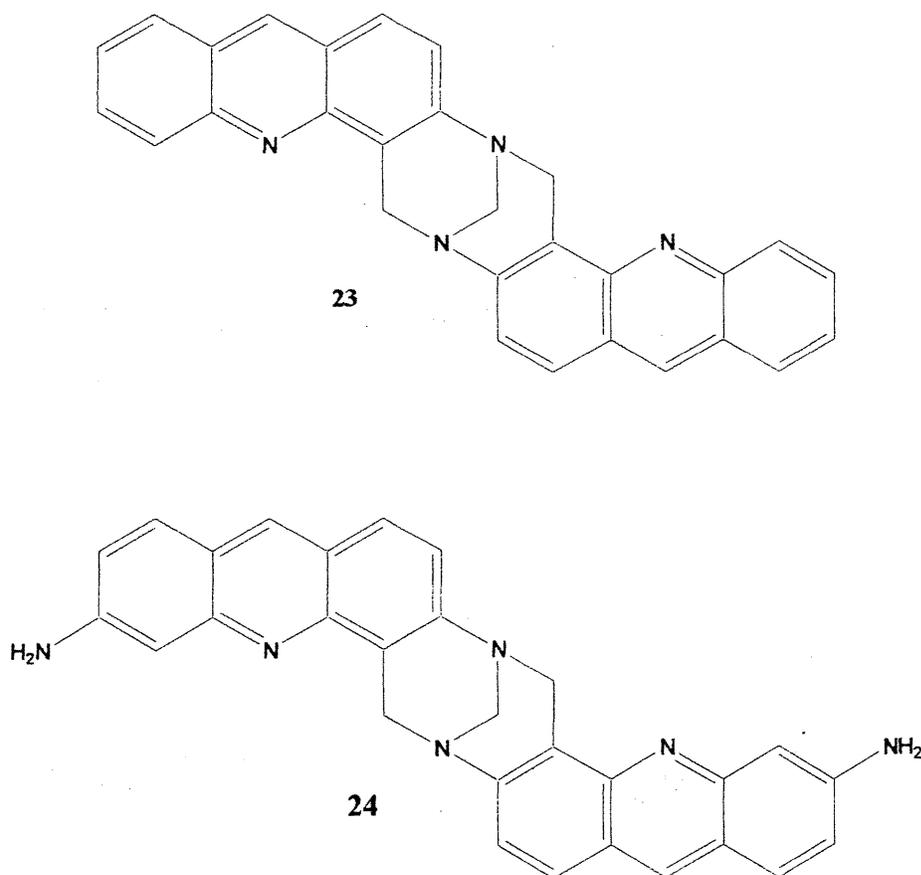
la possibilité de les utiliser comme intercalants chiraux dans l'ADN. Il a donc fait la synthèse de composés biacridines dérivés des bases de Tröger et a fait des expériences d'intercalation avec ces composés.<sup>45,46,47,48</sup> Comme nous pouvons le voir à la Figure 5, le cycle central des bases de Tröger confère à la molécule une chiralité. En greffant deux acridines sur la base de Tröger, il est possible d'obtenir des dérivés biacridine chiraux (**23** et **24**) (**Figure 6**). Ces dérivés sont donc des molécules chirales ayant un potentiel d'intercalation sélective sur l'ADN.



**Figure 5: Base de Tröger**

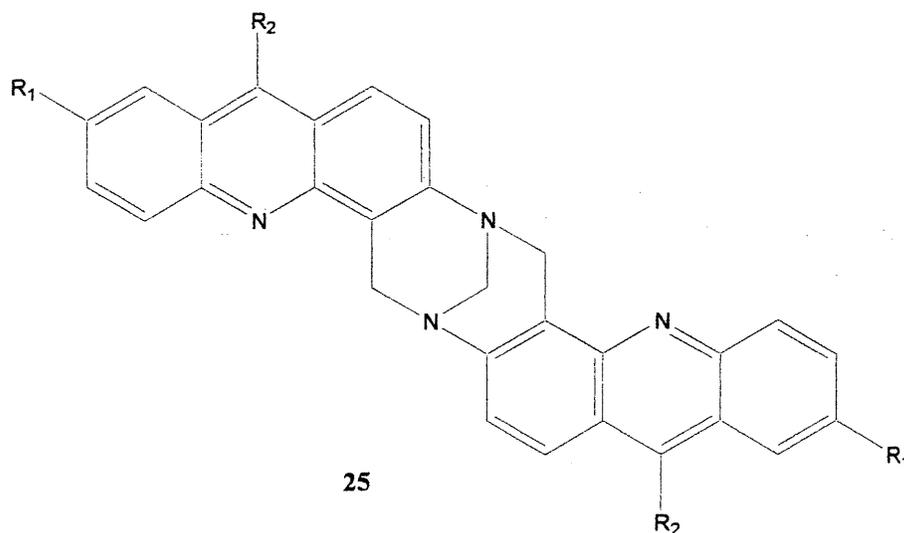
Se basant sur le principe que l'ADN biologique possède deux types de conformation, soit l'ADN *Z* et *B*, il est possible qu'un énantiomère d'une ou l'autre des deux bases de Tröger (**23** et **24**) puisse se complexer sélectivement avec une ou l'autre des formes de l'ADN. Ces bases de Tröger ont un angle se rapprochant de 90° entre les deux côtés du pont 1,5-diazocine.<sup>49</sup> Ces composés possèdent chacun deux énantiomères dû au pont 1,5-diazocine et sont viables pour la reconnaissance moléculaire. L'expérience effectuée par l'équipe de L'Homme consiste à mélanger pendant un certain temps deux phases, une phase aqueuse dans laquelle l'ADN (*B* ou

Z) est dissout et une phase butanolique dans laquelle se trouve un des dérivés biacridine racémique **23** ou **24**, pour ensuite faire la séparation des deux phases. L'analyse par spectroscopie d'absorption et par déviation de la lumière de la phase butanolique contenant la biacridine résiduelle permet d'établir si la concentration a diminué et si un des deux énantiomères a sélectivement passé dans la phase aqueuse pour s'intercaler à l'ADN.<sup>48</sup>



**Figure 6: Bases de Tröger chirales comportant des unités acridine**

Ces expériences ont permis de faire certaines observations en ce qui concerne le design de l'intercalant. Il semble que le composé **23** de la Figure 6 ne soit pas soluble dans l'eau, ce qui entraîne une diminution de l'intercalation.<sup>50</sup> Il est donc important d'augmenter la solubilité dans l'eau et la basicité du composé en ajoutant des groupements hydrophiles au composé. Se faisant, Jean l'Homme et son équipe ont donc synthétisé certains dérivés (**25a-g**) ayant des groupements plus ou moins hydrophiles afin de faire les tests d'intercalation avec l'ADN.<sup>47,48</sup>



**25a** ( $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$  ,  $R_2 = \text{NH}_2$ )

**25b** ( $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$  ,  $R_2 = \text{OH}$ )

**25c** ( $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$  ,  $R_2 = \text{Cl}$ )

**25d** ( $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$  ,  $R_2 = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ )

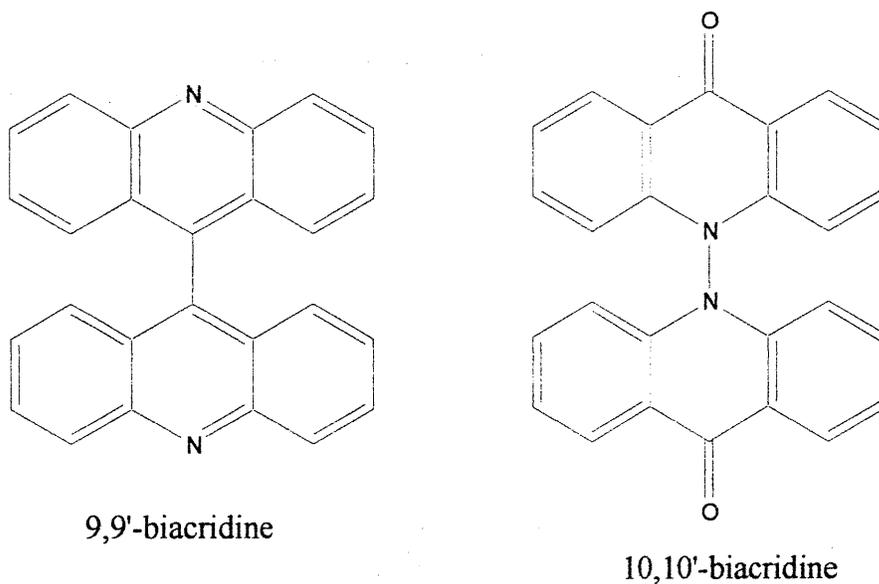
**25e** ( $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$  ,  $R_2 = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ )

**25f** ( $R_1 = \text{OCH}_2\text{CH}_3$  ,  $R_2 = \text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ )

**25g** ( $R_1 = \text{OH}$  ,  $R_2 = \text{NH}_2$ )

## 1.4 Les biacridines chirales

Les acridines sont des composés qui ont été et sont encore très étudiés de nos jours. Par contre, les composés biacridine, qui sont des composés tout autant intéressants, ont été beaucoup moins étudiés. Les biacridines les plus connues sont les 9,9'-biacridines et les 10,10'-biacridines (**Figure 7**).<sup>2</sup> Nous pouvons remarquer dans les 9,9'-biacridines que le lien C-C en 9,9' peut tourner. En conséquence, les deux acridines ne seront pas dans le même plan, sinon les atomes d'hydrogènes en position 1,8 et 1',8' interféreraient ensemble.

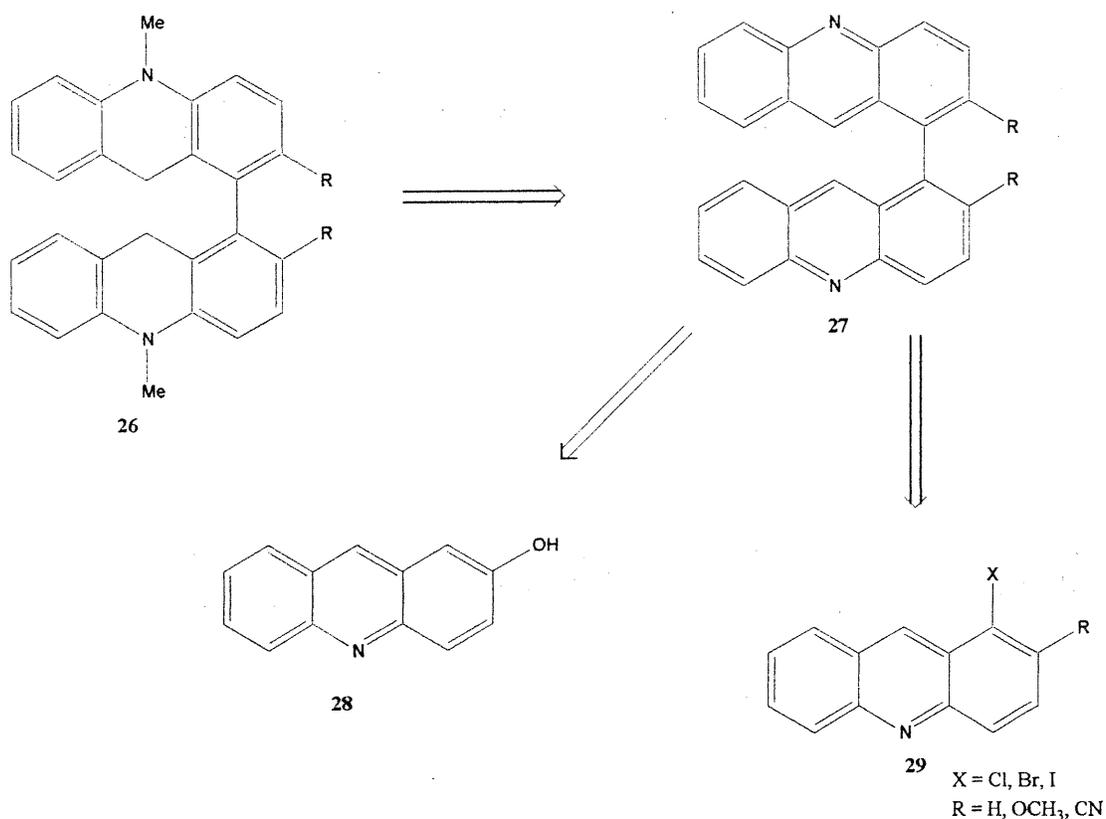


**Figure 7: 9,9'-Biacridines et 10,10'-biacridines.**

En effet, comme ces hydrogènes interfèrent ensemble, la rotation complète autour du lien C-C en 9,9' devient impossible.<sup>2</sup> Il pourrait y avoir deux formes possibles

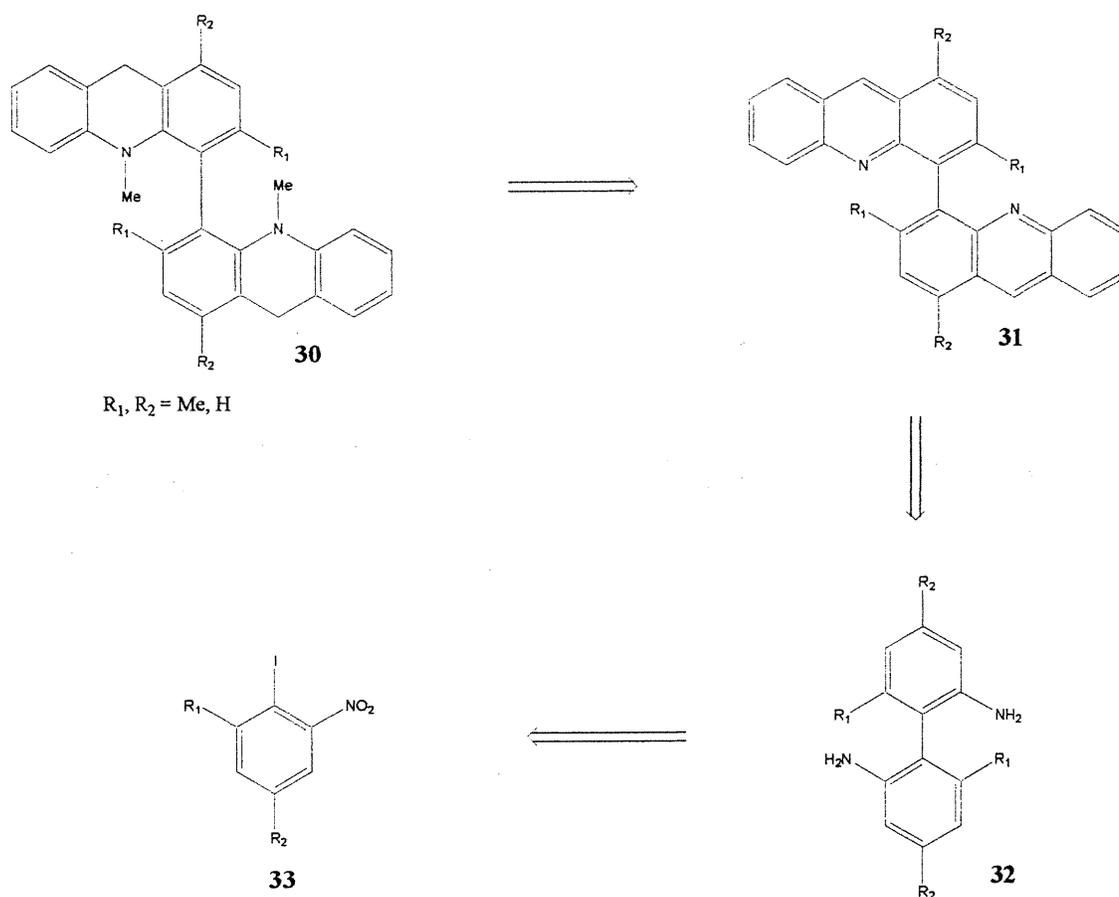
mais, pour cet exemple, celles-ci sont identiques par symétrie. Il est facile d'imaginer que si le lien C,C' est à une autre position que 9,9', il n'y aura plus de symétrie. Par conséquent, la molécule montrera deux énantiomères de rotation, des *atropoisomères*.

Dans les laboratoires du docteur Richard Giasson, nous travaillons aussi avec ce genre de composés biacridines. Nous étudions plus particulièrement les 1,1'-biacridines (27), les 4,4'-biacridines (31), ainsi que leurs produits de réduction, les 1,1'-biacridans (26) et les 4,4'-biacridans (30).



**Schéma 1: Schéma rétrosynthétique des 1,1'-biacridans**

Les composés **26**, **27**, **30** et **31** sont des molécules qui possèdent une chiralité due au fait que le lien C,C' en 1,1' et 4,4' ne peut tourner librement. Ce phénomène est causé par le fait que les groupements en *ortho* du lien C,C' interfèrent un avec l'autre. Conséquemment, les molécules **26**, **27**, **30** et **31** ont chacune deux atropoisomères.

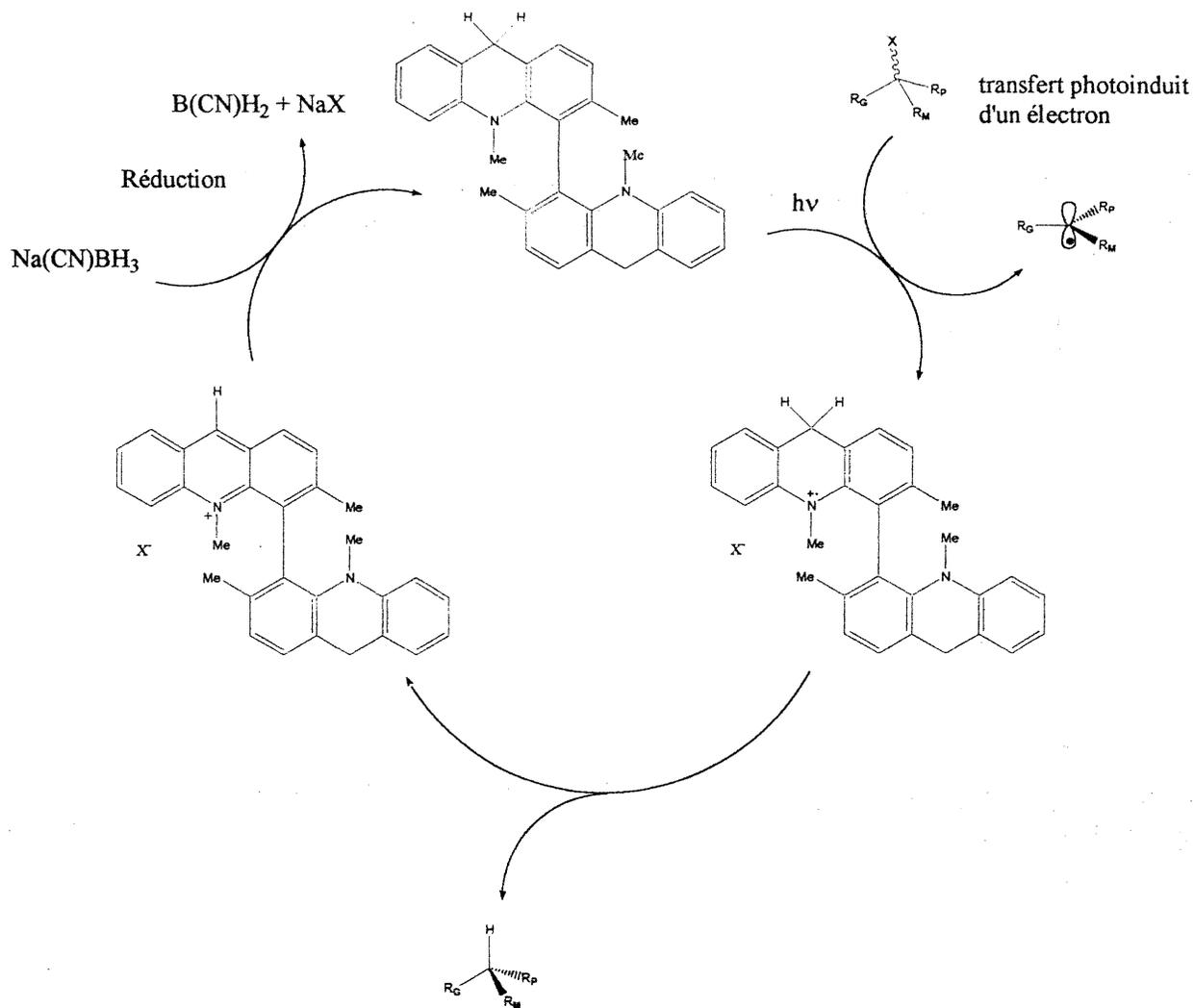


### Schéma 2: Schéma rétrosynthétique des 4,4'-biacridans

Les approches rétrosynthétiques des deux séries de biacridines sont exposées au Schéma 1 et au Schéma 2. La série 1,1'-biacridan qui a été développée dans nos laboratoires par Pierre-Jean Alarco, avec l'aide de Catherine Gagnon,<sup>51</sup> passe par un

intermédiaire acridine **28** ou **29** qui est couplé avec lui-même<sup>52</sup> pour donner le biacridine **30**. Il y a deux chemins de synthèse connus afin d'arriver à la biacridine **30**. Premièrement, il y a le couplage organométallique des haloacridines **29**, et deuxièmement, le couplage oxydatif passant de l'hydroxyacridine **28**.<sup>53</sup> Une autre approche impliquant un réarrangement de benzidine d'une hydrazoacridine obtenue par traitement du composé **28** avec l'hydrazine a aussi été explorée par Isabelle Valade.<sup>53</sup> La série 4,4'-biacridan quant à elle, a été développée par Élise Rioux dans nos laboratoires.<sup>54</sup> L'intermédiaire synthétique pour cette série est complètement différent. L'intermédiaire **33** est dimérisé par un couplage d'Ullmann pour ensuite faire la réduction des groupements nitros en amines. Ce composé **32** subit alors un couplage d'Ullmann avec l'acide 2-bromobenzoïque, et une réaction de Friedel-Crafts pour ensuite être réduit et réoxydé en composé **31**. La biacridine **31** est alors réduit en biacridan **30**.

Les acridans et les biacridans sont connus comme étant des catalyseurs pour faire la photoréduction de composés halogénés par transfert d'électron et d'hydrogène.<sup>53</sup> Les 1,1'- et les 4,4'-biacridans étant des espèces chirales, nous pouvons envisager les utiliser dans la photoréduction asymétrique d'halogénures tertiaires racémiques. Le cycle catalytique de cette réaction est montré au Schéma 3.



**Schéma 3: Mécanisme de photoréduction d'halogénures tertiaires**

La photoréduction d'halogénures tertiaires en utilisant les biacridines chirales comme catalyseurs est un projet de recherche intéressant dans notre groupe. Par contre, ces composés ne sont pas seulement utilisés à ces fins. Mon projet de recherche a été consacré aux propriétés d'intercalation de ces composés chiraux. Comme nous avons vu dans les travaux de Jean l'Homme, les acridines chirales peuvent s'intercaler de façon énantiosélective avec les formes de l'ADN.

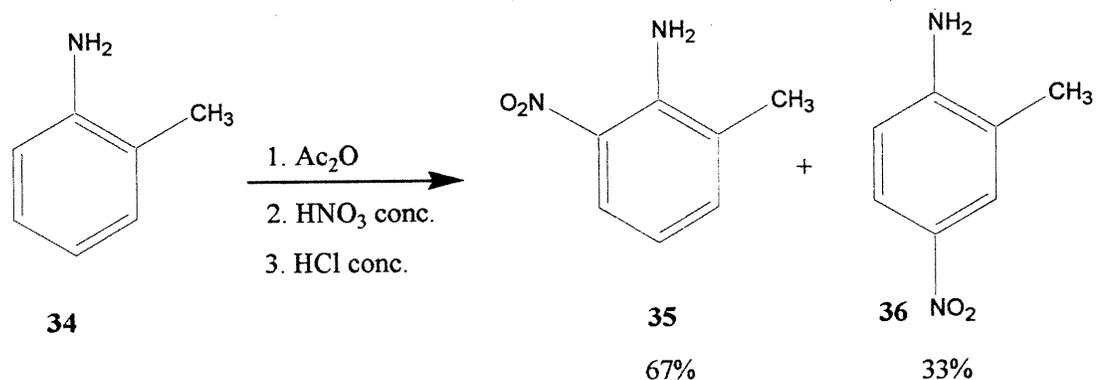
Mes travaux de maîtrise ont donc été consacrés à la synthèse de biacridines. Dans un premier temps, la synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine, développée par Élise Rioux dans nos laboratoires, a été répétée et améliorée. Dans un deuxième temps, j'ai développé la synthèse d'une série de dérivés 9,9'-diamino-4,4'-biacridine originaux. Finalement, l'ensemble de ces composés ont été utilisés dans des tests d'intercalation avec l'ADN de thymus de veau.

**Chapitre 2**  
**Synthèse de dérivés de la 4,4'-biacridine**

## 2.1 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine

La stratégie de synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine a été développée par Rioux et Giasson dans nos laboratoire.<sup>54</sup> La synthèse de ce composé a été répétée avec certaines modifications afin d'obtenir de plus hauts rendements, ou des produits de réaction de puretés plus élevées.

Tout d'abord, la réaction de l'anhydride acétique avec l'*o*-toluidine (**34**) permet de protéger la fonction amine. La nitration de l'*o*-toluidine (**34**) N-acétylée,<sup>55</sup> suivie de la déprotection de cette fonction, permet d'obtenir le 2-amino-3-nitrotoluène (**35**) (Éq. 2.1). Le rendement pour la formation de ce régioisomère est modéré.



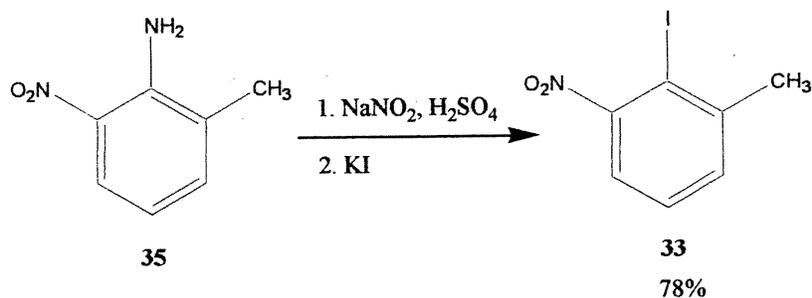
Équation 2.1

Ce phénomène s'explique simplement par le fait que la nitration n'est pas régiosélective. Deux régioisomères sont générés (**35**, **36**). Ces derniers sont cependant aisément séparables puisque le produit désiré **35** précipite plus rapidement que le régioisomère **36** lorsque le mélange réactionnel est versé dans l'eau froide.

Une simple filtration permet donc d'obtenir le produit **35** presque pur. Bien que la séparation des deux régioisomères se réalise facilement, le rendement en produit **35** n'est jamais supérieur à 67%.

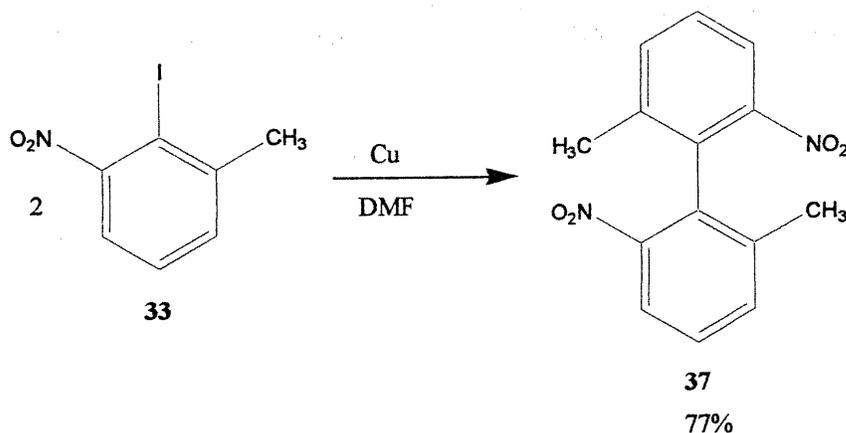
Il est important de bien contrôler la température pendant cette réaction car c'est un facteur déterminant pour le rendement. Celle-ci doit être maintenue entre 5 et 10°C en tout temps : si elle dépasse les 15-20°C, la réaction s'emballe et plusieurs impuretés, des produits polynitrés, se retrouvent dans le produit final, alors que si la température descend au dessous de 5°C, la réaction évolue très lentement, provoquant une accumulation dangereuse d'acide nitrique.

Par la suite, l'ioduration du produit **35** permet d'obtenir le 2-iodo-3-nitrotoluène (**33**) avec un bon rendement (Éq. 2.2).<sup>56</sup> Le composé **35** est diazotisé avec le nitrite de sodium pour ensuite subir une substitution nucléophile avec l'iodure de potassium. Il est important encore ici de contrôler la température lors de l'addition du nitrite de sodium afin d'éviter la décomposition du sel diazonium intermédiaire.



Équation 2.2

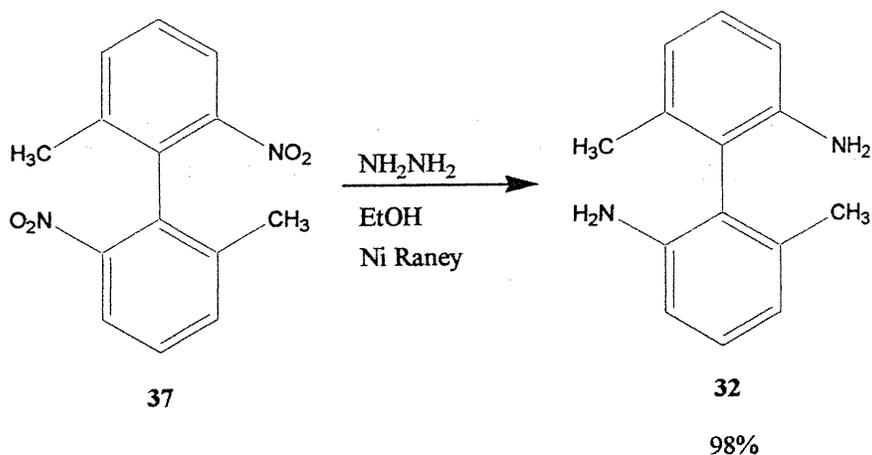
Le couplage de deux molécules de **33** par la réaction d'Ullmann permet d'obtenir le 2,2'-diméthyl-6,6'-dinitro-1,1'-biphényle racémique (**37**) (Éq. 2.3).<sup>57</sup>



Équation 2.3

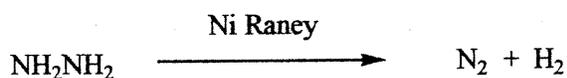
Il est nécessaire que le cuivre utilisé soit pur afin d'obtenir de bons rendements. Le cuivre exposé trop longtemps à l'air s'oxyde et sa surface se couvre de CuO. Il devient beaucoup moins efficace et doit donc être traité avant l'utilisation.<sup>58</sup> Ce couplage donne un produit brut très propre si le produit de départ est pur. Toutefois, si le produit de départ contient des impuretés, il est alors nécessaire de purifier le produit par chromatographie sur gel de silice.

La réduction des groupements nitro du composé **37** avec l'hydrazine et le nickel de Raney nous permet d'obtenir le 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle **32** pratiquement quantitativement (Éq. 2.4) et avec une pureté excellente.<sup>59</sup>



Équation 2.4

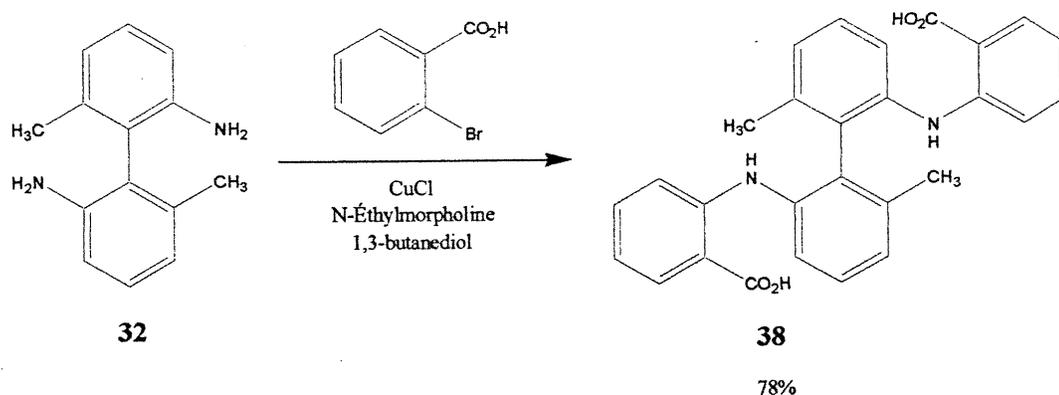
Par contre, il est important de laisser réagir au moins 12 heures, temps nécessaire afin que l'excès d'hydrazine soit décomposé (Éq. 2.5).



Équation 2.5

Le couplage d'Ullmann hétéroatomique du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle (**32**) avec l'acide 2-bromobenzoïque nous permet d'obtenir le diacide **38** (Éq. 2.6).<sup>60</sup> Le rendement de cette réaction est énormément influencé par la pureté des réactifs. Tout d'abord, le 1,3-butanediol et la N-éthylmorpholine doivent d'être exempts d'eau. Il faut donc distiller la N-éthylmorpholine avec du KOH afin d'enlever l'eau,<sup>61</sup> ainsi que sécher le 1,3-butanediol par azéotrope avec du benzène. Le CuCl, lui, est purifié en le dissolvant premièrement dans un minimum de HCl et, deuxièmement, en le versant dans une grande quantité d'eau froide. Dans ces

conditions, le CuCl purifié précipite et il ne reste qu'à le récupérer par filtration. Il est ensuite lavé avec deux portions d'éthanol absolu, puis avec deux portions d'éther.<sup>62</sup>

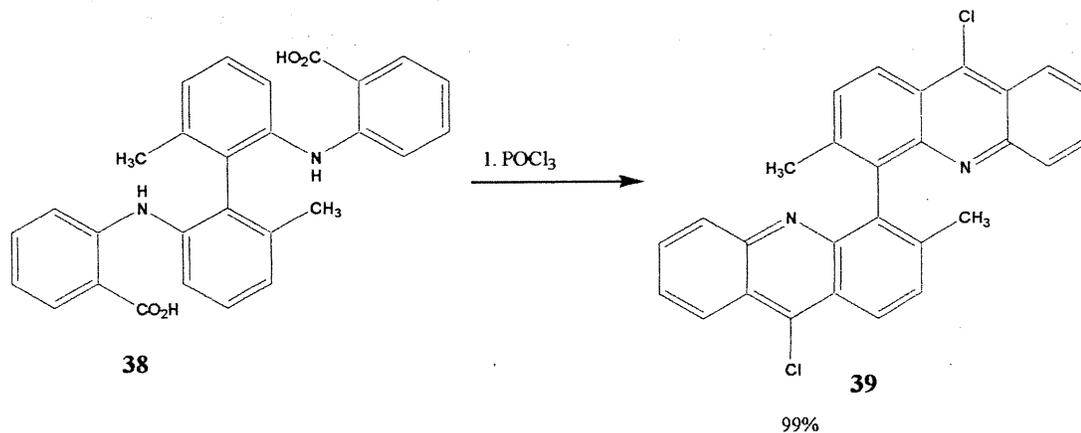


### Équation 2.6

Il est aussi très important de sécher le montage à la flamme et de le garder sous atmosphère d'argon pendant la réaction. Cette réaction est répétée trois fois afin d'obtenir un rendement intéressant. Ceci est dû au fait que les fonctions amine du composé **32** sont encombrées. La réaction est donc lente et difficile à réaliser. De plus, l'acide 2-bromobenzoïque se consomme en se couplant avec lui-même. Cependant, en isolant les produits et en soumettant une seconde fois le mélange aux conditions de la réaction, le produit désiré est obtenu pratiquement pur avec un rendement de 78%.

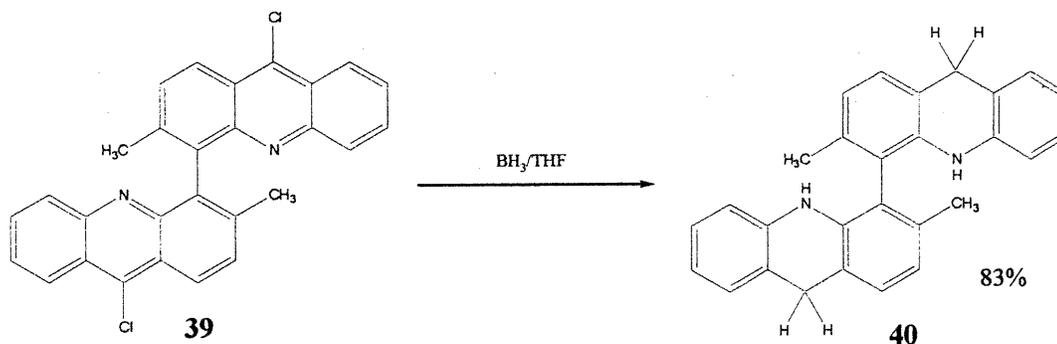
La fermeture des cycles centraux par traitement de la molécule **38** avec l'oxychlorure de phosphore, suivie de la réduction avec  $\text{BH}_3$  dans THF, permet d'obtenir le

biacridan racémique **40** (Éq. 2.7 et Éq. 2.8).<sup>63</sup> Le rendement pour la séquence est de 83%, ce qui est un rendement excellent pour deux réactions.



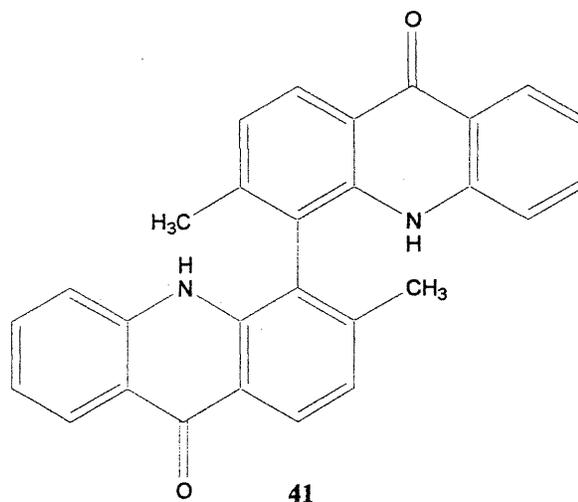
Équation 2.7

L'intermédiaire de la réaction est le 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (**39**) qui est un produit instable à l'air et à la lumière. Il est donc préférable de réaliser la réduction tout de suite après avoir isolé le produit **39**. Il est cependant possible de conserver le composé **39** sous argon dans le congélateur afin qu'il ne se dégrade pas. Lors de la précipitation du composé **39** dans  $\text{NH}_4\text{OH}$ , il est très important de garder la solution de  $\text{NH}_4\text{OH}$  froide en ajoutant de la glace.



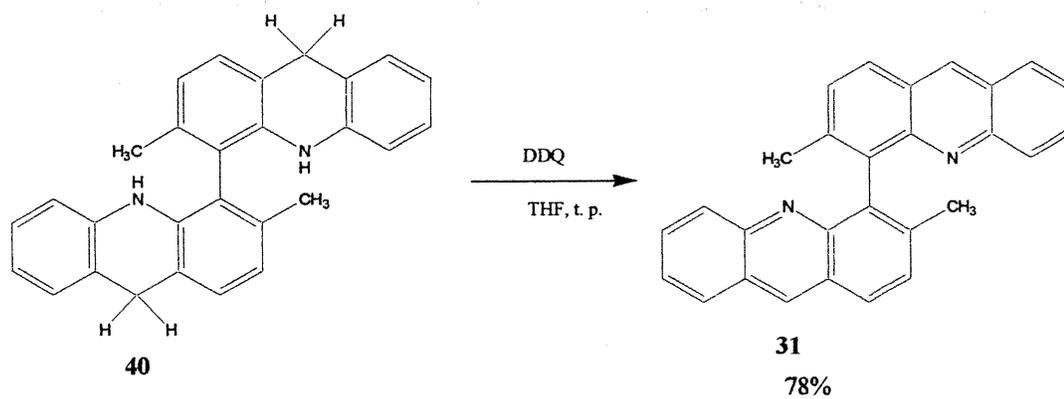
Équation 2.8

Sinon, le composé **39** s'hydrolyse pour former le 3,3'-diméthyl-9,9'-biacridone **41**. Le montage de la réduction au  $\text{BH}_3$  doit être absolument séché à la flamme avec un courant d'argon. La réaction doit s'effectuer sur une période d'au moins 10 heures afin que tout le composé **39** soit réduit en composé **40**. Le biacridan est obtenu avec un rendement de 83% après purification sur gel de silice.

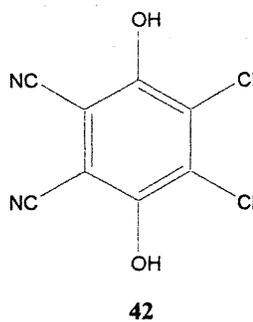


L'oxydation du produit **40** au DDQ permet d'obtenir le biacridine **31** (Éq. 2.9).<sup>64</sup> La synthèse initiale développée par Élise Rioux utilisait plutôt le  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  comme oxydant. Cependant, le produit de réaction était noir, visqueux, difficile à isoler et était obtenu avec un rendement moyen (~ 65%). L'oxydation au DDQ, quant à elle, est propre et instantanée. De plus, il est facile d'isoler le produit par une simple extraction. Par contre, il est très important d'ajouter exactement 2 équivalents de DDQ dans la réaction et pas plus. L'isolation du produit se fait par extraction avec

NaOH 1M afin de faire passer en phase aqueuse l'hydroquinone **42**. La biacridine **31** désirée est obtenue avec un très bon rendement de 78% et une excellente pureté.



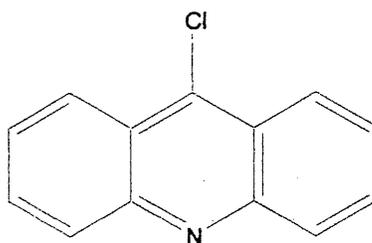
Équation 2.9



## 2.2 Synthèse des dérivés de la 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine<sup>47</sup>

Un des objectifs de ce travail est d'utiliser un des intermédiaires de la synthèse présentée dans la section précédente, le 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (39), et de le faire réagir avec des amines afin de générer une série de dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridines.

Il est important de mentionner que, pour ces réactions de substitution nucléophile aromatique avec les amines, tous les réactifs suivants doivent être purifiés et exempt d'eau : le solvant, les amines et le 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine. Le DMSO est séché sur des tamis moléculaires, les amines sont distillées sur KOH et la 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine est purifiée sur gel de silice en utilisant le mélange 90 :10 Hexanes : THF.



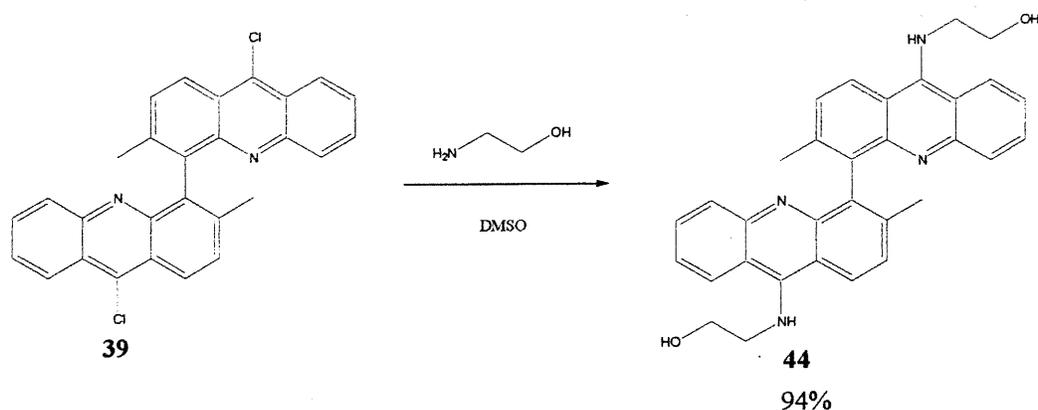
43

Plusieurs conditions de réactions ont été explorées afin d'ajouter des groupements amines aux positions 9 et 9' de la biacridine. Un précédent connu dans la littérature est

la réaction de la 9-chloroacridine avec un excès de carbonate d'ammonium en utilisant le phénol comme solvant.<sup>63</sup> Cette réaction a été tentée sur le composé **39**, mais sans succès. Le composé **39** se décomposait rapidement en composé **41**. Il semble que la 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine soit plus sensible à l'hydrolyse que la 9-chloroacridine (**43**). Une autre approche intéressante a donc été considérée dans le but de substituer le chlore par des amines.

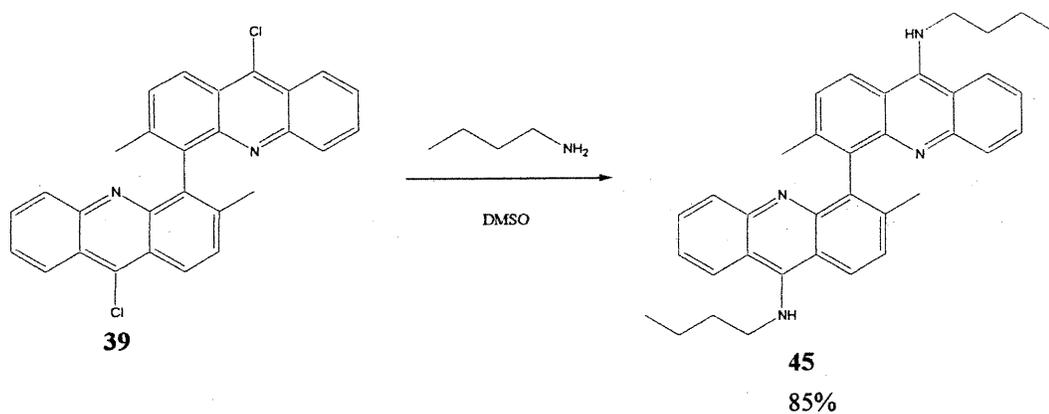
Le composé **39** a été placé dans un ballon avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , de l'eau, de l'azidure de sodium et un agent de transfert de phase, le bromure de tétrabutylammonium, et le mélange a été agité à la température de la pièce. Après un temps déterminé, du borohydrure de sodium a été ajouté afin de réduire le groupement azidure en groupement amine.<sup>65</sup> Toutefois, comme auparavant, notre composé **39** s'hydrolyse très rapidement en présence d'eau. Nous avons donc essayé une autre approche, semblable à la première méthode, mais cette fois en ne changeant que le solvant. Nous avons donc fait réagir des amines avec le composé **39** au reflux dans l'éthanol.<sup>47</sup> La réaction était lente et le produit récupéré était surtout le composé mono-aminé. Après diverses tentatives, nous avons observé que le DMSO est le solvant optimal pour cette réaction de double substitution. Par ailleurs, il a été observé qu'une trace d'acide augmente la vitesse de réaction en agissant comme catalyseur. Par contre, l'acide augmente aussi la vitesse d'hydrolyse du composé **39** en **41** si les réactifs et le solvant ne sont pas tout à fait secs. Nous avons donc opté pour une réaction dans un milieu neutre.

La réaction de l'éthanolamine avec la 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (**39**) dans le DMSO à 100°C pendant une période de 12 heures permet d'obtenir le 3,3'-diméthyl-9,9'-diéthanolamino-4,4'-biacridine (**44**) (Éq. 2.10). En plus d'obtenir un produit d'une excellente pureté, le rendement de cette réaction se révèle très intéressant, *i. e.* 94%. Le produit **44** est précipité dans NaOH 1M et lavé avec de l'eau. Le lavage, ici, est très important afin d'éliminer l'excès d'éthanolamine et de DMSO. Ce traitement peut être répété au besoin afin de débarrasser le produit de toute trace de biacridone **41** qui aurait pu se former. Cette procédure de purification est préférable à la chromatographie puisque le produit **44** est très fortement adsorbé sur la silice. Il est donc primordial que les réactifs soient secs afin de minimiser la formation de **41** et ainsi augmenter la pureté de **44**.



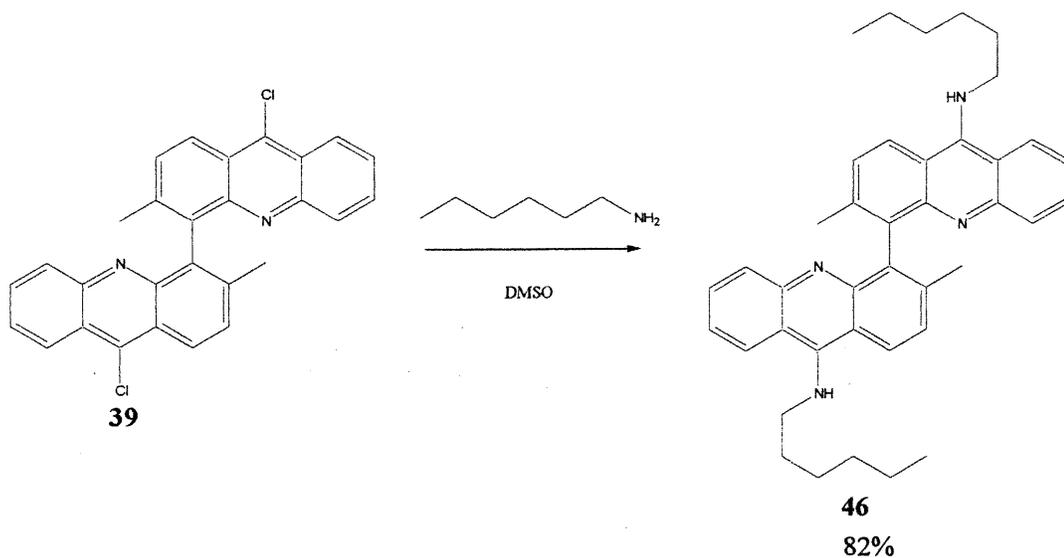
**Équation 2.10**

La réaction du composé **39** avec le butylamine dans le DMSO à 70°C permet d'obtenir la 3,3'-diméthyl-9,9'-dibutylamino-4,4'-biacridine (**45**) (Éq. 2.11). Le composé **45**, obtenu avec un rendement de 85%, possède une bonne pureté.



Équation 2.11

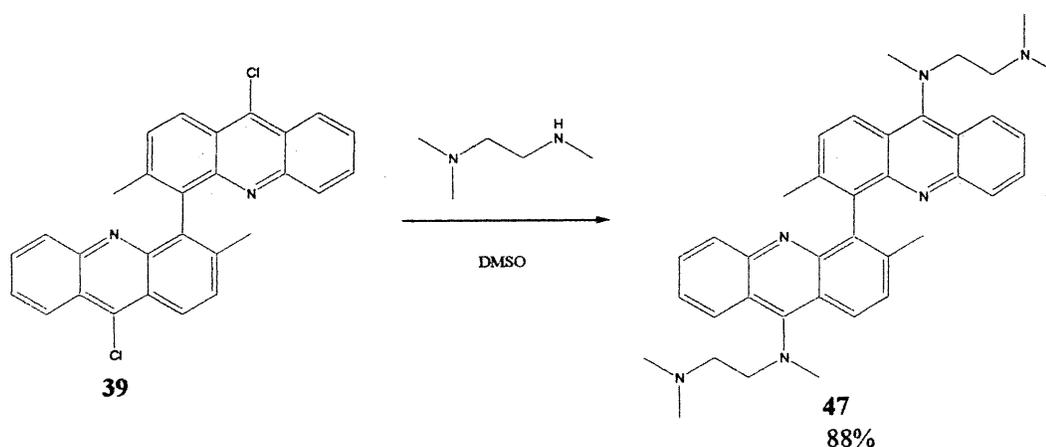
Le temps de réaction doit être supérieur à 10 heures afin que la réaction soit complète et qu'il n'y ait pas de produit de mono-substitution. Encore une fois, le produit en solution dans le DMSO est purifié en le reprécipitant deux fois successives dans une solution aqueuse de NaOH 1M.



Équation 2.12

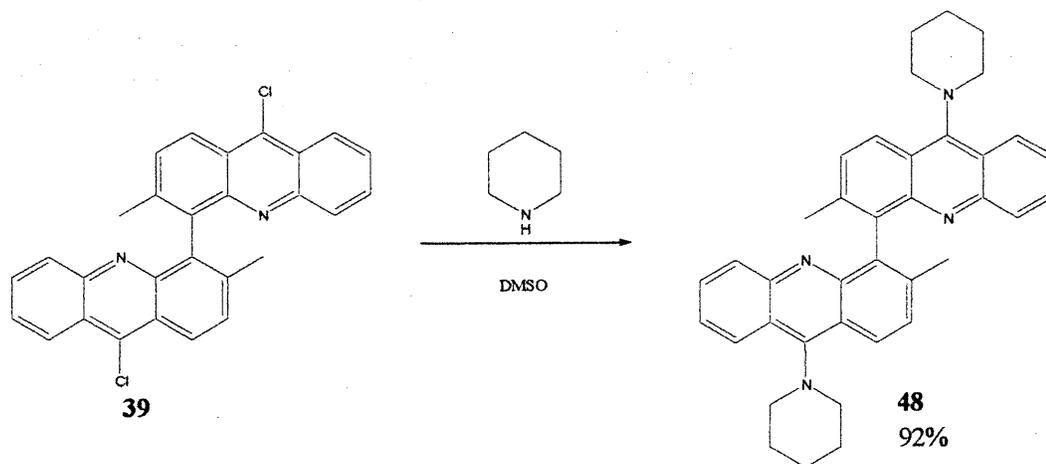
La réaction de l'hexylamine avec le composé **39** dans le DMSO à 100°C permet d'obtenir la 3,3'-diméthyl-9,9'-dihexylamino-4,4'-biacridine (**46**) (Éq. 2.12). Le produit **46** est obtenu avec un rendement de 82% et est d'une très bonne pureté. Cependant, le temps de réaction doit être supérieur à 20 heures afin que la réaction soit complète. Puisque l'hexylamine n'est pas soluble dans l'eau, il n'est pas possible d'éliminer un excès en versant le mélange réactionnel dans NaOH 1M comme précédemment. Conséquemment, seul 2.2 équivalents d'hexylamine sont utilisés dans la réaction. Cette plus faible concentration d'amine explique le temps de réaction plus long dans ce cas.

La réaction du *N,N,N*-triméthyléthylènediamine avec le composé **39** dans le DMSO à 100°C permet d'obtenir la 3,3'-diméthyl-9,9'-bis(triméthyléthylènediamino)-4,4'-biacridine (**47**) (Éq. 2.13) dont la pureté et le rendement (88%) sont excellents. Dans ce cas-ci, il est important que le temps de réaction soit d'environ 10-12 heures afin que la double substitution soit complète tel que décrit précédemment.



Équation 2.13

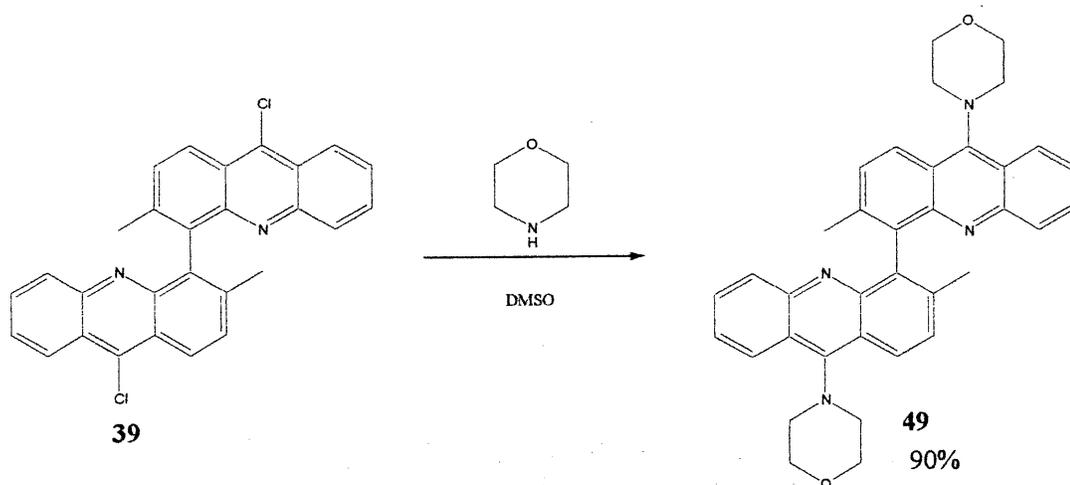
La réaction de la piperidine avec la 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (**39**) dans le DMSO à 90°C permet d'obtenir le composé 3,3'-diméthyl-9,9'-dipiperidino-4,4'-biacridine (**48**) (Éq. 2.14). Cette réaction est plus rapide que les autres : le temps de réaction est d'environ 6 heures. Le produit est obtenu avec un rendement de 92% et une bonne pureté après le traitement décrit plus tôt. Dans le cas du composé **48** cependant, une purification par colonne de gel de silice utilisant un mélange 50 :50 Hexanes/THF comme éluant est possible puisque le produit n'est pas aussi fortement absorbé sur le gel de silice. Cela s'explique par le fait que le produit **48** ne comporte pas de protons sur les azotes en position 9,9'. Le produit peut donc faire moins de ponts hydrogènes avec la silice.



Équation 2.14

La réaction de la morpholine avec le composé **39** dans le DMSO à 100°C permet d'obtenir la 3,3'-diméthyl-9,9'-dimorpholino-4,4'-biacridine (**49**) (Éq. 2.15). Le temps de réaction est pratiquement le même que la réaction avec la piperidine, soit

d'environ 6 heures. Le produit **49**, d'une pureté très élevée, est obtenu avec un excellent rendement de 90%. Après réprécipitation dans NaOH 1M au besoin, une purification par chromatographie est aussi possible en utilisant un mélange 50 :50 Hexanes/THF comme éluant.



**Équation 2.15**

L'approche synthétique développée dans cette section nous a permis de synthétiser une série de dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine. Ces composés ont tous été obtenus avec d'excellents rendements et une bonne pureté. Ayant en main ces six nouveaux composés (**44-49**), ainsi que la biacridine **31** préparée à la section précédente, nous étions en mesure de passer à des expériences d'intercalation avec l'ADN de thymus de veau.

**Chapitre 3**  
**Expérience d'intercalation énantiosélective avec  
l'ADN de thymus de veau**

### 3.1 Réalisation de l'expérience avec la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine

L'objectif final de cet ouvrage est de vérifier si les dérivés biacridine que nous avons préparés possèdent la propriété de s'intercaler avec l'ADN de thymus de veau. Puisque nos biacridines sont des composés chiraux, nous espérons que cette éventuelle intercalation soit énantiosélective, c'est-à-dire qu'un des deux atropoisomères de la biacridine soit intercalé préférentiellement à l'autre.

La première expérience d'intercalation fut réalisée en utilisant la biacridine **31**. Des solutions de concentrations variant de 0 à 100  $\mu\text{M}$  de ce composé dans le 1-butanol ont d'abord été préparées. Ces solutions ont par la suite été mises en contact avec une solution de 300  $\mu\text{M}$  d'ADN de thymus de veau dans un tampon phosphate de  $\text{pH}=7$ . Après deux heures d'agitation vigoureuse pour permettre l'intercalation, les échantillons sont centrifugés et les phases séparées. Les phases butanoliques et aqueuses ont ensuite été analysées afin de déterminer s'il y a intercalation énantiosélective de la biacridine **31** avec l'ADN de thymus de veau.

### 3.2 Analyse de l'intercalation de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine

Une fois la partition des phases effectuée, des analyses ont été effectuées afin de déterminer s'il y a eu intercalation et, le cas échéant, si elle est énantiosélective. Pour ce faire, nous avons utilisé quelques méthodes appropriées. Nous avons, par exemple, déterminé s'il y avait un excès d'un ou de l'autre des énantiomères du composé **31** résiduel dans la phase butanolique par deux méthodes différentes : la mesure de la déviation de la lumière polarisée et le HPLC utilisant une colonne chirale.

#### 3.2.1 Analyse par la mesure de la déviation de la lumière polarisée ( $\alpha_D$ )

Si un des atropoisomères de la biacridine **31** s'intercale préférentiellement dans l'ADN, le composé **31** résiduel dans la phase butanolique devrait conséquemment être enrichi en l'autre énantiomère. Le cas échéant, la solution sera optiquement active et elle déviera la lumière polarisée selon l'équation suivante :

$$\alpha = \alpha_D C L$$

où  $\alpha$  est la mesure de la déviation de la lumière lue par l'appareil de la solution butanolique,  $\alpha_D$  est le pouvoir rotatoire de l'énantiomère excédentaire pur, C est la concentration excédentaire de cet énantiomère en g/mL et L est la longueur du chemin optique de la cellule utilisée, soit 1 dm.

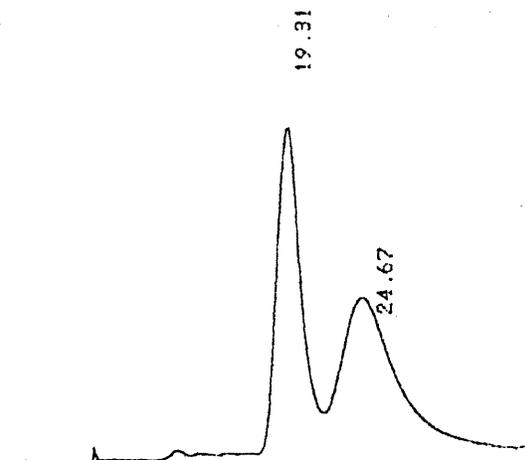
Malheureusement, la solution butanolique ne présentait pas d'activité optique significative. Cela peut signifier que le composé **31** ne s'intercale pas du tout, qu'il ne s'intercale pas de façon énantiosélective ou, tout simplement, que cette technique n'est pas suffisamment sensible car la concentration en énantiomère excédentaire et son  $\alpha_D$  sont trop petits. Nous nous sommes donc tournés vers une méthode plus sensible, le HPLC avec colonne chirale.

### 3.2.2 Analyse par HPLC sur colonne chirale

Le HPLC avec colonne chirale permet de faire la séparation et l'analyse de deux énantiomères. De plus, puisque les biacridines absorbent fortement à l'UV, cette méthode devrait nous donner une sensibilité beaucoup plus grande que la mesure de l'activité optique. Par contre, une quantité appréciable de travail est requise pour déterminer les conditions d'élution permettant une séparation optimale. Plusieurs paramètres sont à ajuster : l'éluant, le type de colonne, le débit de l'éluant et la longueur d'onde de détection.

Nous avons entrepris de déterminer les conditions d'élution optimales pour le composé **31**. Il s'avère que ces conditions optimales pour avoir une excellente séparation des deux énantiomères sont les suivantes : colonne Chiralcel OJ, éluant 90 :10 Hexanes/I-PrOH à 0.5 ml/min et  $\lambda_{\text{dét}}=360$  nm. Dans ces conditions, l'énantiomère le moins retenu possède un temps de rétention d'environ 19 minutes et

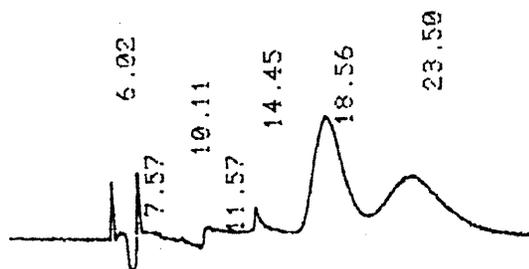
le plus retenu, d'environ 24 minutes. Les énantiomères sont suffisamment résolus dans le chromatogramme pour permettre une analyse précise (**Figure 8**).



**Figure 8 : Chromatogramme du composé 31 racémique en HPLC chiral**

Une fois les conditions de séparation établies, les solutions butanoliques ont été analysées afin de déterminer s'il y avait enrichissement en un des énantiomères. La Figure 9 représente le chromatogramme de la solution de 25  $\mu\text{M}$  de biacridine 31 après l'expérience d'intercalation. Le rapport des aires sous les pics étant le même pour cette solution que pour la solution racémique dans les limites des erreurs expérimentales, nous devons conclure qu'il n'y a pas d'intercalation énantiosélective. Le même résultat a été obtenu avec les autres solutions de concentrations initiales différentes.

N'ayant pas observé d'intercalation énantiosélective, nous avons décidé de vérifier s'il y avait intercalation non-sélective.



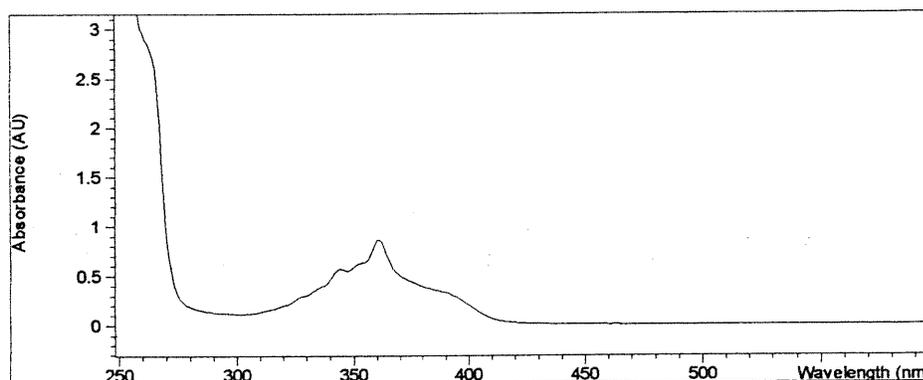
**Figure 9 : Chromatogramme de la solution du composé 31 à 25  $\mu$ M après l'expérience d'intercalation**

### 3.2.3 Analyse par spectroscopie d'absorption

Même si l'analyse par HPLC avec colonne chirale indique qu'il n'y a pas eu d'intercalation énantiosélective, cela signifie pas qu'il n'y a pas eu d'intercalation du tout. L'analyse des deux phases par spectroscopie d'absorption peut nous renseigner sur le fait qu'il y ait eu d'intercalation ou non. En comparant l'absorbance des solutions de 31 au maximum d'absorption (360 nm) dans le butanol avant et après l'expérience d'intercalation, nous pourrions conclure s'il y a eu d'intercalation non-sélective ou non. De plus, en comparant les spectres d'absorption des solutions d'ADN dans la

solution tampon avant et après l'expérience d'intercalation, nous pourrions voir s'il le composé est passé en phase aqueuse et, donc, potentiellement intercalé avec l'ADN.

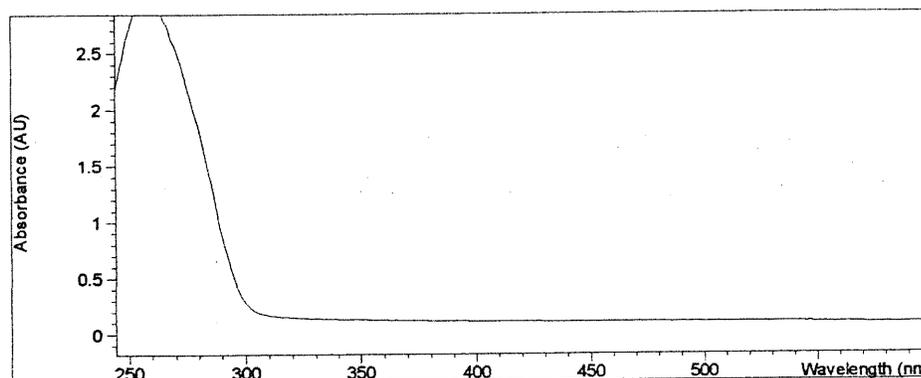
Les solutions butanoliques et aqueuses ont toutes été analysées par spectroscopie d'absorption. Malheureusement, les spectres d'absorption du composé **31** dans les phases butanoliques ne présentent pas de différences appréciables avant et après l'expérience d'intercalation (**Figure 10**).



**Figure 10 : Spectre d'absorption de la phase butanolique contenant le composé 31 avant l'expérience d'intercalation**

De plus, les spectres d'absorption des solutions aqueuses d'ADN après l'expérience d'intercalation ne présentent pas de bande à 360 nm, longueur d'onde à laquelle la biacridine **31** présente un maximum d'absorption (**Figure 11**).

L'expérience d'intercalation du composé **31** avec l'ADN s'est donc avéré un échec.



**Figure 11 : Spectre d'absorption de la phase aqueuse contenant l'ADN 300  $\mu$ M après l'expérience d'intercalation avec le composé 31**

Ce résultat confirmait un doute que nous avions à la lumière de travaux du professeur l'Homme, décrit dans l'introduction de cet ouvrage. Il semble donc que le composé **31** ne soit pas suffisamment hydrophile pour passer dans la phase aqueuse afin de s'intercaler efficacement avec l'ADN. Voilà pourquoi nous avons développé la synthèse de biacridines substituées par des amines aux positions 9 et 9'. Ces molécules sont riches en électrons puisque les amines sont les groupes électro-donneurs. Cela augmente donc la polarité de la molécule et la basicité de cette dernière. En effet, le  $pK_a$  de l'acridine sans aucun substituant est de 5.60 tandis que celui de la 9-aminoacridine est de 9.60. C'est donc avec optimisme que nous avons entrepris l'étude de l'intercalation de ces biacridines plus hydrophiles avec l'ADN de thymus de veau.

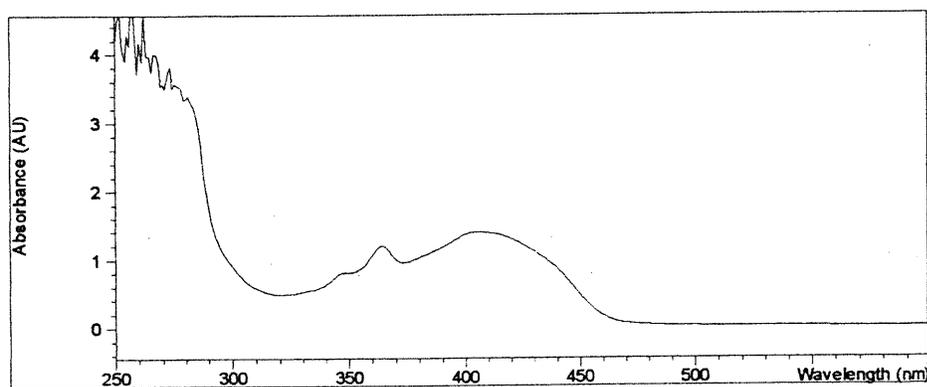
### **3.3 Réalisation de l'expérience avec les dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine**

Les expériences d'intercalation des dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridines avec l'ADN de thymus de veau ont été effectuées avec les composés **44**, **45**, **46**, **47**, **48** et **49**.

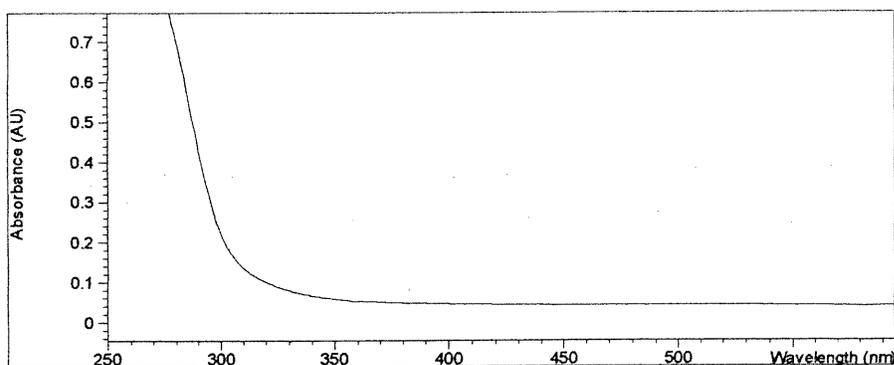
Comme précédemment, des solutions de concentrations variant de 0 à 100  $\mu\text{M}$  de ces composés dans le 1-butanol ont été mises en contact avec une solution de 300  $\mu\text{M}$  d'ADN de thymus de veau dans un tampon phosphate à  $\text{pH}=7$ . Après 2 heures d'agitation vigoureuse, les échantillons ont été centrifugés, puis les phases séparées et analysées par spectroscopie d'absorption.

### 3.4 Analyse de l'intercalation des dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine

Les phases butanoliques et aqueuses ont toutes été analysées par spectroscopie d'absorption afin de déterminer si une quantité d'un ou l'autre des composés 44 à 49 est passée de la phase butanolique à la phase aqueuse où ils pourraient s'intercaler avec l'ADN. Malheureusement, aucune des phases butanoliques ne présente de diminution d'absorbance, ce qui indique qu'aucun des composés ne passe dans la solution aqueuse (**Figure 12**). Ce résultat est confirmé par l'analyse des spectres des solutions aqueuses d'ADN. En effet, aucun d'entre eux ne présente de bandes entre 400 et 418 nm (**Figure 13**), longueurs d'onde où les composés 44 à 49 présentent leur maximum d'absorption. Il semble donc qu'aucune des biacridines ne possède la propriété de s'intercaler dans l'ADN.



**Figure 12 : Spectre d'absorption de la phase butanolique contenant le composé 48 avant l'expérience d'intercalation**



**Figure 13 : Spectre d'absorption de la phase aqueuse contenant l'ADN 300 $\mu$ M  
après l'expérience d'intercalation du composé 48**

Puisque l'expérience en spectroscopie d'absorption indique que les dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine ne passent pas de la phase butanolique à la phase aqueuse pour aller s'intercaler dans l'ADN, il est donc inutile de faire des expériences en HPLC chiral pour déterminer s'il y a énantiosélectivité.

### 3.5 Conclusions

Dans un premier temps, nous avons répété et amélioré la synthèse de 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine. L'oxydation finale du biacridan **40** en biacridine **31** par le  $K_2Cr_2O_7$  a été remplacée par l'oxydation avec le DDQ à la température de la pièce. En deuxième temps, nous avons développé une synthèse efficace de dérivés 9,9'-diamino-4,4'-biacridine originaux dans le but d'obtenir des molécules plus hydrophiles. La réaction clé de substitution nucléophile aromatique des amines sur la 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (**39**) donne de bons rendements et une bonne pureté. La 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine et les dérivés 9,9'-diamino-4,4'-biacridine ont, par la suite, été utilisés dans des expériences d'intercalation avec l'ADN de thymus de veau. Malheureusement, après l'analyse par spectroscopie d'absorption et par HPLC chiral, nous avons conclu que les composés **31**, **44**, **45**, **46**, **47**, **48** et **49** ne possèdent pas la propriété de s'intercaler avec l'ADN de thymus de veau.

Quelques hypothèses peuvent être soulevées pour expliquer l'absence d'intercalation. Nous avons déjà avancé que la biacridine **31** n'est pas assez hydrophile pour passer en phase aqueuse et interagir avec l'ADN. En faisant la synthèse de dérivés 9,9'-diamino-4,4'-biacridine, nous pensions obtenir des composés qui auraient une tendance plus grande à passer dans la phase aqueuse. Malgré que les composés **44** à **49** doivent être protonnés à pH 7, il semble qu'ils aient tout de même de la difficulté à passer dans la phase aqueuse. Il est possible que ces dérivés, même lorsque

protonnés, ne soient pas suffisamment hydrophile. Les groupements alkyles présents sur les amines sont dans la majorité des cas assez hydrophobes. Par conséquent, il serait intéressant de faire la synthèse de la 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine, où les groupements amines seraient primaires et particulièrement hydrophiles. D'une autre part, la possibilité de faire la synthèse de dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine avec des amines ayant deux groupements hydrophiles terminaux ou plus pourrait aussi être une solution. Finalement, il serait aussi intéressant d'effectuer des expériences d'intercalation où les questions d'affinité pour une ou l'autre des phases importe moins. Évidemment, il est aussi possible que la nature même de nos biacridines fasse en sorte que ceux-ci ne peuvent s'intercaler avec l'ADN. Les dérivés biacridine de Jean l'Homme ont une structure légèrement différente aux dérivés biacridine 31 et 44 à 49. En effet, les deux unités acridines sur les molécules de monsieur l'Homme sont indépendantes l'une de l'autre; c'est-à-dire qu'il y a un pont 1,5-diazocène qui relie les deux unités. Les unités acridine ne sont pas directement liés par un lien C-C en positions 4 et 4', comme c'est le cas avec nos composés. Avec nos biacridines, l'unité acridine ne participant pas à l'intercalation pourrait faire de l'encombrement stérique et empêcher l'autre unité acridine de s'intercaler en entier. Par conséquent, il se peut que les interactions entre l'acridine et les bases de l'ADN ne soient pas assez fortes afin de permettre une bonne stabilité au complexe biacridine-ADN. Dans ce cas, il serait intéressant de faire la synthèse de nouveaux composés où le lien entre les unités acridines se trouve à d'autres positions que les positions 4 et 4' afin de déterminer si, dans ce cas, une unité acridine est plus disponible pour l'intercalation.

## **Chapitre 4**

### **Partie expérimentale**

## 4.1 Notes générales de la partie expérimentale

### 4.1.1 La spectroscopie

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés à l'aide des spectromètres Bruker AV 400 MHz et Bruker ARX 400 MHz. Les échantillons ont été analysés dans un tube en pyrex<sup>®</sup> de 5 mm de diamètre en solution dans un solvant deutéré. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) et les constantes de couplages en hertz (Hz). La multiplicité est décrite comme suit : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qu = quintuplet, st = sextuplet.

### 4.1.2 La chromatographie

Les CCM ont été effectuées sur des plaques chromatographiques en aluminium recouvertes de 0.2 mm de gel de silice 60F<sub>254</sub>. Une lampe UV de longueurs d'onde de 254 nm et de 365 nm a été utilisée afin de révéler les produits ayant des chromophores. L'iode, ainsi qu'une solution aqueuse de molybdate d'ammonium, ont également été utilisées comme révélateurs.

La chromatographie sur colonne a été utilisée pour purifier les produits selon la méthode flash. La silice utilisée provient de la compagnie Silicycle et possède une grosseur de grain de 40-60  $\mu\text{M}$  (230-400 Mesh ASTM).

Les analyses HPLC ont été réalisées sur un appareil de la compagnie Waters comportant un contrôleur 600<sup>E</sup>, un détecteur UV 486, un injecteur U6K et un intégrateur 746. Les différentes colonnes utilisées proviennent de la compagnie Chiralcel Technologies. Les colonnes en phases normales OD et OJ nécessitent l'hexanes et l'isopropanol comme solvant d'élution et la colonne en phase inverse OD-R nécessite l'acétonitrile et l'eau comme solvant d'élution.

#### **4.1.3 Constantes physiques**

Les points de fusion des solides ont été mesurés sur un appareil à points de fusion de la compagnie Büchi. Les points de fusion rapportés ne sont pas corrigés.

#### **4.1.4 Les solvants et les réactifs**

Pour les chromatographies flash, l'hexanes, le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle ont été distillés avant d'être utilisés.

Le THF a été séché par reflux avec du sodium métallique en présence de benzophénone comme indicateur.

Le DMSO a été séché avec des tamis moléculaires de type 4A.

La N-éthylmorpholine est distillée avec du KOH afin d'enlever l'eau.

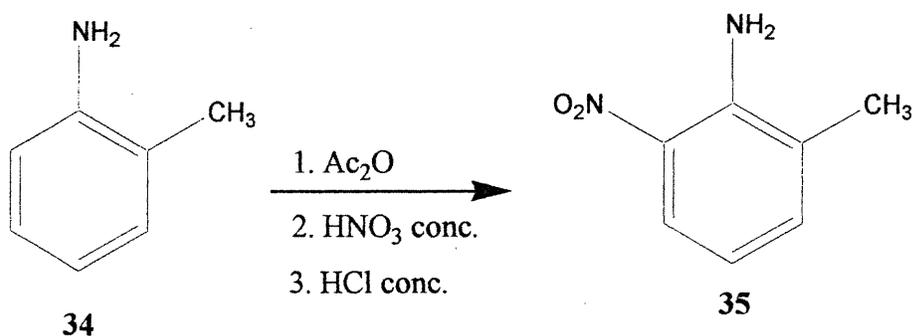
Le CuCl est purifié en le dissolvant dans HCl concentré. Le CuCl dissout dans HCl est versé dans un grand volume d'eau froide. Le CuCl pur précipitera sous forme de poudre blanche. Le CuCl est filtré et est mis dans un dessiccateur afin qu'il ne soit pas en contact avec l'air ambiante.

Sauf si la synthèse est décrite, tous les réactifs sont d'origines commerciales. Ils proviennent des compagnies Sigma-Aldrich, BDH et Anachemia.

## 4.2 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine

La synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine a été développée par Élise Rioux dans nos laboratoire.<sup>54</sup> Cette synthèse a été reproduite avec certaines améliorations.

### 4.2.1 Synthèse du 2-amino-3-nitrotoluène



L'*o*-toluidine (50.74 g, 0.4735 mol) est ajoutée à l'anhydride acétique (285 mL) et la solution est chauffée à 50 °C pendant 30 minutes. La solution est ensuite mise dans un bain d'acétone et de glace sèche et est refroidie à 5 °C. L'acide nitrique concentrée (56 mL) est ajouté goutte à goutte avec un ampoule à addition sur une période de 2 heures en prenant soin de maintenir la température entre 5 et 10 °C. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 30 minutes additionnelles. Le mélange est tout de suite versé en deux portions dans 300 mL d'eau glacée chacune. Le précipité est alors recueilli par filtration pour ensuite être dissout dans l'acide chlorhydrique concentré (111 mL) et le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures. Le mélange est versé dans de l'eau froide (170 mL) et le précipité rouge est

immédiatement filtré afin de récolter le régioisomère *ortho* qui précipite plus rapidement. Le régioisomère *para*, quant à lui, précipite après une plus longue période. Le 2-amino-3-nitrotoluène ainsi recueilli est pratiquement pur (48.39 g, 67%). Le produit sous la forme d'un solide rouge-brun.

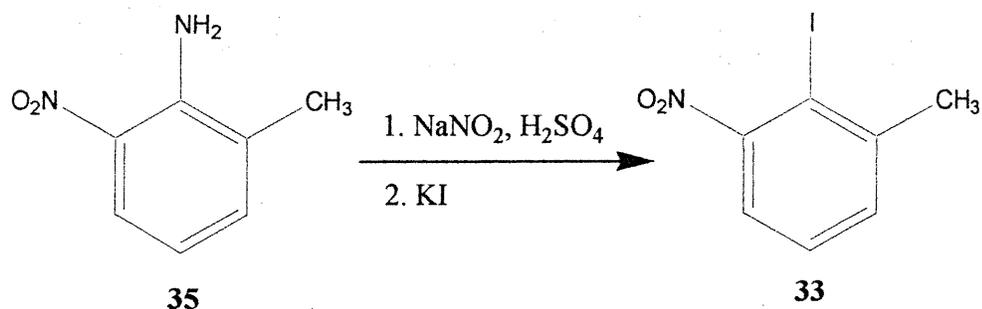
p.f. : 92-94 °C (littérature 92-94°C)<sup>54</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.03 (dd, 1H, J = 8.7 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, 1.4 Hz), 6.63 (t, 1H, J = 8.7), 2.25 (s, 3H) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 143.4, 136.0, 132.0, 125.2, 124.0, 115.8, 17.4 ppm.

IR (KBr) : ν 3479 et 3377 (élongation N-H), 1552 (élongation NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

#### 4.2.2 Synthèse du 2-iodo-3-nitrotoluène



Le 2-amino-3-nitrotoluène (20.04 g, 0.1317 mol) est placé dans un erlenmeyer plongé dans la glace et l'acide sulfurique (74 mL) est lentement ajouté au produit. La glace (74 mL) et l'eau (74 mL) sont ajoutés. Le mélange est refroidi à  $-10^{\circ}\text{C}$  avec un bain d'acétone/glace sèche. Le nitrite de sodium (14.39 g) est lentement ajouté par petite quantité de façon à ce que la température se maintienne en dessous de  $-10^{\circ}\text{C}$  pour éviter la décomposition du sel diazonium. Le KI (34.57 g) est alors ajouté par très petites portions en maintenant la température en dessous de  $-10^{\circ}\text{C}$ . Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce toute la nuit. Le 2-iodo-3-nitrotoluène précipite et est récupéré par filtration. Du KI additionnel est ajouté par petites portions au filtrat jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de formation de précipité. Ce précipité formé est aussi recueilli. Les deux solides sont combinés, dissous dans le dichlorométhane et extraits avec une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> afin d'enlever le I<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le 2-iodo-3-nitrotoluène (26.95 g, 78%) est obtenu sous la forme d'un solide jaune.

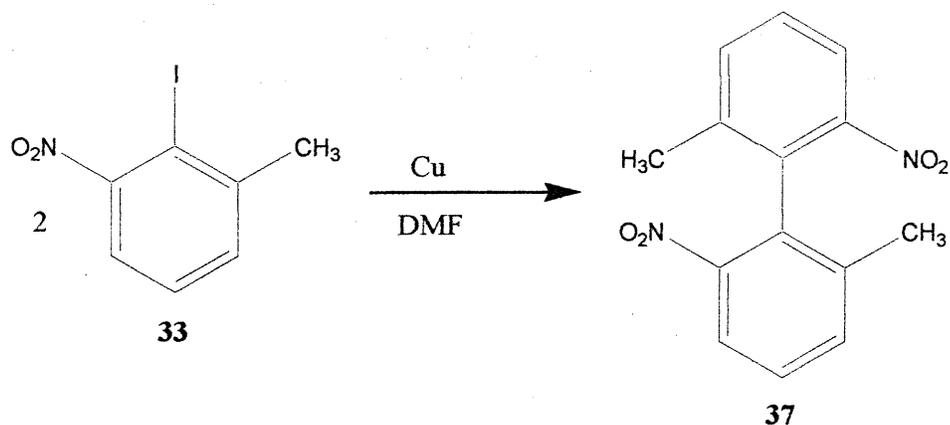
p.f. : 65-68 °C. (littérature 65-67 °C)<sup>54</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.44-7.41 (m, 2H), 4.24 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 6.5 Hz),  
1.58 (s, 3H) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 155.2, 145.0, 132.4, 128.1, 122.9, 92.4, 29.6 ppm.

IR (KBr) : ν 3060 (élongation C-H aromatique), 1523 (élongation NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

### 4.2.3 Synthèse du 2,2'-diméthyl-6,6'-dinitro-1,1'-biphényle



Le 2-iodo-3-nitrotoluène (30.94 g, 0.1176 mol) est déposé dans un ballon et la DMF (81 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux puis le cuivre métallique est ajouté (15.04 g, 0.2367 mol). La progression de la réaction est suivie par CCM avec l'éluant hexane/AcOEt 90 :10. Lorsque la réaction est terminée, le mélange réactionnel est filtré afin d'enlever le cuivre. Du dichlorométhane est alors ajouté et la phase organique est extraite avec de l'eau et du HCl 10%. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le 2,2'-diméthyl-6,6'-dinitro-4,4'-biphényl est purifié par chromatographie flash en utilisant le mélange hexanes/AcOEt 90 :10 comme éluant. Le produit (12.27 g, 77%) obtenu est sous forme d'un solide jaune pâle.

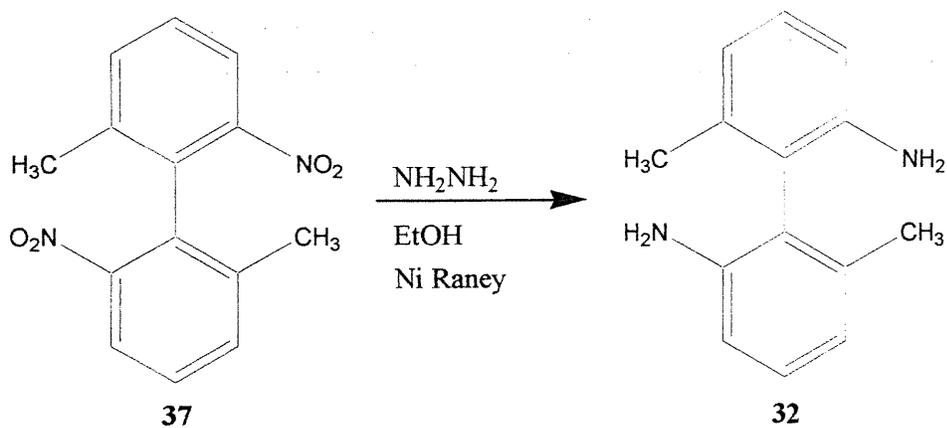
p.f. : 105-107 °C (littérature 106-107 °C)<sup>54</sup>.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.01 (dd, 2H,  $J = 6.5$  Hz, 1.1 Hz), 7.59 (dd, 2H,  $J = 6.5$  Hz, 1.1 Hz), 7.48 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 2.02 (s, 6H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  148.2, 138.3, 135.1, 132.6, 128.3, 123.1, 20.2 ppm.

IR (KBr) :  $\nu$  1523 et 1355 (élongation  $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.2.4 Synthèse du 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle



Le 2,2'-diméthyl-6,6'-dinitro-4,4'-biphényle (4.43 g, 0.0163 mol) est dissout dans l'éthanol 95% (115 mL). L'hydrazine (20 éq. 11.5 mL) est ajoutée et ensuite le nickel de Raney (1/2 pipette Pasteur) lentement en contrôlant le dégagement gazeux. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux toute la nuit. Le nickel de Raney est filtré en prenant soin que ce dernier n'ait aucun contact avec l'air ambiant en gardant toujours le papier filtre couvert par de l'éthanol. Le filtrat est évaporé et le 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-4,4'-biphényle pratiquement pur (3.40 g, 98%) ainsi recueilli sous forme d'un solide beige pâle.

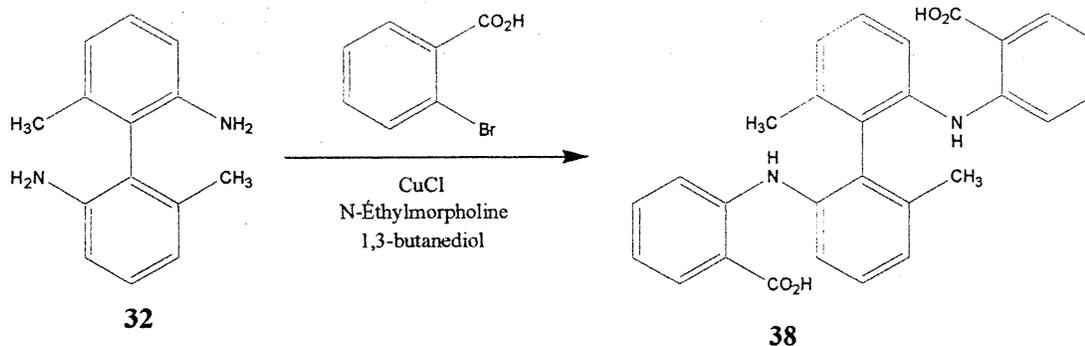
p.f. : 137-139 °C (littérature 136-138 °C)<sup>54</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.10 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 6.75 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.22 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 1.97 (s, 6H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  144.4, 138.2, 128.1, 123.1, 120.3, 113.5, 19.2 ppm.

IR (KBr) :  $\nu$  3440 et 3348 (élongation N-H)  $\text{cm}^{-1}$ .

## 4.2.5 Synthèse du diacide 38



Le 2,2'-diamino-6,6'-diméthyl-1,1'-biphényle (5.27 g, 0.0248 mol) est déposé dans un ballon préalablement séché à la flamme avec un courant d'argon. Le 1,3-butanediol (52 mL) est préalablement séché par azéotrope avec le benzène et est ajouté au mélange réactionnel. L'acide 2-bromobenzoïque (2 éq. 15.85g) et le benzène (70 mL) sont ajoutés et le mélange est chauffés à reflux avec une trappe Dean-Stark pendant 1 heure. La N-éthylmorpholine (33 mL) et le CuCl (1.5 éq. 3.72g) sont alors ajoutés au mélange réactionnel qui est agité à 120°C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est versé dans une solution de NaOH 1M(500 mL). Du charbon activé est ajouté et la solution est portée à ébullition. La solution est filtrée et le filtrat est refroidit dans un bain de glace. La solution est acidifiée en ajoutant du HCl concentré de façon à amener le pH entre 3 et 5, pH à lequel le diacide 38 précipite. Le précipité est recueilli par filtration et séché dans un dessiccateur contenant du NaOH et du H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> toute la nuit. La pureté du mélange

réactionnel est évaluée par CCM en utilisant  $\text{CHCl}_3/\text{Hexane}/\text{MeOH}$  80 : 15 : 5 comme éluant. Le produit brut est ressoumis aux conditions de réactions décrites ci-dessus tant et aussi longtemps que la réaction n'est pas complète, généralement 2 autres fois. Le produit désiré **38** (8.79 g, 78%) est obtenu sous forme d'un solide poudreux beige.

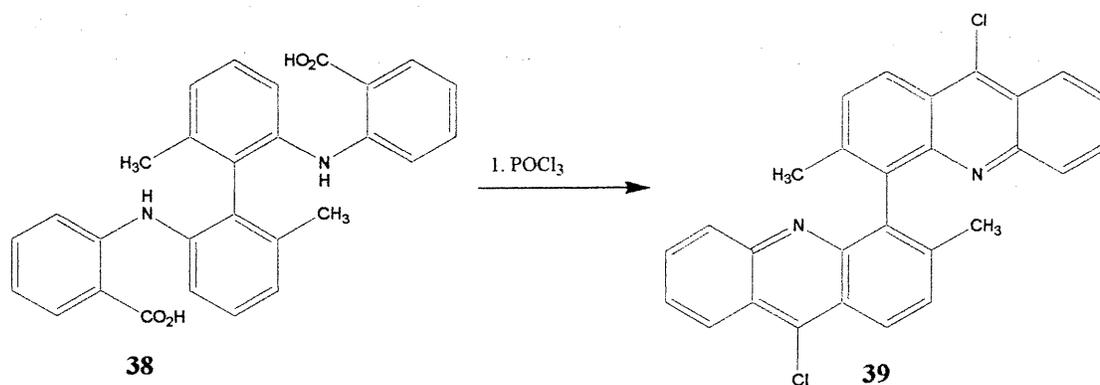
p.f : 254 °C (littérature 256 °C)<sup>54</sup>.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  12.45 (s, 2H), 9.10 (s, 2H), 7.72 (d, 2H,  $J = 9$  Hz), 7.30 (m, 8H), 7.10 (d, 2H,  $J = 9$  Hz), 6.65 (t, 2H,  $J = 9$  Hz), 1.93 (s, 6H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  169.2, 147.1, 138.4, 137.1, 134.6, 132.2, 129.1, 127.3, 124.3, 117.7, 116.5, 114.2, 112.5, 19.2 ppm.

IR (KBr) :  $\nu$  3420 (élongation OH acide), 1650 (élongation C=O), 1557  $\text{cm}^{-1}$ .

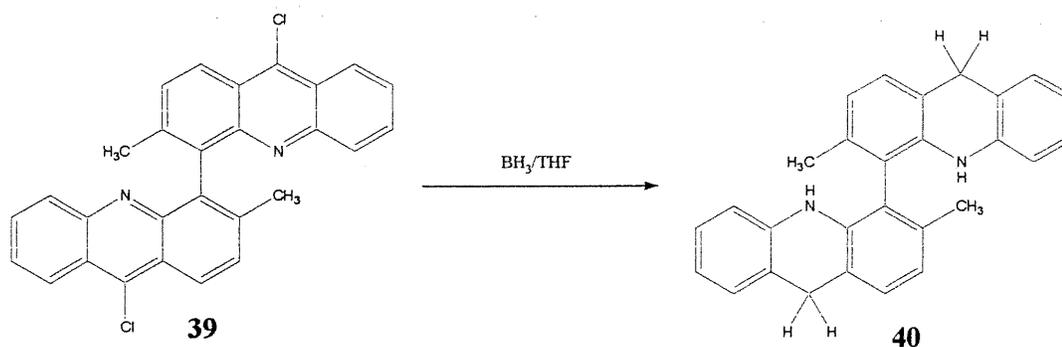
#### 4.2.6 Synthèse de la 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine



Un mélange du diacide **38** (0.3945 g, 0.8718 mmol) et de POCl<sub>3</sub> (20 mL) est chauffé à 120 °C pendant 3 heures. Un maximum de POCl<sub>3</sub> est distillé et le résidu est versé très lentement dans une solution d'ammoniac avec de la glace sous forte agitation. Le précipité est filtré et rincé ensuite avec de l'eau froide. Ce solide est ensuite dissout dans le chloroforme ou le dichlorométhane. La solution est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. La 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (**39**) (0.3912 g, 99%) est sous forme d'un solide jaune-vert avec une excellente pureté.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.52 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 8.38 (dd, 2H, J = 9.2 Hz, 1.8 Hz), 7.75 (dd, 2H, J = 9.1 Hz, 1.7 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.53 (m, 4H), 2.14 (s, 6H) ppm.

#### 4.2.7 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine



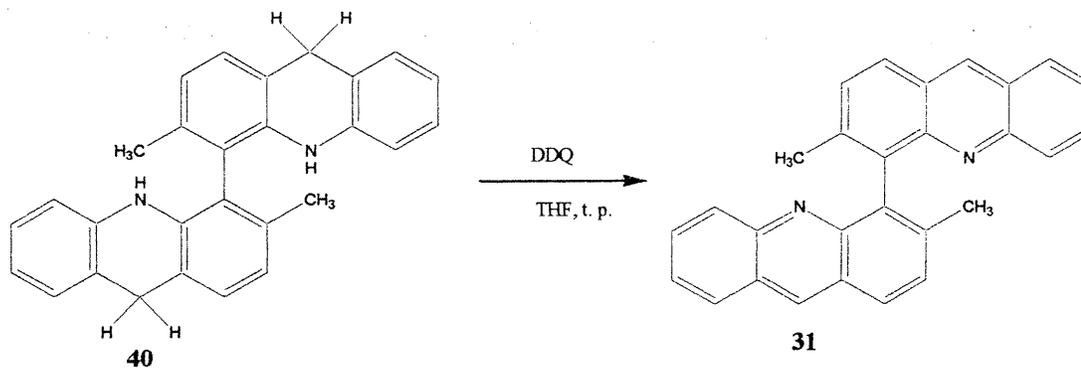
La 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (0.3912 g, 0.8629 mmol) est immédiatement transféré dans un ballon sec, et puis du THF (20 mL) et une solution de  $\text{BH}_3$  1M dans le THF (7 mL). Un ballon avec un réfrigérant est séché à la flamme avec un courant d'argon. Le produit est tout de suite ajouté dans le ballon et le  $\text{BH}_3/\text{THF}$  1M (7 mL, 0.007 mol) sont ajoutés. La solution est chauffée à reflux toute la nuit. Le mélange réactionnel est refroidit et le THF est évaporé. Du NaOH 1M est ajouté lentement afin de détruire l'excès de  $\text{BH}_3$  et, ce, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'effervescence. Du HCl 1M est ensuite ajouté afin d'acidifier la solution à pH 5, du chloroforme ou du dichlorométhane est ajouté afin de dissoudre le produit et la phase organique est lavée avec du NaOH 1M. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et évaporée. La 3,3'-diméthyl-9,9',10,10'-tétrahydro-4,4'-biacridine est purifié par chromatographie flash en utilisant le mélange avec comme éluant. Le produit (0.2816 g, 83%) est obtenu sous la forme d'un solide ivoire.

$R_f$  (Hexanes/THF 90 :10)= 0.60

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.09 (d, 2H,  $J = 6.1$  Hz), 7.69 (d, 2H,  $J = 6.1$  Hz), 6.89 (t, 2H,  $J = 6.1$  Hz), 6.84 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz), 6.74 (td, 2H,  $J = 9.2$  Hz, 3.1 Hz), 6.59 (dd, 2H,  $J = 9.1$  Hz, 3.0 Hz), 6.45 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 1.85 (s, 6H) ppm.

SMHR : (FAB) :  $m/z$  calculée pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2$  388.1939, observé 388.1633.

#### 4.2.8 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine



Le biacridan **40** (1.38 g, 3.55 mmol), le DDQ (1.61 g, 7.09 mmol) et le THF (35 mL) sont ajoutés dans un ballon et le mélange est agité quelques minutes à la température de la pièce. Le THF est évaporé et le résidu est dissout dans le dichlorométhane ou le chloroforme et est extrait avec NaOH 1M. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le produit est solubilisé dans un minimum de dichlorométhane, est précipité en ajoutant un excès d'hexanes et recueilli par filtration. Le 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (1.07 g, 78%) est obtenue sous la forme d'un solide jaune poudreux.

p.f. : 242 °C (littérature 242°C)<sup>54</sup>.

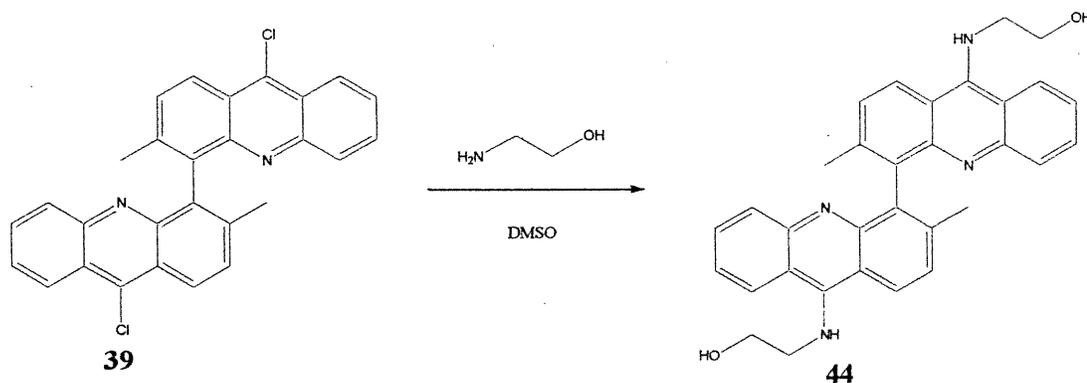
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acétone- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  9.05 (s, 2H), 8.21 (d, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 8.10 (dd, 2H,  $J = 7.1$  Hz, 1.3 Hz), 7.70 (d, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 7.62 (dd, 2H,  $J = 6.1$  Hz, 1.2 Hz), 7.58 (td, 2H,  $J = 6.1$  Hz, 1.2 Hz), 7.48 (td, 2H,  $J = 6.1$  Hz, 1.2 Hz), 2.17 (s, 6H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, acétone- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  149.26, 149.15, 139.56, 137.39, 136.30, 130.32, 129.88, 129.80, 128.64, 127.81, 126.71, 126.26, 125.59, 20.89 ppm.

IR (KBr) :  $\nu$  3032 (élongation C-H aromatique), 1609 et 1509 (élongation C=C aromatique)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 4.3 Synthèse des dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine

#### 4.3.1 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-9,9'-diéthanolamino-4,4'-biacridine



Une solution de 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (0.2023 g, 0.4462 mmol) et d'éthanolamine (0.54 mL, 8.9 mmol) dans le DMSO (7 mL) est agitée à 100°C pour la nuit dans un montage sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors refroidi, puis versé dans 50 mL de NaOH 1M sous agitation. Le produit qui précipite est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide et dissout dans un minimum de DMSO. Cette solution est versée à nouveau dans 50 mL de NaOH 1M. Le produit est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide, puis séché à l'air pendant 2 jours. Le produit est mis en poudre et pompé sous vide toute la journée. La 3,3'-diméthyl-9,9'-diéthanolamino-4,4'-biacridine (0.2108 g, 94%) est isolée sous la forme d'un produit jaune poudreux.

p.f. : 172-176 °C

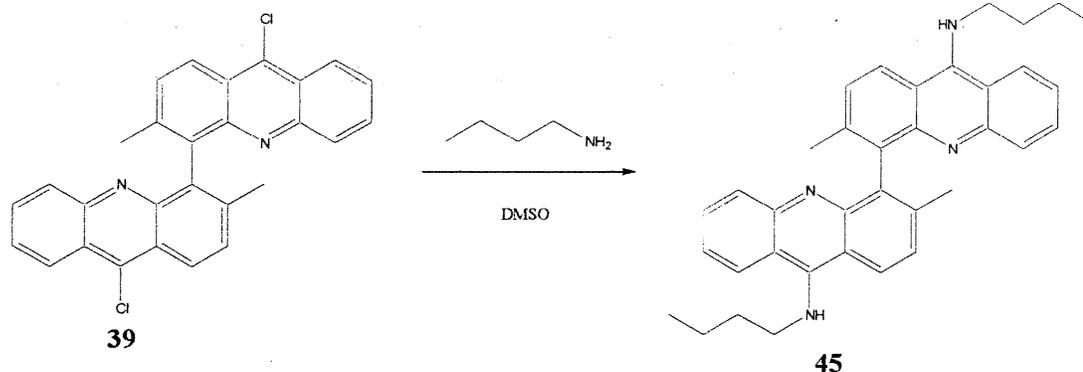
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.39 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 8.29 (dd, 2H,  $J = 8.1$  Hz, 1.2 Hz), 7.62 (dd, 2H,  $J = 8.1$  Hz, 1.2 Hz), 7.45 (m, 4H), 7.29 (td, 2H,  $J = 7.3$  Hz, 1.3 Hz), 4.08 (t, 4H,  $J = 8.1$  Hz), 3.94 (t, 4H,  $J = 8.1$  Hz), 2.03 (s, 6H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  156.6, 147.8, 144.2, 140.2, 133.4, 130.1, 129.9, 125.9, 124.6, 124.0, 122.3, 117.4, 116.8, 61.9, 53.1, 19.7 ppm

IR (KBr) :  $\nu$  3378 (élongation O-H), 1057 et 1257 (élongation C-N)  $\text{cm}^{-1}$

SMHR (ionisation chimique) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$  503.2447, observé 503.2439.

### 4.3.2 Synthèse de la 3,3'-diméthyl-9,9'-dibutylamino-4,4'-biacridine



Une solution de 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (0.2001 g, 0.4414 mmol) et de butylamine (0.46 mL, 8.8 mmol) dans le DMSO (7 mL) est agitée à 70°C pour la nuit dans un montage sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors refroidi, puis versé dans 50 mL de NaOH 1M sous agitation. Le produit qui précipite est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide et dissout dans un minimum de DMSO. Cette solution est versée à nouveau dans 50 mL de NaOH 1M. Le produit est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide, puis séché à l'air pendant 2 jours. Le produit est mis en poudre et pompé sous vide toute la journée. La 3,3'-diméthyl-9,9'-dibutylamino-4,4'-biacridine (0.1976 g, 85%) est isolée sous la forme d'un produit jaune poudreux.

p.f. : 157-160 °C

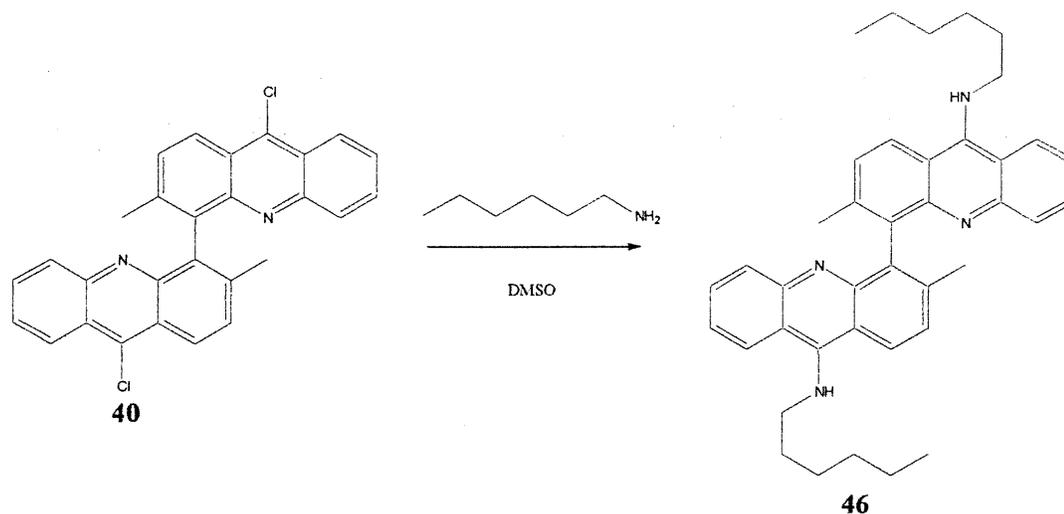
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.35 (d, 2H,  $J = 9.3$  Hz), 8.26 (dd, 2H,  $J = 8.2$  Hz, 1.5), 7.67 (dd, 2H,  $J = 8.2$  Hz, 1.4 Hz), 7.44 (m, 4H), 7.26 (td, 2H,  $J = 8.2$  Hz, 1.2 Hz), 3.93 (t, 4H,  $J = 7.1$  Hz), 2.10 (s, 6H), 1.85 (q, 4H,  $J = 7.1$  Hz), 1.48 (st, 4H,  $J = 7.1$  Hz), 0.96 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 154.7, 148.9, 148.1, 140.8, 130.6, 130.4, 127.8, 126.7, 124.8, 124.6, 122.9, 118.0, 117.4, 51.8, 34.7, 21.3, 20.8, 14.2 ppm.

IR (KBr) :  $\nu$  3409 (élongation N-H), 1259 et 1023 (élongation C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

SMHR (ionisation chimique) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_4$  527.3175, observé 527.3193.

### 4.3.3 Synthèse du 3,3'-diméthyl-9,9'-dihexylamino-4,4'-biacridine



Une solution de 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (0.1503 g, 0.3315 mmol) et d'hexylamine (0.092 mL, 0.73 mmol) dans le DMSO (5 mL) est agitée à 100°C pendant 20 heures ou plus dans un montage sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors refroidi, puis versé dans 50 mL de NaOH 1M sous agitation. Le produit qui précipite est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide et dissout dans un minimum de DMSO. Cette solution est versée à nouveau dans 50 mL de NaOH 1M. Le produit est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide, puis séché à l'air pendant 2 jours. Le produit est mis en poudre et pompé sous vide toute la journée. La 3,3'-diméthyl-9,9'-dihexylamino-4,4'-biacridine (0.1584 g, 82%) est isolée sous la forme d'un produit jaune poudreux.

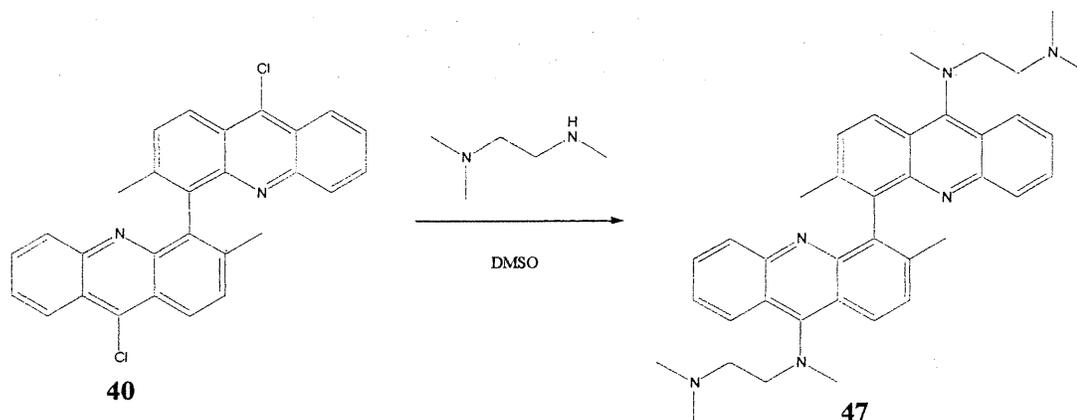
p.f. : 148-150 °C

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.43 (d, 2H,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 8.38 (dd, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1.5 Hz), 7.71 (dd, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1.5 Hz), 7.50 (m, 4H), 7.30 (td, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1.2 Hz), 4.03, (t, 4H,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 2.06 (s, 6H), 1.91 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.35 (m, 8H), 0.90 (m, 6H) ppm.

IR (KBr) :  $\nu$  3291 (élongation N-H), 1255 et 1024 (élongation C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

SMHR (ionisation chimique) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_4$  583.3801, observé 583.3783

#### 4.3.4 Synthèse du 3,3'-diméthyl-9,9'-di(*N,N,N*-triméthyléthylènediamino)-4,4'-biacridine



Une solution de 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (0.1503 g, 0.3315 mmol) et de *N,N,N*-triméthyléthylènediamine (0.6774 g, 6.629 mmol) dans le DMSO (5 mL) est agitée à 100°C pour la nuit dans un montage sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors refroidi, puis versé dans 50 mL de NaOH 1M sous agitation. Le produit qui précipite est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide et dissout dans un minimum de DMSO. Cette solution est versée à nouveau dans 50 mL de NaOH 1M. Le produit est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide, puis séché à l'air pendant 2 jours. Le produit est mis en poudre et pompé sous vide toute la journée. La 3,3'-diméthyl-9,9'-di-*N,N,N*-triméthyléthylènediamine-4,4'-biacridine (0.1706 g, 88%) est isolée sous la forme d'un produit jaune poudreux.

p.f. : 125-130 °C

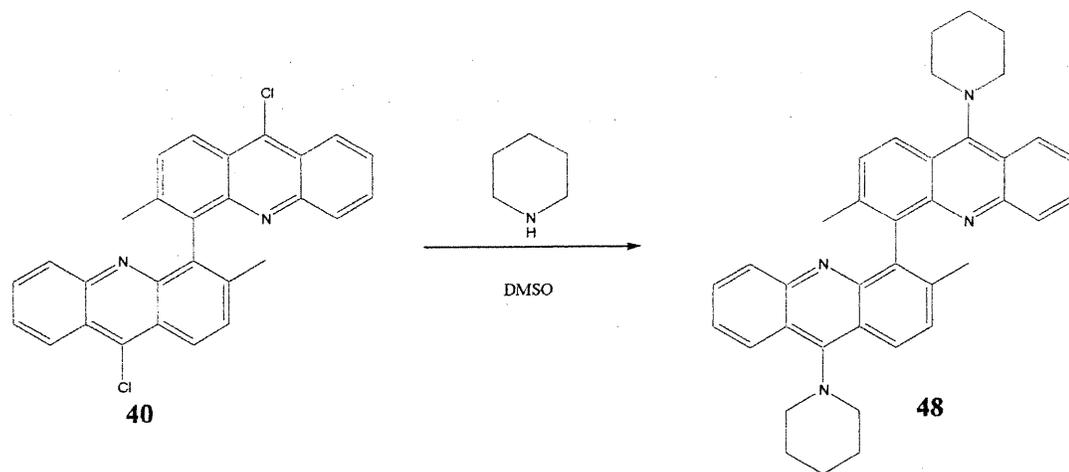
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.44 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz), 8.33 (dd, 2H,  $J = 7.1$  Hz, 1.6 Hz), 7.83 (dd, 2H,  $J = 7.0$  Hz, 2.0 Hz), 7.62 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz), 7.53 (td, 2H,  $J = 7.1$  Hz, 1.6 Hz), 7.44 (t, 2H,  $J = 6.1$  Hz, 2.0 Hz), 3.86 (t, 4H,  $J = 6.0$  Hz), 3.44 (s, 6H), 2.75 (t, 4H,  $J = 6.0$  Hz), 2.28 (s, 12H), 2.04 (s, 6H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 162.6, 150.5, 150.4, 140.4, 136.3, 130.3, 129.1, 128.9, 125.0, 122.4, 122.4, 119.9, 119.7, 58.2, 48.7, 44.7, 35.0, 20.1 ppm.

IR (KBr) :  $\nu$  3408 (élongation N-H), 1259 et 1049 (élongation C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

SMHR (ionisation chimique) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_6$  585.3706, observé 585.3687.

#### 4.3.5 Synthèse du 3,3'-diméthyl-9,9'-dipiperidino-4,4'-biacridine



Une solution de 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (0.1618 g, 0.3569 mmol) et de piperidine (0.70 mL, 7.1 mmol) dans le DMSO (5 mL) est agitée à 90°C pour la nuit dans un montage sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors refroidi, puis versé dans 50 mL de NaOH 1M sous agitation. Le produit qui précipite est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide et dissout dans un minimum de DMSO. Cette solution est versée à nouveau dans 50 mL de NaOH 1M. Le produit est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide, puis séché à l'air pendant 2 jours. Le produit est mis en poudre et pompé sous vide toute la journée. La 3,3'-diméthyl-9,9'-dipiperidino -4,4'-biacridine (0.1808 g, 92%) est isolée sous la forme d'un produit jaune poudreux.

p.f. : 182-183 °C

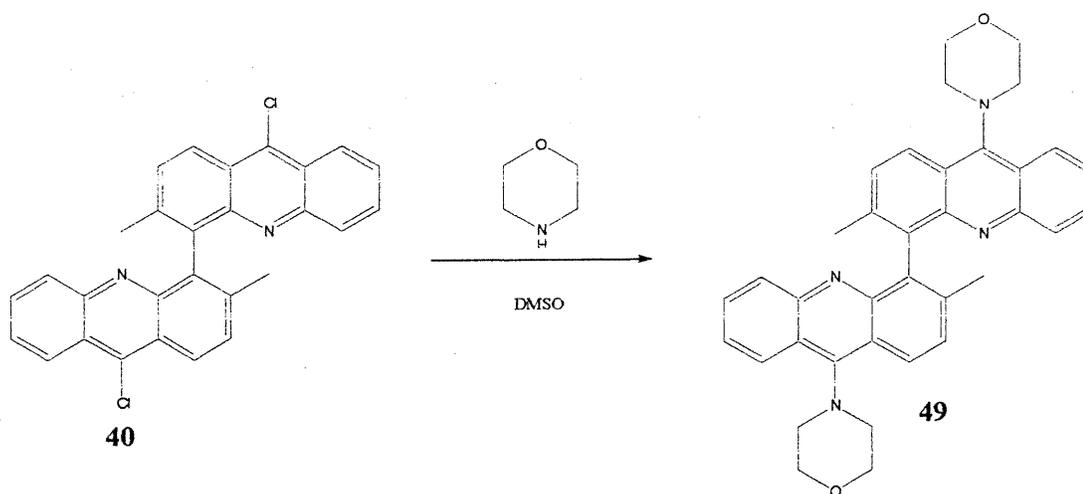
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.42 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz), 8.31 (dd, 2H,  $J = 9.0$  Hz, 2.0 Hz), 7.78 (dd, 2H,  $J = 9.0$  Hz, 1.9 Hz), 7.51 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz), 7.44 (td, 2H,  $J = 9.0$  Hz, 2.0 Hz), 7.32 (td, 2H,  $J = 9.0$  Hz, 1.9 Hz), 3.68 (m, 8H), 2.09 (s, 6H), 1.90 (m, 12H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  155.6, 150.5, 150.3, 138.93, 138.0, 131.5, 128.7, 128.3, 125.0, 124.2, 124.1, 124.0, 123.7, 54.8, 27.8, 25.3, 21.5 ppm.

IR (KBr) :  $\nu$  1249 et 1025 (élongation C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

SMHR (ionisation chimique) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_4$  551.3175, observé 551.3150.

#### 4.3.6 Synthèse du 3,3'-diméthyl-9,9'-dimorpholino-4,4'-biacridine



Une solution de 9,9'-dichloro-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine (0.2561 g, 0.5649 mmol) et de morpholine (1.0 mL, 11 mmol) dans le DMSO (7 mL) est agitée à 100°C pour la nuit dans un montage sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est alors refroidi, puis versé dans 50 mL de NaOH 1M sous agitation. Le produit qui précipite est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide et dissout dans un minimum de DMSO. Cette solution est versée à nouveau dans 50 mL de NaOH 1M. Le produit est recueilli par filtration, abondamment rincé avec de l'eau froide, puis séché à l'air pendant 2 jours. Le produit est mis en poudre et pompé sous vide toute la journée. La 3,3'-diméthyl-9,9'-dimorpholino -4,4'-biacridine (0.2820 g, 90%) est isolée sous la forme d'un produit jaune poudreux.

p.f. : 187-190 °C

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.49 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz), 8.37 (dd, 2H,  $J = 9.0$  Hz, 1.9 Hz), 7.79 (dd, 2H,  $J = 9.0$  Hz, 2.0 Hz), 7.57 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz), 7.46 (td, 2H,  $J = 9.0$  Hz, 1.9 Hz), 7.38 (td, 2H,  $J = 9.0$  Hz, 2.0 Hz), 4.11 (t, 8H,  $J = 4.3$  Hz), 3.72 (t, 8H,  $J = 4.3$  Hz), 2.10 (s, 6H) ppm.

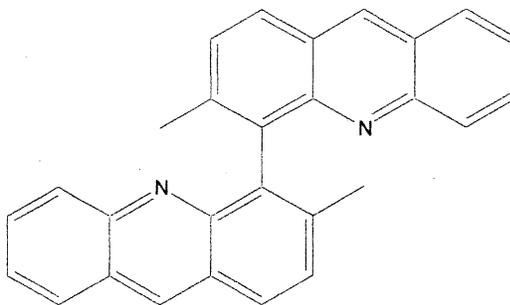
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  153.2, 150.4, 150.2, 139.2, 138.0, 131.6, 129.1, 128.9, 124.8, 124.5, 124.4, 123.9, 123.6, 68.7, 53.1, 21.5 ppm.

IR (KBr) :  $\nu$  3372 (élongation N-H), 1052 (élongation C-O), 1252 et 1033 (élongation C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

SMHR (ionisation chimique) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$  555.2760, observé 555.2771.

#### 4.4 Expérience d'intercalation avec le 3,3'-diméthyl-4,4'-biacridine

Une solution-mère de  $10^{-3}$  M de la biacridine **31** dans le *n*-butanol a été préparée en dissolvant 0.0096g (25  $\mu$ mol) de ce composé dans un ballon jaugé de 25 mL. Des solutions de travail de 0, 25, 50, 75 et 100  $\mu$ M du composé **31** dans le *n*-butanol ont été préparées en transférant respectivement 0, 250, 500, 750 et 1000  $\mu$ L de la solution-mère à l'aide d'une pipette Eppendorf dans des ballons jaugés et en complétant le volume à 10 mL avec du *n*-butanol.



**31**

Cinq solutions de travail de 300  $\mu$ M d'ADN de thymus de veau en milieu aqueux tamponné ont été préparées en transférant 2 mg d'ADN de thymus de veau dans chacun des 5 ballons jaugés de 10 mL et en complétant le volume avec le tampon phosphate de pH 7. Pour les fins de l'expérience, un poids moléculaire moyen de  $9.696 \times 10^{-22}$  g par paire de bases a été utilisé pour l'élaboration de ces solutions.

Des spectres d'absorption de chacune des solutions de travail de la biacridine **31** dans le *n*-butanol ont été enregistrés entre 200 et 700 nm avant l'expérience

d'intercalation. Des spectres d'absorption des solutions d'ADN dans la solution aqueuse tamponnée à pH 7 ont été enregistrés entre 200 et 700 nm avant l'expérience d'intercalation.

Chacune des solutions de travail de la biacridine **31** dans le *n*-butanol a été transférée dans un erlenmeyer de 50 mL et la concentration a été identifiée. Une solution de 300  $\mu$ M d'ADN dans la solution tampon a été transférée dans chaque erlenmeyer. Un barreau magnétique a été placé dans chacun des erlenmeyers qui ont ensuite été scellés avec des septums. Les solutions contenues dans les erlenmeyers ont été agitées vigoureusement pendant 2 heures, à la température de la pièce sur des plaques agitatrices. Après la période de deux heures, l'agitation a été arrêtée et le contenu des erlenmeyers a été centrifugés 15 minutes de façon à bien séparer les deux phases. Les spectres d'absorption des phases butanoliques ont à nouveau été enregistrés pour vérifier s'il y avait une diminution de l'absorbance dû au passage du composé **31** dans les phases aqueuses. Les spectres d'absorption des phases aqueuses ont été aussi à nouveau enregistrés pour déterminer s'il y avait apparition de nouvelles bandes liées à la biacridine **31**.

Les phases butanoliques ont par la suite été analysées par HPLC chiral afin de déterminer s'il y avait enrichissement en un ou l'autre des atropoisomères de la biacridine **31** résiduelle. Les conditions d'analyse sont les suivantes : colonne Chiralcell OJ, mélange d'hexanes et isopropanol 90 :10 avec 0.1% de diéthylamine comme éluant, débit de 0.5 ml/min et longueur d'onde de détection de 360 nm. Des

aliquots de 20  $\mu\text{L}$  de chacune des solutions butanoliques ont été injectés après l'expérience d'intercalation. Les aires sous les pics des deux énantiomères aux temps de rétention de 19 et 24 minutes, respectivement, ont été comparés à ceux obtenus avec une solution de biacridine **31** racémique dans le *n*-butanol.

#### 4.5 Expérience d'intercalation avec les dérivés 9,9'-diamino-3,3'-diméthyl-4,4'-biacridines

Des solutions-mères de  $10^{-3}$  M des composés **44** à **49** dans le *n*-butanol ont été préparées dans des ballons jaugés de 25 mL en dissolvant 0.0050 à 0.0060 g du composé correspondant dans un ballon jaugé de 25 mL. Des solutions de travail de 0, 25, 50, 75 et 100  $\mu$ M ont été préparées en transférant respectivement 0, 250, 500, 750 et 1000  $\mu$ L de la solution-mère avec une pipette eppendorf dans des ballons jaugés et en complétant le volume à 10 mL avec du *n*-butanol.

Cinq solutions de travail de 300  $\mu$ M d'ADN de thymus de veau en milieu aqueux tamponné ont été préparées en transférant 2 mg d'ADN de thymus de veau dans chacun des 5 ballons jaugés de 10 mL et en complétant le volume avec le tampon phosphate de pH 7. Pour les fins de l'expérience, un poids moléculaire moyen de  $9.696 \times 10^{22}$  g par paire de bases a été utilisé pour l'élaboration de ces solutions.

Des spectres d'absorption de chacune des solutions de travail des biacridines **44** à **49** dans le *n*-butanol ont été enregistrés entre 200 et 700 nm avant l'expérience d'intercalation. Des spectres d'absorption des solutions d'ADN dans la solution aqueuse tamponnée à pH 7 ont été enregistrés entre 200 et 700 nm avant l'expérience d'intercalation.

Chacune des solutions de travail des biacridines **44** à **49** dans le *n*-butanol a été transférée dans un erlenmeyer de 50 mL et la concentration a été identifiée. Une solution de 300  $\mu$ M d'ADN dans la solution tampon a été transférée dans chaque erlenmeyer. Un barreau magnétique a été placé dans chacun des erlenmeyers qui ont ensuite été scellés avec des septums. Les solutions contenues dans les erlenmeyers ont été agitées vigoureusement pendant 2 heures, à la température de la pièce sur des plaques agitatrices. Après la période de deux heures, l'agitation a été arrêtée et le contenu des erlenmeyers a été centrifugés 15 minutes de façon à bien séparer les deux phases. Les spectres d'absorption des phases butanoliques ont à nouveau été enregistrés pour vérifier s'il y avait une diminution de l'absorbance dû au passage des composés **44** à **49** dans les phases aqueuses. Les spectres d'absorption des phases aqueuses ont été aussi à nouveau enregistrés pour déterminer s'il y avait apparition de nouvelles bandes liées aux biacridines **44** à **49**.

## Bibliographie

---

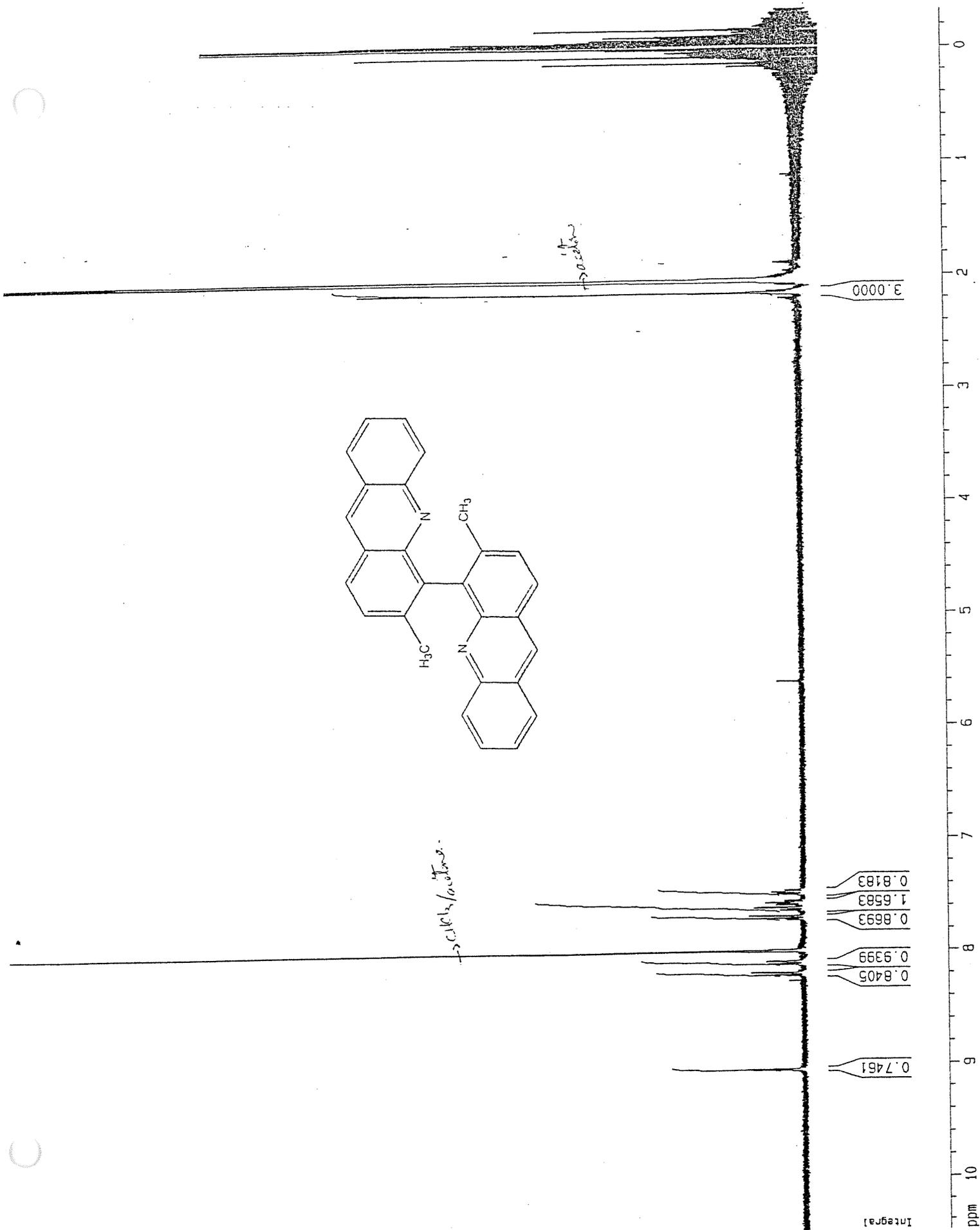
- <sup>1</sup> Graebe et Caro, *Ber.*, **1870**, 3, 746.
- <sup>2</sup> R. M. Acheson, dans « *The chemistry of heterocyclic compounds : Acridines* », Interscience Publishers inc., New York, 1956.
- <sup>3</sup> Shiga Z, *Immunitätsforsch*, **1913** 18, 65.
- <sup>4</sup> Browning C. H. et Gilmour W., *J. Path. Bact.*, **1913**, 18, 144.
- <sup>5</sup> Mitchell G. A. G. et Buttle G. A. H., *Lancet*, **1942**, ii, 416 ; Mitchell et Buttle, *Lancet*, **1943**, ii, 287.
- <sup>6</sup> Jacoby F., Medawar P. B. et Willmer E. N., *Brit. Med. J.*, **1941**, ii, 149.
- <sup>7</sup> Abraham E. P., Chain E., Fletcher C. M., Florey H. W., Gardner A. D., Heatley N. G. et Jennings M. A., *Lancet*, **1941**, ii, 182.
- <sup>8</sup> Russell D. S. et Falconer M. A., *Proc. Roy. Soc. Med.*, **1940**, 33, 494.
- <sup>9</sup> Eisleb O., *Med. Und. Chem. Abhandlungen, Forschungsstätten, I.G. farben-industrie*, **1936**, 3, 41.
- <sup>10</sup> Rubbo S. D., Albert A. et Maxwell M. E., *Brit. J. Exptl. Path.*, **1942**, 23, 69.
- <sup>11</sup> Ungar J. et Robinson F. A., *Lancet*, **1943**, i, 710.
- <sup>12</sup> Morgenroth J. *et al.*, *Deut. Med. Wochschr.*, **1921**, 47, 1317.
- <sup>13</sup> Laqueur E. *et al.*, *Ges. Exp. Med.*, 1924, 42, 247.
- <sup>14</sup> Albert A., Rubbo S. D. *et al.*, *Brit. J. Exp. Path.*, **1945**, 26, 160.
- <sup>15</sup> Albert A. et Linnell W. H., *J. Chem. Soc.*, **1936**, 1614.
- <sup>16</sup> Russell D. S. et Flaconer M. A., *Lancet*, **1940**, i, 580.
- <sup>17</sup> Mitchell G. A. G. et Buttle G. A. H., *Lancet*, **1943**, ii, 287.
- <sup>18</sup> Turnbull N. H., *Australian and New Zealand J. Surg.*, **1944**, 14, 3.

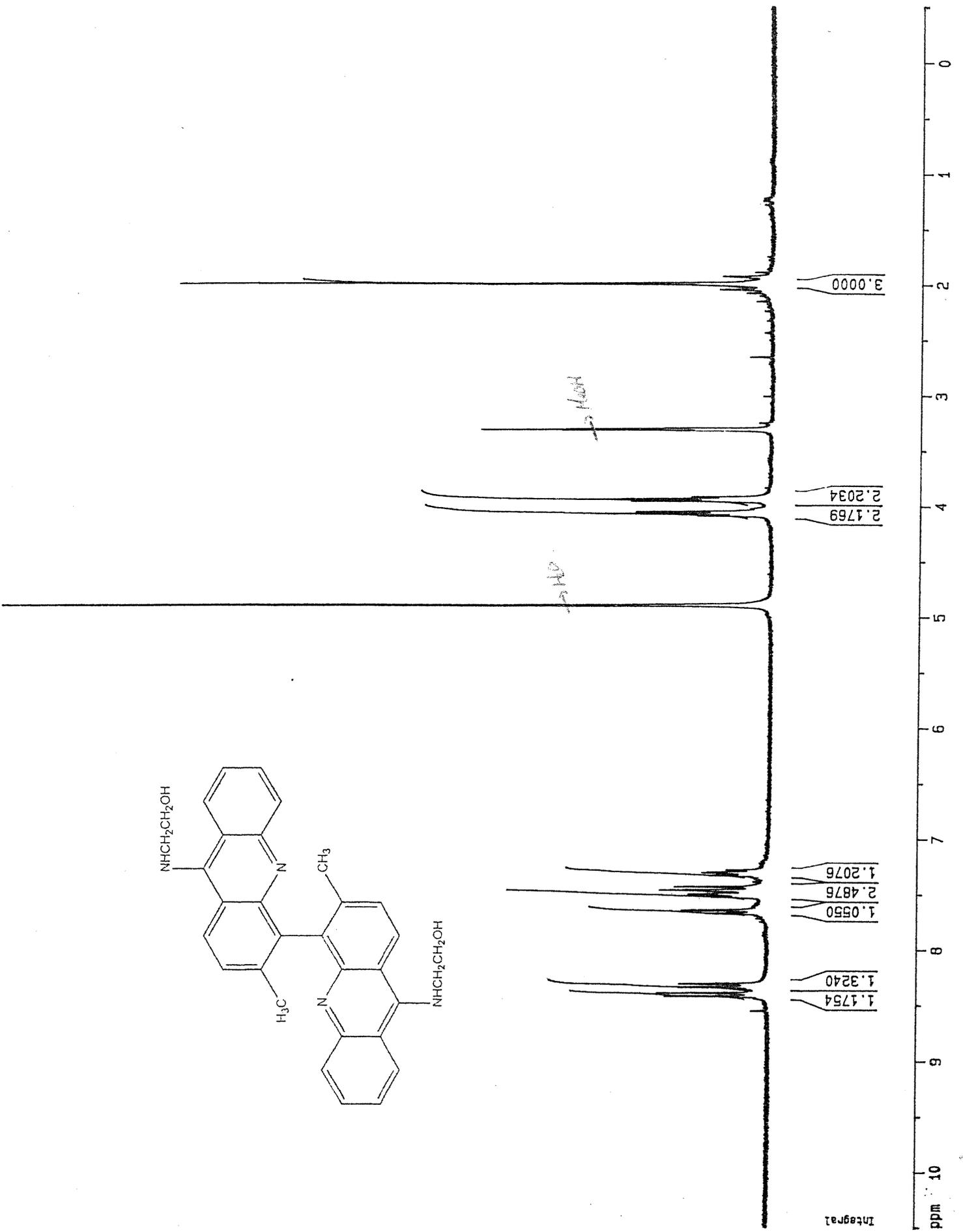
- 
- <sup>19</sup> Miller C. A. et Wagner C. S., *J. Org. Chem.*, **1948**, *13*, 891.
- <sup>20</sup> Mauss H. et Mietzsch F., *Klin. Wochschr.*, **1933**, *12*, 1276.
- <sup>21</sup> Bispham W. N., *Am. J. Trop. Med.*, **1941** *21*, 455.
- <sup>22</sup> Hartwell J. L., Shear M. J. et Kornberg S. R. L., *Cancer Res.*, **1946**, *6*, 489.
- <sup>23</sup> Peters V. B., Hartwell J. L., Dalton A. J. et Shear M. J., *Cancer Res.*, **1946**, *6*, 490.
- <sup>24</sup> Von Braun et Wolff, *Ber.*, **1922**, *55*, 3675.
- <sup>25</sup> Buu-Hoï et Royer R., *Compt. Rend.*, **1946**, *223*, 806 ; Cagniant et Deluzarche, *ibid.*, 808.
- <sup>26</sup> Buu-Hoï, Hoàn Ng., Khôi Ng-N. et Xuong Ng-D., *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 511.
- <sup>27</sup> Von Braun et Stuckensschmidt, *Ber.*, **1923**, *56*, 1724.
- <sup>28</sup> Lehmann G. et Knoefel P. K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1944**, *80*, 335.
- <sup>29</sup> Rote liste; Rote-Liste\_Sekretariat in der BPI Service GmbH: Frankfurt(1996); Fachinformationen Amsidyl® (1996).
- <sup>30</sup> Arlin Z. A. *et al.*, *Cancer Res.*, **1980**, *40*, 3304.
- <sup>31</sup> Asulacrin isethionate, clinical studies phase I: *Drugs Fut.*, **1996**, *21*, 825 ; Sparta Pharmaceuticals, Inc., Innovative Drug Develop. Companies, Technol. Opportunities, New York (1996).
- <sup>32</sup> Bagulay B. C. *et al.*, *Cancer Res.*, **1984**, *44*, 3245.
- <sup>33</sup> Hamilton E. et Barker A. J., *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, *31*, 1455.
- <sup>34</sup> Capps D. B., Dunbar J., Kesten S. R., Shillis G. et Werbel L. M., *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 4770.
- <sup>35</sup> Iwamoto Y. *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, **1993**, *16*(12), 1244.
- <sup>36</sup> Antonini I. *et al.*, *Anti-Cancer Drug Design*, **1996**, *11*, 339.

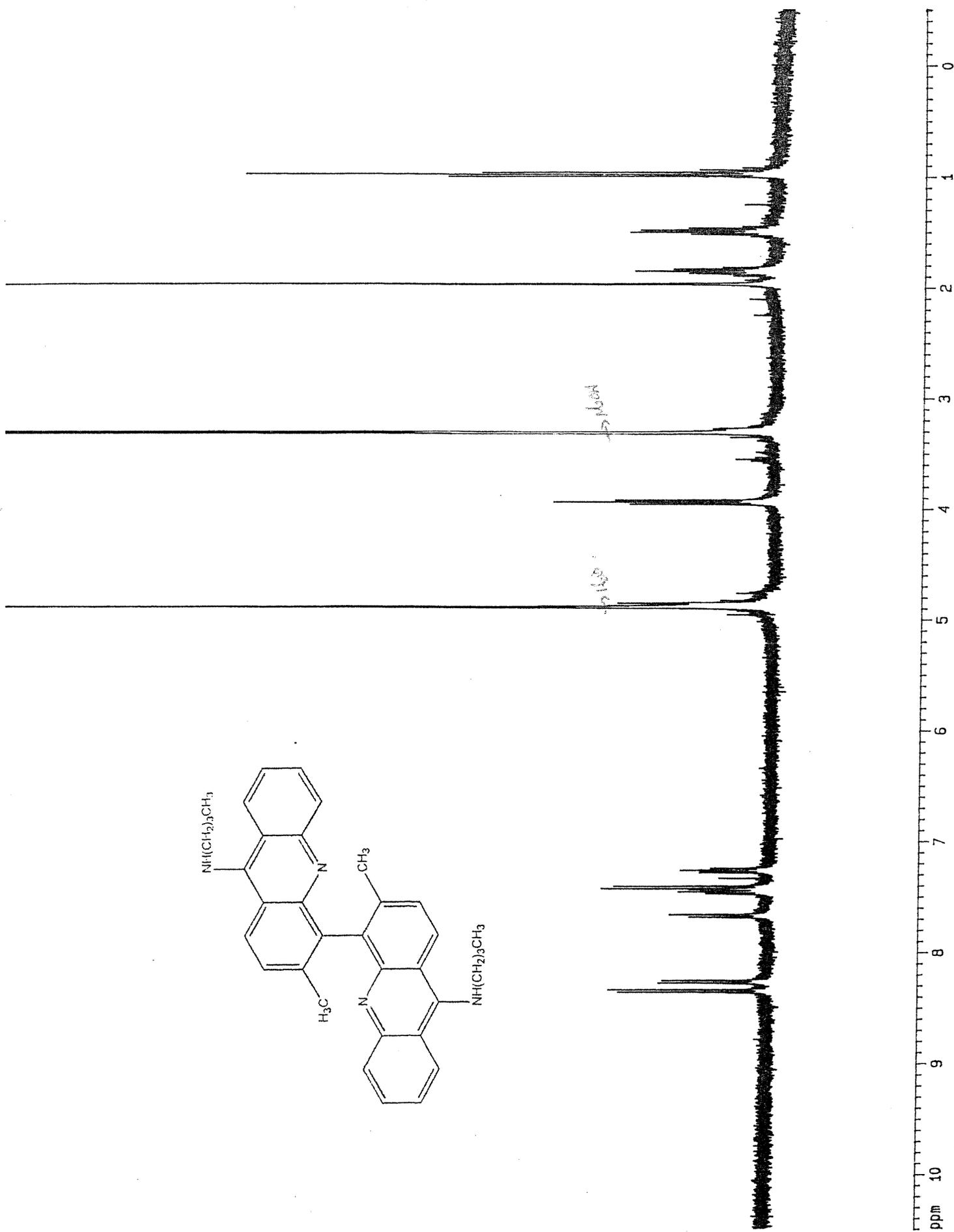
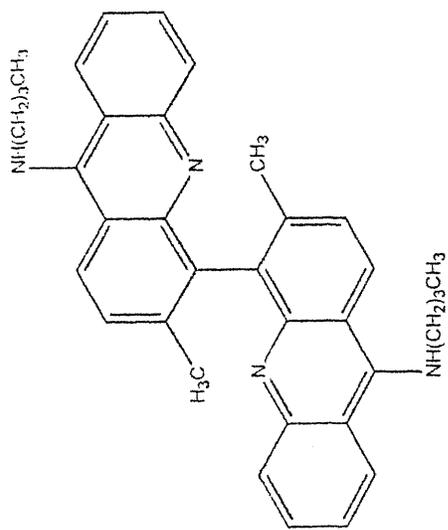
- 
- <sup>37</sup> Weil-Malherbe H., *Biochem. J.*, **1946**, *40*, 351.
- <sup>38</sup> Greenstein J. P., dans « *Biochemistry in Cancer* », New York, Academic Press, (1954).
- <sup>39</sup> Peacock A. R. et Skerrett J. N. H., *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1956**, *52*, 261.
- <sup>40</sup> Lerman L. S., *J. Mol. Biol.*, **1961**, *3*, 18-30.
- <sup>41</sup> Lerman L. S., *Biochem.*, G1963, *49*, 94.
- <sup>42</sup> Sakore T. D., Reddy B. S. et Sobell H. M., *J. Mol. Biol.*, **1979**, *135*, 763.
- <sup>43</sup> Rehmann J. P., Barton J. K., *Biochem.*, **1990**, *29*, 1701.
- <sup>44</sup> L'homme J., Wardani A., *Tetrahedron Let.*, **1993**, *34*(40), 6411-6414.
- <sup>45</sup> L'homme J., Salez H. *et al.*, *Tetrahedron Let.*, **1995**, *36*(8), 1271-1274.
- <sup>46</sup> L'homme J., Courseille C. *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, G1997, *134*, 495.
- <sup>47</sup> L'homme J., Demeunynck M., Tatibouët A., *Syn. Comm.*, **1996**, *26*(23), 4375.
- <sup>48</sup> L'homme J., Tatibouët A. *et al.*, *Chem. Comm.*, **1999**, 161-162.
- <sup>49</sup> Larson S B, Wilcox C S, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1986**, *42*, 224.
- <sup>50</sup> Coppel Y, Coulombeau Ce., L'Homme J. *et al.*, *Biomol. Struct. Dyn.*, **1994**, *12*, 636.
- <sup>51</sup> Pierre-Jean Alarco, Thèse de doctorat en rédaction.
- <sup>52</sup> Lyoda M. *et al.* *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*(1), 80-87.
- <sup>53</sup> Isabelle Valade, Mémoire de maîtrise, **2000**.
- <sup>54</sup> Élise Rioux, Thèse de doctorat, **2002**.
- <sup>55</sup> Howard, J. C., dans « *Org. Synth. Coll. Vol IV* », Wiley, New York, 42, (1963).
- <sup>56</sup> Kanoh S. *et al.*, *Polymer Journal*, **1987**, *19*, 1047.
- <sup>57</sup> Wittig G., Stchnoch O., *Chem. Ber.*, **1935**, *68*, 928.

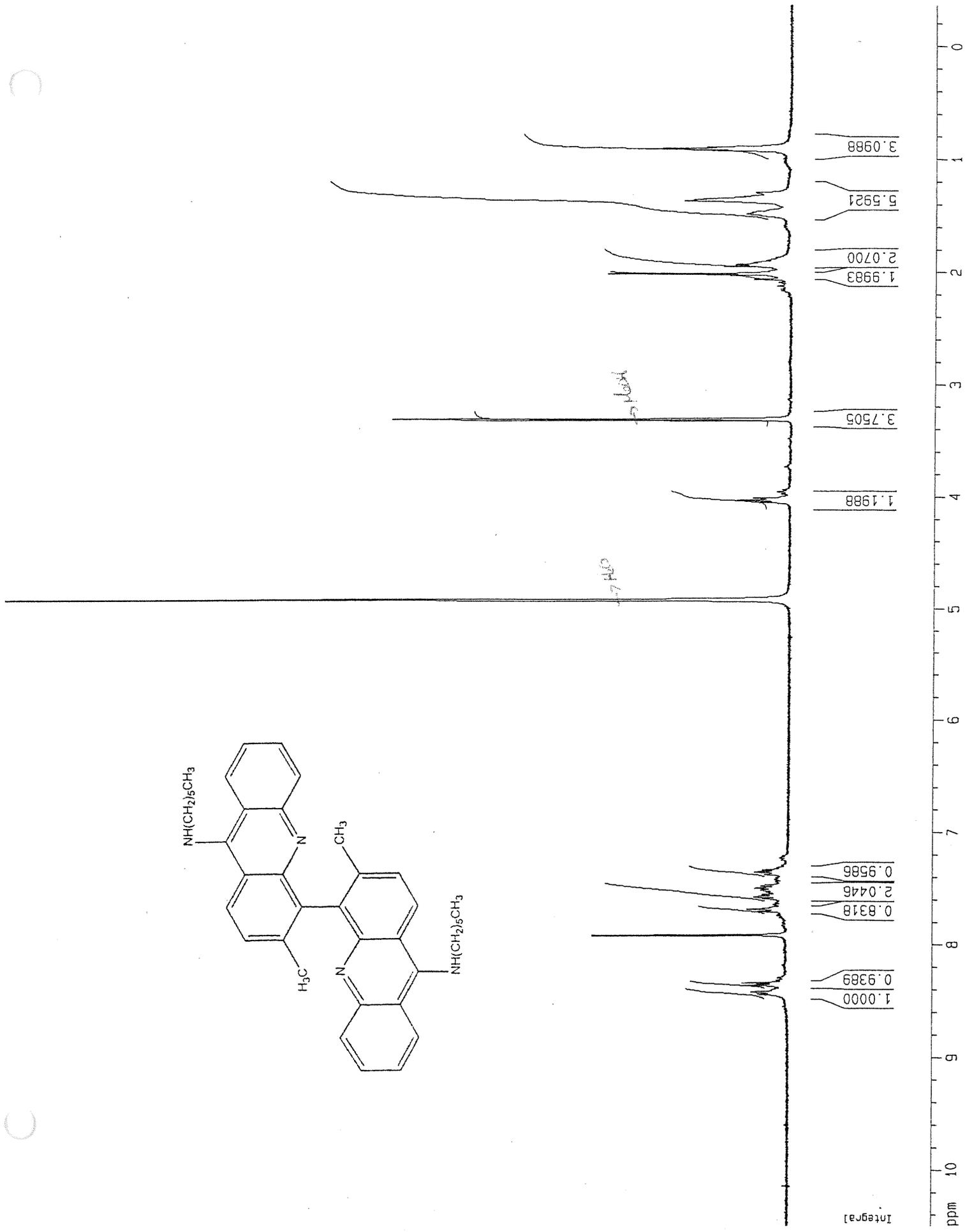
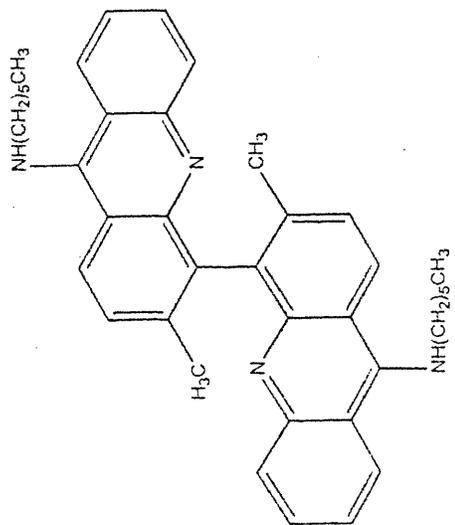
- 
- <sup>58</sup> Fuson C., Cleveland E. A., *Org. Synth.* Vol III, Wiley, New York, 339, (1955).
- <sup>59</sup> Moore R. E., Furst A., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1504.
- <sup>60</sup> Rewcatle G. W., Denny W. A., *Synthesis*, **1985**, 217-222.
- <sup>61</sup> Perrin D. D., Armarego W. L. F., dans « *Purification of Laboratory Chemicals* », 3<sup>ième</sup> édition, Pergamon Press, New York, 181, (1988).
- <sup>62</sup> Perrin D. D., Armarego W. L. F., dans « *Purification of Laboratory Chemicals* », 3<sup>ième</sup> édition, Pergamon Press, New York, 322, (1988).
- <sup>63</sup> Albert A., Gledhill W., *J. Soc. Chem. Ind.*, **1945**, 64, 169-172.
- <sup>64</sup> Walker D. et Hiebert J. D., *Chem. Rev.*, **1957**, 67, 153-195.
- <sup>65</sup> Vlassa M., Kezdi M. J. F. *Prakt. Chem.*, Band 327, **1985**, Heft 3, **S**, 521-522.

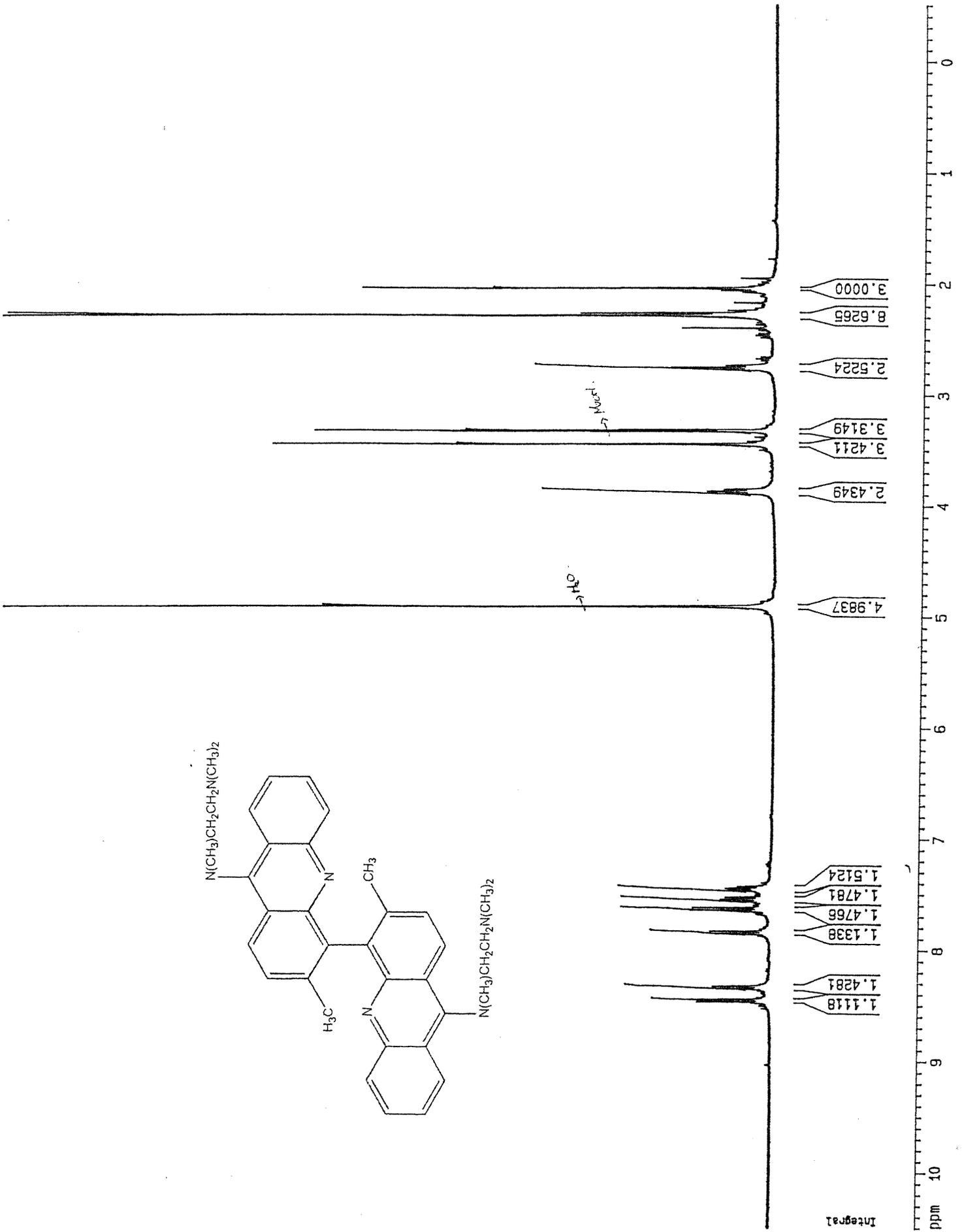
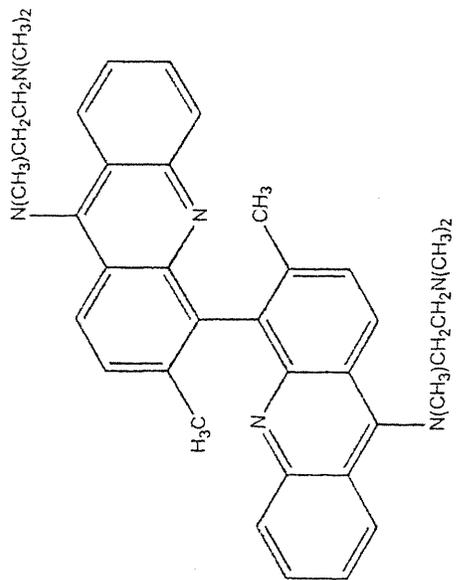
**ANNEXES**

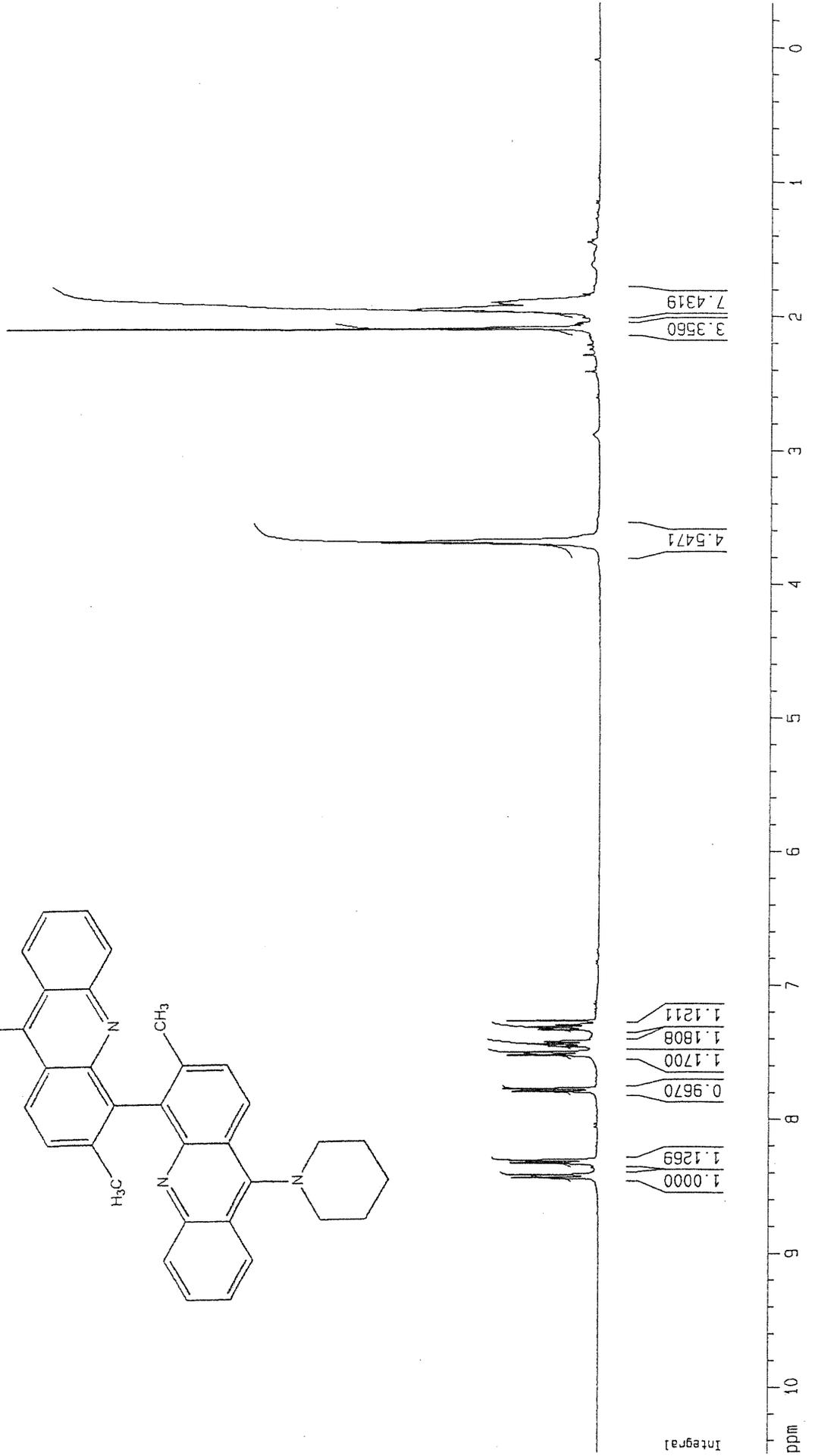
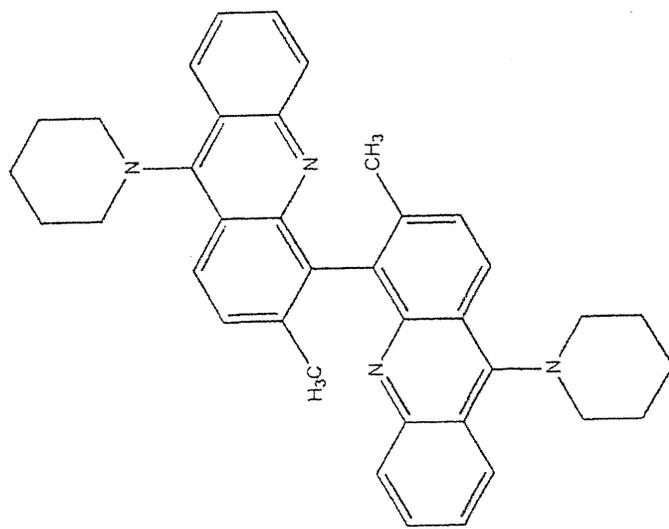


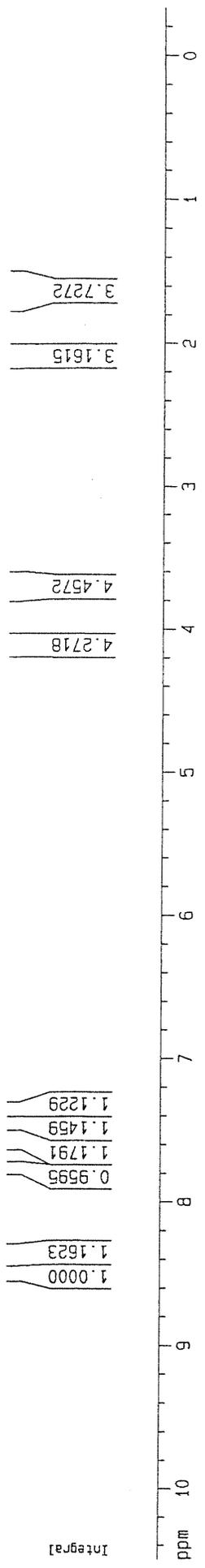
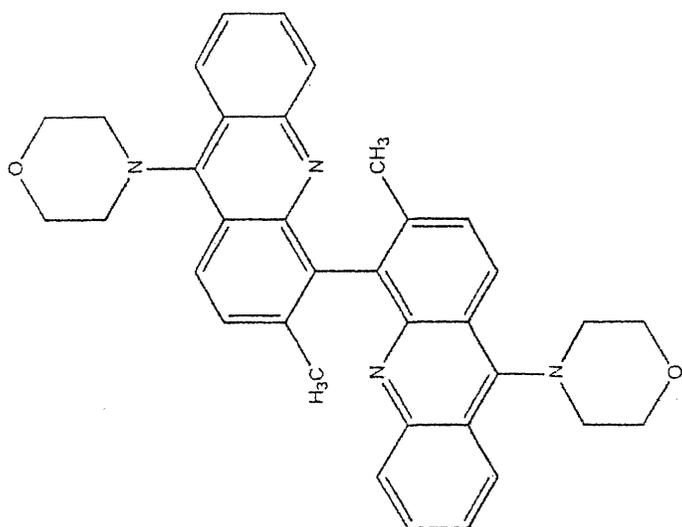












Integral

ppm

