

Synthèse et activité radioprotectrice de nouveaux trithiagermatranes, trithiasilatranes, oxyde et sulfure germaniés à substituant chlorhydrate de cystéamine et *N*(2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane

G Rima¹, J Satgé¹, M Fatome², JD Laval², H Sentenac-Roumanou³, C Lion⁴, M Lazraq¹

¹Laboratoire de Chimie des Organominéraux, URA 477 du CNRS,
Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex;

²Unité de Radioprotection, Centre de Recherches du Service de Santé des Armées, Grenoble
24, avenue des Maquis du Grésivaudan, 38702 La Tronche Cedex;

³Direction des Recherches Études et Techniques, 26, bd Victor, 00460 Armées;

⁴Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes de l'Université de Paris VII, Associé au CNRS,
1, rue Guy-de-la-Brosse, 75005 Paris, France

(Reçu le 11 juin 1990; accepté le 23 octobre 1990)

Résumé — De nouvelles structures organogermaniées et siliciées des types: trithiagermatranes ou trithiasilatranes, bicyclodithiazagermolindines et 6-aza, 1,3-dithia, 2-germaperhydrocines à ligands chlorhydrates de cystéamine et de *N*(2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane et oxyde ou sulfure de germanium à substituant chlorhydrate de *N*(2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane ont été synthétisées. Leur toxicité aiguë et leur activité radioprotectrice ont été déterminées.

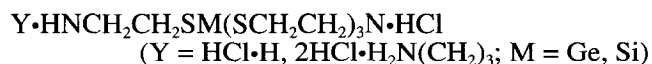
Summary — Syntheses and radioprotective activities of trithiagermatranes, trithiasilatranes, germlyated oxide and sulfide with cysteamine and *N*-(2-thioethyl)-1,3-diaminopropane chlorhydrate ligands. New organotrithiagermatranes, trithiasilatranes, bicyclodithiazagermolindines and 6-aza-1,3-dithia 2-germaperhydrocine with cysteamine and *N*-(2-thioethyl)-1,3-diaminopropane chlorhydrate ligands and germlyated oxide and sulfide with *N*-(2-thioethyl)-1,3-diaminopropane chlorhydrate ligands were synthesized. Their toxicities and radioprotective activities were determined.

trithiagermatranes / trithiasilatranes / bicyclodithiazagermolindines / radioprotective activity

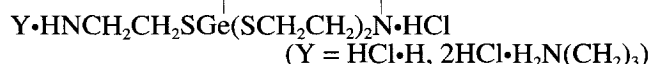
Introduction

Nous avons présenté dans une publication récente [1], une étude sur l'activité radioprotectrice de germatranes et silatranes, oxydes et sulfures germaniés à ligand chlorhydrate de cystéamine, méthylcystéamine et *N*(2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane. Nous présentons dans ce travail, une étude sur leurs analogues souffrés: synthèse, toxicité et pouvoir radioprotecteur de nouveaux dérivés de type:

Trithiagermatranes et trithiasilatranes



2-Organo 1,3-dithia 6-aza 2-germa [3.3.0]bicyclo



6-Aza 1,3-dithia 2-germaperhydrocine



Oxyde et sulfure germanié



Synthèse

Synthèse des trithiagermatranes et trithiasilatranes

De nouveaux trithiagermatranes à substituant R = –SCH₂CH₂NH₂·HCl, –S(CH₂)₂NH(CH₂)₃NH₂·2HCl ont été synthétisés par 2 méthodes générales et

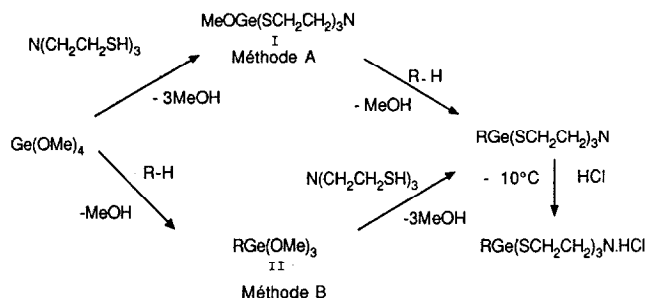
analogues à celles décrites pour les germatranes [2–9] à partir de $\text{Ge}(\text{OMe})_4$ [10] en solution dans le tétrahydrofurane (THF) ou le benzène anhydre.

Méthode A

Par réaction de transalcoxylation entre $\text{Ge}(\text{OMe})_4$ et la tris(2-mercaptoéthyl)amine en quantité stoechiométrique. Le produit intermédiaire I, isolé pur est traité par les chlorhydrates de cystéamine ou N (2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane pour conduire par clivage de la liaison Ge-OMe aux trithiagermatranes 1 et 2.

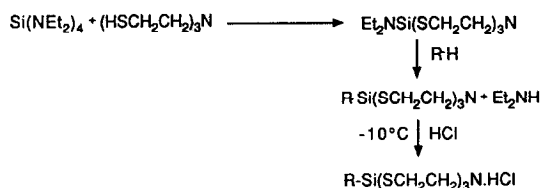
Méthode B

Par clivage préalable d'une liaison M-OMe de $\text{Ge}(\text{OMe})_4$ par la quantité stoechiométrique des chlorhydrates cités ci-dessus, suivi d'une réaction de transalcoxylation entre les dérivés de type II et la tris(2-mercaptoéthyl)amine.



La synthèse des trithiasilatranes a mis à profit la grande sensibilité des liaisons Si-N vis-à-vis de réactifs protoniques [11] comme les groupements SH.

L'action de la tris(2-mercaptoéthyl)amine sur le tétra(diéthylamino) silane en quantité stoechiométrique dans le THF anhydre conduit à l'intermédiaire $\text{Et}_2\text{NSi}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$. Ce dérivé est traité par les chlorhydrates de cystéamine ou N (2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane en quantité stoechiométrique pour conduire par clivage de la liaison Si-N aux trithiasilatranes 3 et 4.



Les trithiagermatranes 1, 2 et les trithiasilatranes 3, 4 ont été isolés avec des rendements variant de 55 à 74% (tableau IV).

Synthèse du bicyclodithiazagermolidine

Par action de la bis(2-mercaptoéthyl)amine sur $\text{Ge}(\text{OMe})_4$ en quantité stoechiométrique dans le THF

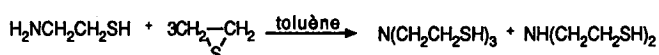
anhydre, le dérivé $\text{MeOGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ a été isolé avec de hauts rendements. L'action des chlorhydrates de cystéamine ou N (2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane

sur $\text{MeOGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ en quantité stoechiométrique conduit aux dérivés 5 et 6.

Synthèse de dithiazagermaperhydrocine

L'action de deux moles de chlorhydrate de cystéamine ou N (2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane sur $\text{Ge}(\text{OMe})_4$ dans le THF anhydre conduit aux diméthoxygermanes $\text{R}_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$ ($\text{R} = \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\cdot 2\text{HCl}$) qui ont été isolés avec de hauts rendements. L'action de la bis(2-mercaptoéthyl)amine sur $\text{R}_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$ en quantité stoechiométrique dans le THF anhydre conduit aux dérivés 7 et 8 (tabl IV).

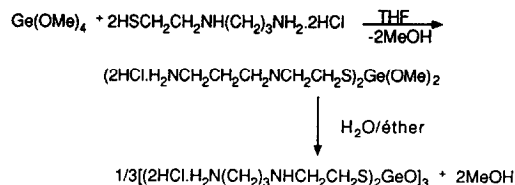
Signalons que la tris(2-mercaptoéthyl)amine **11** et la bis(2-mercaptoéthyl)amine, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ **12** ont été synthétisées par une nouvelle méthode selon l'équation ci-dessous (cf partie expérimentale).



Synthèse d'oxyde et sulfure germaniés à substituant chlorhydrate de N (2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane

Oxyde germanié 9

L'action de deux moles de chlorhydrate de N (2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane sur $\text{Ge}(\text{OMe})_4$ dans le THF anhydre conduit au dérivé $(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$ isolé avec un bon rendement. L'hydrolyse de ce dernier en suspension dans l'éther, par action de l'eau, conduit à l'oxyde germanié correspondant.



Sulfure germanié 10

L'action de NaSH sur le diméthoxygermane $(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$ dans le THF anhydre conduit au sulfure germanié trimère $[(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{GeS}]_3$.

Tableau I. $Y \cdot HNCH_2CH_2SM(SCH_2CH_2)_3N \cdot HCl$.

N°	Y	M	DL_{50} mg/kg (mmol)	Dose injectée	Irradiation Gy(t^* , mn)	Taux de survie	FRD
1	HCl·H	Ge	500 (1,46)	250	9(15)	70	1,35
				62,5	9(15)	20	
				250	9(120)	10	
				250	11(15)	20	
2	2HCl·H ₂ N(CH ₂) ₃	Ge	150 (0,29)	75	9(15)	50	1,2
				18,7	9(15)	0	
				75	9(120)	0	
				75	11(15)	0	
3	HCl·H	Si	800 (2,15)	400	9(15)	90	1,4
				200	9(15)	10	
				400	9(120)	20	
				400	11(15)	40	
4	2HCl·H ₂ N(CH ₂) ₃	Si	300 (0,64)	150	9(15)	90	1,35
				75	9(15)	30	
				150	9(120)	0	
				150	11(15)	30	

Tableau II. $Y \cdot HNCH_2CH_2SGe(SCH_2CH_2)_2N \cdot HCl$.

N°	Y	DL_{50} mg/kg (mmol)	Dose injectée	Irradiation Gy(t^* mn)	Taux de survie	FRD
5	HCl·H	350 (0,98)	175	9(15)	30	1,1
			43,7	9(15)	0	
			175	9(120)	0	
			175	11(15)	0	
6	2HCl·H ₂ N(CH ₂) ₃	50 (0,11)	25	9(15)	10	1
			6,25	9(15)	10	
			25	9(120)	10	
			25	11(15)	10	
7	$R_2Ge(SCH_2CH_2)NH$ $R = HCl \cdot H_2NCH_2CH_2S-$	200 (0,46)	100	9(15)	70	1,25
			25	9(15)	0	
			100	9(120)	0	
			100	11(15)	0	
8	$R_2Ge(SCH_2CH_2)_2NH \cdot HCl$ $R = 2HCl \cdot H_2N(CH_2)_3NH=$ $(CH_2)_2S$	250 (0,38)	125	9(15)	50	1,2
			31,2	9(15)	0	
			125	9(120)	0	
			125	11(15)	0	

Tableau III. $[(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{GeX}]_3$.

<i>N</i> ^o	<i>X</i>	<i>DL</i> ₅₀ mg/kg (mmol)	<i>Dose</i> <i>injectée</i>	<i>Irradiation</i> Gy(<i>t</i> * <i>mn</i>)	<i>Taux</i> <i>de survie</i>	<i>FRD</i>
9	O	200 (0,13)	100	9(15)	70	1,3
			50	9(15)	0	
			100	9(120)	0	
			100	11(15)	20	
10	S	300 (0,19)	150	9(15)	30	1,1
			75	9(15)	0	
			150	9(120)	0	
			150	11(15)	0	
11	HCl·N(CH₂CH₂SH)₃	150 (0,64)	75	9(15)	70	1,25
			18,7	9(15)	10	
			75	9(120)	10	
			75	11(15)	0	
12	HCl·HN(CH₂CH₂SH)₂	50 (0,28)	25	9(15)	0	1
			6,25	9(15)	10	
			25	9(120)	0	
			25	11(15)	0	

Résultats et Discussion

Plusieurs des composés étudiés ont montré une activité radioprotectrice significative, ceci dans la mesure où l'injection était faite à forte dose et peu de temps avant l'irradiation.

Le trithiagermatrane à ligand chlorhydrate de cystéamine (**1**) a été à peine plus efficace que la tris(2-mercaptoéthyl)amine (**11**) et a présenté une toxicité inférieure (DL_{50} égale à $1,46 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ au lieu de $0,64 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$). Le trithiagermatrane à ligand chlorhydrate de *N*-(2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane a été peu actif avec une toxicité nettement supérieure (DL_{50} égale à $0,29 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Parmi les trithiasilatranes, le composé **3** a présenté une activité comparable à celle du trithiagermatrane correspondant (**1**). Le composé **4** a été, en revanche, plus actif que le composé **2**. Leur toxicité exprimée en $\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ est inférieure à celle de leurs homologues germaniés. Il est à noter que celle du composé **4** est comparable à celle de la tris(2-mercaptoéthyl)amine (**11**).

L'introduction du ligand chlorhydrate de *N*-(2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane conduit à une augmentation de la toxicité ainsi qu'à une tendance à la diminution de l'effet radioprotecteur. Il faut toutefois noter que cette tendance doit être liée à la diminution

notable de la dose injectée et qu'en réalité ces composés semblent potentiellement plus actifs que leurs analogues à ligand chlorhydrate de cystéamine pour lesquels l'effet à faible dose injectée est nul ou négligeable.

Cette augmentation de toxicité induite par ce ligand se retrouve avec les bicyclodithiazagermolindines (**5** et **6**) et à un moindre degré avec les 6-aza 1,3-dithio 2-germapherhydrocines (**7** et **8**). Ces 2 derniers composés sont par ailleurs légèrement moins toxiques ($DL_{50} = 0,46$ et $0,38 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$) et légèrement plus actifs que la bis(2-mercaptoéthyl)amine (**12**), $DL_{50} = 0,28 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$, dénué d'activité radioprotectrice.

L'oxyde germanié à substituant chlorhydrate de *N*-(2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane (**9**) bien qu'étant plus toxique que le sulfure correspondant (**10**) s'est montré plus actif. Aucune explication ne peut en être actuellement donnée.

Comme cela avait été constaté avec les germa- et silathiazolidines ou comme avec les germatranes et les silatranes déjà étudiés [1, 12], il existe une influence favorable du germanium et du silicium sur l'activité radioprotectrice. Les dérivés siliciés sont généralement un peu moins toxiques que les dérivés germaniés. L'action radioprotectrice qui était légèrement supérieure avec les dérivés germaniés en série thiazolidine est ici supérieure avec les dérivés siliciés. Par

Tableau IV.

Composés	RMN ¹ H, δ ppm Analyse	Rdt
1) HCl.H ₂ NCH ₂ CH ₂ SGe(SCH ₂ CH ₂) ₃ N.HCl	δNCH ₂ et δCH ₂ S entre 2,51-3,5 (m,16 H) (D ₂ O + TMS ext) C ₈ H ₁₈ N ₂ S ₄ Ge : Calc. % : C 28,02 ; H 5,29 ; N 8,17 Tr. 28,62 ; 5,38 ; 8,82	71 %
2) R-Ge(SCH ₂ CH ₂) ₃ N.HCl R=2HCl.H ₂ N(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂ S	δCH ₂ CH ₂ CH ₂ =1,69 (q,2H) (D ₂ O + TMS ext) δNCH ₂ et δCH ₂ S entre 2,05-3,42(m,20H) C ₁₁ H ₂₈ N ₃ Cl ₃ GeS ₄ : Calc. % : C 25,93 ; H 5,54 ; N 8,24 Tr. 26,00 5,62 8,33	74 %
3) HCl.H ₂ N(CH ₂) ₂ SSi(SCH ₂ CH ₂) ₃ N.HCl	(D ₂ O + TMS ext) δSCH ₂ et δCH ₂ N entre 2,4 -3,36(m) C ₈ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ S ₄ Si : Calc. % : C 25,87 ; H 5,43 ; N 7,54 Tr. : 25,28 ; 5,36 ; 7,43	55 %
4) R-Si(SCH ₂ CH ₂) ₃ N.HCl R=2HCl.H ₂ N(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂ S	δCH ₂ CH ₂ CH ₂ = 1,70 (q, 2 H) δNCH ₂ et δCH ₂ S entre 2,75-3,98(m,20H) (D ₂ O + TMS ext) C ₁₁ H ₂₈ Cl ₃ N ₃ S ₄ Si : Calc. % : C 28,41 ; H 6,07 ; N 9,03 Tr. 28,83 ; 6,19 ; 9,74	68 %
5) HCl.H ₂ NCH ₂ CH ₂ SGe(SCH ₂ CH ₂) ₂ N.HCl	δNCH ₂ et δCH ₂ S entre 2,13-3,10(m,12H) (DMSO + TMS ext) C ₆ H ₁₆ N ₂ Cl ₂ S ₃ Ge : Calc. % : C 20,25 ; H 4,53 ; N 7,87 Tr. : 20,07 ; 4,48 ; 7,76	84 %
6) R-Ge(SCH ₂ CH ₂) ₂ N.HCl R=2HCl.H ₂ N(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ S	δCH ₂ CH ₂ CH ₂ = 2,00 (q, 2 H) δNCH ₂ et δCH ₂ S entre 2,56 - 3,40(m,16H) (D ₂ O + TMS ext) C ₉ H ₂₄ N ₃ S ₃ Cl ₃ Ge : Calc. % : C 24,05 ; H 5,38 ; N 9,34 Tr. 24,72 ; 5,88 9,54	79 %
7) (HCl.H ₂ NCH ₂ CH ₂ S) ₂ Ge(SCH ₂ CH ₂) ₂ NH	δNCH ₂ et δCH ₂ S entre 2,46 -3,47(m,16H) (D ₂ O + TMS ext) C ₈ H ₂₃ N ₃ Cl ₂ S ₄ Ge : Calc. % : C 22,19 ; H 5,35 ; N 9,70 Tr. : 22,67 ; 5,48 ; 9,98	81 %
8) R ₂ Ge(SCH ₂ CH ₂) ₂ NH.HCl R=2HCl.H ₂ N(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂ S	δCH ₂ CH ₂ CH ₂ = 1,89 (q, 4 H) δSCH ₂ et δCH ₂ N entre 2,49-3,39(m,24H) (D ₂ O + TMS ext) C ₁₄ H ₄₀ N ₅ S ₄ Cl ₅ Ge : Calc. % : C 25,61 ; H 6,14 ; N 10,66 Tr. 25,91 ; 6,28 ; 11,01	76 %
9) [(2HCl.H ₂ N(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂ S) ₂ GeO] ₃	δCH ₂ CH ₂ CH ₂ = 1,83 (q, 14 H) δSCH ₂ et δCH ₂ N entre 2,16-3,40(m,48H) (DMSO + TMS ext) C ₃₀ H ₉₀ N ₁₂ Cl ₁₂ S ₆ Ge ₃ O ₃ : Calc. % : C 23,97 ; H 6,03 ; N 11,18 ; O 3,19 Tr. 24,60 ; 6,06 ; 11,44 ; 3,28	66 %

Tableau IV. Suite.

Composés	RMN ¹ H, δ ppm Analyse	Rdt
10) [(2HCl.H ₂ N(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ S) ₂ GeSi] ₃	δCH ₂ CH ₂ CH ₂ = 1,90 (q, 12 H) δSCH ₂ et δCH ₂ N entre 2,52-3,41(m,48H) (D ₂ O + TMS ext) C ₃₀ H ₉₀ N ₁₂ S ₆ Cl ₁₂ Ge ₃ : Calc. % : C 23,23 ; H 5,85 ; N 10,83 Tr. 23,65 ; 5,99 ; 11,05	70 %
11)HCl.N(CH ₂ CH ₂ SH) ₃	δNCH ₂ et δCH ₂ S entre 2,67-3,33 (m,12H) (D ₂ O + TMS ext)	
12) HCl.NH(CH ₂ CH ₂ SH) ₃	δNCH ₂ et δCH ₂ S entre 2,71-3,64 (m, 8 H) (D ₂ O + TMS ext).	100 %

rapport au carbone, l'électronégativité plus faible du silicium et du germanium, leur rayon de covalence plus grand et la présence d'orbitales d vacantes peuvent entraîner une diminution des lésions radio-chimiques engendrées par les radicaux libres. De plus, l'accroissement de solubilité permet une meilleure pénétration intracellulaire et ainsi une meilleure efficacité d'action.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les synthèses de ces composés organométalliques à substituant chlorhydrate de cystéamine ou de *N*(2-thioéthyl)-1,3-diaminopropane ont été effectuées sous atmosphère contrôlée (rampe à vide sous argon).

Les spectres de RMN ¹H ont été enregistrés sur spectromètre Varian EM 360 ou Bruker AC 80. Toutes les valeurs des déplacements chimiques sont données par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence. Les analyses élémentaires (C, H, N, O) ont été effectuées à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse.

Les trithiagermatranes sont préparés par deux méthodes différentes.

Méthode A:

Synthèse de HCl.H₂NCH₂CH₂SGe(SCH₂CH₂)₃N.HCl (I)

MeOGe(SCH₂CH₂)₃N. 2,50 g (12,69 mmol) de tris(2-mercaptoéthyl)amine fraîchement distillé en solution dans 30 ml de benzène anhydre sont ajoutés goutte à goutte sous agitation 2,49 g (12,69 mmol) de Ge(OMe)₄ [10] en solution dans 15 ml de benzène anhydre. L'addition terminée, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 4 h. Le solvant est chassé sous pression réduite, le résidu est repris par 50 ml de pentane anhydre et filtré. On recueille 3,66 g de MeOGe(SCH₂CH₂)₃N (Rdt: 97%). F = 192–195°C. RMN ¹H (C₆D₆): δ OMe = 3,77 ppm (s, 3H). δ NCH₂ et δ CH₂S entre 2,29–2,68 ppm (m, 12 H).

$\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$. Un mélange de 2,1 g (7,05 mmol) de $\text{MeOGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ et 0,80 g (7,05 mmol) de chlorhydrate de cystéamine $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ dans 70 ml de THF anhydre est porté au reflux pendant 5 h et sous agitation. La solution est filtrée sous argon puis le précipité est lavé par trois fois 100 ml de pentane anhydre, le produit est séché sous vide poussé pendant 1 h.

On obtient 1,9 g de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ (solide jaune, Rdt: 71%).

Méthode B

À 2 g (7,19 mmol) de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{OMe})_3$ [1] dans 50 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte et sous agitation une solution de 1,41 g (7,19 mmol) de tris(2-mercaptoéthyl)amine fraîchement distillée dans 10 ml de THF. L'addition terminée, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 5 h. Après retour à la température ambiante, la solution est filtrée, puis le précipité est lavé avec 50 ml de pentane puis séché sous vide poussé. On recueille 1,85 g de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ (Rdt: 68%).

Synthèse de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SSi}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ (3)
 $\text{Et}_2\text{NSi}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$. À une solution de 4 g (20 mmol) de $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_3$ dans 70 ml de THF anhydre et sous agitation, on ajoute goutte à goutte une solution de 6,41 g (20 mmol). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 h. Après retour à la température ambiante, le solvant est éliminé sous vide puis le résidu est repris par 50 ml de pentane anhydre et filtré. On obtient 4,1 g de $\text{Et}_2\text{NSi}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ (cristaux blancs, Rdt: 68%). RMN ^1H (C_6D_6): $\delta \text{CH}_3 = 1,13$ ppm (t, 6H), $\delta \text{CH}_2\text{-CH}_3 = 2,98$ ppm (q, 4 H), $\delta \text{CH}_2\text{S}$ et $\delta \text{CH}_2\text{N}$: 2,34–2,70 ppm (m, 12H).

À une solution de 2,1 g (7,14 mmol) de $\text{Et}_2\text{NSi}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ obtenu précédemment dans 80 ml de THF anhydre, on ajoute 0,81 g (7,14 mmol) de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 5 h et sous agitation. La solution est filtrée, le précipité est lavé avec 100 ml de pentane anhydre puis séché sous vide poussé pendant 1 h. On recueille 1,64 g de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SSi}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$.

Synthèse de $R\text{-M}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}\cdot\text{HCl}$. Cas du $\text{M} = \text{Ge}$; $\text{R} = \text{-SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$. À une suspension, agitée à -10°C , de 1,9 g (5,01 mmol) de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S-Ge}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ dans 100 ml de THF, on ajoute goutte à goutte et en quantité stoechiométrique, 30 ml d'une solution d'HCl (0,42 ml HCl conc dans 30 ml d'eau). Après 15 min d'agitation, le solvant est éliminé sous vide poussé. Le résidu est repris par 100 ml de THF en le laissant une nuit sous agitation. Après filtration, le précipité est lavé avec 50 ml de pentane puis séché sous vide poussé. On obtient 2,08 g (Rdt quantitatif) de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}\cdot\text{HCl}$.

Les autres dérivés 2, 3 et 4 ont été synthétisés selon le même protocole expérimental.

Synthèse de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ (5)

$\text{MeOGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$. À 3,52 g (25,7 mmol) de $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ fraîchement distillé en solution dans 30 ml de benzène anhydre sont ajoutés goutte à goutte et sous agitation 5,05 g (25,7 mmol) de $\text{Ge}(\text{OMe})_4$. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 8 h. La solution est filtrée après retour à la température ambiante, le précipité est lavé avec 50 ml de pentane anhydre puis séché sous vide. On obtient 5,43 g de $\text{MeOGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ (Rdt: 89%). RMN ^1H (C_6H_6): $\delta \text{CH}_2\text{N}$ et $\delta \text{CH}_2\text{S}$ entre: 2,17–2,63 ppm (m, 8H), $\delta \text{CH}_3\text{O} = 3,75$ ppm (s, 3H).

À 2,63 g (11,07 mmol) de $\text{MeOGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ en solution dans 70 ml de THF anhydre, on ajoute 1,25 g (11,07 mmol) de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$. Le mélange est porté au reflux pendant 5 h sous agitation. Un précipité réapparaît après retour à la température ambiante, il est récupéré par filtration et lavé avec 50 ml de pentane anhydre puis séché sous vide poussé. On

recueille 3,3 g de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ (solide blanc Rdt: 84%).

À ce dernier dérivé en suspension dans 100 ml de THF sont ajoutés à -10°C , 30 ml d'une solution d'acide chlorhydrique (0,77 ml HCl conc dans 30 ml d'eau), nous avons isolé le dérivé 5 selon le même protocole expérimental que les dérivés 1, 2, 3 et 4. Le protocole expérimental du dérivé 6 est identique au dérivé 5.

Synthèse de $(\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$ (7)

À une suspension de 2,8 g (7,78 mmol) de $(\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$ (1) dans 70 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte et sous agitation 1,07 g (7,81 mmol) de $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ en solution dans 10 ml de THF anhydre. Le mélange est porté au reflux pendant 17 h, après retour à la température ambiante. La solution est filtrée, le précipité est lavé avec 50 ml de pentane puis séchée sous vide poussé. On obtient 2,73 g de $(\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$ (solide blanc, Rdt: 81%).

Synthèse de

$(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (8)

$(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$. À une suspension de 2,3 g (4,2 mmol) de $2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ dans 70 ml de THF anhydre sont ajoutés goutte à goutte et sous agitation 0,41 g (2,1 mmol) de $\text{Ge}(\text{OMe})_4$ fraîchement distillé. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 12 h. Après retour à la température ambiante, la solution est filtrée, le précipité est lavé avec 100 ml de pentane anhydre puis séché sous vide poussé. On obtient 2,61 g de $(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$ (solide blanc, Rdt: 86%). RMN ^1H ($\text{D}_2\text{O} + \text{TMS ext}$): $\delta \text{CH}_3\text{O} = 3,65$ ppm (s, 6H), $\delta \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 = 2,23$ ppm (q, 4H), $\delta \text{CH}_2\text{N}$ et $\delta \text{CH}_2\text{S}$ entre 2,93–3,57 ppm (m, 16H). 0,69 g (4,39 mmol) de $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ est ajouté sous agitation à une suspension de 2,4 g (4,39 mmol) de $(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$ dans 50 ml de THF anhydre. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 24 h. La solution est filtrée puis lavée avec 100 ml de pentane anhydre. Le précipité est séché sous vide poussé. On recueille 2,07 g de $(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$ (Rdt: 76%).

Le dérivé $(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$ a été traité par l'acide chlorhydrique de la même façon que les dérivés 1, 2, 3, 4, 5 et 6 pour conduire au dérivé 8.

Synthèse de $[(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{GeO}]_3$ (9)

À une suspension de 4 g (7,37 mmol) de $[2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}]_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$ dans 60 ml d'éther, on ajoute sous agitation 2 g d'eau. Le mélange est abandonné 15 min sous agitation après élimination de THF et l'eau en excès sous pression réduite, le résidu réactionnel est repris par 100 ml de THF, la solution est abandonnée une nuit sous agitation.

Après filtration, le précipité est lavé avec 50 ml de pentane puis séché sous vide. On recueille 2,42 g de $[(\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{GeO}]_3$ (Rdt: 66%).

Synthèse de $[(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{GeS}]_3$ (10)

À une suspension de 3 g (5,52 mmol) de $[2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{S}]_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$ dans 80 ml de THF anhydre

sont ajoutés sous agitation 0,62 g (11,06 mmol) de NaSH. Le mélange est porté au reflux pendant 6 h. Après élimination du solvant sous vide, le résidu est repris par 50 ml de méthanol anhydre, le mélange est abandonné 2 h sous agitation, le précipité est récupéré par filtration et lavé avec 50 ml de pentane anhydre puis séché sous vide poussé. On récupère 2 g de $[(2\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{GeS}]_3$ (solide jaune, Rdt: 70%).

Synthèse de $\text{HCl}\cdot\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ et $\text{HCl}\cdot\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_3$
 $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$. À 10 g (0,13 mol) de cystéamine en solution dans 30 ml de toluène anhydre, on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de 11,7 g (0,19 mol) de thiirane dans 20 ml de toluène anhydre. La solution est portée au reflux pendant 24 h. Après élimination du solvant par évaporation, la distillation conduit à 14,8 g de $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ (Rdt: 83%). Eb: 110–111°C/10 mm Hg. RMN $^1\text{H}(\text{C}_6\text{H}_6)$: δ CH_2N et δ CH_2S entre: 2,32–2,74 ppm (m, 8 H), δ HN et δ SH: 1,37 ppm (s, 3 H).

$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_3$. On ajoute goutte à goutte 93,5 g (1,56 mol) de thiirane à une solution de 20 g (0,26 mol) de cystéamine dans 100 ml de toluène anhydre, la solution est portée au reflux et sous agitation pendant 36 h. Le solvant est éliminé sous pression réduite. La distillation du résidu réactionnel conduit à 18,4 g de $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_3$ (Rdt: 72%). Eb: 150–151/10 mm Hg. RMN $^1\text{H}(\text{C}_6\text{H}_6)$: δ CH_2N et δ CH_2S entre: 2,15–2,78 ppm (m, 12 H), δ SH = 1,35 ppm (s, 3 H).

Les chlorhydrates de la tris(2-mercaptoéthyl)amine et bis(2-mercaptoéthyl)amine ont été synthétisés selon le même protocole expérimental que les dérivés **1**, **2**, **3**, **4**, etc.

Les constantes physico-chimiques des dérivés synthétisés sont rapportés dans le tableau IV.

Pharmacologie

Les animaux utilisés pour cette étude ont été des souris mâles CDI de Charles River France de 3 mois et pesant 30 g en moyenne.

L'irradiation a été délivrée avec une source de cobalt 60 avec un débit de dose compris entre 0,5 et 0,6 Gy/min selon l'époque de l'expérimentation. La dosimétrie a été effectuée à l'aide d'une chambre d'ionisation de type Baldwin-Ionex. Les souris ont été irradiées par groupes de 30 à l'intérieur d'une boîte en altuglass située à 1 m de la source dans un champ homogène de 30 x 30 cm. Il est important de noter que la source d'irradiation étant une source de Cobalt 60 qui émet des rayons gamma d'énergie déterminée (1,19 et 1,32 Mev), il n'y a pas lieu d'introduire le filtre.

La toxicité a été déterminée par l'évaluation de la dose létale 50%. Il s'agit de toxicités aiguës dans tous les cas.

Le pouvoir radioprotecteur a été évalué par le calcul du facteur de réduction de dose (FRD) qui est le rapport de la DL_{50} irradiation/30 jours des animaux ayant reçu la substance testée à celle des animaux témoins. Ces DL_{50} irradiation sont calculées d'après les valeurs des taux de survie obtenus après l'irradiation de lots de 20 souris à différentes doses. La $\text{DL}_{50}/30$ jours de la souche est déterminée tous les 3 mois avec 8 lots irradiés à des doses croissant entre 6 et 9,5 Gy. La DL_{50} était comprise entre 7,7 et 8 Gy aux différentes périodes de l'expérimentation.

Les substances ont été injectées ip 15 min ou 2 h avant l'irradiation, à dose égale à la moitié ou au huitième de leur DL_{50} .

Malgré la détermination régulière de la radiosensibilité de la souche, lors de l'étude toxicologique préalable, un lot de témoins irradiés à la $\text{DL}_{100}/30$ jours ne recevant pas de produit testé et un lot de témoins de toxicité sont prévus au cours de chaque séance d'irradiation.

Les témoins d'irradiation sont tous décédés alors que les témoins de toxicités ont tous survécu. Les DL_{50} ont été calculées par la méthode de Karber [13–14].

Références

- 1 Satgé J, Rima G, Fatome M, Sentenac-Roumanou H, Lion C (1989) *Eur J Med Chem* 24, 48–54
- 2 Voronkov MG, Baryshok VP (1982) *J Organometal Chem* 239, 199–249
- 3 Khromova N Yu, Gar TK, Mironov VF (1985) *Hetero-organic Compounds and their Applications: Review of Germananes and their Analogs* Niitekhirn, Moscow
- 4 Voronkov MG (1979) *Top Curr Chem* 84, 77–135
- 5 Voronkov MG (1969) *Pure Appl Chem* 19, 399–416
- 6 Tacke R, Wannagat U (1979) *Top Curr Chem* 84, 1–175
- 7 Voronkov MG, Zelchan GI, Lukevics E (1975) *Silicon and Life* Akademie-Verlag, Berlin
- 8 Gar TK, Mironov VF (1982) *Biological Activities of Germanium Compounds* (in Russian), Moscow
- 9 Mironov VF (1989) *Main Group Metal Chem* 13, 355
- 10 Lesbre M, Mazerolles P, Satgé J (1973) *The Organic Compounds of Germanium* John Wiley Sons, NY, 701 p
- 11 Tacke R, Linoh M (1989) *Biorganosilicon Chemistry. In: The Chemistry of Organic Silicon Compounds* (Patai S, Rappoport Z, eds) J Wiley & Sons vol 2, 1143–1206
- 12 Satgé J, Cazes A, Bouchaut M, Fatome M, Sentenac-Roumanou H, Lion C (1982) *Eur J Med Chem* 17, 433–436
- 13 Kimbal AW, Burnett WT, Doherty DG (1957) *Radiat Res* 7, 1–17
- 14 Oiry J, Pue JY, Imbach JL, Fatome M, Sentenac-Roumanou H, Lion C (1986) *J Med Chem* 29, 2217–2225