

## Article original

Synthèse et activité radioprotectrice de germatranes, silatranes, oxydes et sulfures germaniés à ligande chlorhydrate de cystéamine, méthylcystéamine et *N*(thio-2 éthyl)diamino-1,3 propaneJacques SATGÉ<sup>1</sup>, Ghassoub RIMA<sup>1</sup>, Marc FATOME<sup>2</sup>, Henri SENTENAC-ROUMANOU<sup>3</sup> et Claude LION<sup>4</sup><sup>1</sup>Laboratoire de Chimie des Organominéraux, UA 477 du CNRS, Université Paul-Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse Cédex,<sup>2</sup>Division de Radiobiologie et Radioprotection, Centre de Recherches du Service de Santé des Armées, 1 bis, rue du Lieutenant-Raoul-Batany, 92141 Clamart,<sup>3</sup>Direction des Recherches Etudes et Techniques, 26, bd. Victor, 75996 Paris Armées, et<sup>4</sup>Institut 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 2 avril 1988, accepté le 8 juillet 1988)

**Résumé** — De nouvelles structures organogermaniées et siliciées de type germatranes ou silatranes, oxydes ou sulfures de germanium à ligande chlorhydrate de cystéamine, de méthylcystéamine et *N*(thio-2 éthyl)diamino-1,3 propane, ont été synthétisées. Leur toxicité aiguë et leur activité radioprotectrice ont été déterminées. Les germatranes semblent être les structures les plus actives dans ce dernier domaine. La toxicité de ces dérivés (y compris celle des silatranes) est généralement faible.

**Summary** — Syntheses and radioprotective activities of germatranes, silatranes, germlylated oxides and sulfides with cysteamine, methylcysteamine and *N*-(2-thioethyl)-1,3-diaminopropane chlorhydrate ligands. New organogermatranes and silatranes, germanium oxides and sulfides with cysteamine, methylcysteamine and *N*-(2-thioethyl)-1,3 diaminopropane chlorhydrate ligands were synthesized. Their toxicities and their radioprotective activities were determined. Germatranes were the most active in the latter category. The toxicity of all derivatives (including silatranes) was generally low.

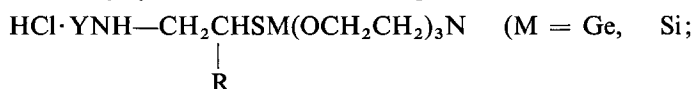
germatranes / silatranes / germlylated oxides and sulfides / radioprotecteur

## Introduction

Nous avons présenté dans trois publications récentes, une étude sur l'activité radioprotectrice de germa- et sila-thiazolidines [1, 2] et de dithioacétals germaniés de la cystéamine et méthylcystéamine [2, 3].

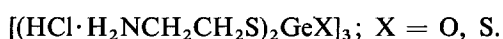
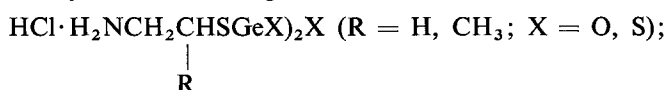
L'activité radioprotectrice de ces dérivés est nettement supérieure à celle de leurs isologues carbonés (thiazolidines et dithioacétals de la cystéamine et de la méthylcystéamine). Le remplacement du carbone par le germanium dans ces structures conduit à de nouveaux dérivés organométalliques avec augmentation du pouvoir radioprotecteur malgré des quantités administrées, exprimées en mmol, souvent plus faibles. Cette substitution entraîne généralement une diminution notable de la toxicité aiguë.

Nous présentons dans cette publication, une étude sur la synthèse, la toxicité et le pouvoir radioprotecteur de nouveaux dérivés germaniés et siliciés de la cystéamine ou méthylcystéamine de structure germatrane et silatrane:



$\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3; \text{Y} = \text{H}, \text{NH}_2(\text{CH}_2)_3;$

et oxydes et sulfures germaniés:



La toxicité et le pouvoir radioprotecteur de ces dérivés organométalliques seront comparés à ceux des motifs de base: cystéamine, méthylcystéamine, *N*(thio-2 éthyl)diamino-1,3 propane.

## Chimie

*Synthèse des germatranes et silatranes à substituant chlorhydrate de cystéamine, de méthylcystéamine ou de N-(thio-2 éthyl)diamino-1,3 propane*

De nouveaux germatranes et silatranes à substituant R avec  $R = -SCHCH_2NH_2 \cdot HCl$  ( $R' = H, CH_3$ ),

$-S(CH_2)_2NH(CH_2)_3NH_2 \cdot 2 HCl$  ont été synthétisés par deux méthodes générales [4–9] schématisées ci-dessous à partir de  $M(OMe)_4$  avec ( $M = Si, Ge$ ) en solution dans le tétrahydrofurane (THF) ou le benzène anhydre.

### Méthode A

Par réaction de transalcoxylation entre  $M(OMe)_4$  ( $M = Ge, Si$ ) et la triéthanolamine en quantité stoechiométrique. Le produit intermédiaire I, isolé pur est traité par les chlorhydrates de cystéamine, méthylcystéamine ou *N*(thio-2 éthyl)diamino-1,3 propane pour conduire par clivage de la liaison  $M-OMe$  ( $M = Ge, Si$ ) aux germatranes et silatranes attendus.

### Méthode B

Par clivage préalable d'une liaison  $M-OMe$  de  $M(OMe)_4$  ( $M = Ge, Si$ ) par la quantité stoechiométrique des chlorhydrates cités ci-dessus suivi d'une réaction de transalcoxylation entre les dérivés de type II et la triéthanolamine.

Les germatranes **1**, **3**, **5**, **6** et les silatranes **2**, **4** ont été isolés avec des rendements variant de 59 à 91%.

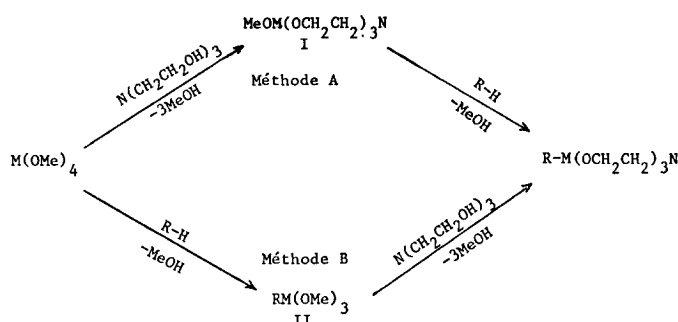


Schéma 1.

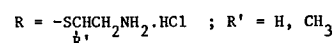
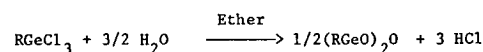
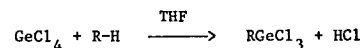
*Synthèse des oxydes et sulfures germaniés à substituant chlorhydrate de cystéamine ou de méthylcystéamine*

### Oxydes germaniés

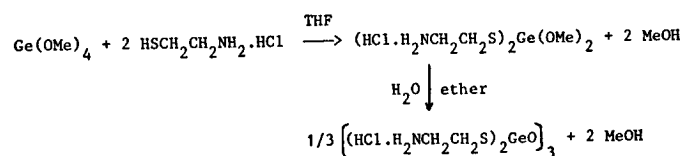
Par action des chlorhydrates de cystéamine ou méthylcystéamine sur  $GeCl_4$  en quantité stoechiométrique dans le THF anhydre, on isole les trichlorures germaniés  $RGeCl_3$  ( $R = -SCHCH_2NH_2 \cdot HCl$ ;  $R' = H, CH_3$ ) avec de hauts



rendements. L'hydrolyse de ces dérivés en suspension dans l'éther par action de l'eau conduit aux oxydes germaniés correspondants.



L'oxyde germanié  $[(HCl \cdot H_2NCH_2CH_2S)_2GeO]_3$  a été préparé à partir de  $Ge(OMe)_4$  selon l'équation ci-dessous avec un rendement de 69%:



### Sulfures germaniés

L'action de  $H_2S$  sur le trihalogénure  $HCl \cdot NH_2CH_2CH_2CHSGeCl_3$  dans le THF anhydre conduit, avec un rendement

de 69%, au sulfure germanié  $(HCl \cdot NH_2CH_2CH_2CHSGeS)_2S$ .

L'action de  $NaSH$  sur  $(HCl \cdot H_2NCH_2CH_2S)_2GeCl_2$  dans la pyridine conduit au sulfure germanié trimère  $[(HCl \cdot H_2NCH_2CH_2S)_2GeS]_3$ .

## Résultats — Discussion

L'analyse du Tableau I montre des résultats très significatifs dans le domaine de la toxicité et de la radioprotection chimique à partir de différents modèles comme les germatranes à substituant chlorhydrate de cystéamine, méthylcystéamine ou *N*(thio-2 éthyl)diamino-1,3 propane (ligande organique du **WR 2721**) avec des *FRD* de l'ordre de 1,4 à 1,5 pour les dérivés **1**, **3**, **5**, **6**.

Nous observons en particulier une activité radioprotectrice du germatrane **1** qui paraît supérieure à celle du motif de base (chlorhydrate de cystéamine dérivé **11**, Tableau III) puisque l'on observe une activité radioprotectrice du même ordre avec des doses injectées deux fois inférieures dans le cas du dérivé germanié exprimées en fraction molaire: dérivé **11**  $DL_{50}/2$  225 mg/kg = 1,99 mmol; dérivé **1**  $DL_{50}/2$  350 mg/kg = 1,057 mmol.

La contribution positive du groupement organogermanié paraît dans ce cas établie. Notons également un abaissement important de la toxicité pour le dérivé germanié.

Il est également à souligner que la *S*-substitution du groupement  $Ge(OCH_2CH_2)_3N$  dans les molécules de méthylcystéamine ou *N*(thio-2 éthyl)diamino-1,3 propane diminue la toxicité par rapport aux molécules de base dans des proportions importantes: dérivé **3**  $DL_{50}$ : 1500 mg/kg

Tableau I.  $\text{YHNCH}_2\text{CHSM}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ .

| N°  | R             | Y                                                    | M  | $DL_{50}$<br>mg/kg<br>(mmol) | Dose<br>injectée<br>(mg/kg) | Irradiation<br>(Gys)( $t^*$ , min) | Taux de<br>survie<br>% | FRD  |
|-----|---------------|------------------------------------------------------|----|------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------------|------|
|     |               |                                                      |    |                              |                             |                                    |                        |      |
| 1   | H             | $\text{HCl}\cdot\text{H}$                            | Ge | 700<br>(2,11)                | 350                         | 9,75 (15)                          | 80                     | 1,4  |
|     |               |                                                      |    |                              | 87,5                        | 9,75 (15)                          | 0                      |      |
|     |               |                                                      |    |                              | 350                         | 9,75 (120)                         | 0                      |      |
|     |               |                                                      |    |                              | 350                         | 11,75 (15)                         | 40                     |      |
| 2   | H             | $\text{HCl}\cdot\text{H}$                            | Si | 600<br>(2,09)                | 300                         | 9,75 (15)                          | 80                     | 1,3  |
|     |               |                                                      |    |                              | 75                          | 9,75 (15)                          | 40                     |      |
|     |               |                                                      |    |                              | 300                         | 11,75 (15)                         | 10                     |      |
| 3   | $\text{CH}_3$ | $\text{HCl}\cdot\text{H}$                            | Ge | 1500<br>(4,35)               | 1000                        | 10 (15)                            | 80                     | 1,5  |
|     |               |                                                      |    |                              | 1000                        | 10 (120)                           | 0                      |      |
|     |               |                                                      |    |                              | 1000                        | 12 (15)                            | 70                     |      |
| 4** | $\text{CH}_3$ | H                                                    | Si | 1200<br>(4,54)               | 1000                        | 9 (30)                             | 25                     | 1,05 |
|     |               |                                                      |    |                              | 1000                        | 11 (30)                            | 0                      |      |
| 5   | H             | $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$                  | Ge | 300<br>(0,85)                | 150                         | 9,5 (15)                           | 60                     | 1,4  |
|     |               |                                                      |    |                              | 37,5                        | 9,5 (15)                           | 10                     |      |
|     |               |                                                      |    |                              | 150                         | 9,5 (120)                          | 0                      |      |
|     |               |                                                      |    |                              | 150                         | 11,5 (15)                          | 40                     |      |
| 6   | H             | $2 \text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$ | Ge | 900<br>(2,12)                | 450                         | 9,5 (15)                           | 100                    | 1,45 |
|     |               |                                                      |    |                              | 112                         | 9,5 (15)                           | 70                     |      |
|     |               |                                                      |    |                              | 450                         | 9,5 (120)                          | 20                     |      |
|     |               |                                                      |    |                              | 450                         | 11,5 (15)                          | 30                     |      |

\* $t$  = intervalle de temps entre administration du produit et irradiation.

\*\*Le dérivé 4 a été administré par voie orale  $DL_{50}$ : p.o.

(4,35 mmol) à comparer au dérivé 12,  $DL_{50}$ : 500 mg/kg (3,92 mmol) et dérivé 6  $DL_{50}$ : 900 mg/kg (2,12 mmol) à comparer au dérivé 14  $DL_{50}$ : 400 mg/kg (1,93 mmol).

Les activités radioprotectrices restent cependant sensiblement du même ordre pour les mêmes couples de dérivés 3 et 12, 6 et 14.

Dans le domaine des silatrane dérivés à forte activité biologique mais toxiques dans certains cas [6–9], nous observons également une diminution importante de la toxicité lors de la *S*-substitution du chlorhydrate de cystéamine par le groupement  $-\text{Si}(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  (11  $DL_{50}$ : 450 mg/kg, 2  $DL_{50}$ : 600 mg/kg). On observe en outre une activité radioprotectrice notable du dérivé 2 comparative-ment au dérivé 11 malgré des doses administrées beaucoup plus faibles 2: 1,04 mmol, 11: 1,98 mmol.

Il faut noter également une importante diminution de la toxicité entre le silatrane 4  $DL_{50}$ : 1200 mg/kg à comparer au chlorhydrate de méthylcystéamine correspondant 12  $DL_{50}$ : 500 mg/kg. La faible activité radioprotectrice appa-rente du dérivé 4 provenant du fait qu'il a été administré par voie orale, ce qui entraîne une dégradation impor-tante du dérivé. La comparaison avec 12 administré par voie intra-péritonéale ne peut dans ce cas être prise en compte.

Signalons également les activités radioprotectrices des oxydes et sulfures de cystéamine et méthylcystéamine (cf. Tableau II) avec une activité radioprotectrice notable pour le dérivé 7 comparative-ment à 11 malgré des doses administrées beaucoup plus faibles (0,59 mmol pour 7 contre 1,98 mmol pour 11).

Le sulfure germanié à substituant chlorhydrate de méthyl-cystéamine 10 de très faible toxicité ( $DL_{50}$ : 1600 mg/kg contre 500 mg/kg pour 12) a assuré 30% de survie à 10 grays 30 min après administration par voie orale malgré une dégradation inévitable du dérivé au niveau de la bar-rière stomacale.

Notons également les activités radioprotectrices des oxydes et sulfures germaniés à ligande chlorhydrate de cystéamine de structure  $[(\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{GeX}]_3$  X = O, 9a; X = S, 9b.

L'oxyde de germanium 9a donne 100% de survie à 9,5 Gy et 10% de survie à 11,5 Gy 15 min après injection;  $FRD = 1,25$ .

Le sulfure germanié 9b a une activité radioprotectrice nettement supérieure 100% de survie à 9,5 Gy et 90% de survie à 11,5 Gy 15 min après injection;  $FRD \geq 1,5$ .

En résumé, la comparaison du pouvoir radioprotecteur et de la toxicité de tous les dérivés de structure germa-trane, silatrane, oxydes et sulfures germaniés par rapport aux motifs de base permet de noter une contribution très posi-tive de l'hétéroélément métallique (Ge ou Si) dans le domaine de la toxicité aiguë avec des activités radioprotectrices au moins égales et quelquefois supérieures aux motifs de base (cystéamine, méthylcystéamine, etc.) compte tenu de la quantité de dérivés administrée exprimée en mmol.

Ces résultats confirment nos travaux antérieurs [1–3]. La *S*-substitution par des groupements organogermaniés et siliciés dans des molécules biologiquement actives exal-tent généralement l'activité biologique. On observe paral-lèlement une diminution importante de la toxicité aiguë.

Tableau II.

| N°                                                                                      | R               | X | DL <sub>50</sub><br>mg/kg<br>(mmol) | Dose<br>injectée<br>(mg/kg) | Irradiation<br>(Gys)(t*, min) | Taux de<br>survie<br>% | FRD   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------|-------|
| (HCl·H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CHSGeX) <sub>2</sub> X                             |                 |   |                                     |                             |                               |                        |       |
| 7                                                                                       | H               | O | 500<br>(1,19)                       | 250                         | 9,75 (15)                     | 60                     | 1,3   |
|                                                                                         |                 |   |                                     | 62,5                        | 9,75 (15)                     | 0                      |       |
|                                                                                         |                 |   |                                     | 250                         | 9,75 (120)                    | 0                      |       |
|                                                                                         |                 |   |                                     | 250                         | 11,75 (15)                    | 20                     |       |
| 8                                                                                       | CH <sub>3</sub> | O | 700<br>(1,57)                       | 350                         | 10 (15)                       | 70                     | 1,1   |
|                                                                                         |                 |   |                                     | 350                         | 10 (120)                      | 0                      |       |
|                                                                                         |                 |   |                                     | 350                         | 12 (15)                       | 0                      |       |
| 10**                                                                                    | CH <sub>3</sub> | S | 1600<br>(3,24)                      | 1000                        | 10 (30)                       | 30                     | 1,1   |
|                                                                                         |                 |   |                                     | 1000                        | 12 (30)                       | 0                      |       |
| [(HCl·H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S) <sub>2</sub> GeX] <sub>3</sub> |                 |   |                                     |                             |                               |                        |       |
| 9a                                                                                      |                 | O | 500<br>(1,6)                        | 250                         | 9,5 (15)                      | 100                    | 1,25  |
|                                                                                         |                 |   |                                     | 62,5                        | 9,5 (15)                      | 20                     |       |
|                                                                                         |                 |   |                                     | 250                         | 9,5 (120)                     | 0                      |       |
|                                                                                         |                 |   |                                     | 250                         | 11,5 (15)                     | 10                     |       |
| 9b                                                                                      |                 | S | 800<br>(2,43)                       | 800                         | 9,5 (15)                      | 100                    | ≥ 1,5 |
|                                                                                         |                 |   |                                     | 800                         | 11,5 (15)                     | 90                     |       |

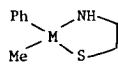
\*t = intervalle de temps entre administration du produit et irradiation.

\*\*Le dérivé 10 a été administré par voie orale DL<sub>50</sub>: p.o.Tableau III. — YHNCH<sub>2</sub>CHSH.

| N° | R               | Y                                                     | DL <sub>50</sub><br>mg/kg<br>(mmol) | Dose<br>injectée<br>(mg/kg) | Irradiation<br>(Gys)(t*, min) | Taux de<br>survie<br>% | FRD  |
|----|-----------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------|------|
| 11 | H               | HCl·H                                                 | 450<br>(3,96)                       | 225                         | 9 (15)                        | 100                    | 1,55 |
|    |                 |                                                       |                                     | 225                         | 10,5 (15)                     | 100                    |      |
|    |                 |                                                       |                                     | 225                         | 12 (15)                       | 80                     |      |
|    |                 |                                                       |                                     | 225                         | 13,5 (15)                     | 40                     |      |
|    |                 |                                                       |                                     | 225                         | 15 (15)                       | 0                      |      |
| 12 | CH <sub>3</sub> | HCl·H                                                 | 500<br>(3,92)                       | 250                         | 9,5 (15)                      | 90                     | 1,5  |
|    |                 |                                                       |                                     | 62,5                        | 9,5 (15)                      | 80                     |      |
|    |                 |                                                       |                                     | 250                         | 9,5 (120)                     | 20                     |      |
|    |                 |                                                       |                                     | 250                         | 11,5 (15)                     | 70                     |      |
| 13 | H               | H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>       | 200<br>(1,49)                       | 100                         | 9,5 (15)                      | 90                     | 1,5  |
|    |                 |                                                       |                                     | 100                         | 11,5 (15)                     | 90                     |      |
| 14 | H               | 2 HCl·H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 400<br>(1,93)                       | 200                         | 9,5 (15)                      | 100                    | 1,5  |
|    |                 |                                                       |                                     | 50                          | 9,5 (15)                      | 0                      |      |
|    |                 |                                                       |                                     | 200                         | 9,5 (120)                     | 30                     |      |
|    |                 |                                                       |                                     | 200                         | 11,5 (15)                     | 70                     |      |

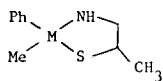
\*t = intervalle de temps entre administration du produit et irradiation.

Citons quelques exemples de dérivés organiques du germanium ou du silicium synthétisés dans notre laboratoire particulièrement actifs en radioprotection:



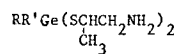
M = Si, FRD : 1,6

M = Ge, FRD : 1,6



M = Si, FRD : 1,5

M = Ge, FRD : 1,75



R, R' = i-Amyl (FRD > 1,6)

R = Me, R' = Ph (FRD > 1,5)

L'activité pharmacologique des dérivés organogermaniés a par ailleurs été citée dans de nombreux domaines tels que: activités anti-tumorale, psychotrope, anti-microbienne, cardiovasculaire, etc. [10—16].

En série isologue organosiliciée, les travaux de Voronkov, Lukevics, Tacke, Wannagat *et al.* ont montré que dans de nombreuses catégories de dérivés biologiquement actifs, l'activité pharmacologique était exaltée par les O-, S-, N- et C-substitutions par des groupements organosiliciés [7—9, 17—19].

## Protocoles expérimentaux

### Chimie

#### Généralités et techniques physiques

Les synthèses de germatranes, silatranes, oxydes et sulfures germaniés à substituant chlorhydrate de cystéamine, de méthylcystéamine ou de *N*(thio-2 éthyl)-diamino-1,3 propane ont été effectuées sous atmosphère contrôlée (rampe à vide sous argon).

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés sur spectromètre Varian T 60 ou Bruker WH 90. Toutes les valeurs des déplacements chimiques ( $\delta$ -10 $^{-8}$ ) sont données par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence. Les analyses élémentaires C, H, N, S, etc. ont été effectuées aux Laboratoires de Microanalyses du CNRS à Vernaïson et de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse. Elles ont donné des résultats conformes aux normes habituelles.

#### Synthèse

Les germatranes et silatranes à substituant chlorhydrate de cystéamine, de méthylcystéamine ou de *N*(thio-2 éthyl)diamino-1,3 propane sont préparés par deux voies différentes.

##### Voie A

A titre d'exemple, est décrite la synthèse du germatrane:  $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  1

##### Synthèse de $\text{MeOGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$

A 3,03 g (20,34 mmol) de triéthanolamine fraîchement distillée en solution dans 50 cm<sup>3</sup> de benzène ou THF anhydre, sont ajoutés goutte à goutte 4 g (20,34 mmol) de  $\text{Ge}(\text{OMe})_4$ . La réaction est légèrement exothermique. Le mélange est porté au reflux du benzène pendant 3 h sous agitation. Après retour à la température ambiante le solvant est éliminé sous vide. Le résidu réactionnel est repris par 100 cm<sup>3</sup> de pentane anhydre, filtré sous argon et lavé avec du pentane, puis séché sous vide. On recueille 5 g de produit solide (poudre blanche), PF: 170—172°C, le rendement est de 98%. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  + TMS ext.):  $\delta_{\text{OCH}_2}$  = 3,70 ppm(t),  $\delta_{\text{CH}_2\text{N}}$  = 2,88 ppm(t),  $\delta_{\text{CH}_3\text{O}}$  = 3,15 ppm(s).

##### Synthèse de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$

On dissout à chaud 1,64 g (6,57 mmol) de  $\text{MeOGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$  dans 50 cm<sup>3</sup> de benzène ou THF anhydre. On fait un balayage d'argon puis on ajoute assez rapidement 0,746 g (6,57 mmol) de chlorhydrate de cystéamine. Le mélange réactionnel est agité et porté au reflux pendant 3 h. On laisse refroidir le mélange puis on filtre la solution sous argon, le précipité est lavé avec 100 cm<sup>3</sup> de pentane anhydre puis séché sous vide. On récupère 1,3 g du produit attendu (Rdt 59%).

##### Voie B

##### Synthèse de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{OMe})_3$

On solubilise à chaud 5 g (0,044 mol) de chlorhydrate de cystéamine dans 100 cm<sup>3</sup> de THF anhydre. On fait un balayage d'argon puis on ajoute goutte à goutte 8,66 g (0,044 mol) de  $\text{Ge}(\text{OMe})_4$ . Le mélange réactionnel est agité et porté au reflux pendant 3 h. On laisse revenir à la température ambiante. Le solvant est éliminé sous vide puis le précipité est repris par 50 cm<sup>3</sup> de pentane anhydre. La solution est filtrée puis le précipité est lavé avec 50 cm<sup>3</sup> de pentane anhydre. Le produit est séché sous vide. On isole 12 g du dérivé intermédiaire de type II (Rdt 98%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  + TMS ext.):  $\delta_{\text{CH}_3\text{O}}$  = 3,23 ppm (s),  $\delta_{\text{CH}_2\text{S}}$  et  $\delta_{\text{CH}_2\text{N}}$  entre 2,65—3,46.

##### Synthèse de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$

A 2 g (7,19 mmol) de  $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SGe}(\text{OMe})_3$  dans 50 cm<sup>3</sup> de THF ou benzène anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de 1,07 g (7,19 mmol) de triéthanolamine fraîchement distillée dans 10 cm<sup>3</sup> de THF. L'addition terminée, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 h. On laisse revenir à la température ambiante, la solution est filtrée sous argon puis lavée avec 50 cm<sup>3</sup> de pentane anhydre. Le précipité est séché sous vide, on recueille 1,4 g du germatrane 1.

Les autres dérivés 2, 3, 4, 5 et 6 ont été synthétisés selon le même protocole expérimental.

#### Synthèse des oxydes germaniés

Les oxydes germaniés à substituant chlorhydrate de cystéamine ou chlorhydrate de méthylcystéamine ont été préparés selon les méthodes exposées dans la partie théorique.

##### Voie C

##### Synthèse de $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHSGeCl}_3$



On solubilise à chaud 5,47 g (42,90 mmol) de chlorhydrate de méthylcystéamine dans 100 cm<sup>3</sup> de THF anhydre. On ajoute assez rapidement 9,20 g (42,90 mmol) de tétrachlorure de germanium fraîchement distillé. Le mélange est porté au reflux pendant 3 h 30. Après retour du mélange réactionnel à la température ambiante, la solution est filtrée, lavée deux fois par 50 cm<sup>3</sup> de pentane anhydre puis séchée sous vide. On recueille 13 g du produit attendu, le rendement est de 99%. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO + TMS ext.):  $\delta_{\text{CH}_3}$  = 1,52 ppm (d),  $\delta_{\text{CHS}}$  et  $\delta_{\text{CH}_2\text{N}}$  entre 2,95—3,85.

##### Synthèse de $(\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHSGeO})_2\text{O}$ 8



A une suspension de 3,05 g (10 mmol) de trichlorure germanié obtenu précédemment dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther, on ajoute 10 g (550 mmol) d'eau, le mélange est abandonné 15 min sous agitation, on élimine l'éther et l'eau sous pression réduite, on obtient un produit visqueux, on le fait précipiter dans 100 cm<sup>3</sup> de THF en le laissant une nuit sous agitation. Après filtration, le précipité est lavé avec 50 cm<sup>3</sup> de pentane puis séché sous vide. On isole 1,4 g de l'oxyde germanié 8 (Rdt 62%).

Pour le dérivé 7 le même protocole expérimental est utilisé.

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

La synthèse de l'oxyde de germanium substitué par le chlorhydrate de cystéamine a été réalisée selon la méthode décrite dans la partie théorique.

##### Synthèse de $(\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S})_2\text{Ge}(\text{OMe})_2$

On solubilise à chaud 5,08 g (44,70 mmol) de chlorhydrate de cystéamine dans 100 cm<sup>3</sup> de THF anhydre. On ajoute goutte à goutte une solution de 4,39 g (22,35 mmol) de  $\text{Ge}(\text{OMe})_4$  dans 25 cm<sup>3</sup> de THF anhydre. Le mélange est porté au reflux pendant 3 h, après retour à la température

ambiante. La solution est filtrée, le précipité est lavé avec 100 cm<sup>3</sup> de pentane puis séché sous vide. On recueille 5,4 g de produit attendu avec un rendement de 62%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> + TMS ext.): δ<sub>CH<sub>3</sub>O</sub> = 3,28 ppm (s), δ<sub>CH<sub>2</sub>S</sub> et δ<sub>CH<sub>2</sub>N</sub> entre 2,66—3,43.

#### Synthèse de [(HCl·H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>GeO]<sub>3</sub> 9a

A une suspension de 3 g (8,34 mmol) de (HCl·H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>Ge(OMe)<sub>2</sub> dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther, on ajoute 2 g d'eau. Le mélange est abandonné 15 min sous agitation, on élimine l'eau en excès et l'éther sous pression réduite, le produit visqueux est repris par 100 cm<sup>3</sup> de THF, la solution est abandonnée une nuit sous agitation. Après filtration, le précipité est lavé avec 50 cm<sup>3</sup> de pentane puis séché sous vide. On recueille 1,8 g du produit attendu (Rdt 69%).

#### Synthèse de [(HCl·H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>GeS]<sub>3</sub> 9b

On solubilise à chaud 2 g (5,42 mmol) de (HCl·H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>GeCl<sub>2</sub> dans 60 cm<sup>3</sup> de pyridine parfaitement anhydre. On ajoute au mélange goutte à goutte une solution de 0,6 g (10,84 mmol) de NaSH dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre. Le mélange est abandonné 4 h sous agitation à la température ambiante. Le solvant est éliminé sous vide puis le précipité est repris par 50 cm<sup>3</sup> de THF anhydre. La solution est filtrée puis le précipité est repris par 20 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, le mélange est abandonné 1 h sous agitation. On filtre la solution sous argon, le précipité est lavé avec 50 cm<sup>3</sup> de pentane anhydre puis séché sous vide. On récupère 1,3 g des cristaux blancs (Rdt 73%). RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O + TMS ext.): δ<sub>CH<sub>2</sub>N</sub> et δ<sub>CH<sub>2</sub>S</sub> entre 2,7—3,5.

#### Synthèse du sulfure de germanium (HCl·H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CHSGeS)<sub>2</sub>S 10

Le sulfure de germanium à substituant chlorhydrate de méthylcystéamine a été préparé selon la méthode décrite dans la partie théorique.

Dans une suspension de 3 g (9,82 mmol) de trichlorure de germanium HCl·H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CHSGeCl<sub>3</sub> dans 50 cm<sup>3</sup> de THF anhydre, on fait buller

de l'hydrogène sulfuré. Le dérivé chloré disparaît au fur et à mesure. Au bout de 2 h un précipité réapparaît. La solution est filtrée, le précipité

est lavé avec 50 cm<sup>3</sup> de pentane anhydre puis séché sous vide. On recueille 1,66 g de sulfure de germanium (Rdt 69%).

Les constantes physico-chimiques des dérivés synthétisés sont rassemblées dans le Tableau IV.

#### Pharmacologie

Les animaux utilisés ont été des souris mâles de souche CD—COBS (Charles River, France), d'un poids moyen de 30 g.

Les irradiations ont été délivrées avec une source de cobalt 60 avec un débit de dose égal à 0,75 Gy/min. La dosimétrie a été effectuée à l'aide d'une chambre d'irradiation de type Baldwin—Ionex et avec des dosimètres thermoluminescents.

La toxicité aigüe a été déterminée par l'évaluation de la dose létale, 50%. Tout d'abord, est recherchée la plage dans laquelle se situe cette dose (souris injectées à 800, 400 et 200 mg/kg). L'administration de diverses doses dans la zone ainsi trouvée, permet alors sa détermination précise.

Le pouvoir radioprotecteur a été évalué par la détermination du facteur de réduction de dose (ou FRD) qui est le rapport de la DL<sub>50</sub> irradiation/30 jours des animaux ayant reçu la substance testée à celle des animaux témoins. Les DL<sub>50</sub> irradiations sont calculées d'après les valeurs des taux de survie obtenus après l'irradiation de lots de 20 souris à différentes doses d'irradiation. La DL<sub>50</sub>/30 jours de la souche, est déterminée tous les 3 mois avec 8 lots irradiés à doses croissantes, comprises entre 6,5 et 10 Gy. Elle est de l'ordre de 7,75 Gy.

Les substances ont été injectées par voie intra-péritonéale 15 min ou 2 h avant l'irradiation, à dose égale à la moitié ou au huitième de leur DL<sub>50</sub> et en solution dans le miglyol 812 ou dans l'eau (dérivés 11, 12, 14).

Malgré la détermination régulière de la radiosensibilité de la souche, et en dépit de l'étude toxicologique préalable, un lot de témoins irradiés à la DL<sub>100</sub>/30 jours, ne recevant pas de produit testé et un lot de témoins de toxicité sont prévus lors de chaque séance d'irradiation.

Les témoins d'irradiation sont tous décédés alors que les témoins de toxicité ont tous survécus.

Tableau IV.

| Composé                                                                                                                                         | Méthode | RMN <sup>1</sup> H, δ ppm<br>Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                       | Rdt<br>% |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1 HCl·H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SGe(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N                                     | A ou B  | δ <sub>OCH<sub>2</sub></sub> = 4,28 (t), δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> = 3,50 (t) (D <sub>2</sub> O + TMS ext) δ <sub>CH<sub>2</sub>S</sub> et δ <sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub> entre 3,12—4,08                                                                                                    | 59       |
| 2 HCl <sub>2</sub> H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SSi(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N                        | A ou B  | δ <sub>OCH<sub>2</sub></sub> = 3,92 (t), δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> = 3,02 (t) (CDCl <sub>3</sub> + TMS int) δ <sub>CH<sub>2</sub>S</sub> et δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> entre 2,7—3,38                                                                                                                 | 83       |
| 3 HCl·H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CHSGe(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N<br> <br>CH <sub>3</sub>                           | A ou B  | δ <sub>OCH<sub>2</sub></sub> = 4,3 (t), δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> = 3,53 (t) (D <sub>2</sub> O + TMS ext) δ <sub>CH<sub>3</sub>CH</sub> = 1,83 (d); δ <sub>CHS</sub> et δ <sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub> entre 3,15—4,05                                                                       | 91       |
| 4 H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CHSSi(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N<br> <br>CH <sub>3</sub>                               | A       | δ <sub>OCH<sub>2</sub></sub> = 3,83 (t), δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> = 2,88 (t) (CDCl <sub>3</sub> + TMS int) δ <sub>CH<sub>3</sub>CH</sub> = 1,26 (d); δ <sub>CHS</sub> et δ <sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></sub> entre 2,85—3,40                                                                     | 67       |
| 5 H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SGe(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N       | A       | δ <sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub></sub> = 1,54 (q), δ <sub>OCH<sub>2</sub></sub> = 3,59 (t) (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> + TMS int) δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> = 2,33 (t); δ <sub>CH<sub>2</sub>S</sub> et δ <sub>CH<sub>2</sub>NH</sub> entre 2,46—3,18; δ <sub>NH</sub> = 1,13 (s) | 63       |
| 6 2 HCl·H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SGe(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N | A ou B  | δ <sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> = 2,4 (q), δ <sub>OCH<sub>2</sub></sub> = 4,07 (t) (DMSO + TMS ext) δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> = 3,36 (t); δ <sub>CH<sub>2</sub>NH</sub> et δ <sub>CH<sub>2</sub>S</sub> entre 3,05—3,65                                                        | 86       |
| 7 (HCl·H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SGeO) <sub>2</sub> O                                                                     | C       | δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> et δ <sub>CH<sub>2</sub>S</sub> entre 3,2—3,9 (D <sub>2</sub> O + TMS ext)                                                                                                                                                                                                    | 66       |
| 8 (HCl·H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CHSGeO) <sub>2</sub> O<br> <br>CH <sub>3</sub>                                                           | C       | δ <sub>CH<sub>3</sub>-CH</sub> = 1,62 (d), (D <sub>2</sub> O + TMS ext) δ <sub>CHS</sub> et δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> entre 3,0—4,10                                                                                                                                                                    | 62       |
| 9a [(HCl·H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S) <sub>2</sub> GeO] <sub>3</sub>                                                      |         | δ <sub>CH<sub>2</sub>S</sub> et δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> entre 2,6—3,25 (D <sub>2</sub> O + TMS ext)                                                                                                                                                                                                   | 69       |
| 10 (HCl·H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CHSGeS) <sub>2</sub> S<br> <br>CH <sub>3</sub>                                                          |         | δ <sub>CH<sub>3</sub>CH</sub> = 1,55 (d) (DMSO + TMS ext) δ <sub>CHS</sub> et δ <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> entre 3,1—4,13                                                                                                                                                                                  | 69       |

## Références

- 1 Satgé J., Cazes A., Bouchaut M., Fatome M., Sentenac-Roumanou H. & Lion C. (1982) *Eur. J. Med. Chem.* 17, 433—436
- 2 Fatome M., Sentenac-Roumanou H., Lion C., Satgé J., Fourtignon M. & Rima G. (1984) *Eur. J. Med. Chem.* 19, 119—122
- 3 Fatome M., Sentenac-Roumanou H., Lion C., Satgé J. & Rima G. (1988) *Eur. J. Med. Chem.* 23, 257—266
- 4 Voronkov M.G. & Baryshok V.P. (1982) *J. Organometal. Chem.* 239, 199—249
- 5 Khromova N. Yu., Gar T.K. & Mirinov V.F. (1985) dans: *Hetero-organic Compounds and their Applications: Review of Germatranes and their Analogs* Niitekhirn, Moscow, pp. 000
- 6 Voronkov M.G. (1979) *Top. Curr. Chem.* 84, 77—135
- 7 Voronkov M.G. (1969) *Pure Appl. Chem.* 19, 399—416
- 8 Tacke R. & Wannagat U. (1979) *Top. Curr. Chem.* 84, 1—175
- 9 Voronkov M.G., Zelchan G.I. & Lukevics E. (1975) dans: *Silicon and Life* Berlin Akad. Verlag, Berlin, pp. 000
- 10 Atassi G. (1985) *Rev. Silicon Germanium Tin Lead Compd.* 8, 219—235
- 11 Thayer J.S. (1985) *Rev. Silicon Germanium Tin Lead Compd.* 8, 133—154
- 12 Meinema H.A., Liebrechts A.M.J., Budding H.A. & Bulten E.J. (1985) *Rev. Silicon Germanium Tin Lead Compd.* 8, 157—168
- 13 Gar T.K. & Mironov V.F. (1982) dans: *Review of the Biological Activity of Germanium Compounds*, Niitekhirn, Moscow, pp. 000
- 14 Satgé J. (1981) Rapport de mise au point, Association pour l'étude des problèmes avancés (AEPA), Paris
- 15 Rijkens F. (1960) dans: *Organogermanium Compounds*, T.N.O., Germanium Research Committee, Utrecht, pp. 000
- 16 Rijkens F. & Van der Kerk G.J.M. (1964) dans: *Investigation in the Field of Organogermanium Chemistry*, T.N.O., Germanium Research Committee, Utrecht, pp. 000
- 17 Voronkov M.G., Lukevics E., Wannagat U., Levier R.R., Chandler M.L., Wendel S.R. & Strindberg B. (1978) dans: *Biological and Pharmacological Effects of Organosilicon Compounds, in Biochemistry of Silicon and Related Problems* (Bendz G. & Lundquist I., eds.), Plenum Press, New York, pp. 395—515
- 18 Voronkov M.G. & Lukevics E. (1969) *Russ. Chem. Rev.* 38, 975—986
- 19 Fessenden R.J. & Fessenden J.S. (1967) *Adv. Drug Res.* 4, 95—132