Canadian Journal of Chemistry

Marquage de 2-aminothiazole avec une unité cyclohexadiène fer tricarbonyle. Etude structurale et activité antibactérienne du complexe marqué (1-4-η-5-N-2-aminothiazoliocyclohexa-1,3-diène) fer tricarbonyle.

Journal:	Canadian Journal of Chemistry
Manuscript ID	cjc-2019-0016.R3
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	05-Mar-2019
Complete List of Authors:	Merniz, Salah; université Batna2, Himed, Louiza; Laboratory of Biotechnology and Food Quality (BIOQUAL-INATAA), Université Frères Mentouri Constantine 1, Route de Ain-El-Bey, 25000 Constantine, Algeria. Mokhtari, Mahieddine; Larbi Ben M'hidi University, laboratory of applied chemistry and material technology; Université Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi, Sciences de la Matière Abdelhamid, Mousser; Laboratoire de Physico-chimie Analytique et Cristalochimie des Matériaux Organométalliques et Biomoléculaires, Université Frères Mentouri Constantine 1, Route de Ain-El-Bey, 25000 Constantine, Algeria.
Is the invited manuscript for consideration in a Special Issue?:	Not applicable (regular submission)
Keyword:	Complexes fer carbonyle, Marquage, Activité antibactérienne, FT-IR, DRX

SCHOLARONE™
Manuscripts

Marquage de 2-aminothiazole avec une unité cyclohexadiène fer tricarbonyle.

Etude structurale et activité antibactérienne du complexe marqué

(1-4- η -5-N-2-aminothiazoliocyclohexa-1,3-diène) fer tricarbonyle.

Merniz Salah ^{a,d}, Himed Louiza ^b, Mahieddine Mokhtari ^c, Abdelhamid Mousser ^d.

^a *Institut d'hygiène et Sécurité Industrielle, Université de batna 2, 53, Route de Constantine. Fésdis, Batna 05078, Algeria.*

^b *Laboratory of Biotechnology and Food Quality (BIOQUAL-INATAA), Université Frères Mentouri Constantine 1, Route de Ain-El-Bey, 25000 Constantine, Algeria.*

^c *Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Larbi Ben M'Hidi, Route de Constantine, Oum El Bouaghi, Algeria.*

^d *Laboratoire de Physico-chimie Analytique et Cristallochimie des Matériaux Organométalliques et Biomoléculaires, Université Frères Mentouri Constantine 1, Route de Ain-El-Bey, 25000 Constantine, Algeria.*

E-mail : s.merniz@univ-batna2.dz

Résumé

La réaction de 2-aminothiazole $C_3H_4N_2S$ avec le complexe tétrafluoroborate (1-4- η -5-N-pyridiniocyclohexa-1,3-diène) fer tricarbonyl $[C_{11}H_{12}NFe(CO)_3]^+[BF_4]^-$ **1**, précurseur du cation marqueur $[(1-5- η -C₆H₇) Fe(CO)₃]⁺ donne un nouveau complexe (1-4- η -5-N-2-aminothiazolocyclohexa-1,3-diène) fer tricarbonyl de formule $C_9H_{10}N_2S Fe(CO)_3$ **2**. La structure de ce complexe a été caractérisée par les méthodes spectroscopiques (IR, RMN ¹H) suivie d'une étude structurale par diffraction des RX qui a montré que le complexe marqué **2** adopte un énantiomère exo. Dans l'édifice cristallin, les composants de la structure sont liés par des liaisons hydrogènes intermoléculaires de type N-H...N formant des chaînes dimériques le long de l'axe b. L'activité antimicrobienne du ligand libre 2-aminothiazole a montré une activité antibactérienne importante. Après sa complexation par le marqueur organo fer tricarbonyl, cette activité a augmenté.$

Mots clés :

Complexes fer carbonyl ; Marquage ; Activité antibactérienne ; FT-IR ; DRX.

Abstract

Labelling of 2-aminothiazole with a cyclohexadiene tricarbonyl iron unit. Crystal and antibacterial activity studies of the tricarbonyl (1-4- η -5-N-2-aminothiazoliocyclohexa-1,3-diene) iron labelled complex.

The reaction of 2-aminothiazole $C_3H_4N_2S$ with tricarbonyl (1-4- η -5-N-pyridiniocyclohexa-1,3-diene) iron tetrafluoroborate complex $[C_{11}H_{12}NFe(CO)_3]^+[BF_4]^-$ **1**, a precursor of the highly reactive cation $[Fe(CO)_3(1-5-\eta-C_6H_7)]^+$, afforded a new tricarbonyl (1-4- η -5-N-2-aminothiazoliocyclohexa-1,3-diene) iron complex of formula $C_9H_{10}N_2S Fe(CO)_3$ **2**. The structure of this complex was characterized by IR, 1H NMR spectroscopy and single crystal X-ray diffraction analysis which showed that the labelled complex **2** adopts an exo-enantiomer. In the crystal packing, the components of the structure are linked via intermolecular N-H...N hydrogen bonds to form a dimeric chains running along the b-axis direction. The antimicrobial activity of the free ligands 2-aminothiazole showed an important antibacterial activity. After labeling them, this activity has increased for the complex **2**.

Keywords:

Carbonyl Iron complexes, Labelling, Antibacterial activity, FT-IR, Single-crystal X-ray study

1. Introduction

Les dérivés du 2-aminothiazole sont des composés importants dans l'industrie pharmaceutique et constituent des précurseurs pour la synthèse des médicaments [1], ils possèdent des activités biologiques polyvalentes, certains d'entre eux sont bien connus pour leurs activités antimicrobiennes [2], anti-mycobactériennes [3], anticancéreux [4], anti-fongiques [5], anti-inflammatoires [6,7], anti-oxydantes [8]. Cependant, la résistance bactérienne aux antibiotiques commerciaux est un sujet de grande importance et le développement de nouvelles classes de composés pour contrôler les agents pathogènes est requis. Les chercheurs contemporains en chimie médicinale ont également voulu faire face à cette problématique en utilisant des espèces organométalliques comme agents antibactériens [9]. En effet, l'introduction des métaux de transition sur les sites spécifiques des molécules biologiques par couplage covalent est une des techniques qui a été mise en œuvre par l'équipe du Professeur G. Jaouen [10]. En raison de leurs signaux spécifiques en spectroscopie IR, les complexes métaux carbonyles constituent des sondes aisément détectables pour les études fines des phénomènes biologiques. La faisabilité de cette approche a été démontrée pour le marquage de l'oestradiol avec des complexes bimétalliques à base de Mo qui ont une bonne affinité pour le récepteur de l'oestradiol d'une préparation cytosolique d'utérus de brebis [11]. Le récepteur ainsi lié par couplage covalent est détecté par spectroscopie FT-IR grâce à ses bandes carbonyles associées aux vibrations d'élongation $\nu\text{C}\equiv\text{O}$. Cette méthode a été appliquée avec succès pour d'autres complexes à base de $\text{Cr}(\text{CO})_3$ [12]. Une méthode d'immunodosage baptisée "Carbonyl Metallo Immuno Assay" (CMIA) a été aussi développée avec succès sur le même concept [13,14]. Plusieurs stratégies ont été développées pour introduire l'unité métal carbonyle sur les molécules polyfonctionnelles [11], y compris des protéines. La plupart d'elles se traduit par l'addition de sites nucléophiles (amines, thiols) portés par les macromolécules sur des marqueurs à caractère électrophile. Une de ces stratégies consiste en l'addition des N- et S-nucléophiles sur les

cations intermédiaires très réactif $[\text{Fe}(\text{CO})_3(1\text{-}\eta\text{-C}_6\text{H}_7)]^+$ en formant des liaisons σ $\text{C}_5\text{—Y}$ ($\text{Y} = \text{N}, \text{S}$) avec une très haute régiosélectivité (sur le carbone 5) et une totale stéréosélectivité (configuration exo) [15]. Le complexe **1** (Figure 1) est d'une très grande stabilité pouvant même être utilisé en milieu aqueux dans les réactions de couplage avec les protéines [16] et les macromolécules polyfonctionnelles [17,18]. Notre contribution dans ce domaine porte sur la synthèse suivie d'une étude structurale par diffractions des RX d'un nouveau complexe le [1-4- η -5-N-2-aminothiazoliocyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyl] **2** qui a été obtenu par couplage covalent entre le cation tétrafluoroborate (1-5- η -cyclohexadiényl) fer tricarbonyl **1** et la molécule biologiquement active le 2-aminothiazole. L'activité antibactérienne de complexe **2** a été évaluée et comparée à celle du ligand libre.

2. Partie expérimentale

2.1. Matériel

Les spectres RMN ^1H ont été obtenus sur un spectromètre Brücker à 250 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans l'acétone deutéré CD_3COCD_3 ou dans le DMSO. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz). Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre à Transformée de Fourier FT-IR Bruker Tensor 27. Les solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} . L'analyse par diffraction des RX a été réalisée sur diffractomètre à quatre cercles SMART 1K CCD [19], utilisant la radiation K_α de Mo (λ Mo $\text{K}_\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$). La structure du complexe **2** a été déterminée, après traitement de l'ensemble des données de diffraction à l'aide du package WinGX [20] où nous avons utilisé le programme Sir92 [21] pour déterminer le modèle structural. Tous les atomes d'hydrogène ont

été localisés à partir de cartes Fourier différence, lors de l'affinement de la structure en tenant compte de l'agitation thermique anisotrope de tous les atomes non hydrogène par la méthode des moindres carrés, à l'aide du programme SHELXL-97 [22]. Les représentations des structures (molécule et packing) ont été réalisées à l'aide des programmes graphiques Ortep III [23] et MERCURY 1.4.1 [24].

2.1.2. Réactifs

Les solvants : Toluène, acétone, pyridine et DMSO (grade analytique) sont desséchés puis distillés sous atmosphère d'argon suivant les méthodes classiques citées dans la littérature.

2.2. Méthodes

Toutes les manipulations ont été effectuées sous atmosphère de gaz inerte (argon) et suivies par chromatographie couche mince (CCM).

2.2.1. Préparation du complexe $[C_{11}H_9NFe(CO)_3]^+ [BF_4]^-$ **1**

Le complexe [tétrafluoroborate (1-4- η -5-pyridiniocyclohexa-1,3-diène) fer tricarbonyle] **1** de formule $[C_{11}H_9NFe(CO)_3]^+ [BF_4]^-$ est préparé à partir du sel [(1-5- η -cyclohexadiényl) fer tricarbonyle] $^+ [BF_4]^-$ selon la méthode décrite dans la littérature [25].

$[(1-4-\eta-5-N\text{-pyridiniocyclohexa-1,3-diène}) \text{ fer tricarbonyle}]^+ [BF_4]^- : [C_{11}H_9NFe(CO)_3]^+ [BF_4]^-$,

IR(KBr): ν (C $\equiv$ O): 2056; 1979 cm^{-1} ν (B - F): 1118; 1084; 1030 cm^{-1} .

RMN ^1H (CD_3COCD_3 , 250MHz) δ (ppm / TMS) : 2.00 (m, 1H, H^6); 2.90 (m, 1H, $H^{6'}$); 3.35 (chevauchement de multiplets, 2H, H^1 et H^4); 5.55 (m, 1H, H^5); 6.00 (chevauchement de multiplets, H^2 et H^3); 8.18 (t, 2H pyr.); 8.62 (t, 1H pyr.); 9.10 (d, 2H pyr.).

2.2.2. Préparation du complexe $C_9H_{10}N_2S Fe(CO)_3$ **2**

Dans un tube Schlenk, le complexe $[C_{11}H_9NFe(CO)_3]^+ [BF_4]^-$ **1** (0,77g ; 2mmol) et le substrat 2-aminothiazole (0,2g ; 2mmol) sont mélangés dans THF (20ml). Après 3h d'agitation sous atmosphère inerte (argon) le mélange réactionnel est filtré puis évaporé sous vide. Le produit solide obtenu est trituré et lavé avec du toluène afin d'éliminer la pyridine formée puis évaporé sous vide, un précipité se forme. La recristallisation dans un mélange acétone-héxane (2/1) conduit à des cristaux marron.

Complexe **2**: $C_9H_{10}N_2SFe(CO)_3$, T_{fus}° 136-138°C.

RMN 1H (DMSO, 250MHz) δ (ppm / TMS) : 1.7 (1H, dt 16 et 3 Hz, H^6); 2.54 (1H, ddd 3.8, 10.4 et 15.6 Hz, H^6); 3.1 (1H, t 4.6Hz, H^1); 3.2 (1H, t 4.6 Hz, H^4); 4.75 (1H, dt 10.8 et 2.6 Hz, H^5); 5.68 (1H, t 4.5 Hz, H^3); 5.86 (1H, t 4.5 Hz, H^2); (1H, d 3.82 Hz, C4H thiazole); 7.30 (1H, d 3.82 Hz, C5H thiazole); 11.2 (1H, s, NH).

IR(KBr) : $\nu(C\equiv O)$: 2040; 1952; 1975 cm^{-1} $\nu(N-H)$: 3148 cm^{-1} .

2.3. Activité antibactérienne

L'évaluation de l'activité antibactérienne est mesurée par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI), qui est définie comme étant la concentration en échantillon à tester capable d'induire une réduction de la croissance microbienne, selon la méthode décrite dans la littérature [18,26,27]. Neuf souches bactériennes sont choisies pour cette étude dont deux bactéries à Gram positif (*Bacillus cereus* et *Staphylococcus aureus* ATCC 29213) et sept bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens* et *Proteus mirabilis*). Pour pouvoir obtenir différentes concentrations du complexe **2** et son ligand le 2-aminothiazole nous les avons dilué dans le DMSO (diméthylsulfoxyde) allant de 10 $\mu g/ml$ jusqu'à 1000 $\mu g/ml$. Les CMI sont déterminées après inoculation des dilutions du

complexe **2** et de son ligand préparées dans le milieu gélosé AMH (Agar Muller Hinton) suivie de l'incubation à 37 °C pendant 24h.

3. Résultats et discussions

La réaction de couplage de 2-aminothiazole avec le complexe tétrafluoroborate (1- 4- η -5-N-pyridinio-cyclohexa-1,3-diène) fer tricarbonyle **1**, précurseur du cation marqueur $[\text{Fe}(\text{CO})_3(1\text{-}5\text{-}\eta\text{C}_6\text{H}_7)]^+$ conduit régio et stéréosélectivement au complexe (1-4- η -5-N-2-aminothiazolio cyclohexa-1,3-diène) fer tricarbonyle **2** avec un rendement de 70 %. (Figure 1).

3.1. Etude par diffraction des RX

La résolution structurale des cristaux marron montre que le complexe [1-4- η -5-N-2-aminothiazolocyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **2** cristallise dans le système triclinique dans le groupe d'espace $P\bar{1}$. Les données cristallographiques ainsi que les conditions d'enregistrement des intensités diffractées sont regroupées dans le tableau 1. Les distances interatomiques et les angles de valence sont représentés dans les tableaux 2, 3, respectivement. L'Ortep du complexe **2** est représenté sur la Figure 2. Le ligand 2-aminothiazole est greffé sur le système cyclohexadiényle- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ du coté opposé de l'entité organométallique $\text{Fe}(\text{CO})_3$ (configuration exo) par l'intermédiaire d'une liaison C(5)-N(1) égale à 1,462(2) Å. La géométrie du groupement cyclohexadiène- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ dans le complexe **2** est très voisine de la géométrie adoptée par le même groupement dans d'autres systèmes [substitué-cyclohexadiène- $\text{Fe}(\text{CO})_3$] [28-30]. En effet, les sept atomes de carbone liés à l'atome de fer réalisent un polyèdre que l'on peut faire dériver d'un octaèdre très déformé par dédoublement de l'un des sommets. Celui-ci, opposé à C(11), se transformerait en C(2) et C(3). L'atome de fer est compris entre le plan passant par les trois atomes de carbone C(10), C(11), C(12) des groupements carbonyles et le plan passant par les atomes de carbone C(1), C(2), C(3), C(4) du fragment cyclohexadiène, l'angle formé par ces deux plans a une valeur de 16,11° qui est significativement plus longue que dans le produit analogue (15,48° valeur moyenne) [18]. La

distance du fer aux deux plans est respectivement égale à 0,871 et 1,635 Å. Le fragment cyclohexadiène du complexe **2** présente une conformation chaise, l'angle dièdre observé entre le plan C(1), C(2), C(3), C(4) et le plan C(4), C(5), C(6), C(1) est de 39,91° est plus nuancé à ceux observés dans d'autres systèmes [substitué-cyclohexadiène-Fe(CO)₃] (41,7-42,2°) [31,32]. Ceci est probablement dû au volume encombrant assez important exercé par le ligand 2-aminothiazole sur le fragment cyclohexadiényle-Fe(CO)₃. La longueur de la liaison Fe-C(11) est de 1,779(2) Å plus courte que les deux autres distances Fe-C(11), Fe-C(12) de longueur moyenne 1.794 Å. Ceci peut être expliqué par l'effet π retour du métal vers le CO (caractère π -accepteur) du fait de l'effet donneur de ligand 2-aminothiazole. Plus la longueur M-CO est courte, plus le caractère π est important et plus la liaison est forte. Les distances Fe-C, dans lesquelles C est un atome du fragment cyclohexadiène, comprennent, au centre, deux distances courtes très voisines Fe-C(2) et Fe-C(3) de longueur moyenne 2,0441 Å et, aux extrémités, deux distances sont légèrement plus longues que les précédentes Fe-C(1) et Fe-C(4) de longueur moyenne 2.106 Å. Ces valeurs ne diffèrent pas beaucoup de celles trouvées dans la littérature pour des complexes analogues [33, 34]. Les longueurs des liaisons C-O sont égales et ont une valeur moyenne de 1,137 Å. Ces distances restent donc semblables à toutes celles trouvées dans les complexes analogues du type [substitué-cyclohexadiène-Fe(CO)₃] [33-35]. Par contre, cette similitude n'est plus totalement conservée pour les angles (O)C-Fe-C(O). Ces trois angles valent C(11)-Fe(1)-C(12) = 102,85(11)°, C(11)-Fe(1)-C(10) = 98,87(11)° et C(12)-Fe(1)-C(10) = 92,84(10)°. L'angle C(12)-Fe-C(10), situé en cis de la liaison C(3)-C(2), présente une diminution notable. Cette déviation angulaire nous permet de supposer que le remplacement dans le fragment cyclohexadiène de la pyridine par un ligand 2-aminothiazole a une influence sur la géométrie du groupement fer tricarbonyle. Les angles Fe-C-O sont compris entre 176,8(2)° et 177,9(2)°, ces écarts à la valeur théorique de 180° sont surtout dus

aux contraintes stériques dont la majeure partie des contacts intermoléculaires est assurée par les atomes d'oxygène des groupements carbonyles.

Dans le packing moléculaire, la jonction entre les différentes molécules du complexe **2** est assurée principalement par quatre liaisons hydrogènes dont une de type N-H...N, trois de type C-H...O qui contribuent à la cohésion de l'édifice cristallin (Figure 3). Les distances et les angles décrivant les liaisons hydrogène sont groupés dans le tableau 4. L'agencement des molécules dans le réseau montre une distribution des molécules se disposant par inversion, cette disposition est assurée par des liaisons hydrogène de type N-H...N formant des chaînes dimériques le long de l'axe b, et la stabilité de ces chaînes est assurée par des liaisons hydrogènes faibles de type C-H...O formant des couches parallèles au plan (001).

3.2. Etude spectroscopique

Les résultats des spectroscopies IR et RMN¹H sont confirmés par la structure obtenue par diffraction des RX

IR

Le spectre infrarouge du complexe **2** dans le KBr montre trois bandes d'absorption correspondantes aux vibrations des carbonyles ν (C=O) à 2040, 1952, 1975 cm⁻¹, et une bande à 3148 cm⁻¹ correspond la présence de la fonction NH. L'absence des bandes ν (B-F) de l'anion BF₄⁻ dans la région 1100 cm⁻¹ indique la forme déprotonée (neutre) du complexe **2**.

Comparées aux bandes ν (C=O) du complexe **1** de départ (figure 4), un déplacement de 4 et 16 cm⁻¹ vers les faibles nombres d'ondes est observé pour les bandes de complexe **2** (figure 5). Cela est vraisemblablement dû à la non équivalence du transfert de charges, lequel dépend de la force nucléophile (pouvoir électrodonneur) des deux ligands organiques (2-aminothiazole > Pyridine). Ce transfert de charges renforce la liaison métal→ C=O (transfert en retour métal← C=O faible) et provoque une diminution des nombres d'ondes.

RMN ^1H

La faible constante de couplage (3 Hz) entre les protons H^5 (équat.) et H^6 (axial) du complexe **2** indique la formation d'un seul énantiomère. La configuration exo est ainsi assignée au ligand 2-aminothiazole attaché au carbone C5 du fragment cyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle comme indiqué dans la structure par DRX. Les deux protons H^6 et $\text{H}^{6'}$ qui ne sont pas équivalents résonnent vers les champs forts respectivement à 1.7 ppm sous forme d'un doublet détriplet avec $J_{6,6'} = 16$ Hz et à 2.54 ppm sous forme d'un doublet dédoublé dédoublé avec $J_{6,6'} = 15.6$ Hz.

3.3 Etude de l'activité antibactérienne.

Les valeurs de CMI du 2-aminothiazole et son complexe **2** sont représentées dans le tableau 5 et la figure 6 respectivement. D'après ces résultats nous avons remarqué que le complexe **2** a une activité plus importante que celle de son ligand 2-aminothiazole. La CMI du ligand après le marquage diminue de 525 à 250 $\mu\text{g/ml}$ pour *Bacillus cereus*, de 600 à 375 $\mu\text{g/ml}$ pour *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, de 850 à 450 $\mu\text{g/ml}$ pour *Escherichia coli* ATCC 25922 ; à 350 $\mu\text{g/ml}$ pour *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, de 550 à 300 $\mu\text{g/ml}$ pour *Salmonella enterica*, d'une concentration non déterminée (>1000) à 700 $\mu\text{g/ml}$ pour *Klebsiella pneumoniae*, de 950 à 650 $\mu\text{g/ml}$ pour *Enterobacter aerogenes*, d'une concentration non déterminée (>1000) à 850 $\mu\text{g/ml}$ pour *Proteus mirabilis* et de 750 à 500 $\mu\text{g/ml}$ pour *Serratia marescens*. L'augmentation de l'activité antibactérienne du complexe **2** peut être liée au nouvel environnement d'atome N1 dans la structure moléculaire de l'énantiomère (complexe **2**).

Des recherches dans ce domaine ont montré que des complexes carbéniques N-hétérocycliques (NHC) hydrosolubles présentaient de forts effets antimicrobiens contre des espèces cliniquement pertinentes meilleurs que les agents conventionnels [36]. En parallèle, les valeurs de CMI pour les complexes ferrocéniques [37, 38] ont été rapportées comme étant inférieures à 10 $\mu\text{g/mL}$. Ces résultats montrent que l'incorporation du motif organométallique module favorablement la réponse des molécules dans les systèmes biologiques.

4. Conclusion

Dans ce travail, nous avons synthétisé et caractérisé un nouveau complexe [1-4- η -5-N-2-aminothiazolocyclohexa-1,3-diène fer tricarbonyle] **2** obtenu par couplage covalent entre le complexe tétrafluoroborate (1-4- η -5-pyridiniocyclohexadiényl) fer tricarbonyle, un précurseur du cation très réactif $[\text{Fe}(\text{CO})_3(1-5-\eta\text{C}_6\text{H}_7)]^+$ et la molécule biologiquement active le 2-aminothiazole. L'étude de l'activité antibactérienne par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) du ligand 2-aminothiazole et son complexe **2** a révélé une augmentation importante de l'activité du complexe **2** par rapport à son ligand organique.

Perspectives

Les propriétés spectroscopiques et structurales des complexes organométalloborates peuvent être exploitées dans des domaines variés de la biologie, de la médecine et de l'environnement et ce en particulier dans la biochimie analytique. Des modifications judicieuses des structures des molécules biologiquement actives par l'incorporation des métaux carbonylés peuvent apporter des améliorations considérables de leur activité. Des études ultérieures seront nécessaires pour déterminer la relation entre la structure et l'activité.

Remerciements

Les auteurs remercient le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique de l'Algérie.

Références

- (1) Sammes, P. G.; Pergamon. Press Oxford. 1990, 2, 255-270.
- (2) Sarojini, B.K.; Krishna, B.G.; Darshanraj, C.C.; Bharath, B.B.; Manjunatha, H. Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 3490-3496.
- (3) Makam, P.; Kankanala, R.; Prakash, A.; Kannan, T. Eur. J. Med. Chem. 2013, 69, 564-567.
- (4) Zheng, S.; Zhong, Q.; Xi, Y.; Mottamal, M.; Zhang, Q.; Schroeder, R.L.; Sridhar, J.; He, L.; Mcferrin, H.; Wang, G. J. Med. Chem. 2014, 57, 6653-6667.
- (5) Narayana, B.; Vijayaraj, K.K.; Ashalatha, B.V.; Kumari, N.S.; Sarojini, B.K. Eur. J. Med. Chem. 2004, 39, 867-872.
- (6) Kalkhambkar, R.G.; Kulkarni, G.M.; Shivkumar, H.; Rao, R.N. Eur. J. Med. Chem. 2007, 42, 1272-1276.
- (7) Holla, B.S.; Malini, K.V.; Rao, B.S.; Sarojini, B.K.; Kumari, N.S. Eur. J. Med. Chem. 2003, 38, 313-318.
- (8) Jaishree, V.; Ramdas, N.; Sachin, J.; Ramesh, B. J. Saudi Chem. Soc. 2012, 16, 371-376.
- (9) Patra, M.; Gasser, G.; Metzler-Nolte, N. Dalton Trans 2012, 41, 6350-6358.
- (10) Jaouen, G.; Vessières, A.; Top, S.; Ismail, A. A.; Butler, I. S. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 4778-4780.
- (11) Jaouen, G.; Vessières, A.; Top, S.; Savignac, M.; Ismail, A. A. Organometallics 1987, 6, 1985-1987.
- (12) Vessières, A.; Top, S.; Ismail, A. A.; Butler, I. S.; Louer, M.; Jaouen, G. Biochemistry 1988, 27, 6659-6666.
- (13) Salmain, M.; Vessières, A.; Brossier, P.; Butler, I. S.; Jaouen, G. J. Immunol. Methods 1992, 148, 65-75.
- (14) Varenne, A.; Vessières, A.; Brossier, P.; Jaouen, G. Res. Comm.Chem. Pathol Pharmacol. 1994, 84, 81-92.
- (15) Birch, A.J.; Chamberlain, K.B.; Thompson, D.J. J. Chem. Soc. Perkin I. 1973, 1900.
- (16) Anson, C.E.; Creaser, C.S.; Egyed, O.; Fey, M. A.; Stephenson, G.R. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994.
- (17) Mokhtari, M.; Mousser, A.; Salmain, M.; Jaouen, G. C. R. Chim. 2005, 8, 85-90.
- (18) Merniz, S.; Mokhtari, M.; Mousser, H.; Himed, L.; Mousser, A. J. Organomet. Chim. 2014, 772-773, 147-151.
- (19) X-ray; SMART; SAINT 2005.
- (20) Farrugia, L. J.; J. Appl. Cryst. 1999, 32, 837-838.

- (21) Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. *J. Appl. Cryst.* 1993, 26, 343-350.
- (22) Sheldrick, G. M.; SHELXL97; SHELXS97; University of Gottingen, Germany 1997.
- (23) Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* 1997, 30, 565.
- (24) Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler & Van de Streek, M. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457.
- (25) Birch, A.J.; Cross, P.E.; Lewis, J.; White, D.A.; Wild, S.B. *J. Chem. Soc.* 1968, 257-263.
- (26) Nomiya, K.; Yoshizawa, A.; Tsukagoshi, K.; Kasuga, N. C.; Hirakawa, S.; Watanabe, J. *J. Inorg. Biochem.* 2003, 95, 208-220.
- (27) Kasuga, N. C.; Sekino, K.; Ishikawa, M.; Honda, A.; Yokoyama, M.; Nakano, S.; Shimada, N.; Koumo, C.; Nomiya, K. *J. Inorg. Biochem.* 2003, 96, 298-310.
- (28) Russi, S.; Suescun, L.; Mombru, A.; Pardo, H.; Mariezcurrena, R. A.; Gavalli, G.; Seoane, G. *Acta Cryst.* 2000, C56, 820-821.
- (29) Dunand, A.; Robertson, G. B. *Acta Cryst.* 1982, B38, 2034-2037.
- (30) Romanski, S.; Neudorfl, J. M.; Schmalz, H. G. *Acta Cryst.* 2011, E67, 1530.
- (31) Anderson, B. F.; Robertson, G. B. *Acta Cryst.* 1983, C39, 428-430.
- (32) Anderson, B. F.; Robertson, G. B. *Acta Cryst.* 1984, C40, 251-253.
- (33) Deeming, A.J.; Wilkinson, G.; Stone, F.G.A.; Abel, E.W.; *Comp. Organomet. Chem.* 1982, 4, 377.
- (34) Cotton, F. A.; Day, V. W.; Frenz, B. A.; Hardcastle, K. I.; Troup, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 4522-4528.
- (35) Dunand, A.; Robertson, G. B. *Acta Cryst.* 1982, B38, 2037-2040.
- (36) Kascatan-Nebiogl, A.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J. *Coord. Chem. Rev.* 2007, 251, 884-895.
- (37) Patra, M.; Gasser, G.; Wenzel, M.; Merz, K.; Bandow, J. E.; Metzler-Nolte, N. *Organometallics.* 2010, 29, 4312-4319.
- (38) Tiwari, K. N.; Monserrat, J. P.; Hequet, A.; Ganem-Elbaz, C.; Cresteil, T.; Jaouen, G.; Vessières, A.; Hillard, E. A.; Jolival, C. *Dalton. Trans.* 2012, 41, 6451-6457.

Tableau 1: Données cristallographiques du complexe **2**

Formule chimique	C ₁₂ H ₁₀ Fe N ₂ O ₃ S
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	P $\bar{1}$
a (Å)	6,5245(4)
b (Å)	8,0331(5)
c (Å)	12,7831(9)
α (°)	97,404(3)
β (°)	96,658(3)
γ (°)	98,074(3)
V (Å ³)	651,66(7)
Z	2
d _x	1,621
F (000)	324
Réflexion collectées	10593
Réflexion uniques (R _{int})	2897 (0,0197)
Limites h, k, l	h = -8 → 7 k = -10 → 9 l = -16 → 16
wR ₂	0,0755
R ₁ (all data)	0,0326
R ₁ (obs data)	0,0269
Goof	1,0960

Tableau 2: Distances interatomiques (Å) dans le complexe **2**.

Fe(1)-C(11)	1,779(2)
Fe(1)-C(12)	1,787(2)
Fe(1)-C(10)	1,800(2)
Fe(1)-C(3)	2,0422(19)
Fe(1)-C(2)	2,046(2)
Fe(1)-C(4)	2,0991(18)
Fe(1)-C(1)	2,113(2)
C(7)-N(2)	1,304(2)
C(7)-N(1)	1,348(2)
C(7)-S(1)	1,7495(18)
N(1)-C(5)	1,462(2)
C(10)-O(1)	1,135(3)
C(12)-O(3)	1,141(3)
C(11)-O(2)	1,136(3)
C(1)-C(2)	1,416(3)
C(1)-C(6)	1,506(3)
C(4)-C(3)	1,414(3)
C(4)-C(5)	1,517(3)
C(3)-C(2)	1,399(3)
C(5)-C(6)	1,538(3)
C(8)-C(9)	1,331(3)
C(8)-N(2)	1,384(3)
C(9)-S(1)	1,723(2)

Draft

Tableau 3 : Principaux angles de valence (°) dans le complexe **2**.

C(11)-Fe(1)-C(12)	102,85(11)
C(11)-Fe(1)-C(10)	98,87(11)
C(12)-Fe(1)-C(10)	92,84(10)
C(11)-Fe(1)-C(3)	130,16(9)
C(12)-Fe(1)-C(3)	123,87(10)
C(10)-Fe(1)-C(3)	95,42(10)
C(11)-Fe(1)-C(2)	133,34(10)
C(12)-Fe(1)-C(2)	92,23(10)
C(10)-Fe(1)-C(2)	124,51(11)
C(3)-Fe(1)-C(2)	40,03(10)
C(11)-Fe(1)-C(4)	90,95(9)
C(12)-Fe(1)-C(4)	161,99(10)
C(10)-Fe(1)-C(4)	96,44(9)
C(3)-Fe(1)-C(4)	39,91(8)
C(2)-Fe(1)-C(4)	69,80(9)
C(11)-Fe(1)-C(1)	95,42(9)
C(12)-Fe(1)-C(1)	90,84(10)
C(10)-Fe(1)-C(1)	164,05(10)
C(3)-Fe(1)-C(1)	69,78(9)
C(2)-Fe(1)-C(1)	39,76(9)
C(4)-Fe(1)-C(1)	76,20(8)
N(2)-C(7)-N(1)	124,19(17)
N(2)-C(7)-S(1)	114,42(14)
N(1)-C(7)-S(1)	121,39(13)
C(7)-N(1)-C(5)	122,50(15)
O(1)-C(10)-Fe(1)	177,9(2)
O(3)-C(12)-Fe(1)	176,8(2)
O(2)-C(11)-Fe(1)	177,0(2)
C(2)-C(1)-C(6)	120,18(19)
C(2)-C(1)-Fe(1)	67,57(12)
C(6)-C(1)-Fe(1)	109,92(13)
C(3)-C(4)-C(5)	120,07(18)
C(3)-C(4)-Fe(1)	67,88(11)
C(5)-C(4)-Fe(1)	110,17(12)
C(2)-C(3)-C(4)	114,91(19)
C(2)-C(3)-Fe(1)	70,12(12)
C(4)-C(3)-Fe(1)	72,21(11)
C(3)-C(2)-C(1)	115,25(19)
C(3)-C(2)-Fe(1)	69,84(12)
C(1)-C(2)-Fe(1)	72,67(12)
N(1)-C(5)-C(4)	108,42(15)
N(1)-C(5)-C(6)	114,82(16)
C(4)-C(5)-C(6)	110,32(16)
C(1)-C(6)-C(5)	110,78(17)
C(9)-C(8)-N(2)	117,19(18)
C(8)-C(9)-S(1)	109,88(15)
C(9)-S(1)-C(7)	88,85(10)
C(7)-N(2)-C(8)	109,62(16)

Tableau 4: Liaisons hydrogène intermoléculaires dans le complexe **2**.

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A (°)
N1—H7...N2 ⁱ	0,859	2,195	3,012	158,94
C2—H2...O2 ⁱⁱ	0,980	2,786	3,536	133,87
C9—H9...O1 ⁱⁱⁱ	0,930	2,760	3,365	123,61
C9—H9...O2 ^{iv}	0,930	2,794	3,296	115,01

Codes de symétrie: (i) -x,1-y,1-z ; (ii) x,1+y,z ; (iii)x,y,1+z ; (iv) 1-x,-y,1-z.

Draft

Tableau 5. Concentrations minimales inhibitrices (CMI) (µg/ml) de 2-aminothiazole et de son complexe **2**.

Bactéries testées	2-aminothiazol	complexe 2
<i>Bacillus cereus</i>	525	250
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	600	375
<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	850	450
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	850	350
<i>Salmonella enterica</i>	550	300
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>1000	700
<i>Enterobacter aerogenes</i>	950	650
<i>Proteus mirabilis</i>	>1000	850
<i>Serratia marescens</i>	750	500

Draft

Tableau 1: Données cristallographiques du complexe **2**.

Tableau 2: Distances interatomiques (Å) dans le complexe **2**.

Tableau 3 : Principaux angles de valence (°) dans le complexe **2**.

Tableau 4: Liaisons hydrogène intermoléculaires dans le complexe **2**.

Tableau 5: Concentrations minimales inhibitrices (CMI) (µg/ml) de 2-aminothiazole et de son complexe **2**.

Figure 1: Réaction de couplage de 2-aminothiazole avec le complexe marqueur **1**.

Figure 2: Vue ORTEP du complexe **2** avec des ellipsoïdes thermiques dessinés à une probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène sont représentés par des sphères de rayons arbitraires.

Figure 3: Empilement des molécules dans le cristal du complexe **2** en projection dans le plan (b, c). Les pointillés noirs représentent les liaisons hydrogènes intermoléculaires de type N-H...N et C-H...O reliant les molécules dans des chaînes dimériques infinies le long de l'axe b.

Figure 4: Spectre IR du complexe **1**.

Figure 5: Spectre IR du complexe **2**.

Figure 6: Valeurs de CMI (µg/ml) de 2-aminothiazole et de son complexe **2**.

Figure 1. Réaction de couplage de 2-aminothiazole avec le complexe marqueur 1

172x88mm (300 x 300 DPI)

Figure 2. Vue ORTEP du complexe 2 avec des ellipsoïdes thermiques dessinés à une probabilité de 50 %. Les atomes d'hydrogène sont représentés par des sphères de rayons arbitraires.

214x294mm (300 x 300 DPI)

Figure 3. Empilement des molécules dans le cristal du complexe 2 en projection dans le plan (b, c). Les pointillés noirs représentent les liaisons hydrogènes intermoléculaires de type N-H...N et C-H...O reliant les molécules dans des chaînes dimériques infinies le long de l'axe b.

101x45mm (300 x 300 DPI)

Figure 4. Spectre IR du complexe 1.

101x51mm (300 x 300 DPI)

Figure 5. Spectre IR du complexe 2.

101x53mm (300 x 300 DPI)

Figure 6. Valeurs de CMI ($\mu\text{g/ml}$) de 2-aminothiazole et de son complexe 2.

101x37mm (300 x 300 DPI)