

**UNIVERSITE D'ÉTAT DE MOLDOVIE
ECOLE DOCTORALE SCIENCES BIOLOGIQUES, GEONOMIQUES,
CHIMIQUES ET TECHNOLOGIQUE**

Consortium: Université d'État de Moldavie, Institut de Zoologie, Institut de Microbiologie et de Biotechnologie, Institut de Génétique, de Physiologie et de Protection des Plantes, Institut de Physiologie et de Sanocratologie, Institut d'Écologie et de Géographie, Jardin Botanique National (Institut) "Alexandru Ciubotaru", Institut de Géologie et Sismologie, Institut de Chimie, Université d'État de Tiraspol

Le titre de manuscrit
C.Z.U.: 544.142.3:[546.77+547.497](043)

CEBOTARI DIANA

**SYNTHESE ET CARACTERISATIONS DE COMPLEXES A
BASE DU FRAGMENT $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ POUR DES APPLICATIONS
EN BIOLOGIE**

141.02 Chimie de Coordination

Résumé de la thèse de doctorat en sciences chimiques

CHIȘINĂU, 2022

La thèse a été développée à l'Ecole Doctorale Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB), Institut Lavoisier de Versailles (France) et à l'Ecole Doctorale Biologique, Génomique, Chimique et Technologique, consortium de l'Université d'Etat de Moldavie, Laboratoire des Matériaux Avancés en Biopharmaceutique et Techniques.

Directeurs de thèse:

Gulea Aurelian, Acad., prof. univ., dr. hab., Université d'Etat de Moldavie
Floquet Sébastien, Prof. univ., Université Paris-Saclay

Comité de suivi:

Bulimestru Ion, Dr., conf. univ., Université d'Etat de Moldavie
Țapcov Victor, Dr., conf. univ., Université d'Etat de Moldavie
Bîrcă Maria, Dr., conf. univ., Université d'Etat de Moldavie
Meallet-Renault Rachel, Prof. univ., Université Paris-Saclay

La composition de la Commission de soutenance publique de la thèse de doctorat:

Ungur Nicon, Dr. hab., Institut de Chimie - *Président*
Gulea Aurelian, Acad., prof. univ., dr. hab., UEM - *Directeur de thèse*
Floquet Sébastien, Prof. univ., Université Paris-Saclay - *Directeur de thèse*
Sîrbu Angela, Dr., conf. univ., UEM - *Secrétaire scientifique*
Hureau Christelle, Dr. CNRS, LCC Toulouse - *Rapportrice*
Pahonțu Elena Mihaela, Prof. univ., UMPHCD de Bucarest - *Rapportrice*
Bulimestru Ion, Dr., conf. univ., UEM - *Rapporteur*
Ricoux Remy, Dr., IR CNRS, Université Paris-Saclay - *membre*
Falaise Clément, Dr., chargé de recherche CNRS, UVSQ-Université Paris-Saclay – *membre invité*

La soutenance de thèse aura lieu le 22.11.2022 à 14⁰⁰ h lors de la réunion de la Commission pour la soutenance publique de la thèse de doctorat de l'ED SBGCT, Université d'Etat de Moldavie (<https://usm.md/>), Alexei Mateevici Street 60, MD-2009, République de Moldova (bloc IV, auditorium 222).

La thèse de doctorat et le résumé peuvent être consultés à la Bibliothèque Nationale de la République de Moldova, Bibliothèque Scientifique Centrale "Andrei Lupan" (Institut), Bibliothèque Centrale de l'UEM, sur le site de l'ANACEC (<http://www.cnaa.md/>) et sur le site web de l'UEM (<https://usm.md/>)

Le résumé a été envoyé le "13" octobre 2022

Directeurs de thèse,



Gulea Aurelian, acad., prof. univ., dr. hab., Université d'Etat de Moldavie



Floquet Sébastien, prof. univ., UVSQ-Université Paris-Saclay

Secrétaire scientifique



Sîrbu Angela, dr., conf. univ., Université d'Etat de Moldavie

Auteur:



Cebotari Diana

© Cebotari Diana, 2022

SOMMAIRE

REPERES CONCEPTUELS DE LA RECHERCHE	4
1.COMPOSES DE COORDINATION A BASE DE Mo OU Cu AVEC DE THIOSEMICARBAZONES SUBSTITUEES	8
2. PARTIE EXPERIMENTALE	8
2.1 Matériel et méthodes	8
2.2 Synthèses des thiosemicarbazones	8
2.3 Synthèse des composés de coordination.....	12
3. COMPLEXES DE [Mo₂O₂S₂]²⁺ AVEC DES MONO-THIOSEMICARBAZONES	13
3.1 Etude en phase solide des mono-thiosemicarbazones et complexes de Mo(V)	13
3.2 Etude des spectres ¹ H RMN	14
4. COMPOSES DE COORDINATION AVEC DES BIS-THIOSEMICARBAZONES	15
4.1 Complexes de [Mo ₂ O ₂ S ₂] ²⁺ avec des bis-thiosemicarbazones flexibles ou rigides	15
4.1.1 Etude en phase solide des bis-thiosemicarbazones flexibles ou rigides et des complexes de Mo(V).....	15
4.1.2 Etude des spectres RMN des bis-thiosemicarbazones flexibles ou rigides et des complexes de Mo(V) à base de ces ligands	16
4.2 Complexes de [Mo ₂ O ₂ S ₂] ²⁺ avec des phénol bis-thiosemicarbazones	17
4.2.1 Etude en phase solide des phénol bis-thiosemicarbazones et complexes de Mo(V)	18
4.2.2 Etude des spectres RMN des phénol bis-thiosemicarbazones et complexes de Mo(V) à base de ces ligands	19
4.3 Complexes de Cu ^{II} avec des ligands phénol bis-thiosemicarbazones	20
5. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES COMPOSES SYNTHETISES	22
5.1 Activité antimicrobienne	22
5.2 Activité antifongique	23
5.3 Activité antioxydante.....	24
CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES	26
BIBLIOGRAPHIE	28
ADNOTARE	31
ANNOTATION	32
АННОТАЦИЯ	33

REPERES CONCEPTUELS DE LA RECHERCHE

L'actualité et l'importance du sujet abordé. Le molybdène est un microélément très important dans la nature. Il est contenu dans plus de 50 enzymes, à cause des différents états d'oxydation (+2 à +6) il a un rôle catalytique très important pour les organismes vivants, car ces systèmes métalloprotéiques peuvent catalyser diverses réactions redox, essentielles pour le métabolisme. L'activité est influencée par la nature des ligands. Les composés de molybdène (VI) et de molybdène (IV) présentent un intérêt en tant que modèles structurels et fonctionnels pour les cofacteurs contenant du molybdène [1], mais les complexes de molybdène (V) sont peu étudiés. Les composés de Mo^{VI} à base de thiosemicarbazone ont été étudiés en tant qu'agents antimicrobiens. A été établi qu'un certain nombre de composés cis-dioxomolybdène(VI) présentent une activité antifongique et antimicrobienne contre *C. albicans*, *E. coli*, *S. aureus* et *P. aureginosa* [2]. L'activité des composés est influencée par la nature des thiosemicarbazones.

Par conséquent notre fragment binucléaire [Mo^V₂O₂S₂]²⁺ est catalytiquement actif [3] et ses composés de coordination peuvent présenter des propriétés biologiques et médicinales intéressantes [4]. Dans le même temp, les thiosemicarbazones sont des composés organiques polydentés contenant des atomes donneurs capables de coordonner aux métaux de transition, générant une large gamme de complexes, qui présentent un intérêt d'étude en raison de leurs propriétés magnétiques [5, 6], analytiques [7], catalytiques [8], biologiques et médicales telles que: antimicrobiennes, antifongiques, antioxydantes, antitumoral et antiviral [9–13].

Dans la littérature existe de nombreuses combinaisons de coordination à base de métaux 3d et de thiosemicarbazones, mais moins sont étudiés les complexes à base de Mo^V. Par conséquent, a été proposé d'associer le cluster [Mo₂O₂S₂]²⁺ et des thiosemicarbazones pour synthétiser de nouveaux composés biologique actifs. Ainsi A. Fuior a pu isoler et caractériser de nouveaux composés originaux basés sur ce cluster et des thiosemicarbazones. L'étude la plus avancée a mis en évidence la présence en solution de deux isomères de géométrie [14]. Pour les composés synthétisés ont été étudiées les propriétés antitumorales, antimicrobiennes, antifongiques et antioxydantes.

Le but de la thèse sera donc de trouver les conditions de synthèse permettant de résoudre ce problème d'isomérisation, de caractériser les composés synthétisés, de déterminer leur composition, leur structure et leur propriétés en solution. Les propriétés biologiques et physico-chimiques des composés à base de fragment [Mo₂O₂S₂]²⁺ et avec des ligands thiosemicarbazone substitués seront recherchés dans un second temps et l'analyse de corrélation structure-activité sera faite.

Objectifs de recherche:

- Pour favoriser la formation d'un seul isomère, on peut jouer sur l'encombrement stérique sur ligand. C'est la première stratégie employée dans cette thèse. Synthèse et caractérisation de ligands mono-thiosemicarbazones avec des groupements chimiques encombrants.
- Une seconde stratégie sera de relier les deux ligands entre eux par un pont covalent. C'est la seconde stratégie de synthèse qui sera développée dans ce travail de thèse. Synthèse de ligands bis-thiosemicarbazones symétriques avec des espaceurs flexibles ou rigides;
- Une troisième stratégie incorporant un phénol supplémentaire libre sur les ligands sera utilisée pour moduler les propriétés chimiques et biologiques des ligands et complexes.
- Pour tous les ligands, la synthèse des complexes à base de $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ sera réalisée.
- Différentes stratégies seront utilisées pour isoler des composés isomères purs;
- Les ligands et complexes seront caractérisés en appliquant les méthodes d'analyse modernes: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS, analyse ^1H , DOSY, $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$ HMBC RMN, analyse élémentaire et diffraction des rayons X sur monocristaux.
- Les propriétés antimicrobiennes, antifongiques et antioxydantes des composés synthétisés seront étudiées.
- L'influence de la nature de l'atome central sur l'activité biologique en remplaçant le cluster de molybdène par du Cu(II) sera réalisée en synthétisant des complexes dinucléaires de Cu(II) avec les mêmes ligands.
- La recherche de la corrélation structure-activité des complexes obtenus et l'étude plus poussée des composés les plus actifs.

L'hypothèse de recherche consiste en la synthèse de nouveaux composés à base de fragments $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ avec différentes familles de ligands thiosemicarbazones. Les composés de coordination mentionnés présentent un intérêt pour l'expansion de l'arsenal de médicaments, de catalyseurs, de matrices polymères avec des propriétés catalytiques et de modélisation d'enzymes artificielles.

Synthèse de la méthodologie de recherche et la justification des méthodes de recherche choisies.

Pour déterminer la composition, la pureté et la structure des composés synthétisés ont été appliquées plusieurs méthodes physico-chimiques modernes. Les spectres infrarouges à transformée de Fourier (FT-IR) sont enregistrés sur un spectrophotomètre Nicolet 6700 FT-IR, en utilisant la technique ATR au diamant. Les analyses élémentaires (C, H, N, S) sont réalisées par

le Service Chromato-Masse Microanalyse (BioCIS) à Châtenay-Malabry, France et par l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide à Villeneuve d'Ascq Cedex, France. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont enregistrés à 299 K. ^1H , ^{15}N et DOSY sont mesurés avec un spectromètre Bruker Avance 400 MHz. Les analyses MALDI-TOF sont effectuées sur des poudres de complexes avec un spectromètre de masse UltrafleXtreme. Les analyses MALDI-TOF sont réalisées par le Service de Spectrométrie de masse – ICSN/CNRS, à Gif-sur-Yvette-France. Pour les ligands, les complexes de Mo^{V} et les composés de Cu^{II} a été étudiée l'activité antimicrobienne contre les microorganismes Gram(+): *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778 et contre les microorganismes Gram(-): *Acinetobacter baumannii* BAA – 747 et *Escherichia coli* ATCC 259. L'activité antifongique des composés a également été étudiée contre les souches fongiques: *Candida albicans* ATCC 10231 et la souche *Cryptococcus neoformans* CECT 1042. Les tests biologiques ont été réalisés au Laboratoire de Microbiologie de l'Agence Nationale de Santé Publique. Et les propriétés antioxydantes ont été réalisées dans le Laboratoire de Systématique et de Phylogénie Moléculaire à l'Institut de Zoologie.

Le problème scientifique. L'objectif de la thèse est de synthétiser de nouvelles familles de complexes de molybdène et de cuivre avec des ligands thiosemicarbazone purs du point de vue isomérisation. Nous avons trouvé les conditions optimales pour la synthèse de différentes familles de thiosemicarbazones et de nouveaux composés à base de fragments $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$. Nous avons réussi à séparer les composés isomères purs en reliant des ponts covalents flexibles ou rigides entre deux ligands thiosemicarbazones tridentate. S'agissant du cuivre, des complexes dimériques ont également été obtenus et caractérisés. L'ensemble des complexes ont été étudiés par différentes techniques mettant en évidence l'influence de la nature des ligands sur les complexes formés. Enfin, leur activités biologiques ont été étudiées, ce qui a permis d'évaluer l'influence de l'atome central sur les propriétés biologiques, en comparant des composés de Mo^{V} avec des complexes à base de Cu^{II} .

La valeur applicative consiste en la synthèse de nouvelles bis-thiosemicarbazones et de nouveaux composés du molybdène, qui ont un potentiel antioxydant intéressant. Par ailleurs, le criblage catalytique des complexes de Mo a montré que les composés ont de très bonnes propriétés pour la réduction électro-catalytique des protons en hydrogène (HER).

Les résultats de la recherche scientifique ont été publiés dans 5 journaux (2 articles dans des journaux internationaux et 3 articles dans des journaux nationales) et 5 résumés dans diverses conférences nationales et internationales; Enfin, je suis impliquée comme co-inventrice dans un brevet international sur l'utilisation de complexes de Mo en apiculture et une demande de brevet.

Le volume et la structure de la thèse

Le travail est présenté sur 141 pages, il y a 92 figures et 40 tableaux. La thèse comprend 4 chapitres de base. Le premier est théorique dresse un état de l'art sur les complexes de Mo et Cu avec des ligands thiosemicarbazone, les méthodes employées et les matériaux utilisés pour atteindre les objectifs. Les 3 autres chapitres sont consacrés aux résultats obtenus expérimentalement durant le travail de thèse et aux discussions.

Cette recherche scientifique a été soutenue par le projet "ADI 2019" financé par l'IDEX Paris-Saclay, ANR-11-IDEX-0003-02 et par la bourse d'Excellence Eiffel de Campus France et par la bourse d'Excellence Gouvernementale 2022 financée par le Ministère de l'Éducation et de la Recherche de la République de Moldavie.

Le travail a été réalisé en cotutelle entre l'Université Paris-Saclay (Institut Lavoisier de Versailles, UVSQ) et l'Université d'Etat de Moldavie. La recherche a été faite dans le cadre du *projet de recherche institutionnelle* de l'Université d'Etat de Moldavie: «Strategii de elaborare a inhibitorilor moleculari antitumorali de o nouă generație. Sinteza, proprietăți și mecanisme de acțiune» 15.817.02.24F et dans le cadre du *projet international* «Synthèse et caractérisation de nouveaux composés de coordination de métaux de transition pour des applications en biologie» financé par l'AUF 2020.

CONTENU DE LA THÈSE

L'**introduction** reflète l'actualité et l'importance du sujet de recherche, l'objectif général et ceux de la recherche, l'hypothèse de recherche, la synthèse de la méthodologie de recherche et la justification des méthodes d'analyse choisies.

1. COMPOSES DE COORDINATION A BASE DE Mo OU Cu AVEC DE THIOSEMICARBAZONES SUBSTITUEES

Le **chapitre 1** représente l'étude bibliographique de la littérature spécialisée. Ici sont décrites: l'importance du molybdène dans la nature et dans les organismes vivants. Aussi sont présentés les propriétés catalytiques et biologiques de certains composés à base de molybdène. On rapporte également la synthèse, les propriétés physico-chimiques et biologiques des thiosemicarbazones et des composés de coordination à base de molybdène et de cuivre.

2. PARTIE EXPERIMENTALE

Le **chapitre 2** inclut la description des techniques de recherche appliquées à l'étude des thiosemicarbazones et des combinaisons de coordination, des méthodes de synthèse des thiosemicarbazones et des composés à base de molybdène (V) et de certains complexes de cuivre (II).

2.1 Matériel et méthodes

Les matériaux utilisés pour déterminer la pureté, la composition et la structure des ligands et des composés synthétisés sont rapportés ici. L'infrarouges à transformée de Fourier (FT-IR), l'analyse élémentaire, l'analyse par diffraction des rayons X sur monocristal (RX), l'analyse de résonance magnétique nucléaire (^1H , $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$ HMBC, DOSY RMN), spectrométrie de masse MALDI-TOF et ESI-MS, l'étude de l'activité antimicrobienne et antifongique *in vitro* et l'étude de l'activité antioxydante.

2.2 Synthèses des thiosemicarbazones

Synthèse des mono-thiosemicarbazones

Les ligands **HL**¹, **HL**², **H₂L**³, **H₂L**⁴ et **HL**⁵ (voir la Fig. 2.1) sont synthétisés à partir d'un mélange équimolaire en dissolvant 4 mmol de thiosemicarbazide substitué et 4 mmol de 3,5-diméthylbenzaldéhyde, 2-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde, 2-hydroxy-5-méthoxybenzaldéhyde ou 4-(N,N-diphénylamino)benzaldéhyde dans 20 mL de méthanol, en présence de 5 gouttes d'acide acétique glacial (catalyseur). Le mélange est chauffé et agité à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, le produit est filtré sur un verre fritté, lavé avec un peu de méthanol et séché sous vide [11].

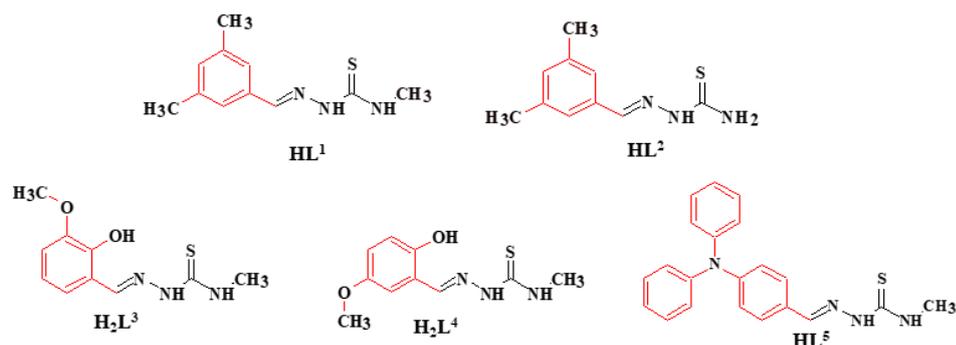


Fig. 2.1. Structures chimiques des mono-thiosemicarbazones HL^{1-2,5} et H₂L³⁻⁴

Synthèse des bis-thiosemicarbazones [15]

Les ligands **des bis-thiosemicarbazones flexibles et rigides** sont synthétisés à partir d'un mélange équimolaire en dissolvant 4 mmol de thiosemicarbazide substitué et 2 mmol de bis-aldéhyde dans 50 mL de méthanol ou ethanol, en présence de 5 gouttes d'acide acétique glacial (catalyseur). Le mélange est chauffé et agité à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, le produit est filtré sur un verre fritté, lavé avec un peu de méthanol ou ethanol et séché sous vide [11].

Les bis-thiosemicarbazones flexibles N-substituées H₂L⁶⁻⁸ nécessaires à la synthèse de composés à base de fragments [Mo₂O₂S₂]²⁺ sont obtenues en utilisant comme précurseur l'aldéhyde salicylique (voir Fig. 2.2.).

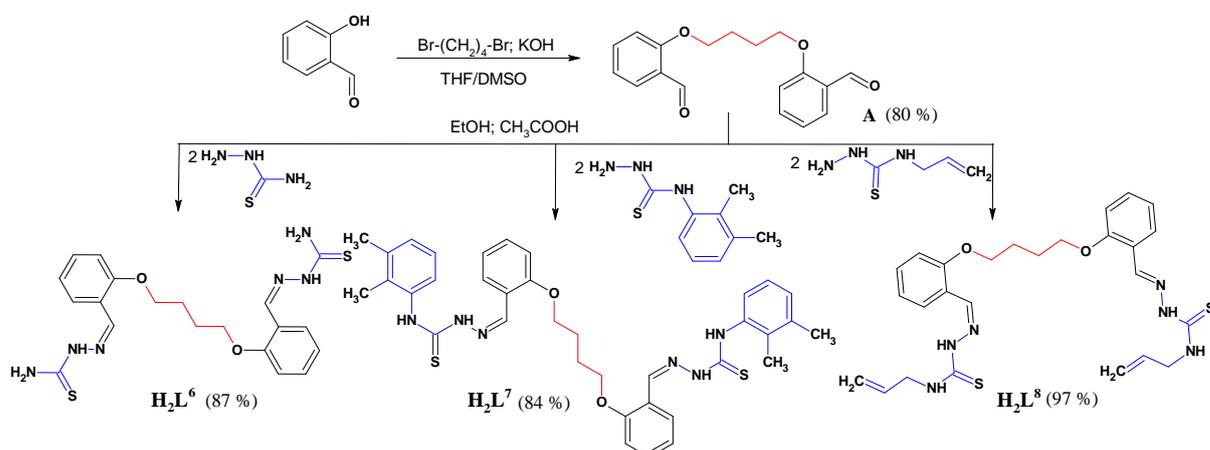


Fig. 2.2. Schéma de synthèse de bis-thiosemicarbazones flexibles H₂L⁶⁻⁸

La bis-thiosemicarbazone **H₂L⁹** (voir Fig. 2.3) est synthétisé à partir du 2,4-dihydroxybenzaldéhyde. En utilisant le 4-allyloxy-2-hydroxybenzaldéhyde [16] par la réaction de Williamson, on obtient le bis-aldéhyde utilisé dans la synthèse du ligand **H₂L⁹**.

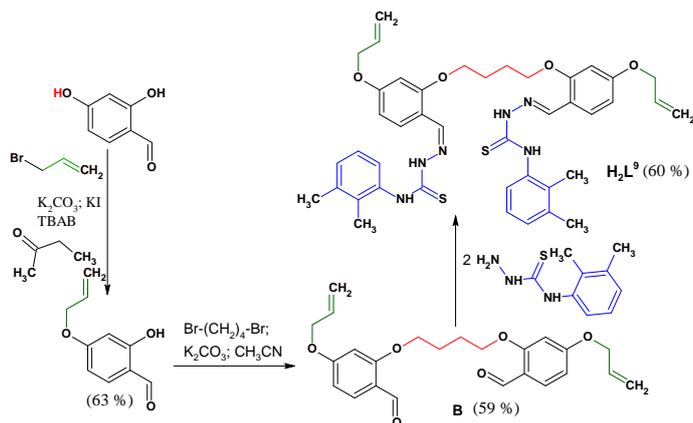


Fig. 2.3. Schéma de synthèse de bis-thiosemicarbazone H_2L^9

Pour la synthèse de la bis-thiosemicarbazone flexible H_3L^{10} (voir Fig. 2.4) on utilise comme composé carbonylé: le 1,3-bis(2-formylphénoxy)-2-propanol, qui est synthétisé selon la méthode de la littérature [17].

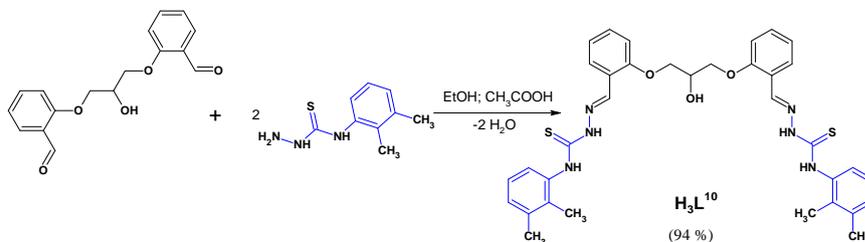


Fig. 2.4. Schéma de synthèse de bis-thiosemicarbazone H_3L^{10}

Les bis-thiosemicarbazones rigides H_2L^{11-14} et H_3L^{15-18} sont synthétisées selon les schémas (voir Fig. 2.5 - Fig. 2.6), en utilisant l'acide 5-*tert*-butylisophtalique comme précurseur pour les ligands H_2L^{11-13} et le 4-*tert*-butylphénol pour la synthèse du 2,6-diformyl-4-*tert*-butylphénol. La réaction de condensation se déroule selon le protocole décrit au début du paragraphe 2.2.

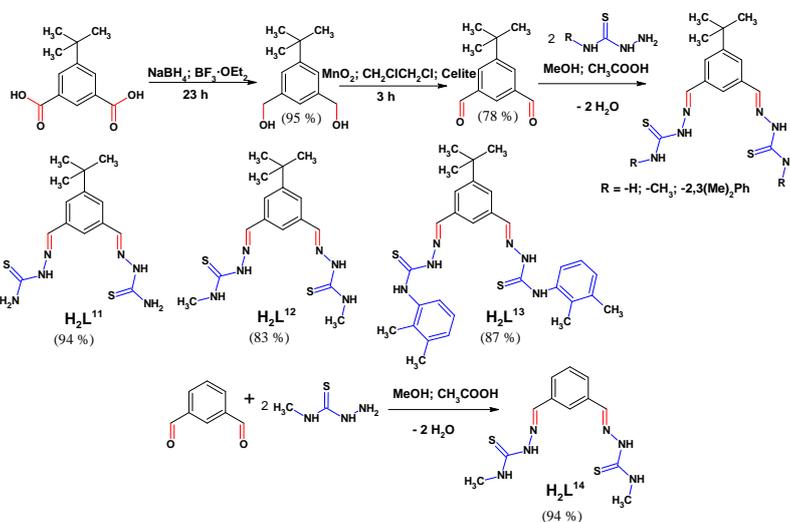


Fig. 2.5. Schéma de synthèse des bis-thiosemicarbazones H_2L^{11-14}

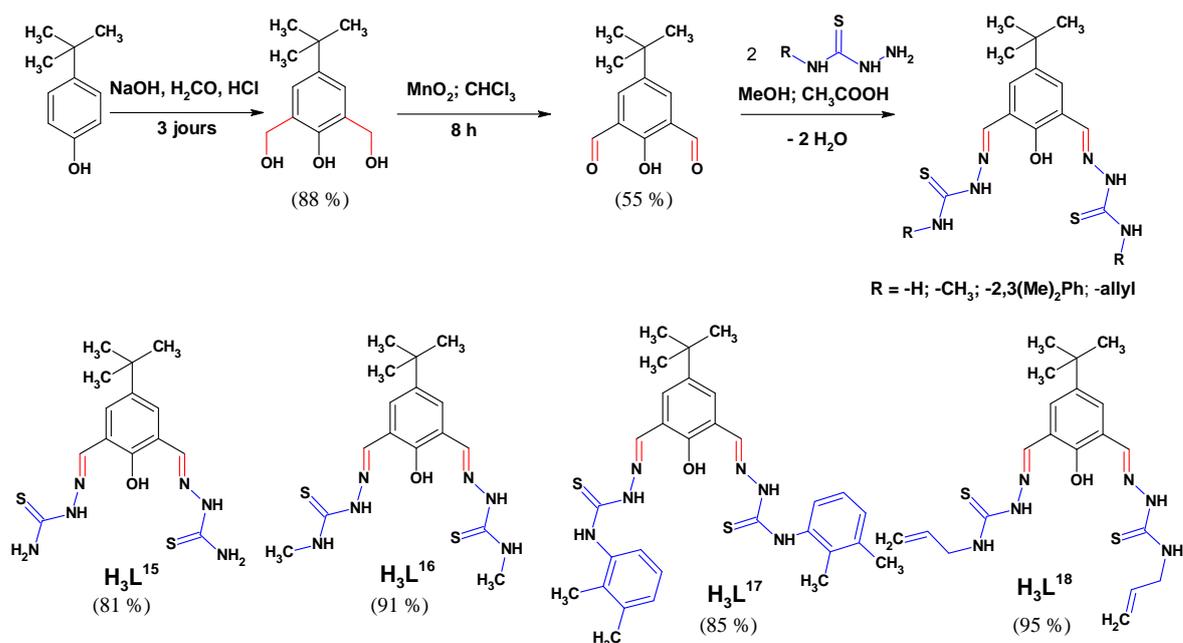


Fig. 2.6. Schéma de synthèse des bis-thiosemicarbazones $\text{H}_3\text{L}^{15-18}$

Le 2-(benzyloxy)-5-(*tert*-butyl)isophthalaldéhyde (**C**) a été synthétisé selon la méthode décrite dans l'article [18]. La synthèse du ligand H_2L^{19} (voir Fig. 2.7) a été réalisée par le même protocole général de condensation décrit au début du paragraphe 2.2, en mélangeant dans un rapport molaire de 1 eq de 2-(benzyloxy)-5-(*tert*-butyl)isophthalaldéhyde et 2 eq de 4-méthyl-3-thiosemicarbazide.

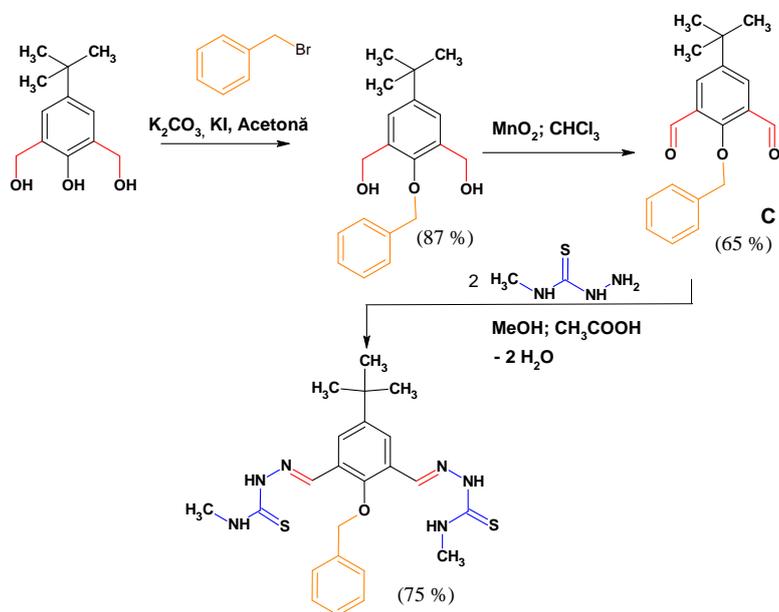


Fig. 2.7. Schéma de synthèse de bis-thiosemicarbazone H_2L^{19}

Pour synthétiser la tétrakis-thiosemicarbazone H_4L^{20} , la première fois a été obtenu le tétraaldéhyde par la réaction de Williamson (Fig. 2.8).

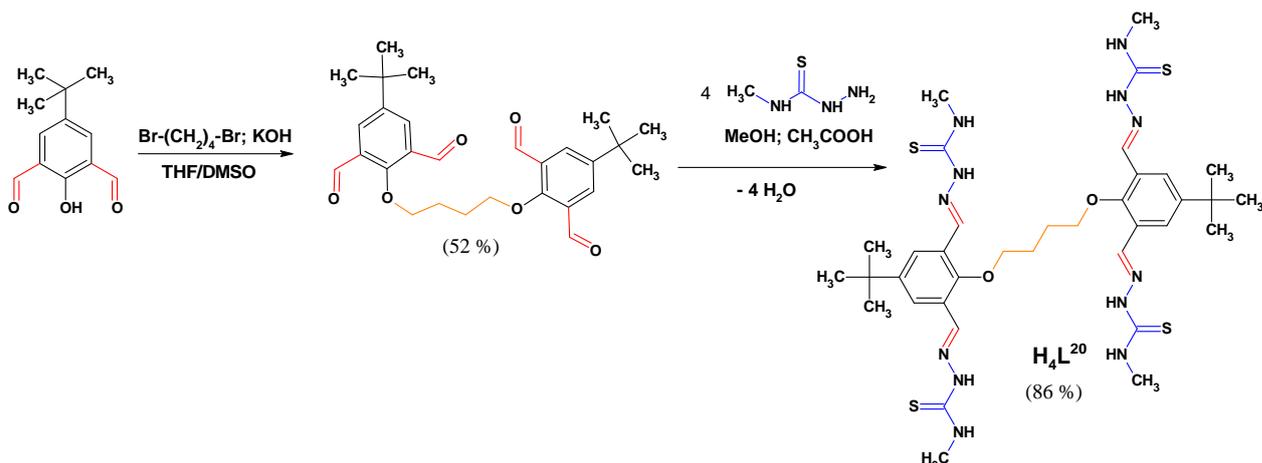


Fig. 2.8. Schéma de synthèse de tetrakis-thiosemicarbazone H_4L^{20}

2.3 Synthèse des composés de coordination

Synthèses des complexes de Mo^V

Le précurseur est synthétisé en utilisant une procédure rapportée dans la littérature [19]. A une solution contenant 0,833 mmol de ligand dans 40 mL d'éthanol (pour mono-thiosemicarbazone) ou de DMF, ou de DMSO (pour bis-thiosemicarbazone) est ajoutée goutte à goutte une solution aqueuse de précurseur $K_{2-x}(NMe_4)_x[I_2Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5] \cdot 20H_2O$ ($8,33 \cdot 10^{-2}$ mmol pour la mono-thiosemicarbazone et $8,33 \cdot 10^{-1}$ mmol pour la bis-thiosemicarbazone). Après quelques minutes, un produit jaune se forme. Le mélange est agité une heure à $65^\circ C$ (EtOH) ou $80 - 90^\circ C$ (DMF ou DMSO). Après refroidissement à température ambiante, le précipité est recueilli par filtration, lavé avec de l'éthanol, de l'éther diéthylique et séché sous vide. Dans le cas des composés mono-thiosemicarbazone on obtien un précipité, et dans le cas de la synthèse dans le DMF on laisse la solution s'évaporer pour obtenir un précipité ou des cristaux.

Synthèses des complexes de Cu^{II}

Les complexes sont préparés en versant une solution méthanolique ou éthanolique de sel $CuX_2 \cdot nH_2O$ ($X = Cl^-, Br^-, NO_3^-, ClO_4^-, CH_3COO^-$; $n = 0, 2, 3, 6$) (0,357 mmol, 10 mL), dans la solution méthanolique ou éthanolique des ligands H_3L^{15-16} ou H_3L^{18} (voir 2.2.2) (0,178 mmol, 20 mL). Le mélange est agité pendant 1.5 h à $65^\circ C$. Après refroidissement à température ambiante, le produit est filtré et lavé avec le méthanol ou l'éthanol, l'éther diéthylique et séché sous vide.

3. COMPLEXES DE $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ AVEC DES MONO-THIOSEMICARBAZONES

Le molybdène est un microélément essentiel car il est présent dans plus de 50 enzymes très importantes pour les organismes vivants. Parallèlement, les thiosemicarbazones présentent un intérêt en biologie et en médecine en raison de leurs propriétés pharmaceutiques. Respectivement, A. Fuior a réussi en 2019 à isoler 14 nouveaux composés originaux avec 14 ligands différents. Il les a caractérisés par analyse élémentaire, RMN, MALDI-TOF, Rayons X, IR, etc [14]. Les composés synthétisés présentent une activité antitumorale, antifongique et antimicrobienne. Mais il y a un problème c'est la présence de deux isomères de géométrie, *cis*- et *trans*-, qui ont été établis par l'étude RMN (^1H et DOSY). L'objectif de la thèse est d'associer des clusters $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ avec des ligands thiosemicarbazone pour synthétiser des composés actifs en biologie. L'une des stratégies proposées consiste à utiliser des ligands thiosemicarbazone plus gros, qui contribuent à un seul isomère.

Synthèse

La synthèse des composés à base du fragment $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ avec des mono-thiosemicarbazones est relatée dans le sous-chapitre 2.3 *Synthèse des composés de coordination*. Les mono-thiosemicarbazones de la Fig. 2.1 sont utilisés comme ligands.

3.1 Etude en phase solide des mono-thiosemicarbazones et des complexes de Mo(V)

Etude des spectres dans l'infrarouge

Les spectres IR des ligands libres H_2L^3 et H_2L^4 montrent une large bande à env. 3380 cm^{-1} attribué au groupement phénolique $\nu(\text{OH})$. Cette bande n'a pas disparu du spectre IR des complexes $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^3)_2]$ et $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^4)_2]$. Respectivement la présence du groupement OH libre est confirmé par l'étude RMN. Dans le cas des composés de coordination, dans la gamme $960\text{-}950\text{ cm}^{-1}$ apparaît la bande d'absorption qui, selon les données de la littérature, est attribuée comme $\text{Mo}^{(\text{V})}=\text{O}$ et dans la gamme $480\text{-}470\text{ cm}^{-1}$ pour $\text{Mo}(\text{S})(\text{S})\text{-Mo}$.

Analyse MALDI-TOF des complexes $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{H}_n\text{L}^{1-5})_2]$, $n = 0, 1$

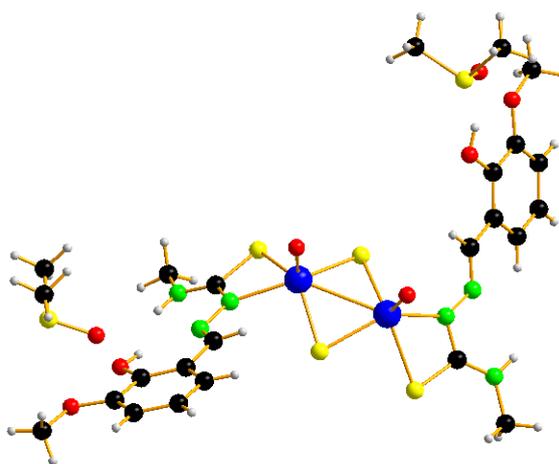
Le tableau ci-dessous montre les résultats MALDI-TOF pour les 5 composés synthétisés et les données ESI-MS pour les ligands (en mode positif, dans $\text{CH}_3\text{CN } 10^{-4}\text{ M}$). Les résultats MALDI-TOF montrent que seules les espèces monomères sont présentes. La stoechiométrie est de 1 : 2 et que les formules moléculaires sont en accord avec d'autres analyses.

Tableau 3.1 Résultats d'ESI-MS des ligands et MALDI-TOF des $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{H}_n\text{L}^{1-5})_2]$

Produit	Exp. m/z	Affectations	Calc. m/z
HL¹	222.1	$[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}] + \text{H}^+$	222.3
HL²	208.0	$[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}] + \text{H}^+$	208.3
H₂L³	240.0	$[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{SO}_2] + \text{H}^+$	240.3
H₂L⁴	240.0	$[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{SO}_2] + \text{H}^+$	240.3
HL⁵	361.1	$[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}] + \text{H}^+$	361.4
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^1)_2]$	729.9	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S})_2 + \text{H}]^+$	729.6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^2)_2]$	701.9	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{S})_2 + \text{H}]^+$	701.6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^3)_2]$	765.8	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{SO}_2)_2 + \text{H}]^+$	765.6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^4)_2]$	765.8	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{SO}_2)_2 + \text{H}]^+$	765.6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^5)_2]$	1007.9	$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{S})_2 + \text{H}]^+$	1007.9

Diffraction des rayons X

L'analyse aux rayons X du composé $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^3)_2]$ (voir Fig. 3.1) montre que la mono-thiosemicarbazone se comporte comme un ligand bidenté et monodéprotoné. Chaque ligand forme un cycle à 4 atomes avec Mo, par S thiol et N azométhine, où la distance Mo-S est de 2.441 Å et le Mo-N de 2.136 Å. La déprotonation du ligand est confirmée par la distance C-S (1.745 Å), qui dans le cas du complexe est plus élevée que dans le cas du ligand libre (C=S est 1.700 Å). Dans le même temps, le groupe OH phénolique n'est pas impliqué dans la coordination.

**Fig. 3.1. Structure du complexe $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^3)_2] \cdot 2\text{DMSO}$**

3.2 Etude des spectres ¹H RMN

L'analyse RMN est une méthode qui permet de déterminer la structure du ligand et des composés à base de $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$, diamagnétique du fait de la formation de la liaison Mo-Mo. Suite à la complexation le spectre ¹H RMN du ligand subit des modifications par le déplacement et/ou la disparition de certains signaux, par la déprotonation de la mono-thiosemicarbazone sous la forme de thiol. Ainsi, grâce à l'analyse, nous pouvons déterminer si l'utilisation des mono-

thiosemicarbazones plus gros contribue à résoudre le problème de la présence de 2 isomères de géométrie.

L'étude RMN en solution a montré que l'utilisation des ligands HL^{1-2,5} et H₂L³⁻⁴ ne résoud pas le problème des isomères, car chaque signal est doublé. A partir des données RMN, a été établi le rapport des isomères, par ex. dans le cas du [Mo₂O₂S₂(HL³)₂], il est de 71 : 29. Les résultats RMN ont montré que le groupe OH phénolique reste libre et ne se coordonne pas au fragment [Mo₂O₂S₂]²⁺.

4. COMPOSES DE COORDINATION AVEC DES BIS-THIOSEMICARBAZONES

La première stratégie d'utilisation de la mono-thiosemicarbazone plus volumineuse n'a pas contribué à obtenir un composé pure d'un point de vue isomérique. Une autre stratégie consiste en: la synthèse de composés de Mo avec des ligands bis-thiosemicarbazones symétriques.

4.1 Complexes de [Mo₂O₂S₂]²⁺ avec des bis-thiosemicarbazones flexibles ou rigides

La synthèse de composés à base de [Mo₂O₂S₂]²⁺ avec de la bis-thiosemicarbazone flexible ou rigide a été réalisée selon le protocole (voir sous-chapitre 2.3 et Fig. 2.2-2.5).

4.1.1 Etude en phase solide des bis-thiosemicarbazones flexibles ou rigides et des complexes de Mo(V)

Analyse MALDI-TOF des complexes à base de bis-thiosemicarbazones

Les résultats de l'étude ont montré que la stoechiométrie des composés à base de bis-thiosemicarbazones flexibles est d'un cluster [Mo₂O₂S₂]²⁺ et d'un ligand (monomère), et dans le cas des composés à base de bis-thiosemicarbazones rigides c'est deux clusters et deux ligands (dimère). Ces analyses MALDI-TOF sont parfaitement cohérentes avec les analyses élémentaires et les analyses EDX réalisées sur ces composés.

Diffraction des rayons X

L'analyse aux rayons X du composé [Mo₂O₂S₂(L⁶)] (voir Fig. 4.1 A) montre que la bis-thiosemicarbazone se comporte comme un ligand tétradenté et déprotoné. Chaque bras du ligand forme un cycle à 4 atomes avec un atome de Mo du cluster [Mo₂O₂S₂]²⁺. La coordination se fait par un thiolate et par l'atome d'azote azométhine, où la distance Mo-S est de 2.450 Å et le Mo-N de 2.127 Å. La déprotonation du ligand est confirmée par la distance C-S (1.742 Å), qui dans le cas du complexe est plus élevée que dans le cas du ligand libre (C=S est 1.701 Å). Les atomes de Mo(V) sont en géométrie pyramide à base carrée déformée. Dans le cas du composé [Mo₂O₂S₂(L¹¹)]₂ la bis-thiosemicarbazone H₂L¹¹ après déprotonation se comporte comme un ligand tétradenté et deux fois déprotoné. Un bras de bis-thiosemicarbazone se lie à un Mo dans un cluster par l'ensemble des atomes NS, qui occupe les positions de coordination équatoriale du Mo.

Et le deuxième bras se coordonne à Mo dans le deuxième cluster, occupant les mêmes positions équatoriales.

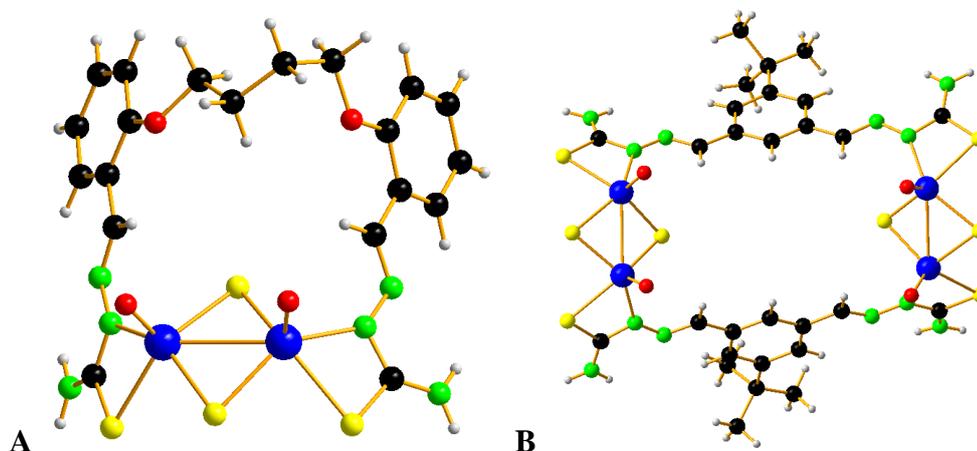


Fig. 4.1. Structures moléculaires des composés $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$ (A) et $[Mo_2O_2S_2(L^{11})]_2$ (B)

4.1.2 Etude des spectres RMN des bis-thiosemicarbazones flexibles ou rigides et des complexes de Mo(V) à base de ces ligands

Les expériences 1D et 2D RMN ont été réalisées en collaboration avec le Dr Mohamed Haouas à l'Institut Lavoisier de Versailles, UMR 8180 CNRS-UVSQ.

Pour déterminer la structure des bis-thiosemicarbazones flexibles ou rigides et des composés à base de ces ligands a été appliquée l'analyse RMN. En comparant les spectres, a été établi qu'il n'y a qu'une seule espèce de complexe dans la solution.

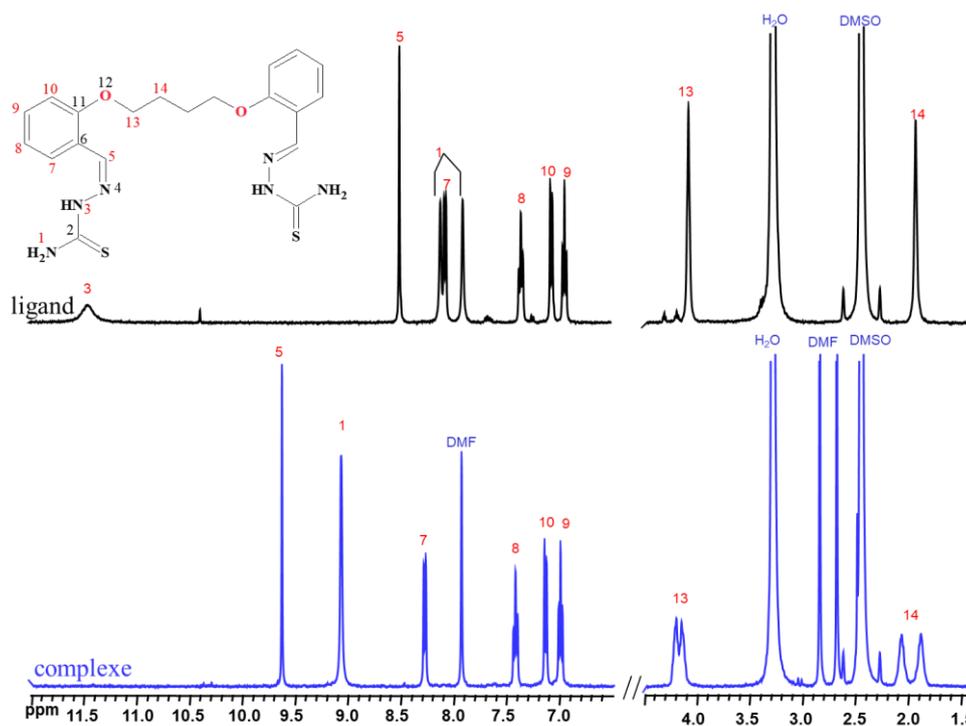


Fig. 4.2. 400 MHz 1H RMN ($DMSO-d_6$) spectre du ligand H_2L^6 et du $[Mo_2O_2S_2(L^6)]$

En analysant le spectre RMN du complexe, a été établie la déprotonation du ligand par la disparition du signal correspondant au proton de la position 3, respectivement le ligand coordonné est sous forme thiol.

Pour compléter cette étude ^1H classique une analyse par RMN de diffusion DOSY ^1H est réalisée sur les ligands libres et sur les complexes. Cette technique permet d'accéder aux coefficients de diffusion des espèces qui seront d'autant plus petits que l'espèce est grosse. L'expérience DOSY (voir Tableau 4.1) a confirmé l'existence d'une seule espèce en solution. On peut dire que l'utilisation de bis-thiosemicarbazones flexibles ou rigides contribue à résoudre le problème de l'existence de deux isomères.

Tableau 4.1. Valeur du coefficient de diffusion pour les 9 composés

Composé	$D_{\text{coeff.}, \mu\text{m}^2/\text{s}}$ DMSO- d_6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^6)]$	164 ± 3
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^7)]$	151 ± 4
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^8)]$	167 ± 6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^9)]$	136 ± 6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{10})]$	145 ± 6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{11})]_2$	121 ± 2
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{12})]_2$	133 ± 2
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{13})]_2$	134 ± 6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{14})]_2$	135 ± 4

RMN HMBC $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$ est une technique qui fournit plusieurs indices quant à l'attribution correcte des pics correspondants du proton. En même temp, en comparant les déplacements chimiques pour la bis-thiosemicarbazone libre et coordonnée, on peut déterminer la coordination du ligand. Les résultats des déplacements chimiques sont présentés dans le tableau 4.2. Des changements significatifs sont observés pour N4 et N1, mais N3 est le plus sévèrement affecté. Selon les données de la littérature, N4 devrait être plus affecté, dans ce cas N3 est affecté (29.3 ppm), probablement en raison d'un encombrement stérique.

Tableau 4.2. Valeurs de déplacement chimique des atomes N1, N3 et N4 dans le cas du H_2L^6 et du $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^6)]$

^{15}N (ppm)	N1	N3	N4
H_2L^6	-269.2	-205.2	-61.0
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^6)]$	-263.9	-175.9	-43.4
Différence	5.3	29.3	17.6

4.2 Complexes de $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ avec des phénol bis-thiosemicarbazones

Les composés de coordination à base de Mo^{V} contenant des groupes OH phénoliques libres ont présenté un intérêt biologique, en particulier comme antioxydant contre l'ABTS $^{\cdot+}$. Pour voir la corrélation structure – activité, ont été synthétisées 3 nouvelles phénol bis-thiosemicarbazones.

La synthèse de composés à base de $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ avec de la phénol bis-thiosemicarbazone a été réalisée selon le protocole (voir sous-chapitre 2.3 et Fig. 2.6.).

4.2.1 Etude en phase solide des phénol bis-thiosemicarbazones et complexes de Mo(V)

Les spectres IR des ligands libres $\text{H}_3\text{L}^{15-17}$ montrent une large bande à environ 3143 ou 3324 cm^{-1} attribué au groupement phénolique $\nu(\text{OH})$. Cette bande n'a pas disparu du spectre IR des complexes $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{15-17})]_n$ ($n=2$ ou 4). Cette présence du groupement OH libre est confirmé par l'étude ^1H RMN. Dans le cas des composés de coordination, dans la gamme 970-950 cm^{-1} apparaît la bande d'absorption qui, selon les données de la littérature, est attribuée comme $\text{Mo}^{(\text{V})}=\text{O}$ et dans la gamme 480-470 cm^{-1} pour $\text{Mo}-(\text{S})(\text{S})-\text{Mo}$.

Analyse MALDI-TOF des complexes à base de phénol bis-thiosemicarbazones

Les résultats de l'étude ont montré que la stoechiométrie des composés à base de phénol bis-thiosemicarbazones est de quatre cluster $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ et de quatre ligands $\text{H}_3\text{L}^{15-16}$ (tétramère) et dans le cas des composés à base de bis-thiosemicarbazone H_3L^{17} c'est deux clusters et deux ligands (dimère).

Tableau 4.3. Résultats MALDI-TOF des complexes à base de phénol bis-thiosemicarbazones

Produit	Exp. m/z	Affectations	Calc. m/z
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{15})]_2$	1277.7	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_2(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})_2+\text{H}]^+$	1277.9
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{15})]_4$	2559.7	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_4(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})_3(\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})+\text{Na}]^+$	2559.8
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_2$	1318.7	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_2(\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})(\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})+\text{H}]^+$	1319.0
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_4$	2651.6	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_4(\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})_3(\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})+\text{H}]^+$	2651.1
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{17})]_2$	1694.8	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_2(\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})_2+\text{H}]^+$	1694.5
	1715.8	$[(\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2)_2(\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{S}_2\text{O})_2+\text{Na}]^+$	1715.5

Les résultats de l'étude MALDI-TOF montrent que l'ajout d'un phénol sur la partie rigide du ligand peut provoquer la formation d'espèces nouvelles de plus grande taille.

Diffraction des rayons X

L'analyse aux rayons X du composé $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_4$ (voir Fig. 4.3) met en évidence la formation d'un composé tout à fait original puisqu'il s'agit d'un assemblage tétraédrique dans lequel les sommets du tétraèdre sont occupés par les centres de 4 clusters $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ et que ces clusters sont reliés entre eux par 4 ligands $(\text{HL}^{16})^{2-}$ pour former un édifice neutre. Les atomes de Mo sont dans une géométrie pyramide à base carrée déformée. On forme un cycle de 4 atomes avec Mo, par coordination avec le S thiol et N azomethine, avec une distance Mo-S de 2.454-2.465 Å et une distance Mo-N de 2.119-2.144 Å. La déprotonation du ligand est confirmée par la distance C-S (1.731-1.757 Å), qui est plus élevée dans le cas du complexe que dans le cas du ligand libre similaire (C=S est de 1.673 Å).

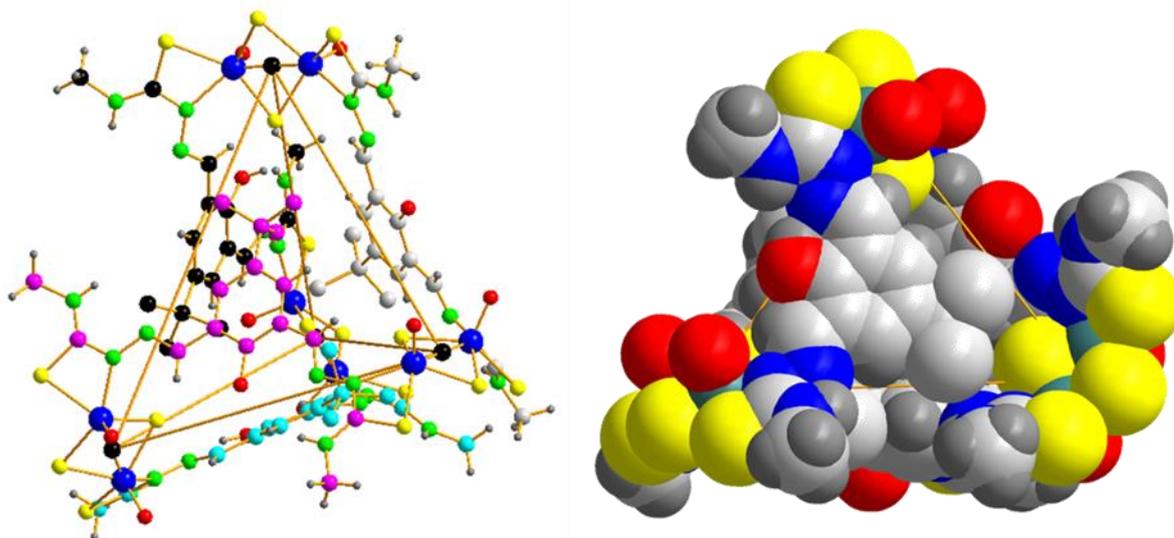


Fig. 4.3. Structure cristallographique du composé $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_4$ et en modèle de Van der Waals

Dans le cas du composé $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{17})]_2$ ont également été obtenus des cristaux. Suite à l'analyse aux rayons X, a été déterminé que le complexe a une stoechiométrie de 2 clusters et de 2 bis-thiosemicarbazones (voir Fig. 4.4.) et les résultats sont cohérents avec l'analyse MALDI-TOF. La bis-thiosemicarbazone se comporte comme le ligand précédent.

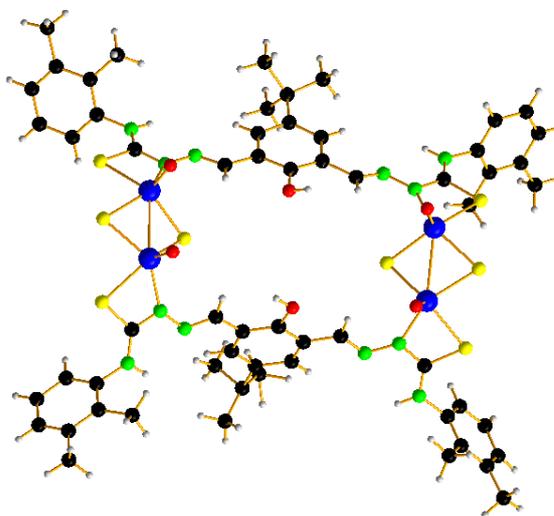


Fig. 4.4. Structure cristallographique du composé $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{17})]_2$

4.2.2 Etude des spectres RMN des phénol bis-thiosemicarbazones et complexes de Mo(V) à base de ces ligands

Pour déterminer la structure des bis-thiosemicarbazones phénoliques et des composés à base de ces ligands a été appliquée l'analyse RMN. En analysant le spectre ^1H RMN du complexe, a été établi qu'il existe deux espèces dans la solution, des pics qui correspondent au complexe tétramère et dimère. Les spectres RMN DOSY ^1H réalisés sur ce mélange « fraîchement préparé »

permettent de confirmer l'attribution de l'espèce tétramère avec une coefficient de diffusion $D = 110 \pm 6 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ qui donne un rayon hydrodynamique de 1 nm en accord avec la structure RX du tétramère et qui est logiquement inférieur aux valeurs mesurées pour les composés dimères étudiés précédemment (D compris entre 121 et $135 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$). Pour ce système, on voit que les proportions entre les deux espèces dimère et tétramère évoluent avec le temps.

Tableau 4.4. Valeur du coefficient de diffusion pour les composés

Composé	$D_{\text{coeff.}, \mu\text{m}^2/\text{s}}$ DMSO-d ₆
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{15})]_2$	122 ± 1
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{15})]_4$	98 ± 5
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_2$	128 ± 5
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{16})]_4$	104 ± 2
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{17})]_2$	117 ± 6
$[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{17})]_4$	93 ± 2

Vers une seule forme: dimère ou tétramère

Pour favoriser la synthèse d'une seule forme: dimère ou tétramère, ont été synthétisés deux nouveaux ligands **H₂L¹⁹** et **H₄L²⁰**, en bloquant le groupe OH (voir Fig. 2.7-2.8).

L'analyse ¹H RMN a montré qu'il n'y a qu'une seule espèce dans la solution. En comparant les spectres des complexes, on peut conclure que les pics correspondent au composé dimère.

4.3 Complexes de Cu^{II} avec des ligands phénol bis-thiosemicarbazones

Afin d'étudier la corrélation structure – activité des composés synthétisés, il a été proposé de modifier l'atome central (cluster $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$) par un atome 3d. La littérature montre que les phénol bis-thiosemicarbazones rapportées dans le sous-souschapitre 4.3, présentent un intérêt pour la synthèse de composés à base de métaux 3d, notamment le cuivre, et l'étude des activités biologiques de ces composés [20, 21]. Respectivement, ont été synthétisés des composés de coordination à base de ligands **H₃L^{15-16,18}** avec différents sels de cuivre Cu(II). Les complexes sont préparés selon le protocole décrit dans le sous-chapitre 2.4.

Etude des spectres dans l'infrarouge

En analysant le spectre des composés de coordination, on peut voir la disparition de bande d'absorption dans la gamme de $3670\text{-}3435 \text{ cm}^{-1}$ qui, selon les données de la littérature, correspondent à -OH et l'apparition des bandes d'absorption dans la gamme $525\text{-}430 \text{ cm}^{-1}$ caractéristiques du Cu-S, Cu-N et Cu-O.

Analyse MALDI-TOF des complexes à base de cuivre

Les résultats de l'étude ont montré que la stoechiométrie des composés à base de cuivre consiste en deux atomes de cuivre et d'un ligand (monomère). Pour comparer le spectre expérimental obtenu avec le spectre théorique, on utilise le programme IsoPro3.

Tableau 4.5. Résultats MALDI-TOF des complexes à base de Cu^{II}

Produit	Exp. m/z	Affectations	Calc. m/z
[Cu ₂ (L ¹⁵)Cl]	512.96	[Cu ₂ (C ₁₄ H ₁₇ N ₆ OS ₂)Cl + H] ⁺	512.92
[Cu ₂ (L ¹⁶)OCH ₃]	536.06	[Cu ₂ (C ₁₆ H ₂₁ N ₆ OS ₂)OCH ₃ + H] ⁺	536.00
[Cu ₂ (L ¹⁶)OC ₂ H ₅]	550.08	[Cu ₂ (C ₁₆ H ₂₁ N ₆ OS ₂)OC ₂ H ₅ + H] ⁺	550.00

Diffraction des rayons X

L'analyse aux rayons X du composé [Cu₂(L¹⁸)OC₂H₅] (voir Fig. 4.5.) montre que la bis-thiosemicarbazone phénolique H₃L¹⁸ se comporte comme un ligand pentadenté et trois fois déprotoné. Chaque ion Cu(II) est en géométrie plan carré, voire pyramide à base carrée. Chaque bras de la bis-thiosemicarbazone forme un cycle de 5 atomes avec Cu, par le thiolate S (Cu-S est de 2.230 Å) et l'atome d'azote imine (Cu-N de 1.936 Å). La déprotonation du ligand est confirmée par la distance C-S (1.754 et 1.757 Å) et C=N (1.277 et 1.303 Å), qui dans le cas du complexe est plus élevée que du ligand libre similaire (C=S est 1.673 Å et C-NH est 1.341 Å) [22]. L'oxygène phénolique est le pont entre deux atomes de cuivre, et le second pont est fourni par une molécule éthyloxy, où la distance Cu-O est de 1.935 Å.

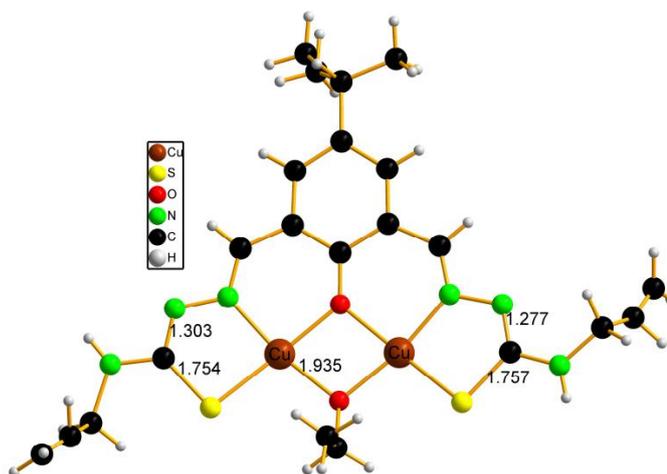


Fig. 4.5. Structure moléculaire du composé [Cu₂(L¹⁸)OC₂H₅]

5. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES COMPOSES SYNTHETISES

L'objectif de ce chapitre est donc d'explorer le potentiel de tous ces complexes en biologie et d'étudier en particulier leurs propriétés antimicrobiennes, antifongiques et antioxydantes.

5.1 Activité antimicrobienne

Les propriétés antimicrobiennes et antifongiques ont été mesurées en collaboration avec conf. univ. Greta Balan et l'équipe de Moldavie. Les expériences ont été réalisées en milieu nutritif liquide, par la méthode des dilutions successives.

Pour les ligands, les complexes de Mo^V et les composés de Cu^{II} a été étudiée l'activité antimicrobienne contre les microorganismes Gram(+): *S. aureus* ATCC 25923, *B. cereus* ATCC 11778 et contre les microorganismes Gram(-): *A. baumannii* BAA – 747 et *E. coli* ATCC 259.

Activité antimicrobienne contre microorganisme G(+): Staphylococcus aureus ATCC 25923

Les résultats de l'analyse (voir Tableau 5.1) ont montré que les composés de coordination à base de Mo^V et de mono-thiosemicarbazones ou de bis-thiosemicarbazones ont une activité de 10 000 µg/mL (CMI) contre les microorganismes Gram(+) ou Gram(-), ce qui montre qu'ils n'ont pas d'activité antimicrobienne contre ces espèces. Parallèlement, les composés de coordination à base de Cu^{II} présentent des activités antimicrobiennes très intéressantes.

En comparant les données, a été établi que l'activité antimicrobienne est influencée par la nature de l'atome central, la nature du ligand (le composé carbonyle ou la nature du groupe terminal N1) et la nature du contre anion lié ou non. L'analyse des résultats contre *S. aureus*, a déterminé que l'activité diminue selon la série: Cu²⁺ > [Mo₂O₂S₂]²⁺; H₃L¹⁶ > H₃L¹⁵ > H₃L¹⁸; ⁻OC₂H₅ > Br⁻ > NO₃⁻ ≥ ClO₄⁻ > Cl⁻.

Activité antimicrobienne contre microorganisme G(+): Bacillus cereus ATCC 11778

L'analyse des résultats contre *B. cereus* (Tableau 5.1), a montré que l'activité diminue selon la série: H₃L¹⁵ > H₃L¹⁶ > H₃L¹⁸; Br⁻ > Cl⁻ > NO₃⁻ > ClO₄⁻ ≈ ⁻OC₂H₅. L'activité de certains composés est 1,2 – 9,75 fois supérieure à celle de la Furacilin.

Tableau 5.1. Résultats de l'activité antimicrobienne des composés à base de Cu^{II}

Produit	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Acinetobacter baumannii</i> BAA-747	
	CMI µg/mL	CMB µg/mL	CMI µg/mL	CMB µg/mL	CMI µg/mL	CMB µg/mL	CMI µg/mL	CMB µg/mL
H₃L¹⁵	-	-	-	-	-	-	-	-
[Cu ₂ L ¹⁵ Cl]	7,81	15,6	0,48	0,97	-	-	-	-
[Cu ₂ (HL ¹⁵)OC ₂ H ₅]ClO ₄	0,97	0,97	1,95	3,90	500	-	125	500
[Cu ₂ L ¹⁵ OC ₂ H ₅]	0,97	7,81	7,81	7,81	-	-	-	-
H₃L¹⁶	-	-	-	-	-	-	-	-
[Cu ₂ L ¹⁶ Cl]	1,95	3,90	0,97	1,95	-	-	-	-
[Cu ₂ L ¹⁶ Br]	0,24	0,24	0,48	0,97	-	-	100	-
[Cu ₂ (HL ¹⁶)OC ₂ H ₅]NO ₃	0,48	0,48	3,90	7,81	-	-	-	-
[Cu ₂ L ¹⁶ OC ₂ H ₅]	0,12	0,12	15,62	125,0	-	-	500	-
H₃L¹⁸	-	-	500	-	-	-	500	-
[Cu ₂ L ¹⁸ Cl]	3,90	15,62	15,62	31,25	-	-	-	-
[Cu ₂ L ¹⁸ Br]	3,90	31,25	31,25	6,5	-	-	-	-
[Cu ₂ (HL ¹⁸)OC ₂ H ₅]NO ₃	0,97	7,81	0,48	0,97	-	-	-	-
[Cu ₂ (HL ¹⁸)OC ₂ H ₅]ClO ₄	7,81	15,62	7,81	15,62	-	-	500	500
Furaciline	2,34	9,37	4,67	4,67	2,34	9,37	4,67	4,67

Activité antimicrobienne contre microorganisme G(-)

La plupart des ligands phénol-bisthiosemicarbazones et les composés ne présentent pas d'activité antimicrobienne. Certains complexes de Cu^{II} ont une activité dans la plage de concentration de 125 à 500 µg/mL, mais elle n'est pas plus prononcée que l'activité de la furaciline.

5.2 Activité antifongique

L'activité antifongique des composés a également été étudiée contre les souches fongiques: *C. albicans* ATCC 10231 et la souche *C. neoformans* CECT 1042.

Activité antifongique contre les champignons de l'espèce Cryptococcus neoformans CECT 1043

En étudiant les résultats des propriétés antifongiques, a été établi que les composés à base de Mo ont une activité sélective contre les champignons de l'espèce *Cryptococcus neoformans* CECT 1043. L'activité des complexes est de 2 à 8 fois plus élevée que la Nystatin, utilisée en médecine. A été établi que l'activité antifongique des composés dépend de la nature de la thiosemicarbazone, notamment du substituant.

Activité antifongique contre les champignons de l'espèce Candida albicans

Les ligands libres ne montrent pas d'activité biologique, les composés de coordination de Cu^{II} à base du ligand **H₃L^{15,18}** ont une activité très modeste et seul les composés avec **H₃L¹⁶** ont une activité intéressante contre les champignons *Candida albicans* ATCC 1023. Ils sont de 4 à 5300 fois plus actifs que le miconazole utilisé en médecine. L'activité est influencée par la nature

de l'atome central, la nature du ligand (la nature du groupe terminal N1) et la nature du résidu acide. En comparant les résultats contre *C. albicans*, a été déterminé que l'activité diminue selon la série: $\text{Cu}^{2+} > [\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}; \text{H}_3\text{L}^{16} > \text{H}_3\text{L}^{15} > \text{H}_3\text{L}^{18}; \text{Br}^- > ^-\text{OC}_2\text{H}_5 > \text{NO}_3^- \approx \text{ClO}_4^- > \text{Cl}^-$.

5.3 Activité antioxydante

Les résultats de la recherche (voir Tableau 5.2) ont montré que certains ligands synthétisés possèdent des activités antioxydantes intéressantes. La capacité de neutralisation des radicaux libres est influencée par la nature du groupe N1 et la nature du composé carbonyle utilisé dans la réaction de condensation. En comparant les données, l'activité des thiosemicarbazones diminue selon la série:

1. par la nature des substituantes en position N
 - mono-thiosemicarbazones: $-\text{NH}_2 > -\text{CH}_3$;
 - bis-thiosemicarbazones flexibles: $-\text{NH}_2 > -2,3(\text{Me})_2\text{Ph} > -\text{allyl}$;
 - bis-thiosemicarbazones rigides: $-\text{NH}_2 > -\text{CH}_3 > -2,3(\text{Me})_2\text{Ph}$;
 - phenol bis-thiosemicarbazones: $-\text{CH}_3 > -\text{NH}_2 > -2,3(\text{Me})_2\text{Ph} > -\text{allyl}$;
2. par la nature du composé carbonyle
 - -N1 est $-\text{NH}_2$: $5\text{-tert-butylisophtalaldehyde} > 5\text{-(tert-butyl)-2-hydroxyisophtalaldehyde} > 2\text{-[4-(2-formylphénoxy)butoxy]benzaldehyde} > 3,5\text{-dimethylbenzaldehyde}$.
 - -N1 est $-\text{NH-CH}_3$: $5\text{-(tert-butyl)-2-hydroxyisophtalaldehyde} > 2\text{-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde} > 5\text{-tert-butylisophtalaldehyde} > 2\text{-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde}$.
 - -N1 est $-\text{NH-2,3(Me)}_2\text{Ph}$: $5\text{-(tert-butyl)-2-hydroxyisophtalaldehyde} > 5\text{-tert-butylisophtalaldehyde} > 1,3\text{-bis(2-formylphénoxy)-2-propanol} > 2\text{-[4-(2-formyl-phénoxy)-butoxy]benzaldehyde} > 2\text{-[4-(5-allyloxy-2-formylphénoxy)butoxy]benzaldehyde}$.

En analysant les chaînes, on observe la même séquence pour tous les types de ligands. Respectivement, les plus actifs sont les phénol bis-thiosemicarbazones (nature du composé carbonyle) et les ligands avec $-\text{NH}_2$ terminal (nature des substituantes en position N1).

A été établi que les complexes à base de Cu dans la gamme de concentrations $10^{-5} - 10^{-7}$ mol/L ne présentent pas d'activités antioxydantes. Les résultats de la recherche ont montré que les composés $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{H}_n\text{L}^{1-5})_2]$ possèdent une activité antioxydante avec IC_{50} ($\text{SD} \pm 3$) comprise entre 2,05 et 3,48 μM , soit 7,55 à 12,82 fois supérieure à celle du Trolox.

De façon surprenante, les complexes obtenus avec des ligands bis-thiosemicarbazones flexibles, tout comme les ligands seuls exhibent une activité antioxydante peu élevée. Les ligands rigides seuls retrouvent une bonne activité et des IC_{50} ($\text{SD} \pm 3$) intéressants dans la gamme 8,60-

28,80 μM , mais les complexes de Mo correspondant sont très peu actifs à l'inverse de la première série de complexes. Enfin, les ligands phénol bis-thiosemicarbazones sont également de bons agents antioxydants et les complexes de Mo formés se montrent meilleurs encore que les ligands seuls, ce qui laisse à penser que les phénols non coordonnés jouent en rôle dans cette propriété.

Tableau 5.2. L'activité antioxydante des ligands et des complexes

Produit	IC ₅₀ (μM)	Produit	IC ₅₀ (μM)
HL¹	27,88	Mo₁₀	6,55
HL²	21,62	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ¹) ₂]	2,74
H₂L³	7,74	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ²) ₂]	2,05
H₂L⁴	9,81	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ³) ₂]	2,14
HL⁵	21,17	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ⁴) ₂]	3,00
H₂L⁶	13,00	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ⁵) ₂]	3,48
H₂L⁷	66,60	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ⁶)]	≥100
H₂L⁸	≥100	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ⁷)]	≥100
H₂L⁹	≥100	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ⁸)]	37,5
H₃L¹⁰	57,20	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ⁹)]	58,8
H₂L¹¹	8,60	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (HL ¹⁰)]	≥100
H₂L¹²	9,10	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ¹¹) ₂]	≥100
H₂L¹³	28,80	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ¹²) ₂]	51m9
H₂L¹⁴	11,20	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ¹³) ₂]	≥100
H₃L¹⁵	20,31	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (L ¹⁴) ₂]	78,7
H₃L¹⁶	4,83	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (HL ¹⁵) ₄]	1,42
H₃L¹⁷	24,27	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (HL ¹⁶) ₄]	3,06
Trolox	26,30	[Mo ₂ O ₂ S ₂ (HL ¹⁷) ₂]	18,47

L'activité des phénol bis-thiosemicarbazones diminue en fonction du groupe terminal de N1: -CH₃ > -NH₂ > -2,3(Me)₂Ph. Dans le même temps, les composés de coordination sont les plus actifs et l'activité des complexes diminue par la série: -NH₂ > -CH₃ > -2,3(Me)₂Ph.

L'analyse de la série de composés a montré que les composés à base de phénol bis-thiosemicarbazones et ces ligands libres présentent un intérêt d'étude, avec des activités plus prometteuses comme antioxydant.

Respectivement, l'activité des composés dépend de la nature du ligand et diminue selon les séries: phénol bis-thiosemicarbazones > mono-thiosemicarbazones > bis-thiosemicarbazones rigides \approx bis-thiosemicarbazones flexibles.

CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

1. Au cours de ce travail de doctorat, 20 ligands thiosemicarbazones dont 15 nouveaux ont été synthétisés. Ces ligands ont été classés en plusieurs familles et pour chaque famille les complexes ont été synthétisés, isolés et caractérisés avec le cluster $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$.
2. Les études conduites sur ces complexes et notamment les études MALDI-TOF ont permis de mettre en évidence les stoechiométries des complexes formés. Pour les ligands mono-thiosemicarbazones les complexes obtenus sont du type $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{H}_n\text{L})_2]$ ($n = 0 - 1$), ce qui correspond à deux ligands bidentés monodéprotonés et à un cluster de $\text{Mo}^{(\text{V})}$. Pour cette famille de complexes, l'étude RMN a montré la présence de deux isomères en solution. Par conséquent, l'utilisation de mono-thiosemicarbazones plus gros n'a pas résolu le problème des isomères, rapporté en 2019.
3. L'utilisation de bis-thiosemicarbazones flexibles ou rigides a contribué à l'isolement d'un seul isomère du complexe à base du cluster $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$. A partir des bis-thiosemicarbazones flexibles ou rigides $\text{H}_n\text{L}^{6-14}$ ($n = 2, 3$) 9 nouveaux composés de coordination, de formule $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{6-9})]$ ou $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{HL}^{10})]$ et $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{L}^{11-14})]_2$ ont été synthétisés.
4. En utilisant des phénols bis-thiosemicarbazones comme ligands a été obtenue une nouvelle famille de composés à base de fragment $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$. Pour trois de ces complexes, nous avons mis en évidence la formation d'une espèce moléculaire tétraédrique de stoechiométrie 4 : 4 en équilibre dynamique avec une espèce de stoechiométrie 2 : 2. Deux autres ligands ont ensuite été synthétisés pour voir comment on peut faire basculer l'équilibre dans un sens ou dans l'autre, l'espèce tétraédrique étant la plus intéressante en chimie supramoléculaire. Cette famille de ligand étant bien adaptés pour la synthèse de complexes dinucléaires de $\text{Cu}(\text{II})$, 15 complexes ont été préparés à partir de 3 ligands $\text{H}_3\text{L}^{15,16,18}$ et 5 sels de $\text{Cu}(\text{II})$.
5. L'étude *in vitro* des complexes à base de Mo^{V} et des thiosemicarbazones contre une large gamme de microorganismes et de souches fongiques a montré que les composés et les ligands libres n'ont aucune activité contre les microorganismes Gram(+) et Gram(-). Dans le même temps, les combinaisons de coordination à base des mono-thiosemicarbazones ont une activité antifongique sélective contre les souches de *Cryptococcus neoformans* CECT 1043, étant 2 à 8 fois plus actives que la Nistatine, utilisée en médecine. L'activité antifongique des composés dépend de la nature de la thiosemicarbazone, notamment du substituant $\text{N1-NH}_2 > \text{-NH-CH}_3$.

6. Les composés de coordination à base de Cu^{II} présentent des activités antimicrobiennes et antifongiques très intéressantes. L'analyse des résultats contre *S. aureus*, a déterminé que l'activité diminue selon la série: $\text{Cu}^{2+} > [\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}; \text{H}_3\text{L}^{16} > \text{H}_3\text{L}^{15} > \text{H}_3\text{L}^{18}; ^-\text{OC}_2\text{H}_5 > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- \approx \text{ClO}_4^- > \text{Cl}^-$.
L'analyse des résultats contre *B. cereus*, a montré que l'activité diminue selon la série: $\text{Cu}^{2+} > [\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}; \text{H}_3\text{L}^{15} > \text{H}_3\text{L}^{16} \approx \text{H}_3\text{L}^{18}; \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{NO}_3^- > \text{ClO}_4^- \approx ^-\text{OC}_2\text{H}_5$.
7. Les composés de coordination de Cu^{II} à base du ligand H_3L^{16} ont une activité plus efficace contre les champignons *Candida albicans* ATCC 1023. Ils sont de 4 à 5300 fois plus actifs que le miconazole utilisé en médecine.
8. Les composés ont été analysés comme inhibiteurs de radicaux libres par la méthode ABTS, les résultats étant comparés avec l'activité du Trolox et de la Rutine, appliqués en médecine. A été établi que les meilleurs antioxydants sont les phénol bis-thiosemicarbazones (nature du composé carbonylé) et le ligands avec $-\text{NH}_2$ terminal (nature des substituantes). Les composés de Cu^{II} ne possèdent pas de propriétés antioxydantes. L'activité antioxydante des composés de Mo^{V} dépend de la nature du ligand et diminue selon la série: phénol bis-thiosemicarbazones > mono-thiosemicarbazones > bis-thiosemicarbazones rigides \approx bis-thiosemicarbazones flexibles.
9. La présence du groupe OH phénolique libre améliore les propriétés antioxydantes des composés. L'activité des bis-thiosemicarbazones diminue en fonction du groupe terminal de N1: $-\text{CH}_3 > -\text{NH}_2 > -2,3(\text{Me})_2\text{Ph}$. Dans le même temps, les composés de coordination sont les plus actifs et l'activité des complexes diminue par la série: $-\text{NH}_2 > -\text{CH}_3 > -2,3(\text{Me})_2\text{Ph}$.

Perspectives

1. **Chimie supramoléculaire** : La formation d'une espèce tétraédrique de stoechiométrie 4 : 4 est fascinante en chimie supramoléculaire à la fois du point de vue fondamental pour comprendre et contrôler la formation de tels systèmes mais aussi du point de vue applicatif pour faire de la catalyse régiosélective dans la cavité du tétraèdre.
2. **Calculs DFT pour comprendre le comportement redox et la stabilité des complexes de Mo(V)**. Une collaboration avec l'équipe de Carles Bo en Espagne est en cours.
3. **Mise en forme dans des matrices polymères** : pour pouvoir appliquer les systèmes les plus intéressants, il est important de pouvoir les stabiliser.
4. **Études des propriétés catalytiques et électrocatalytiques** : Commencé à explorer cette propriété pour les complexes de Mo obtenus avec les ligands flexibles et rigides.
5. **Extension de l'arsenal d'inhibiteurs fongiques** des espèces de *Candida albicans* ATCC 1023 avec des complexes avec une forte activité antifongique ($\text{Cu}_2\text{L}^{16}\text{OC}_2\text{H}_5$ et $\text{Cu}_2\text{L}^{16}\text{Br}$).

BIBLIOGRAPHIE

1. HOSSAIN, M. K., PLUTENKO, M. O. et al. Dioxomolybdenum(VI) complexes of hydrazone phenolate ligands - syntheses and activities in catalytic oxidation reactions. En: *Journal of the Indian Chemical Society*. 1 février 2021, Vol. 98, n° 2, pp. 100006. DOI [10.1016/j.jics.2021.100006](https://doi.org/10.1016/j.jics.2021.100006).
2. ÇELEN, Ş., EĞLENCE-BAKIR, S. et al. Synthesis and characterization of new thiosemicarbazonato molybdenum(VI) complexes and their in vitro antimicrobial activities. En: *Journal of Coordination Chemistry*. 19 mai 2019, Vol. 72, n° 10, pp. 1747-1758. DOI [10.1080/00958972.2019.1612056](https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1612056).
3. KEITA, B., FLOQUET, S. et al. A New Class of Efficient Electrocatalysts for the Reduction of Protons into Hydrogen Based on the $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ Building Block. En: *The Journal of Physical Chemistry C*. 1 janvier 2008, Vol. 112, n° 4, pp. 1109-1114. DOI [10.1021/jp0774138](https://doi.org/10.1021/jp0774138).
4. GRETARSDÓTTIR, J. M., BOBERSKY, S. et al. Cytotoxicity studies of water soluble coordination compounds with a $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ core. En: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1 juillet 2016, Vol. 160, pp. 166-171. DOI [10.1016/j.jinorgbio.2016.01.020](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.01.020).
5. FLOQUET, S., BOILLOT, M.-L., RIVIÈRE, E., VARRET, F. et al. Spin transition with a large thermal hysteresis near room temperature in a water solvate of an iron(III) thiosemicarbazone complex. En: *New Journal of Chemistry*. 20 janvier 2003, Vol. 27, n° 2, pp. 341-348. DOI [10.1039/B207516D](https://doi.org/10.1039/B207516D).
6. ABLOV, A., ZELENTSOV, V., SHIPILOV, N., GEHRBEHLEHU et al. Magnétochimie des nouveaux complexes des thiosemicarbazones de Fe (III). En: *Magnétochimie des nouveaux complexes des thiosemicarbazones de Fe (III)*. 1975.
7. CASAS, J. S., GARCÍA-TASENDE, M. S. et SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. En: *Coordination Chemistry Reviews*. 1 novembre 2000, Vol. 209, n° 1, pp. 197-261. DOI [10.1016/S0010-8545\(00\)00363-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00363-5).
8. PISK, J., PRUGOVEČKI, B., MATKOVIĆ-ČALOGOVIĆ, D., POLI, R. et al. Charged dioxomolybdenum(VI) complexes with pyridoxal thiosemicarbazone ligands as molybdenum(V) precursors in oxygen atom transfer process and epoxidation (pre)catalysts. En: *Polyhedron*. 9 février 2012, Vol. 33, n° 1, pp. 441-449. DOI [10.1016/j.poly.2011.12.003](https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.12.003).
9. BALAN, G., BURDUNIUC, O., USATAIA, I. et al. Novel 2-formylpyridine 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone and Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(III) complexes: Synthesis, characterization, crystal structure, antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activity. En: *Applied Organometallic Chemistry*. 2020, Vol. 34, n° 3, pp. e5423. DOI [10.1002/aoc.5423](https://doi.org/10.1002/aoc.5423).
10. PAHONTU, E., JULEA, F., ROSU, T. et al. A. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. En: *Journal Of Cellular And Molecular Medicine*. avril 2015, Vol. 19, n° 4, pp. 865-878. DOI [10.1111/jcmm.12508](https://doi.org/10.1111/jcmm.12508). [25708540](https://doi.org/10.1111/jcmm.12508).
11. PAHONTU, E., FALA, V., GULEA, A. et al. Synthesis and Characterization of Some New Cu(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes with Salicylidene Thiosemicarbazones: Antibacterial, Antifungal and in Vitro Antileukemia Activity. En: *Molecules*. août 2013, Vol. 18, n° 8, pp. 8812-8836. DOI [10.3390/molecules18088812](https://doi.org/10.3390/molecules18088812).
12. GRAUR, V., SAVCIN, S., TSAPKOV, V. et GULEA, A. Synthesis and antitumor activity of copper, nickel and cobalt coordination compounds with 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone N(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. En: *Studia Universitatis Moldaviae - Științe Reale și ale*

- Naturii*. 7 décembre 2015, Vol. 0, n° 1 (81). Disponible à l'adresse: <http://ojs.studiamsu.eu/index.php/real-nature/article/view/238>
13. GULEA, A., ȚAPCOV, V., **CEBOTARI, D.** et GARBUZ, O. Sinteza, structura și proprietățile compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazone ale 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei. En: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 21 juillet 2020, Vol. 131, n° 1, pp. 3-15. DOI [10.5281/ZENODO.3954087](https://doi.org/10.5281/ZENODO.3954087).
 14. FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., MARROT, J., ESPALLARGAS, G. M., GUÉRINEAU, V., TOUBOUL, D., RUSNAC, R., GULEA, A. et FLOQUET, S. Synthesis, Structures, and Solution Studies of a New Class of [Mo₂O₂S₂]-Based Thiosemicarbazone Coordination Complexes. En: *ACS Omega*. 3 mai 2022, Vol. 7, n°19, 16547-16560. DOI [10.1021/acsomega.2c00705](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00705).
 15. **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., FLOQUET, S. et GULEA, A. Synthesis and characterisations of six new bis-thiosemicarbazone ligands. En: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 11 janvier 2021, Vol. 136, n° 6, pp. 101-112. DOI [10.5281/ZENODO.4431691](https://doi.org/10.5281/ZENODO.4431691).
 16. ZENGTAO, W., ZHIGUO, L. et al. Design, synthesis and docking study of 5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. En: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014, Vol. 24, n° 15, pp. 3337-3340. DOI [10.1016/j.bmcl.2014.05.099](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.099).
 17. KHALIL, N. S. A. M. Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21–28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxazathia crown compounds with potential antimicrobial activity. En: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1 novembre 2010, Vol. 45, n° 11, pp. 5265-5277. DOI [10.1016/j.ejmech.2010.08.046](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.046).
 18. ANGHEL, C. C., BĂDESCU, C. et al. Two are better than one - Synthesis of novel blue and green emissive hydroxy-oxadiazoles. En: *Dyes and Pigments*. 1 janvier 2022, Vol. 197, pp. 109927. DOI [10.1016/j.dyepig.2021.109927](https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109927).
 19. CADOT, E., SOKOLOV, M. N. et al. A building block strategy to access sulfur-functionalized polyoxometalate based systems using {Mo₂S₂O₂} and {Mo₃S₄} as constitutional units, linkers or templates. En: *Chemical Society Reviews*. 22 octobre 2012, Vol. 41, n° 22, pp. 7335-7353. DOI [10.1039/C2CS35145E](https://doi.org/10.1039/C2CS35145E).
 20. ANJUM, R., PALANIMUTHU, D. et al. Synthesis, Characterization, and in Vitro Anticancer Activity of Copper and Zinc Bis(Thiosemicarbazone) Complexes. En: *Inorganic Chemistry*. 21 octobre 2019, Vol. 58, n° 20, pp. 13709-13723. DOI [10.1021/acs.inorgchem.9b01281](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b01281).
 21. YU, P., DENG, J., CAI, J. et al. Anticancer and biological properties of a Zn-2,6-diacetylpyridine bis(thiosemicarbazone) complex†. En: *Metallomics*. 1 août 2019, Vol. 11, n° 8, pp. 1372-1386. DOI [10.1039/c9mt00124g](https://doi.org/10.1039/c9mt00124g).
 22. PURKAIT, R., MAITY, S. et SINHA, C. A hydrazine-based thiocarbamide probe for colorimetric and turn-on fluorometric detection of PO₄³⁻ and AsO₃³⁻ in semi-aqueous medium. En: *New Journal of Chemistry*. 2018, Vol. 42, n° 8, pp. 6236-6246. DOI [10.1039/C7NJ04533F](https://doi.org/10.1039/C7NJ04533F).

LISTE DES PUBLICATIONS SUR LE SUJET DE LA THESE

Articles dans des journaux scientifiques internationaux

1. FUIOR, A., HIJAZI, A., GARBUZ, O., BULIMAGA, V., ZOSIM, L., **CEBOTARI, D.**, HAOUS, M., TODERAS, I., GULEA, A., FLOQUET, S. Screening of biological properties of Mo^V₂O₂S₂ - and Mo^V₂O₄ - based coordination complexes: Investigation of antibacterial, antifungal, antioxidative and antitumoral activities versus growing of *Spirulina platensis* biomass. En: *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2022, 226, 111627. DOI [10.1016/j.jinorgbio.2021.111627](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111627).

- FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., MARROT, J., MINGUEZ ESPALLARGAS, G., GUÉRINEAU, V., TOUBOUL, D., RUSNAC, R., GULEA, A. et FLOQUET, S. Synthesis, Structures, and Solution Studies of a New Class of $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]$ -Based Thiosemicarbazone Coordination Complexes. En: *ACS Omega*. 2022, Vol. 7, n°19, 16547-16560. DOI [10.1021/acsomega.2c00705](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00705).
- FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, GARBUZ, O., GULEA, A. et FLOQUET, S. Biological properties of a new class of $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]$ -based thiosemicarbazone coordination complexes. In: *Inorganica Chimica Acta*. „Articles in Press”

Articles dans des journaux scientifiques nationaux

- CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., FLOQUET, S., GULEA, A. Synthesis and characterisations of six new bis-thiosemicarbazone ligands. En: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2021, Nr.6(136), pp. 101-112. DOI [10.5281/zenodo.4431691](https://doi.org/10.5281/zenodo.4431691).
- FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., GUERINEAU, V., TOUBOUL, D., MARROT, J., GULEA, A., et FLOQUET, S. Unprecedented coordination complexes combining the $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ cluster with thiosemicarbazone ligands. En: *Materiale Avansate in Biofarmaceutica si Tehnica: Conferința științifică națională cu participare Internațională*. 2021, pp. 326-342. Chișinău, Moldova.
- CEBOTARI, D.** Sinteza, structura și proprietățile biologice ale unor bis-tiosemicarbazone și compușilor coordinativi în baza acestor liganzi. En: *Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii)*. 2022, Nr 1(151), pp. 79-90. DOI [10.5281/zenodo.6695866](https://doi.org/10.5281/zenodo.6695866).

Résumés dans des collections scientifiques, accompagnés de posters, présentés et publiés lors de congrès nationaux et internationaux :

- CEBOTARI, D.**, FUIOR, A., CALANCEA, S., HAOUAS, M., MARROT, J., GARBUZ, O., GULEA, A., FLOQUET, S. Complexes de coordination $\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2$ -thiosemicarbazones : de la synthèse aux propriétés. *GECOM – ConCoord*, 2022, Sévrier, France.
- FUIOR, A., **CEBOTARI, D.**, HAOUAS, M., GUERINEAU, V., TOUBOUL, D., MARROT, J., GULEA, A., FLOQUET, S. Unprecedented coordination complexes combining the $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ cluster with thiosemicarbazone ligands. En: *Conferința științifică națională cu participare Internațională*. 2021, pp. 326-342. Chișinău, Moldavie.
- CEBOTARI, D.** Sinteza și caracterizarea fizico-chimică ale unor bis-tiosemicarbazone noi. En: *Conferința științifică națională a doctoranzilor, Metodologii contemporane de cercetare și evaluare*”. 2021, pp. 31-36. Chișinău, Moldavie. ISBN 978-9975-159-17-3
- CEBOTARI, D.** Synthesis and characterization of complexes based on fragments $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ for application in biology. En: *Integrare prin cercetare și inovare*. 2020, pp. 255-258. Chișinău, Moldavie. ISBN 978-9975-152-50-1
- FUIOR, A., FLOQUET, S., **CEBOTARI, D.**, TODERAS, I., **CEBOTARI, V.**, GULEA, A. $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ and $[\text{Mo}_2\text{O}_4]^{2+}$ -based coordination chemistry: from synthesis to biological applications. En: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry"*. 2019, Chișinău, Moldavie. ISBN 978-9975-62-428-2

Brevets et demandes de brevets

- FUIOR, A., FLOQUET, S., **CEBOTARI, V.**, **CEBOTARI, D.**, GULEA, A., TODERAS, I. Complement alimentaire à base de molybdène. Brevet déposé en France le 23/07/2020. Dépôt FR2007784 étendu PCT en 2021.
- GULEA, A., **CEBOTARI, D.**, FLOQUET, S., ȚAPCOV, V., BALAN, G., LOZAN-TÎRȘU, C. $(\mu_2\text{-bromo})\text{-}\{\mu_2\text{-}2,2'\text{-}[(5\text{-}terf\text{-butil-}2\text{-oxido-}1,3\text{-fenilen)-dimetaniliden]bis(n\text{-metilhidrazin-}1\text{-carbotoamido})\}\text{-di-cupru(II)}$ în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans*. Demande de brevet 09.2022.

ADNOTARE

CEBOTARI Diana: «Sinteza și caracterizarea complexilor ce conțin fragmentul $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ pentru aplicații biologice», teză de doctor în științe chimice, Chișinău, Republica Moldova, 2022

Structura tezei: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, 99 referințe bibliografice, 10 anexe, 141 pagini de text de bază, 92 figuri, 40 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 10 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: molibden, compuși coordinativi, mono- sau bis-tiosemicarbazone, proprietăți biologice

Scopul și obiectivele tezei: găsirea condițiilor de sinteză, determinarea compoziției, structurii, proprietăților biologice și fizico-chimice ale compușilor în baza fragmentului $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ și tiosemicarbazone substituie; analiza corelației structură-activitate; sinteza și caracterizarea mono-tiosemicarbazonei cu grupări chimice mai aglomerate și bis-tiosemicarbazonei simetrice; sinteza compușilor în baza $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ cu tiosemicarbazone; utilizarea diferitor strategii în scopul izolării complexilor izomerici puri; caracterizarea tiosemicarbazonei și compușilor sintetizați prin aplicarea metodelor fizice moderne de cercetare: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS, analiza ^1H , DOSY, $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$ HMBC RMN, analiza elementală și difracția cu raze X; studiul proprietăților biologice: antimicrobiene, antifungice și antioxidante ale compușilor sintetizați; investigarea influenței naturii atomului central asupra activității biologice prin înlocuirea clusterului de molibden cu atomul de cupru.

Noutatea și originalitatea științifică: sinteza dirijată a 20 complexi noi în baza fragmentului $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ și mono-tiosemicarbazone sau bis-tiosemicarbazone și 15 compuși noi ai Cu^{II} în baza fenol bis-tiosemicarbazonei; izolarea complexilor de Mo^{V} izomerici puri. Aplicarea metodelor fizice moderne de caracterizare a tiosemicarbazonei și compușilor coordinativi. Obținerea în premieră a compușilor de Mo^{V} în baza bis-tiosemicarbazonei și studierea proprietăților biologice a acestora. Investigarea corelației structură-activitate, ținând cont de natura ligandului și natura atomului central.

Problema științifică soluționată: au fost găsite condițiile optime de sinteză a bis-tiosemicarbazonei și au fost sintetizate 3 familii diferite de compuși coordinativi în baza fragmentului $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$. Utilizarea bis-tiosemicarbazonei flexibile sau rigide au contribuit la izolarea compușilor izomerici puri.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă: teza contribuie la extinderea informației științifice referitor la studiul și caracterizarea proprietăților fizice și biologice a compușilor în baza $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ cu diferite tiosemicarbazone sau bis-tiosemicarbazone. Au fost testate activitățile antimicrobiene, antifungice și antioxidante ale liganzilor liberi și compușilor, studiind corelația structură-activitate, care este influențată de natura ligandului și cea a atomului central.

Aplicabilitatea lucrării: extinderea arsenalului de compuși biologic activi față de fungi din specia *C. albicans*. Studiul avansat al complexilor în baza Mo^{V} și bis-tiosemicarbazonei în electrocataliză și proiectarea enzimelor artificiale. Rezultatele cercetării pot fi incluse în cadrul cursurilor normative la ciclul licență sau master de la Universitatea de Stat din Moldova.

ANNOTATION

CEBOTARI Diana: «Synthesis and characterization of complexes based on the fragment $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ for applications in biology», PhD thesis in chemical sciences, Chisinau, Republic of Moldova, 2022

Thesis structure: introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, 99 bibliographic references, 10 annexes, 141 pages of basic text, 92 figures, 40 tables. The obtained results are published in 10 scientific papers.

Key words: molybdenum, coordination compounds, mono- or bis-thiosemicarbazone, biological properties

The aim and objectives of the thesis: to find the synthesis conditions, to determine the composition, the structure, the biological and physico-chemical properties of the compounds combining the fragment $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ and various ligands of thiosemicarbazone-type; analysis of the structure-activity correlation; synthesis and characterization of the more voluminous mono-thiosemicarbazones and symmetrical bis-thiosemicarbazones; synthesis of compounds based on $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ with ligands of thiosemicarbazone; use of different strategies in order to isolate isomerically pure complexes; characterization of thiosemicarbazones and synthesized compounds by applying modern physical methods of research: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS, ^1H , DOSY, $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$ HMBC NMR analysis, elemental analysis and X-ray diffraction; study of the biological properties: antimicrobial, antifungal and antioxidative properties of the synthesized compounds; investigating of the influence of the nature of the central atom on biological activity by replacing the molybdenum cluster with the copper atom.

The scientific novelty and originality: synthesis of 20 new complexes based on the fragment $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ and ligands of mono-thiosemicarbazone or bis-thiosemicarbazone and 15 new compounds of Cu^{II} based on phenol bis-thiosemicarbazones; isolation of pure isomeric Mo^{V} complexes. Application of more modern physical methods for the characterization of thiosemicarbazones and coordination compounds. Obtaining for the first time of Mo^{V} compounds based on bis-thiosemicarbazones and studying their biological properties. Investigation of the structure-activity correlation, taking into account the nature of the ligand and the nature of the central atom.

The solved scientific problem: the optimal conditions for the synthesis of bis-thiosemicarbazones were found and 3 different families of coordination compounds were synthesized on the basis of the fragment $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$. The use of flexible or rigid bis-thiosemicarbazones has contributed to the isolation of pure isomeric compounds.

Theoretical significance and applicative value: the thesis contributes to the extension of scientific information on the study and characterization of physical and biological properties of coordination compounds based on $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ with different thiosemicarbazones or bis-thiosemicarbazones ligands. The antimicrobial, antifungal and antioxidant activities of free ligands and compounds were tested, studying the structure-activity correlation, which is influenced by the nature of the ligand and that of the central atom.

The applicability of the work: the expansion of the arsenal of biologically active compounds to fungi of the *C. albicans* species. Advanced study of compounds based on Mo^{V} and bis-thiosemicarbazones in electrocatalysis and design of artificial enzymes. The results of the research can be included in the standard courses at the bachelor's or master's cycle at the State University of Moldova.

АННОТАЦИЯ

ЧЕБОТАРЬ Диана: «Синтез и характеристика комплексов на основе фрагмента $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ для применения в биологии», диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук, Кишинёв, Республика Молдова, 2022

Структура диссертации: введение, 5 глав, общие выводы и рекомендаций, 99 библиографических ссылок, 10 приложений, 141 страниц основного текста, 92 рисунков и 40 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 10 научных работах.

Ключевые слова: молибден, координационные соединения, моно- или бис-тиосемикарбазоны, биологические свойства

Цель и задачи диссертации: найти условия синтеза, определить состав, структуру, биологические и физико-химические свойства соединений на основе фрагмента $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ и тиосемикарбазонов; анализ корреляции структура-активность; синтез и характеристика более крупных моно-тиосемикарбазонов и симметричных бис-тиосемикарбазонов; синтез соединений на основе $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ с тиосемикарбазонами; использование различных стратегий с целью выделения изомерно чистых комплексов; характеристика тиосемикарбазонов и синтезированных соединений с применением современных физических методов исследования: FT-IR, EDX, MALDI-TOF, ESI-MS, ^1H , DOSY, $^1\text{H}\{^{15}\text{N}\}$ HMBC ЯМР-анализ, элементный анализ и дифракция рентгеновского излучения; изучение биологических свойств: антимикробных, противогрибковых и антиоксидантных свойств синтезированных соединений; исследование влияния природы центрального атома на биологическую активность путем замены молибденового кластера атомом меди.

Научная новизна и оригинальность: синтез 20 новых комплексов на основе фрагмента $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ и лигандов моно-тиосемикарбазона или бис-тиосемикарбазона и 15 новых соединений Cu^{II} на основе фенола бис-тиосемикарбазона; выделение изомерно чистых комплексов. Применение современных методов для характеристики тиосемикарбазонов и координационных соединений. Получение впервые соединений Mo^{V} на основе бис-тиосемикарбазонов и изучение их биологических свойств. Исследование соотношения структура-активность с учетом природы лиганда и природы центрального атома.

Научно-исследовательская проблема: найдены условия синтеза бис-тиосемикарбазонов и было синтезировано 3 различных семейства координационных соединений на основе фрагмента $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$. Использование гибких или жестких бис-тиосемикарбазонов способствовало выделению чистых изомерных соединений.

Теоретическая значимость и прикладное значение: диссертация способствует расширению научной информации по изучению и характеристике физических и биологических свойств соединений на основе $[\text{Mo}^{\text{V}}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ с различными тиосемикарбазонами или бис-тиосемикарбазонами. Была проверена антимикробиальная, противогрибковая и антиоксидантная активность свободных лигандов и соединений, изучающая корреляцию структура-активность, на которую влияет природа лиганда и центрального атома.

Область применения работы: расширение арсенала биологически активных соединений против грибов вида *C. albicans*. Углубленное изучение соединений на основе Mo^{V} и бис-тиосемикарбазонов в электрокатализе и конструировании искусственных ферментов. Результаты исследования будут включены в специальные учебные курсы в Государственном Университете Молдовы.

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ ȘTIINȚE BIOLOGICE, GEONOMICE, CHIMICE
ȘI TEHNOLOGICE

Consortiu: Universitatea de Stat din Moldova, Institutul de Zoologie, Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Institutul de Ecologie și Geografie, Grădina Botanică națională (Institut) „Alexandru Ciubotaru”, Institutul de Geologie și Seismologie, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Tiraspol

Cu titlul de manuscris
C.Z.U.: 544.142.3:[546.77+547.497](043)

CEBOTARI DIANA

SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA COMPLECȘILOR CE
CONȚIN FRAGMENTUL $[Mo_2O_2S_2]^{2+}$ PENTRU APLICAȚII
BIOLOGICE

141.02 Chimie Coordinativă

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2022

CEBOTARI DIANA

**SYNTHESE ET CARACTERISATIONS DE COMPLEXES A BASE DU FRAGMENT
[Mo₂O₂S₂]²⁺ POUR DES APPLICATIONS EN BIOLOGIE**

141.02 Chimie de Coordination

Résumé de la thèse de doctorat en sciences chimiques

Approuvé pour l'impression 05.10.2022

Taille de papier 60x84 $\frac{1}{16}$

Papier ofset. Impression offset.

Copies 10 ex.

Feuilles d'impression 2.1

Comande nr. 170

Centre d'édition et d'impression UEM

Str. A. Mateevici 60, Chisinau, MD-2009, Moldavie