

COMPUȘI COORDINATIVI AI FIERULUI (III) CU ACTIVITATE BIOLOGICĂ

¹Bulhac I., ²Deseatnic-Ciloci A., ¹Cuba L., ²Bivol C., ¹Danilescu O., ²Dvornina E., ³Bouroș P.

¹Institute of Chemistry of Academy of Sciences of Moldova, Chisinau, Republic of Moldova

²Institute of Microbiology and Biotechnology, Academy of Sciences of Moldova, Chisinau, Republic of Moldova

³Institute of Applied Physics, Academy of Sciences of Moldova, Chisinau, Republic of Moldova;

Ion Bulhac: ionbulhac@yahoo.com

Rezumat: Au fost sintetizați și cercetați compuși coordinativi ai fierului(III) cu formulele generale $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{L}^{1,2}(\text{H}_2\text{O})_2)(\text{NO}_3)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$ ($\text{H}_2\text{L}^1 = 2,6\text{-diacetilpiridină bis(izonicotinoilhidrazonă)}$, $n = 5$ (**I**); $\text{H}_2\text{L}^2 = 2,6\text{-diacetilpiridină bis(nicotinoilhidrazonă)}$, $n = 1.5$ (**II**)) și $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{L}^{3,4}(\text{H}_2\text{O})_3)(\text{NO}_3)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$ ($\text{H}_2\text{L}^3 = 2,3\text{-butandionă bis(izonicotinoilhidrazonă)}$, $n=2$ (**III**); $\text{H}_2\text{L}^4 = 2,3\text{-butandionă bis(nicotinoilhidrazonă)}$, $n=2$ (**IV**)). Utilizând metoda difracției razelor X s-a stabilit structura complexelor **I-IV**: compuși coordinativi de tip ionic cu geometria poliedrului metalului de bipiramidă pentagonală, în care fierul este heptacoordinat, în gradul de oxidare +3 cu spin înalt ($S=5/2$). S-a scos în evidență activitatea biologică a complexelor la cultivarea tulpinilor de micromicete *Aspergillus niger* CNMN FD 10 și *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12.

Cuvinte cheie: fier, compuși coordinativi, baze Schiff, structură moleculară, activitate biologică.

Compușii coordinativi cu proprietăți biologice specifice pot fi utilizați în perfecționarea biotehnologiilor existente sau crearea unor tehnologii performante noi în cultivarea plantelor agricole [1], unor tulpini de micromicete și alge [2]. Fierul este implicat în procesele de respirație, în metabolismul proteinelor, hidraților de carbon și lipidelor. Acest metal catalizează procesele de transfer de electroni în mitocondrii.

O clasă de complecși cu perspectivă în domeniul biotehnologiilor de cultivare a microorganismelor o reprezintă compușii coordinativi ai metalelor tranziționale cu baze Schiff. Ultimele se obțin prin condensarea compușilor carbonilici cu cei aminici. Condensarea hidrazidelor acizilor nicotinic și izonicotinic cu 2,6-diacetilpiridina și 2,3-butandiona conduce la formarea liganzilor cu capacitate de coordonare ridicată, care pot coordina la metalele tranziționale atât în formă cetonică, cât și enolică [3]. Bazele Schiff respective coordonează la metale ca liganzi dublu protonați (H_4L^{2+}), neutri (H_2L) sau dublu deprotonați (L^{2-}). De regulă bazele Schiff obținute coordonează la metalele tranziționale în calitate de liganzi tetradentați prin setul de donori de electroni N_2O_2 sau pentadentați – N_3O_2 , obținându-se complecși cu structură mai puțin obișnuită și cu activitate biologică [4].

Au fost sintetizați și cercetați compuși coordinativi ai fierului(III) cu formulele generale $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{L}^{1,2}(\text{H}_2\text{O})_2)(\text{NO}_3)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$ ($\text{H}_2\text{L}^1 = 2,6\text{-diacetilpiridină bis(izonicotinoilhidrazonă)}$, $n = 5$ (**I**); $\text{H}_2\text{L}^2 = 2,6\text{-diacetilpiridină bis(nicotinoilhidrazonă)}$, $n = 1.5$ (**II**)) și $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{L}^{3,4}(\text{H}_2\text{O})_3)(\text{NO}_3)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$ ($\text{H}_2\text{L}^3 = 2,3\text{-butandionă bis(izonicotinoilhidrazonă)}$, $n=2$ (**III**); $\text{H}_2\text{L}^4 = 2,3\text{-butandionă bis(nicotinoilhidrazonă)}$, $n=2$ (**IV**)). Scopul acestui studiu a fost obținerea compușilor coordinativi noi, stabilirea

proprietăților spectrale și structurale, precum și cercetarea efectului complexilor fierului(III) obținuți asupra biosintezei celulazelor, xilanzelor și proteazelor la cultivarea tulpinelor de micromicete *Aspergillus niger* CNMN FD 10 și *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12. Compușii **I-IV** sunt paramagnetici cu valoarea $\mu_{\text{ef}} = 5.73\text{-}5.92 \mu_{\text{B}}$ ce corespunde Fe^{+3} cu spin înalt ($S=5/2$). Valoarea conductibilității electrice molare în apă este cuprinsă în intervalul $458\text{-}552 \text{ Ohm}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ ceea ce dovedește că anionii NO_3^- sunt situați în sfera externă de coordinare.

Spectrele în IR demonstrează că liganzii $\text{H}_2\text{L}^{1,4}$ coordonează la fier în formă cetonică: $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1637\text{-}1620 \text{ cm}^{-1}$; $\delta(\text{NH}) = 1570\text{-}1555 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{NO}_3^-) = 1324\text{-}1290 \text{ cm}^{-1}$. Deplasarea benzii $\nu(\text{C}=\text{O})$ spre frecvențe mai joase față de spectrul bazelor Schiff necoordinate ($1667\text{-}1664 \text{ cm}^{-1}$) se explică prin participarea acestor grupe la coordinare. Oscilațiile $\nu(\text{NH})$ nu au putut fi identificate deoarece în regiunea $3300\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, în care se observă aceste oscilații, se manifestă și oscilațiile $\nu(\text{OH})$, precum și benzile rezultate la asocierea grupelor NH și OH. Intervalul destul de larg al $\nu(\text{NO}_3^-)$ este cauzat de multifuncționalitatea acestor anioni, care se manifestă prin participarea lor la formarea unei rețele variate de legături de hidrogen.

O analiză a rezultatelor din Baza de Date Structurale Cambridge [5] a evidențiat că compuși ai metalelor de tranziție cu liganzii $\text{H}_2\text{L}^{1,2}$ și $\text{H}_2\text{L}^{3,4}$ nu există, ei sunt absolut noi, aici se pot menționa doar compușii unor metale de tranziție cu (N',N''-(piridină-2,6-diildieth-1-yl-1-ylidene)dibenzohidrazide (cu radicali Ph terminali) și compușii ai V(II) și V(IV) cu liganzi din clasă $\text{H}_2\text{L}^{1,2}$, conținând ca fragment de baza piridina, publicați în [3]. Utilizând metoda difracției rezelor X pe monocristale a fost stabilit că **I** și **II** cristalizează în singonia monoclinică, iar **III** și **IV** - în singonia triclinică, ultimii având parametrii celulei elementare apropiați, deci, necâtând la faptul că conțin liganzi organici diferiți, compușii sunt izostructurali (Tab. 1). Ca rezultat al determinării structurii compușilor **I-IV** a fost stabilit, că toți acești compuși complecși sunt de natură ionică, formați dintr-un cation complex ($[\text{Fe}(\text{H}_2\text{L}^{1,2})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ ori $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{L}^{3,4})(\text{H}_2\text{O})_3]^{3+}$) (Fig. 1), având anioni NO_3^- și molecule de apă de cristalizare în sfera externă de coordinare. Comun pentru **I-IV** este numărul de coordinare mai puțin obișnuit al Fe(III) din cationii complecși - 7, precum și geometria poliedrului acestuia - bipiramidă pentagonală. Liganzii $\text{H}_2\text{L}^{1,2}$ din **I** și **II** sunt pentadentați și coordonează la metal prin setul de atomi donori N_3O_2 , formând planul ecuatorial al bipiramidei pentagonale, pe când liganzii $\text{H}_2\text{L}^{3,4}$ din **III** și **IV** sunt tetradentați și coordonează prin setul de atomi donori N_2O_2 , iar poziția a cincea din planul ecuatorial al bipiramidei se completează printr-un atom de oxigen al unei molecule de apă coordonate. În toți acești compuși poliedrul de coordinare este format prin antrenarea a două molecule de apă poziționate axial. Distanțele interatomice metal-ligandul $\text{H}_2\text{L}^{1,2}$ (**I/II**) în planul ecuatorial al bipiramidei sunt: Fe(1)-O(1) 2.033(2)/2.087(3) Å, Fe(1)-O(2) 2.029(2)/2.043(3) Å, Fe(1)-N(3) 2.194(3)/2.176(3) Å, Fe(1)-N(4) 2.188(3)/2.203(3) Å, Fe(1)-N(5) 2.194(3)/2.187(3) Å; metal-liganzii axiali: Fe(1)-O(1W) 2.036(2)/2.035(3) Å, Fe(1)-O(2W) 2.035(2)/2.028(3) Å (Fig. 1, a și b). Analiza geometriei liganzilor ($\text{H}_2\text{L}^{1,2}$) din compușii **I** și **II** demonstrează că aceștea sunt planari și că în urma coordonării la metal formează 4 cicluri metalice din câte 5 atomi, două dintre acestea fiind constituite din setul de atomi OCNNFe, iar celelalte două - din NCCNFe. Datele structurale referitor la poziționarea atomilor de hidrogen din $\text{H}_2\text{L}^{1,2}$ au evidențiat transferul de protoni de la N(2) și N(6) la N(1) și N(7). Distanțele interatomice din

poliedrele de coordinare ale Fe(III) în **III** și **IV** relatează că valorile Fe–N(H₂L³) și Fe–N(H₂L⁴) sunt egale cu 2.185(2), 2.195(2) și 2.182(2), 2.183(2) Å, Fe–O(H₂L¹) și Fe–O(H₂L²) – cu 2.052(2), 2.059(2) și 2.056(2), 2.053(2) Å, Fe–O(H₂O) primesc valori în intervalul 2.025(2) – 2.118(2) și 2.020(2) – 2.137(2) Å, valorile maxime Fe–O(H₂O) fiind cu atomii de oxigen ai moleculelor de apă poziționate în planul ecuatorial.

Tabelul 1. Date cristalografice pentru **I**–**IV**

	I	II	III	IV
Formula empirică	$C_{21}H_{33}Fe_1$	$C_{21}H_{25}Fe_1$	$C_{16}H_{26}Fe_1N_9$	$C_{16}H_{26}Fe_1N_9$
<i>M</i>	769.42	705.36	656.31	656.31
Singonia	monoclinică	monoclinică	triclinică	triclinică
Grupul spațial	$P2_1/n$	$P2_1/c$	$P-1$	$P-1$
<i>a</i> , Å	13.0459(5)	13.4325(6)	8.1897(4)	7.7990(4)
<i>b</i> , Å	16.6677(4)	15.0766(5)	12.7811(9)	12.8684(10)
<i>c</i> , Å	15.2842(5)	15.3908(8)	14.7521(9)	14.8791(8)
α , °			111.297(6)	108.348(6)
β , °	100.730(3)	107.895(5)	98.422(5)	100.697(5)
γ , °			103.247(5)	101.007(6)
<i>V</i> , Å ³	3265.4(2)	2966.1(2)	1354.76(14)	1342.04(15)
<i>Z</i>	4	4	2	2
ρ_{calc} , g/cm ³	1.565	1.580	1.609	1.624
Dimensiunile cristalului, mm	0.35x0.2x0.1	0.2x0.15x0.15	0.5x0.4x0.07	0.5x0.35x0.07
Reflexe colectate/ unice	10714/6047	10286/5472	7201/4766	7627/4731
<i>R</i> final (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0.0544	0.0631	0.0436	0.0420

Ca rezultat al coordinării liganzilor organici H₂L³/H₂L⁴ la Fe(III) se formează trei cicluri pentametalice planare asociate, unghiurile diedre fiind în compusul **III** în intervalul 0.9 – 2.7°, iar în compusul **IV** aceste unghiuri au valori mai ridicate – de la 2.4 până la 4.9°. Analiza distanțelor C–N din fragmentele piridinice terminale ale liganzilor organici a stabilit că unghiul CNC (N(1) și N(6)) din cationii complecși din **III** și **IV** primesc valori mai mari de 120° (122.3(2), 121.9(3)° în **III**; 122.5(3) și 123.0(3)° în **IV**), ce confirmă suplimentar faptul protonării acestor atomi de azot.

Efectul biologic al compușilor coordinativi **I** și **II** ai fierului(III) cu liganzi ce conțin azot a fost evaluat după gradul de influență a biosintezei celulelor (celobiohidrolaze, endoglucoanaze, β-glucozidaze) și xilanazelor la tulpina de micromicete *Aspergillus niger* CNMN FD 10 [6], enzime cu rol important pentru biotehnologiile de procesare a substraturilor vegetale, larg utilizate în industria alimentară farmaceutică și furajeră.

Celobiohidrolazele reprezintă enzime, care acționează la etapele inițiale ale hidrolizei celulozei, eliberând celobioza din capetele ne supuse reducerii ale catenelor polimerice. În varianta control (fără aplicarea complecșilor) în a 6-a zi de cultivare a

producătorului activitatea enzimei a constituit 0.14 U/mL. Activitatea maximă a celobiohidrolazei s-a manifestat în ziua a 7-a de cultivare, constituind 0.18 U/mL.

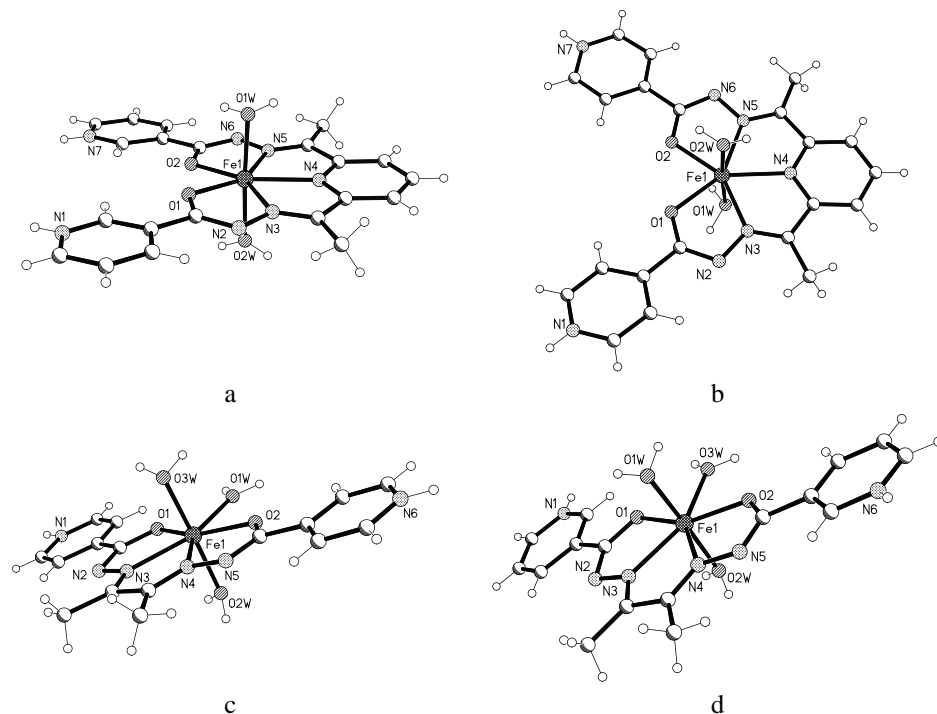


Fig. 1. Structura cationilor complecși din: **I** (a), **II** (b), **III** (c) și **IV** (d).

Compușii coordinativi **I** și **II** ai fierului(III) au exercitat efect inhibitoriu evident asupra biosintezei celobiohidrolazei (Tab. 2). Procesul de inhibare este direct proporțional concentrației aplicate, crescând cu mărirea concentrației complecșilor de la 5mg/L până la 15mg/L. Astfel, în ziua de biosinteză maximă a celobiohidrolazei (ziua a 7-a), activitatea enzimatică în variantele experimentale cu utilizarea compușilor **I** și **II** în concentrația de 5 mg/L, constituie 0.16 - 0.17 U/mL, ce este cu 11.1-12.5% mai joasă față de varianta control (0.18 U/mL). La concentrația complecșilor de 15 mg/L activitatea celobiohidrolazelor descrește până la 0.11- 0.12 U/mL, fiind cu 39 - 40% sub nivelul controlului. În a 8-a zi activitatea celobiohidrolazei scade în varianta cu compusul **I** în concentrație de 15 mg/L până la 0.01 U/mL, iar în cea cu complexul **II** – până la 0.07 U/mL, ceea ce constituie 94.4% și respectiv 61.0%.

β -Glucozidazele acționează la etapele finale ale hidrolizei celulozei, scindând celobioza (formată după acțiunea celobiohidrolazei) până la glucoză. Aceste enzime au fost mai puțin afectate de includerea în mediul de cultivare a coplecșilor **I** și **II** ai fierului(III). În a 6-a zi de cultivare activitatea β -glucozidazelor în varianta control constituie 2.47 U/mL. Activitatea maximă a β -glucozidazei s-a manifestat în a 7-a zi a procesului de cultivare, constituind 2.80 U/mL. În ziua a 8-a activitatea β -glucozidazei scade până la 2.59 U/mL, iar în a 9-a zi – până la 1.69 U/mL. La utilizarea complecșilor în concentrații mici (5 mg/L) activitatea β -glucozidazelor variază în limitele 2.28-2.43

U/mL (în ziua a 6-a), 2.55-2.66 U/mL (în ziua a 7-a), 2.43-2.47 U/mL (în ziua a 8-a) și 1.55-1.63 U/mL (în ziua a 9-a) în funcție de compoziția complexelor. Compararea rezultatelor cu varianta control, constată că efectul inhibitoriu nu a fost unul semnificativ. La concentrația de 15 mg/L activitatea β -glucosidazei descrește mai esențial, totuși activitatea enzimatică în cazul utilizării complexelor **I** și **II** nu depășește 20%.

Tablul 2. Modificarea activității celobiohidrolazelor și β -glucozidazelor la micromiceta *Aspergillus niger* CNMN FD 10 sub influența compuşilor **I** și **II**

Com- pusul	Conc., mg/L	Celobiohidrolaze				β -Glucozidaze			
		Ziua							
		a 6-a	a 7-a	a 8-a	a 9-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a	a 9-a
I	5	0.11	0.16	0.07	0.03	2.28	2.66	2.43	1.55
	10	0.05	0.11	0.01	0.06	2.23	2.51	2.40	1.41
	15	0.03	0.11	0.00	0.01	2.21	2.55	2.28	1.25
II	5	0.07	0.17	0.07	0.07	2.43	2.55	2.47	1.63
	10	0.05	0.11	0.07	0.07	2.43	2.51	2.43	1.63
	15	0.04	0.12	0.07	0.06	2.36	2.39	2.28	1.36
Control	-	0.14	0.18	0.10	0.10	2.47	2.80	2.59	1.69

Endoglucanazele sunt enzime care scindează derivații celodextrinelor și ai celulozei de tipul CMC (carboximetilceluloza). În varianta control activitatea endoglucanazelor variază neesențial, 5.55 - 5.66 U/mL în zilele a 7-a – a 9-a de cultivare cu activitate maximă în ziua a 8-a (5.66 U/mL) (Tab. 3). Similar cazului celobiohidrolazelor și β -glucozidazelor, complexii testați au demonstrat efect inhibitoriu asupra biosintezei endoglucanazelor, care sporește cu creșterea concentrației complexelor. Astfel, în ziua de biosinteză maximă a endoglucanazelor (ziua a 8-a) diminuarea efectului este în dependență de natura complexului și de concentrația utilizată (5mg/L - 15mg/L), variind în limitele 5.38 - 4.08 U/mL. În cazul utilizării compusului **I** activitatea enzimatică descrește de la 5.38 U/mL până la 5.14 U/mL, efectul inhibitoriu fiind mai slab comparativ cu cazul compusului **II** (4.73-4.08 U/mL).

Rezultate similare au fost obținute și pentru xilanaze, enzime care scindează hemiceluloza, unul dintre componentele principale ale membranei celulare a plantelor.

În varianta control activitatea maximă a xilanazelor a fost înregistrată în zilele a 7-a și a 8-a, constituind 78.33 U/mL și respectiv 77.25 U/mL. În ziua a 9-a activitatea descrește până la 43.88 U/mL. Ca și în restul enzimelor analizate, efectul inhibitoriu al complexelor sporește odată cu creșterea concentrației acestora în mediul nutritiv și este dependent de compoziția complexelor. Astfel, la administrarea complexului **I** în

intervalul de concentrație 5-15 % activitatea xilanazei variază în intervalul de 69.63 - 65.28 U/mL (a 7-a zi de cultivare), iar în cazul suplimentării mediului nutritiv cu complexul **II** în aceleași concentrații, descreșterea activității xilanazice constituie de la 65.28 U/mL la 45.69 U/mL.

Tabelul 3. Modificarea activității endoglucanazelor și xilanazelor micromicetei *Aspergillus niger* CNMN FD 10 sub influența compușilor **I** și **II**

Compusul	Conc. mg/L	Endoglucanaze				Xilanaze			
		Ziua							
		a 6-a	a 7-a	a 8-a	a 9-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a	a 9-a
I	5	4.73	5.06	5.38	4.49	35.90	69.63	50.05	39.17
	10	4.73	5.06	5.14	4.24	31.55	68.54	46.78	27.20
	15	4.08	4.89	5.14	3.51	29.38	65.28	38.08	26.12
II	5	3.92	4.57	4.73	4.41	29.38	65.28	65.28	22.85
	10	3.75	4.41	4.73	4.08	21.76	60.92	54.40	21.76
	15	3.42	3.67	4.08	3.67	28.29	45.69	42.43	21.76
Control	-	4.98	5.55	5.66	5.55	53.31	78.33	77.25	43.88

Evidențierea însușirilor compușilor coordinațivi ai fierului(III) cu liganzi ce conțin azot de a inhiba biosinteza celulelor și xilanazelor la micromiceta *Aspergillus niger* CNMN FD 10 sugerează posibilitatea utilizării acestor complecși ca agenți de protecție a plantelor contra bolilor cauzate de un număr mare de micromicete, reprezentanți ai genului *Aspergillus*.

Evaluarea efectului biologic al compușilor coordinațivi **III** și **IV** ai fierului(III) s-a realizat după gradul de influență asupra activității enzimatice a tulpinii de micromicete *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12 – producătoare de proteaze. Micromiceta a fost cultivată în profunzime în condiții de agitare continuă pe mediul nutritiv de bază, selectat anterior [7]. În variantele experimentale mediul de bază a fost suplimentat cu compuși coordinațivi în cercetare în concentrații de 5.0, 10.0 și 15.0 mg/L. În calitate de martor a servit activitatea enzimatică a micromicetei, manifestată la cultivare pe mediul de baza (fără compuși coordinațivi). Activitatea proteolitică a micromicetei a fost dozată în dinamică, pe parcursul zilelor a 4-a – a 6-a de cultivare, ce corespunde perioadei manifestării maxime de biosinteză pentru *Fusarium gibbosum* în condiții de cultivare clasică.

Rezultatele privind modificările activității proteazelor acide (pH 3,6) și neutre (pH 7,4) la micromiceta *Fusarium gibbosum* sub influența compușilor coordinațivi sunt prezentate în tabelul 4. Analiza datelor constată o sporire semnificativă a activității

enzimatice a ambelor tipuri de amilaze în variantele experimentale (cu compuși coordinativi) față de nivelul variantei control.

Tabelul 4. Modificarea activității proteolitice a micromicetei *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12 sub influența compușilor coordinativi **III** și **IV**.

Proteaze acide (pH 3,6)							
Compusul	Conc., mg/L	Ziua					
		a 4-a		a 5-a		a 6-a	
		u/mL	%	u/mL	%	u/mL	%
III	5	17.64	130.92	29.67	116.4	16.21	106.3
	10	25.66	190.5	32.40	127.0	12.83	84.2
	15	10.75	79.8	21.49	84,3	12,19	80,0
IV	5	16.20	120.2	41.70	163.5	13.47	88.4
	10	17.64	130.9	51.16	200.6	14.11	92.6
	15	8.09	59.5	17.48	68.6	10.74	70.5
Control	-	13.47	100.0	25.5	100.0	15.23	100.0
Proteaze neutre (pH 7,4)							
Compusul	Conc., mg/L	Ziua					
		a 4-a		a 5-a		a 6-a	
		u/mL	%	u/mL	%	u/mL	%
III	5	20.5	150.9	49.46	150.8	19.35	77.0
	10	21.53	158.5	61.37	187.1	23.57	93.9
	15	18.32	134.9	32.29	98.4	17.17	68.4
IV	5	17.17	126.4	51.63	157.4	19.35	77.0
	10	20.5	150.9	60.22	183.5	25.88	103.6
	15	17.17	126.4	27.42	83.7	12.94	51.5
Control	-	13.58	100.0	32.8	100.0	12.94	1000

Activitatea proteazelor acide (pH-ul 3,6) în variantele experimentale, determinată în lichidul cultural prin metoda Anson, în ziua a 5-a de cultivare (ziua manifestării maximei de biosinteză în varianta control) a variat în limitele 29.67-32.40 U·mL⁻¹ pentru complexul **III** și 41.70-51.16 U·mL⁻¹ pentru complexul **IV** în funcție de concentrația aplicată a compusului coordinativ. Manifestarea maximei activității enzimatice se înregistrează la concentrația de 10 mg/L, constituind 32.4 U·mL⁻¹(**III**) și 51.16 mL⁻¹ (**IV**) față de 25.50 U·mL⁻¹ în varianta control, depășind martorul cu 16.4 - 27.0% și 63.5 – 100.6% respectiv pentru complexul **III** și complexul **IV**.

Activitatea proteazelor neutre (pH-ul 7,4), determinată similar, a constituit 49.46-61.37 U·mL⁻¹ pentru complexul **III** și 51.63 - 60.22 U·mL⁻¹ pentru complexul **IV** în funcție de concentrația aplicată a compusului coordinativ, față de 32.8 U·mL⁻¹ în varianta control. Ca și în cazul proteazelor acide, maxima activității s-a manifestat la concentrația de 10 mg/L a complecșilor. Activitatea proteazelor neutre în variantele optimizate este cu 50.8-87.1 % și 57.4-83.6 % respectiv pentru complexul **III** și complexul **IV** superioară variantei control.

Rezultatele obținute demonstrează percepția utilizării complecșilor testați în concentrații determinate (10 mg/L) ca stimulatori eficienți ai biosintezei proteazelor în

tehnologia cultivării micromicetei *Fusarium gibbosum* – CNMN FD 12, ce asigură sporirea activității proteazelor acide cu 90,0-100,6 % (ziua a 4-a - a 5-a de cultivare) și a proteazelor neutre - cu 87.1- 83.7% (ziua a 5-a de cultivare).

Concluzii:

1. Fierul(III) formează cu bazele Schiff: 2,6-diacetilpiridină bis (izonicotinoilhidrazonă), 2,6-diacetilpiridină bis(nicotinoilhidrazonă), 2,3-butandionă bis(izonicotinoilhidrazonă) și 2,3-butandionă bis(nicotinoilhidrazonă) compuși coordinativi de tip ionic cu geometria poliedrului metalului de bipiramidă pentagonală, în care fierul este heptacoordinat, în gradul de oxidare +3 cu spin înalt ($S=5/2$).
2. Liganzii coordinați $H_2L^{1,2}$ și $H_2L^{3,4}$ au structură apropiată de planară și se situează în planul ecuatorial al bipiramidei pentagonale, primii în calitate de liganzi pentadentați cu setul de atomi donori de electroni N_3O_2 , iar ceilalți doi – ca liganzi tetradentați cu setul de atomi donori N_2O_2 , al cincilea loc în planul ecuatorial al bipiramidei pentagonale, în acest caz fiind ocupat de atomul de oxygen al unei molecule de apă.
3. Complecșii (**III**) - (azotatul de (2,3-butandionă bis(izonicotinoilhidrazonă)-tris-aqua)fier(III) dihidrat) cu formula $[Fe(H_2L^3)(H_2O)_3](NO_3)_3 \cdot 2H_2O$ și (**IV**) - (azotatul de (2,3-butandionă bis(nicotinoilhidrazonă)-tris-aqua)fier(III) dihidrat) cu formula $Fe(H_2L^4)(H_2O)_3(NO_3)_3 \cdot H_2O$ (**IV**) prezintă interes biotehnologic în calitate de stimulatori ai proceselor de enzimogeneză la cultivarea tulpinii de fungi miceliali *Fusarium gibbosum* CNMN FD 12 producător de proteaze

Referințe bibliografice:

1. Bulhac I., Ștefîrță A., Coropceanu E.// Studia Universitatis Moldaviae. Seria “Științe reale și ale naturii”. 2015. Nr.1(81) P.193.
2. Bourosh P.N., Coropceanu E.B., Ciloci A.A. et al.// Russian Journal of Coordination Chemistry. 2013.Vol.39. No.11.P. 777.
3. Буорош П., Булхак И., Мырзак А. И др. // Коорд. Химия. 2016. Т. 42. № 3. С.137.
4. Valuta Ana, Cepoi Liliana, Rudi Ludmila et al. // Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie. 2015. Tom. XXII (1). P. 13.
5. Allen F.H. Cambridge structural database. Acta Crystallographica. 2002. 58B(3-1). P. 380.
6. Ciloci A., Tiurina J., Clapco S. și al. Tulpină de fungi *Aspergillus niger* – producătoare de enzime cu activitate celulozolică și xilanazică. Brevet de invenție MD 4072. 2010.03.12.
7. Ciloci A., Tiurina J., Lupașcu G. și al. Tulpină de fungi *Fusarium gibbosum* - producătoare de proteaze acide și neutre, xilanaze și b -glucozidaze. Brevet de invenție MD 4186. 2012.11.30.