



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**  
**COORDENAÇÃO DO CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**JOSÉ PAULINO DA SILVA NETO**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO**  
**DE OXIDOVANÁDIO(IV) CONTENDO LIGANTES PODANTES**

RECIFE

2021

**JOSÉ PAULINO DA SILVA NETO**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO  
DE OXIDOVANÁDIO(IV) CONTENDO LIGANTES PODANTES**

Monografia apresentada à banca examinadora da coordenação do Curso de licenciatura em química, como parte dos requisitos para obtenção do título de licenciado em química.

Orientadores: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mônica Freire Belian  
Prof. Dr. Wagner Eduardo Da Silva

RECIFE

2021

---

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- N469s      Neto, José Paulino Da  
             Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de oxidovanádio (IV) contendo ligantes podantes / José Paulino Da Neto. - 2021.  
             61 f. : il.
- Orientadora: Monica Freire Belian.  
             Coorientador: Wagner Eduardo Da Silva.  
             Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em Química, Recife, 2021.
1. Diabetes Mellitus. 2. Complexos de Oxidovanádio (IV). 3. antidiabéticos. I. Belian, Monica Freire, orient. II. Silva, Wagner Eduardo Da, coorient. III. Título

**JOSÉ PAULINO DA SILVA NETO**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO  
DE OXIDOVANÁDIO(IV) CONTENDO LIGANTES PODANTES**

Monografia apresentada à banca examinadora da coordenação do Curso de licenciatura em química, como parte dos requisitos para obtenção do título de licenciado em química.

Recife, \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_, de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mônica Freire Belian  
Orientadora

---

Prof. Dr. Wagner Eduardo da Silva  
Orientador

---

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho

---

Prof. Dr. Alex Souza Moraes

---

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço especialmente à minha vó por esse trabalho, pois está concluindo esse curso e ter entrado, e me mantido na universidade só foi possível por causa dela. Agradeço a ela novamente por todo o apoio moral e emocional e por todo o valor e crédito que ela sempre deu aos meus estudos.*

*Agradeço a toda minha mãe e irmãos por estarem sempre comigo. Aos meus amigos Leo, “bê” e Lafaiete por todo o apoio em todas as horas e por sempre acreditarem em mim, e serem verdadeiros irmãos pra mim.*

*Agradeço a minha noiva Clara por estar sempre comigo e por todo apoio, a minha sogra e meu sogro. Ao pessoal do LAMTESA por todo o conhecimento, ajuda e aprendizado que me proporcionaram, aos integrantes do “tornado” (Alex, Alice, Lucas, Manu e Thay), pela nossa amizade e por serem as melhores pessoas sempre.*

*Agradeço com toda intensidade possível a professora Mônica e ao professor Wagner por todo aprendizado e por todas as oportunidades.*

*Agradeço especialmente a Lidiane, uma pessoa que admiro demais e que me ajudou muito durante toda a graduação, em especial na realização desse trabalho.*

*Agradeço a Lula uma pessoa incrível e um profissional melhor ainda, por todos os ensinamentos e aprendizados.*

*Agradeço a Érika, Luis, Flavio, Dona Gel, Alonso e Leo, por todo o carinho, paciência e aprendizados que me proporcionaram.*

---

## RESUMO

Os compostos inorgânicos desde a década de 70 estão sendo estudados e aplicados como alternativas no tratamento de várias doenças como, cânceres, artrite reumatoide e diabetes mellitus (DM). Essa última é uma doença que devido a sua alta incidência está com números epidemiológicos preocupantes. O DM é pode ser causado por fatores genéticos ou externos e causa graves distúrbios no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos, podendo ser classificada em dois subtipos. O tipo 1 (DM1) é ocasionado pela não secreção de insulina devido a destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas, o tipo 2 (DM2) ocorre quando células de tecidos periféricos se tornam resistentes ao estímulo químico do hormônio. Em ambos os casos os pacientes possuem o quadro geral de elevada glicemia sanguínea (hiperglicemia). E visando melhorar, ou fornecer alternativas para os tratamentos atuais contra o DM são estudados, e desenvolvidos compostos a base de metais como o vanádio, devido a sua já reconhecida atividade antidiabética. Com isso neste trabalho foram sintetizados compostos de vanádio utilizando ligantes orgânicos com o objetivo de conferir maior absorção e menores efeitos colaterais em futuras aplicações dos compostos obtidos. Além disso, os compostos sintetizados foram também caracterizados, bem como os ligantes, que sofreram modificações químicas. E com base nos resultados de espectroscopia na região do infravermelho, como os deslocamentos para menor número de onda do grupamento sulfona da taurina, ou o pico intenso referente ao estiramento da ligação C=O ( $1668\text{ cm}^{-1}$ ) no ligante T2DO (além de dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , para esse ligante) corroboram com as estruturas propostas e com o funcionamento das metodologias usadas. Os espectros de massas, mostram fortes evidências de obtenção dos complexos de oxidovanádio (IV) com as estruturas sugeridas, visto que além de ser possível verificar o pico referente ao íon molecular também é possível, prever fragmentações nas estruturas das espécies químicas.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus, Complexos de Oxidovanádio (IV), antidiabéticos

---

## ABSTRACT

Since the 70's, inorganic compounds have been studied and applied as alternatives in the treatment of several diseases such as cancers, rheumatoid arthritis, and diabetes mellitus (DM). The latter is a disease that, due to its high incidence, has worrying epidemiological numbers. DM can be caused by genetic or external factors and causes serious disturbances in the metabolism of proteins, carbohydrates, and lipids, and can be classified into two subtypes. Type 1 (DM1) is caused by the non-secretion of insulin due to the autoimmune destruction of pancreatic  $\beta$ -cells; type 2 (DM2) occurs when cells in peripheral tissues become resistant to the chemical stimulation of the insulin. In both cases, the patients have the general picture of high blood glucose (hyperglycemia). To improve or provide alternatives to the current treatments against diabetes, compounds based on metals such as vanadium have been studied and developed, due to their already recognized antidiabetic activity. Thus, in this work, vanadium compounds were synthesized using organic ligands to providing greater absorption and fewer side effects in future applications of the compounds obtained. Furthermore, the synthesized compounds were also characterized, as well as the ligands, which underwent chemical modifications. And based on the results of spectroscopy in the infrared region, as the displacements, the lower wavenumber of the sulfone group of taurine, or the intense peak referring to the stretching of the C=O bond ( $1668\text{ cm}^{-1}$ ) in the ligand T<sub>2</sub>DO (in addition to NMR data of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ , for this ligand) corroborate with the proposed structures and with the operation of the methodologies used. The mass spectra show strong evidence for obtaining oxovanadium complexes (IV) with the suggested structures since besides being possible to verify the peak referring to the molecular ion it is also possible to predict fragmentations in the structures of the chemical species.

Keywords: Diabetes Mellitus, Oxidovanadium (IV) Complexes, antidiabetics.

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representação das estruturas químicas da cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, lobaplatina, heptaplatina. ....	14
<b>Figura 2.</b> Estruturas químicas dos compostos NAMI-A e KP1019.....	15
<b>Figura 3.</b> estruturas dos compostos de coordenação contendo ouro. ....	16
<b>Figura 4.</b> Estrutura da Isoniazida, e do complexo de Isoniazida- $Fe^{2+}$ .....	17
<b>Figura 5.</b> Estruturas do BMOV e BEOV e seus derivados.....	22
<b>Figura 6.</b> Espectros de absorção eletrônica na região do visível dos íons de VII, VIII, VIV e VV em solução aquosa (concentração $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ) com as suas respectivas cores em solução aquosa. ....	24
<b>Figura 7.</b> Equações de Hidrólise dos íons de vanádio (1) e (2), e de oxidação em função da quantidade de íons hidrônio do meio (3). ....	24
<b>Figura 8.</b> Equação química da dinâmica reacional de hidrólise da espécie $[VO(H_2O)_5]^{2+}$ para formação de espécie $[VO(H_2O)_4(OH)]^+$ em meio aquoso. ....	25
<b>Figura 9.</b> Esquema representativo de reação da formação dos oligômeros de vanadatos em meio aquoso, com destaque para o dímero $[H_2V_2O_6]^{2-}/[H_2V_2O_7]^{3-}$ , tetrâmero $[V_4O_{12}]^{4-}$ e pentâmero $[V_5O_{15}]^{5-}$ . ....	26
<b>Figura 10.</b> Representação das formas de interação dos compostos de vanádio com a transferrina através das conformações aberta e fechada. ....	29
<b>Figura 11.</b> Esquema de processos de captação dos compostos de vanádio pelas células: (a) pelos canais de ânions celulares sulfato e fosfato, (b) difusão através das proteínas MCT1 transportador 1 de monocarboxilato), OCTD (transportador aniônico orgânico 1) e DMT. ...	30
<b>Figura 12.</b> Esquema simplificado da ação da insulina e compostos de vanádio na captação de glicose.....	32
<b>Figura 13.</b> Esquema de síntese do taurato de sódio NaTaur.....	39
<b>Figura 14.</b> Esquema de síntese do ligante T2DO. ....	39
<b>Figura 15.</b> Esquema de síntese do complexo V-TA. ....	41
<b>Figura 16.</b> Esquema de síntese do complexo V-T2DO. ....	41
<b>Figura 17.</b> Espectro de Infravermelho da Taurina.....	43
<b>Figura 18.</b> Espectro de infravermelho do taurato de sódio (NaTau) realizado em pastilha de KBr. ....	44
<b>Figura 19.</b> Espectro de infravermelho do $Ca(Asc)_2 \cdot 2H_2O$ realizado em pastilha de KBr. ....	45

---

<b>Figura 20.</b> Espectro de infravermelho do V-TA realizado em pastilha de KBr. ....	46
<b>Figura 21.</b> Espectro de infravermelho do T2DO realizado em pastilha de KBr. ....	47
<b>Figura 22.</b> Espectro de infravermelho do V-T2DO realizado em pastilha de KBr. ....	48
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H T2DO em D <sub>2</sub> O (400 MHz). ....	49
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do T2DO em D <sub>2</sub> O (100 MHz) .....	50
<b>Figura 25.</b> Espectro de massas do V-T2DO com ionização por ESI (1 × 10 <sup>-3</sup> mol/L). ....	51
<b>Figura 26.</b> Esquema de fragmentações do V-T2DO. ....	52
<b>Figura 27.</b> Espectro de massas V-TA com ionização por ESI (1 × 10 <sup>-3</sup> mol/L). ....	53
<b>Figura 28 -</b> Espectro de absorção eletrônica na região do visível do sulfato de vanadila 0,01 mol L <sup>-1</sup> . ....	54
<b>Figura 29.</b> Espectro de absorção eletrônica na região do visível do complexo V-T2DO e VOSO <sub>4</sub> 0,01 mol L <sup>-1</sup> . ....	55
<b>Figura 30.</b> Espectro de absorção eletrônica na região do visível do complexo V-TA 0,01 mol L <sup>-1</sup> . ....	56

---

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	13
2.1	COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COM ATIVIDADE BIOLÓGICA .....	13
2.2	DIABETES MELLITUS .....	17
2.3	COMPOSTOS DE VANÁDIO COM ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA .....	20
2.4	BIODISPONIBILIDADE DOS COMPOSTOS DE VANÁDIO .....	22
2.4.1	Especiação de vanádio em meio aquoso.....	23
2.4.2	Farmacocinética dos compostos de vanádio em meio biológico.....	26
2.4.3	Transporte, absorção e excreção dos compostos de vanádio.....	28
2.4.4	Mecanismo de ação dos antidiabéticos a base de vanádio .....	30
2.5	O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPOSTOS .....	32
3	OBJETIVOS .....	33
3.1	OBJETIVO GERAL .....	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
4	METODOLOGIA.....	33
4.1	MATERIAIS E REAGENTES .....	33
4.2	TESTE DE SOLUBILIDADE COM OS LIGANTES .....	34
4.3	SÍNTESE DOS LIGANTES .....	35
4.3.1	Formação do taurato de sódio.....	35
4.3.2	Síntese do ligante codificado como T2DO.....	35
4.4	SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE OXOVANÁDIO (IV).....	35
4.4.1	Síntese do complexo V-TA .....	35
4.4.2	Síntese do complexo V-T2DO .....	35
4.5	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	36
4.5.1	Espectroscopia no infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	36

---

4.5.2	Espectroscopia de Absorção Eletrônica .....	36
4.5.3	Espectrometria de massas (EM) .....	37
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
5.1	CARACTERIZAÇÃO .....	42
5.1.1	Espectroscopia na região do infravermelho.....	42
5.1.2	Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ (T2DO).....	48
5.1.3	Espectrometria de massas por ionização elétron-spray (ESI-MS) .....	50
5.1.4	Espectroscopia de absorção eletrônica .....	53
6	CONCLUSÕES .....	56
7	REFERÊNCIAS .....	57

---

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de compostos inorgânicos no combate de doenças é uma prática recorrente desde o início das primeiras cidades com destaque para receitas utilizadas na cultura indiana para o tratamento de males. Tais formulações possuíam em sua composição compostos metálicos, sais, e também diversos óxidos (GALIB *et al.*, 2011). Atualmente, existem diversos compostos inorgânicos que são utilizados no tratamento de doenças, ou são pesquisados como possíveis fármacos para aplicação nesse sentido. Dentre estes, alguns ganharam maior destaque, como é o caso dos compostos de platina, que são utilizados no tratamento de neoplasias, nesse contexto, o composto de maior destaque é a cisplatina, a qual é aprovada pela FDA (Food and Drug Administration, a agência de regulamentação norte americana) para o tratamento de câncer de ovário e testículo, desde o ano de 1979 (DABROWIAK, 2009). Além desses compostos outros receberam destaque, alguns derivados da cisplatina, e outros como é o caso dos compostos a base de rutênio foram formulados para agir por mecanismos diferentes visando obter compostos com atividade antitumoral e menor efeitos colaterais. Os compostos a base de átomos de ouro também ganham destaque principalmente no tratamento de artrite reumatoide (AR). Há também complexos que são pensados para atuarem com antidiabéticos orais, reduzindo a glicemia sanguínea, e podendo ver a ser alternativas para os tratamentos que possuímos atualmente para o tratamento de diabetes, e nessa linha os compostos que mais se destacam possuem em sua composição como centro de atividade, átomos de vanádio e zinco (THOMPSON *et al.*, 2008).

O diabetes mellitus (DM) pode ser definida como um distúrbio no metabolismo de lipídeos, proteínas e carboidratos que pode ser causada por fatores genéticos, ou externos como o modo de vida (GUARIGUATA *et al.*, 2014). Essa doença é classificada pela IFD (federação internacional de diabetes) como uma epidemia global, e segundo dados dessa mesma organização para o ano de 2019, estima-se que no mundo existem 463 milhões de adultos diabéticos. No Brasil, a estimativa é de 16 milhões de portadores diabéticos, ocupando o 4º lugar no ranking de número de casos em todo o mundo, o que torna o diabetes um grave problema social-saúde-econômico (IFD, 2019).

O Diabetes mellitus além de causar a morte de muitas pessoas anualmente, seja de forma direta ou indireta, pode ocasionar uma série de condições e comorbidades diabéticas como: doença macro e microvasculares, catarata, infartos e derrames (DABROWIAK, 2009). De

maneira geral, existem dois tipos de DM, o DM tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). No DM1, o pâncreas não é capaz de produzir insulina, e o tratamento consiste em aplicar injeções subcutâneas de insulina exógena, um método que, causa vários desconfortos aos pacientes. Já no DM2, o organismo adquire resistência ao estímulo produzido pela insulina, e as células não conseguem captar a glicose de maneira eficiente. Para tratar essas condições, existem fármacos hipoglicemiantes e anti-hiperglicemiantes, que são capazes de reduzir os níveis de glicose sanguínea, todavia, também causam efeitos colaterais aos pacientes (LEVINA *et al.*, 2015).

Diante dessa perspectiva destacam-se os compostos de vanádio, visto que, desde o século XIX, suas propriedades hipoglicemiantes e antidiabéticas são relatadas em experimentos *in vivo* e *in vitro*. Dessa forma, a produção de novos agentes a base de vanádio com atividade antidiabética e efeitos colaterais reduzidos é uma linha de pesquisa na área de Química Bioinorgânica bem estabelecida. Tendo em vista a importância de sintetizar novos compostos para prevenir e/ou atenuar os efeitos adversos causados pelos fármacos antidiabéticos atuais, o objetivo desse trabalho é sintetizar compostos de coordenação a base de oxovanádio (IV), caracterizar os compostos sintetizados utilizando as técnicas de espectrometria de massas, espectroscopia de absorção eletrônica, espectroscopia na região do infravermelho. Os resultados obtidos fornecem dados que permitem afirmar que as metodologias de síntese empregadas, funcionam bem para a obtenção dos compostos propostos, além tais dados fornecem inferências que corroboram com as estruturas indicados para os compostos. Entretanto ainda se pretende realizar mais técnicas de caracterização visando obter uma elucidação estrutural complexa das substâncias sintetizadas.

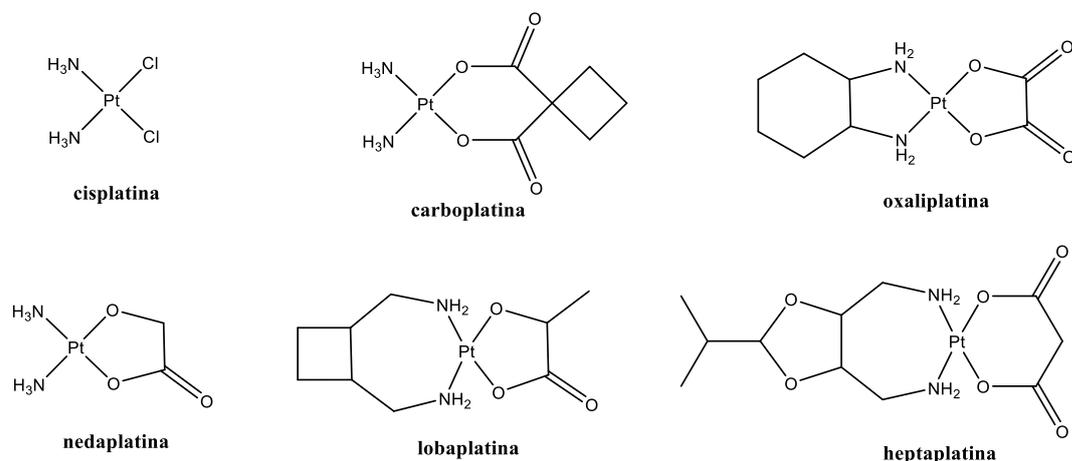
## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO COM ATIVIDADE BIOLÓGICA

Compostos inorgânicos contendo metais são utilizados com fins medicinais desde os tempos antigos, com destaque para receitas da cultura indiana, as quais possuíam em sua composição metais como: ouro, prata, mercúrio, além de óxidos e vários sais (GALIB et al., 2011). No contexto moderno, a pesquisa e aplicação de drogas baseadas em metais no tratamento de diversas condições está amplamente difundida, despertando grande interesse dos pesquisadores, pois oferecem novas alternativas a processos já existentes, maior eficácia, e menores efeitos colaterais em alguns casos (THOMPSON e ORVIG, 2006). Para isso, podem ser utilizadas diversas linhas de planejamento de drogas, tais como: a síntese de compostos de coordenação, cujo centro metálico é bioativo, a síntese de agentes quelantes para capturar íons metálicos de importância biológica e com isso inibir processos enzimáticos, assim como a reação de complexação de um íon metálico a uma substância com atividade biológica reconhecida, tanto para intensificar seus efeitos, como também para aumentar a sua toxicidade em casos que essa propriedade é necessária, por exemplo, no tratamento de doenças causadas por agentes patogênicos, e de linhagens de células tumorais resistentes (GASSER, 2015).

Sem dúvidas, o uso de compostos inorgânicos na medicina teve grande sucesso em tratamentos quimioterápicos, particularmente atribuído às drogas baseadas em centros ácidos de platina (II), cujas estruturas são mostradas na **Figura 1**. Dentre esses compostos de coordenação, o mais antigo em uso atualmente é a cisplatina (CDDP, cis-diamindicloroplatina) aprovada em 1978 pela Food Drug Administration (FDA) para o tratamento de câncer de próstata e ovário. Para esse fim, também são utilizados nos Estados Unidos a carboplatina (aprovada em 1989) e a oxaliplatina (aprovada em 2002) (BARRY e SADLER, 2013).

**Figura 1.** Representação das estruturas químicas da cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, lobaplatina, heptaplatina.

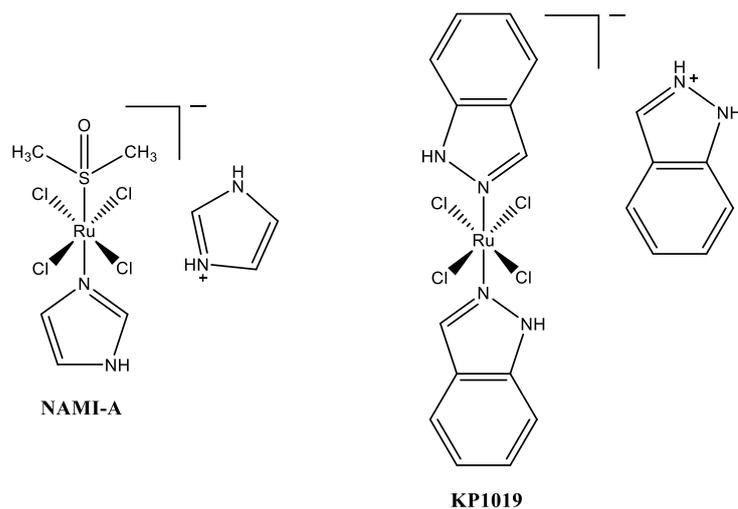


Fonte: O autor, 2021.

Em países da Ásia como Japão, China, Coreia do Sul foram aprovadas a nedaplatina, lobaplatina, e heptaplatina, para fins antitumorais, respectivamente. Todos esses compostos foram desenvolvidos com o objetivo de minimizar efeitos colaterais observados na administração da CDDP, via modificações estruturais, que visam diminuir a cinética reacional dos compostos em meio biológico por meio da adição de ligantes de saída mais lenta, em detrimento do cloreto presente originalmente na estrutura da cisplatina (DILRUBA e KALAYDA, 2016; DA SILVA, SILVA e BELIAN, 2018).

Com o sucesso dos compostos de platina no tratamento do câncer, a elucidação dos mecanismos de ação, o estabelecimento de uma relação estrutura-atividade dos complexos, a síntese e o planejamento de novas drogas cresceram de forma exponencial, com interesse principal nos compostos com atividade antitumoral, a exemplo dos compostos de coordenação a base de titânio, gálio, ouro e rutênio. Dentre esses os compostos, o NAMI-A e KP1019 (**Figura 2**), contendo rutênio (Ru<sup>3+</sup>) em sua estrutura, obtiveram destaques medicinais na terapia do câncer carcinoma mamário (Mac) e colorretal, respectivamente, com o primeiro chegando a fase I e o segundo a fase II clínica (BARRY e SADLER, 2013).

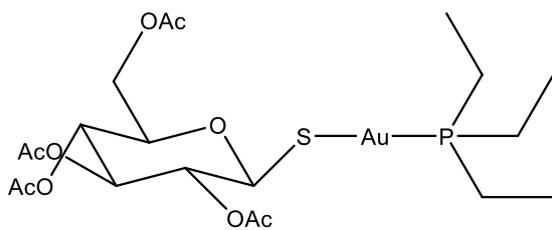
**Figura 2.** Estruturas químicas dos compostos NAMI-A e KP1019.



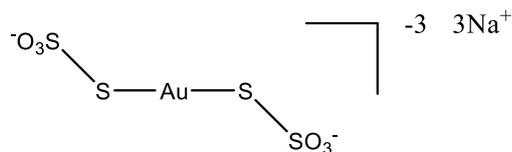
Fonte: O autor, 2021.

Além de drogas planejadas com o objetivo de possuírem elevada atividade, e também ocasionar menor toxicidade contra neoplasias, ao longo dos anos foram projetadas drogas para promoverem diversos efeitos biológicos, baseadas em centros metálicos. Os compostos de ouro (Au<sup>+</sup>), por exemplo, obtiveram muito sucesso no tratamento de artrite reumatoide (AR), um distúrbio que faz com que o sistema imunológico ataque as articulações, provocando inflamações e perda do líquido sinovial (líquido lubrificante, presente nas articulações), esse fenômeno causa erosões ósseas e deformidades (ALETAHA, NEOGI, et al., 2010). O primeiro composto de coordenação contendo ouro que mostrou atividade contra AR foi o dicianoaurato de sódio Na[Au(CN)<sub>2</sub>], e com o avanço das pesquisas, foram desenvolvidos complexos de Au<sup>+</sup> coordenados a ligantes que possuíam sítios básicos de enxofre (ou seja, bases “moles” pelo princípio HSAB) (**Figura 3**), os quais se coordenam preferencialmente aos centros ácidos de ouro (ácido “mole”) por causa da compatibilidade das interações, segundo o conceito de ácidos e bases duro e mole de Pearson (HSAB) . Esses compostos são muito eficazes em tratar os sintomas da AR, assim como em retardar sua progressão (DABROWIAK, 2009).

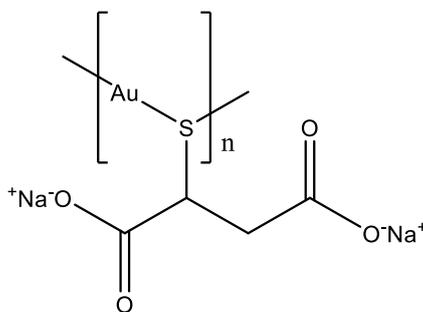
**Figura 3.** estruturas dos compostos de coordenação contendo ouro.



**Aurofina**



**Aurotiosulfato de sódio**



**Aurotiomaltato de sódio**

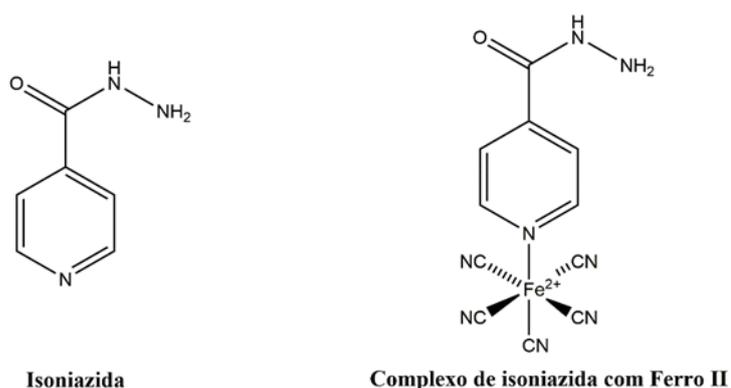
Fonte: O autor, 2021.

Também foram desenvolvidos complexos visando o tratamento de doenças parasitárias como malária e esquistossomose, destacando-se os complexos baseados em cromo e ferro (GASSER, 2015). Os complexos a base de cobre e níquel demonstraram resultados contra doenças infecciosas como hepatite C, HIV e tuberculose, atuando de forma a causar danos a fragmentos do RNA viral, que não está presente nas células infectadas (BRADFORD e COWAN, 2012). Contra o vírus do HIV, drogas de cobre e zinco mostraram efeitos, mas a pesquisa nessa linha é mais voltada ao desenvolvimento de agentes quelantes para cátions  $Mg^{2+}$ , pois eles são essenciais para o pleno funcionamento da enzima que sintetiza o DNA viral a partir do RNA, a transcriptase reversa (BARRY e SADLER, 2013).

Complexos de mercúrio, cobre, cobalto, prata, manganês e ferro, possuem atividade contra as cepas que causam a tuberculose, e esses compostos são usados muitas vezes contra cepas resistentes as drogas já utilizadas comercialmente, como as cepas resistentes à isoniazida (**Figura 4**). Essas cepas desenvolveram resistência a ação da droga, por meio da síntese de uma enzima, a qual anula o mecanismo de ação da isoniazida. A ação do fármaco é promovida por meio da formação de um intermediário gerado através de uma cadeia de transferência de elétrons. Dessa forma na presença da enzima a cadeia de transferência de elétrons necessária

para formação da espécie ativa que promove a ação do fármaco é inibida. Para resolver esse problema a estratégia utilizada pelos pesquisadores foi adicionar um centro metálico a estrutura da isoniazida, por exemplo o  $\text{Fe}^{2+}$  (**Figura 4**), com isso mesmo na presença da enzima a ação do fármaco não é inibida. Visto que os processos de transferência de elétrons necessários para a formação do intermediário (espécie ativa) serão desempenhados pela pelo centro ácido metálico da estrutura, devido a sua interação com componentes em meio biológico que promovam processos redox (SOUSA et al., 2012).

**Figura 4.** Estrutura da Isoniazida, e do complexo de Isoniazida-  $\text{Fe}^{2+}$



Fonte: O autor, 2021.

Existem complexos também que atuam no metabolismo de glicose, promovendo efeitos anti-hiperglicemiantes, e são utilizados no tratamento de diabetes mellitus (DM), uma condição crônica causada por distúrbios hormonais relacionados a não produção de insulina pelas células- $\beta$  do pâncreas, ou resistência a ação da insulina. Nesse contexto, os complexos de zinco e vanádio estão em destaque para tratamento do DM, entretanto os compostos a base de vanádio são mais extensivamente estudados, por apresentarem resultados promissores. Uma vez que esse trabalho visa desenvolver ligantes que se coordenem de forma eficiente aos íons de vanádio, os próximos tópicos serão dedicados ao diabetes mellitus, e aos complexos de vanádio bioativos visando o tratamento de diabetes, sua química em meio biológico, absorção e biotransformação, mecanismos de ação e estratégias de planejamento para os complexos.

## 2.2 DIABETES MELLITUS

Historicamente tem-se que o primeiro relato interpretado como uma descrição do diabetes acontece no papiro de Erbs, o qual data do século XV A.C., nesse documento que

contem mais de 20 metros, existe um parágrafo dedicado a pacientes, que apresentavam os ditos sintomas clássicos do diabetes. Esses sintomas são fome excessiva (polifagia), sede excessiva (polidipsia), e poliúria (vontade de urinar constantemente) (BARNETT e KRALL, 2009). O termo diabetes em si, foi cunhado pelo grego Apolônio de Memphis (250 A.C.), o qual significa em linhas gerais “passar através”, devido a frequência com que os pacientes urinavam. Já o termo Mellitus vem do latim quer dizer “mel”, ele foi incorporado literatura medica devido a descrição do médico romano Arateus para a urina adocicada dos pacientes (JUVENIL, 2017).

Na atualidade o diabetes é descrito para além dos sintomas já citados, sendo definido por Lima et al. (2021, p. 2) como “uma grave e complexa desordem metabólica, congênita ou adquirida, caracterizada por distúrbios no metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas, decorrentes de prejuízos na secreção e/ou na ação da insulina em tecidos periféricos”. Esse distúrbio pode ser classificado dentro de 4 categorias, sendo estas: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), diabetes gestacional, e diabetes não específico (SARMENTO, 2019). O DM1 (dependente de insulina) possui como principal característica a não secreção de insulina pelo pâncreas, devido a destruição autoimune das células  $\beta$  dessa glândula por causa de fatores conaturais, tal destruição possui forte componente genético, e boa parte dos pacientes afetados são jovens (BAYNES e DOMINICZAK, 2012). No DM2 tem-se como principal característica a alta concentração de glicose na corrente sanguínea, em virtude da resistência à insulina periférica, principalmente nos tecidos adiposos, hepáticos, e no músculo esquelético. Esse subtipo de diabetes afeta principalmente pessoas com mais de 40 anos, e tem relação direta com o estilo de vida, fatores ambientais, uso de fármacos retrovirais e glicocorticoides (LIMA *et al.*, 2021).

O diabetes gestacional é caracterizado pelo desenvolvimento em algum grau de problemas no metabolismo de glicose durante a gestação, podendo desaparecer logo após o parto, ou persistir. Já o tipo não específico pode ser desenvolvido em decorrência de diversos fatores, dentre eles tem-se: fatores genéticos que causam falhas nas células  $\beta$  (mutações no gene que sintetiza a glicoquinase), síndromes raras, que promovem a resistência à insulina, ou a presença de anticorpos antireceptores; doenças como acromegalia e infecções por agentes patogênicos, tal qual o que causa a caxumba (YAMASHITA, 2013). O panorama atual da epidemia de diabetes no mundo é preocupante, visto que a federação internacional de diabetes (FID) na 9ª edição de seu atlas em 2019 estimou que 463 milhões de pessoas conviviam com

DM, e no ritmo atual de crescimento de casos, as estimativas apontam que cerca de 700 milhões de pessoas serão afetadas por essa condição até 2045 (SARMENTO, 2019; LIMA *et al.*, 2021; IFD, 2019).

No Brasil cerca de 8% da população entre 20 e 79 anos é portadora dessa condição, e para o ano de 2019 foram registrados 16,8 milhões de casos no país, as projeções atuais afirmam que em 2030 esse número pode chegar a cerca de 23,2 milhões de pessoas (ANTOS *et al.*, 2019). Ainda vislumbrando o panorama brasileiro, as pesquisas indicam que 5,2% dos pacientes, que são atendidos com alguma complicação em decorrência do diabetes vão a óbito, e o perfil social desses pacientes abarca pessoas de baixa renda, baixa escolarização e idosos principalmente; além disso verificou-se, que o aumento da escolarização no ano de 2017 reduziu a incidência de casos de diabetes em 7% (BRASIL, 2017).

Com relação ao tratamento do diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) a estratégia utilizada é aplicação diária de insulina exógena por meio de injeções subcutâneas com o intuito de diminuir a glicemia sanguínea. Essa forma de tratamento é desafortunada para os pacientes tanto fisicamente, quanto psicologicamente, outro ponto negativo dessa estratégia, é a resistência que o organismo pode adquirir ao Hormônio (SAKURAI, 2007). Buscando uma alternativa para evitar o uso injeções, existem pesquisas que visam desenvolver cápsulas entéricas para a administração de insulina e outras macromoléculas por via oral. Entretanto esse campo ainda possui alguns desafios tecnológicos para superar, pois visam manter o componente bioativo sem sofrer degradação no trato gastrointestinal (GI) e aumentar sua biodisponibilidade (LEE *et al.*, 2011). Já os pacientes que possuem DM 2 requerem o uso de agentes antidiabéticos orais, atrelados a uma rotina de atividades físicas e controle da dieta. Esses fármacos diminuem a glicemia sanguínea mantendo-a na concentração normal (< 100 mg/dL), tais medicamentos são classificados quanto a sua via de ação, sendo o primeiro o grupo de estimuladores da secreção de insulina pancreática (sulfonilureias e glicinidas) (SDB, 2015). O segundo de redutores da velocidade de captação de glicídeos (inibidores das alfa-glicosidases), além daqueles que diminuem a produção de glicose hepática (biguanidas), ou aumentam a taxa de utilização de glicose pelas células de tecidos periféricos (glitazonas) (REHDER, 2008; BAYNES e DOMINICZAK, 2012; SDB 2015).

O principal problema encontrado na administração desses a gentes farmacêuticos, é que a longo prazo, além de efeitos colaterais aos pacientes (anemia, ganho de peso, náuseas e infecções urinárias e outros) eles podem causa a descontinuação da síntese de insulina pela pâncreas, visto que a demanda do organismo pelo homônio vai ser menor (SAKURAI, 2007). Dessa forma, um dos principais desafios para as próximas décadas é o desenvolvimento de novas drogas com atividade antidiabética, que possuam mecasnimos de ação novos, promovendo o efeito desejado, mas com menores prejuízos aos pacientes.

### 2.3 COMPOSTOS DE VANÁDIO COM ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA

Os compostos de vanádio são reconhecidos como agentes antidiabéticos promissores. O primeiro experimento em que foi possível observar as propriedades relacionadas ao metabolismo de glicose do vanádio foi em 1899, em um estudo realizado na cidade de Lyon, com 44 voluntários, os quais possuíam diversas condições, tais como: anemia, reumatismo, tuberculose e três deles, diabetes mellitus tipo 1 (LYONNET, MARTZ e MARTIN, 1899). Todos os indivíduos foram tratados com soluções aquosas de metavanadato de sódio ( $\text{NaVO}_3$ ) por via oral, contendo de 4-5 mg do sal, três vezes na semana antes de cada refeição, e foi observado em todos os indivíduos o aumento no apetite, ganho de peso, e para os pacientes diabéticos, observou-se uma ligeira redução na glicose sanguínea (REHDER, 2008). Esse estudo ficou conhecido como estudo de fase 0 e representa um marco na Química do vanádio.

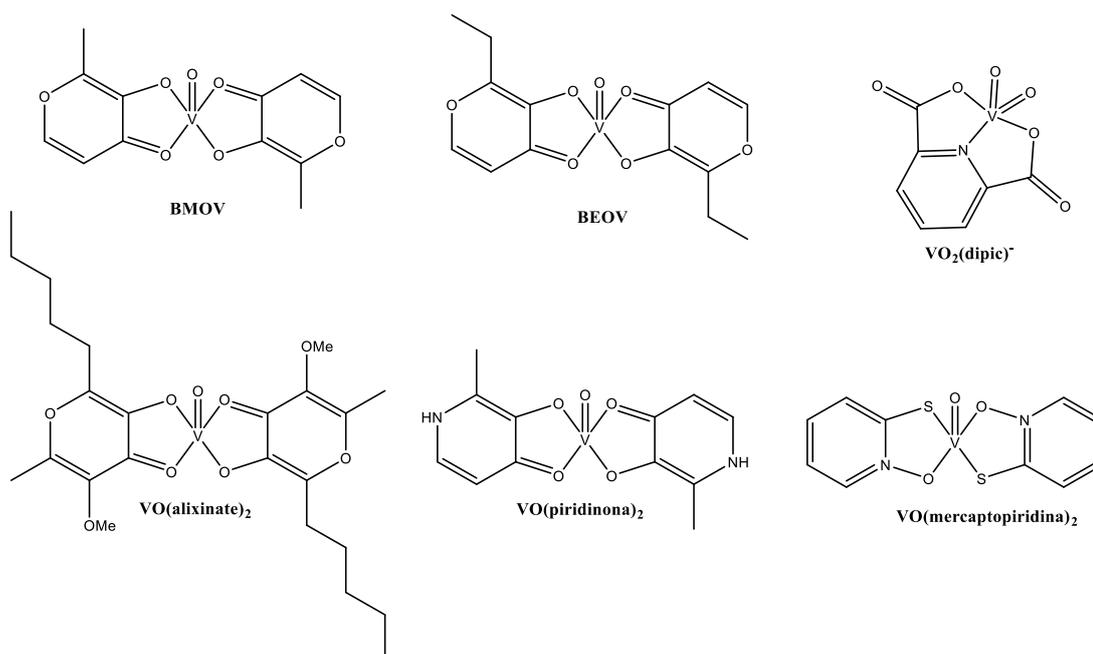
Nas décadas de 70 e 80, já era consenso que os íons de vanádio possuíam propriedades semelhantes a insulina em estudos *in vitro*, e *in vivo*. Na pesquisa realizada por McNiell e colaboradores (1979), eles adicionaram quantidades de ortovanadato de sódio ( $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) na água de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ), um antibiótico que destrói as células- $\beta$  pancreáticas, induzindo o animal a um quadro irreversível de DM1, e os resultados desse estudo mostraram redução na glicemia de todos os animais (THOMPSON e ORVIG, 2006).

Além de estudos com sais vanadatos ( $\text{V}^{\text{V}}$ ) inorgânicos, foram realizados estudos com o sulfato de vanadila ou sulfato de oxidovanádio (IV) ( $\text{V}^{\text{IV}}\text{OSO}_4$ ), o qual se mostrou efetivo em reduzir a glicose plasmática no sangue de roedores diabéticos, e possuía a vantagem de ser menos tóxico (permitindo aplicação de quantidades maiores) que os sais de vanadato, devido a

formação de produtos insolúveis formados em pH fisiológico (7,2-7,4), os quais interferem em processos de equilíbrio, impedindo a formação de algumas espécies citotóxicas (LAY e A., 2017). Entretanto, os maiores obstáculos para a aplicação dos sais inorgânicos como agentes antidiabéticos é a limitada absorção pelo organismo (cerca de 1% da dose total de vanádio administrada), aparecimento de desconfortos gastrointestinais durante o tratamento e problemas renais. Para tentar solucionar essas questões, os pesquisadores recorreram a modificações químicas nos compostos de coordenação utilizando ligantes orgânicos (THOMPSON *et al.*, 2009). Para tal, foram desenvolvidos diversos complexos com essa finalidade, dentre eles o bis(maltolato)oxidovanádio (IV) (BMOV) e o bis(etil-maltolato) oxovanádio (IV) (BEOV) (**Figura 5**) obtiveram sucesso, pois aumentaram a absorção de vanádio (sendo cerca de 3 vezes maior que a dos sais inorgânicos, permitindo o uso de doses menores dos compostos), e não apresentaram os desconfortos gastrointestinais. Com isso, esses compostos chegaram a fase clínica II em humanos, mas foram descontinuados por causarem danos renais a longo prazo (THOMPSON *et al.*, 2009).

Com base na estrutura do BEOV e do BMOV, outros complexos derivados foram desenvolvidos (**Figura 5**), variando o NOX do vanádio (+5, +4), utilizando ligantes que possuíam cadeias mais lipofílicas ou hidrofílicas, e também contendo diferentes sítios básicos (O, N, S) para coordenação, além de diferentes funções na “periferia” das estruturas do complexo (LIMA, *et al.*, 2021). Essas modificações visavam melhorar ainda mais a absorção, otimizar a estabilidade dos compostos ao trato gastrointestinal (quando aplicados por via oral), aumentar a captação pelas células, aumentar a disponibilidade no plasma sanguíneo, e evitar processos redox que degradassem o composto rapidamente antes dele atingir as células (REHDER, 2016).

**Figura 5.** Estruturas do BMOV e BEOV e seus derivados.



Fonte: O autor, 2021

## 2.4 BIODISPONIBILIDADE DOS COMPOSTOS DE VANÁDIO

Uma das formas de melhorar a absorção dos complexos de vanádio pelo organismo é compreender os processos que eles sofrem em meio biológico, os ambientes que são expostos, as formas de transporte, biotransformação e excreção. Além disso, compreender os mecanismos de especiação durante essas etapas e sua cinética no meio fisiológico facilita no planejamento de novos fármacos potenciais antidiabéticos (TRACEY, WILLSKY e TAKEUCHI, 2007).

O primeiro ponto a ser considerado para estudar os processos sofridos por esses compostos é a sua via de administração, seja por via oral, na qual os compostos são expostos ao trato gastrointestinal (GI), onde além de proporcionar variações de pH, também apresenta moléculas (Citrato, ftalato e aminoácidos) e biomoléculas (proteínas) resultantes da degradação dos alimentos, os quais podem interagir com os compostos afetando sua absorção. Seja por via intravenosa, na qual o composto vai direto para a corrente sanguínea, ficando exposto ao pH fisiológico e interagindo com componentes do plasma sanguíneo de alta massa molecular como transferrina (Tf), albumina (HSA), imunoglobulina G (IgG), e também, com componentes de

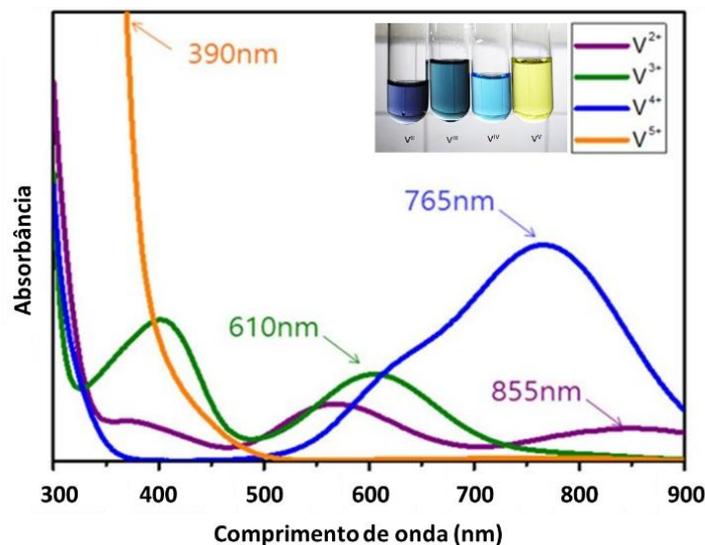
baixa massa molecular destacando-se os citratos, fosfatos, carbonatos, lactatos (TREVINO e DIAZ, 2020).

#### 2.4.1 Especificação de vanádio em meio aquoso

Além da complexidade da química do vanádio devido às suas diferentes formas, geometrias e classificações, esses compostos também apresentam uma dinâmica em solução aquosa bastante complexa (PESSOA, ETCHEVERRY e GAMBINO, 2015). Esses fatores são oriundos de processos e/ou reações nos quais esses compostos sofrem quando são dissolvidos em água, tanto por hidrólise ou condensação dos núcleos de vanádio dependente do pH do meio. Essa dinâmica em solução aquosa é conhecida como especificação, visto que nesse processo, as reações podem modificar o estado de oxidação do vanádio, e conseqüentemente, gerar novas espécies químicas (DOUCETTE, HASSELL e CRANS, 2016).

Os quatro estados de oxidação mais comuns do vanádio (II, III, IV e V) possuem uma química própria e bem definida, sendo possível identificar e diferenciar essas espécies pelas cores em solução aquosa, por exemplo, o  $V^{II}$  é violeta,  $V^{III}$  é verde-escuro,  $V^{IV}$  é azul e  $V^V$  é amarelo (**Figura 6**). Considerando suas aplicações biológicas,  $V^{II}$  é o que possui menor descrição na literatura devido à sua elevada instabilidade em meio aquoso, sendo rapidamente oxidado a  $V^{III}$ , e por essa razão, os estados  $V^{IV}$  e  $V^V$  são os mais estudados em meio biológico (DABROWIAK, 2009).

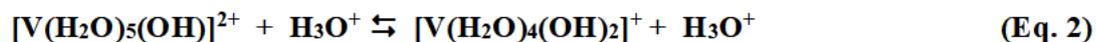
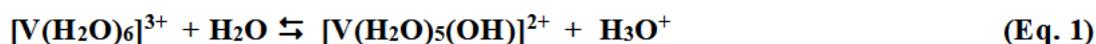
**Figura 6.** Espectros de absorção eletrônica na região do visível dos íons de VII, VIII, VIV e VV em solução aquosa (concentração 0,1 mol L<sup>-1</sup>) com as suas respectivas cores em solução aquosa.



Fonte: Adaptado de (CHOI *et al.*, 2017).

O V<sup>III</sup> em solução aquosa possui estrutura octaédrica devido à formação do aquocomplexo [V(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup> e hidroxí-aquocomplexo [VO(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>(OH)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, os quais são oriundos de reações de hidrólise segundo as equações (1) e (2).

**Figura 7.** Equações de Hidrólise dos íons de vanádio (1) e (2), e de oxidação em função da quantidade de íons hidrônio do meio (3).



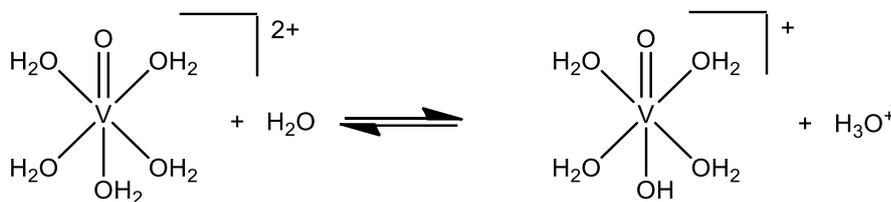
Fonte: O autor, 2021.

Além das reações de hidrólise, o V<sup>III</sup> pode oxidar em V<sup>IV</sup> à medida que o pH do meio aumenta (Equação 3), sendo mais estável na faixa de pH entre 1,5 - 4,5 (BUGLYO, CRANS, *et al.*, 2005) Observa-se uma alta instabilidade dessa espécie em pH neutro, portanto, a atividade antidiabética de compostos de V<sup>III</sup> geralmente é atribuída a geração espécies V<sup>IV</sup> e V<sup>V</sup> *in situ* após a administração oral do composto (JAKUSCH e KISS, 2017).

A espécie de V<sup>IV</sup> não existe na forma livre em solução aquosa, e sim, quando combinado à oxigênio na forma de oxocátion, conhecido como vanadila ou oxidovanádio (IV), V<sup>IV</sup>O<sub>2</sub><sup>2+</sup>, sendo esse oxocátion também comum ao V<sup>V</sup> (VO<sub>2</sub><sup>+</sup> ou V<sup>V</sup>O<sub>2</sub><sup>+</sup>) (CRANS e TRACEY, 1998). A

vanadila  $V^{IV}O^{2+}$  em meio aquoso existe na forma de aquocomplexo  $[VO(H_2O)_5]^{2+}$  com estrutura de bipirâmide de base quadrada ou octaédrica, e através de uma reação de hidrólise, pode ocorrer a formação do hidroxí-aquocomplexo  $[VO(H_2O)_4(OH)]^+$  com mesma geometria (**Figura 8**). A espécie  $V^{IV}O^{2+}$  em meio aquoso é estável em soluções com pH baixo, no entanto, em pH superior a 5, as espécies polinucleares ou oligômeros  $[(VO_2)(OH)_5]^-_n$  são as formas mais estáveis. (CRANS *et al.*, 2004) Além disso, quando o pH está elevado (pouco acima de 7), o  $V^{IV}O^{2+}$  na presença de moléculas de água pode oxidar-se em  $V^VO_2^+$ , de acordo com as reações descritas na Equação (4). Essa reação de oxidação não é facilmente observada quando existe um ligante complexado ao oxocátion (DABROWIAK, 2009; CRANS *et al.*, 2004).

**Figura 8.** Equação química da dinâmica reacional de hidrólise da espécie  $[VO(H_2O)_5]^{2+}$  para formação de espécie  $[VO(H_2O)_4(OH)]^+$  em meio aquoso.

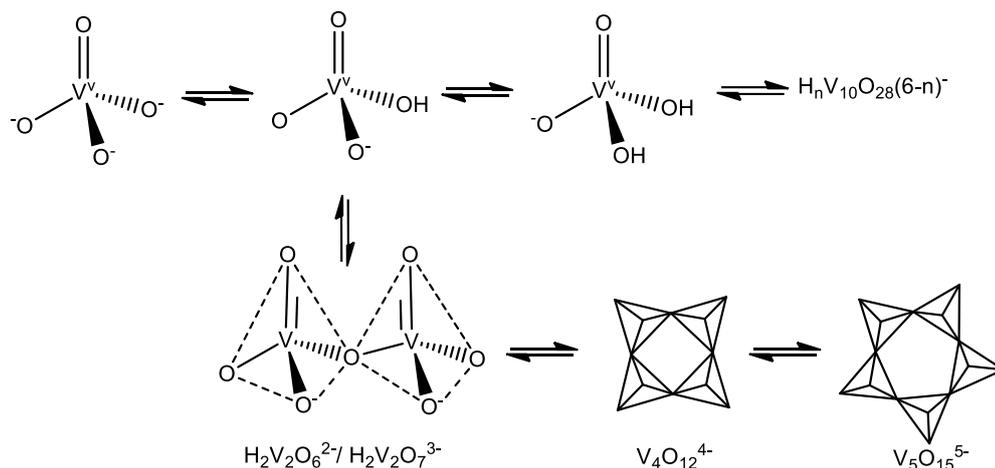


Fonte: O autor, 2021.



Diferentemente dos demais, o  $V^V$  apresenta uma química mais robusta devido à elevada quantidade de compostos que esta espécie pode formar em função da variação do pH do meio. Todas as espécies detectadas em soluções de  $V^V$  em meio básico são aniônicas, por exemplo, em pH 14 o produto majoritário é o ânion ortovanadato ( $VO_4^{3-}$ ), já em pH na faixa de 7-12, os produtos majoritários são  $HVO_4^{2-}$  e  $H_2VO_4^-$  e polioxovanadatos de baixa massa em menores concentrações. Em pH neutro, os vanadatos ( $HVO_4^{2-}$  e  $H_2VO_4^-$ ) sofrem reações de condensação e há a formação de oligômeros ou polioxovanadatos, como os dímeros  $[H_2V_2O_6]^{2-}/[H_2V_2O_7]^{3-}$ , tetravanadatos  $[V_4O_{12}]^{4-}$ , pentavanadatos  $[V_5O_{15}]^{5-}$  e assim sucessivamente, conforme ilustrado na **Figura 9** (CRANS *et al.*, 2004; CRANS e TRACEY, 1998) Entre os polioxovanadatos mais notáveis, estão os decavanadatos  $[H_nV_{10}O_{28}]^{(6-n)-}$ .

**Figura 9.** Esquema representativo de reação da formação dos oligômeros de vanadatos em meio aquoso, com destaque para o dímero  $[H_2V_2O_6]^{2-}/[H_2V_2O_7]^{3-}$ , tetrâmero  $[V_4O_{12}]^{4-}$  e pentâmero  $[V_5O_{15}]^{5-}$ .



Fonte: Adaptado de Rehder, 2008.

Todos esses ânions de  $V^V$  são incolores, entretanto, à medida que o meio é acidificado, os polioxovanadatos são protonados, adquirindo uma característica catiônica (CRANS e TRACEY, 1998). A solução formada por espécies catiônicas pode apresentar coloração laranja/avermelhada característica das espécies de decavanadatos, e quanto maior forem as unidades poliméricas de vanádio, mais intensa é a coloração da solução (REHDER, 2008). Além disso, quanto mais ácido o meio se encontra, há um aumento da concentração de um precipitado com fórmula química  $V_2O_5 \cdot nH_2O$ . Esse precipitado é rapidamente dissolvido quando o pH se aproxima de 0 e, observa-se uma mudança da coloração da solução de laranja para amarelo, a qual é característica aos íons  $V^VO_2^+$  gerados a partir da dissolução do precipitado (CRANS e TRACEY, 1998).

Fica evidente que a especiação de vanádio é fundamental para a compreensão dos mecanismos de entrada desses compostos nas células, assim como, pelos processos de absorção, biotransformação, transporte e eliminação, que são essenciais para a compreensão da farmacocinética dos fármacos (CARPIO *et al.*, 2018).

#### 2.4.2 Farmacocinética dos compostos de vanádio em meio biológico

Os compostos de vanádio são administrados em ensaios clínicos ou em animais através de duas principais vias, a oral (mais comum) e a intravenosa. Nessas duas formas, os compostos são expostos a ambientes químicos diferentes e podem sofrer biotransformações distintas

(TRACEY, WILLISKY e TAKEUCHI, 2007). Os compostos quando administrados pela via oral são absorvidos no trato gastrointestinal (GI), posteriormente eles são transportados via proteínas para a corrente sanguínea, em seguida, são distribuídos nos tecidos, e, finalmente, são captados pelas células. Já os compostos quando administrados intravenosamente, vão direto para a corrente sanguínea. (PEIXOTO, 2006) (TREVINO, *et al.*, 2019).

Durante a etapa de absorção no estômago, os compostos de vanádio estão em meio ácido, e dependendo do NOX no qual o metal se encontra, há a formação de espécies estáveis de vanádio, conforme a dinâmica de especiação descrita anteriormente (TREVINO *et al.*, 2019). Ademais, as reações de complexação e de substituição de ligantes pelas substâncias geradas do catabolismo inicial dos alimentos podem ocorrer durante a etapa de absorção. Durante os ensaios clínicos de fase 1 com o complexo BEOV, concluiu-se que a presença ou não dessas substâncias, que são em sua maioria ftalatos e citratos, influenciava na quantidade de vanádio absorvida pelo organismo (THOMPSON e ORVIG, 2006). Nesse estudo verificou-se que o BEOV apresentou taxa de absorção cerca de 3 vezes maior que os sais de vanádio como  $V^{IV}OSO_4$ , e quando foi administrado em jejum, essa taxa foi cerca de 13 vezes maior (THOMPSON, *et al.*, 2009).

Em detrimento da presença de diversas substâncias oriundas dos alimentos no GI, o vanádio pode sofrer processos redox e de substituição dos ligantes, e, ao final desse processo metabólico, o metal se encontra majoritariamente complexado a citratos ( $[V(cit)]$  ou  $[V(cit)_2]$ ), carboidratos ou ftalatos. Uma pequena porcentagem se encontra na forma de ortovanadato,  $[H_2VO_4]^-$ , os quais são facilmente absorvidos e liberados na corrente sanguínea (LEVINA *et al.*, 2014). Caso a administração seja em jejum, os compostos passam por diversas reações que produzem como metabólitos finais ortovanadatos e polioxovandatos de baixa massa, os quais também são absorvidos e liberados na corrente sanguínea. Por outro lado, alguns ligantes promovem maior estabilidade aos complexos e aumentam a absorção e biodisponibilidade desses, permitindo assim, que sejam administrados em doses menores, evitando eventuais desconfortos gastrintestinais que eram causados pela administração dos sais de vanádio em altas doses (CARPIO *et al.*, 2018).

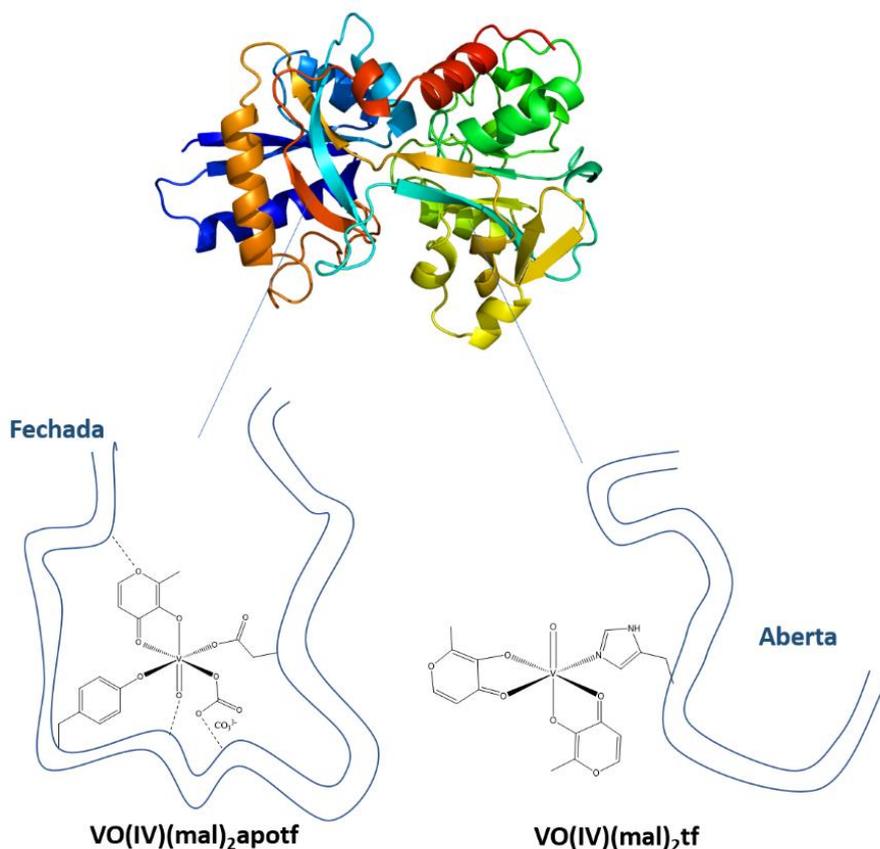
A utilização de ligantes orgânicos com o objetivo de aumentar a absorção e biodisponibilidade dos complexos de vanádio é a estratégia mais utilizada no desenvolvimento

de complexos de vanádio com atividade anti-hiperglicemiante e/ou antidiabética. Aliada a essa estratégia, o uso de cápsulas de gelatina e de revestimento entérico podem contribuir para um aumento da taxa de absorção quando comparados às formas clássicas de aplicação em solução aquosa ou em soro fisiológico (SAKURAI, FUGONO e YASUI, 2004).

### 2.4.3 Transporte, absorção e excreção dos compostos de vanádio

Os compostos de vanádio são transportados via proteínas na corrente sanguínea e distribuídos para os tecidos-alvo, sendo o ósseo, renal e por fim, hepático, a ordem decrescente de absorção nesses tecidos (JAKUSCH, *et al.*, 2006). Esse transporte é realizado majoritariamente pela transferrina livre de ferro (apoTf) (TREVINHO *et al.*, 2019). O vanádio se liga a apoTf no sítio de Fe<sup>III</sup>, e dependendo do estado de oxidação, essa ligação pode ser mais forte ou mais fraca (PESSOA, ETCHEVERRY e GAMBINO, 2015). Essa ligação pode assumir uma conformação fechada ou aberta, sendo a fechada mais estável, pois os íons de vanádio se ligam a apoTf através de resíduos de ácido aspártico (Asp), histidina (His) ou tirosina (Tyr). Por outro lado, na conformação aberta, a coordenação do metal à transferrina (Tf, nesse caso o Fe<sup>III</sup> está presente na estrutura) ocorre através do sítio imidazólico (**Figura 10**) (JAKUSCH e KISS, 2017).

**Figura 10.** Representação das formas de interação dos compostos de vanádio com a transferrina através das conformações aberta e fechada.

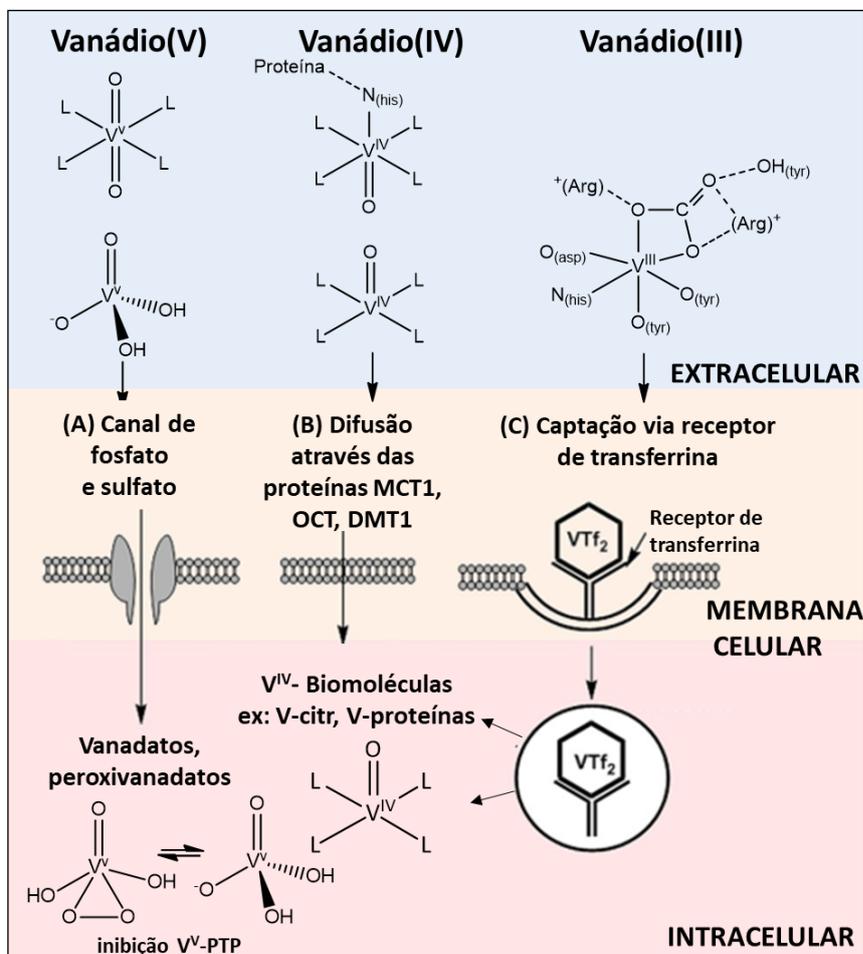


Fonte: Adaptado de (JAKUSCH e KISS, 2017).

A interação do vanádio com a transferrina é bem discutida na literatura, e estima-se que 30% a 70% da quantidade de vanádio administrado em animais ou humanos seja transportado por essa proteína (KISS, *et al.*, 2006). Entretanto, existem outras proteínas capazes de transportar as espécies de vanádio, como a albumina, a hemoglobina, e a imunoglobulina, além de outros compostos de baixa massa molecular presentes no plasma sanguíneo, como os lactatos, citratos, fosfatos e oxalatos (KISS, *et al.*, 1998); (REHDER, 2012).

Após o transporte para os tecidos-alvo, esses compostos são captados e adentram nas células, e esse processo pode ocorrer por três vias distintas: (a) canais iônicos de sulfato e fosfato, (b) difusão através das proteínas MCT1 (transportador 1 de monocarboxilato), OCTD (transportador aniônico orgânico 1) e DMT1 (transportadora de metal divalente 1) e (c) via receptores de transferrina, conforme esquema ilustrativo representado na **Figura 11**. Vale salientar que essas formas de captação celular são comumente para espécies de  $\text{V}^{\text{V}}$ ,  $\text{V}^{\text{IV}}$  e  $\text{V}^{\text{III}}$ , respectivamente (TREVINO e DIAZ, 2020).

**Figura 11.** Esquema de processos de captação dos compostos de vanádio pelas células: (a) pelos canais de ânions celulares sulfato e fosfato, (b) difusão através das proteínas MCT1 transportador 1 de monocarboxilato), OCTD (transportador aniônico orgânico 1) e DMT.



Fonte: Adaptada das referências (TREVIÑO e DIAZ, 2020) e (LEVINA e LAY, 2017)

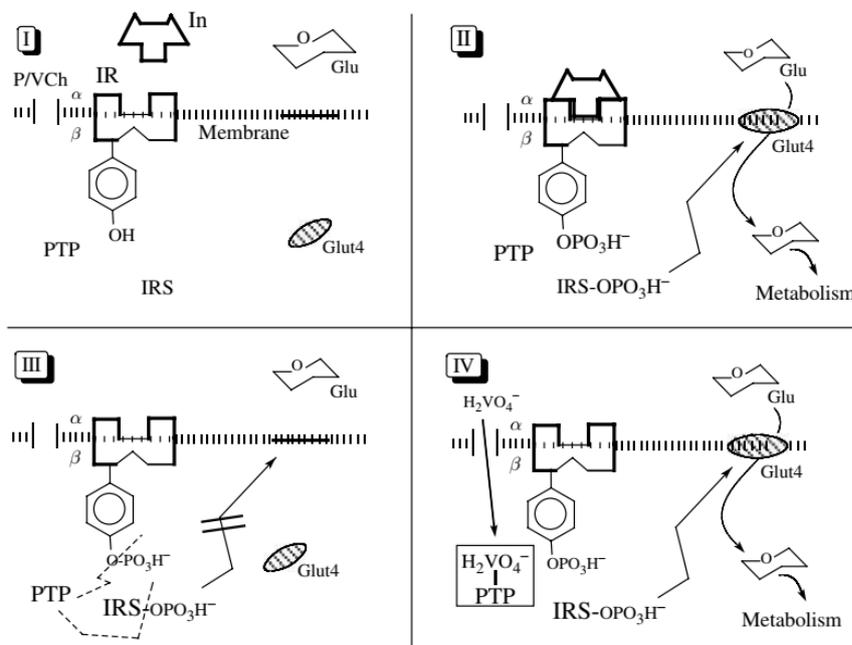
Uma vez no meio intracelular, a atividade antidiabética do vanádio pode ser explicada através de diversos mecanismos, especialmente, através da inativação de proteínas fosfatases de maneira reversível ou irreversível, que aumentam a captação da glicose, cujos mecanismos serão aprofundados na próxima sessão (DOUCETTE, HASSELL e CRANS, 2016). E por fim, após serem absorvidos, distribuídos e biotransformados, a excreção dos compostos de vanádio ocorre pelas fezes, e como via secundária, pela urina (TREVIÑO, *et al.*, 2019).

#### 2.4.4 Mecanismo de ação dos antidiabéticos a base de vanádio

Para compreender a ação dos compostos de vanádio na captação da glicose é preciso entender como é o processo de sinalização da insulina (In), responsável pela homeostase glicídica do corpo humano. O receptor de insulina (RI) das células é uma proteína tetramérica, ou seja, possui quatro partes (duas chamadas de  $\alpha$ , duas chamadas de  $\beta$ ), que fica localizada no meio da membrana celular, com os componentes  $\alpha$  expostos ao meio extracelular, e os  $\beta$  no meio intra. Quando a insulina interage com o receptor, ocorre uma reação de fosforilação dos componentes  $\beta$  e de outras substâncias presentes no citosol, reações essas catalizadas por proteínas quinases, que ocorrem preferencialmente em cadeias laterais de tirosina e serina (REHDER, 2016). As espécies fosforiladas geradas, promovem uma cascata de sinalização, que acarreta na liberação do transportador de glicose (GLUT-4), uma proteína responsável por captar a glicose do meio externo para o meio interno. No meio intracelular, a glicose é metabolizada formando triglicerídeos e glicogênio (I e II na **Figura 11**). Na ausência do hormônio In (diabetes tipo 1), ou em casos de resistência (diabetes tipo 2), a fosforilação das unidades  $\beta$  do receptor e de outros substratos é inibida por proteínas tirosinas fosfatases (PTPs), que são conhecidas como proteínas com feedback inativo na cascata de sinalização de insulina, com isso a cascata de sinalização não ocorre, conseqüentemente, o transportador GLUT-4 não é liberado, e a célula não consegue captar a glicose do meio com eficiência (III na **Figura 11**) (DABROWIAK, 2009), gerando um quadro de hiperglicemia.

A partir desse mecanismo é possível entender o motivo dos compostos de vanádio serem agentes antidabéticos tão promissores, visto que, desde a década de 70, existe comprovação científica que os vanadatos ( $V^V$ ) e compostos de ( $V^{IV}$ ) são potentes inibidores de PTPs, atuando independente da concentração de insulina presente no corpo (CANTLEY *et al.*, 1977). Uma vez dentro da célula (**Figura 11, Figura 12 IV**), os compostos de vanádio são convertidos a vanadatos e peroxivanadatos gerados *in situ*, os quais se ligam aos resíduos de cisteína (Cys) presentes nas proteínas tirosina fosfatases (PTPs). Caso as cadeias Cys não sejam oxidadas, a inibição ocorre de forma reversível, mas se a interação promover a oxidação do sítio de enxofre do aminoácido a ácido sulfinico, a inibição é irreversível. De toda forma, as duas maneiras de inibição dessas proteínas provocam o aumento nos níveis de fosforilação dos receptores de insulina e dos substratos endógenos, estimulando a cascata de sinalização de glicose e atenuando o quadro de hiperglicemia resistente (LEVINA e LAY, 2017).

**Figura 12.** Esquema simplificado da ação da insulina e compostos de vanádio na captação de glicose.



Fonte: (REHDER, 2008).

## 2.5 O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPOSTOS

O *design* de novos compostos de vanádio, visa sempre melhorar a biodisponibilidade e a absorção dos íons de vanádio, e os exemplos de complexos com estrutura bis ( $V^xOL_2$ , em que  $x = +4$  ou  $+5$ ) mostraram êxito, porém, com a persistência de alguns efeitos colaterais graves (YUEN, ORVIG e MCNEILL, 2011). Dessa forma, com base nos mecanismos de absorção dos íons de vanádio pelas células, e buscando aprimorar a estabilidade dos compostos no momento do transporte na corrente sanguínea, frente as interações com componentes de alta e baixa massa molecular, os quais podem promover graves mudanças estruturais, o uso de ligantes como os aminoálcoois, glicóis, e tioálcoois podem proporcionar bons resultados, visto que complexos com etanolamina, derivados de etileno glicol e ligantes com sítios de enxofre e oxigênio são relatados (TRACEY, WILLSKY e TAKEUCHI, 2007). Além desses complexos, existem aqueles que usam por base as características estruturais encontradas no BEOV e no BEMOV, mantendo átomos de oxigênio se coordenando ao centro ácido de vanádio, como também utilizando sítios de enxofre e nitrogênio para formação do composto da ligação coordenativa, e com os ligantes contendo uma porção da cadeia cíclica ou aromática (THOMPSON e ORVIG, 2000).

Esses compostos conseguiram ter uma maior absorção pelos tecidos, redução dos níveis plasmáticos de glicose, triglicerídeos, colesterol, e também possuem uma toxicidade consideravelmente reduzida com relação aos sais de vanádio (WILLSKY *et al.*, 2011). Diferentemente dos compostos já relatados previamente na literatura, os ligantes que serão utilizados nesse trabalho foram projetados para agir como íonofóros, os quais são capazes de transportar íons metálicos para fases diferentes, conferirem estabilidade aos complexos, e atribuírem ao composto o equilíbrio entre características polares e apolares. E também podem formar complexos com carga líquida baixa, permitindo que eles atravessem a membrana mais facilmente (RICCARDIS *et al.*, 2013). Outro motivo para usar essa classe de ligantes é que eles já possuem atividade antidiabética reconhecida (CARROLL *et al.*, 2020). Além de formarem complexos estáveis com os cátions de oxovanádio (IV), e recentemente percebeu-se que os compostos de vanádio com ligantes podantes possuem a propriedade impedir, ou diminuir a atrofia do sistema reprodutor masculino dos ratos diabéticos (LIMA *et al.*, 2020).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

- O presente trabalho pretende sintetizar e caracterizar novos complexos de oxidovanádio (IV) para posteriormente serem aplicados como agentes antidiabéticos. Que sejam capazes de minimizar os efeitos colaterais de fármacos comerciais, sem o comprometimento de sua atividade.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Sintetizar e caracterizar novos ligantes podantes capazes de coordenar eficientemente o íon oxovanádio (IV);
- Sintetizar e caracterizar complexos de oxovanádio (IV);

### **4 METODOLOGIA**

#### **4.1 MATERIAIS E REAGENTES**

No Quadro estão listados os reagentes e solventes utilizados no desenvolvimento deste trabalho. Todos os reagentes e solventes foram utilizados sem nenhum tratamento prévio.

**Quadro 1.** Lista dos materiais utilizados e sua procedência

<b>Reagente</b>	<b>Procedência</b>
Tris-hidroximetil-Aminometano	Sigma Aldrich
Dietil oxalato	Sigma Aldrich
Taurina	Sigma Aldrich
Sulfato de Vanadila (VOSO <sub>4</sub> )	Sigma Aldrich
Carbonato de sódio anidro P. A. (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	VETEC
Ácido Ascórbico	MERCK
Sódio metálico	VETEC
Metanol (MeOH)	Dinâmica
Etanol (EtOH)	VETEC
Acetona	VETEC
Éter etílico	Química Moderna
Dimetil Sulfóxido (DMSO)	VETEC
Clorofórmio	Dinâmica
Ascorbato de cálcio di-hidratado	Sigma Aldrich
Acetato de Etila	VETEC

Fonte: O autor, 2021.

#### 4.2 TESTE DE SOLUBILIDADE COM OS LIGANTES

Visando a lavagem dos quelatos de oxovanádio (IV), para a remoção de resquícios dos ligantes que não se complexaram ao metal, foi realizado um teste de solubilidade com cada um deles. O mesmo se procedeu da seguinte maneira, em sete tubos de ensaio foram adicionados 1 mL dos diferentes solventes (listados na tabela exposta na seção 4), em seguida, foram adicionadas cerca de 1 mg dos ligantes com o auxílio de uma balança analítica, as quais foram transferidas para os tubos contendo os solventes.

### 4.3 SÍNTESE DOS LIGANTES

#### 4.3.1 Formação do taurato de sódio

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados etanol, e em seguida 1 mmol sódio metálico para a formação do etóxido de sódio, *in situ*. Em seguida adicionou-se 1 mmol de taurina, e após o tempo reacional de 2 horas, o solvente foi evaporado e o sólido branco resultante foi lavado e seco.

#### 4.3.2 Síntese do ligante codificado como T2DO

Para realização desse procedimento, adicionou-se em um balão de fundo de 100 mL, 2 mmol de tris-hidroximetil-aminometano e 1 mmol de dietil oxalato em 50 ml de metanol. A reação se procedeu em refluxo durante 2 horas, e após esse tempo foi verificada a formação de um precipitado branco (T2DO), o precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com etanol no processo para a remoção de impurezas.

### 4.4 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE OXOVANÁDIO (IV)

#### 4.4.1 Síntese do complexo V-TA

Em um balão de 100 ml adicionou-se 1 mmol de sulfato de vanadila ( $\text{VOSO}_4$ ) e em seguida 1 mmol de taurato de sódio (NaTaur). Esse sistema foi mantido sob agitação magnética e abrigo da luz por 12 horas, decorrido esse tempo adicionou-se 0,5 mmol de ascorbato de cálcio di-hidratado  $\text{Ca}(\text{Asc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , deixou-se reagir por mais 12 horas, o sulfato de cálcio formado foi removido por filtração e a fase aquosa foi congelada e liofilizada.

#### 4.4.2 Síntese do complexo V-T2DO

Em um béquer de 10 mL foram dissolvidos 1 mmol do ligante codificado como T2DO, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur o ligante foi adicionado lentamente a um balão volumétrico de 100 mL, contendo 1 mmol de  $\text{VOSO}_4$ . A reação se processou por 24 horas, ao fim a mistura reacional foi congelada e liofilizada.

## 4.5 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

A caracterização dos ligantes foi realizada através da técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR), e RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  para o ligante T2DO. Os complexos obtidos foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, por espectroscopia de absorção eletrônica e por espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI).

### 4.5.1 Espectroscopia no infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia no infravermelho (IV) é um tipo de espectroscopia de absorção, na qual a energia absorvida está na região de  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$  do espectro eletromagnético. A técnica se baseia no fato de as ligações entre os átomos vibrarem em frequências específicas, quando é fornecida energia na mesma frequência de vibração da ligação da entre os átomos, ocorre variação no momento de dipolo da ligação no decorrer do tempo, e o sinal gerado é convertido em um espectro.

Dessa forma, possível identificar a presença de diversos grupos de átomos em uma substância. Para a caracterização dos compostos, foi utilizado o equipamento IR Tracer t-100 shimadzu, localizado na central analítica UFRPE-Sede, como as amostras são sólidas, o método de transmissão escolhida foi a técnica de pastilhas de KBr. Para a realização das análises, foi utilizado cerca de  $10\text{ mg}$  dos compostos de interesse, os resultados são expostos na seção 4.

### 4.5.2 Espectroscopia de Absorção Eletrônica

A espectroscopia de absorção eletrônica, é uma técnica simples que se baseia nas transições eletrônicas, que apresentam energia proporcional a janela de varredura entre  $200\text{ nm}$  e  $800\text{ nm}$ . As comparações nas bandas específicas de absorção do ligante em relação ao seu complexo, pode ser usado como indício de uma possível coordenação, caso haja diferenciação nessas bandas, como, mudanças de máximos, deslocamentos e surgimento de novas bandas (no caso de complexos coloridos, na faixa do visível). Além de diferentes coeficientes de absorvidade molar ( $\epsilon$ ). As medidas de espectroscopia de absorção eletrônica foram obtidas

em um espectrofotômetro modelo Agilent 8453 da Shimadzu, localizado na Central Analítica do LabMAq- UFRPE Sede.

Para a realização das análises preparou-se soluções dos complexos de concentração  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ , utilizando para isso balões volumétricos de 10 mL, os resultados são expostos na seção 4.

#### 4.5.3 Espectrometria de massas (EM)

A espectrometria de massas é uma técnica analítica muito útil, que consiste em converter espécies do analito em íons, esses íons são acelerados por um campo elétrico no espectrômetro e a sua razão massa-carga ( $m/z$ ) é medida por um detector. A partir disso é possível descobrir a massa de um composto em análise de forma indireta ou verificar a presença de um composto numa amostra a partir de sua razão  $m/z$ . Existem várias maneiras de ionizar a substância em análise, dentre elas tem-se: ionização por electrospray (ESI, do inglês electrospray ionization), a ionização/dissociação a laser assistida por matriz (MALDI, do inglês matrix-assisted laser desorption/ionization), ionização por impacto eletrônico (EI).

A técnica de ESI foi utilizada para realizar as análises no presente trabalho, visto que, é extremamente sensível para caracterização de complexos metálicos como descrito em (WILSON e WALKER, 2010, p. 269-272). Os dados de ESI-FT-MS foram coletados em um espectrômetro de massas Exactive Plus com analisador de  $m/z$  do tipo Orbitrap com transformada de Fourier (Thermo Scientific, Bremen, Germany) equipado com uma fonte ESI de infusão direta, utilizando modo de ionização positivo, tensão capilar +4.4 e -3.4 kV, e temperatura capilar de  $320^\circ\text{C}$ , localizado da UFSE.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de avaliar a solubilidade dos complexos sintetizados em diferentes meios (orgânicos e inorgânicos), foi realizado um teste de solubilidade a partir da dissolução de 1 mg dos ligantes e dos complexos em 1 mL de solvente. No **quadro 2** são apresentados os resultados

obtidos no teste de solubilidade dos ligantes e dos dois complexos no **quadro 3**. Vale ressaltar que esse passo é importante, uma vez que, os solventes são utilizados no processo de purificação dos complexos, a partir da utilização de um solvente que não deixe vestígio, não solubilize os complexos, e dissolva os ligantes (o procedimento inverso também pode ser usado, ou seja, solubilizar o complexo e manter o excesso de ligante sólido). Dessa forma, o excesso de ligante que possa não ter reagido é removido do produto, assim como, excessos de impurezas são removidas.

**Quadro 2.** Teste de solubilidade dos ligantes.

<b>Ligante</b>	<b>Água</b>	<b>Etanol</b>	<b>DMSO</b>	<b>Acetona</b>	<b>Éter etílico</b>	<b>Clorofórmio</b>	<b>Acetato de etila</b>
Ca(Asc) <sub>2</sub>	Solúvel	Insolúvel	Solúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel
T <sub>2</sub> DO	P.S.	Insolúvel	Solúvel	Insolúvel	Insolúvel	P.S.	Insolúvel
NaTA	Solúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel

\*P. S.= parcialmente solúvel, Asc= Ascorbato.

Fonte: O autor, 2021.

**Quadro 3.** Teste de solubilidade dos complexos.

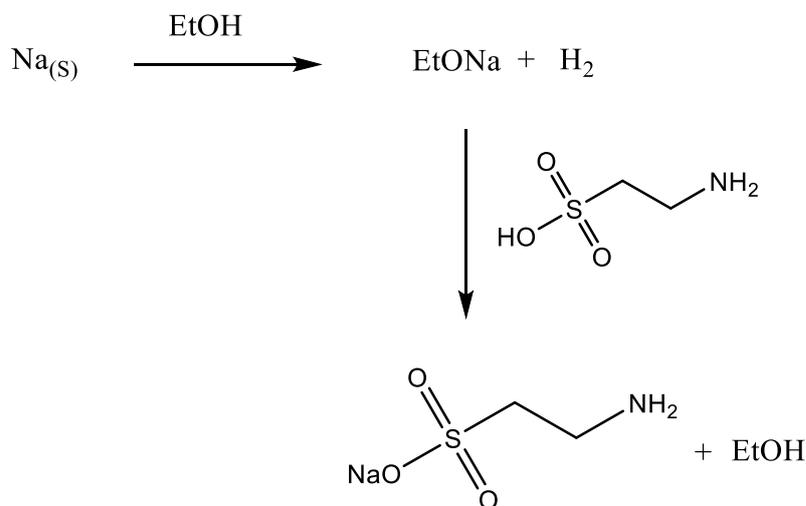
<b>Complexo</b>	<b>Água</b>	<b>Etanol</b>	<b>DMSO</b>	<b>Acetona</b>	<b>Éter etílico</b>	<b>Clorofórmio</b>	<b>Acetato de etila</b>
V-T <sub>2</sub> DO	Solúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel
V-TA	Solúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel

Fonte: O autor, 2021.

A partir dos resultados apresentados nos Quadros 2 e 3, a purificação dos complexos de vanádio foi realizada da seguinte maneira: para o complexo V-T<sub>2</sub>DO, o complexo foi dissolvido em água deionizada, em seguida, foi centrifugado em eppendorfs utilizando para tal, uma mini-centrífuga. O excesso de ligante se depositou no fundo e a solução sobrenadante foi liofilizada. Esse processo foi repetido três vezes. A purificação do V-TA foi realizada no procedimento sintético, onde na segunda etapa foi adicionado o ascorbato de cálcio, que, por sua vez, ao final da reação remove SO<sub>4</sub><sup>-2</sup> e Ca<sup>2+</sup> da solução na forma de CaSO<sub>4</sub>, o qual é removido por filtração.

As metodologias de síntese dos ligantes e dos complexos foram descritas na seção 4 desse trabalho, e abaixo são exibidos os esquemas sintéticos dos ligantes e dos complexos.

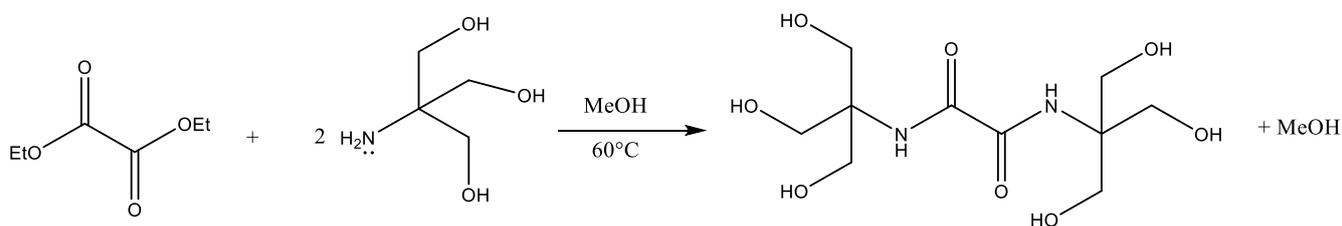
**Figura 13.** Esquema de síntese do taurato de sódio NaTaur.



Fonte: O autor, 2021.

A adição de sódio metálico ao etanol gera o etóxido correspondente, que por sua vez, é uma base muito forte capaz de desprotonar o H da porção ácida da taurina, formando o respectivo sal, o taurato de sódio, codificado com NaTau.

**Figura 14.** Esquema de síntese do ligante T2DO.



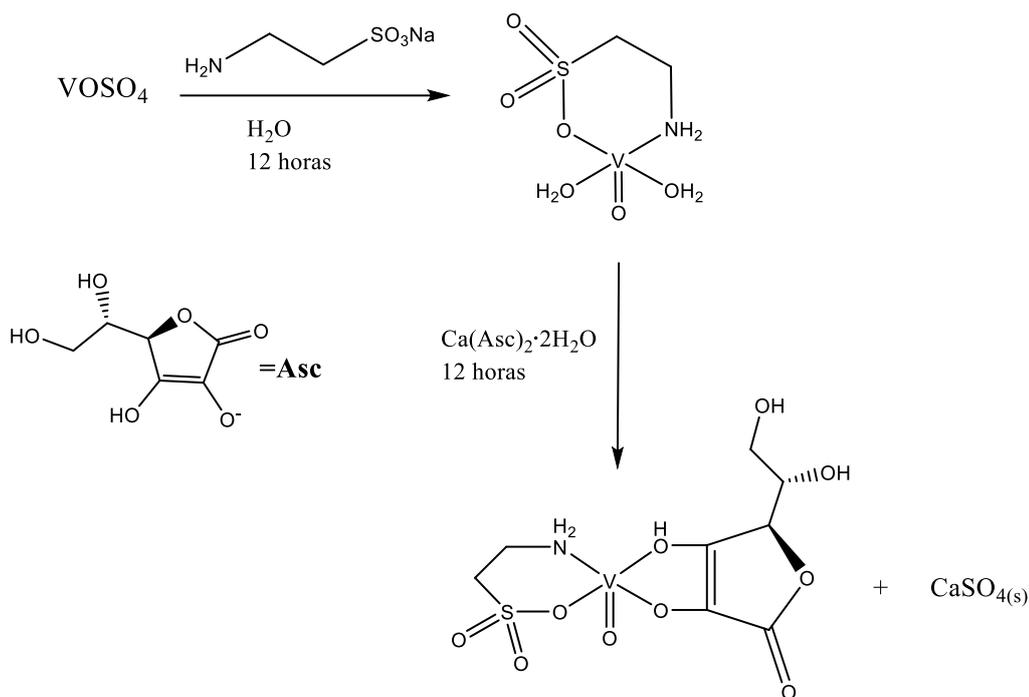
Fonte: O autor, 2021.

Essa reação ocorre segundo o mecanismo de substituição nucleofílica do tipo  $S_N2$ , no qual acontece a adição da amina ao carbono carbonílico, com a formação de um intermediário tetraédrico e a eliminação do grupo etóxido. Após essa etapa, o etóxido eliminado remove um próton do nitrogênio que está tetravalente formando o grupo amida. Esse processo se repete da mesma forma no lado oposto da molécula, gerando a diamida, codificada como T2DO.

Na **Figura 15**, a primeira etapa representa a reação entre o centro ácido de vanádio e o ligante bidentado Nataur, o taurato queela íons de vanádio formando uma estrutura cíclica de 6 membros, a qual geralmente possui estabilidade devido as conformações no espaço. Os compostos de vanádio com esse Nox normalmente resultam em complexos com a geometria de uma pirâmide de base quadrada, e com número de coordenação (NC) 5 (contando com o oxigênio da vanadila), dessa forma para completar o NC do metal, se coordenam a ele moléculas de água, as quais são ligantes muito lábeis (HOUSECROFT e SHARPE, 2013, p. 81).

Esse complexo formado na primeira etapa possui colocação verde intensa, entretanto é lentamente oxidado em meio aquoso, isso é perceptível pela mudança de coloração da solução no decorrer do tempo, a qual se torna amarelada, tal coloração pode indicar a presença de íons de oxidovanádio (V), o que favorece a tese da oxidação do centro ácido metálico do complexo (CHOI *et al.*, 2017). E por isso para tentar evitar a oxidação do metal e conferir maior estabilidade ao complexo, se reagiu o mesmo com o ascorbato de cálcio, inicialmente a adição de ascorbato a solução foi para prevenir a oxidação do vanádio, entretanto foi percebido que havia indícios de complexação, esse supôs que o ascorbato estava deslocando as moléculas de água da esfera de coordenação do metal e formando o complexo codificado com V-TA. Essa suposição foi confirmada por espectrometria de massas.

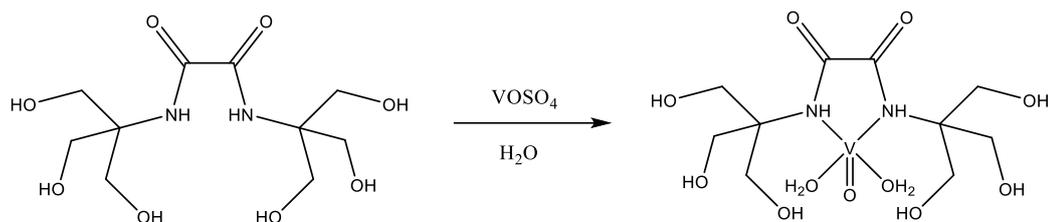
**Figura 15.** Esquema de síntese do complexo V-TA.



Fonte: O autor, 2021.

O esquema da **Figura 16**, representa a síntese do complexo codificado como V-T2DO, o ligante possui vários sítios básicos, os quais é possível ocorrência de coordenação ao centro ácido de vanádio, entretanto se supõe que a coordenação ocorra pelos sítios de nitrogênio amídicos, devido a sua maior basicidade (CUOMO, MILIONE e GRASSI, 2006). A geometria de pirâmide de base quadrada é a normalmente percebida por complexos de vanádio (IV), e com isso existem 4 posições no espaço para a coordenação ao centro ácido metálico, sendo duas já ocupados por átomos de nitrogênio, dessa forma poderia existir tanto a coordenação por algumas das hidroxilas do ligante, ou por moléculas de água do meio. Tal dúvida foi resolvida com base nos resultados da análise de espectrometria de massas, na qual verificou-se, que existem moléculas de água coordenadas ao metal na estrutura do complexo, o que confirma a estrutura proposta.

**Figura 16.** Esquema de síntese do complexo V-T2DO.



Fonte: O autor, 2021.

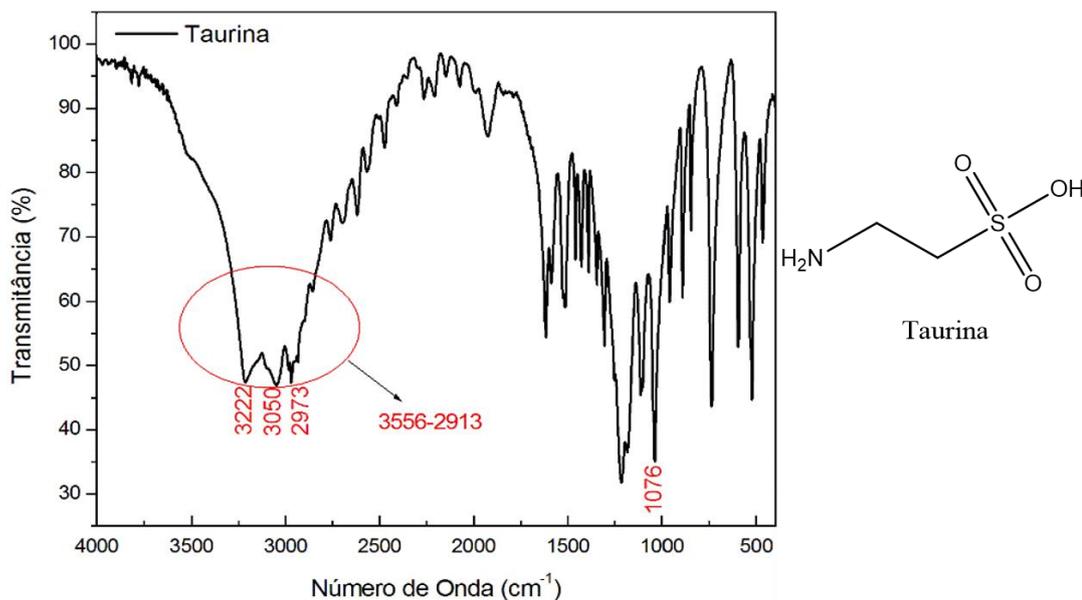
## 5.1 CARACTERIZAÇÃO

### 5.1.1 Espectroscopia na região do infravermelho

Primeiramente, serão apresentados os espectros de infravermelho dos ligantes indicando as principais vibrações características dos grupos presentes nas estruturas, o deslocamento de bandas, o surgimento de novas bandas, o desaparecimento, ou a presença de bandas características são evidências para a obtenção dos respectivos ligantes. Em seguida, os espectros de infravermelho dos complexos V-T2DO e V-TA serão apresentados e comparados com seu respectivo ligante, para buscar evidências de formação dos respectivos complexos de vanádio.

Na **Figura 17**, os sinais nas regiões de  $3222\text{ cm}^{-1}$  e  $3050\text{ cm}^{-1}$  são atribuídos aos estiramentos assimétricos das ligações N-H do grupo amino da taurina, já a banda na região de  $3556\text{ a }2913\text{ cm}^{-1}$  pode ser atribuída ao estiramento da ligação O-H, que devido ao alto número de ligações de hidrogênio e formação de dímeros, observa-se uma banda larga (PAVIA *et al.*, 2016, p. 75-77). Além de que, observa-se um pico em  $2973\text{ cm}^{-1}$  característico do estiramento de ligações C-H na estrutura (para o carbono  $\text{sp}^3$ ), além disso é possível perceber um sinal de intensidade forte em  $1076\text{ cm}^{-1}$  atribuído ao estiramento assimétrico da ligação S=O do grupo sulfona da estrutura, como também os picos em  $1258$  e  $1199\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos (S=O) (SILVERSTEIN *et al.*, 2019, p. 104-105).

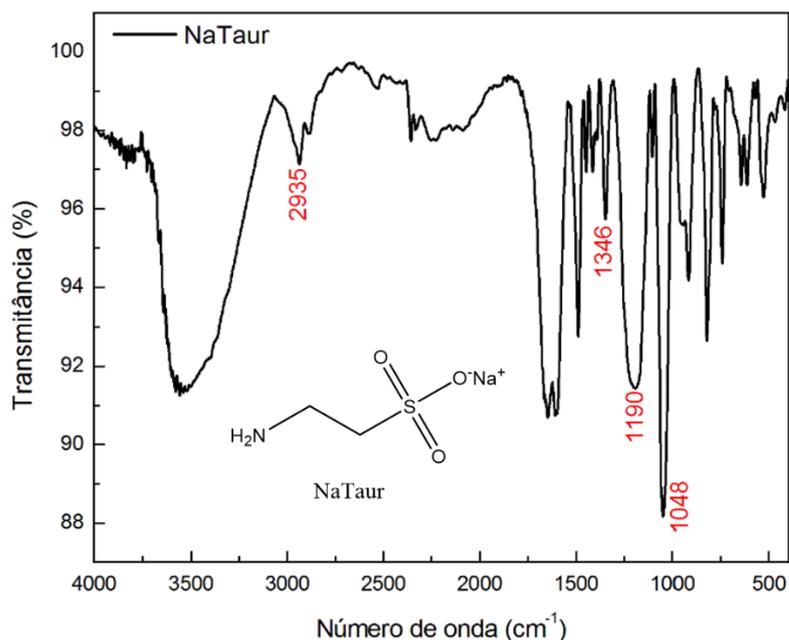
**Figura 17.** Espectro de Infravermelho da Taurina.



Fonte: O autor, 2021.

Após a reação de desprotonação do grupo ácido da taurina ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ), seria esperado o desaparecimento da banda larga referente ao estiramento da ligação O-H, na região de 3600 a 3023  $\text{cm}^{-1}$ . Entretanto essa banda é observada no espectro de infravermelho do taurato de sódio (**Figura 18**), tal fato pode ser explicado pela elevada higroscopicidade do composto. Um dado importante visto no espectro, e que corrobora para a desprotonação do grupo sulfônico é o deslocamento do pico referente a ligação S=O em 1076  $\text{cm}^{-1}$  para 1048  $\text{cm}^{-1}$  no espectro do taurato de sódio. Esse fato pode ser explicado devido a ressonância do grupo sulfonato que tende a abaixar a energia dessa vibração, deslocando o estiramento para menores números de onda após a perda do hidrogênio ácido.

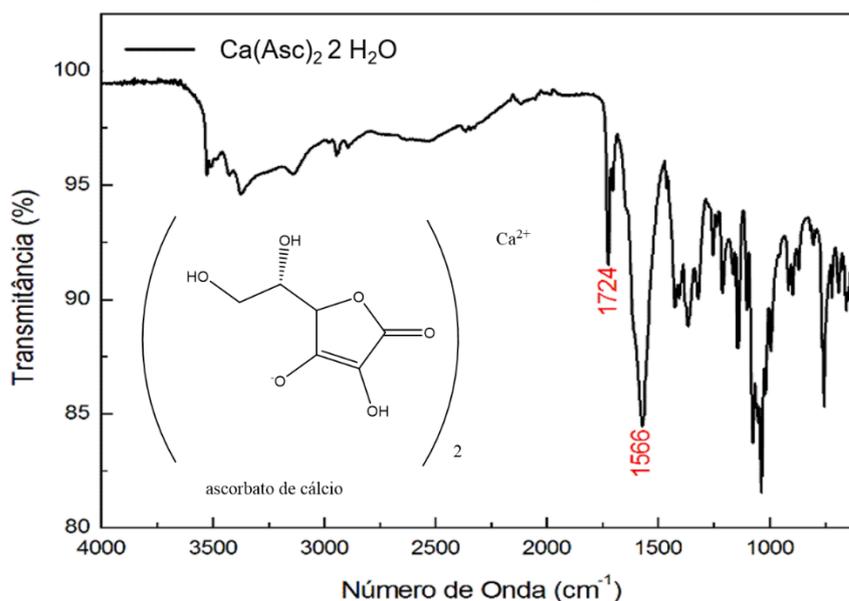
**Figura 18.** Espectro de infravermelho do taurato de sódio (NaTau) realizado em pastilha de KBr.



Fonte: O autor, 2021.

No espectro do ascorbato de cálcio (**Figura 19**) destacam-se dois estiramentos, o primeiro em  $1724\text{ cm}^{-1}$  atribuído ao estiramento C=O do anel lactônico, o qual está deslocado para menor número de onda (menor frequência), visto que a original no ácido ascórbico ocorre em torno de  $1750\text{ cm}^{-1}$ . O segundo sinal em  $1566\text{ cm}^{-1}$  está relacionado ao estiramento C=C, que por sua vez, como está na posição  $\alpha$  a carbonila, causa o efeito de deslocamento de elétrons, aumentando o caráter de ligação simples C=O devido a conjugação (ressonância), aumentando a intensidade da absorção C=C (PAVIA *et al.*, 2016, p. 63-68).

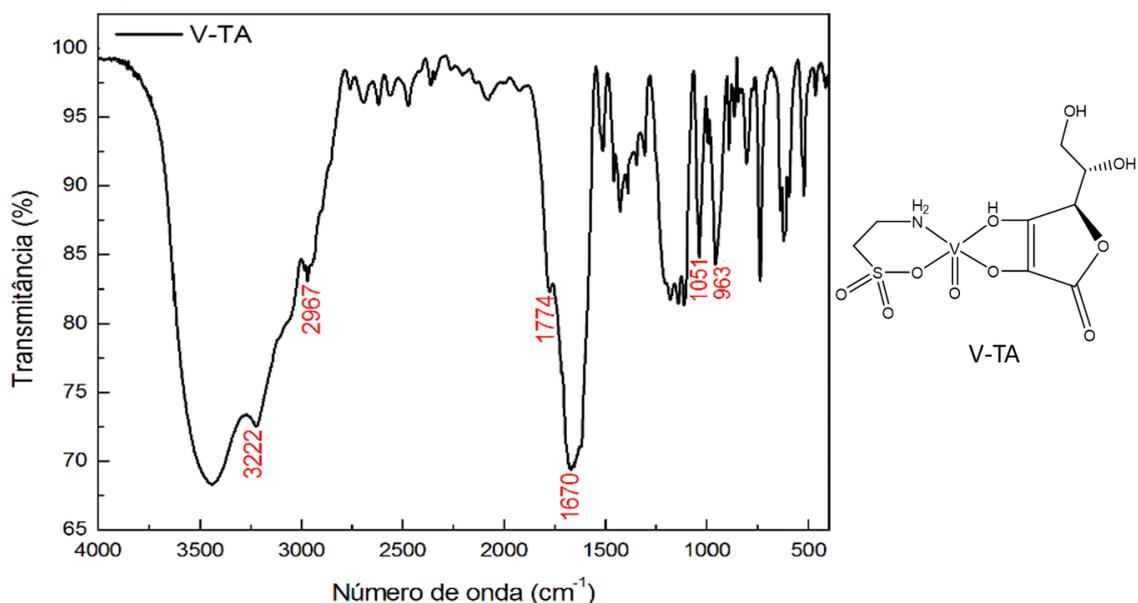
**Figura 19.** Espectro de infravermelho do  $\text{Ca}(\text{Asc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  realizado em pastilha de KBr.



Fonte: O autor, 2021.

No espectro do complexo V-TA apresentado na **Figura 20**, observa-se um duplete do estiramento N-H sobreposto pela banda de O-H. Além disso, foi possível verificar uma banda em  $3222 \text{ cm}^{-1}$  que pode ser relacionado a esse estiramento, corroborando para presença do grupo amino na estrutura do complexo. Os picos em  $1774 \text{ cm}^{-1}$  e  $1670 \text{ cm}^{-1}$ , podem ser atribuídas aos estiramentos C=O e C=C, respectivamente. Comparando esses valores com os presentes no espectro do  $\text{Ca}(\text{Asc})_2$  (**Figura 7**), observa-se que houve o deslocamento das bandas para maiores frequências, sugerindo a coordenação do ligante a vanadila, visto que, a substituição do íon  $\text{Ca}^{2+}$  pela vanadila ( $\text{VO}^{2+}$ ) pode causar algum efeito de torção que desloca essas absorções para frequências maiores (ABUSHANAB, MOUSTAFA e HAMMAD., 2020). O pico em  $1051 \text{ cm}^{-1}$  é observado devido ao estiramento S=O (figura 6) do grupo sulfona, e o aparecimento desse sinal é evidência da presença desse grupo na estrutura do complexo. Além disso, a presença de uma banda de intensidade média em  $963 \text{ cm}^{-1}$  é característica do estiramento V=O (HOUSECROFT e SHARPE, 2013, p. 81). Esses dados corroboram para a formação do complexo e também justificam a estrutura proposta apresentada na **Figura 15**.

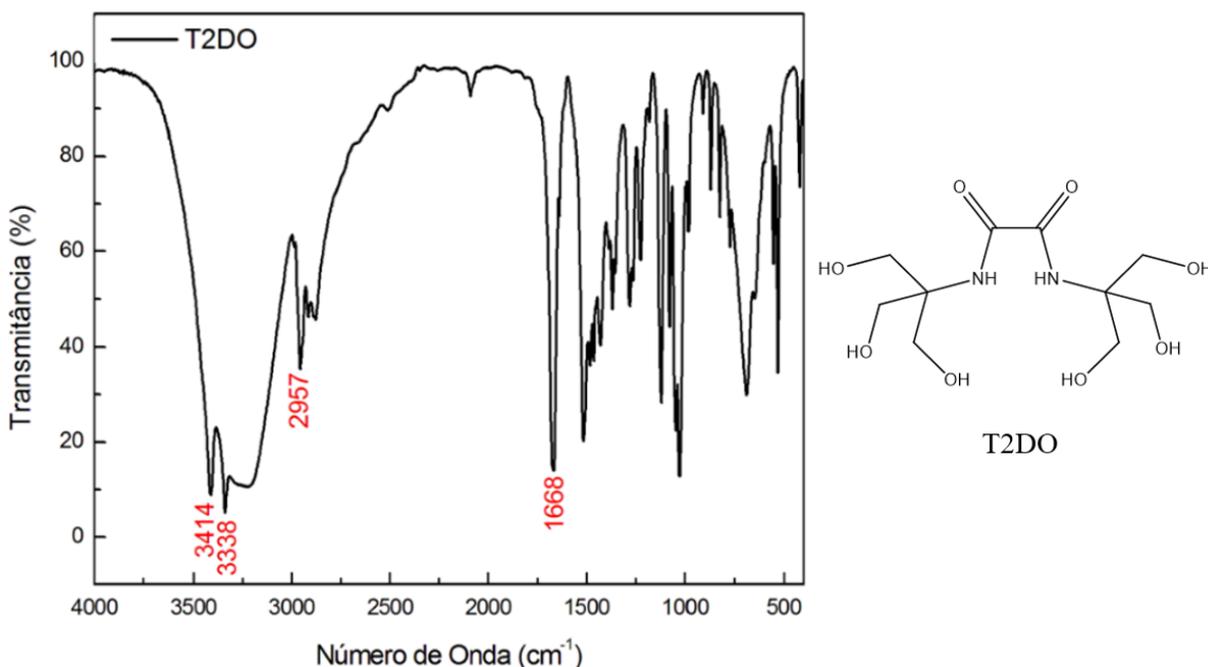
**Figura 20.** Espectro de infravermelho do V-TA realizado em pastilha de KBr.



Fonte: O autor, 2021.

No espectro do T2DO (**Figura 21**) são observados dois picos, os quais podem ser atribuídos os grupos amino (N-H) presentes na estrutura, com ocorrência em 3112 e 3228 cm<sup>-1</sup>, como também o estiramento da ligação C-H em 2957 cm<sup>-1</sup> dos grupos CH<sub>2</sub> presentes na molécula. A banda larga na região de 3600 a 3000 cm<sup>-1</sup> comprova a presença de ligações do tipo O-H na estrutura. Além disso, observa-se um pico de forte intensidade em 1668 cm<sup>-1</sup> típico do estiramento C=O de amidas, coerentes com a literatura (LOW, 2002).

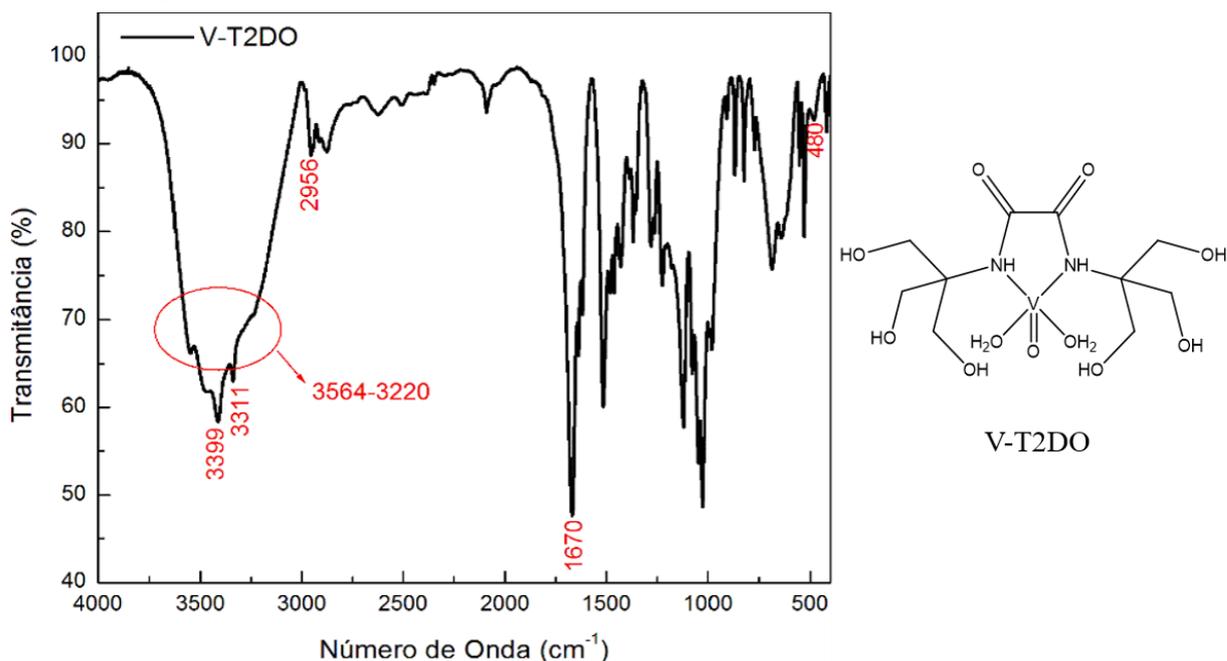
**Figura 21.** Espectro de infravermelho do T2DO realizado em pastilha de KBr.



Fonte: O autor, 2021.

No espectro do complexo (**Figura 22**) é possível observar um sinal referente ao estiramento da ligação N-H (3399-331 cm<sup>-1</sup>), que comparado ao espectro do T2DO livre (**Figura 21**) percebe-se que houve o deslocamento dessas bandas, como também o deslocamento da banda de estiramento O-H (3564-3220 cm<sup>-1</sup>). Esses deslocamentos para menores frequências sugerem a coordenação do ligante ao centro ácido metálico. Além disso, o pico intenso em 1670 cm<sup>-1</sup> é referente ao estiramento C=O, e a presença de uma banda de fraca em 480 cm<sup>-1</sup> pode ser atribuída ao estiramento V-N (SWAMY, REDDY e BHASKAR, 2001), corroboram para incorporação do oxovanádio (IV) na estrutura do complexo.

**Figura 22.** Espectro de infravermelho do V-T2DO realizado em pastilha de KBr.



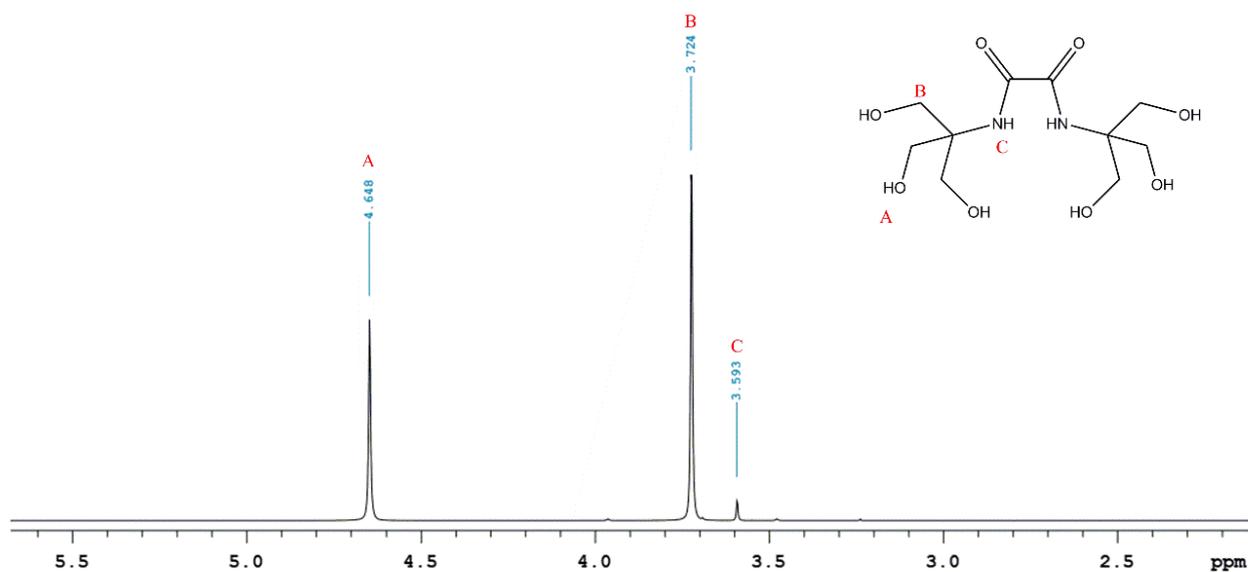
Fonte: O autor, 2021.

### 5.1.2 Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (T2DO)

Para confirmação da estrutura do T2DO foi realizado a análise de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (ambas as análises realizadas em D<sub>2</sub>O, 400 MHz para <sup>1</sup>H e 100 MHz para <sup>13</sup>C), cujos espectros são apresentados a seguir (**Figura 23**, **Figura 24**).

Devido a simetria da molécula, os hidrogênios de ambos os lados da estrutura do composto são quimicamente equivalentes, por isso os três sinais de singletos observados (**Figura 23**) correspondem aos três tipos de hidrogênio da molécula. O simpleto referente ao hidrogênio da hidroxila (A) é o mais desblindado em 4,64 ppm, já os hidrogênios dos grupos CH<sub>2</sub> (B) se apresentam como um simpleto em 3,72 ppm, e por fim, observa-se um simpleto em 3,59 ppm referente ao hidrogênio do grupo amida (C).

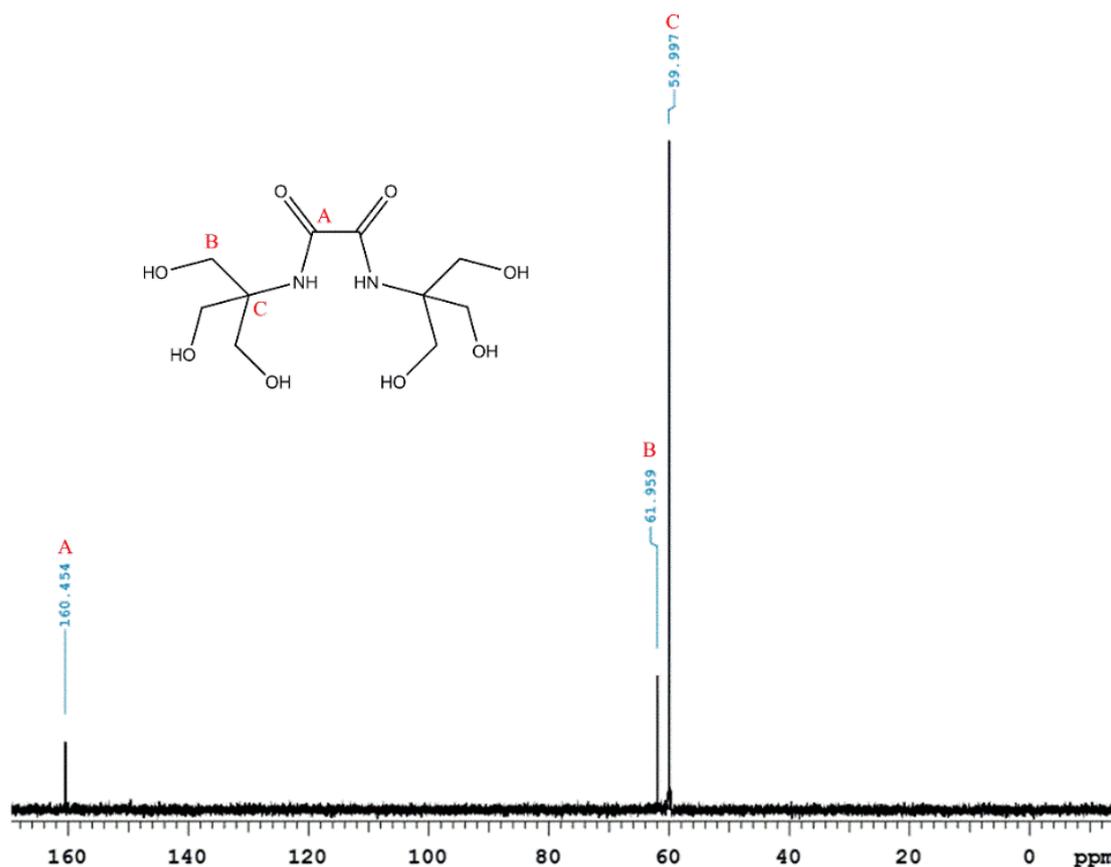
**Figura 23.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  T2DO em D $_2\text{O}$  (400 MHz).



Fonte: O autor, 2021.

O espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto codificado como T2DO (**Figura 23**) apresenta três sinais, os quais podem ser atribuídos respectivamente ao carbono carbonílico (A) em 160 ppm, ao carbono do grupo  $\text{CH}_2$  (B) em aproximadamente 62 ppm, ao carbono terciário ligado ao nitrogênio da amida (C) em aproximadamente 60 ppm. Esses dados corroboram para a obtenção do ligante T2DO.

**Figura 24.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do T2DO em  $\text{D}_2\text{O}$  (100 MHz)



Fonte: O autor, 2021.

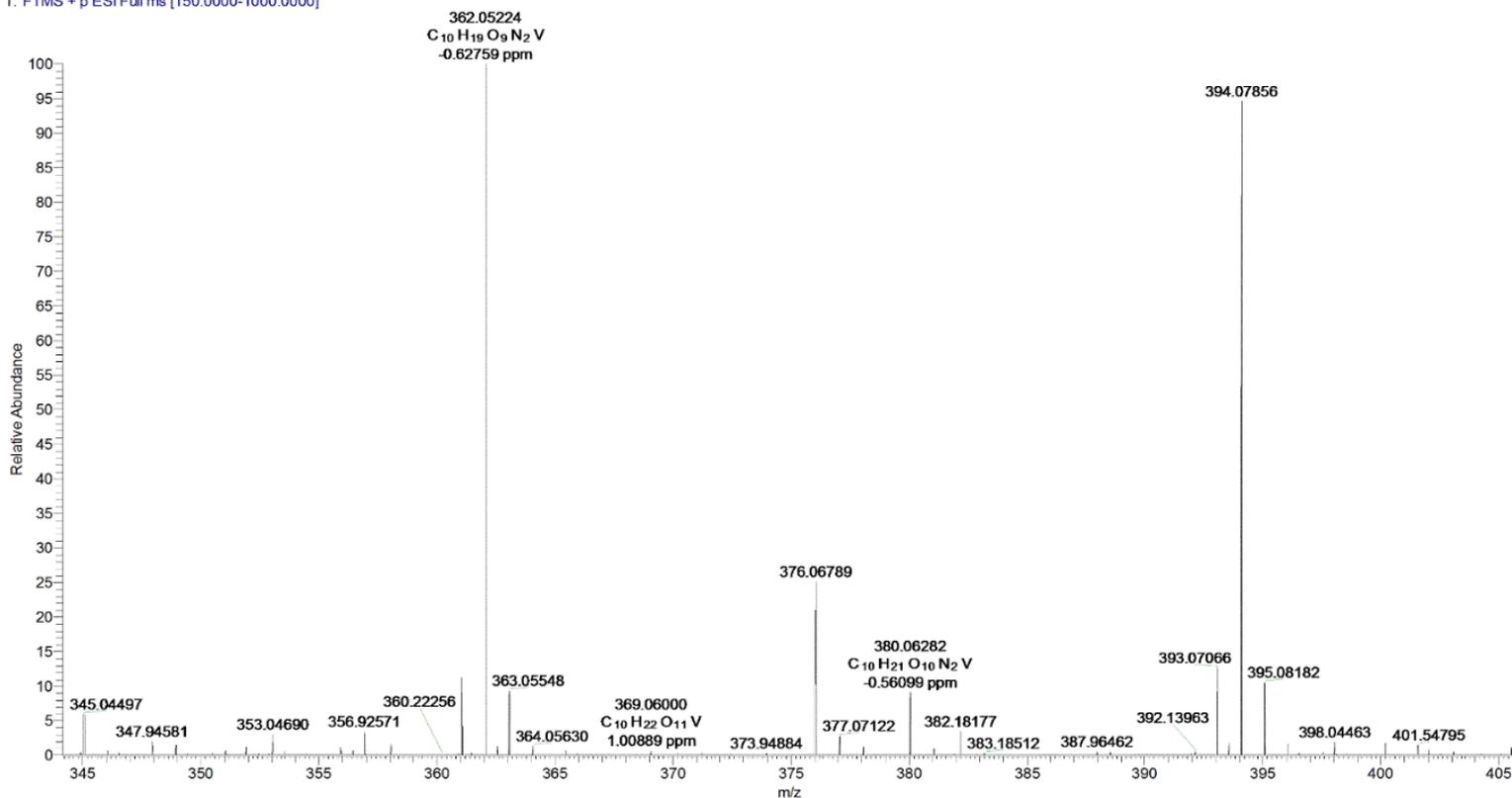
### 5.1.3 Espectrometria de massas por ionização elétron-spray (ESI-MS)

Os complexos de vanádio foram analisados por espectrometria de massas usando o método de ionização por electrospray (ESI), no modo positivo de análise, o solvente utilizado para realizar a análise foi água deionizada, e a concentração das soluções foi de  $1 \times 10^{-3}$  mol/L. E os espectros de massas obtidos para os complexos sintetizados (**Figura 25**, **Figura 27**) são expostos e discutidos.

No espectro de massas do complexo V-T2DO no modo positivo (**Figura 25**), não foi possível verificar a presença do íon molecular com massa carga ( $m/z$ ) = 399,08. O motivo da não detecção pode ser explicada pois, no momento da ionização da amostra, foi aplicada uma grande diferença de potencial, a qual poderia fragmentar rapidamente o íon molecular, impedindo assim, que o mesmo seja detectado, e gerando outros fragmentos com  $m/z$  = 380,06 e  $m/z$  = 362,05.

**Figura 25.** Espectro de massas do V-T2DO com ionização por ESI ( $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ ).

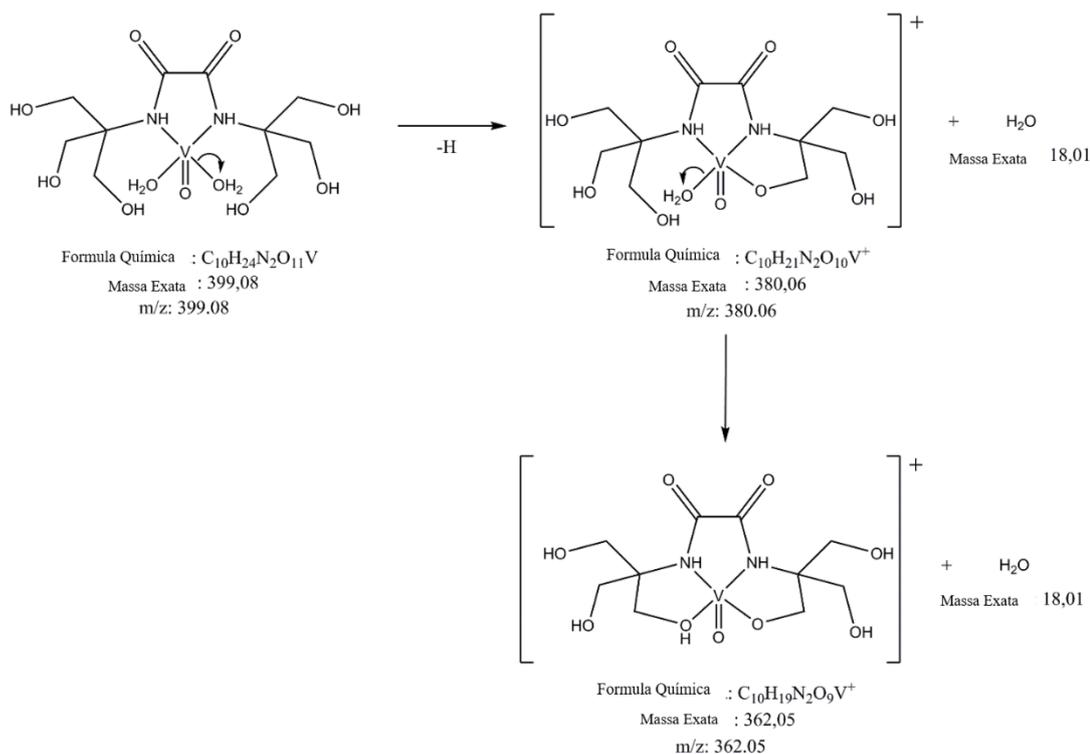
VT2DO #200-267 RT: 4.81-5.40 AV: 68 SB: 57 1.54-2.03 NL: 5.21E7  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.0000-1000.0000]



Fonte: O autor, 2021.

A partir disso, foi possível elaborar um esquema de fragmentações (**Figura 26**), relacionado a perda de moléculas de água de coordenação pelo complexo. A perda de uma molécula e um próton (que pode ser removido de diversos “locais” do quelato), gerou o fragmento  $m/z = 380,06$ , assim como, a perda da segunda molécula de água formou o fragmento  $m/z = 362,05$ .

**Figura 26.** Esquema de fragmentações do V-T2DO.

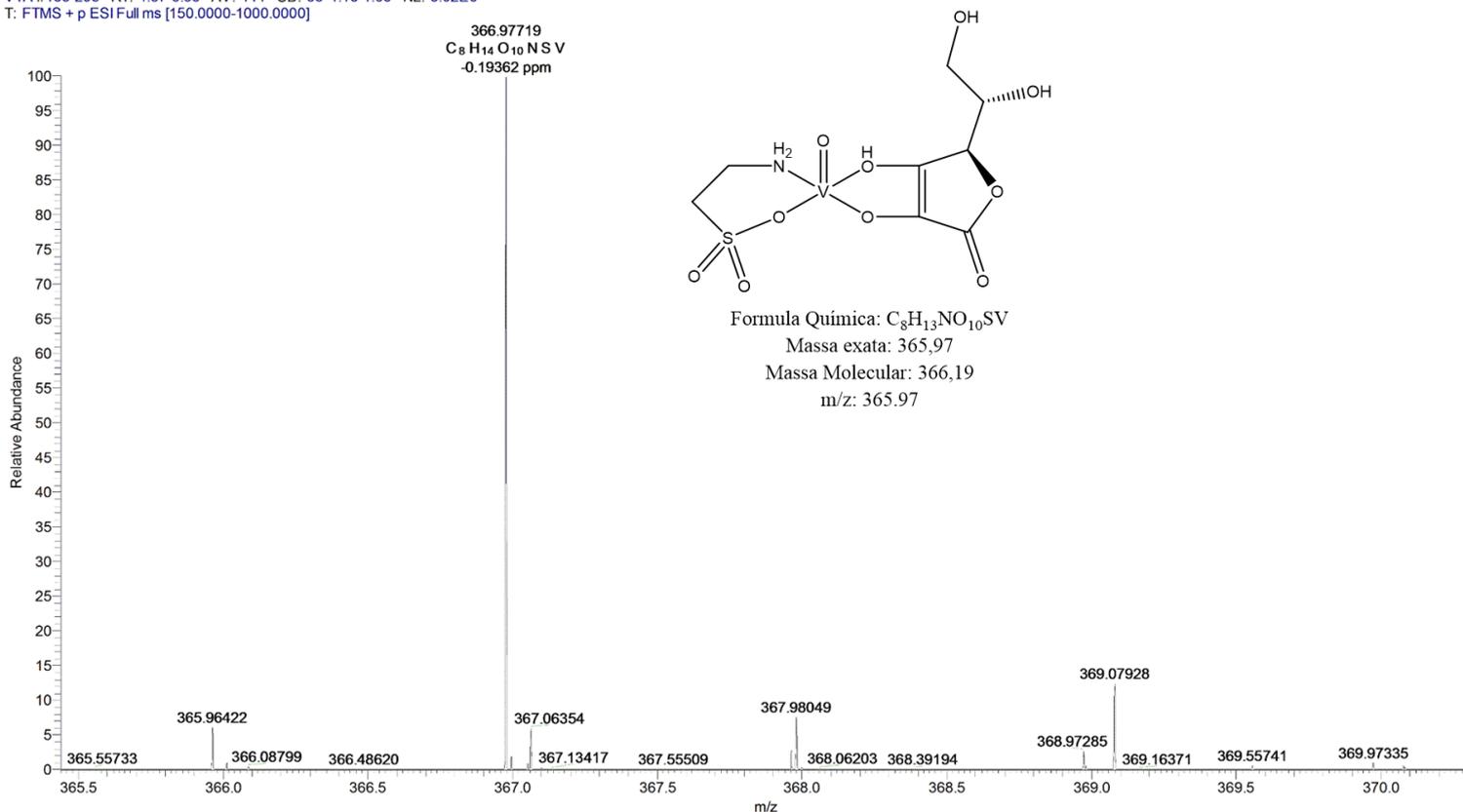


Fonte: O autor, 2021.

No espectro de massas apresentado na **Figura 27**, pode-se observar o sinal  $m/z = 365,96$  com intensidade de 8,2 %, o qual corresponde exatamente a razão carga massa esperada para a estrutura proposta para o complexo, ou seja, referente ao íon molecular (M). Observam-se também sinais com  $m/z = 366,97$  com intensidade 100%, que corresponde a protonação do íon molecular (M+1), e outro com  $m/z = 367,98$  (M+2) com intensidade cerca de 9,8%, atribuído ao padrão isotópico do átomo de enxofre ( $S^{32}$ ,  $S^{34}$ ). Esses dados corroboram para a elucidação estrutural, confirmando a estrutura do complexo V-TA.

**Figura 27.** Espectro de massas V-TA com ionização por ESI ( $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ ).

VTA #183-293 RT: 4.57-5.53 AV: 111 SB: 58 1.18-1.68 NL: 8.02E6  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.0000-1000.0000]



Fonte: O autor, 2021.

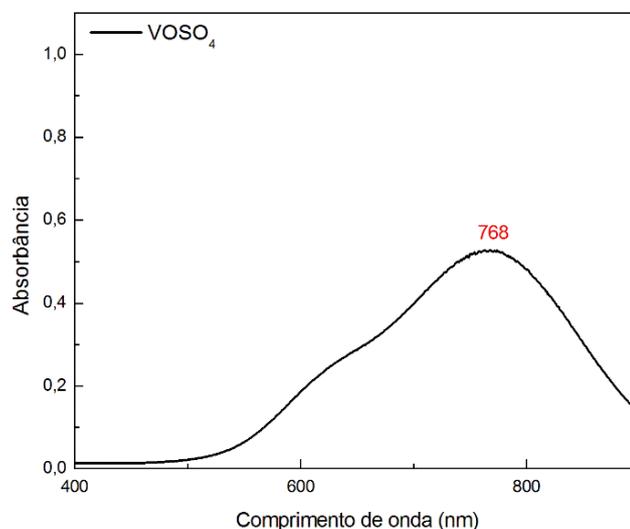
#### 5.1.4 Espectroscopia de absorção eletrônica

Os espectros de absorção eletrônica dos complexos na região do visível foram comparados com o espectro do sulfato de vanadila, haja visto que, os ligantes não possuem absorção nessa faixa do espectro eletromagnético. A partir dessa técnica, também foram calculados os coeficientes de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) de cada complexo, que é uma propriedade específica de cada substância, e pode ser útil para caracterizar a formação dos complexos.

A fonte de vanádio para a síntese dos complexos, o sulfato de oxovanádio IV ( $VOSO_4$ ) apresentou uma banda de maior absorção com  $\lambda_{max} = 768 \text{ nm}$  (**Figura 28**). Essa banda é decorrente da transição d-d, a qual devido a configuração eletrônica da vanadila  $3d^1$  deveria ser a única banda presente no espectro, visto que seria a única transição possível, consistente com dados da literatura (CHOI, KWON e KIM, 2013).

O coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ), que é uma constante física dependente da concentração, foi calculado para  $\text{VO}_2\text{SO}_4$  e também para os complexos sintetizados, os valores obtidos são apresentados na **Tabela 1**.

**Figura 28** - Espectro de absorção eletrônica na região do visível do sulfato de vanadila  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ .



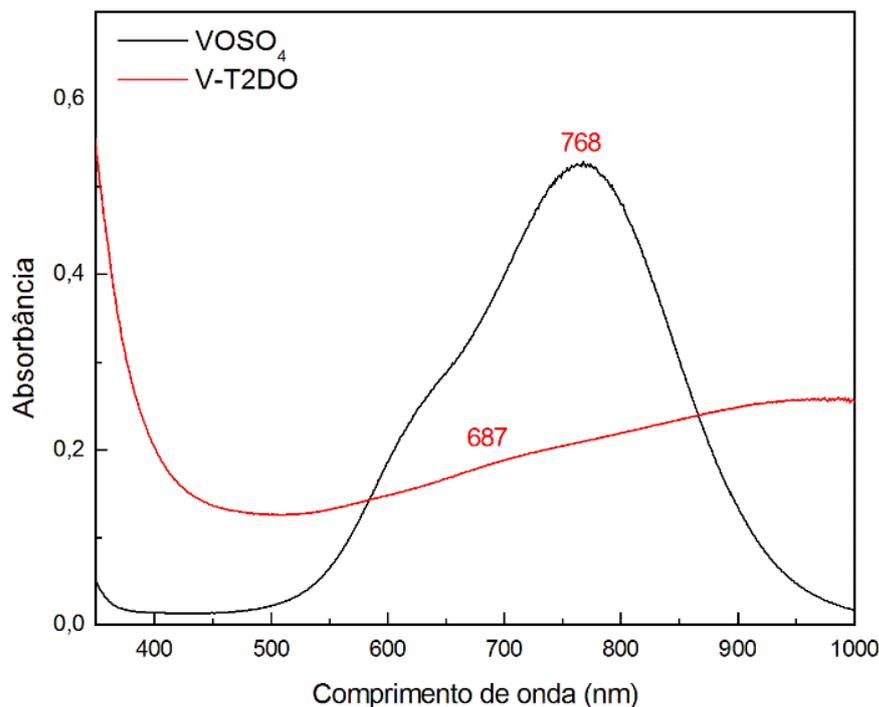
**Tabela 1.** Coeficientes de absorvidade molar a concentração de  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ .

Amostras	Coefficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) $\text{mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$	Comprimento de onda ( $\lambda$ ) nm
$\text{VO}_2\text{SO}_4$	13,43	768
V-TA	43,74	555

Fonte: O autor, 2021.

Comprando-se os espectros de absorção eletrônica do  $\text{VO}_2\text{SO}_4$  e V-T2DO, (**Figura 29**) percebe-se que o padrão de bandas é diferente, corroborando que houve modificação na estrutura eletrônica do metal após a formação do complexo. Também é possível observar que a banda larga do complexo se estende para maiores comprimentos de onda, com uma banda de inclinação suave em  $\lambda = 687 \text{ nm}$  e banda com comprimento de onda máximo em  $\lambda_{\text{max}} = 952 \text{ nm}$ , característico de transições d-d, relativos a complexos de valência mista  $\text{V(IV)/(V)}$  (MAHROOF-TAHIR *et al.*, 1997). Entretanto, como esse ponto extrapola o a faixa do visível, não foi possível calcular o  $\epsilon$ .

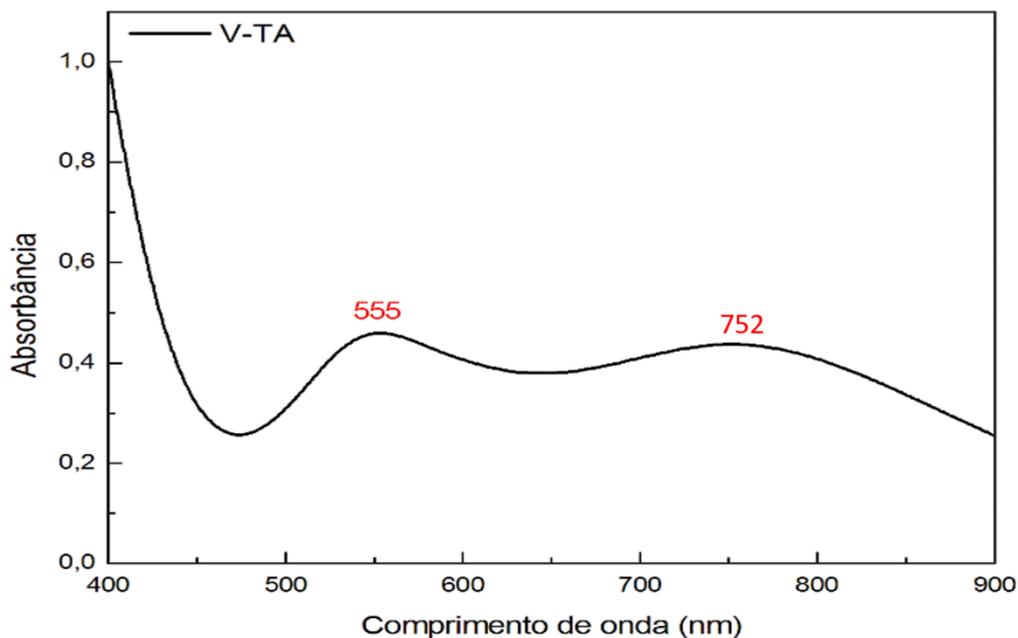
**Figura 29.** Espectro de absorção eletrônica na região do visível do complexo V-T2DO e VOSO<sub>4</sub> 0,01 mol L<sup>-1</sup>.



Fonte: O autor, 2021.

O perfil de bandas de absorção do complexo na região do visível do V-TA apresenta duas bandas, a absorbância máxima verificada em  $\lambda_{\text{max}} = 555 \text{ nm}$  e outra em  $752 \text{ nm}$ . Observa-se um padrão de bandas bem diferente da apresentada pelo sulfato de vanadila (**Figura 30**), sugerindo a formação do complexo. A banda em  $752 \text{ nm}$  é consistente com uma banda de transferência de carga, e a contribuição dessas absorções gera a tonalidade de verde transmitida pelo complexo.

**Figura 30.** Espectro de absorção eletrônica na região do visível do complexo V-TA 0,01 mol L<sup>-1</sup>.



Fonte: O autor, 2021.

## 6 CONCLUSÕES

As metodologias usadas para obtenção tanto dos ligantes, quanto dos compostos de coordenação funcionaram muito bem proporcionando a obtenção de quantidades satisfatórias dos compostos inicialmente idealizados, e as caracterizações que foram realizadas até o momento forneceram dados coerentes que corroboram com as estruturas propostas para os compostos obtidos. Entretanto, mais análises precisam ser realizadas para elucidação estrutural completas das substâncias obtidas como o RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C E <sup>51</sup>V, visto que apenas com a elucidação estrutural muito avançada e bem coerente, que se pode partir para a avaliação da atividade biológica dos complexos.

Além de mais análises de caracterização é necessário realizar um estudo de estabilidade em solução aquosa dos compostos, visto que, a avaliação biológica será feita em solução aquosa ou salina, e os quelatos serão submetidas as intensas variações de pH do sistema gastrointestinal.

## 7 REFERÊNCIAS

- ABUSHANAB, W. S.; MOUSTAFA, E. B.; HAMMAD., A. H. Dependence of the structure, optical, and dynamic properties of novel cadmium phosphate glass on vanadium content. **Journal of Materials Research and Technology**, 9, 2020. 14178-14189.
- ANTOS, J. P. et al. Diabetes mellitus in Brazil: risk factors, classification and complications. **International Journal of Medical Reviews and Case Reports**, 3, 2019.
- BARNETT, D. M.; KRALL, L. P. A história do diabetes. In: KAHN, C. R., et al. **Diabetes Melito**. 14ª edição. ed. [S.l.]: Artmed, 2009. Cap. 1.
- BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica médica**. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- BRASIL. **vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no DF**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Brasília. 2017.
- BUGLYO, P. et al. Aqueous Chemistry of the Vanadium(III) (VIII) and the VIII–Dipicolinate Systems and a Comparison of the Effect of Three Oxidation States of Vanadium Compounds on Diabetic Hyperglycemia in Rats. **Inorganic Chemistry**, 44, 2005. 5416–5427. Disponível em: <10.1021/ic048331q CCC>.
- CANTLEY, L. C. et al. Communication Vanadate Is a Potent ( Na , K ) -ATPase Found in ATP Derived from Muscle. **The Journal of biological chemistry**, 252, n. 21, 1977. 7421-7423.
- CARPIO, E. D. et al. Vanadium: History, chemistry, interactions with  $\alpha$ -amino acids and. **Coordination Chemistry Reviews**, 372, 2018. 117–140. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.06.002>>.
- CARROLL, P. V. et al. IGF-I Treatment in Adults With Type 1 Diabetes Effects on Glucose and Protein Metabolism in the Fasting State and During a Hyperinsulinemic-Euglycemic Amino Acid Clamp. **DIABETES**, May 2020.
- CHOI, C. et al. A review of vanadium electrolytes for vanadium redox flow batteries. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, 69, 2017.
- CHOI, N. H.; KWON, S.-K.; KIM, H. Analysis of the Oxidation of the V (II) by Dissolved Oxygen Using UV-Visible Spectrophotometry in a Vanadium Redox Flow Battery. **Journal of the Electrochemical Society, Seoul**, 6, 20 Apr. 2013. 973-979.

CRANS, D. C. et al. The chemistry and biochemistry of vanadium and the biological activities exerted by vanadium compounds. **Chemical Reviews**, 108, 2004.

CRANS, D. C.; TRACEY, A. S. The Chemistry of Vanadium in Aqueous and Nonaqueous Solution. In: TRACEY, A. . E. A. **In Vanadium Compounds**. Washington: American Chemical Society, 1998. Cap. 2, p. 1-29. Disponível em: <10.1021/bk-1998-0711.ch001>.

CUOMO, C.; MILIONE, S.; GRASSI, A. Olefin Polymerization Catalyzed by Amide Vanadium(IV)Complexes: The Stereo- and Regiochemistryof Propylene Insertion. **Wiley InterScienc**, 2006.

DABROWIAK, J. C. **Metals in Medicine**. 1. ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, v. 1, 2009.

DOUCETTE, K. A.; HASSELL, K. N.; CRANS, D. C. Selective speciation improves efficacy and lower toxicity of platinum anticancer and vanadium antidiabetic drugs. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 56, 2016.

E., H. C.; SHARPE, A. G. **Química Inorgânica**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora Ltda, v. 2, 2013.

GALIB, B. M. et al. Therapeutic potentials of metals in ancient India: A review through Charaka Samhita. **J Ayurveda Integr Med**, 2011. 55-63.

GUARIGUATA, L. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Research and Clinical Practice** , 2014.

IFD. **IDF Diabetes Atlas**. 9ª. ed. Brussels: [s.n.], 2019.

JAKUSCH, T. et al. Binding Constant of VO (IV) to Transferrin. **Eur. J. Inorg. Chem.** , 2006. 3607–3613.

JAKUSCH, T.; KISS, T. In vitro study of the antidiabetic behavior of vanadium compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, 2017.

JUVENIL, A. D. D. Diabetes Brasil, 2017. Disponível em: <<https://adj.org.br/viver-bem/entenda-o-diabetes/a-saga-do-diabetes/>>. Acesso em: 01 jun. 2021.

KISS, T. et al. The formation of ternary complexes between VO(maltolate)<sub>2</sub> and small bioligands. **Inorganic Chimica Acta**, 1998.

KISS, T. et al. Binding Constant of VIVO to Transferrin. **European Journal of Inorganic Chemistry**, 18, 2006. 3607.

LAY, A. L.; A., P. Stabilities and Biological Activities of Vanadium Drugs: What is. **Chem. Asian J.**, 12, 2017. 1692 – 1699.

- LEE, H. et al. Oral delivery of insulin using chitosan capsules cross-linked with phytic acid. **Bio-Medical Materials and Engineering**, 21, 2011. 25–36.
- LEVINA, A. et al. Reactivity–activity relationships of oral antidiabetic vanadium complexes in gastrointestinal. **Metallomics**, 6, 2014. 1880–1888.
- LEVINA, A. et al. Biotransformations of Antidiabetic Vanadium Prodrugs in Mammalian Cells and Cell Culture Media: A XANES Spectroscopic Study. **Inorganic Chemistry**, 54, 2015. 7753 – 7766.
- LEVINA, A.; LAY, P. A. Stabilities and Biological Activities of Vanadium Drugs: What is the Nature of the Active Species? **Chemistry: an Asian Journal**, v. 12, n. 1692, 2017.
- LIMA, L. M. A. D. et al. VANADIUM(IV)-DIAMINE COMPLEX WITH HYPOGLYCEMIC ACTIVITY. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 2020.
- LIMA, L. M. A. et al. "Redescobrimo e Redesenhando" Estratégias para Obtenção de Complexos de Vanádio com Atividade Antidiabética. **Revista vital de química**, Recife, p. 1-20, Abril 2021. ISSN 1984-6835.
- LIZZA, J. R. et al. Direct Synthesis of Cyanopyrrolidinyl  $\beta$ -Amino Alcohols for the Development of Diabetes Therapeutics. **European Journal of Organic Chemistry**, 2016, n. 30, 2016. 5160-5168.
- LOW, J. N. Derivates of N-N'-bis [2-hydroxy-1, 1-bis (hydroxymethyl) ethyl] ethanediamide. **Journal of the Brazilian chemical society**, Rio de Janeiro, 13, 2002. 207-217.
- LYONNET, B.; MARTZ, X.; MARTIN, E. L'emploi thérapeutique des derives du vanadium. **Presse Med**, 1, n. 32, 1899. 191 -192.
- MAHROOF-TAHIR, M. et al. Solution and Solid State Properties of [N-(2-Hydroxyethyl)iminodiacetato]vanadium(IV), -(V), and -(IV/V) Complexes. **-(V), and -(IV/V) Complexes**, 36, n. 8, 1997.
- PAVIA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia**. 5ª. ed. São Paulo: Cengage Learning Brasil, 2016.
- PEIXOTO, E. M. A. Vanádio. **Química Nova na Escola**, 24, 2006.
- PESSOA, J. C.; ETCHEVERRY, S.; GAMBINO, D. Vanadium compounds in medicine. **Coordination Chemical Reviews**, 24, 2015. 301–302.
- REHDER, D. **Bioinorganic vanadium chemistry**. Chichester: John Wiley & Sons, 2008. ISBN 978-0-470-06509-9 /1939–5175.
- REHDER, D. The potentiality of vanadium in medicinal. **Future Med. Chem**, 14, 2012. 1823–1837.

REHDER, D. Perspectives for vanadium in health issues. **Future Med. Chem**, 2016.

RICCARDIS, F. D. et al. Ion Transport through Lipid Bilayers by Synthetic Ionophores: Modulation of Activity and Selectivity. **ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH**, v. 46, n. 12, p. 2781–2790, 2013.

SAKURAI, H. The discovery of vanadyl and zinc complexes for treating diabetes and metabolic syndromes. **Expert Opin. Drug Discov.**, 2, n. 6, 2007. 873-887.

SAKURAI, H. et al. Orally active and long-term acting insulin-mimetic vanadyl complex:bis(picolinato) oxovanadium(IV). **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 214, p. 1095, 1995.

SAKURAI, H.; FUGONO, J.; YASUI, H. Pharmacokinetic Study and Trial for Preparation of Enteric-Coated Capsule. **Mini-Rev. Med. Chem**, 4, 2004. 41-48.

SARMENTO, M. D. G. S. **AVALIAÇÃO DA SAÚDE BUCAL DE PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO II ATENDIDOS NA UBS DR. JOSÉ FIGLIOULO – DISTRITO NORTE – MANAUS/AM**. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ; INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANE. Manaus, p. 110. 2019.

SDB. **Medicamentos orais no tratamento do diabetes mellitus: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes**. Sociedade Brasileira de Diabetes. [S.l.]. 2015.

SILVERSTEIN, R. M. et al. **Identificação Espectrométrica de Compostos**. 8<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: LTC , 2019.

SWAMY, S. J.; REDDY, A. D.; BHASKAR, K. Synthesis and spectral studies of some oxovanadium (IV) and vanadium (IV) complexes. **Indian Journal of Chemistry**, November 2001. 1166-1171.

TAMAS et al. The formation of ternary complexes between VO(maltolate)<sub>2</sub> and small bioligands. **Inorganica Chimica Acta**, 283, 1998. 202-210.

THOMPSON, K. H. et al. Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. 103, p. 554–558, 4 December 2008. Disponível em: <[www.elsevier.com/locate/jinorgbio](http://www.elsevier.com/locate/jinorgbio)>.

THOMPSON, K. H. et al. Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. **Journal of Inorganic Biochemistry**, n. 103, p. 554–558, 4 December 2009. Disponível em: <[www.elsevier.com/locate/jinorgbio](http://www.elsevier.com/locate/jinorgbio)>.

THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Design of vanadium compounds as insulin enhancing agents. **Journal of the Chemical Society**, v. 17, p. 2885, 2000.

THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 17 August 2006. 1925–1935. Disponível em: <[www.elsevier.com/locate/jinorgbio](http://www.elsevier.com/locate/jinorgbio)>.

TRACEY, A. S.; WILLSKY, G. R.; TAKEUCHI, E. S. **Vanadium: chemistry, biochemistry, pharmacology, and practical applications**. New York: Taylor & Francis Group, 2007. ISBN 978-1-4200-4613-7.

TREVIÑO, S. et al. Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes Mellitus. **Biological Trace Element Research**, 188, 2019. 68–98.

TREVIÑO, S.; DIAZ, A. Vanadium and insulin: Partners in metabolic regulation. **Journal of Inorganic Biochemistry**, 2020.

WILLSKY, G. R. et al. diabetic effects of a series of vanadium dipicolinate complexes in rats with streptozotocin-induced diabetes. **Coordination Chemical Reviews**, v. 255, p. 2285, 2011.

WILSON, K.; WALKER, J. **Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular**. 7<sup>a</sup>. ed. New York: [s.n.], 2010. 263-289 p.

YAMASHITA, J. M. E. A. Manifestações bucais em pacientes portadores de Diabetes Mellitus: uma revisão sistemática. **Rev Odontol UNESP**, 41, n. 3, 2013. 211-220.

YUEN, V. G.; ORVIG, C.; MCNEILL, J. H. Glucose-lowering effects of a new organic vanadium complex, bis(maltolato)oxovanadium(IV). **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 71, n. 63, 2011.