

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**QUELATO COMPLEXOS DE OXOVANÁDIO(IV):  
POTENCIAIS MIMETIZADORES DE INSULINA**

**ANDREY CASTRO BARBOSA**

**Dissertação apresentada como  
parte dos requisitos para a  
obtenção do título de MESTRE  
EM QUÍMICA (área QUÍMICA  
INORGÂNICA)**

**Orientador : Prof. Dr. Edward Ralph Dockal**

**SÃO CARLOS – SP  
2004**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

B238qc

Barbosa, Andrey Castro.

Quelato complexos de oxovanádio(IV): potenciais  
mimetizadores de insulina / Andrey Castro Barbosa. -- São  
Carlos : UFSCar, 2005.

86 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São  
Carlos, 2005.

1. Química inorgânica. 2. Vanádio. 3. Diabetes. 4.  
Mimetizadores de insulina. I. Título.

CDD: 546 (20<sup>a</sup>)

A glória é tanto mais tardia quanto mais duradoura há de ser, porque todo fruto delicioso amadurece lentamente.

(Arthur Schopenhauer)

Agradeço e dedico este trabalho aos meus pais, Sergio e Regina, por tudo o que fizeram por mim ao longo de toda a minha existência. Estendo esta mesma gratidão às minhas irmãs Andresa e Adriana, cuja amizade nos mantém sempre unidos e com muita alegria.

## **Agradecimentos:**

Em especial ao Prof. Dr. Edward Ralph Dockal, pela orientação segura, por sua amizade e por todos estes anos de agradável convívio.

Ao Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista pela estrutura de trabalho oferecida, amizade, discussões e tempo disponibilizado para a realização deste trabalho

Aos meus grandes amigos da Destilaria, Laleska, Veio, Makotão, Jardel, Pequeno 14, Eide, Alemão, Marcinho e D. Benta. Obrigado por tudo!!

Ao pessoal da TNT e agregados, Tolotti, March, Gerisbelo, Serjão, B3, Dino, Fernanda, Tânia, Lemão, Jundiaí e Alessandra.

Ao pessoal do LERCI, Laleska, Makotão, Marcinho, Queite, Salgadinho, Tião, Carol, Rita, Gustavão, Mônica, Baiana e Marcelão. Que sempre estavam por perto para ajudar e que formavam um ambiente de agradabilíssimo convívio.

Ao meu amigo Alberth, que contribuiu enormemente para a realização total deste trabalho.

Aos meus grandes amigos, Mansur, Lelê, Laleska, Véio, Makotão, D. Benta e Jardel. Pela amizade e lealdade, em todos estes anos de balada e por fazerem da minha vida, por todo este tempo em que convivemos e que tornamos uns aos outros, menos amargo a vivência de nossos problemas e mais divertidos os momentos de “desestrés”.

A minha querida amiga Fabíola de Moraes Travassos, cujo maior apoio só pode ser dado depois do término deste trabalho, mas que ainda sim foi de suma importância para os detalhes finais deste.

Aos companheiros do Rotary Club de Batatais e as Sras da Casa da Amizade.

Aos amigos do Departamento de Química. Pelo agradável convívio, e são tantas pessoas que seria impossível citar os nomes de todos vocês e não me arriscaria a esquecer de alguém.

Aos técnicos, Ademir, Davi, *in memoriam*, Luciana, Mário(USP), Paulo e Valdir pela competência na realização dos seus trabalhos.

As funcionárias da secretária de Pós-Graduação, Ariane, Cris e Luciana

## Lista de Tabelas

<b>TABELA 1</b>	Complexos e suas utilizações na medicina.....	10
<b>TABELA 2</b>	Comparação do efeito de alguns complexos em testes <i>in vivo</i> de mimetismo da glicose.....	14
<b>TABELA 3</b>	Tentativa de atribuição das bandas do espectro de infravermelho do CDTA.....	17
<b>TABELA 4</b>	Tentativa de atribuição das bandas do espectro de infravermelho do Na <sub>2</sub> EDTA.....	18
<b>TABELA 5</b>	Resultados de Análise Elementar para o composto [VO(CDTA)]	40
<b>TABELA 6</b>	Tentativa de atribuição das frequências referente ao [VO(CDTA)].....	41
<b>TABELA 7</b>	Resultados Análise Elementar para o composto Na <sub>2</sub> [VO(EDTA)].4H <sub>2</sub> O.....	44
<b>TABELA 8</b>	Tentativa de atribuição referente ao espectro do composto Na <sub>2</sub> [VO(EDTA)].5H <sub>2</sub> O.....	45
<b>TABELA 9</b>	Resultados Análise Elementar para o composto [(VO) <sub>2</sub> (EDTA)].4H <sub>2</sub> O.....	49
<b>TABELA 10</b>	Tentativa de atribuição das bandas referentes ao espectro de[(VO) <sub>2</sub> (EDTA)].4H <sub>2</sub> O.....	50
<b>TABELA 11</b>	Principais distâncias inter atômicas para o complexo Ba[VO(EDTA)].4H <sub>2</sub> O.....	55
<b>TABELA 12</b>	Dados cristalográficos e de refinamento do complexo Ba[VO(EDTA)].4H <sub>2</sub> O.....	58
<b>TABELA 13</b>	Comprimentos de ligação [Å] referentes ao complexo Ba[VO(EDTA)].4H <sub>2</sub> O.....	59
<b>TABELA 14</b>	Ângulos de ligação [°] referentes ao complexo Ba[VO(EDTA)].4H <sub>2</sub> O.....	60
<b>TABELA 15</b>	Ângulos de ligação [°] referentes ao complexo Ba[VO(EDTA)].4H <sub>2</sub> O.....	61
<b>TABELA 16</b>	Parâmetros metabólicos de ratos normais e diabéticos tratados e não tratados por 34 dias com [(VO) <sub>2</sub> (EDTA)].4H <sub>2</sub> O.....	65

## Lista de Figuras

<b>FIGURA 1</b>	Ilustração do pâncreas, glândula digestiva de secreção interna e externa.....	2
<b>FIGURA 2</b>	Ilhotas de Langerhans, células produtoras de insulina.....	3
<b>FIGURA 3</b>	Estrutura em 2D da molécula de insulina.....	4
<b>FIGURA 4</b>	Esquema da regulação da concentração de glicose no sangue, normoglicemia, é mantida pela ação combinada dos hormônios pancreáticos insulina e glucagon.....	5
<b>FIGURA 5</b>	Esquema da reação de descarboxilação do acetato.....	7
<b>FIGURA 6</b>	Estruturas químicas do (a) maltol e do (b) BMOV.....	13
<b>FIGURA 7</b>	VOPA, VO(metf), VO(etacac), VCME, VP e VOSALEN.....	14
<b>FIGURA 8</b>	Possíveis caminhos seguidos pelos compostos de oxovanádio no organismo.....	15
<b>FIGURA 9</b>	Estrutura do ligante CDTA.....	16
<b>FIGURA 10</b>	Espectro na região do infravermelho do CDTA.....	17
<b>FIGURA 11</b>	Estrutura do Ácido Etilenodiaminotetraacético dissódico.....	18
<b>FIGURA 12</b>	Espectro na região do infravermelho do Na <sub>2</sub> EDTA.....	18
<b>FIGURA 13</b>	Geometrias mais comuns dos modos de coordenação do cátion oxovanádio(IV): (a) Pirâmide de base quadrada, (b) Octaédrica, e (c) Bipirâmide trigonal.....	21
<b>FIGURA 14</b>	Diagrama de energia do orbital molecular para o [VO(H <sub>2</sub> O) <sub>5</sub> ] <sup>2+</sup> ...	24
<b>FIGURA 15</b>	Transições esperadas para complexos de oxovanádio(IV).....	25
<b>FIGURA 16</b>	Esquema da reação entre o Sulfato de vanadilo e CDTA.....	36
<b>FIGURA 17</b>	Esquema da reação entre o sulfato de vanadilo e EDTA sal dissódico 1:1.....	37
<b>FIGURA 18</b>	Esquema da reação entre o sulfato de vanadilo e EDTA sal dissódico 2:1.....	38
<b>FIGURA 19</b>	Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo [VO(CDTA)].....	41
<b>FIGURA 20</b>	Espectro de absorção na região do ultravioleta-visível do complexo [VO(CDTA)] obtido em solução aquosa.....	43
<b>FIGURA 21</b>	Voltamograma cíclico do complexo [VO(CDTA)], obtido em água, utilizando eletrodo de referência Ag/AgCl, com eletrólito	

	KCl 0,1 Mol/L.....	44
<b>FIGURA 22</b>	Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})].5\text{H}_2\text{O}$ .....	45
<b>FIGURA 23</b>	Espectro de absorção na região do visível do complexo $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ , obtido em solução aquosa.....	47
<b>FIGURA 24</b>	Voltamograma cíclico do composto $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ obtido em água, utilizando eletrodo de referência Ag/AgCl, com eletrólito KCl 0,1 Mol/L.....	48
<b>FIGURA 25</b>	Espectro de ressonância paramagnética eletrônica do composto $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ , obtido em água a 77K.....	49
<b>FIGURA 26</b>	Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ .....	50
<b>FIGURA 27</b>	Espectro de absorção na região do visível do complexo $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ , obtido em água.....	52
<b>FIGURA 28</b>	Voltamograma cíclico do composto $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ obtido em água, utilizando eletrodo de referência Ag/AgCl, com eletrólito KCl 0,1 Mol/L.....	53
<b>FIGURA 29</b>	Espectro de ressonância paramagnética eletrônica do complexo $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ , em água a 77K.....	54
<b>FIGURA 30</b>	Célula unitária do complexo $\text{Ba}[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ .....	55
<b>FIGURA 31</b>	Estrutura cristalina completa do complexo $\text{Ba}[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ .	55
<b>FIGURA 32</b>	Ilustração das ligações na estrutura determinada para o monocristal de $\text{Ba}[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ .....	56
<b>FIGURA 33</b>	Estrutura do composto contendo os respectivos números encontrados nas tabelas referentes aos dados cristalográficos...	57
<b>FIGURA 34</b>	<i>Ratus norvegicus</i> , linhagem Wistar, utilizado como cobaia para os experimentos de mimetismo de insulina.....	64



## RESUMO

**QUELATO COMPLEXOS DE OXOVANÁDIO(IV): POTENCIAIS MIMETIZADORES DE INSULINA.** Baseado em estudos de outros pesquisadores que já exploram a capacidade do íon oxovanádio(IV) em mimetizar a insulina, teve-se a idéia de tentar contribuir com esta linha de pesquisas.

Para tanto, foi escolhido como ligantes os ácidos trans - 1,2 – diaminociclohexano - N,N,N',N' - tetraacético (CDTA) e etilenodiaminotetraacético (EDTA), para a síntese dos compostos  $[\text{VO}(\text{CDTA})]$ ,  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})]$  e  $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ . Os compostos foram caracterizados por Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho, Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta – Visível, Voltametria Cíclica e Análise Elementar de Carbono, Nitrogênio e Hidrogênio. Além de Ressonância Paramagnética Eletrônica para os compostos contendo o ligante EDTA e Difractometria de Raios X para o composto com dois centros metálicos.

O último composto citado foi utilizado nos testes *in vivo* do mimetismo de insulina em cobaias *Ratus norvegicus*, da linhagem Wistar.

## ABSTRACT

**CHELATES COMPLEXES OF OXOVANADIUM(IV): POTENTIALS INSULIN MIMETICS.** Based on studies of another studies that explored the capacity of oxovanadium(IV) ion to mimic insulin, we had the idea to contribute with this line of research.

For this, our choice of ligands was trans - 1,2 – diamineciclohexane - N,N,N',N' - tetraacético (CDTA) and ethilenediaminetetraacético (EDTA) acids, to synthesize the  $[\text{VO}(\text{CDTA})]$ ,  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})]$  and  $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  complexes.

These compounds were characterized by Infrared Spectroscopy, Ultraviolet and Visible Spectroscopy, Cyclic Voltammetry and Elemental Analysis. We also used Electronic Paramagnetic Resonance for compounds that contain EDTA ligands and X Ray analysis to analyze the compounds that contains two metallic centers.

The last compound was used in biologic tests in Wistar rats.

## SUMÁRIO

1 –	Introdução.....	2
1.1 –	Insulina.....	2
1.2 –	Diabetes.....	6
1.3 –	Bioinorgânica.....	8
1.4 –	Vanádio.....	11
1.5 –	Mimetizadores de Insulina.....	12
1.6 –	Ligantes Utilizados.....	15
1.6.1 –	Ácido trans - 1,2 – diaminociclohexano – N,N,N',N' – tetraacético (CDTA).....	16
1.6.2 –	Ácido Etilenodiaminotetraacético (EDTA).....	17
2 –	Propriedades Químicas e Espectroscópicas dos Compostos de Oxovanádio(IV).....	21
2.1 –	Aspectos Gerais.....	21
2.2 –	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....	22
2.3 –	Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta – Visível (UV – Vis).....	23
2.4 –	Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE).....	25
2.5 –	Eletroquímica, Voltametria Cíclica (VC).....	27
2.6 –	Difratometria de Raios X.....	28
3 –	Objetivos.....	31
4 –	Parte Experimental.....	33
4.1 –	Atmosfera inerte.....	33
4.2 –	Solventes.....	33
4.3 –	Regentes.....	33
4.4 –	Instrumentação e Técnicas Experimentais.....	34
4.4.1 –	Análise Elementar (CHN).....	34
4.4.2 –	Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta -Visível (UV-Vis).....	34
4.4.3 –	Espectroscopia Vibracional de Absorção na Região do Infravermelho (IV).....	34
4.4.4 –	Eletroquímica - Voltametria Cíclica (VC).....	35
4.4.5 –	Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica.....	35

4.4.6 –	Difração de Raios X.....	35
4.5 –	Reação do $\text{VOSO}_4$ e o Ácido trans - 1,2 – diaminociclohexano – N,N,N',N' - tetraacético(CDTA).....	36
4.6 –	Reação de preparação $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8)] \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ .....	37
4.7 –	Reação de Preparação : $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .....	38
5 –	Resultados e Discussão.....	40
5.1 –	$[\text{VO}(\text{CDTA})]$ .....	40
5.1.1 –	Análise Elementar (CHN).....	40
5.1.2 –	Espectro Vibracional na Região do Infravermelho (IV).....	40
5.1.3 –	Espectro de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis).....	42
5.1.4 –	Voltametria Cíclica (VC).....	43
5.2 –	$\text{Na}_2[\text{VO}(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8)] \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ .....	44
5.2.1 –	Análise Elementar (CHN).....	44
5.2.2 –	Espectro Vibracional na Região do Infravermelho (IV).....	45
5.2.3 –	Espectro de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis).....	46
5.2.4 –	Voltametria Cíclica.....	47
5.2.5 –	Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR)....	48
5.3 –	$[(\text{VO})_2(\text{EDTA})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .....	49
5.3.1 –	Análise Elementar (CHN).....	49
5.3.2 –	Espectro Vibracional na Região do Infravermelho (IV).....	50
5.3.3 –	Espectro de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis).....	51
5.3.4 –	Voltametria cíclica.....	52
5.3.5 –	Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR)....	53
5.3.6 –	Difração de Raios X do Complexo $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ na presença de $\text{BaCl}_2$ .....	54
6 –	Testes Biológicos.....	63
7 –	Considerações Finais e Perspectivas Futuras.....	68
8 –	Referências Bibliográficas.....	71

# Capítulo 1:

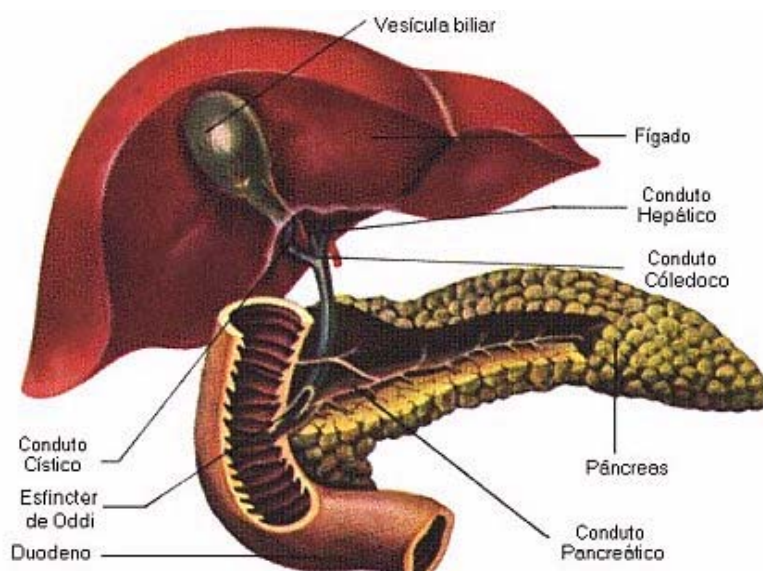
# INTRODUÇÃO

## 1 – Introdução

### 1.1 – Insulina

A insulina é o hormônio que regula o metabolismo dos carboidratos no corpo, ou seja, de uma maneira geral, pode-se dizer que ela é responsável por gerar energia para a execução de todas as funções que precisamos, desde piscar, até respirar.

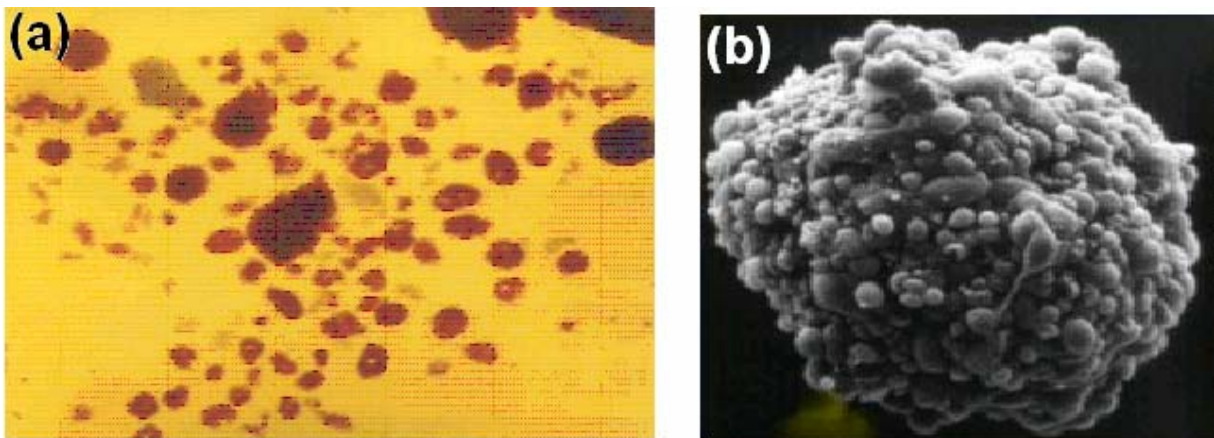
O pâncreas (figura 1), órgão encarregado da produção da insulina é formado por dois tipos de tecidos: os ácinos, que secretam sucos digestivos para o duodeno, e as ilhotas de Langerhans, que secretam insulina e glucagon diretamente para o sangue. O pâncreas possui entre 700.000 e 1.2 milhão de ilhotas de Langerhans, organizadas em torno de pequenos capilares, onde suas células secretam hormônios<sup>1</sup>.



**FIGURA 1:** Ilustração do pâncreas, glândula digestiva de secreção interna e externa.<sup>2</sup>

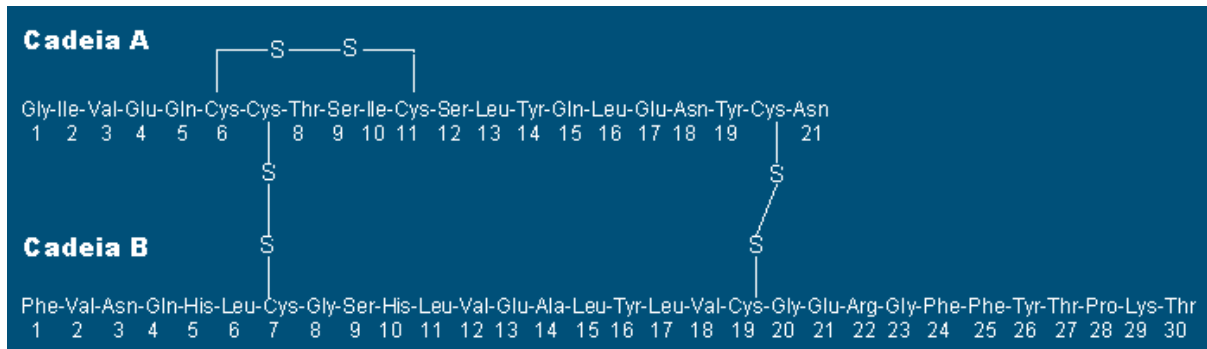
Uma ilhota de Langerhan é um conjunto de células (figura 2a) que se apresenta na forma de uma “esfera” microscópica e encontram distribuídas pelo

pâncreas. As ilhotas foram primeiramente estudadas por Paul Langerhans em 1869, daí o nome de Ilhotas de Langerhans. Nas ilhotas há três tipos principais de células: alfa, beta e delta. As células beta (figura 2b), 60% do total, secretam insulina. As células alfa, 25% do total, secretam glucagon. E as células delta secretam a somatostatina. Há também as células PP, que secretam o polipeptídeo pancreático. A íntima inter-relação entre essas células permite um controle direto de alguns hormônios pelos demais.<sup>1</sup>



**FIGURA 2:** Ilhotas de Langerhans, células produtoras de insulina.<sup>3</sup>

A insulina é uma proteína pequena; possui massa molecular de 5.808 g/mol. É composta por duas cadeias de aminoácidos, conectadas uma à outra por pontes dissulfeto (figura 3). Quando a insulina é secretada no sangue, circula quase inteiramente na forma livre e tem uma meia-vida plasmática média de apenas 6 minutos, de modo que é, sobretudo depurada da circulação dentro de 10 a 15 minutos. Seus efeitos, contudo, perduram, por horas. Exceto pela porção da insulina que se combina com receptores nas células-alvo, o resto é degradado pela enzima *insulinase* principalmente no fígado, em menor extensão nos rins e no músculo e ligeiramente na maioria dos outros tecidos. Esta remoção rápida do plasma é fundamental porque, às vezes, é igualmente importante desligar ou ligar as funções exercidas pela insulina<sup>4</sup>.

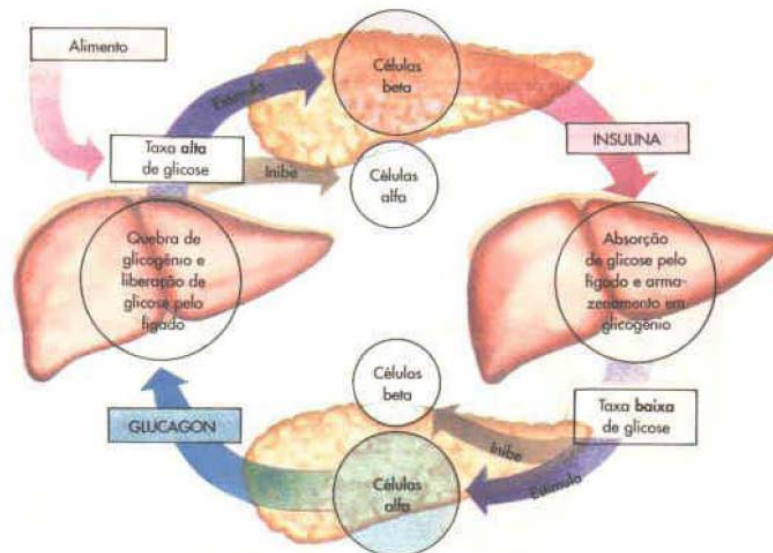


**FIGURA 3:** Estrutura em 2D da molécula de insulina.<sup>5</sup>

Quando ocorre a ingestão de algum alimento que contém amido, sua digestão inicia-se na boca (através da ação de uma enzima chamada amilase salivar) e continua no trato gastrointestinal, ou seja, o amido é transformado em sacarose. A sacarose é quebrada em açúcares mais simples (monossacarídeos), a glicose e a frutose que serão utilizadas para fornecer energia ao organismo. O organismo metaboliza a glicose, transformando-a em  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  e energia na forma de Adenosina Trifosfato, (ATP)<sup>6</sup>.

Esta metabolização envolve todo sistema biológico, como Ciclo de Krebs, produção de ATP e NADPH. Quando a glicose não é imediatamente utilizada ela é armazenada no fígado e em células musculares na forma de glicogênio. Quando o organismo necessita de energia, ele transforma o glicogênio do fígado em glicose novamente (figura 4).<sup>6</sup>





**FIGURA 4:** Esquema da regulação da concentração de glicose no sangue, normoglicemia, é mantida pela ação combinada dos hormônios pancreáticos insulina e glucagon<sup>6</sup>.

No tratamento do diabetes melito a insulina tem um inconveniente: só pode ser administrada por injeção, já que se administrada oralmente ela não vai ter o efeito desejado, uma vez que é destruída no estômago. Além do mais, uma vez utilizada pelo corpo, a insulina é destruída pelo organismo, ou seja, a insulina deve sempre ser renovada no corpo, o que para os diabéticos é um problema.<sup>7</sup>

Para a administração de insulina em pacientes insulino dependentes, é utilizada a insulina Biossintética que é preparada por modificação enzimática da insulina de pâncreas suíno, de modo a originar a seqüência de aminoácidos idêntica à encontrada na insulina humana. Alternativamente é produzida por síntese microbiana pela tecnologia de DNA recombinante.<sup>8</sup>

Sempre foi do interesse da ciência obter compostos que possam ser administrados oralmente e que possam atuar de maneira semelhante à insulina. Nenhum composto jamais vai substituir a insulina de maneira completa, uma vez que este hormônio tem outras funções no corpo, que não é só de atuar no metabolismo de carboidratos. Um exemplo disso é a regulação da síntese e liberação de outro

hormônio, o glicogênio, que tem atuação antagônica à insulina. Entretanto, um fármaco que possa ser administrado oralmente seria bem recebido pelos diabéticos do mundo.

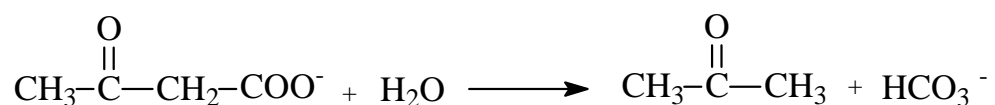
## **1.2 – Diabetes**

No final do século XIX, descobriu-se que a remoção cirúrgica do pâncreas de cachorro provocava uma situação que se assemelhava ao diabetes melito do homem. A injeção de extrato de pâncreas normal nesses cachorros aliviava os sintomas do diabetes. O fator ativo presente nos extratos pancreáticos, a insulina (“substância da ilhota”), foi finalmente isolado em forma pura, em 1922, por Banting, Best, Collip e Macleod. A insulina rapidamente entrou em uso no tratamento do diabetes humano e tornou-se um dos agentes terapêuticos conhecidos mais importantes na medicina; ela tem prolongado incontáveis vidas.

O diabetes melito, provocado por uma deficiência na secreção ou ação da insulina, é uma doença relativamente comum: aproximadamente 5% da população dos Estados Unidos da América mostra algum grau de anormalidade no metabolismo da glicose, indicativo da diabetes ou uma tendência a ele. O diabetes melito é realmente um grupo de doenças onde a atividade reguladora da insulina pode estar defeituosa de diversas maneiras. Além disso, vários outros hormônios podem influenciar no metabolismo da glicose. Há duas classes principais de doença: diabetes melito dependente de insulina (IDDM) e diabetes melito não dependente de insulina (NIDDM). Na primeira a doença começa cedo na vida e rapidamente se torna severa. A última é de aparecimento lento, moderado, e freqüentemente passa despercebida. A IDDM requer cuidados e terapia insulínica, controle por toda a vida do equilíbrio entre a ingestão de glicose e dose de insulina.

Os sintomas característicos do diabetes são a sede excessiva e micção freqüente (poliúria), levando a ingestão de grande volumes de água (polidipsia). Estas alterações são causadas pela excreção de grandes quantidades de glicose na urina, uma condição conhecida como glicosúria. O termo diabetes melito significa “excessiva excreção de urina doce”.<sup>9</sup>

Uma outra alteração metabólica característica, resultante do defeito da ação da insulina no diabetes é a excessiva, mas incompleta, oxidação de ácidos graxos no fígado, resultando na superprodução dos corpos cetônicos acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato, que não podem ser usados pelos tecidos extra-hepáticos tão rápido quanto são sintetizados no fígado. Além do  $\beta$ -hidroxibutirato e do acetoacetato, o sangue dos diabéticos também contém acetona, que resulta da descarboxilação espontânea do acetoacetato como mostra a figura 5.



**FIGURA 5:** Esquema da reação de descarboxilação do acetato.<sup>9</sup>

A acetona é volátil e é exalada, dando ao hálito do diabético não – tratado um odor característico, algumas vezes confundido com o etanol. Um diabético apresentando confusão mental por causa da alta taxa de glicose sangüínea pode ser ocasionalmente mal diagnosticado como intoxicação alcoólica, um erro que pode ser fatal. A super produção de corpos cetônicos, chamada de cetose, resulta do seu aparecimento em concentrações grandemente aumentadas no sangue (cetonemia) e na urina (cetonúria)<sup>9</sup>.

A oxidação dos triacilgliceróis para formar os corpos cetônicos produz ácidos carboxílicos, que se ionizam, liberando prótons. No diabetes melito não controlado isso pode ultrapassar a capacidade de tamponamento do sistema de

bicarbonato do sangue e provocar uma diminuição do pH do sangue, chamado de acidose, uma condição de risco de vida potencial.<sup>9</sup>

A administração de insulina para corrigir a deficiência endócrina e a administração de bicarbonato de sódio para corrigir a perda, tanto do sódio como da capacidade do tampão bicarbonato, pode trazer toda a química do organismo de volta para um balanço quase normal dentro de 12 a 24 horas. Para seguir o curso de tal tratamento, as dosagens de glicose, pH e CO<sub>2</sub> sanguíneos são realizados freqüentemente. Desse modo, o diabetes requer terapia com insulina e um cuidadoso controle, por toda a vida, do balanço entre a ingestão de glicose e a dose de insulina injetada.<sup>4</sup>

### **1.3 – Bioinorgânica**

A química bioinorgânica pode ser definida como a parte da química que estuda os elementos químicos dentro do contexto especial dos organismos vivos, sejam eles essenciais à vida, ou necessários em pequeníssima escala. Os elementos são ditos essenciais quando a sua falta no organismo causa algum tipo de disfunção, ou vai debilitar seriamente alguma função orgânica, e a adição desse elemento vai restaurar a saúde daquele organismo. Desses elementos que o nosso organismo necessita, em grandes quantidades, sete são metais (Na, K, Mg, Ca, Fe, Cu e Zn), e outros sete são não metais (H, C, N, O, P, S e Cl). Para esses elementos, é relativamente fácil aos cientistas demonstrarem de que forma o nosso organismo se ressentia da falta, ou do excesso de cada um. Muito difícil é mostrar as necessidades do nosso organismo àqueles elementos que são necessários, aparentemente, em pequenas quantidades, os chamados elementos "traço". Por exemplo, nossa necessidade básica de selênio, um desses elementos traço, foi determinada ser entre 50 e 200 microgramas/dia ( $\mu\text{g}\cdot\text{dia}^{-1}$ ): a falta pode causar

sérios problemas de saúde, enquanto o excesso pode levar à morte. Felizmente, a dieta normal humana, balanceada, providencia a quantidade necessária desses elementos, de forma que não seja necessária a preocupação com a falta ou excesso desses elementos. Os elementos traço mais importantes são os metais V, Cr, Mn, Co, Ni, Mo e Sn, e os não metais B, F, Si, Se e I.

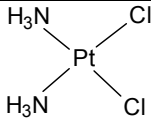
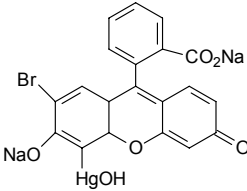
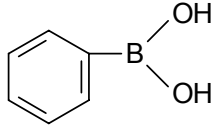
Um grande número de metais de transição está envolvido diretamente com processos bioquímicos essenciais, como o ferro e o cobre como primeiros exemplos, ou então estão tendo seus compostos utilizados como quimioterápicos, como a platina (na forma de cisplatina,  $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  e, mais recentemente, organometálicos de ródio e titânio. O ferro ocorre na hemoglobina, causando-lhe a cor avermelhada que ela empresta ao sangue, e é responsável pela respiração. Compostos inorgânicos, como cianetos e o monóxido de carbono reagem com aqueles centros metálicos, impossibilitando a coordenação a eles das moléculas de oxigênio do ar, o que causa a morte por asfixia do indivíduo ou animal sujeito a altas concentrações daqueles compostos; como se sabe, o monóxido de carbono emitido pela descarga de veículos automotores é o pior problema ambiental ao nível do chão em uma cidade grande. Outros metais também parecem contribuir com processos respiratórios de animais e plantas, entre eles o cobre (o equivalente da hemoglobina, a hemocianina de certos crustáceos contém cobre ao invés de ferro, o que faz o sangue daqueles organismos tomarem a cor azulada característica), e o molibdênio, cuja presença nos parceiros da hemoglobina na respiração humana foi recentemente comprovada. O manganês aparentemente é também necessário para a correta funcionalização dos órgãos sexuais dos mamíferos, e o alto teor encontrado nos ossos sugere que seja também indispensável à prevenção da osteoporose. O cobre por sua vez é também indispensável ao organismo dos mamíferos por estar associado aos processos de produção da hemoglobina, e nas

plantas em geral, por ter um papel preponderantemente catalítico na formação da clorofila.

Para que um metal em sua forma complexada, ou metalo-complexo possa ser eficiente em sistemas biológicos<sup>10,11</sup> ele deve apresentar a capacidade de transpor as membranas biológicas, preferencialmente por difusão passiva. Complexos biomiméticos devem apresentar, preferencialmente, baixa massa molecular, carga neutra e moderada estabilidade em meio aquoso. Um alto rendimento sintético, bem como conhecidos produtos metabólicos não-tóxicos também são vantagens.

Alguns complexos que já são usados e suas aplicações podem ser vistas na tabela 1.

**TABELA 1:** Complexos e suas utilizações na medicina<sup>12,13</sup>.

Metal	Composto	Aplicação
Platina	 <p>cis-platina</p>	anti-tumoral
Ouro	<p>Au-S-CH-CO<sub>2</sub>Na succinato de sódio</p>	anti-artrítica
Mercúrio	 <p>mercuriocromo</p>	anti-séptica
"Boro"	 <p>ácido fenilbórico</p>	Sedativo

## 1.4 – Vanádio

O vanádio, elemento químico de número 23, possui massa atômica 50,94 g/mol. É o décimo nono elemento mais abundante da crosta terrestre, e o quinto elemento mais abundante dos elementos de transição e normalmente é encontrado em concentrações muito baixas ( $<10^{-8}$  M), em praticamente todas as células animais e vegetais.<sup>14</sup> O vanádio se encontra altamente espalhado e os oceanos são os locais de maior concentração do elemento. Ocorre em minérios de Chumbo, como a Vanadinita,  $PbCl_2 \cdot 3Pb_3(VO_4)_2$ , em minérios de Urânio, como a Carnotita,  $K_2(VO_2)_2(VO_4)_2 \cdot 3H_2O$  e em alguns petróleos da Venezuela e Canadá.<sup>15</sup>

A aceitação do vanádio como biometal deu-se com a descoberta, em 1977 quando Cantley e seus colaboradores descobriram que o mesmo inibe a Na, K ATPase. Posteriormente o vanádio se tornou interessante para a química bioinorgânica, quando foi confirmada a sua presença no sítio ativo de determinadas enzimas, como as haloperoxidases, em algas marinhas e líquens; e nitrogenases, e na bactéria fixadora de nitrogênio *Azobacter*.<sup>16</sup>

Os estados de oxidação +3, +4 e +5 são os mais importantes em sistemas biológicos. Os estados de oxidação +4 e +5 estão associados aos oxidações  $VO^{+2}$  e  $VO_2^+$ , estes são de longe os mais comuns. O vanádio mostra ser importante em vários sistemas biológicos, e é, de fato, elemento traço indispensável para vários organismos. Em 1984, Vilter mostrou uma certa alga marinha contendo um novo heme-bromoperoxidase que era ativada por vanádio.<sup>16</sup>

Vanádio-bromoperoxidase (V-BrPO) foi isolado de várias espécies de algas marinhas marrons, incluindo *Ascophyllum nodosum*, *Laminaria saccharina*, *Fucus distichus*, *Macrocystis pyrifera* e algas vermelhas, *Aramuim rubrum*, além de um líquen terrestre *Xanthoria parietina*. Vanádio-bromoperoxidase ativa deve ainda ser detectada em outras espécies de algas marinhas marrons.<sup>16</sup>

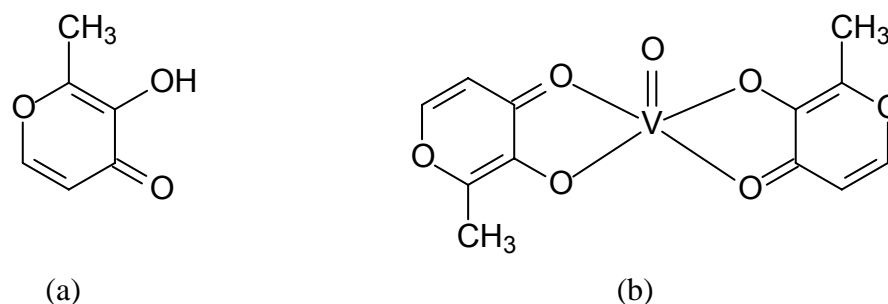
## 1.5 – Mimetizadores de Insulina

Há aproximadamente vinte anos, descobriu-se que o V(V) como vanadato e V(IV), como vanadilo, podiam mimetizar alguns efeitos da insulina. Estimulava o metabolismo da glicose e oxidação e síntese do glicogênio.<sup>17,18</sup> Sais de vanadato provêm um efeito mimético sobre o diabetes em ratos, porém são muito tóxicos para uso humano. Enquanto que sais de vanadilo, como  $\text{VO}_2\text{SO}_4$ , porém tem seu uso comprometido, devido à necessidade de altas doses por causa da absorção oral muito pobre. O vanádio em sua forma complexada com ligantes orgânicos tem se mostrado menos tóxico além de aumentar sua solubilidade em água e sua lipofilicidade.<sup>19</sup>

Sakurai *et al.* observaram que complexos de vanadilo com modos de coordenação tipo  $\text{VO}(\text{S}_4)$ , podem normalizar os níveis de glicose no sangue e também são oralmente ativos.<sup>20,21</sup>

Um dos compostos mais conhecidos, dentro deste contexto é o bis(maltolato)oxovanádio(IV), mais conhecido como BMOV (figura 6); este foi o primeiro complexo testado em laboratório oralmente como mimetizador da insulina.<sup>22,23</sup> Os testes foram feitos pelo Prof.Dr. Chris Orvig, grande nome mundial desta linha de pesquisa, e seus colaboradores. A escolha do maltol não se deu ao acaso; este foi escolhido pela sua característica monoprótica, sua capacidade de formar quelatos bidentados - sendo que estas duas características juntas levam à formação de um complexo estável pentacoordenado - pelo seu histórico em formar complexos com moderada hidrofiliabilidade/lipofiliabilidade, e, também por não ser tóxico, já que é aprovado pelo FDA como aditivo alimentar. Sendo assim, os possíveis produtos metabólicos do complexo apresentavam grandes chances de também não apresentarem toxicidade.<sup>24</sup>



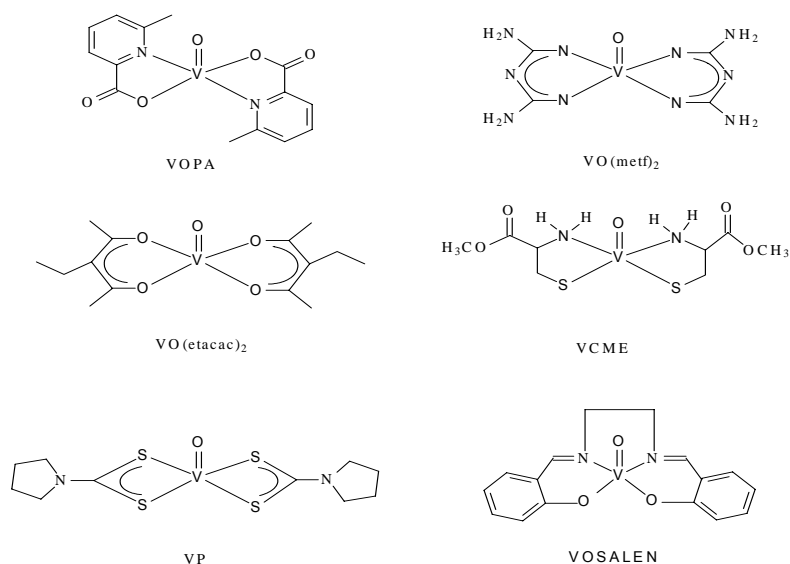


**FIGURA 6:** Estruturas químicas do (a) maltol e do (b) BMOV.

O principal disso tudo é que a capacidade de atuar como mimetizador da insulina do BMOV foi três vezes maior que a do sulfato de vanadilo, que tem o íon vanadilo não complexado.<sup>25</sup> Com isso, esse composto ganhou projeção como fármaco e até hoje vêm sendo realizados estudos sobre suas propriedades químicas, físicas e sobre seu comportamento no organismo.<sup>26,27,28,29,30,31,32</sup> O BMOV é tão conceituado que já foi testado até em cobaias humanas.<sup>33</sup>

Além do BMOV, outros compostos vêm sendo estudados como potenciais mimetizadores da insulina<sup>34</sup>, apresentando resultados satisfatórios. O desempenho e algumas comparações são mostrados na tabela 2. A tabela mostra dados para testes em ratos, por administração dos complexos por via oral. As estruturas dos complexos mostrados na tabela 2 podem ser vistas na figura 7. Os compostos mostrados são:

- bis(picolinato)oxovanadio(IV) –VOPA<sup>35,36</sup>;
- bis(N,N'-dimetilbiguanidato)oxovanadio – VO(metf)<sub>2</sub><sup>25</sup>;
- bis(3-metil-2,4-pentanedionato)oxovanadio(IV) – VO(etacac)<sub>2</sub><sup>37</sup>;
- bis(cisteinatometilester)oxovanadio(IV) – VCME<sup>38</sup>;
- bis(pirrolidina-N-carboditiolato)oxovanadio(IV) – VP<sup>39,40</sup>;
- [N,N'-bis(salicilidinaetilidenidamine)]oxovanadio(IV) – VOSALEN<sup>41,42</sup>.



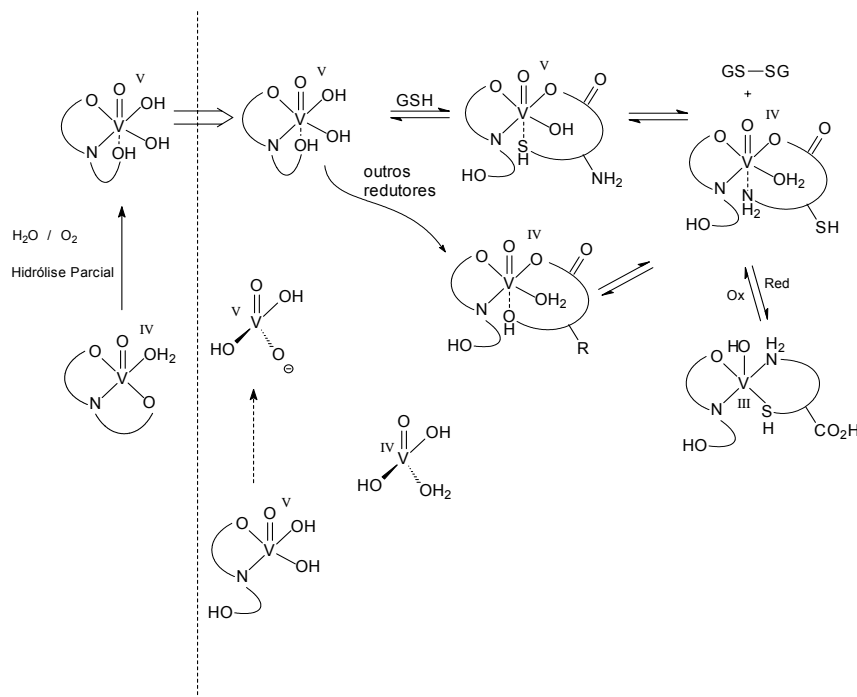
**FIGURA 7:** VOPA, VO(metf), VO(etacac), VCME, VP e VOSALEN.

**TABELA 2:** Comparação do efeito de alguns complexos em testes *in vivo* de mimetismo da glicose.

Composto	Resultado	Vantagens	Desvantagens
BMOV	abaixamento da taxa de glicose (3 x mais que o VOSO <sub>4</sub> )	não tóxico	dores estomacais em altas doses
VOPA	64% do abaixamento da taxa de glicose	ocorrência natural do ligante	Não mantém a glicemia normal
VO(metf) <sub>2</sub>	abaixamento da taxa de glicose	O ligante é usado como hipoglicêmico	Não é solúvel em água. Alguns Problemas estomacais
VO(etacac) <sub>2</sub>	35% de abaixamento da taxa de glicose	melhora a sensibilidade a insulina	não há relação entre a presença de vanádio e o abaixamento de glicose
VCME	62% de abaixamento da taxa de glicose	disponibiliza aminoácido	Não é solúvel em Água
VP	abaixamento da taxa de glicose	prolongada glicemia normal	Não é solúvel em Água
VOSALEN	Taxa de glicose próximo ao normal	solúvel e estável em água	hipoglicemia. Abaixamento da glicose não é mantido.

Pouco é conhecido sobre o mecanismo de atuação dos compostos de oxovanádio na atuação sobre o metabolismo dos carboidratos no corpo humano, mas algumas evidências são conhecidas, como mostra a figura 8. Estas evidências

somadas a estudos levaram a proposição de um mecanismo dos possíveis caminhos a serem seguidos pelos compostos de oxovanádio no organismo.<sup>43</sup>



**FIGURA 8:** Possíveis caminhos seguidos pelos compostos de oxovanádio no organismo<sup>43</sup>

Neste mecanismo é mostrado que o composto no organismo tende a perder os ligantes, uma vez que se acredita que quem atua no metabolismo dos carboidratos é o íon oxovanádio; a função dos ligantes é apenas facilitar a transposição das barreiras celulares e aumentar a estabilidade do composto dentro do organismo, antes de entrar para o meio intracelular.<sup>44</sup>

## 1.6 – Ligantes Utilizados

A estabilidade dos complexos depende entre outras coisas do tipo de ligante utilizado. Entre eles, destacam-se os ligante do tipo quelato, ou seja, ligantes que se coordenam ao metal como uma pinça, por pelo menos dois pontos de ligação. Forma-se, então, uma estrutura cíclica, chamada de anel quelato. A formação de quelato é mais estável do que à coordenação com ligantes

monodentados, pois a dissociação do ligante-quelato envolve a ruptura de mais de uma ligação, ao invés de uma.

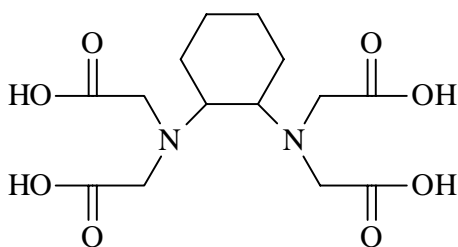
Quanto maior o número de anéis formados, mais estável será o complexo. Conhece-se agentes quelantes com três, quatro e seis átomos doadores de elétrons; estes agentes quelantes são chamados de ligantes tri-, tetra-, e hexadentados. O mais importante desta última categoria é o ácido etilenodiaminotetraacético.<sup>45</sup>

Para os experimentos realizados foram utilizados basicamente dois ligantes. Sendo eles o ácido etilenodiaminotetraacético, EDTA, e o ácido trans - 1,2-diaminociclohexano – N,N,N',N'- tetraacético, CDTA.

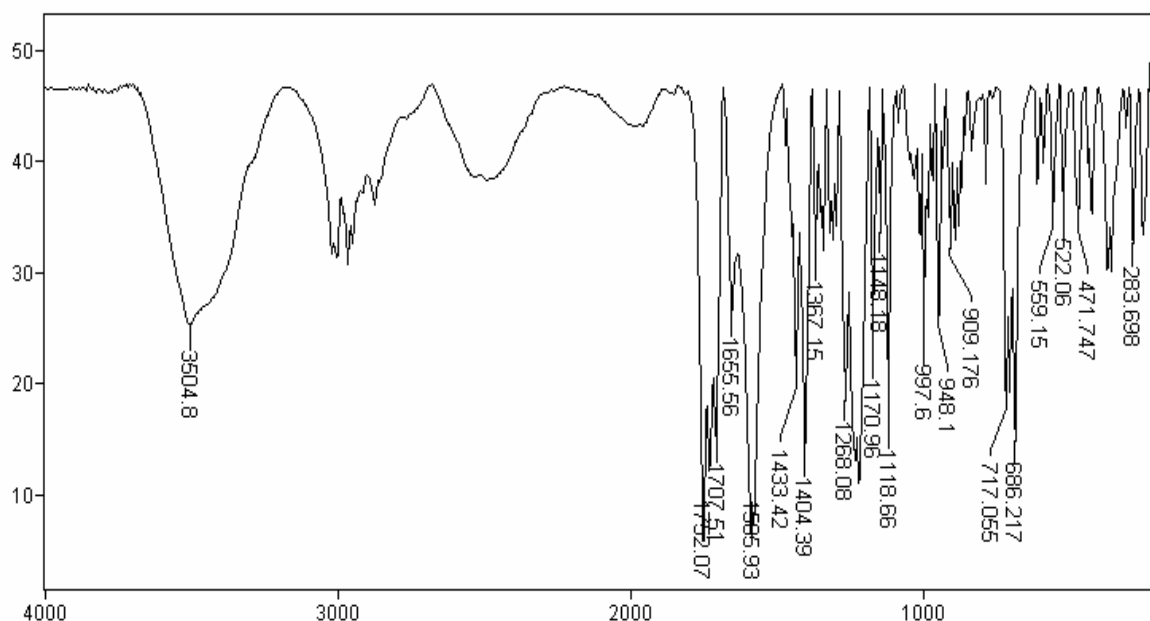
### 1.6.1 – Ácido trans - 1,2 – diaminociclohexano – N,N,N',N'- tetraacético (CDTA)

Baseados em interesses a respeito das propriedades estruturais, espectroscópicas, magnéticas ou bioinorgânicas, uma grande variedade de estudos tem sido realizada com o bem conhecido ácido trans - 1,2 – diaminociclohexano – N,N,N',N'- tetraacético (H<sub>4</sub>CDTA). Como agente quelante, o CDTA possui algumas vantagens analíticas sobre o ácido etilenodiaminotetraacético (H<sub>4</sub>EDTA).<sup>46,47,48</sup>

A estrutura cristalina do H<sub>4</sub>CDTA já foi reportada<sup>49,50,51</sup>, e os complexos obtidos com este ligante e metais em estados de oxidação variados, têm sido alvo de estudos cristalográficos.



**FIGURA 9:** Estrutura do ligante CDTA.



**FIGURA 10:** Espectro na região do infravermelho do CDTA.

**TABELA 3:** Tentativa de atribuição das bandas do espectro de infravermelho do CDTA.

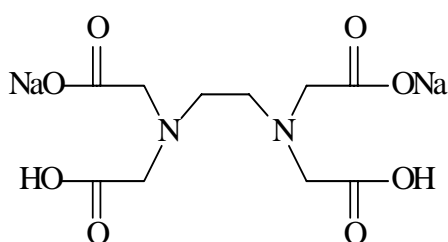
Tentativa de Atribuição	Frequência (cm <sup>-1</sup> )	Referência
$\nu$ as (C=O)	1752	52, 53
$\nu$ s (C=O)	1707	52,53
$\nu$ s (-COOH)	1655	52
$\nu$ (C-N)	1585	52
vas (-COO <sup>-</sup> )	1404	52
(N-H <sup>+</sup> )	1367	53
$\nu$ (C-N)	1220	52
(CH <sub>2</sub> )	717	52

### 1.6.2 – Ácido Etilenodiaminotetraacético (EDTA)

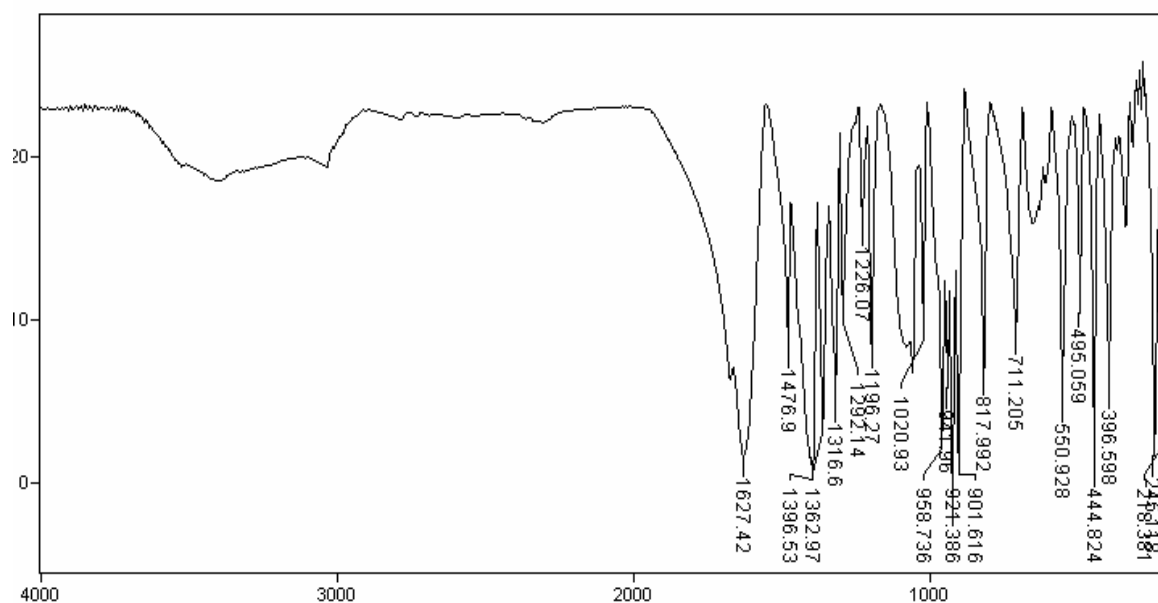
O Ácido Etilenodiaminotetraacético (H<sub>4</sub>EDTA) é um dos mais bem conhecidos agentes quelantes, tanto na química analítica<sup>54</sup> quanto na medicina<sup>55,56</sup>. É um agente quelante potencialmente hexadentado, com cada um de seus nitrogênios possuindo um par de elétrons livre cada um<sup>57</sup>. Além de quatro hidrogênios ácidos ( pK1 = 2.0, pK2 = 2.67, pK3 = 6.16, pK4 = 10.26).<sup>45</sup>

O ânion (EDTA)<sup>4-</sup> é capaz de complexar quase todos os cátions metálicos da tabela periódica e seus seis sítios de coordenação podem ocupar quatro, cinco ou seis pontos de coordenação em torno do metal central.

Na área da medicina, o EDTA é utilizado em soluções, para o combate de intoxicações com chumbo e cobre. Ou como pomada, no caso de contato com sais de níquel e cromo, causadores de dermatites. Os complexos formados entre metal-EDTA, quando em uso interno, são excretados pela urina.<sup>45</sup>



**FIGURA 11:** Estrutura do Ácido Etilenodiaminotetraacético disódico.



**FIGURA 12:** Espectro na região do infravermelho do Na<sub>2</sub>EDTA.

**TABELA 4:** Tentativa de atribuição das bandas do espectro de infravermelho do Na<sub>2</sub>EDTA.

Tentativa de Atribuição	Frequência (cm <sup>-1</sup> )	Referência
$\nu$ s (C=O)	1675	52,53
$\nu$ as (C=O)	1627	52,53
$\delta$ (C-O-H)	1396	53
$\nu$ s (C-N)	1316	52

$\nu$ (C-O)	1292	52
$\nu$ as (C-N)	1020	52
torcional (C-N)	444	58
$\omega$ (O-H)	942	52

## Capítulo 2:

# PROPRIEDADES QUÍMICAS E ESPECTROSCÓPICAS DOS COMPOSTOS DE OXOVANÁDIO(IV)



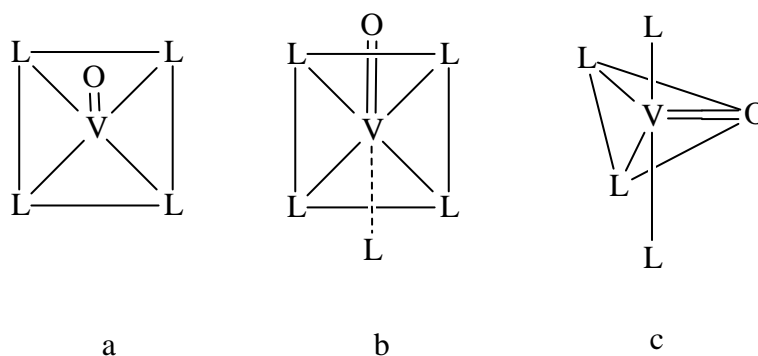
## 2 – Propriedades Químicas e Espectroscópicas dos Compostos de Oxovanádio(IV)

### 2.1 – Aspectos Gerais

O vanádio apresenta uma rica e fascinante química. Aspectos tão relevantes quanto singulares do comportamento estrutural de seus oxianions (vanadatos) e a alta estabilidade do cátion  $\text{VO}^{+2}$ , considerado o mais estável íon diatômico conhecido, norteiam os estudos acerca deste metal.

Além dos próprios estudos na área de química, as recentes descobertas deste elemento em organismos vivos também tornam interessantes os estudos do vanádio nas áreas de bioquímica e farmacologia.

A química de coordenação do vanádio(IV) é dominada pelo seu oxicátion oxovanádio(IV). Estes complexos usualmente se aproximam de uma das três formas geométricas mostradas na figura 13. Sejam eles a pirâmide de base quadrada (a), bipirâmide de base quadrado, ou octaedro (b) e finalmente a bipirâmide trigonal (c). Esta última configuração geralmente só é encontrada quando o oxovanádio(IV) está coordenado em uma proteína.<sup>59</sup>



**FIGURA 13:** Geometrias mais comuns dos modos de coordenação do cátion oxovanádio(IV)<sup>59</sup>: (a) Pirâmide de base quadrada, (b) Octaédrica, e (c) Bipirâmide trigonal.

O íon oxovanádio(IV) exibe características eletrônicas em seu espectro de absorção distintas de outros complexos de vanádio(IV). A ligação com o grupo oxo exerce grande influência nas propriedades eletrônicas do íon e determina uma peculiar seqüência nos níveis de energia,<sup>59</sup> como pode ser visto no item 2.3 deste capítulo.

No caso do espectro vibracional, o mais característico modo de vibração é o estiramento da ligação dupla V=O, que usualmente aparece como uma bem definida e forte banda na região do infravermelho, este fato será melhor discutido no item 2.2.

## 2.2 – Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

A maior evidência da existência de uma ligação múltipla V-O é a observação de uma relativamente pura e energética vibração de estiramento entre metal e ligante, que persiste com pouca variação em todos os compostos do íon oxovanádio(IV). Assim, esta intensa e delgada banda de absorção pode ser considerada como diagnóstico da presença de uma ligação múltipla entre vanádio e oxigênio. A variação na freqüência desta característica vibração foi alvo de estudo em um grande número e variedade de complexos contendo o íon VO<sup>+2</sup>.<sup>60,61,62,63</sup>

A faixa de maior observação na freqüência de estiramento da ligação vanádio – oxigênio, pode ser resumida como sendo na região de  $985 \pm 50 \text{ cm}^{-1}$ , que corresponde, aproximadamente a uma constante de força de  $k = 7.0 \pm 0.7 \text{ mdyne}/\text{Å}$ .<sup>64</sup> A posição da banda pode ser afetada por inúmeros fatores, dentre eles podemos destacar: doação eletrônica dos ligantes no plano equatorial, doação eletrônica do ligante no eixo axial, efeito do estado sólido e envolvimento do oxigênio vanadílico em ligações de hidrogênio ou em interações com centros metálicos vicinais.<sup>59</sup>

O deslocamento para menores energias do estiramento referente à banda V=O vem do fato do aumento da doação de densidade eletrônica dos ligantes para o átomo metálico.<sup>65</sup>

Como em outros complexos metálicos, na região do infravermelho não é tarefa fácil identificar as ligações simples metal-ligante. Na verdade, às vezes estes modos vibracionais são quase indistinguíveis. A dificuldade na identificação destas bandas vem do fato de na região de mais baixa energia, aparecerem muitas vibrações provenientes dos ligantes. Além do mais, as bandas metal-ligante são de baixa intensidade, o que dificulta ainda mais sua observação.

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho mostrou-se como uma das mais importantes ferramentas na caracterização dos complexos sintetizados.<sup>44</sup>

## **2.3 – Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta – Visível (UV – Vis)**

Íons metálicos com alto estado de oxidação ocorrem entre os metais de transição e a série dos actínídeos e usualmente são encontrados na forma de oxidações do tipo  $MO^{n+}$  e  $MO_2^{n+}$ . A estabilidade destes íons, aliada a suas propriedades magnéticas, causou grande interesse, também acerca de sua estrutura eletrônica.<sup>66</sup>

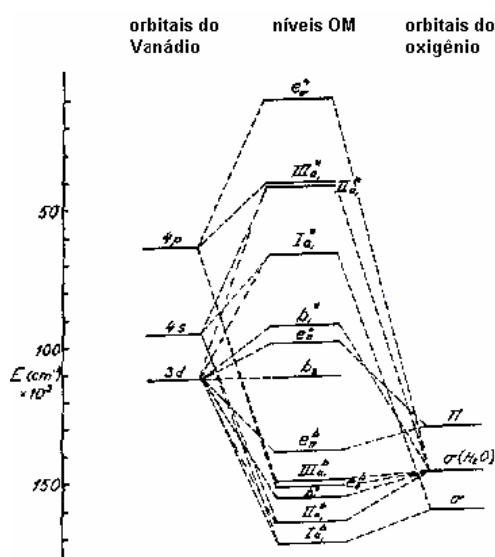
Um destes oxidações é o íon vanadilo,  $VO^{+2}$ . Ele pode ser entendido como sendo formado pelo cátion  $V^{+4}$ , com a estrutura eletrônica  $[Ar] 3d^1$  e um íon óxido. Como pode ser esperado, o  $VO^{+2}$  sempre ocorre coordenado a outros grupos tanto em estado sólido como em solução, como uma espécie penta ou hexa coordenada. Muitos compostos contendo o íon  $VO^{+2}$  foram descritos e na maioria dos casos apresentam a característica cor azul.<sup>67</sup>

O esquema do nível de energia do íon vanádio foi considerado por Jørgensen<sup>68</sup> e por Furlani<sup>69</sup> como sendo um modelo simples de campo cristalino. Furlani efetuou o cálculo considerando apenas a simetria  $C_{\infty V}$  do íon oxovanádio isolado. Jørgensen também fez o mesmo tipo de consideração, que juntamente com Furlani geraram modelos incompletos acerca da estrutura eletrônica do íon  $VO^{+2}$ .

Palma-Vitorelli, *et al.*<sup>70</sup>, foram os primeiros a apontarem que o modelo eletrônico não condizia com as observações das propriedades magnéticas do  $VOSO_4 \cdot 5H_2O$  e concluíram que a ligação  $\pi$  entre vanádio e oxigênio era muito importante para a elucidação do modelo eletrônico.

A descrição do orbital molecular do íon vanádio foi obtida, uma vez que já se conhecia a estrutura do cristal de  $VOSO_4 \cdot 5H_2O$  e o íon  $[VO(H_2O)_5]^{2+}$  foi tomado como exemplo.

No complexo  $[VO(H_2O)_5]^{2+}$  as duas primeiras bandas d-d são encontradas em 760 e 625 nm. A terceira banda d-d é usualmente encontrada em mais alta energia, 350 nm, mas é mascarada pelas transições de transferência de carga.<sup>66</sup> O diagrama de energia para o íon oxovanádio(IV) pentahidratado pode ser visto na figura 14.

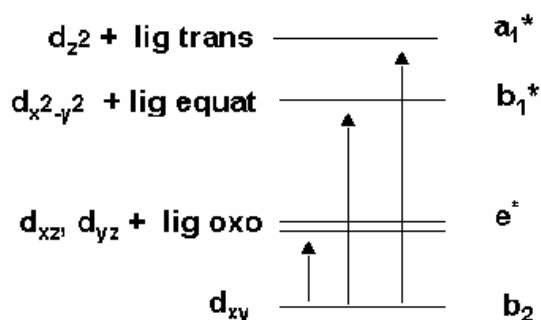


**FIGURA 14:** Diagrama de energia do orbital molecular para o  $[VO(H_2O)_5]^{2+}$ .<sup>66</sup>

Três transições eletrônicas são esperadas para os complexos de oxovanádio(IV).<sup>59,65,71,72,73</sup> A primeira transição no espectro óptico é proveniente da transição eletrônica de um orbital d puro, o  $3d_{xy}$ , sendo que este é o orbital fundamental, para um orbital formado pela combinação linear dos orbitais do metal  $3d_{xz}$  e  $3d_{yz}$  com os orbitais  $2p_x$  e  $2p_y$  do ligante oxo. Sendo assim, a energia do nível deve ser sensível a qualquer perturbação que mude a compressão axial na ligação V-O.

A segunda banda esperada é proveniente da transição do orbital  $3d_{xy}$  para um orbital formado pela combinação linear do orbital do metal  $3d_{x^2-y^2}$  com os orbitais dos ligantes localizados no plano equatorial. Deste modo, uma perturbação axial vai afetar esta transição apenas de maneira indireta.

Apesar de uma terceira banda também ser esperada, quase sempre ela não é notada por aparecer encoberta pelas bandas de transferência de carga dos ligantes.<sup>59</sup> As transições esperadas podem ser vistas na figura 15.



**FIGURA 15:** Transições esperadas para complexos de oxovanádio(IV).<sup>56</sup>

## 2.4 – Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE)

A espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (RPE), conhecida também como espectroscopia de EPR, do inglês *electron paramagnetic resonance*, é uma técnica espectroscópica que serve para detectar a presença de

elétrons desemparelhados nas amostras em análise. Ela pode fornecer informações estruturais e dinâmicas, mesmo para processos físicos, ou químicos, em andamento. É também ideal para complementar outras técnicas e métodos analíticos em diversas áreas de aplicação, por exemplo na química, na bioquímica, na física, na biologia, na medicina, na área de novos materiais e, também, no campo das radiações ionizantes.

A interpretação qualitativa, por inspeção, dos espectros de RPE de amostras contendo, por exemplo, íons de metais de transição como espécies paramagnéticas não é trivial. Obtém-se proficiência observando-se muitos espectros e fazendo analogias com sistemas conhecidos.<sup>74</sup>

A espectroscopia de RPE trata do processo de absorção ressonante de radiação eletromagnética, na faixa das microondas, por íons ou moléculas paramagnéticas, com ao menos um elétron desemparelhado, na presença de um campo magnético estático.

Os objetivos básicos dos estudos por RPE são os de obter o maior número de informações possíveis acerca das ligações entre os átomos, sobre a distribuição do elétron desemparelhado nas moléculas e a respeito da ordem dos níveis de energia dos compostos paramagnéticos.

Em compostos de átomos leves como radicais livres orgânicos, onde ocorrem acoplamentos muito fracos do momento magnético do spin com o momento magnético orbital, "g" tem valores muito próximos de 2,0023 ( $g_e$ ). No entanto, em espécies químicas constituídas por átomos paramagnéticos mais pesados, como os dos íons de metais de transição, acoplamentos spin-órbita, ou outros acoplamentos, como os existentes entre dois ou mais elétrons desemparelhados, podem levar g a valores bem mais afastados de  $g_e$ .

“A” é a constante de interação hiperfina, que é dada pela distância, em Gauss, entre duas linhas do espectro. O valor de A depende do contato do elétron desemparelhado com o núcleo do metal. Sendo assim, esperar-se-ia que este valor fosse zero, uma vez que o elétron desemparelhado está num orbital d que não tem densidade eletrônica no núcleo do metal. Como os valores determinados das constantes de acoplamento hiperfinas podem ser altos, se aceita que isto é resultado da polarização de spin de orbitais s cheios do metal pelos elétrons desemparelhados em orbitais d.<sup>44</sup>

O isótopo mais abundante do vanádio,  $^{51}\text{V}$ , tem spin nuclear,  $I = 7/2$ , e, em consequência, o espectro de RPE do íon vanadilo,  $\text{VO}^{+2}$ , de estrutura,  $3d^1$ ,  $S = 1/2$ , em solução, apresenta espectro de oito linhas, uma vez que o número de linhas do espectro (N), é dado pela fórmula  $N = (2nI + 1)$ , onde  $n$  é o número de elétrons desemparelhados equivalentes,  $I$  é o momento de spin do núcleo em estudo.

Normalmente os complexos,  $\text{VOL}_4$ , são axiais e quando estão sob a forma de matéria condensada apresentam espectros com dezesseis linhas, oito corresponde ao espectro paralelo e oito corresponde ao espectro perpendicular.<sup>75,76,77,78,79,80</sup>

## 2.5 – Eletroquímica, Voltametria Cíclica (VC)

A voltametria é uma técnica eletroquímica onde as informações qualitativas e quantitativas de uma espécie química são obtidas a partir do registro de curvas corrente x potencial, feito durante a eletrólise dessa espécie em uma cela eletroquímica constituída de pelo menos dois eletrodos, sendo um deles um microeletrodo (o eletrodo de trabalho) e o outro um eletrodo de superfície relativamente grande (usualmente um eletrodo de referência). O potencial é aplicado entre os dois eletrodos em forma de varredura, isto é, variando-no a uma velocidade

constante em função do tempo. O potencial e a corrente resultante são registrados simultaneamente. A curva corrente versus potencial obtida é chamada de voltamograma.<sup>81</sup>

## 2.6 – Difratomia de Raios X

A radiação X é, como a luz, uma espécie de radiação eletromagnética caracterizada por um comprimento de onda muito menor que o da luz, ou seja, de maior energia, podendo atingir a ordem de grandeza das dimensões atômicas.

Quando uma substância cristalina é sujeita a um feixe de raios X incidindo segundo um determinado ângulo, os diferentes planos ou camadas de átomos dos cristais refletem parte da radiação, sendo o ângulo de reflexão igual ao ângulo de incidência. Para que as ondas refletidas pelos diferentes planos cristalinos estejam em fase, isto é para que seja máxima a intensidade da radiação refletida, é necessário que se verifique uma certa relação entre o comprimento de onda da radiação, a distância entre os planos dos cristais, distância interplanar, e o ângulo de incidência, Lei de Bragg. Assim, submetendo uma amostra cristalina a raios X de um determinado comprimento de onda e traçando um diagrama com a intensidade da radiação difratada em função do ângulo de incidência, obtém-se através dos máximos de difração, um conjunto de distâncias entre planos cristalinos, as quais são características de cada substância. Pela comparação destes valores com o de tabelas é possível identificar as substâncias cristalinas presentes na amostra.<sup>82</sup>

A utilização desta técnica foi de crucial importância neste trabalho. Só com o difratograma de raios X em mãos é possível a determinação estrutural de um composto de forma contundente e de baixíssima possibilidade de se refutar a estrutura proposta. Porém, esta também é a maior desvantagem desta técnica, uma vez que ela só se torna efetiva com a obtenção de monocristais de boa qualidade. O



que nem sempre é possível. E mesmo que se tenha obtido os monocristais, estes devem apresentar alto grau de cristalinidade para a que o difratograma de raios X possa ser resolvido com boa acuidade.<sup>82</sup>

Capítulo 3:  
**OBJETIVOS**

### 3 – Objetivos

Quelato Complexos de Oxovanádio(IV) como potenciais mimetizadores de insulina, tem sido alvo de pesquisa desde a descoberta de que compostos de vanadilo têm esta propriedade terapêutica.

O objetivo do presente trabalho, então, é a síntese e a caracterização de novos complexos de oxovanádio(IV). Uma vez sintetizados os compostos seriam levados a testes de mimetismo de insulina, utilizando-se como cobaias ratos do tipo Wistar, machos, tratados com Estreptozotocina, que lhes causaria um quadro de diabetes agudo e insulino dependente.

As características desejadas para tais compostos e é o que justifica os ligantes utilizados é que o composto deveria ser usado em administração oral e ter baixo custo, tanto no composto final, quanto no processo de pesquisa dos mesmos.

# Capítulo 4:

## **PARTE EXPERIMENTAL**

## 4 – Parte Experimental

### 4.1 – Atmosfera inerte

Algumas sínteses foram realizadas sob atmosfera livre de oxigênio. A atmosfera inerte foi obtida pela passagem de um fluxo de argônio por um sistema de colunas contendo: sílica gel, cloreto de cálcio e catalisador BTS - R - 3 - 11 (Fluka Chemika, mantido a 60°C para o catalisador permanecer ativado). Estes procedimentos foram necessários para desoxigenar e secar o gás comercial de procedência da AGA ou White Martins.

### 4.2 – Solventes

Todos os solventes, Synth P.A. ou Merck P.A, foram previamente purificados segundo métodos usuais da literatura<sup>83</sup>. A purificação visa principalmente à eliminação de água dos solventes orgânicos.

Os solventes mais utilizados foram acetona, éter etílico, metanol, etanol e água destilada.

### 4.3 – Regentes

O reagente sulfato de vanadilo ( $\text{VOSO}_4 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ ) (99%), foi adquirido da Aldrich e utilizado sem nenhuma purificação prévia. O ligante ácido etilenodiaminotetraacético, sal dissódico ( $\text{Na}_2\text{EDTA} \cdot \text{XH}_2\text{O}$  - 99%), foi adquirido da Reagen Quimbrás e o ligante Ácido trans - 1,2 – diaminociclohexano – N,N,N',N'-tetraacético (CDTA - 98%) foi adquirido da Aldrich.

Todos os reagentes foram utilizados sem nenhum tipo de purificação antes de sua utilização.

## **4.4 – Instrumentação e Técnicas Experimentais**

### **4.4.1 – Análise Elementar (CHN)**

As determinações dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos sintetizados foram realizadas em um analisador CHNS modelo EA 1108 da FISOONS, no laboratório de microanálise do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar.

### **4.4.2 – Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta - Visível (UV-Vis)**

Os espectros eletrônicos foram obtidos no laboratório Lerci, do prof. Dr. Alzir Azevedo Batista, utilizando-se um espectrofotômetro UV-Vis-NIR CARY 500 da Varian. Foi utilizado cubeta com caminho óptico de 1 mm. As medidas foram feitas com soluções dos compostos ( $1 \times 10^{-3}$  mol/L).

### **4.4.3 – Espectroscopia Vibracional de Absorção na Região do Infravermelho (IV)**

Os espectros vibracionais de absorção na região do infravermelho foram obtidos no laboratório LERCI, do Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista utilizando-se um espectrofotômetro BOMEM MICHELSON FT MB-102, na região compreendida entre  $4000$  e  $400 \text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se de técnica de pastilha com as amostras diluídas em KBr (1 mg de amostra em 100 mg de solução KBr). O KBr (Merck P.A.) foi mantido em estufa a  $120 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , e previamente triturado antes de ser usado.

#### **4.4.4 – Eletroquímica - Voltametria Cíclica (VC)**

As medidas de eletroquímica foram feitas no laboratório LERCI, do Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista, utilizando-se um potenciostato BAS-100B com tratamento de dados efetuados no software BAS 100W versão 1.0.

As medidas foram efetuadas em uma célula eletroquímica desenvolvida em nosso laboratório, confeccionada na vidraria do Departamento de Química da UFSCar. A célula permite usar um volume de 3 mL. O sistema de eletrodos usado consiste de: eletrodo de referência Ag/AgCl, contido em um tubo de vidro pirex com as extremidades inferiores terminadas em capilar de Luggin-Harber, na presença do eletrólito dissolvido no solvente utilizado; eletrodos auxiliar e de trabalho constituído de tarugo de platina (Degusa).

#### **4.4.5 – Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica**

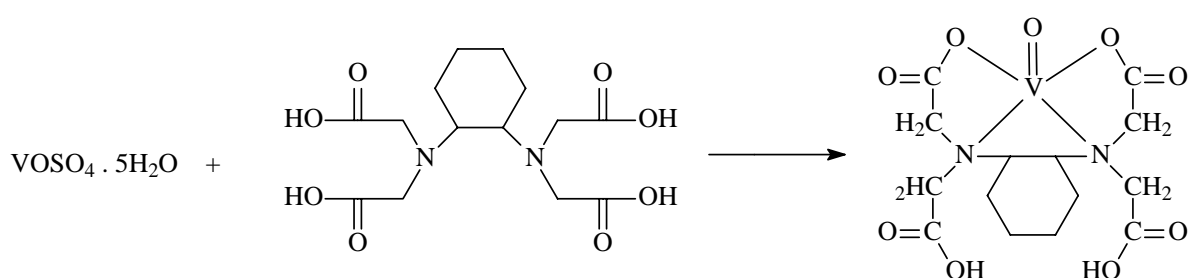
Os espectros de Ressonância Paramagnética Eletrônica foram obtidos utilizando-se um aparelho BRUCKER ESP 300E, no laboratório do Prof. Dr. Douglas W. Franco, do Instituto de Química da USP/SC. Todos os espectros foram obtidos á temperatura de 77K (nitrogênio líquido) tanto para as amostras sólidas quanto para as amostras em solução.

#### **4.4.6– Difração de Raios X**

As medidas foram feitas utilizando-se um difratômetro automático NONIUS KAPPA CCD, com radiação da linha  $K\alpha$  do molibdênio (0,71073 Å) á temperatura de 200C. As medidas foram feitas no Instituto de Física de São Carlos - USP, no laboratório do Grupo de Cristalografia do Prof. Dr. Eduardo Ernesto Castellano.

As estruturas foram resolvidas com o programa SHELXS 97, usando métodos diretos. Análises sucessivas de mapas de Fourier permitiram a localização dos átomos de hidrogênio, todos os demais foram refinados anisotropicamente. Os refinamentos foram feitos pelo método dos mínimos quadrados através do programa SHELXL 97.

#### 4.5 – Reação do $\text{VOSO}_4$ e o Ácido trans - 1,2 – diaminociclohexano – N,N,N',N' - tetraacético(CDTA)



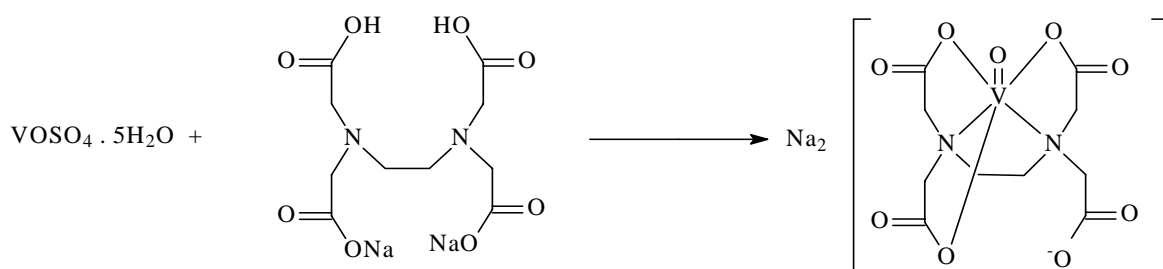
**FIGURA 16:** Esquema da reação entre o Sulfato de vanadilo e CDTA.

Quantidades equimolares dos dois compostos foram colocadas para agitar em metanol previamente deaerado por aproximadamente 12 horas e sob atmosfera inerte. A solução azul pálida foi evaporada em evaporador rotativo e colocada para secar sob vácuo. Esta síntese está sendo usada para comparação com o composto derivado da reação com o EDTA. Estes testes de comparação ainda devem ser estudadas mais a fundo. A estrutura correta deste composto também pode vir a ser modificada. Para a obtenção da estrutura correta necessitar-se-ia de mais referências a respeito do composto ou a obtenção de um monocristal para posterior análise via difratograma de Raios X.

O produto foi devidamente caracterizado por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, voltametria cíclica, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível e por análise elementar de CHN. Os dados referentes serão mostrados no capítulo seguinte.



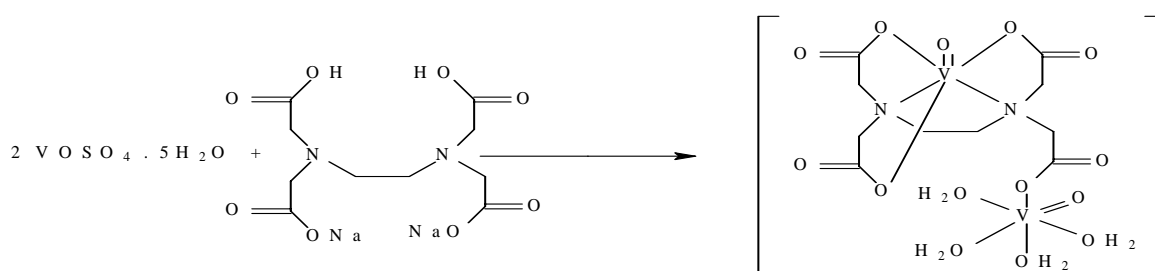
#### 4.6 – Reação de preparação $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8)] \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$



**FIGURA 17:** Esquema da reação entre o sulfato de vanadilo e EDTA sal dissódico 1:1.

Quantidades equimolares de sulfato de vanadilo ( $\text{VOSO}_4$ ) e do ácido etilenodiaminotetraacético sal dissódico foram dissolvidos e deixados sob agitação em água. Decorridos aproximadamente duas horas do início da reação, adicionou-se o dobro da quantidade em mols de bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ), para a neutralização dos dois hidrogênios do EDTA. Após redução do volume da solução para aproximadamente 25%, esta foi deixada em banho de gelo para a precipitação de sulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), que foi separado por filtração. Este último procedimento foi repetido até que não houvesse mais sinais de precipitação de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após a eliminação completa do  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a solução foi totalmente evaporada. Esta síntese foi executada seguindo os parâmetros recomendados por Sawyer<sup>84</sup> e os resultados obtidos na caracterização via espectroscopia vibracional na região do infravermelho, voltametria cíclica, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível, análise elementar de CHN e RPE. Os dados referentes à caracterização serão mostrados no capítulo seguinte.

#### 4.7 – Reação de Preparação : [(VO)<sub>2</sub>(EDTA)]. 4H<sub>2</sub>O



**FIGURA 18:** Esquema da reação entre o sulfato de vanadilo e EDTA sal dissódico 2:1.

A 7 mL de uma mistura contendo 1:1 de metanol e água, adicionou-se sulfato de vanadilo(IV), ( $\text{VOSO}_4$ ) e ácido etilenodiaminotetraaético sal dissódico, em uma proporção e 2:1, respectivamente. A mistura, então foi deixada sob refluxo por aproximadamente oito horas. Findo este tempo, a solução teve seu volume reduzido em evaporador rotativo. Após a redução de volume, adicionou-se éter para a precipitação do composto acima. Este foi então filtrado e lavado com metanol gelado diversas vezes.

Este composto foi então caracterizado por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, voltametria cíclica, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível, análise elementar de CHN e RPE. Os dados referentes à caracterização serão mostrados posteriormente, bem como os dados referentes aos testes biológicos realizados com este composto.

## Capítulo 5:

# RESULTADOS E DISCUSSÃO

## 5 – Resultados e Discussão

### 5.1 – [VO(CDTA)]

#### 5.1.1 – Análise Elementar (CHN)

Para este composto que possui fórmula molecular  $C_{14}H_{20}O_9N_2V$ , foram calculados os seguintes teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN): C = 40,89%, H = 4,90% e N = 6,81%. Estes valores ficaram muito próximos dos valores encontrados experimentalmente. Sejam estes: C = 40,61%, H = 3,99% e N = 6,56%.

De posse destes valores, pode-se observar que o composto foi sintetizado de forma limpa, ou seja, com baixo nível de impureza.

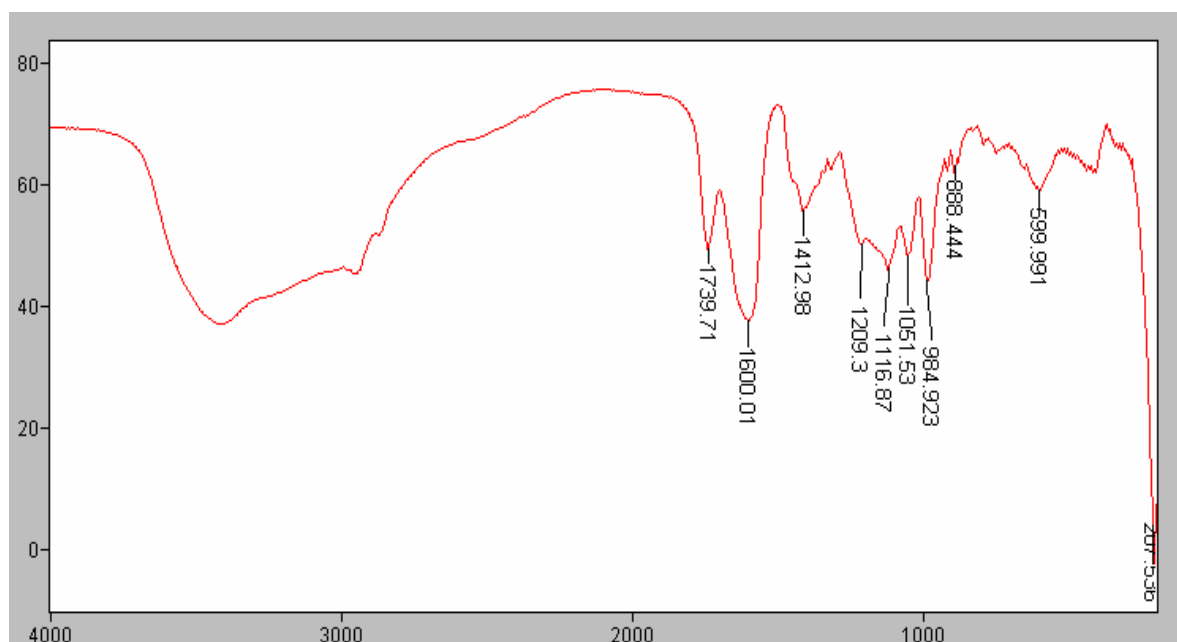
**TABELA 5:** Resultados de Análise Elementar para o composto [VO(CDTA)].

$C_{14}H_{20}O_9N_2V$	C (%)	H (%)	N(%)
Teóricos	40,89	4,90	6,81
Experimentais	40,61	3,99	6,56

#### 5.1.2 – Espectro Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

O espectro vibracional na região do infravermelho para este complexo apresenta poucas evidências de como ocorreu a complexação. Em geral os espectros para os compostos de oxovanádio(IV) são de difícil interpretação. Mas a impressão digital dos espectros deste íon é a presença de uma banda referente ao estiramento da ligação V=O, que para este composto é notada em  $984\text{ cm}^{-1}$ . As demais vibrações são referentes ao ligante. E a maior evidência da complexação, vem da grande diminuição do número de bandas do espectro da base livre para o do complexo. A literatura consultada não foi de grande ajuda na elucidação do espectro, ao menos no que se refere à elucidação da estrutura do composto, uma vez que não foi encontrada nenhuma referência pertinente a este composto ou entidades químicas semelhantes. Mas, pode-se sim fazer algumas analogias

tomando-se como base os compostos que utilizam o EDTA como ligante, ligante este que possui estrutura semelhante ao do CDTA.



**FIGURA 19:** Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo [VO(CDTA)].

**TABELA 6:** Tentativa de atribuição das frequências referente ao [VO(CDTA)].

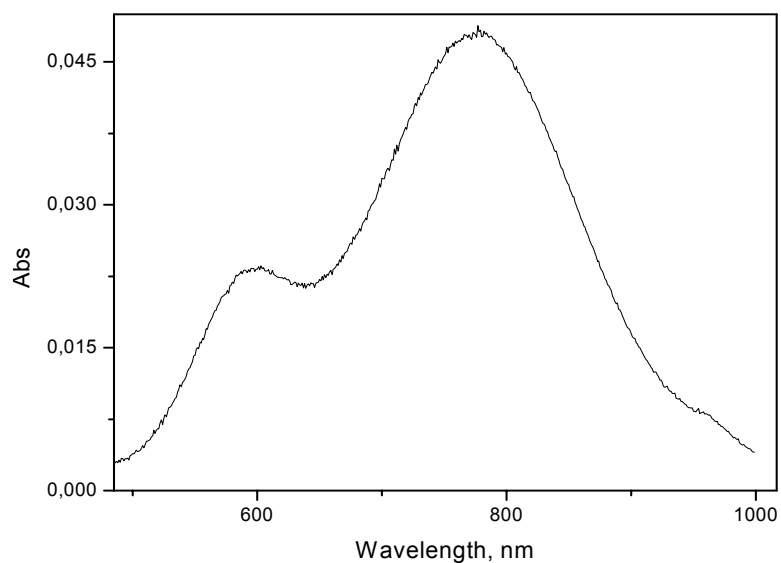
Tentativa de Atribuição	Frequência (cm <sup>-1</sup> )	Referência
$\nu_{\text{ass}}(\text{C}=\text{O})$	1739	52,53
$\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{O})$	1600	52,53
$\delta \text{CH}_2$	1418	53,54
$\nu(\text{C}-\text{N})$	1209	52
$\nu(\text{V}=\text{O})$	984	80,85

Pode-se a princípio, comparar os espectros da base livre ( figura 10 – tabela 3), e do composto formado (figura 19 – tabela 5), estes apresentam grande diferenças. A primeira a ser notada é a grande diminuição na quantidade de bandas no espectro da base livre em relação ao do complexo. O deslocamento das bandas referentes a vibrações que aparecem tanto em um espectro como em outro e o desaparecimento de algumas bandas podem levar a algumas discussões:

O desaparecimento da banda em  $1367\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde à vibração do grupo  $\text{N-H}^+$ , serve de indicativo que o vanádio liga-se aos nitrogênios da molécula do ligante. Assim como este o desaparecimento da banda em  $1655\text{ cm}^{-1}$  que se refere ao estiramento simétrico do grupo  $-\text{COOH}$  leva-nos a crer que a coordenação também acontece pelos oxigênios carboxílicos. No mais, pouco se pode acrescentar na discussão deste espectro devido à sua baixa resolução, apresentando bandas muito alargadas que poderiam conter bandas referentes a outras transições que nesta situação não podem ser observadas.

### **5.1.3 – Espectro de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)**

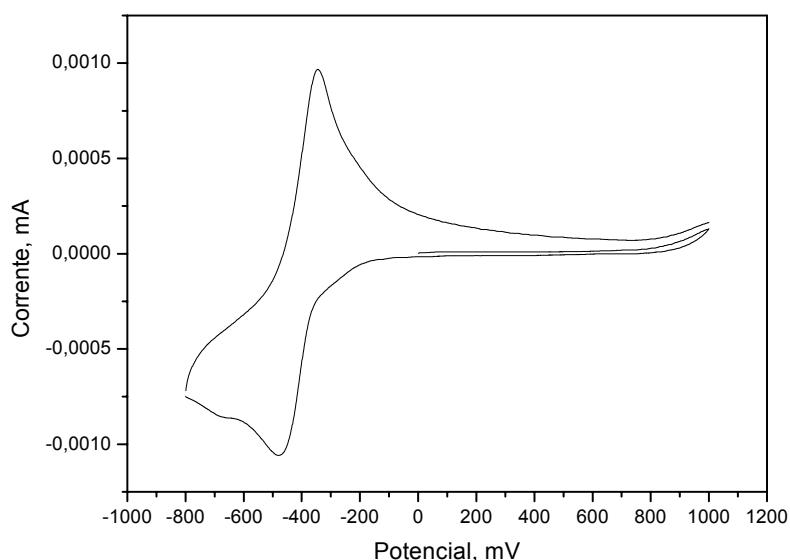
Na figura 20 pode-se ver o espectro vibracional na região do ultravioleta – visível, obtido em solução aquosa do complexo  $[\text{VO}(\text{CDTA})]$ . A análise é de carácter qualitativo, ou seja, não tem a pretensão de explorar outros aspectos que não os discutidos no item 2.3 deste documento para compostos que contém o íon oxovanádio(IV). Sendo assim, podemos ver na figura 20 que o espectro obtido apresenta duas bandas de transição, como esperado. Sejam elas:  $\lambda = 773\text{ nm}$  que é proveniente da transição eletrônica do centro metálico para o ligante oxo e  $\lambda = 593\text{ nm}$ , dada pela transição eletrônica proveniente das ligações do centro metálico com os ligante no plano equatorial.<sup>66</sup>



**FIGURA 20:** Espectro de absorção na região do ultravioleta-visível do complexo [VO(CDTA)] obtido em solução aquosa.

#### 5.1.4 – Voltametria Cíclica (VC)

O voltamograma cíclico foi obtido em solução aquosa utilizando como eletrólito KCl a 0,1Mol/L. Na figura 21 pode-se observar dois processos, um de oxidação em -346 mV e outro de redução em -474 mV. Infelizmente não há indicativo de nenhuma espécie que possa estar sendo gerada eletroquimicamente, por não terem sido realizados estudos específicos para obter-se este tipo de informação.



**FIGURA 21:** Voltamograma cíclico do complexo [VO(CDTA)], obtido em água, utilizando eletrodo de referência Ag/AgCl, com eletrólito KCl 0,1 Mol/L.

## 5.2 – Na<sub>2</sub>[VO(C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>)] · 5 H<sub>2</sub>O

### 5.2.1 – Análise Elementar (CHN)

O composto Na<sub>2</sub>[VO(EDTA)].4H<sub>2</sub>O de fórmula molecular C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>14</sub>N<sub>2</sub>VNa<sub>2</sub>, apresentou relação teórico-experimental do teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio muito boa. Isto significa que o composto foi obtido com baixo índice de impurezas. Segue, então os dados obtidos para a visualização destes valores: Teórico – C = 25,38%, H = 4,26% e N = 5,92% e os valores experimentais: C = 25,32%, H = 3,55% e N = 5,97%.

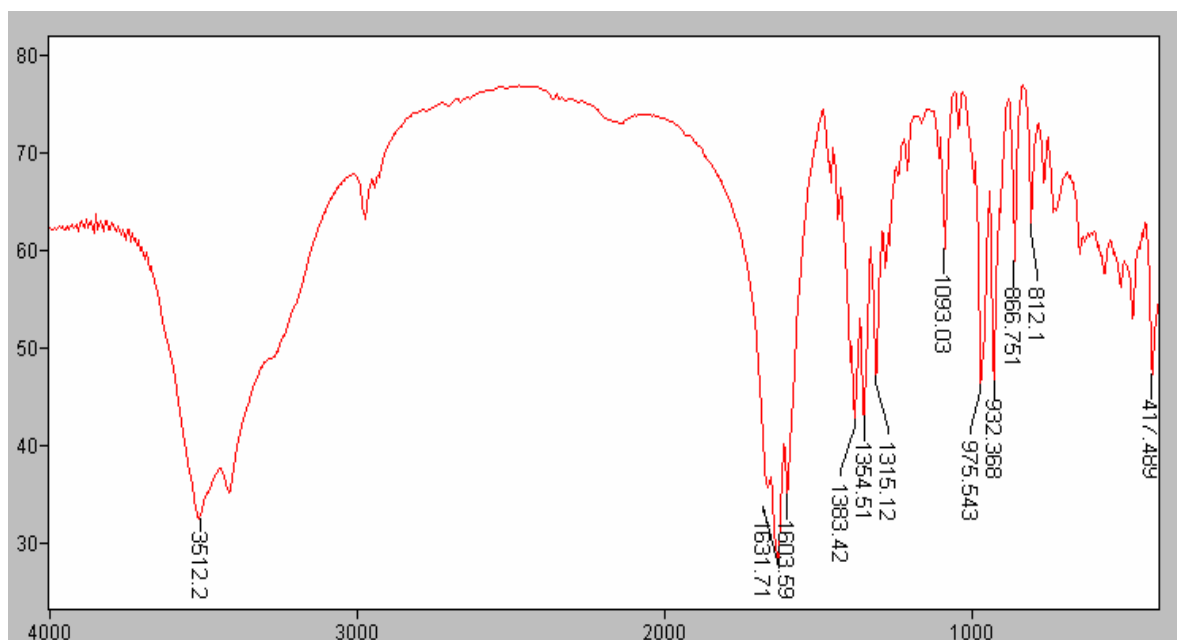
**TABELA 7:** Resultados Análise Elementar para o composto Na<sub>2</sub>[VO(EDTA)].4H<sub>2</sub>O.

C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> O <sub>14</sub> N <sub>2</sub> VNa <sub>2</sub>	C (%)	H (%)	N(%)
Teóricos	25,38	4,26	5,92
Experimentais	25,32	3,55	5,97



## 5.2.2 – Espectro Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

O espectro vibracional na região do infravermelho para este complexo (figura 22 – tabela 8) apresenta como esperado a “impressão digital” do íon oxovanádio(IV), que é a banda em  $975\text{ cm}^{-1}$ . A região em torno de  $1630\text{ cm}^{-1}$  é referente ao estiramento assimétrico do grupo carboxilato já os estiramentos simétricos podem ser observados na região de  $1380 - 1400\text{ cm}^{-1}$ . Estes valores estão deslocados em relação aos encontrados na base livre. Este deslocamento indica que a coordenação do íon oxovanádio(IV) com o EDTA acontece por estas regiões.



**FIGURA 22:** Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})] \cdot 5\text{ H}_2\text{O}$ .

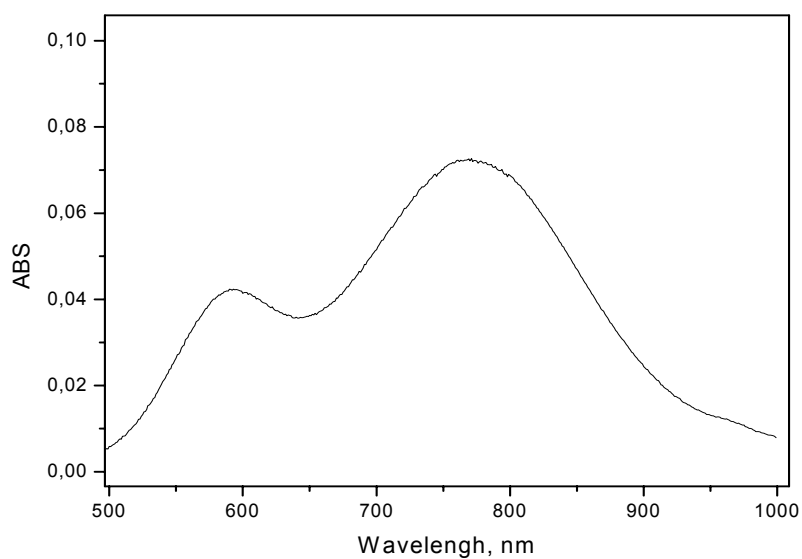
**TABELA 8:** Tentativa de atribuição referente ao espectro do composto  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})] \cdot 5\text{ H}_2\text{O}$ .

Tentativa de Atribuição	Frequência ( $\text{cm}^{-1}$ )	Referência
$\nu_{\text{ass}}\text{COO}$	1631	52,53
$\delta\text{CH}_2$	1383	52,53
$\rho\text{C-N}$	1093	52,53
$\nu(\text{V=O})$	975	84,85

As ligações do ligante com o centro metálico não puderam ser interpretadas por falta de dados a respeito, a bibliografia consultada não analisa estas posições, porém pode-se tentar algumas especulações a respeito tomando algumas bandas como referência. No espectro da base livre (figura 11 – tabela 4) na região de  $444\text{ cm}^{-1}$  pode-se observar a banda referente à deformação torcional da ligação C-N, que desaparece no espectro do complexo obtido. Este detalhe indica que a molécula de EDTA deixa de ter os graus de liberdade que possuía enquanto base livre, ou seja, ela se tornou mais rígida após a ligação com o íon oxovanádio(IV) e que a coordenação deve ter acontecido também pelos nitrogênios. Além do que quando se lida com centros metálico, deve-se ter em mente que a atribuição do espectro nesta região é uma tarefa de difícil execução.

### **5.2.3 – Espectro de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)**

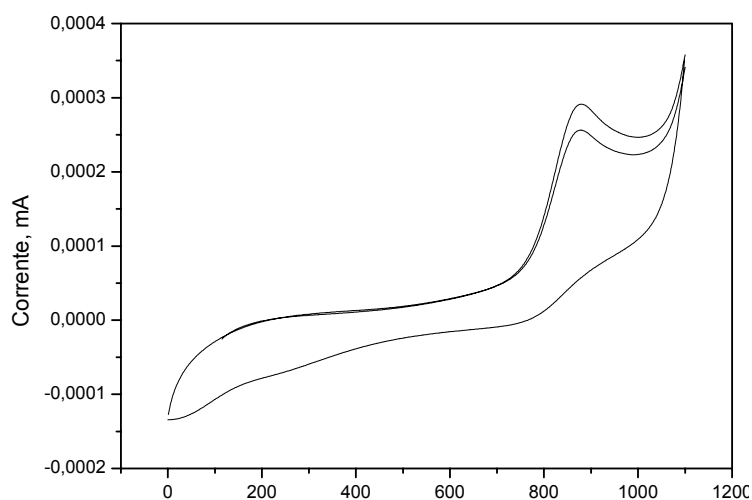
O espectro de absorção eletrônico na região do ultravioleta – visível para o complexo  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8)].4\text{H}_2\text{O}$ , foi obtido em solução aquosa e é um espectro típico de um composto que apresenta o íon oxovanádio(IV), ou seja apresenta as bandas nas regiões esperadas, de  $\lambda = 769\text{ nm}$  e  $\lambda = 590\text{ nm}$ . Que correspondem às transições dos elétrons das ligações do centro metálico com o oxigênio vanadílico,  $\lambda = 769\text{ nm}$  e do centro metálico com os ligantes do plano equatorial,  $\lambda = 590\text{ nm}$ , descritas na parte referente à parte teórica, Capítulo 2, deste trabalho.<sup>66</sup>



**FIGURA 23:** Espectro de absorção na região do visível do complexo  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ , obtido em solução aquosa.

#### 5.2.4 – Voltametria Cíclica

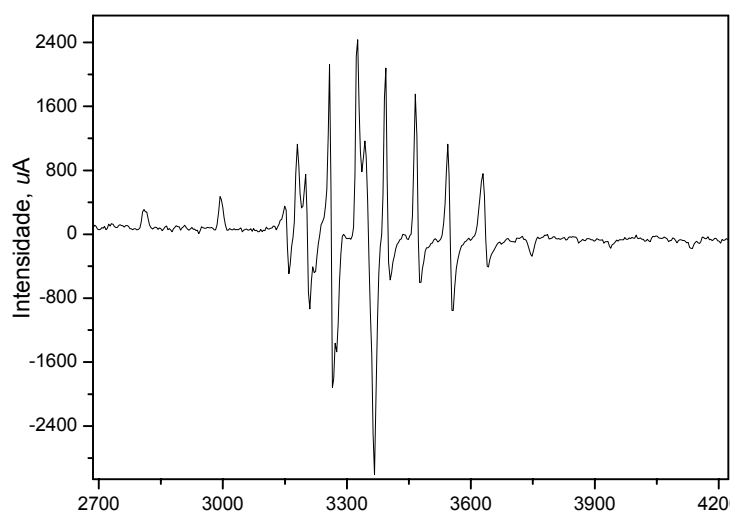
O voltamograma cíclico do composto  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ , foi obtido em solução aquosa, utilizando-se como eletrólito KCl a 0,1Mol/L. Apresenta um único processo bem visível em 873 mV. Não há e não foi do interesse deste trabalho a busca por informações a respeito de qualquer espécie que possa ter sido gerada eletroquimicamente no experimento cuja resposta eletroquímica pode ser vista na figura 24.



**FIGURA 24:** Voltamograma cíclico do composto  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$  obtido em água, utilizando eletrodo de referência  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ , com eletrólito  $\text{KCl}$  0,1 Mol/L.

### 5.2.5 – Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR)

Para o complexo  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8)].4\text{H}_2\text{O}$  o espectro de EPR, é um espectro típico para um espectro do íon oxovanádio(IV). O espectro mostrado foi obtido a temperatura de 77K com o composto dissolvido em água. Nestas condições o composto apresenta o valor de  $g = 2.00084$  e valor de  $A_0 = 183.75$  G. Valores estes que encontram respaldo na literatura.<sup>86</sup>



**FIGURA 25:** Espectro de ressonância paramagnética eletrônica do composto  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ , obtido em água a 77K.

### 5.3 – $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$

#### 5.3.1 – Análise Elementar (CHN)

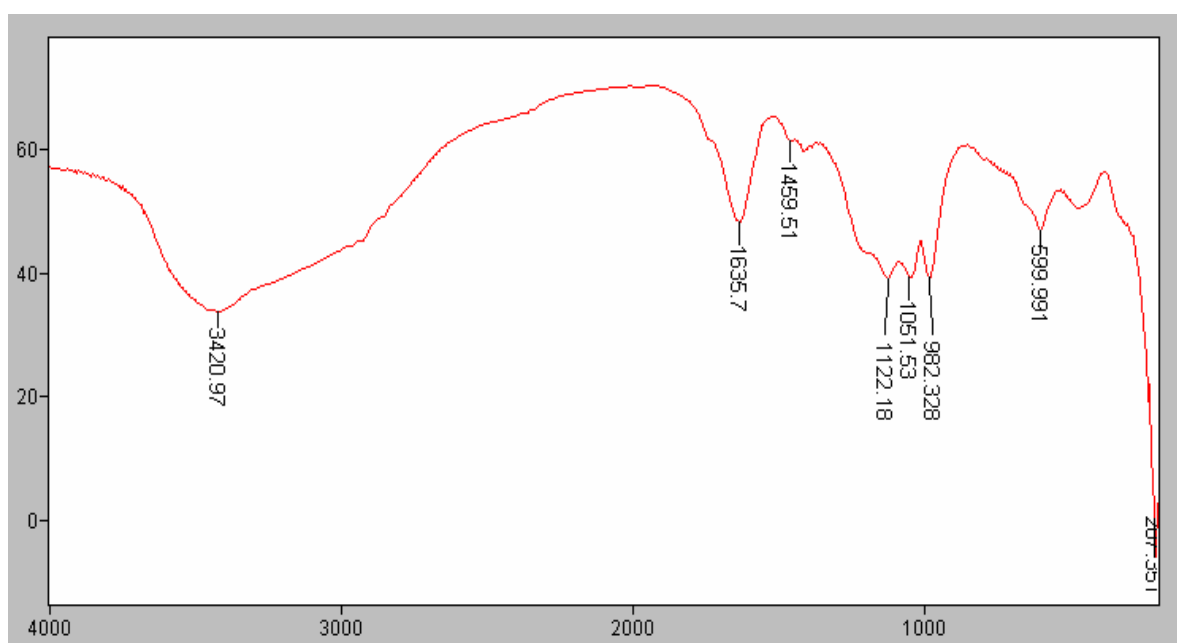
A espécie obtida com a relação de 2:1 de oxovanádio(IV) em relação ao EDTA, de fórmula molecular  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_{14}\text{N}_2\text{V}_2$ , apresentou um teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN), experimental muito próximo do que fora calculado, como também havia ocorrido com os compostos anteriores. Sejam estes valores calculados,  $\text{C} = 24,31\%$ ,  $\text{H} = 4,08\%$  e  $\text{N} = 5,67\%$ . E os valores experimentais:  $\text{C} = 24,20\%$ ,  $\text{H} = 4,10\%$  e  $\text{N} = 5,70\%$ . Valores estes que foram considerados satisfatórios e que indicam que o composto fora obtido com desejável nível de pureza.

**TABELA 9:** Resultados Análise Elementar para o composto  $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_{14}\text{N}_2\text{V}_2$	C (%)	H (%)	N(%)
Teóricos	24,31	4,08	5,67
Experimentais	24,20	4,10	5,70

### 5.3.2 – Espectro Vibracional na Região do Infravermelho (IV)

O espectro para este composto apresenta uma má definição nas bandas de absorção. No entanto, alguns modos vibracionais podem ser observados ou facilmente supostos. O primeiro alvo na interpretação do espectro vibracional na região do infravermelho de um complexo de oxovanádio(IV) é o estiramento  $V=O$ , que pode ser observado em  $982\text{ cm}^{-1}$ .



**FIGURA 26:** Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$ .

**TABELA 10:** Tentativa de atribuição das bandas referentes ao espectro de  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$ .

Tentativa de Atribuição	Frequência ( $\text{cm}^{-1}$ )	Referência
$\nu_{\text{ass}}\text{COO}$	1635	52,53
$\nu_{\text{s}}\text{COO}$	1459	52,53
$\nu (V=O)$	982	84,85

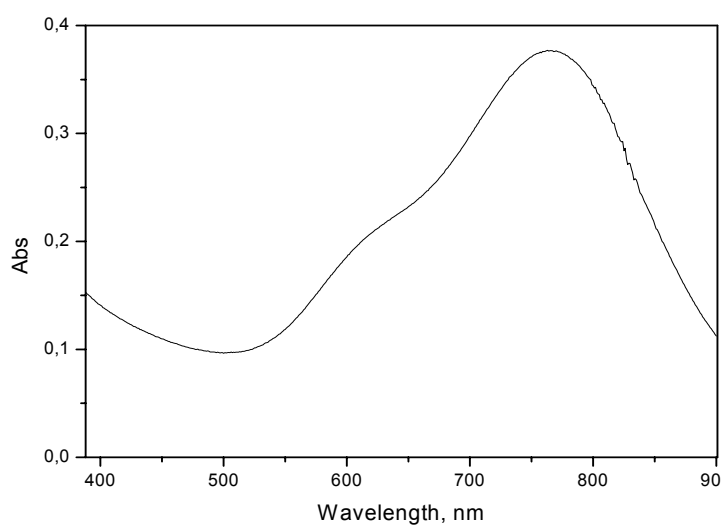
Ao comparar o espectro obtido na região do infravermelho para o composto  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$  (figura 26 – tabela 10) com o espectro do ligante  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  (figura 11 – tabela 4) pode-se notar que não existem as bandas

características do EDTA livre, e que como comentado no parágrafo acima existe a coordenação com o íon oxovanádio(IV). Também pode-se ter uma idéia de como se deu a coordenação, tomando como base a mudança dos valores dos estiramentos referentes à ligação C=O, que na base livre aparece em 1628 e 1673  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto que no complexo os estiramentos simétricos e assimétricos do grupo carboxilato se encontram, respectivamente, nas regiões de 1459 e 1635  $\text{cm}^{-1}$ . Para analisar a possível coordenação do íon oxovanádio(IV) com os átomos de nitrogênio do EDTA, pode-se tomar como base a deformação torcional da ligação C-N em 444  $\text{cm}^{-1}$ , que não é observado no espectro do complexo por causa da diminuição dos graus de liberdade da molécula, que se torna mais rígida após a coordenação com o centro metálico. Os demais modos vibracionais não podem ser identificados com facilidade. Mas também serve de indício da formação do complexo, a total diferenciação entre o espectro da base livre e do composto final. Aliado a isso, a análise de teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN), confirma a pureza do composto. A análise do difratograma de raios X do composto elucida a estrutura da molécula sintetizada.

### **5.3.3 – Espectro de Absorção na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)**

Assim como os demais complexos que contém o íon oxovanádio(IV), segue abaixo o espectro vibracional eletrônico na região do ultravioleta – visível para o complexo  $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ .

Como era esperado o espectro mostra duas bandas de transição eletrônicas,  $\lambda = 767$  nm referente a transição eletrônica do centro metálico com o oxigênio vanadílico e  $\lambda = 620$  nm que corresponde a transição eletrônica do centro metálico com os ligantes do plano equatorial. Transições estas, já previamente discutidas no Capítulo 2 deste trabalho.<sup>66</sup>

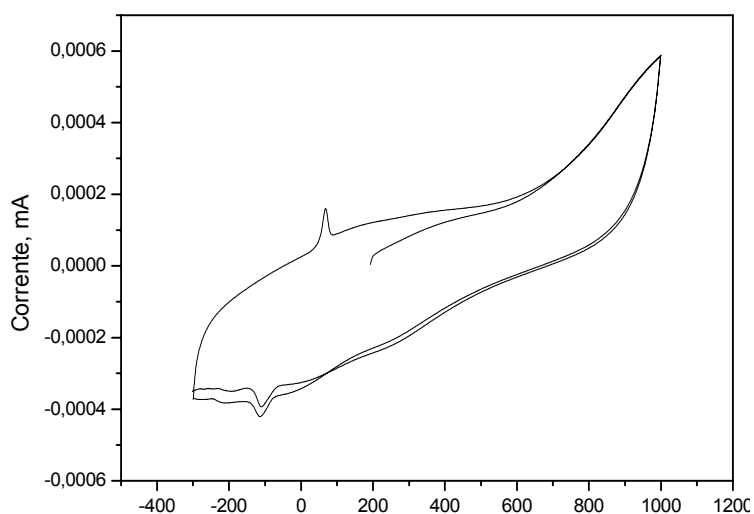


**FIGURA 27:** Espectro de absorção na região do visível do complexo  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$ , obtido em água.

### 5.3.4 – Voltametria cíclica

A figura 28 mostra o voltamograma cíclico obtido quando em solução aquosa e uso de KCl a 0,1M como eletrólito para o composto  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$ . Não se pode discutir a respeito de tão inesperada resposta eletroquímica. O comportamento mostrado no voltamograma desta espécie não dá margem a nenhum tipo de discussão acerca de qualquer processo. O experimento foi realizado mais algumas vezes, porém sem nenhum sucesso e os resultados obtidos diferiam pouco do voltamograma apresentado.

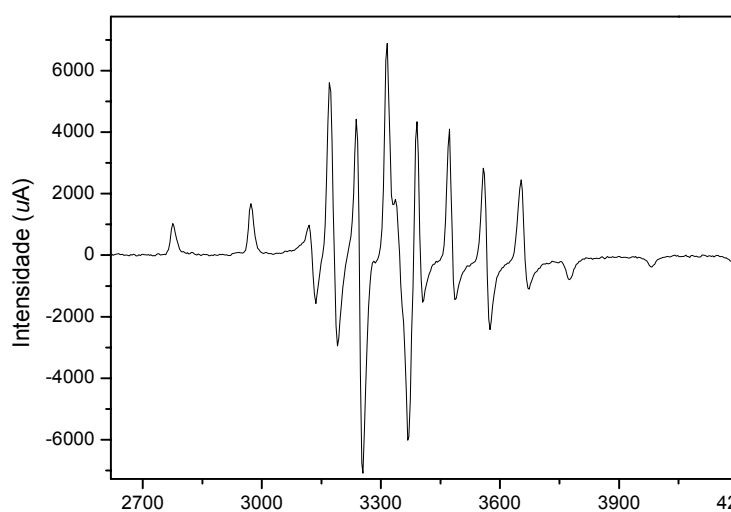




**FIGURA 28:** Voltamograma cíclico do composto  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$  obtido em água, utilizando eletrodo de referência Ag/AgCl, com eletrólito KCl 0,1 Mol/L.

### 5.3.5 – Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR)

Para o complexo  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$  o espectro de EPR, é um espectro típico para compostos com a presença do íon oxovanádio(IV), e por consequência muito parecido com o espectro do composto anterior (figura 25). O espectro mostrado foi obtido a temperatura de 77K com o composto dissolvido em água. Nestas condições o composto apresenta o valor de  $g = 2.0047$  e valor de  $A_0 = 197.37$  G, tais valores estão de acordo com a literatura e também são muito próximos aos obtidos para a espécie que contém apenas um íon oxovanádio(IV).<sup>86</sup>

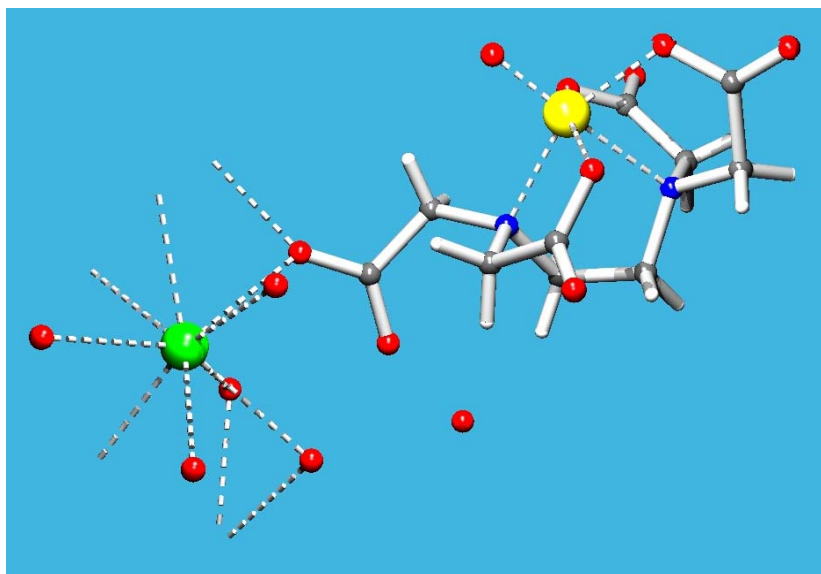


**FIGURA 29:** Espectro de ressonância paramagnética eletrônica do complexo  $[(VO)_2(EDTA)] \cdot 4H_2O$ , em água a 77K.

### 5.3.6 – Difração de Raios X do Complexo $[(VO)_2(EDTA)] \cdot 4H_2O$ na presença de $BaCl_2$

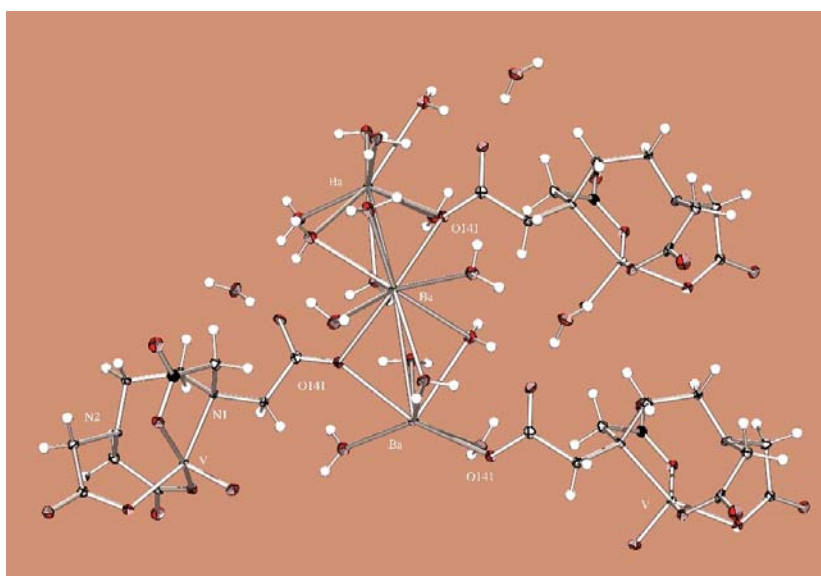
O cristal analisado foi obtido a partir da dissolução do complexo  $[VO(EDTA)] \cdot 4H_2O$ , em água e com adição de  $BaCl_2$ , utilizado para facilitar a cristalização do complexo pelo fato do íon bário ( $Ba^{+2}$ ) ser um íon pesado e que facilitaria a formação do monocristal. A solução, então, sofreu lenta evaporação a temperatura ambiente gerando os monocristais cuja estrutura foi determinada. Após a adição de cloreto de bário, o composto passa a ter a fórmula

$Ba[VO(EDTA)] \cdot 7H_2O$  ( $C_{10}H_{24}N_2O_{15}VBa$ ). O íon bário ocupou a posição de um dos íons oxovanádio(IV) como pode ser visualizado nas figuras que seguem esta discussão. Porém, para efeito, neste estudo ele será identificado por sua fórmula original  $[(VO)_2(EDTA)] \cdot 4H_2O$ . Esta opção foi feita pelo fato do cloreto de bário ter sido usado como ferramenta para a cristalização do complexo em estudo. É esperado para o complexo original o mesmo comportamento, uma vez que o bário apenas entra em uma ligação tomando lugar da espécie  $[VO(H_2O)_4]^{+2}$ .



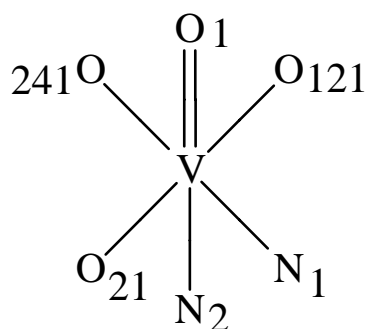
**FIGURA 30:** Célula unitária do complexo Ba[VO(EDTA)].4H<sub>2</sub>O.

O monocristal obtido da solução do complexo de partida [(VO)<sub>2</sub>(EDTA)].4H<sub>2</sub>O (figura 30) apresenta simetria ortorrômbica, com cada centro metálico formando um octaedro distorcido, com dois oxigênios e dois nitrogênios na posição equatorial e uma ligação V-O na posição trans ao oxigênio vanadílico.



**FIGURA 31:** Estrutura cristalina completa do complexo Ba[VO(EDTA)].4H<sub>2</sub>O.

A figura 32 relaciona cada um dos elementos discriminados na tabela 11 de forma a se identificar às distâncias encontradas para cada ligação VO e V-N.



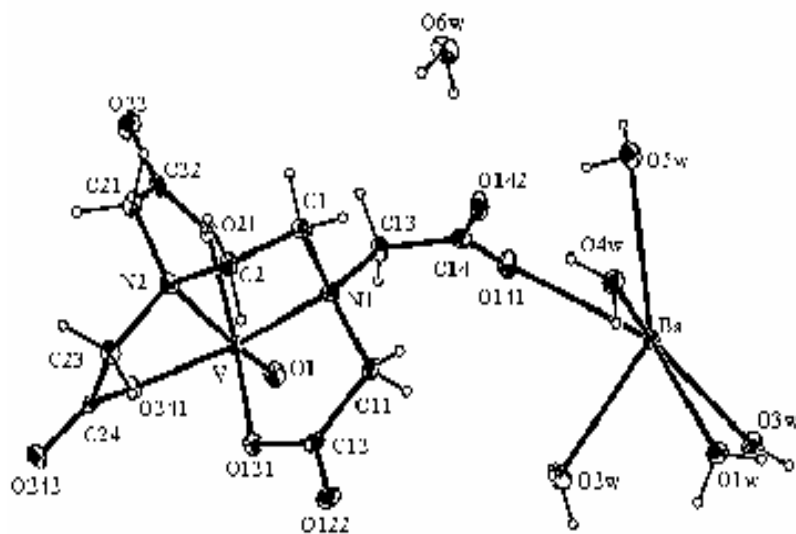
**FIGURA 32:** Ilustração das ligações na estrutura determinada para o monocristal de Ba[VO(EDTA)].4H<sub>2</sub>O.

**TABELA 11:** Principais distâncias inter atômicas para o complexo Ba[VO(EDTA)].4H<sub>2</sub>O.

Ligação	Comprimento da Ligação (Å)
V-O(1)	1.605(3)
V-O(241)	1.997(2)
V-O(121)	2.005(2)
V-O(21)	2.021(2)
V-N(1)	2.162(3)
V-N(2)	2.315(3)

Para o oxigênio 1 a distância de 1,605 Å está de acordo com a literatura<sup>66</sup>. O comprimento de ligação menor que o observado para outras ligações V-O, indica o forte caráter de dupla ligação entre o O (1) e o vanádio<sup>66</sup>. Os outros átomos de oxigênio O(241), O(121) e O(21), apresentam comprimento de ligação consideravelmente maior do que do oxigênio vanadílico, assim como esperado pelo fato de formarem com o vanádio uma ligação simples. Não se observa grande diferença no comprimento das ligações quando se comparam estas espécies de oxigênio. Já para os átomos de nitrogênio ligados ao vanádio existe uma grande diferença entre seus comprimentos de ligação. Isto se deve ao fato de o nitrogênio 2 estar na posição axial, trans ao oxigênio vanadílico, que causa o enfraquecimento

desta ligação, daí esta ser maior do que a ligação entre o nitrogênio 2 e o átomo de vanádio.



**FIGURA 33:** Estrutura do composto contendo os respectivos números encontrados nas tabelas referentes aos dados cristalográficos.

As figuras 30 e 31, respectivamente, mostram a célula unitária e a estrutura completa do cristal. Já a figura 33, foi adicionada por conter os números dos principais átomos da estrutura, assim como estão listados nas tabelas 12 e 13. Os parâmetros cristalográficos referentes ao bário, não serão discutidos pelo fato do bário só ter sido usado como ferramenta de apoio para a cristalização do complexo, não fazendo, portanto, parte do composto alvo. A técnica de difratometria de Raios X provou ser a ferramenta mais importante na elucidação da estrutura final do composto, sem a qual não seria possível a utilização do mesmo nos testes biológicos, discutidos na seqüência.

**TABELA 12:** Dados cristalográficos e de refinamento do complexo Ba[VO(EDTA)].4H<sub>2</sub>O.

Fórmula molecular	C <sub>10</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>15</sub> V <sub>1</sub> Ba <sub>1</sub>
Massa molecular	600.59
Temperatura	120(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Orto rômico
Grupo espacial	P212121
Dimensões da célula unitária	$a = 6.8650(1) \text{ \AA}$ $b = 12.4390(2) \text{ \AA}$ $c = 22.3960(4) \text{ \AA}$
Volume	1912.48(5) Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidade (calculada)	2.086 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorção	2.616 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1188
Dimensões do cristal	0.10 x 0.10 x 0.06 mm <sup>3</sup>
Limites de $\theta$ para coleta de dados	2.45 to 26.00°
Faixa de índices	$-8 \leq h \leq 8, -15 \leq k \leq 15, -27 \leq l \leq 27$
Reflexões coletadas	14757
Reflexões independentes	3769 [R(int) = 0.0658]
Coleta até $\theta = 26.00^\circ$	99.8 %

**TABELA 13:** Comprimentos de ligação [Å] referentes ao complexo Ba[VO(EDTA)].4H<sub>2</sub>O.

Ba-O(2W)	2.721(3)	V-N(1)	2.162(3)
Ba-O(141) <sup>i</sup>	2.722(3)	V-N(2)	2.315(3)
Ba-O(5W) <sup>ii</sup>	2.735(3)	O(21)-C(22)	1.278(5)
Ba-O(3W)	2.773(3)	O(22)-C(22)	1.239(4)
Ba-O(1W)	2.825(3)	O(121)-C(12)	1.311(5)
Ba-O(141)	2.854(3)	O(122)-C(12)	1.216(4)
Ba-O(4W)	2.866(3)	O(141)-C(14)	1.270(4)
Ba-O(4W) <sup>ii</sup>	2.909(3)	O(141)-Ba <sup>ii</sup>	2.722(3)
Ba-O(5W)	2.940(3)	O(142)-C(14)	1.251(4)
Ba-Ba <sup>i</sup>	4.2166(2)	O(241)-C(24)	1.297(4)
Ba-Ba <sup>ii</sup>	4.2165(2)	O(242)-C(24)	1.239(4)
V-O(1)	1.605(3)	N(1)-C(11)	1.491(4)
V-O(241)	1.997(2)	N(1)-C(1)	1.506(5)
V-O(121)	2.005(2)	N(1)-C(13)	1.506(4)
V-O(21)	2.021(2)	N(2)-C(21)	1.476(5)
N(2)-C(23)	1.485(4)	C(21)-C(22)	1.521(5)
N(2)-C(2)	1.493(5)	C(23)-C(24)	1.523(5)
C(1)-C(2)	1.518(4)	O(4W)-Ba <sup>i</sup>	2.909(3)
C(11)-C(12)	1.514(5)	O(5W)-Ba <sup>i</sup>	2.735(3)
C(13)-C(14)	1.527(5)		

**TABELA 14:** Ângulos de ligação [°] referentes ao complexo Ba[VO(EDTA)].4H<sub>2</sub>O.

O(2W)-Ba-O(141) <sup>i</sup>	148.59(8)	O(1W)-Ba-O(4W) <sup>ii</sup>	146.81(8)
O(2W)-Ba-O(5W) <sup>ii</sup>	69.94(8)	O(141)-Ba-O(4W) <sup>ii</sup>	79.14(7)
O(141) <sup>i</sup> -Ba-O(5W) <sup>ii</sup>	132.06(8)	O(4W)-Ba-O(4W) <sup>ii</sup>	128.61(4)
O(2W)-Ba-O(3W)	88.91(8)	O(2W)-Ba-O(5W)	131.53(8)
O(141) <sup>i</sup> -Ba-O(3W)	78.46(8)	O(141) <sup>i</sup> -Ba-O(5W)	66.77(7)
O(5W) <sup>ii</sup> -Ba-O(3W)	75.47(8)	O(5W) <sup>ii</sup> -Ba-O(5W)	113.09(7)
O(2W)-Ba-O(1W)	70.26(8)	O(3W)-Ba-O(5W)	139.54(7)
O(141) <sup>i</sup> -Ba-O(1W)	78.40(7)	O(1W)-Ba-O(5W)	119.11(8)
O(5W) <sup>ii</sup> -Ba-O(1W)	127.20(8)	O(141)-Ba-O(5W)	60.89(7)
O(3W)-Ba-O(1W)	70.52(8)	O(4W)-Ba-O(5W)	59.46(7)
O(2W)-Ba-O(141)	78.89(8)	O(4W) <sup>ii</sup> -Ba-O(5W)	69.18(7)
O(141) <sup>i</sup> -Ba-O(141)	127.18(4)	O(2W)-Ba-Ba <sup>i</sup>	130.64(6)
O(5W) <sup>ii</sup> -Ba-O(141)	67.85(8)	O(141) <sup>i</sup> -Ba-Ba <sup>i</sup>	42.06(5)
O(3W)-Ba-O(141)	143.32(7)	O(5W) <sup>ii</sup> -Ba-Ba <sup>i</sup>	152.02(6)
O(1W)-Ba-O(141)	133.85(8)	O(3W)-Ba-Ba <sup>i</sup>	118.20(6)
O(2W)-Ba-O(4W)	88.01(8)	O(1W)-Ba-Ba <sup>i</sup>	80.68(6)
O(141) <sup>i</sup> -Ba-O(4W)	82.10(8)	O(141)-Ba-Ba <sup>i</sup>	95.31(5)
O(5W) <sup>ii</sup> -Ba-O(4W)	141.90(8)	O(4W)-Ba-Ba <sup>i</sup>	43.49(5)
O(3W)-Ba-O(4W)	136.67(8)	O(4W) <sup>ii</sup> -Ba-Ba <sup>i</sup>	94.56(5)
O(1W)-Ba-O(4W)	67.81(8)	O(5W)-Ba-Ba <sup>i</sup>	40.18(5)
O(141)-Ba-O(4W)	77.87(7)	O(2W)-Ba-Ba <sup>ii</sup>	97.29(6)
O(2W)-Ba-O(4W) <sup>ii</sup>	131.01(8)	O(141) <sup>i</sup> -Ba-Ba <sup>ii</sup>	114.02(6)
O(141) <sup>i</sup> -Ba-O(4W) <sup>ii</sup>	76.43(8)	O(5W) <sup>ii</sup> -Ba-Ba <sup>ii</sup>	43.91(6)
O(5W) <sup>ii</sup> -Ba-O(4W) <sup>ii</sup>	61.28(7)	O(3W)-Ba-Ba <sup>ii</sup>	109.82(6)
O(3W)-Ba-O(4W) <sup>ii</sup>	83.46(8)	O(1W)-Ba-Ba <sup>ii</sup>	167.54(5)



**TABELA 15:** Ângulos de ligação [°] referentes ao complexo Ba[VO(EDTA)].4H<sub>2</sub>O.

O(141)-Ba-Ba <sup>ii</sup>	39.70(5)	C(13)-N(1)-V	109.1(2)
O(4W)-Ba-Ba <sup>ii</sup>	113.45(5)	C(21)-N(2)-C(23)	111.7(3)
O(4W) <sup>ii</sup> -Ba-Ba <sup>ii</sup>	42.71(5)	C(21)-N(2)-C(2)	112.7(3)
O(5W)-Ba-Ba <sup>ii</sup>	69.22(5)	C(23)-N(2)-C(2)	114.1(3)
Ba <sup>i</sup> -Ba-Ba <sup>ii</sup>	108.988(9)	C(21)-N(2)-V	108.1(2)
O(1)-V-O(241)	104.22(12)	C(23)-N(2)-V	103.7(2)
O(1)-V-O(121)	104.65(12)	C(2)-N(2)-V	105.9(2)
O(241)-V-O(121)	86.65(10)	N(1)-C(1)-C(2)	111.5(3)
O(1)-V-O(21)	95.26(12)	N(2)-C(2)-C(1)	109.1(3)
O(241)-V-O(21)	92.69(10)	N(1)-C(11)-C(12)	111.6(3)
O(121)-V-O(21)	159.62(11)	O(122)-C(12)-O(121)	124.0(3)
O(1)-V-N(1)	101.74(12)	O(122)-C(12)-C(11)	121.3(3)
O(241)-V-N(1)	153.26(11)	O(121)-C(12)-C(11)	114.7(3)
O(121)-V-N(1)	80.66(10)	N(1)-C(13)-C(14)	114.4(3)
O(21)-V-N(1)	91.24(11)	O(142)-C(14)-O(141)	124.2(3)
O(1)-V-N(2)	171.82(12)	O(142)-C(14)-C(13)	119.8(3)
O(241)-V-N(2)	75.06(10)	O(141)-C(14)-C(13)	116.0(3)
O(121)-V-N(2)	83.48(10)	N(2)-C(21)-C(22)	112.8(3)
O(21)-V-N(2)	76.69(10)	O(22)-C(22)-O(21)	123.1(3)
N(1)-V-N(2)	80.16(11)	O(22)-C(22)-C(21)	119.1(3)
C(22)-O(21)-V	121.8(2)	O(21)-C(22)-C(21)	117.8(3)
C(12)-O(121)-V	118.3(2)	N(2)-C(23)-C(24)	109.8(3)
C(14)-O(141)-Ba <sup>ii</sup>	133.2(2)	O(242)-C(24)-O(241)	122.3(3)
C(14)-O(141)-Ba	125.7(2)	O(242)-C(24)-C(23)	120.5(3)
Ba <sup>ii</sup> -O(141)-Ba	98.23(8)	O(241)-C(24)-C(23)	117.2(3)
C(24)-O(241)-V	118.1(2)	Ba-O(4W)-Ba <sup>i</sup>	93.80(8)
C(11)-N(1)-C(1)	111.3(3)	Ba <sup>i</sup> -O(5W)-Ba	95.91(8)
C(11)-N(1)-C(13)	110.3(3)		
C(1)-N(1)-C(13)	111.5(3)		
C(11)-N(1)-V	105.21(19)		
C(1)-N(1)-V	109.3(2)		

Capítulo 6:

**TESTES BIOLÓGICOS**

## 6 – Testes Biológicos

Também estava prevista para este trabalho a realização de testes biológicos para a verificação positiva ou não da capacidade de mimetizar insulina por um ou mais dos compostos descritos acima. Para a realização deste teste, foi escolhido o composto que possuía dois íons oxovanádio(IV),  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$ , por ser o composto mais bem caracterizado e por ser o único a apresentar dois centros metálico, o que não ocorre em nenhum dos já notórios compostos que apresentam propriedades mimetizadoras da insulina citados no Capítulo 1 desta dissertação.

Os testes biológicos foram realizados no Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, campus Araraquara, pelo grupo de pesquisa da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Tereza Pepato. Os resultados mostrados aqui foram parcialmente apresentados na 50<sup>a</sup> Jornada Farmacêutica da UNESP/Araraquara-SP.<sup>87</sup>

Nos experimentos foram avaliados os efeitos da administração oral crônica do  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$  sobre parâmetros bioquímicos alterados no diabetes experimental induzido em cobaias selecionadas.

Como cobaia para os testes, foram usados ratos da linhagem Wistar (*Ratus norvegicus*),<sup>6</sup> albinos, machos, fisicamente semelhantes, com peso corporal de  $136 \pm 0.9$  g. Para a indução do diabetes melito as cobaias foram tratadas com 50 mg do antibiótico estreptozotocina (STZ) por quilograma de peso corporal, administrado por via intravenosa.



**FIGURA 34:** *Ratus norvegicus*, linhagem Wistar, utilizado como cobaia para os experimentos de mimetismo de insulina.<sup>6</sup>

Três dias após a administração da STZ, 30 animais foram distribuídos seletivamente, com os valores de peso corporal, glicemia, glicosúria e uréia urinária semelhantes tanto quanto possível, em 3 grupos. A legenda utilizada para distinção dos Grupos de Controle foi:

- **NTS:** Grupo normal tratado com solução de NaCl a 0.9%
- **NTVO:** Grupo normal tratado com o  $[(VO_2(EDTA)].4H_2O$
- **DTS:** Grupo diabético tratado com solução de NaCl a 0.9%
- **DTVO:** Grupo diabético tratado com o  $[(VO_2(EDTA)].4H_2O$
- **DTI:** Grupo diabético tratado com insulina

Grupo DTVO: recebeu por gavagem 0,5mL de solução de  $[(VO_2)EDTA].4H_2O$ , (100 $\mu$ moles/Kg de peso corporal inicial), duas vezes ao dia. Grupo DTI: que recebeu 3U de insulina NPH (Biobrás) por via subcutânea duas vezes ao dia. Grupo DTS: recebeu 0,5mL de solução de NaCl 0,9% duas vezes ao dia por gavagem. Um quarto grupo foi constituído de animais normais, sendo estes

subdivididos nos grupos NTVO que recebeu o mesmo tratamento do grupo DTVO e o grupo NTS que recebeu o mesmo tratamento que o grupo DTS. O tratamento de todos os grupos foi conduzido por trinta e quatro dias, sendo semanalmente avaliadas glicemia (sangue colhido pela cauda), glicosúria e uréia urinária.

**TABELA 16:** Parâmetros metabólicos de ratos normais e diabéticos tratados e não tratados por 34 dias com  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$ .

Parâmetros Metabólicos	Grupo Normal		Grupo Diabético		
	NIS	NIVO	DTS	DTVO	DTI
Glicemia (mg/dL)	152,4 ± 2,1	157,7 ± 2,0	832,2 ± 31,66	750,4 ± 24,1	81,64 ± 8,77
Glicosúria (g/24h.100g)	-	-	5,28 ± 0,3	5,55 ± 0,3	0,42 ± 0,03
Uréia Urinária (mg/24h.100g)	147,8 ± 11,0	160,8 ± 7,9	847,48 ± 78,6	873,3 ± 22,9	277,51 ± 25,54
Triglicerídeos (mg/dL)	127,8 ± 9,5	138,6 ± 25,3	550,8 ± 88,7	444,9 ± 97,6	113,25 ± 7,86
Colesterol (mg/dL)	62,0 ± 3,85	70,5 ± 7,4	92,0 ± 6,3	89,4 ± 6,0	56,25 ± 10,30
HDL – Colesterol (mg/dL)	29,3 ± 1,8	30,4 ± 3,1	29,3 ± 3,5	28,3 ± 4,6	27,62 ± 1,15

Os dados vistos na tabela 16 apontam para um leve efeito mimético. O que ainda não indica capacidade mimética suficiente para a metabolização eficiente de toda glicose absorvida. Mas, como sendo dados preliminares, estes podem representar que o complexo  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$  possa ter a atividade efetiva, desde que em outras condições, concentrações ou até quando administrado paralelamente ou em conjunto com outra(s) substância(s). Resta apenas que os testes sejam realizados em diferentes condições, variando os parâmetros supracitados, para que finalmente se possa chegar a uma conclusão definitiva acerca da capacidade mimética do  $[(VO)_2(EDTA)].4H_2O$ .

## Capítulo 7:

# CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

## 7 – Considerações Finais e Perspectivas Futuras

No trabalho apresentado apresentam-se os dados referentes aos três complexos obtidos e melhor caracterizados tendo como átomo central o vanádio na forma de seu íon óxido vanadilo, sejam eles o  $[\text{VO}(\text{CDTA})]$ , o  $\text{Na}_2[\text{VO}(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$  e o  $[(\text{VO})_2(\text{EDTA})].4\text{H}_2\text{O}$ . Sendo que o último foi o complexo escolhido para a realização dos testes biológicos de mimetismo da insulina por apresentar dois íons oxovanádio(IV) em sua estrutura.

Este complexo foi caracterizado pela análise de seu espectro vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção na região do ultravioletavísível, ressonância paramagnética eletrônica, análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio e por difratometria de raios X. Infelizmente a voltametria cíclica que poderia fornecer informações adicionais acerca do comportamento eletroquímico e de estabilidade do composto não foi de grande ajuda.

A obtenção de compostos que possam ser aplicados na área da farmacologia é uma importante aplicação da química inorgânica, conhecida como Bioinorgânica. É também uma área recente, o que torna relevantes os estudos compreendidos neste trabalho. Porém, embora recente, é uma área que apresenta avanços, o que pode ser comprovado pela quantidade e qualidade dos trabalhos envolvidos, bem como os pesquisadores que se dedicam a esses estudos dentro e fora do Brasil. Pode-se esperar para o futuro uma quantidade maior de compostos inorgânicos com alguma atividade na área médica. Talvez até complexos que contenham o íon oxovanádio(IV) como agente mimetizador da insulina como os apresentados neste trabalho.

Embora não se tenha à pretensão que os vanadilos-complexos substituam por completo a insulina, devido à quantidade de processos metabólicos realizados por este hormônio, espera-se que os vanadilos-complexos possam diminuir o suplicio dos pacientes diabéticos insulino dependentes.

Os testes biológicos devem prosseguir com o composto supracitado, mas variando a sua concentração ou interação com outros compostos para a potencialização do efeito desejado.

O trabalho, então, teve, de forma geral, seus objetivos propostos alcançados, contribuindo assim para a utilização dos compostos obtidos em outros estudos, como também para o desenvolvimento da ciência.



## Capítulo 8:

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 8 – Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Informativo sobre diabetes, disponível em <http://www.soybean.com.br/diabetes.htm>
- <sup>2</sup> Arquivo disponível em <http://www.bombeiroemergencia.com.br/pancreas.htm>
- <sup>3</sup> Arquivo disponível em <http://ilhotas.pro-renal.org.br/ilhotas.asp>
- <sup>4</sup> ANDREANI, D. *Diabetic Complications: Epidemiology & Pathogenetic Mechanism*. 1a ed, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York - USA, Vol. 69, 1991.
- <sup>5</sup> Material disponível em <http://www.virtual.epm.br/material/tis/currbio/trab2000/insulina/covalente.htm>
- <sup>6</sup> TOLEDO, M.C.L. ; MOSCARDINI, N.M. ; ALBUQUERQUE, E.M.V. ; BARBOSA, C.R. ; CASTILHO, L.N. "Dosagem de insulina em ratos wistar previamente tratados com glicose e frutose". Apresentado sob forma de painel em Ciências nas Férias, 2003, Campinas – Brasil. Disponível em: [www.prp.rei.unicamp.br/ciencianasferias/2003/paineis/12.pdf](http://www.prp.rei.unicamp.br/ciencianasferias/2003/paineis/12.pdf).
- <sup>7</sup> LEE, J. *Animal Hormones*. 1a ed, Ed. Hutchinson Univ. Library, London – UK, 1986.
- <sup>8</sup> SATO, J., KITAHARA, K., SATO, T., INAMURA, T., KANAZAWA, M., NOTOYA, Y., HAYASHI, T.; CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH" **57**, 8, 1996.
- <sup>9</sup> LEHNINGER, A. *Principles of Biochemistry*. 2a ed, Ed. Worth, New York - USA, 1993.
- <sup>10</sup> DREOSTI, I.E." Recommended dietary intakes of iron, zinc, and other inorganic nutrients and their chemical form and bioavailability". *Nutrition*, **9**: 542, 1993.
- <sup>11</sup> THOMPSON, K.H.; MCNEILL, J.H.; ORVIG, C. *Topics in Biological Inorganic Chemistry*. 1a ed, SpringerVerlag - CAN, Vol. 2, 1999.
- <sup>12</sup> BAKHTIAR, R.; OCHIAI, E.I. "Pharmacological applications of inorganic complexes". *Gen. Pharmac.*, **32**: 525, 1999.
- <sup>13</sup> ORVIG, C.; ABRAMS, M.J. "Medicinal inorganic chemistry: introduction". *Chem.Rev.*, **99**: 2201, 1999.
- <sup>14</sup> THOMPSON, K.H.; McNEILL, J.H.; ORVIG, C. "Vanadium Compounds as Insulin Mimetics". *Chem. Rev.* **99**: 2561, 1999.
- <sup>15</sup> GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. "*Chemistry of the Elements*". Butterworth Heinemann; Grã-Bretanha, 1997.
- <sup>16</sup> MARQUES, A.P.A., "Estudos do Íon Vanadilo com Ligantes Polidentados", Universidade Federal de São Carlos, 2003, Dissertação de Mestrado, São Carlos, SP.
- <sup>17</sup> SHECHTER, Y.; KARLISH, S.J.D. *Nature*, **1980**, 286, 556-558.
- <sup>18</sup> DUBYAK, G.R.; KLEINZELLER, A.J. *Biol. Chem.* **1980**, 255, 5306-5312.
- <sup>19</sup> HEYLIGER, C.E.; TAHILIANI, A.G.; McNEILL, J.H. *Science*, **1985**, 227, 1474-1477.
- <sup>20</sup> SAKURAI, H.; TSUCHIYA, K.; NAKATSUKA, M; SOFUE, M.; KAWADA, J.; ISHIKAWA, S.; YOSHIDA, H.; KOMAZAWA, K. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **1990**, 8, 193-200.
- <sup>21</sup> WATANABE, H.; NAKAI M.; KOMAZAWA, K.; SAKURAI, H. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 876-877.
- <sup>22</sup> YUEN, V.G.; ORVIG, C.; MCNEILL, J.H. "Glucose-lowering effects of a new organic vanadium complex, bis(maltolato)oxovanadium(IV)". *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **71**: 263, 1993.

- <sup>23</sup> YUEN, V.G.; PEDERSON, R.A.; DAI, S.; ORVIG, C.; MCNEILL, J.H. " Effects of low and high dose administration of bis(maltolato)oxovanadium(IV) on rats". *Can. J. Physiol.Pharmacol.*, **74**: 1001, 1996.
- <sup>24</sup> SUN, Y.; JAMES, B.R.; RETTIG, S.J.; ORVIG, C. "Oxidation kinetics of the potent insulin mimetic agent bis(maltolato)oxovanadium(IV) (BMOV) in water and in methanol". *Inorg. Chem.*, **35**: 1667, 1996.
- <sup>25</sup> YUEN, V.G.; ORVIG, C.; MCNEILL, J.H. " Comparison of the glucose-lowering properties of vanadyl sulfate and bis(maltolato)oxovanadium(IV) following acute and chronic administration". *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **73**: 55, 1995.
- <sup>26</sup> WOO, L.C.Y.; YUEN, V.G.; THOMPSON, K.H.; MCNEILL, J.H.; ORVIG, C. "Vanadyl-biguanide complexes as potential synergistic insulin mimics". *J. Inorg. Biochem.*, **76**: 251, 1999.
- <sup>27</sup> MELCHIOR, M.; THOMPSON, K.H.; JONG, J.M.; RETTIG, S.J.; SHUTER, E.; YUEN, V.G.; ZHOU, Y.; MCNEILL, J.H.; ORVIG, C. "Vanadium complexes as insulin mimetic agents: coordination chemistry and in vivo studies of oxovanadium(IV) and dioxovanadate(V) complexes formed from naturally occurring chelating oxazolate, thiazolate, or picolate units". *Inorg. Chem.*, **38**: 2288, 1999.
- <sup>28</sup> YUEN, V.G.; CARAVAN, P.; GELMINI, L.; GLOVER, N.; MCNEILL, J.H.; SETYAWATI, I.A.; ZHOU, Y.; ORVIG, C. " Glucose-lowering properties of vanadium compounds: Comparison of coordination complexes with maltol or kojic acid as ligands". *J. Inorg. Biochem.*, **68**: 109, 1997.
- <sup>29</sup> MCNEILL, J.H.; YUEN, V.G.; HOVEYDA, H.R.; ORVIG, C. "Bis(maltolato)oxovanadium(IV) is a potent insulin mimic". *J. Med. Chem.*, **35**: 1489, 1992.
- <sup>30</sup> YUEN, V.G.; ORVIG, C.; THOMPSON, K.H.; MCNEILL, J.H. " Improvement in cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats following chronic oraladministration of bis(maltolato)oxovanadium(IV)". *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **71**: 270, 1993.
- <sup>31</sup> CARAVAN, P.; GELMINI, L.; GLOVER, N.; HERRING, F.G.; LI, H.L.; MCNEILL, J.H.; RETTIG, S.J.; SETYAWATI, I.A.; SHUTER, E.; SUN, Y.; TRACEY, A.S.; YUEN, V.G.; ORVIG, C. " Reaction chemistry Of BMOV, bis(maltolato)oxovanadium(IV) – a potent insulin mimetic agent". *J. Am. Chem. Soc.*, **117**: 12759, 1995.
- <sup>32</sup> HANSON, G.R.; SUN, Y.; ORVIG, C. "Characterization of the potent insulin mimetic agent bis(maltolato)oxovanadium(IV) (BMOV) in solution by epr spectroscopy". *Inorg. Chem.*, **35**: 6507, 1996.
- <sup>33</sup> WILLISKY, G.R.; GOLDFINE, A.B.; KOSTYNYAK, P.J.; MCNEILL, J.H.; YANG, L.Q.; KHAN, H.R.; CRANS, D.C.; "Effect of vanadium(IV) compounds in the tereatment of diabetes: in vivo and in vitro studies with vanadyl sufate and bis(maltolato)oxovanadium(IV)". *J. Inorg. Biochem.*, **85**: 33, 2001.
- <sup>34</sup> THOMPSON, K.H.; ORVIG, C. "Design of vanadium compounds as insulin enhancing agents". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2885, 2000
- <sup>35</sup> FUJIMOTO, S.; FUJII, K.; YASUI, H.; MATSUSHITA, R.; TAKADA, J.; SAKURAI, H. " Long-term acting and orally active vanadyl-methylpicolinate complex with hypoglycemic activity in streptozotocin-induced diabetic rats". *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **23**: 113, 1997.
- <sup>36</sup> SAKURAI, H.; FUJII, K.; WATANABE, H.; TAMURA, H. "Orally-active and long-term acting insulin-mimetic vanadyl complex - bis(picolino)oxovanadium(IV)". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **214**: 1095, 1995.
- <sup>37</sup> AMIN, S.S.; CRYER, K.; ZHANG, B.Y.; DUTTA, S.K.; EATON, S.S.; ANDERSON, O.O.P.; MILLER, S.M.; REUL, B.A.; BRICHARD, S.M.; CRANS, D.C. "Chemistry and insulin-mimetic properties of bis(acetylacetonate)oxovanadium(IV) and derivatives". *Inorg. Chem.*, **39**: 406, 2000.
- <sup>38</sup> SAKURAI, H.; *et. al.* "Insulin-mimetic vanadyl-dithiocarbamate complexes". *Inorg. Chim. Acta*, **283**: 175, 1998.

- <sup>39</sup> MCCORMICK, B.J.; "Structure and spectra of dithiocarbamate complexes of oxovanadium(IV)". *Inorg. Chem.*, **7**: 1965, 1968.
- <sup>40</sup> WATANABE, H.; NAKAI, M.; KOMAZAWA, K.; SAKURAI, H. "A new orally-active insulin-mimetic vanadyl complex - bis(pyrrolidine-n-carbodiylato)oxovanadium(IV)". *J. Med. Chem.*, **37**: 876, 1994.
- <sup>41</sup> BONADIES, J. A.; CARRANO, C.J. " vanadium phenolates as models for vanadium in biological-systems .1. synthesis, spectroscopy, and electrochemistry of vanadium complexes of ethylenebis[ortho-hydroxyphenyl]glycine] and its derivatives". *J. Am. Chem. Soc.*, **108**: 4088, 1986.
- <sup>42</sup> DURAI, N.; SAMINATHAN, G. "Insulin-like effects of bis-salicylidine ethylenediiminato oxovanadium (IV) complex on carbohydrate metabolism". *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **22**: 31, 1997.
- <sup>43</sup> REHDER, D.; PESSOA, J.C.; GERALDES, C.F.G.C.; CASTRO, M.M.C.A.; KABANOS, T.; KISS, T.; MEIER, B.; MICERA, G.; PETTERSSON, L.; RANGEL, M.; SALIFOGLU, A.; TUREL, I.; WANG, D.G. "In vitro study of the insulin-mimetic behaviour of vanadium(IV,V) coordination compounds". *J. Biol. Inorg. Chem.*, **7**: 384, 2002.
- <sup>44</sup> FIGUEIREDO, A.T., "SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE OXOVANÁDIO COM O ÁCIDO SALICILOHIDROXÂMICO" Universidade Federal de São Carlos, 2003, Dissertação de Mestrado, São Carlos, SP.
- <sup>45</sup> LEE, J.D. "Química Inorgânica, um novo texto conciso"; trad. MAAR, J.H. 3ª ed. 1980.
- <sup>46</sup> F. P. DWYER and D. P. MELLOR, *Chelating Agents and Metal Chelates*, Ch. 7. Academic Press, New York (1964).
- <sup>47</sup> WEST, T. S. *Complexometry with EDTA and Related Reagents*, 3rd edn. BDH Chemicals Ltd., Broglia Press, Bournemouth (1969).
- <sup>48</sup> BELL, C. F. *Metal Chelation, Principles and Applications*, Oxford Chemistry Series No. 25. Clarendon Press, Oxford (1977).
- <sup>49</sup> SHKOL'NIKOVA, L. M., POLYANCHUCK, G. V., YATLOVA N. M. D., PORAIKOSHITS M. A. and YAKUNSKII, V. G., *Zh. Strukt. Khim.* 1983, 42, 92.
- <sup>50</sup> LIN , W.-F. and HU , S.-Z., *Jiegou Huaxue* 1989, 8, 180.
- <sup>51</sup> SHKOL'NIKOVA , L.M., PORAI-KOSHITS, M. A. and DYATLOVA, N. M., *Zh. Strukt. Khim.* 1986, 27, 138.
- <sup>52</sup> PAVIA, D.L., LAMPMAN, G.M., KRIS, G.S.; "Introduction to Spectroscopy" 2a ed, Ed. Saunders, Washington – USA, 1996.
- <sup>53</sup> SILVERSTEIN, R.M., BASSLER, G.C., MORRILL, T.C.; "Spectrometric Identification of Organic Compounds" 5a ed, Ed. Wiley, New York – USA, 1991.
- <sup>54</sup> BERMEJO-MARTÍNEZ, F.; PRIETO-BOUZA, A.; *Aplicaciones Analíticas del AEDT y Similares*, Imprenta del Seminario Conciliar: Santiago de Compostela, Spain, 1960.
- <sup>55</sup> - BARAN, E. J.; *Química Bioinorgánica*, McGraw-Hill Interamericana de España S.A.: Madrid, 1995.
- <sup>56</sup> TAYLOR, D. M.; WILLIAMS, D. R.; *Trace Element Medicine and Chelation Therapy*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1995.
- <sup>57</sup> BARAN, E.J., WAGNER, C.C., TORRE, M.H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **13**, 5, 576-582, 2002.
- <sup>58</sup> SOCRATES, G.; "Infrared Characteristic Group Frequencies" 2a ed, Ed. Wiley, London - UK, 1994.

- <sup>59</sup> BARAN, E.J. "Review: spectroscopic studies of oxovanadium coordination compounds". *J. Coord. Chem.*, **54**: 215, 2001.
- <sup>60</sup> FORESTER, F. BOETTCHER, F., *Z. physik. Chem.*, 151A, 321, 1930.
- <sup>61</sup> HOLMES, L. H., Jr., Thesis, Louisiana State University, 1961.
- <sup>62</sup> SELBIN, J., HOLMES, L. H., Jr., McGLYNN, S. P., *Chem. Ind. (London)*, 746, 1961.
- <sup>63</sup> SELBIN, J., HOLMES, L. H., Jr, McGLYNN, S. P., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 25,1359, 1963.
- <sup>64</sup> SELBIN, J., MANNING, H. R., CESSAC, G., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 25, 1253 (1963).
- <sup>65</sup> SELBIN, J. "The Chemistry of oxovanadium(IV)". *Chem. Rev.* **65**: 153, 1965.
- <sup>66</sup> BALLHAUSEN, C.J.; GRAY, H.B. "The electronic structure of the vanadyl ion". *Inorg. Chem.*, **1**: 111, 1962
- <sup>67</sup> JONES, M.M., *Naturforsch, Z.*; **12b**, 595 (1957).
- <sup>68</sup> JøRGENSEN, C.K., *Acta Chem. Scand.*, **11**, 73 (1957).
- <sup>69</sup> FURLANI, C. *Ricerca sci.*, **27**, 1141 (1957).
- <sup>70</sup> PALMA-VITORELI, M.B., PALMA, M.U., PALUMBO, D., SGARLATA, F.; *Nuovo cimento*, **8**, 718 (1958).
- <sup>71</sup> AMORÓS, P.; IBANEZ, R.; BELTRAN, A.; BELTRAN, D. "Ligand-field analysis of the ion VO<sup>2+</sup>: application of the angular overlap model to the electronic absorption spectrum of bis(acetylacetonato)oxovanadium(IV) in various solvents". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1665, 1998
- <sup>72</sup> KERAMIDAS, A.D.; MILLER, S.M.; ANDERSON, O.P.; CRANS, D.C. " Vanadium(V) hydroxylamido complexes: solid state and solution properties". *J. Am. Chem. soc.*, **119**: 8901, 1997.
- <sup>73</sup> CASHIN, B.; CUNNINGHAM, D.; DALY, P.; MCARDLE, P.; MUNROE, M.; CHONCHUBHAIR, N. "Donor properties of the vanadyl ion: reactions of vanadyl salicylaldimine beta-ketimine and acetylacetonato complexes with groups 14 and 15 lewis acids". *Inorg. Chem.*, **41**: 773, 2002.
- <sup>74</sup> MANGRICH, A.S.; Apostila do curso de EPR, Curitiba, 1998.
- <sup>75</sup> GOODMAN, B.A., HALL, P.L.; "Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy, in *Calv Mineralogy: Spec. And Chem. Deter. Meth.*, **1** 173, 1994.
- <sup>76</sup> FERRO, I.G., MANGRICH, A.S., VUGMAN, N.V., *Anais do 4° Seminário Brasileiro de Catálisis*, 184, 1987.
- <sup>77</sup> MANGRICH, A.S., VUGMAN, *Sc. Total Environ.*, **75**, 235, 1988.
- <sup>78</sup> NEVES, A., ROMANOVSKY, S.M.M., VENCATO, I., MANGRICH, A.S.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 617-621, 1988.
- <sup>79</sup> MANGRICH, A.S., VIANA, L.F.S., SOBRAL, R.R., VUGMAN, N.V., *Chem. Phys.*, **146**, 257-262, 1990.
- <sup>80</sup> MANGRICH, A.S., VUGMAN, N.V., *Fuel*, **69**, 925-927, 1990.
- <sup>81</sup> ALEIXO, L.M.: "Voltametria: Conceitos e Técnicas", disponível em [www.chemkeys.com](http://www.chemkeys.com)
- <sup>82</sup> PHILIPPON, J.; disponível em [www.culture.gouv.fr](http://www.culture.gouv.fr).

---

<sup>83</sup> PERRIN, D.D.; ARMARENGO, W.L. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3a ed, ed. Academic Press, 1990

<sup>84</sup> SAWYER, D.T., MCKINNIE, J.M.; "Properties and infrared Spectra of Ethylenediaminetetraacetic Acid Complexes", 1960

<sup>85</sup> NAKAMOTO, K. *Infrared and raman spectra of inorganic and coordination*. 4a ed, Ed. John Wiley & Sons, New York – USA, 1986

<sup>86</sup> CHEN, J.W., BELFORD, R.L., CLARKSON, R.B.; *J. Phys. Chem. A*. 102, 2117- 2130, 1998

<sup>87</sup> GIOCONDO, M.P., BALDAN, H.M., FIGUEIREDO, A.T., VENDRAMINI, R.C., BATISTA, A.A., BRUNETTI, I.L., PEPATO, M.T.: *Investigação da Atividade Antidiabética do Etilenodiaminotetraacetatovanadilo de Vanadilo [(VO)VOEDTA]*, 50ª Jornada Farmacêutica da UNESP/Araraquara-SP, Araraquara, 2003.