

Especiação no sistema vanádio(V)-ácido antranil-hidroxiâmico: uma contribuição para o tratamento do diabetes

Ruth H. U. Borges* (PQ), Sandra Carvalho (PQ), Fernando D. Madureira (PG)
*ruborges@netuno.lcc.ufmg.br

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais

Palavras Chave: ácidos hidroxâmicos, equilíbrio químico, vanádio.

Introdução

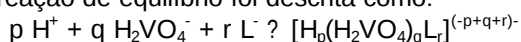
A atividade insulino-mimética de compostos de vanádio é objeto de intensa pesquisa. Vários complexos mostraram maior eficiência do que os sais de vanádio em reproduzir os efeitos da insulina *in vivo* e *in vitro*¹. Ácidos hidroxâmicos são bons complexantes de vanádio e foi demonstrado que os complexos formados são capazes de diminuir os níveis de glicose em ratos diabéticos². Com o intuito de contribuir para melhor entendimento do modo de ação destes compostos nos meios biológicos e para o desenvolvimento de uma agente hipoglicêmico oral eficaz, estudou-se o equilíbrio em solução aquosa no sistema formado por V^V e ácido antranil-hidroxiâmico (antha).

Resultados e Discussão

O antha foi preparado pela reação do antranilato de metila com hidroxilamina em meio alcalino. Após acidificação, o ácido foi precipitado. O produto foi recristalizado em acetato de etila. Rendimento: 49%. Fusão: 142-143,5 °C. Análise elementar: C₇H₈O₂N₂, experimental (calculado): %C 55,3 (55,3); %H 4,8 (5,3); %N 18,4 (18,4). No espectro de absorção no infravermelho (KBr) estavam presentes as bandas de deformação e estiramento características de ácidos hidroxâmicos.

O estudo em solução aquosa foi conduzido a 25 °C e força iônica 0,15 mol.L⁻¹ (NaCl). Devido à baixa solubilidade das espécies complexas em soluções muito ácidas, a análise do equilíbrio foi conduzida a partir de pH 4. Titulações espectroscópicas por RMN de ⁵¹V permitiram a identificação da relação metal/ligante das espécies complexas formadas e a determinação das constantes de formação para algumas espécies. Os resultados de RMN associados às titulações potenciométricas e espectrofotométricas, analisadas por meio dos programas computacionais Superquad e Squad, respectivamente, possibilitaram a realização da análise do equilíbrio da maneira mais completa possível.

A reação de equilíbrio foi descrita como:



As constantes de formação determinadas para as espécies evidenciam que o antha é um eficiente

complexante de vanádio. Espécie, log β: VO₃L²⁻ 4,7(4); VO₃LH⁻ 12,3(2); VO₃LH₂ 17,52(7); VO₂(LH₂)L⁻ 14,9(4); VO₂L₂⁻ 23,83(4); VO₂LH 28,0(8). Também foi possível identificar a natureza da espécie complexa que apresentou δ entre -95 e -100 ppm no espectro de RMN de ⁵¹V na faixa de pH de 8 a 8,9, deslocamento químico incomum para vanádio penta a heptacoordenado em um ambiente de coordenação contendo N e O como átomos doadores. Nesta espécie 1:2, até então nunca identificada em estudos em solução envolvendo ácidos hidroxâmicos e V^V, um dos ligantes coordena-se ao vanádio como hidroximato, como mostrado na figura. Este comportamento permitiu classificar o antha como um ligante “non-innocent”³.

Simulações do equilíbrio em solução mostraram que o ligante impede a formação das espécies polinucleares de hidrólise do metal, só sendo significativa a formação das espécies hidrolíticas mono e dinucleares em concentrações pequenas e na ausência de grande excesso de ligante.

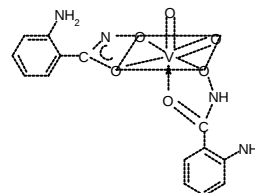


Figura. Estrutura proposta para a espécie VO₂(LH₂)L⁻²⁻.

Conclusões

O antha mostrou ser um eficiente complexante de vanádio. A simulação do equilíbrio usando concentrações de metal e de ligante próximas das utilizadas nos testes biológicos evidencia a presença de espécies possivelmente mimetizadoras dos efeitos da insulina, as quais são semelhantes estruturalmente com as formadas no sistema contendo o ácido dipicolínico, com atividade hipoglicêmica comprovada⁴.

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG.

¹McNeill, J. H.; Yuen, V. G.; Dai, S.; Orvig, C. *Mol. Cell. Biochem.* **1995**, 153, 175.

²Schechter, Y et al. *J. Biol. Chem. Soc.* **1999**, 274, 26617.

³ Pecoraro, V. L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9925.

⁴ Crans, D. C.; Yang, L.; Jakush, T.; Kiss, T. *Inorg Chem.* **2000**, *39*, 4409.