

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERIA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE QUIMICA**



**COMPUESTOS DE VANADIO COMO MIMÉTICOS DE
INSULINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES**

**INFORME DE SUFICIENCIA
PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL
DE:
LICENCIADO EN QUIMICA**

Presentado por:

NICANOR SANCHEZ LOAYZA

ASESORA: Dra. Ana Valderrama Negrón

**Lima – Perú
2009**

Dedico este trabajo a mis padres, hermanos,
a toda mi familia en general y amigos que
me rodean.

ÍNDICE

Carátula.....	1
Dedicatoria.....	2
Índice.....	3
Agradecimiento.....	5
Resumen.....	6
Objetivos.....	8
Introducción.....	9
Capítulo I.- Aspectos Generales de la Química del Vanadio.....	12
I.1.- Aspectos Biológicos.....	12
I.1.1.- Enzimas que dependen del Vanadio.....	18
I.1.1.1.- Haloperoxidasas de vanadio.....	18
I.1.1.2.- Nitrogenasa de vanadio.....	20
I.2.- Aspectos Químicos del Vanadio.....	21
I.2.1.- Química del Vanadio.....	21
I.2.1.1.- Química del Vanadio (V).....	23
I.2.1.1.1.- Vanadatos.....	26
I.2.1.2.- Química del vanadio (IV).....	29
I.2.1.2.1.- Óxidos y oxoaniones de vanadio (IV).....	29
I.2.1.2.2.- Ión oxovanadio (IV).....	30
I.2.2.- Química de los complejos de Vanadio en solución.....	34
I.3.- Aspectos Bioquímicos y Fisiológicos del Vanadio.....	43
I.4.- Aspectos Medicinales del Vanadio.....	50
Capítulo II.- Rol de la insulina en el metabolismo de la glucosa.....	51
II.1.- Función de la insulina sobre la glucosa.....	54

II.2.- Alteraciones provocadas por falta de insulina.....	57
Capítulo III.- Complejos de vanadio miméticos de insulina.....	59
Capítulo IV.- Medida de la actividad biológica y toxicidad de diversos compuestos de vanadio.....	84
IV.1.- Actividad Biológica.....	84
IV.2.- Acerca de la Toxicidad del Vanadio.....	88
IV.3.- Posible mecanismo de acción de vanadio <i>in vivo</i>	89
Capítulo V.- Perspectivas en relación al estudio de complejos de vanadio como miméticos de insulina.....	95
Conclusiones.....	97
Referencia Bibliográfica.....	99

AGRADECIMIENTO:

Agradezco infinitamente a mis padres por sus innumerables consejos y apoyo permanente durante mi vida universitaria, a mis hermanos por su comprensión y apoyo durante los años de mis estudios. Agradezco muy sinceramente a todos mis profesores que me inculcaron las buenas enseñanzas de la ciencia.

Agradezco a mi asesora profesora Anita Valderrama por su apoyo y sugerencias durante la realización del presente trabajo y desde luego a sustentarlo.

RESUMEN:

La presencia del vanadio en diversos sistemas biológicos y su requerimiento en diversos procesos vitales es ya conocido y en vigente estudio.

El vanadio es un elemento químico de número atómico 23 situado en el grupo 5 de la tabla periódica de los elementos químicos, su símbolo es V.

Los estados de oxidación del vanadio son +2, +3, +4, y +5, siendo los estados de oxidación +4 y +5 los de mayor interés para nuestro estudio por ser los mejores oxidantes. Entre los principales compuestos que forma el vanadio tenemos: los oxohaluros, vanadatos, complejos de vanadio (V), óxidos y oxoaniones de vanadio (IV).

El vanadio se encuentra presente en concentraciones muy pequeñas en todas las células de plantas y animales. No se tiene conocimiento exacto de su función, pero se ha demostrado que presenta un efecto inhibitorio sobre las APTasas (subconjunto de enzimas que son capaces de producir la hidrólisis del adenosin trifosfato (ATP) en adenosin difosfato (ADP) y un ión de fósforo (ión fosfato) libre). El vanadato bloquea la actividad de varias ribonucleasas y fosfatasas, pero uno de los aspectos fundamentales del vanadio es el efecto de potenciar o simular la actividad de la insulina.

La insulina es una hormona producida por el páncreas cuya función principal es regular (bajar) la cantidad de azúcar (glucosa) en la sangre mediante el control de la velocidad a la que la glucosa se consume en las células del músculo, tejido graso, hígado, etc. y entre las alteraciones provocadas por falta de insulina se tiene la diabetes Tipo I (insulina dependiente) y la diabetes Tipo II (insulina no dependiente o resistencia a la insulina). Cabe señalar que las fuentes de la insulina son de origen animal y por síntesis de bacterias alteradas genéticamente. Su administración en

forma oral (para el tratamiento de la diabetes) no es biológicamente activa; por lo cual las desagradables inyecciones subcutáneas son necesarias.

Muchos tipos de compuestos han sido investigados para el tratamiento de la Diabetes y una droga oral, que imite el efecto de la insulina es particularmente deseable. Las investigaciones recientes demuestran que los compuestos de vanadio estimulan la absorción de la glucosa y se comportan por tanto como imitadores de la insulina. En particular los complejos de vanadio ofrecen la posibilidad de una droga oral; la cual podría superar la resistencia a la insulina (Diabetes Tipo II) y por ello los compuestos de vanadio se han convertido en un foco principal de investigación.

Si es verdad que algunos compuestos de vanadio pueden imitar a la mayoría de los efectos metabólicos de la insulina, el mecanismo exacto por el que el vanadio causa este comportamiento ha sido el tema de interés en los últimos años.

OBJETIVOS:

1. Conocer acerca de la importancia de la presencia del vanadio en los sistemas biológicos.
2. Realizar una investigación bibliográfica acerca de los complejos de vanadio que presentan acción como miméticos de la insulina.
3. Realizar una investigación bibliográfica acerca de los avances logrados en el tratamiento de la Diabetes con complejos de vanadio.

INTRODUCCIÓN:

El presente trabajo de investigación bibliográfico fue realizado con el interés de conocer nuevas alternativas en el tratamiento de la Diabetes en sus diferentes formas, ya que en el mundo, millones de personas padecen de este mal y una de las alternativas a futuro la ha desarrollado la química bioinorgánica dentro del área de la química inorgánica medicinal que ha tenido éxito con la aplicación de sales y complejos de vanadio como miméticos de la insulina.

La Diabetes es un trastorno ó desorden del metabolismo (proceso que convierte los alimentos que ingerimos en energía) debido a que el organismo no puede controlar apropiadamente el nivel del azúcar en la sangre, ya sea por que el páncreas no produce suficiente insulina (Diabetes Tipo I) o por que las células se tornan insulina resistentes o incapaces de absorberla (Diabetes Tipo II).

La presencia del vanadio se conoce en diversos sistemas biológicos desde principio del siglo y su requerimiento en diversos procesos vitales está bien establecido. Existen evidencias de que su presencia es necesaria en las etapas fundamentales del crecimiento, así como en las primeras etapas de la formación de los tejidos duros.

Los descubrimientos más importantes relacionados a su función biológica son muy recientes.

En 1977, se descubrió que el vanadio era un potente inhibidor de las ATPasas, (subconjunto de enzimas que son capaces de producir la hidrólisis del adenosin

trifosfato (ATP) en adenosin difosfato (ADP) y un ión de fósforo (ión fosfato) libre). A partir de 1980 se determinó que diversos compuestos de vanadio podían potenciar ó simular la acción de la insulina y últimamente se descubrió que el vanadio (V) era un componente esencial para la actividad halogenante de ciertas haloperoxidasas de algas.

La química inorgánica medicinal es un área importante de la química inorgánica, ofrece un potencial para el diseño de los nuevos agentes de diagnóstico y terapéuticas para el tratamiento de enfermedades que son actualmente intratables.

Los elementos inorgánicos juegan un rol importante en los procesos biológicos y biomédicos siendo evidente que muchos de los compuestos orgánicos utilizados en la medicina no tengan una acción puramente orgánica, algunos son activados o biotransformados por los iones metálicos incluyendo a las metalo-enzimas.

En este trabajo nos enfocaremos a la acción de algunos compuestos de vanadio especialmente V (IV) y V (V) en el tratamiento de la diabetes en sus diferentes formas; estos compuestos de vanadio se presentan como complejos y sales de vanadio, los cuales se comportan como miméticos de la insulina.

En el Capítulo I, relatamos los aspectos generales de la química del vanadio dentro de los cuales resaltamos las funciones biológicas del vanadio y enzimas que dependen de este metal. Relatamos también la química del vanadio y de sus complejos en solución acuosa. Del mismo modo resaltamos aspectos Bioquímicos y Fisiológicos del vanadio y finalmente los aspectos medicinales.

En el Capítulo II se muestra un resumen detallado del rol de la insulina en el metabolismo de la glucosa y en el capítulo III se resumen todos los complejos de vanadio que tienen carácter mimético de insulina.

El capítulo IV muestra ensayos de la actividad biológica y toxicidad de diversos compuestos de vanadio, así como el posible mecanismo de la acción biológica y en el Capítulo V resaltamos una perspectiva en relación al estudio de complejos de vanadio como miméticos de insulina y finalmente hacemos una conclusión detallada de los principales aspectos de esta monografía, principalmente de los complejos y sales de vanadio como miméticos de la insulina.

CAPÍTULO I.- ASPECTOS GENERALES DE LA QUÍMICA DEL VANADIO:

I.1.- Aspectos Biológicos:

Desde principios de siglo se conoce la presencia del Vanadio en diversos sistemas biológicos y su requerimiento en diversos procesos vitales.

- Existen evidencias de que su presencia es necesaria en las etapas fundamentales del crecimiento así como en las primeras etapas de formación de los tejidos duros ⁽¹⁾.
- Los descubrimientos más impactantes relacionados a su función biológica son muy recientes. En 1977 se descubrió accidentalmente de que el vanadio es un potente inhibidor de las ATPasas y a partir de 1980 se determinó que diversos compuestos de vanadio podían potenciar o simular la acción de la insulina ⁽¹⁾.
- Hace ya más de una década se descubrió que el vanadio (V) era un componente esencial para la actividad halogenante de ciertas holoperoxidasas de algas y que el vanadio podía reemplazar al Molibdeno en ciertas nitrogenasas ⁽¹⁾.
- El vanadio aparece como un bioelemento bastante singular, ya que en su estado de oxidación más elevado como vanadio (V), se asemeja, química y estructuralmente al fósforo, mientras que en sus estados de oxidación bajos como V (III) y V (IV) se comporta como un metal de transición ⁽¹⁾.
- Esta dualidad de comportarse como un elemento representativo en uno de sus estados de oxidación y como un elemento de transición en otros estados de oxidación es, tal vez, la principal característica del vanadio en sistemas biológicos ⁽¹⁾.

- El vanadio se halla presente en sistemas naturales como el petróleo y asfalto en forma de complejos porfirínicos de vanadio (IV) (estas formas son los que generan la contaminación atmosférica de vanadio como V_2O_5) ⁽¹⁾.
- El vanadio se encuentra presente en todas las células de plantas y animales, aunque su concentración es muy pequeña (10^{-8} M), se considera esencial para algunos seres vivos, incluyendo los seres humanos, pero excepto en casos muy concretos no se sabe nada sobre qué especies químicas son activas biológicamente y cuáles son sus funciones. Un ser humano adulto de 70 Kg de peso contiene únicamente 0.11 mg de vanadio, ingiriendo en una dieta normal 0.04 mg por día. Por otra parte, el vanadio es bastante tóxico, posiblemente porque puede interferir en la bioquímica del ión fosfato. Basta ingerir 0.25 mg para que se manifiesten efectos nocivos y una dosis de apenas 2-4 mg tiene un efecto letal.
- No se tiene conocimiento claro de porque ciertos organismos acumulan niveles elevados de vanadio y aún tienen que ser establecidas las funciones biológicas de este metal traza ⁽²⁾.
- El hongo *Amanita muscaria* (la seta matamoscas mortalmente venenosa) contiene 400 veces más vanadio del normal en plantas y la cantidad presente es independiente del contenido de vanadio del suelo en el que crece el hongo⁽²⁾.

La *amanita muscaria* absorbe el metal utilizando la base conjugada del ácido.

(s,s)-2,2'-(hidroxiimino)dipropiónico (H_3L), (Fig. 1), para transportar y almacenar el metal traza en forma del complejo de V (IV) $[VL_2]^{-2}$ amavadina.

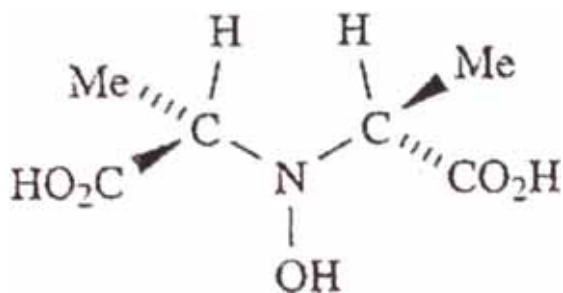


Fig. 1 Estructura del ácido (s,s)-2,2'-(hidroxiimino)dipropiónico ⁽²⁾.

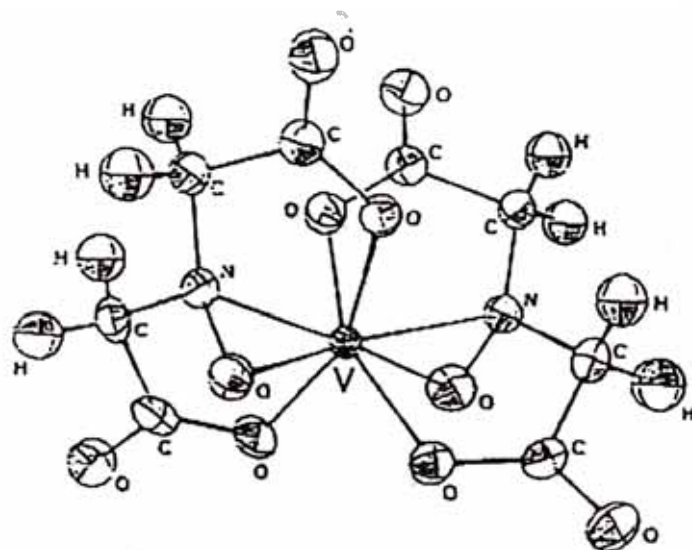


Fig. 2 Estructura del complejo bis(N-hidroxi-imino-diacetato)vanadio (IV)

Este complejo resulta singular porque no contiene grupos oxo, es decir, no es un compuesto de vanadilo, VO^{2+} , compuestos que dominan la química del V (IV). Además, exhibe un índice de coordinación 8; cada ligando actúa como tetradentado uniéndose al metal a través de los dos grupos carboxilato, el nitrógeno imino y el oxígeno del grupo hidroxilo, que está desprotonado (Fig. 2) ⁽³⁾. Es un complejo muy estable, lo que permite al hongo extraer el vanadio selectivamente del suelo frente a otros metales. El complejo puede oxidarse a V (V) con un potencial redox de 0.8 V pero a pH = 7 no es oxidado por el O_2 . Esta oxidación reversible de un electrón se da sin cambio de la estructura lo cual es importante si se le quiere relacionar con una posible función en la transferencia electrónica ⁽³⁾.

Mucho más interesante es la presencia de concentraciones relativamente elevadas de vanadio en ciertas especies marinas llamadas *ascidias* que pertenecen al grupo de los tunicados, una rama zoológica intermedia entre los invertebrados y los vertebrados primitivos. Estos organismos viven adheridos a las rocas y se proveen de alimento filtrando a su través grandes cantidades de agua ⁽³⁾.

En su sangre, que no contiene ningún transportador de oxígeno, existen diversos tipos de células, algunas de las cuales contienen cantidades sorprendentemente grandes de vanadio. El vanadio, situado en vacuolas especiales que contienen también iones sulfato y protones, puede alcanzar una concentración 0.15 M, aproximadamente un millón de veces mayor que la del agua del mar. Por si esto no fuese ya bastante sorprendente, estudios detallados utilizando la espectroscopía EXAFS y otra técnicas experimentales han permitido establecer que en su mayor parte el vanadio está en forma de especies de vanadio (III) tan simples como el ión hidratado, $[V(H_2O)_6]^{3+}$, y un sulfato complejo, $[V(SO_4)(H_2O)_5]^+$ ⁽³⁾.

La concentración de vanadio presente en algunas especies ascidias que viven en los océanos, como el tunicado *ascidia nigra*, llega hasta 10^7 veces mayor que en el agua de alrededor ⁽²⁾. El metal lo toman del agua de mar (donde está normalmente presente en $1.1 - 1.8 \times 10^{-3}$ ppm) en forma de $[VO_4]^{3-}$ y lo almacenan en las vacuolas de glóbulos especializados denominados vanadocitos ⁽²⁾. Ahí se reduce a V^{3+} ó $[VO]^{2+}$ con el pigmento polifenólico de la sangre, el tunicromo ⁽²⁾. La reducción de V (V) a V (IV) es relativamente fácil, pero la formación de V (III) requiere reductores más enérgicos. El reductor biológico es este compuesto denominado *tunicromo* (Fig. 3), un compuesto orgánico coloreado que se ha identificado como un tripéptido con sustituyentes polifenólicos ⁽¹⁾.

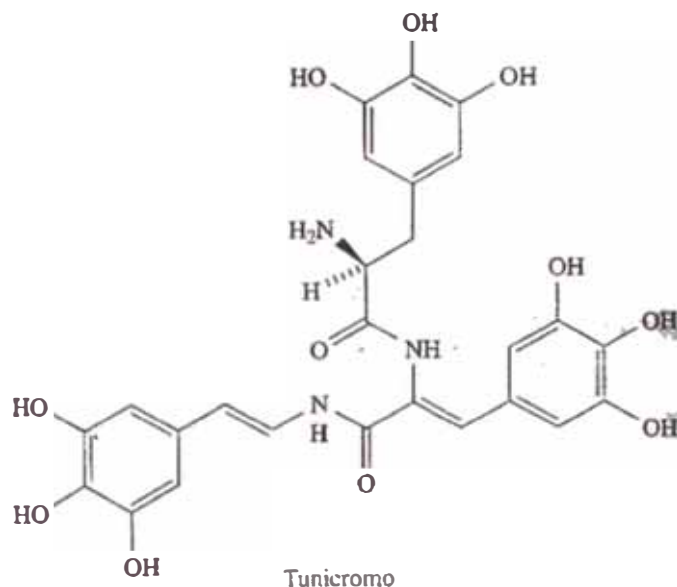


Fig. 3 Estructura del Tunicromo B₁

- El complejo de vanadio presente en ellas fue llamado originalmente hemovanadina, pues se pensó, incorrectamente, que este sistema actuaría en el transporte de oxígeno. De manera análoga a la hemocianina, hemeritrina o hemoglobina. Sin embargo, actualmente se sabe que la hemovanadina ni tiene esa función ni contiene grupo hemo. Su función no está bien definida, pero se cree que la hemovanadina participa en algún sistema REDOX (V (III) / V (IV)) utilizado en la síntesis de la túnica o bien forma parte de algún mecanismo de defensa de estos animales ⁽¹⁾.
- El vanadio se encuentra presente en los vanadocitos esencialmente en forma de V (III) y este bajo estado de oxidación resultaría estabilizado por la elevada acidez que predominaría en el interior de estas células, aunque este aspecto ha sido ya cuestionado ⁽¹⁾.
- La captura y acumulación de vanadio dentro de las especies tunicadas se considera por un mecanismo o proceso de reducción rápido del vanadio (V) a

vanadio (III) pasando probablemente por la formación intermedia de vanadio (IV) según el esquema mostrado (Fig. 4) ⁽¹⁾.

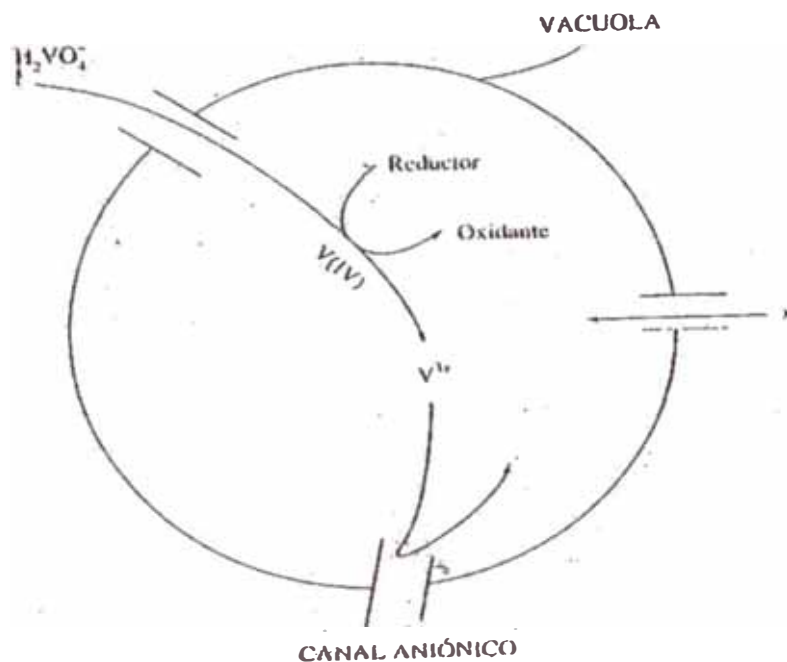


Fig. 4 Posible mecanismo de acumulación de vanadio en tunicados.

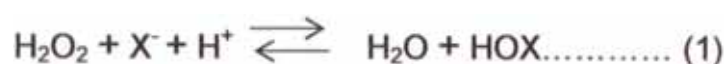
- Se considera que el vanadio (V) está presente en las aguas de mar fundamentalmente en forma del anión $H_2VO_4^-$, y esta especie entraría en las células a través de un sistema de canales aniónicos produciéndose de inmediato su reducción a V (III). Esta especie catiónica, lo mismo que el VO^{2+} generado intermedariamente, quedan atrapados en forma de complejos o como acuaiones libres en el interior de la célula y no pueden volver a salir utilizando los canales que solo permitirían el movimiento de aniones ⁽¹⁾.
- Poco se sabe del carácter reductor que actúa en el proceso así como acerca de los posibles ligandos del vanadio en el interior de los vanadocitos.

El tunicromo B_1 aparentemente podría ser un ligando para el vanadio catiónico y tal vez un reductor para el vanadio (V) aniónico ⁽¹⁾.

I.1.1.- Enzimas que dependen de vanadio:

I.1.1.1.- Haloperoxidasas de vanadio:

Las haloperoxidasas son enzimas que catalizan la oxidación de los iones haluros por el peróxido de hidrógeno para dar el correspondiente ácido hipohaloso (ecuación 1). Este a su vez reacciona con un sustrato orgánico adecuado formando una variedad de productos halogenados.



Durante algún tiempo se creyó que todas las haloperoxidasas eran proteínas de hierro de tipo hemo, hasta que a mitad de los años ochenta se descubrió que algunas bromoperoxidasas contienen vanadio en el centro activo. Estas enzimas son muy comunes en una gran variedad de algas marinas ⁽⁴⁾.

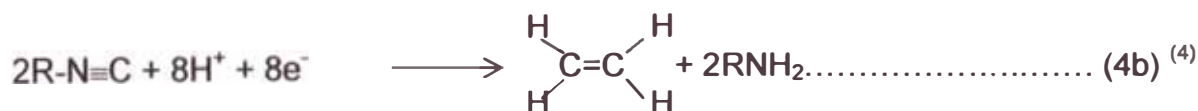
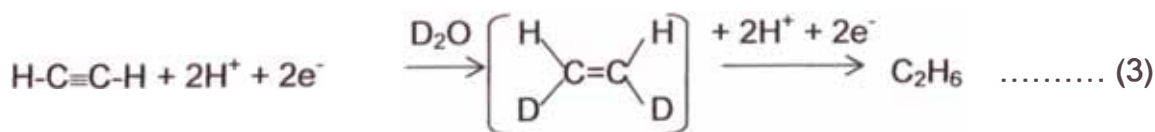
Las bromoperoxidasas contienen el vanadio (V) como metal esencial para su funcionamiento. Se trata de bromoperoxidasas aisladas de algas marrones (Phaeophytae) y rojas (Rhodophytae) así como también de un organismo terrestre, el líquen *Xanthoria parietina*, a las que se agregaron recientemente algunas iodoperoxidasas, identificadas también en algas marrones ⁽¹⁾. Estudios por espectroscopia ESR demostraron que la forma reducida de estas bromoperoxidasas contiene el catión VO^{2+} , lo que confirma que la especie activa debe ser vanadio (V). Estudios EXAFS y XANES de las formas nativa y reducida muestran algunas diferencias notables, lo que sugiere que junto a la reducción deben producirse cambios significativos en la esfera de coordinación del metal ⁽¹⁾. Los datos EXAFS del sistema nativo sugieren una coordinación seis para el

átomo de vanadio, con un enlace V-O relativamente corto, apuntando hacia la presencia de una unión doble V=O, otros tres oxígenos más alejados y luego dos nitrógenos, es decir, O-VO₃N₂. De todas formas, es difícil de decidir si realmente hay dos N, ya que en la técnica EXAFS resulta generalmente difícil diferenciar entre N y O ⁽¹⁾.

Algunos estudios mecanísticos recientes sugieren que la especie activa en la bromación sería el ión hipobromito. Además, parecería ser que en esta reacción se produce, primeramente, una interacción del vanadio (V) con el H₂O₂ y el complejo así formado reaccionaría con el bromuro para generar el hipobromito ⁽¹⁾.

I.1.1.2.- Nitrogenasa de vanadio:

El nitrógeno atmosférico inerte (N₂) se transforma en iones amonio por microorganismos, haciendo el nitrógeno disponible para las plantas. El importe anual de N₂ transformado así, unas 108 toneladas, se compara con la cantidad de amoníaco producida técnicamente por el proceso Haber-Bosch. Las enzimas responsables de la fijación de nitrógeno - nitrogenasas - existe en tres formas: nitrogenasa de molibdeno, vanadio y hierro-nitrogenasa; y sólo nitrogenasa. Las vanadio-nitrogenasas se han encontrado en los microorganismos de vida libre como *Azotobacter vinelandii*, *Azotobacter chroococcum* y *Anabaena variabilis* ⁽⁴⁾. Ellos se expresan en el caso de la deficiencia de molibdeno, y también a temperaturas más bajas, donde son más eficientes que sus homólogos de Mo. Vanadio-nitrogenasa cataliza la reacción mostrada en la ecuación (2) (por cada electrón transferido por lo menos dos MgATP se hidrolizan), lo que demuestra que la enzima tiene una actividad intrínseca hidrogenasa. Otros sustratos insaturados, como alquinos, alquenos e isonitrilos también son reducidamente protonados por la vanadio-nitrogenasa. Ecuaciones (3) y (4) ⁽⁴⁾.

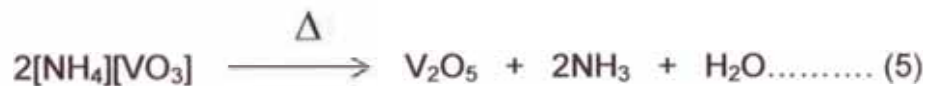


I.2.- Aspectos Químicos del Vanadio:

I.2.1.- Química del vanadio:

- El vanadio se encuentra en varios minerales, incluyendo vanadinita ($Pb_5(VO_4)_3Cl$) carnotita ($K_2(UO_2)_2(VO_4)_2 \cdot 3H_2O$) y Roscoelita (una mica que contiene vanadio), el polisulfuro patronita (VS_4), también se encuentra en la roca fosfórica así como en depósitos de petróleo crudo ⁽²⁾.
- No se explota directamente, la extracción del vanadio está asociada a la de otros metales.

Una forma de obtención del vanadio radica en la tostación de menas de vanadio con Na_2CO_3 que genera $NaVO_3$ soluble en agua y a partir de las disoluciones de esta sal puede precipitar $[NH_4][VO_3]$ moderadamente soluble. Este se calienta para dar V_2O_5 cuya reducción con Ca proporciona V (0):



La industria del acero consume aproximadamente un 85% de las existencias mundiales de vanadio, el ferrovanadio (utilizado en aceros resistentes) se prepara por reducción de una mezcla de V_2O_5 y Fe_2O_3 con Al. Los aceros de vanadio se utilizan para muelles y herramientas de corte ⁽²⁾.

El vanadio raramente es utilizado puro. Es difícil obtenerlo puro porque reacciona con O_2 , Na y C a temperaturas elevadas, necesarias en el proceso metalúrgico. El vanadio puro se puede obtener también por la reducción de VCl_5 con H o Mg, o por la electrólisis de un halurocomplejo fundido ⁽⁴⁾.

El V_2O_5 es extremadamente importante como catalizador en la conversión de SO_2 a SO_3 , en el proceso de contacto utilizado en la fabricación de H_2SO_4 . Sustituye al platino como catalizador por ser más barato y menos susceptible al envenenamiento por impurezas como arsénico ⁽⁴⁾.

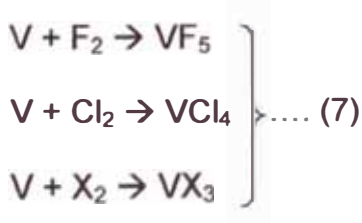
El vanadio es un importante catalizador en reacciones de oxidación como la transformación de naftaleno en ácido ftálico y de tolueno en benzaldehído. Una aleación Cu/V es utilizada como catalizador en la oxidación de mezclas ciclohexano/ciclohexanona a ácido adípico (utilizado en la fabricación de nailon-66) ⁽⁴⁾.

El vanadio es un reductor fuerte; pero se pasiva con una película de óxido según:



El metal es insoluble en ácidos no oxidantes (excepto en HF) y álcalis, pero es atacado por HNO_3 , agua regia y disoluciones de peroxodisulfato ⁽²⁾.

Al calentar, el vanadio reacciona con los halógenos según reacción (7) y se combina con O_2 , B, C y N_2 para dar materiales en estado sólido ⁽²⁾.



Los estados de oxidación normales del vanadio son +5, +4, +3, +2; el 0 se da en pocos compuestos con ligandos π aceptores, por ejemplo: $V(Co)_6$

Los estados de oxidación de mayor interés para este trabajo son el 4 y 5 ⁽²⁾

I.2.1.1.- Química del Vanadio (V):

El único haluro binario de vanadio (V) es VF_5 , sólido blanco volátil fácilmente hidrosoluble y un agente de fluoración potente. En fase gaseosa, el VF_5 existe como moléculas bipiramidal – trigonales pero el sólido tiene una estructura polimérica, mostrada a continuación ⁽²⁾:

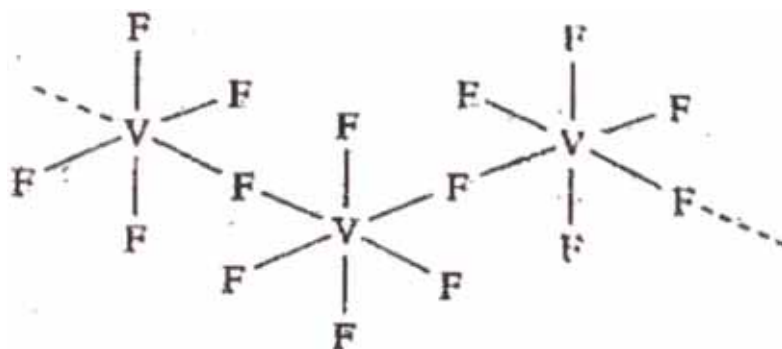


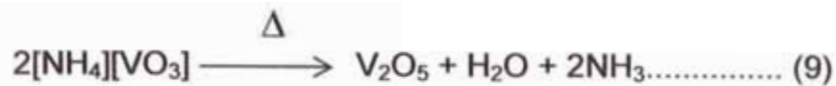
Fig. 5 Estructura polimérica del VF_5 en estado sólido ⁽²⁾

Los Oxohaluros:

VOX_3 ($X = \text{F}$ ó Cl) se obtienen por halogenación de V_2O_5 . La reacción de VOF_3 con $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{O}$ da VO_2F y el tratamiento de VOCl_3 con Cl_2O da VO_2Cl . Los oxohaluros son higroscópicos y se hidrolizan fácilmente. VO_2F y VO_2Cl se descomponen al calentar ⁽²⁾.

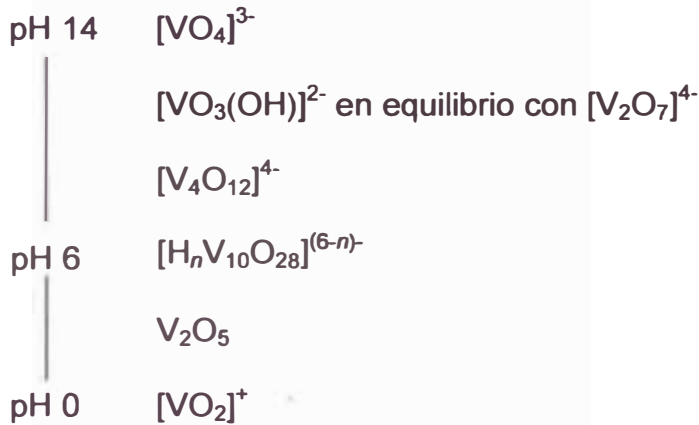


El V_2O_5 puro es un polvo naranja o rojo dependiendo de su estado de división y se prepara calentando $[\text{NH}_4][\text{VO}_3]$ según la reacción ⁽²⁾.

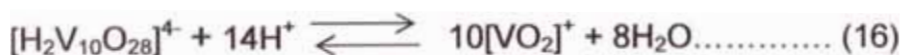
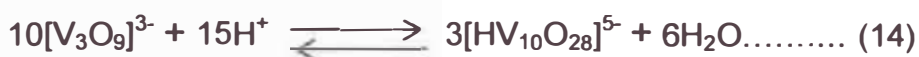


El óxido de vanadio (V) es anfótero, moderadamente soluble en agua, pero se disuelve en álcali dando una amplia variedad de vanadatos y en ácidos fuertes para formar complejos de $[\text{VO}_2]^+$ (2).

Las especies presentes en las disoluciones de vanadio (V) dependen del pH:



Esta dependencia puede expresarse en función de una serie de equilibrios como las ecuaciones (10) – (16) (2)



La estructura del V_2O_5 está formada por capas de pirámides aproximadamente de base cuadrada que comparten aristas. Fig. (6) (2)

Cada centro de V está unido a un O a 159 pm (posición apical, sin compartir), un O a 178 pm (compartido con otro V) y dos O a 188 pm y uno a 202 pm (compartido con otros dos átomos de V) ⁽²⁾.

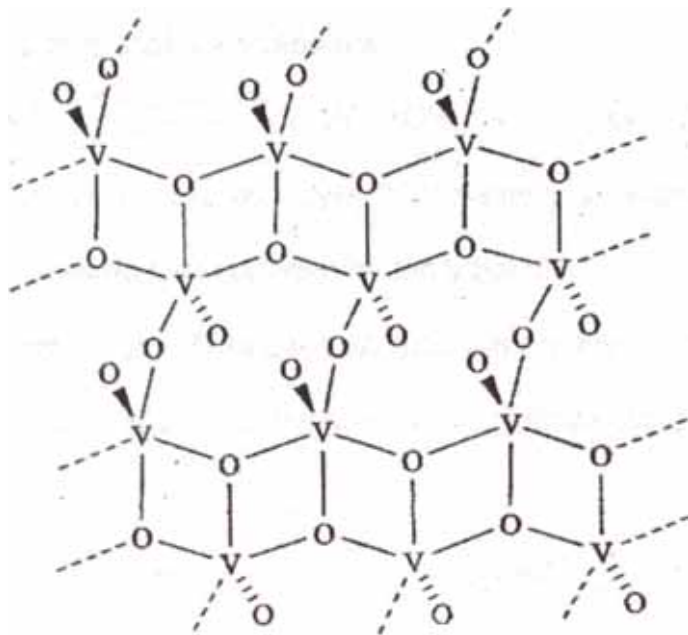
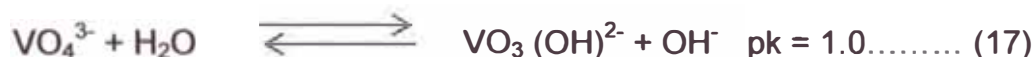


Fig. 6 Estructura del V₂O₅

I.2.1.1.1.- Vanadatos:

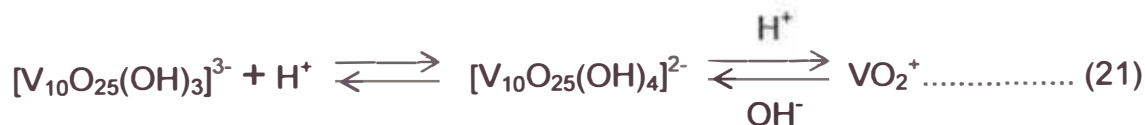
El pentóxido de vanadio se disuelve en hidróxido de sodio para dar soluciones incoloras, y en la región altamente alcalina, pH > 13 el ión principal es VO₄³⁻. Según se reduce la basicidad, tiene lugar una serie de reacciones complicadas.

Se forma primero una especie protonada:



Y este se junta luego en especies binucleares y subsecuentemente más complejas, dependiendo de la concentración y del pH.

En el rango de pH de (2 - 6) la especie más importante es el ión decavanadato de color naranja, este ión puede existir en varias formas protonadas ⁽⁵⁾.



El ión [V₁₀O₂₅(OH)₄]²⁻ es muy inestable y con ácidos en exceso da rápidamente el ión dioxivanadio (V), VO₂⁺. En solución alcalina, la descomposición de la unidad V₁₀O₂₈ es mucho más lenta ⁽⁵⁾.

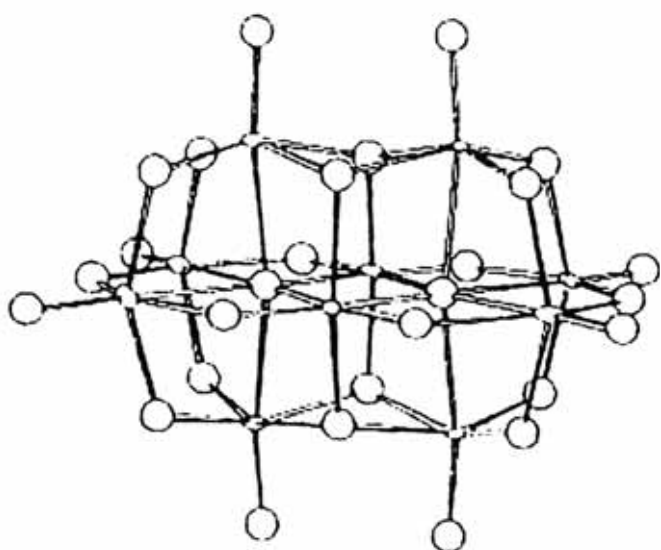


Fig. 7 Estructura cristalina del ión decavanadato $V_{10}O_{28}^{6-}$

Complejos de Vanadio (V):

Cuando se acidifican fuertemente los vanadatos, se forma el ión VO^{+2} , probablemente $cis-[VO_2(H_2O)_4]^+$ ⁽⁵⁾, el cual existe en la solución ácida que se forma cuando se disuelve en agua el muy poco soluble óxido de vanadio (V), V_2O_5 . Este complejo de color amarillo claro tiene una geometría *cis* (Fig. 8). Esta geometría minimiza la competencia entre los ligantes oxo por formar enlaces π con el átomo de vanadio; en cambio en la configuración *trans*, los dos ligantes O^{2-} forman enlaces π con el mismo par de orbitales d; por el contrario, en la configuración *cis*, el átomo metálico solo tiene un orbital d común con los orbitales π de los átomos de O ⁽⁶⁾.

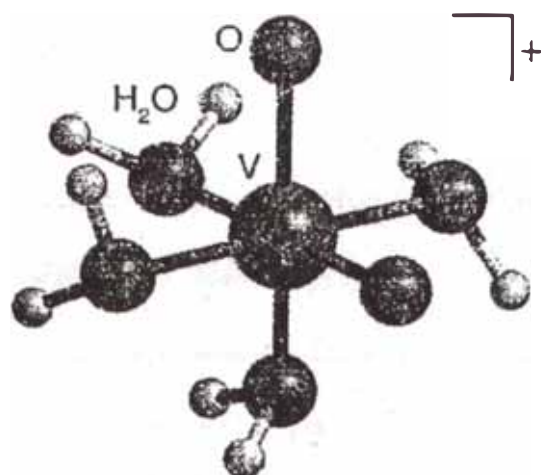


Fig. 8.- Estructura del complejo *cis*-[VO₂(H₂O)₄]⁺

Existen otros aniones complejos como el *cis*-[VO₂ EDTA]³⁻ y el *cis*-[VO₂OX₂]³⁻. Todas estas especies tienen grupos dioxo *cis* y muestran bandas en los espectros infrarrojos y Raman, que son características de los grupos M = 0 ⁽⁵⁾.

Existen otros complejos que no son de oxovanadio (V) en su mayoría los derivados por el comportamiento con los ácidos de Lewis del VF₅ y el VOX₃. Así la adición del KF al VF₅ en HF líquido da el compuesto KVF₆, que se hidroliza con facilidad ⁽⁵⁾.

I.2.1.2.- QUIMICA DEL VANADIO (IV):

I.2.1.2.1.- Óxidos y oxoaniones de vanadio (IV):

El óxido de color azul oscuro, VO_2 , se obtiene por reducción suave del V_2O_5 , siendo un método clásico la fusión con un ácido oxálico, es anfótero, disolviéndose con igual facilidad tanto en ácidos no complejantes para dar el ión de color azul $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$, como en las bases ⁽⁵⁾.

Tiene la estructura del Rutilo distorsionada; un enlace (el $\text{V} = \text{O}$) es mucho más corto que los otros de la unidad VO_6 . Cuando se añade una base fuerte a una solución de $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$, se forma óxido hidratado de color gris, $\text{VO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, a aproximadamente $\text{pH} = 4$. Este precipitado se disuelve para dar soluciones color café, de las que se pueden cristalizar sales de color café oscuro como el $\text{Na}_{12}\text{V}_{18}\text{O}_{42} \cdot 24\text{H}_2\text{O}$. Estas sales contienen el ión $\text{V}_{18}\text{O}_{42}^{12-}$; (figura 9), inestable en soluciones diluidas dando una especie monomérica no caracterizada ⁽⁵⁾.

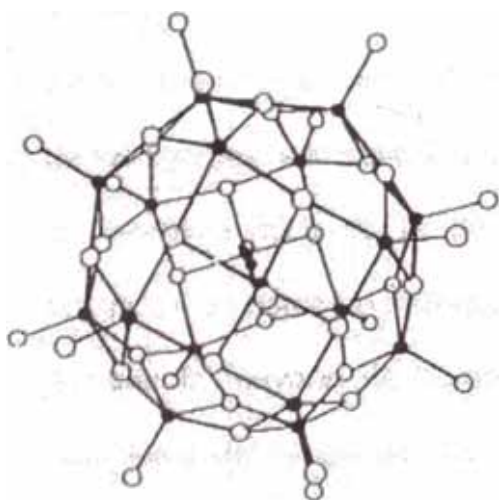
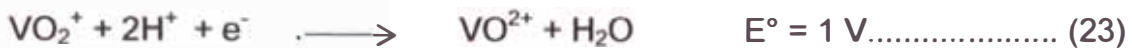
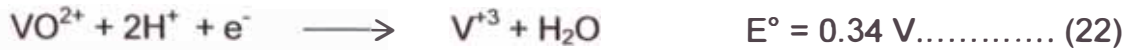


Fig. 9 Estructura del isopolianión de vanadio (IV), $\text{V}_{18}\text{O}_{42}^{12-}$

I.2.1.2.2.- Ión oxovanadio (IV):

El ión oxovanadio IV, se obtiene por reducción suave del ión VO_2^+ o por oxidación por aire de soluciones de V^{3+} :



La interacción del V_2O_5 con el HCl en solución etanólica de una solución que contiene VOCl_5^{3-} que se puede usar convenientemente como material básico de los oxocomplejos del V^{IV} . También el VOCl_3 se puede reducir con hidrógeno hasta la formación del sólido VOCl_2 ⁽⁵⁾.

- El ión VO^{2+} forma algunos compuestos aniones oxo en los que se conserva la unidad VO, pero está coordinada por átomos de oxígeno, de los aniones como ejemplos se tiene; α y β - $\text{VO}(\text{SO})_4$, $\text{VO}(\text{MoO}_4)$, $\text{VO}(\text{Se}_2\text{O}_5)$ y $\text{VO}(\text{SiP}_2\text{O}_8)$ en todos estos compuestos, la distancia corta V–O, está en el intervalo 1.59 – 1.68 Å. Las unidades VO están ordenadas en cadenas lineales $\text{V} = \text{O} \dots\dots\dots \text{V} = \text{O} \dots\dots\dots \text{V} = \text{O}$ ⁽⁵⁾
- Existe una amplia variedad de complejos que dependiendo de la naturaleza de los ligantes, son catiónicos, neutros o aniónicos y pentacoordinados donde la estequiometría es la de pirámide cuadrada, o hexacoordinados que contienen un octaedro distorsionado. Son ejemplos: $[\text{VObipi}_2\text{Cl}]^+$, VOacac .
- Aunque la mayoría de complejos de oxovanadio (IV) son azules, ciertos complejos de bases de Schiff pueden variar desde el amarillo al marrón. Estos complejos varían desde bipiramidales trigonales distorsionados (Fig. 10.a); hasta piramidales cuadrados (Fig. 10.b) ⁽⁵⁾

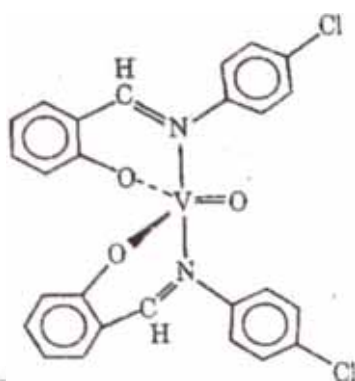


Fig. 10.a [VOL₂]

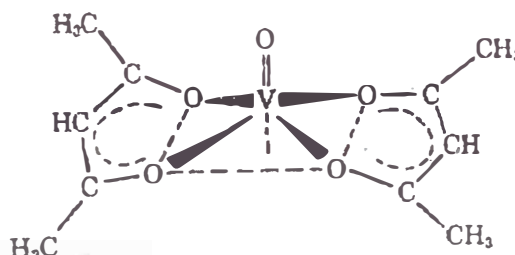


Fig. 10.b [VOL₂']

- Las frecuencias de alargamiento de V – O así como las distancias V – O pueden variar considerablemente desde 1.56 Å (Fig. 10.a) a 1.61 Å (Fig. 10.b)

Varias especies pentacoordinadas, aunque no los de las bases de Schiff adicionan usualmente ligantes, volviéndose octaédricas. Así el hidrato $\text{VOSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ tiene una estructura octaédrica con una molécula de H_2O en posición *trans* con el oxígeno a 2.22 Å, otras tres moléculas de H_2O *cis* a 2.04 Å y el oxígeno del OSO_3^{2-} monodentado a 1.98 Å en la cuarta posición *cis*. La frecuencia de alargamiento del $\text{V}=\text{O}$ es muy sensible a la naturaleza del ligante *trans* y los donadores que aumentan la densidad electrónica del metal, reducen sus propiedades aceptoras con respecto al O, y disminuye por lo tanto el carácter del enlace múltiple $\text{V}-\text{O}$ y la frecuencia de alargamiento ⁽⁵⁾.

- Debido a los fuertes enlaces π de VO en los compuestos de oxovanadio (IV) la interpretación de los espectros no son tan simples como lo sería para un complejo octaédrico corriente. Otro resultado de este enlace π es el fuerte efecto *trans* que labiliza los grupos *trans* con el oxígeno por ejemplo en el $[\text{VO}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$ ⁽⁵⁾.

Otros compuestos del vanadio (IV) son el cloruro de vanadio, VCl_4 , es un líquido tóxico de color marrón rojizo (p.f. = 247 k; p.eb = 421 k) y las fases líquido y vapor contienen moléculas tetraédricas como se indica en la Fig. 11 ⁽²⁾.

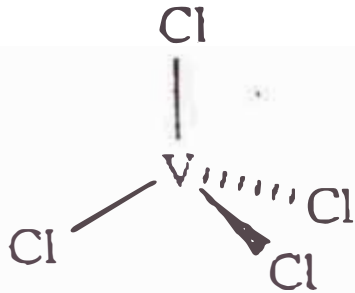
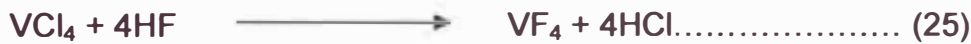


Fig. 11 Estructura tetraédrica del VCl_4

Se hidroliza fácilmente a VOCl_2 y a temperatura de 298°K se descompone lentamente según la reacción:



Asimismo la reacción de VCl_4 con HF anhidro da VF_4 y este a su vez a temperatura superior a 298°K reacciona dando VF_5 y VF_3 ⁽²⁾.



- En disoluciones acuosas el V (IV) está como ión vanadilo hidratado $[\text{VO}]^{2+}$

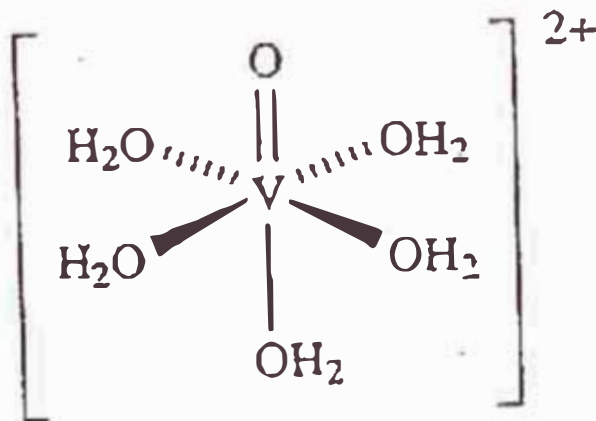


Fig. 12 Estructura del ión vanadilo hidratado

El $V(O)SO_4$ se prepara por reducción de una disolución de V_2O_5 en H_2SO_4 con $H_2C_2O_4$: el sólido azul tiene una estructura polimérica con octaedros VO_6 que comparten vértices unidos por grupos sulfato. El hidrato $V(O)SO_4 \cdot 5H_2O$ contiene V (IV) en posición octaédrica con un ligando oxo ($V-O = 159$ pm) y otros cinco átomos de O (del sulfato y cuatro de H_2O) a $198 - 222$ pm. La reacción de V_2O_5 y Hacac da $[VO(acac)_2]$ azul que tiene una estructura piramidal de base cuadrada (Fig. 13), forma rápidamente complejos con ligandos *N*-dadores que ocupan la posición *trans* al ligando oxo ⁽²⁾.

La sal $[NH_4]_2[VOCl_4]$ puede obtenerse por cristalización de una disolución de $VOCl_3$ y $[NH_4]Cl$ en ácido clorhídrico; el ión $[VOCl_4]^{2-}$ tiene una estructura piramidal de base cuadrada con el ligando oxo en la posición apical. Esta preferencia se ve en derivados relacionados que contienen la unidad $[VO]^{2+}$; su presencia se detecta por una absorción característica en espectroscopia IR alrededor de 980 cm^{-1} (el valor correspondiente para un enlace sencillo $V-O$ es $\approx 480\text{ cm}^{-1}$) ⁽²⁾.

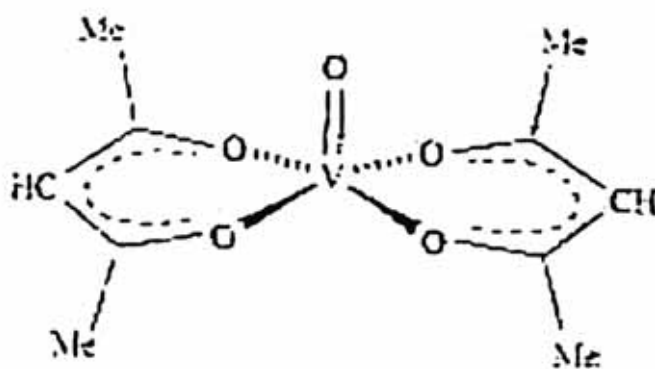


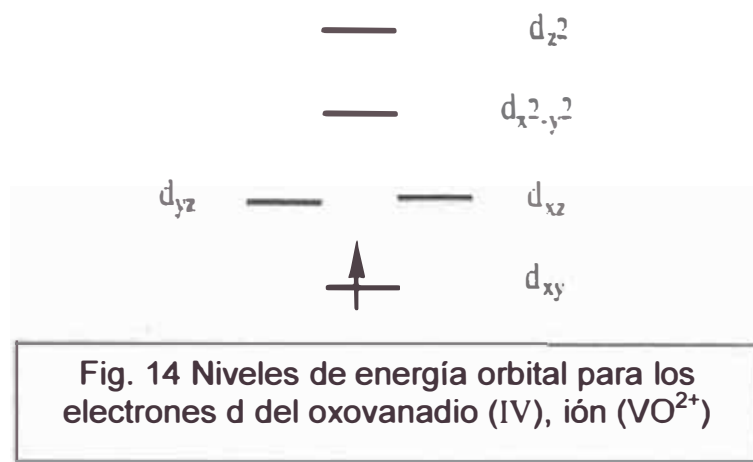
Fig. 13 Estructura del complejo $[VO(acac)_2]$ ⁽²⁾

I.2.2.- Química de los complejos de Vanadio en solución:

El vanadio tiene una configuración electrónica de $[\text{Ar}] 3d^3 4s^2$, y los estados de oxidación comunes de vanadio, incluyen +II, +III, +IV y +V. El estado de oxidación de +I es raramente visto mientras que, bajo condiciones fisiológicas, los estados de oxidación del vanadio +IV y +V son cinética y termodinámicamente accesibles.

En la espectroscopía IR la banda de absorción debido a la vibración de estiramiento $\text{V}=\text{O}$ de complejos vanadil es usualmente observada en un número de onda superior comparado con los complejos vanadato. La vibración de estiramiento $\text{V}=\text{O}$, sin embargo, es susceptible a diferentes influencias incluyendo donación de electrones del plano basal de los átomos del ligando, efectos de estado sólido y coordinación de moléculas adicionales. Por tanto, ha habido mucho trabajo para asignar a la vibración de estiramiento $\text{V}=\text{O}$ para el oxovanadio (IV) y complejos de vanadio (V) ⁽⁷⁻⁹⁾.

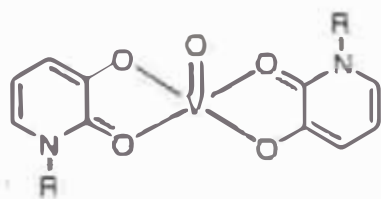
El espectro de absorción electrónica de los complejos de vanadil son normalmente interpretados en términos del nivel de energía derivada de un estudio de orbital molecular para una estructura piramidal cuadrada con simetría C_{4v} y centro metálico ^(10, 11) en el cual el doble enlace oxígeno vanadio es tomado como el eje z, el eje x y el eje y son tomados a lo largo de los enlaces ecuatoriales (Fig.14).



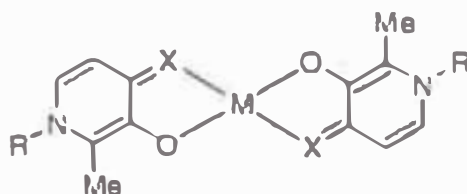
De este modo, se puede predecir $b_2 (d_{xy}) < e (d_{xz}, d_{yz}) < b_1 (d_{x^2-y^2}) < a_1 (d_{z^2})$, tres transiciones electrónicas, y es más, tres bandas de absorción debido a las transiciones d-d son usualmente observadas en complejos de vanadil ^(7, 8, 12). Sin embargo, en el caso del complejo de vanadil distorsionado, cuatro bandas de absorción son observadas debido al desdoblamiento de d_{xz} y d_{yz} ⁽¹³⁾. Las bandas de absorción que tienen altos coeficientes de extinción (ϵ) son asignadas como transiciones de transferencia de carga del ligando metal (TCLM) y solo son observadas algunas veces.

El ión vanadil que tiene un electrón desapareado, es paramagnético, por lo que la espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica (EPR) puede ser usada para investigar la estructura electrónica de los complejos del vanadil ⁽¹⁴⁾.

El espectro de EPR típico del bis(1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxo-1-pirimidinolato)oxovanadio(V), $[VO(hopy-Me,H,Me)_2]$, (Fig.15), medido a temperatura ambiente en nitrógeno líquido y a 77K son mostrados en la (Fig. 16)

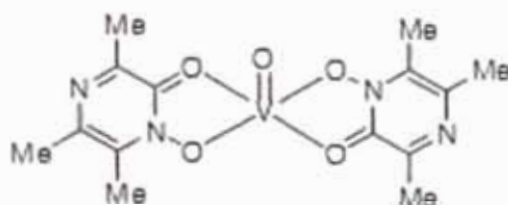


$X = O, M = VO: [VO(3,2-hopo-R)_2]$

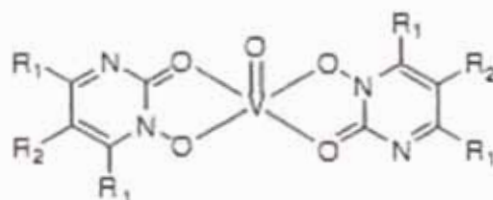


$X = O, M = VO: [VO(3,4-hopo-R)_2]$

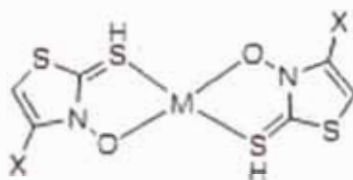
$X = S, M = VO: [VO(3,4-hops-R)_2]$



$[VO(hopr)_2]$



$[VO(hopy-R_1, R_2, R)_2]$



$X = p-RC_6H_4, M = VO: [VO(thia-Phe-R)_2]$

Fig. 15 Lista de los complejos de vanadilo (IV)

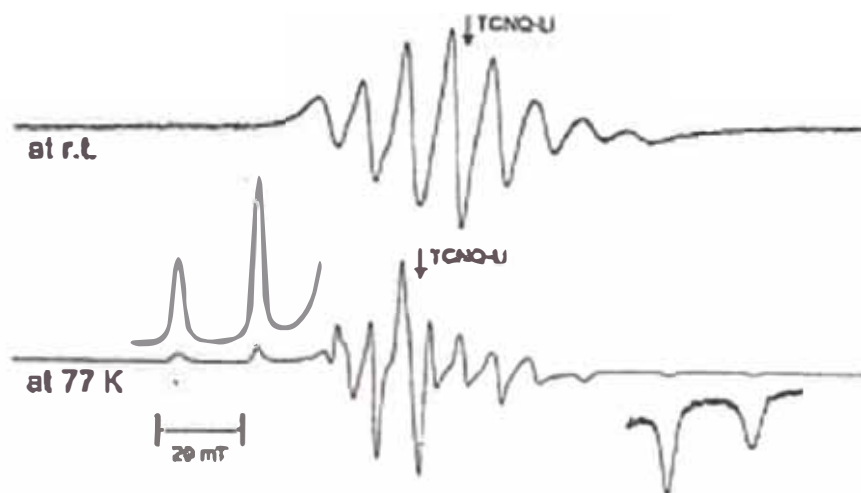


Fig. 16 Espectro EPR del $M[VO(\text{hopy-Me,H,Me})_2]$ en DMSO medido a temperatura ambiente en nitrógeno líquido.

Cuando un vanadio (IV) está en el estado vanadil (VO^{2+}), el número cuántico I del spin nuclear de vanadio (IV) es $7/2$. El número (n) de señales hiperfinas del estado del vanadil exhibe ocho de acuerdo a la ecuación; $n = 2I + 1$. Así en el espectro de EPR, ocho señales características de resonancia en el estado del vanadil son observadas en DMSO a temperaturas ambiente y en nitrógeno líquido, indicando que $[VO(\text{hopy-Me,H,Me})_2]$ existe como un único isómero. Los parámetros de EPR, tales como las constantes universales (g -valores) y constantes de acoplamiento hiperfinas (A) son calculados del espectro. Basado en una comparación con los parámetros de los diferentes modos de coordinación del vanadio, ej., $VO(O_4)$, $VO(N_2O_2)$, $VO(O_2O_2^-)$, $VO(S_2N_2)$, y $VO(S_2O_2)$ hallados anteriormente ⁽¹⁵⁾, $[VO(\text{hopy-Me,H,Me})_2]$ contiene un ion V^{IV} con cuatro átomos de O ecuatoriales ⁽¹⁶⁾. Los parámetros de EPR reflejan el ambiente de coordinación alrededor del ión vanadil, por tanto, la interacción de los complejos del vanadil con componentes del suero sanguíneo, tales como ácido oxálico ⁽¹⁷⁾, ácido láctico ⁽¹⁷⁾, ácido cítrico ⁽¹⁷⁾, ácido fosfórico ⁽¹⁸⁾, ácido

sacárido ⁽¹⁹⁾, ácido místico ⁽¹⁹⁾, catacolaminas ⁽²⁰⁾, apo-transferrina ⁽²¹⁾ y albúmina ⁽²¹⁾ han sido extensamente investigados por espectroscopía EPR. El espectro de EPR de varios órganos aislados in situ, tales como hígado y riñón, también han sido medidos para estimar el ambiente de coordinación alrededor de especies de vanadil detectados en los órganos ^(15, 22). Una caracterización detallada de los complejos de vanadil en varios solventes ⁽²³⁾ y la atribución de especies en soluciones acuosas de $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ ⁽²⁴⁾ han sido presentadas usando espectroscopía EPR.

El momento magnético es usado para determinar el número de electrones desapareados en los complejos de vanadio. Por ejemplo, el momento magnético (μ_{eff}) a temperatura ambiente del $[\text{VO}(\text{hopy-Me,H,Me})_2]$ es $180 \mu\text{B}$, el cual corresponde al valor de un único spin para un sistema d^1 . El valor del momento magnético, por tanto, es ampliamente usado para determinar los estados de oxidación de los complejos del vanadio ⁽²⁵⁻²⁸⁾.

El análisis metalocinético de especies del vanadil en la sangre de ratas vivas que recibieron VOSO_4 y complejos de vanadio por vía intravenosa, se han llevado a cabo bajo el método de monitoreo de circulación de la sangre por resonancia paramagnética electrónica (BCM-RPE) ⁽²⁹⁻³²⁾. El BCM-RPE es un método muy útil, no solo para determinar la concentración de especies paramagnéticas de vanadil en la sangre en tiempo real sino además para elucidar la disposición global de las especies de vanadil en animales vivos.

La doble resonancia electrónica nuclear (DOREN) es otra herramienta para estudiar la estructura fina de los complejos que contienen iones paramagnéticos, tales como el ión vanadil, debido a que la no homogénea línea

del espectro convencional de EPR con la que limita frecuentemente esconde desdoblamientos hiperfinos que se derivan del núcleo de ligando.

Las técnicas de RMN: $^{51}\text{VRMN}$, $^1\text{HRMN}$ y $^{13}\text{CRMN}$ son herramientas poderosas para determinar la conformación en solución de los complejos de vanadio. Por ejemplo, en el espectro $^{51}\text{VRMN}$ del bis(1,4-dihidro-1,2-dimetil-4-oxo-3-piridinolato)metoxovanadio(V) $[\text{VO}(\text{3,4-hopo-Me})_2\text{-(OMe)}]$ que fue medido en D_2O a pD 8 con VOCl_3 como un estándar externo, fue mostrada la existencia de tres especies de vanadato, observándose tres señales separadas en -480, -503 y -535 ppm, (Fig. 17a). Cuando un exceso del ligando 3,4-hopo-Me fue agregado a la solución, las señales en -503 y -535 ppm desaparecían completamente, (Fig. 17b) ⁽³⁴⁾. Basado en este y otros datos ^(35, 36), las dos señales menores fueron atribuidas tentativamente a los productos de disociación de ligandos $[\text{VO}(\text{3,4-hopo-Me})(\text{D}_2\text{O}_2\text{-(OMe)})]^+$ y $[\text{VO}(\text{D}_2\text{O})_4(\text{OMe})]^{2+}$ (como se muestra en la Fig. 17c). La oxidación cinética de bis(maltolato)-óxidovanadio(IV) $[\text{VO}(\text{ma})_2]$ en MeOH ⁽³⁶⁾, la interacción de *N*-hidroxiacetamida con el ión óxidovanadio(V) en solución acuosa ⁽³⁷⁾, la estructura en solución del amonio(dipicolinato)-oxovanadato(V) ⁽³⁸⁾, las propiedades quelantes del vanadio a los dioles monoionizados y carbohidratados ⁽³⁹⁾ y la tendencia de formar complejos de vanadio con los ácidos α -hidroxicarboxílicos ⁽⁴⁰⁾ han sido examinados en detalle por medio de espectroscopía $^{51}\text{VRMN}$.

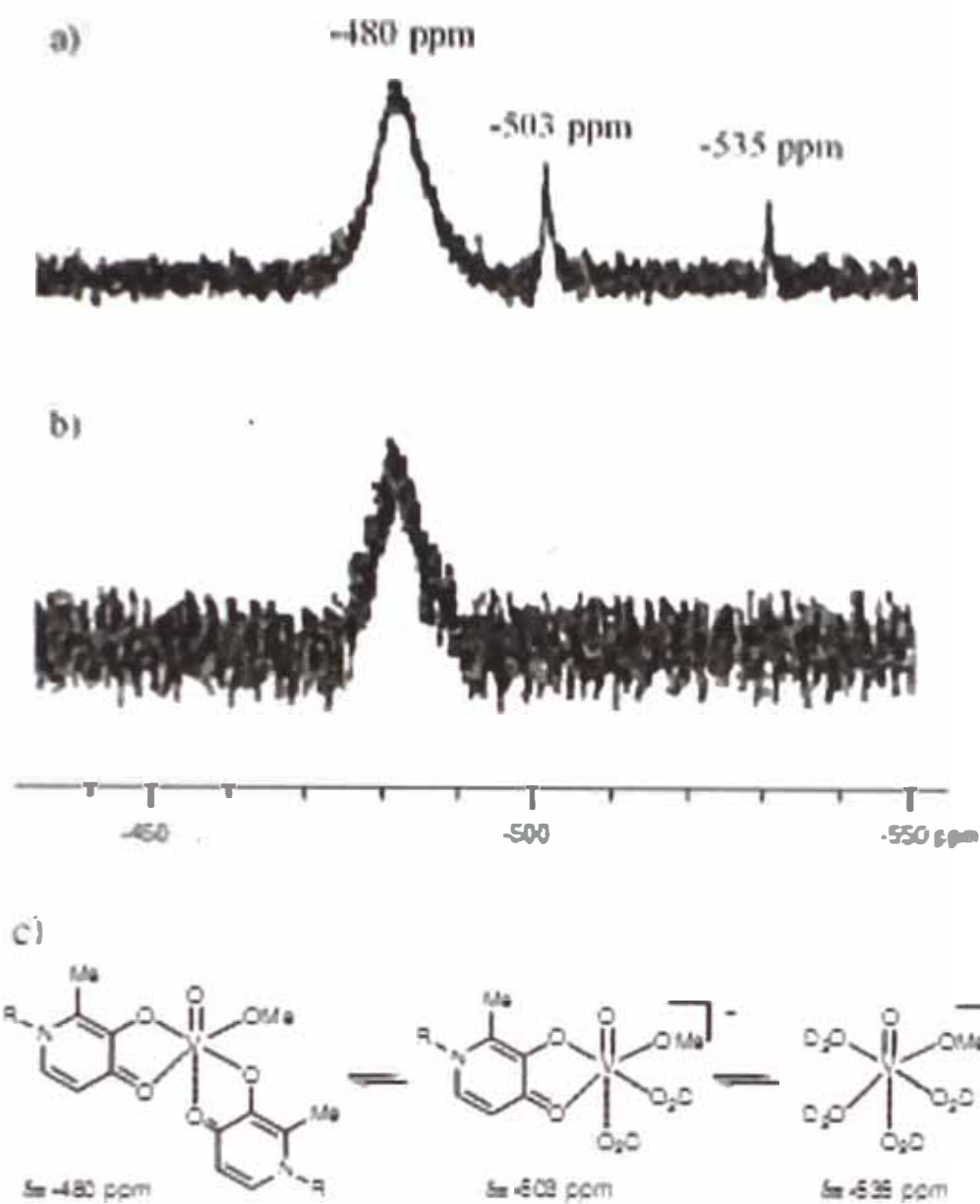
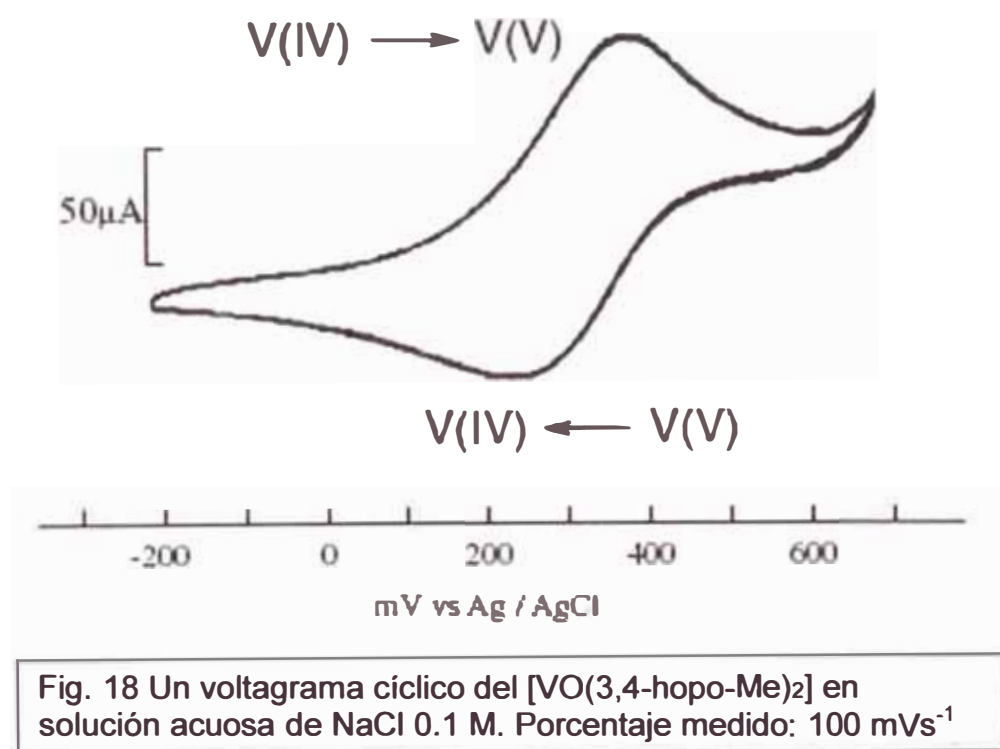


Fig. 17 Espectro $^{51}\text{VRMN}$ del $[\text{VO}(3,4\text{-hopo-Me})_2\text{-(OMe)}]$ en D_2O a pH 8
 a) complejo de oxovanadio (V); b) después de la adición del ligando 3,4-hopo-Me;
 c) la asignación de tres señales observadas.

La electroquímica ha sido utilizada para examinar los efectos electrónicos de los ligandos así como también los efectos electrónicos de los sustituyentes en los ligandos de complejos metálicos. La medida de voltametría cíclica nos proporciona la siguiente información:

- La reversibilidad del proceso redox.
- El estándar del potencial redox.
- La estabilidad de cada estado de oxidación (de las especies resultantes del redox).
- El comportamiento de adsorción del electrodo.

Un voltagrama cíclico típico del bis(1,4-dihidro-1,2-dimetil-4-oxo-3-piridinolato)oxidovanadio(IV), $[\text{VO}(\text{3,4-hopo-Me})_2]$, (Fig. 15), es mostrada en la Fig.18 ⁽³⁴⁾. El proceso de transferencia del electrón fue casi reversible porque la relación $(0.91) i_{pa}/i_{pc}$ se acercó a la unidad, aunque el valor de separación pico a pico ($\Delta E_p = 110 \text{ mV}$) fue mayor que 60 mV . La $E_{1/2}$ vs Ag/AgCl con valor de 315 mV es aproximadamente 130 mV más bajo que del $[\text{VO}(\text{ma})_2]$ ⁽³⁵⁾, indicando que los complejos son menos estables hacia la oxidación.



La espectroscopía de dicroísmo circular (DC) proporciona información valiosa sobre los cambios en conformación y configuración, la configuración absoluta, y la estructura secundaria de péptidos y proteínas en solución. En el caso de complejos de vanadio con ligandos ópticamente activos, la espectroscopía DC ha sido principalmente usada para aclarar los modos de coordinación de ligandos y la desprotonación/coordinación del ión metálico promovido de grupos terminales funcionales ⁽⁴¹⁻⁴⁷⁾. Además, la espectroscopía DC ha sido utilizada para analizar la relación específica del ión vanadil con el residuo tiolato de cisteína 3-4 en albúmina de suero bovino (BSA) ⁽⁴⁸⁾.

El vanadio marcado (vanadio-48; $t_{1/2} = 15.97$ días) ha sido usado para examinar el comportamiento del ión vanadil y el vanadato en sangre canina ⁽⁴⁹⁾ con la finalidad de estudiar el comportamiento de intercambio de vanadio entre transferrina y ferritina ⁽⁵⁰⁾ (proteínas encargadas del transporte y almacenamiento de Fe respectivamente).

I.3.- Aspectos Bioquímicos y Fisiológicos del Vanadio:

El vanadio que fue hallado en 1831 por Sefström, fue propuesto por diferentes grupos de investigación en 1971 como un nutriente esencial en algunos animales ^(51, 52). Sin embargo, la medida a la cual es esencial no solo en animales sino también en seres humanos aún está en discusión en el siglo 21 ⁽⁵³⁾.

Un cambio dramático y sorprendente en la bioquímica de vanadio sucedió en 1977 cuando Cantley identificó que el vanadio endógeno (vanadato) inhibía fuertemente el sodio y potasio de la ATPasa (Na,K-ATPasa), debido a que el vanadio estuvo presente en la preparación de ATP del derivado de un músculo equino ⁽⁵⁴⁾. Este hallazgo, que fue confirmado por otros investigadores al siguiente año ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾, inició una nueva era para la bioquímica del vanadio y estimuló los estudios del vanadio en varios sistemas de enzimas envolviendo adenil ciclasa, tirosina quinasa, fosfotirosil fosfatasa y ribonucleasa ⁽⁵⁸⁾.

El Vanadio (V) es el segundo de la mayoría de metales de transición disponibles en el agua de mar, donde está presente principalmente en forma de $\text{Na}^+[\text{VO}_2(\text{OH})_2]^-$, en concentraciones aproximadas de 35 nM, superado sólo por el molibdato (100 nM). Bajo condiciones reductoras, el vanadio (V), se convierte a oxovanadio (IV), VO^{2+} (vanadilo), el cual forma hidróxido de vanadio poco soluble a pH 7. La forma soluble de hidróxido de vanadio está presente, en concentraciones nanomolar, como vanadato (IV), $[\text{VO}(\text{OH})_3]^-$ o $\text{Na}^+[\text{VO}(\text{OH})_3]^-$. Suponiendo que el mar ha sido la cuna de la vida, el vanadio ha sido de fácil acceso en los procesos evolutivos, tanto en sus estados de oxidación +IV y +V ⁽⁴⁾.

Estos dos estados de oxidación están relacionadas entre sí por un potencial redox de 0,16 V (por el equilibrio $\text{VO}^{2+} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{VO}^+ + 2\text{H}^+ + \text{e}^-$, a pH 7) y, por lo tanto,

comparable a una gran variedad de sistemas bioquímicos redox. Ambos estados de oxidación, de hecho, se han observado en compuestos biogénicos de vanadio; por ejemplo el vanadio en estado de oxidación +V está presente en las haloperoxidasas (VHPO) ⁽⁴⁾.

La bromoperoxidasa, fue hallada por Vilter en algas marinas en 1984 ⁽⁵⁹⁾, pero también han sido aisladas de un líquen terrestre y de hongos. Como se describió anteriormente, las haloperoxidasas catalizan la oxidación de un halogenuro (cloruro, bromuro, o yoduro) al correspondiente ácido hipohaloso, la cual resulta en una halogenación de compuestos orgánicos. Muchos de los órgano-halógenos generados por estas encimas son biocidas y proporcionan defensas al organismo. Existen tres tipos de haloperoxidasas identificadas a la fecha que incluyen haloperoxidasas que contienen vanadio, hierro-heme y haloperoxidasas no metálicas. Interesantemente, el estado de oxidación del vanadio en las encimas es +V (vanadato), y el estado redox del metal no cambia durante el ciclo catalítico ⁽⁶⁰⁾.

El vanadio en estado de oxidación +IV en la amavadina, vanadio molecular no oxo. La amavadina está presente en la mosca agárica y otros hongos pertenecientes al género *Amanita* ⁽⁴⁾ el cual es el único componente natural que contiene vanadio (IV), ácido (s,s)-2,2'- (hidroximino)dipropiónico, [V(hida)₂], tales como *Amanita muscaria* y llamada como amavadine por Bayer y Kneifel en 1972 ⁽⁶¹⁾. Este compuesto fue inicialmente propuesto como un complejo de vanadil; sin embargo, una estructura inusual octa-coordinada del complejo libre del vanadil fue sugerido en 1987. La estructura octa-coordinada fue confirmada por análisis estructural de rayos X en 1988⁽⁶²⁾. Aunque se pensaba que la amavadina estaba involucrada en algunos procesos biológicos de transferencia electrónica, estudios recientes de electroquímica muestran que actúa como mediador en la oxidación de componentes

tiólicos con carboxílicos o grupos éster que tienen importancia biológica, tales como cisteína y glutatona ⁽⁶³⁾.

El estado de oxidación +III del vanadio (junto con pequeñas cantidades de VO^{2+}) se encuentra en las *ascidians*. Muchas especies de las que obtiene vanadato (V) del agua de mar, acumulan el vanadio reducido en células especializadas, llamadas vanadocitos, en concentraciones de hasta 0.3 M ⁽⁴⁾.

Como ya se mencionó, el vanadio es un componente esencial en distintas clases de enzimas, por ejemplo: nitrogenasas de vanadio del *Azotobacter*, en la que el vanadio (estados de oxidación medio) es el componente de un grupo de hierro-azufre, y, además está vinculado a histidina y homocitrato; y el VHPOs, que contiene vanadato (V) covalentemente vinculado a una histidina de la matriz proteica. Las VHPOs catalizan la oxidación en dos electrones de los halogenuros. A pesar de la facilidad de interacción redox entre V^V , V^{IV} y V^{III} , el centro del vanadato en el VHPOs no cambia su estado de oxidación +V en una reacción catalítica, más bien activa al oxidante peróxido por coordinación, y, por tanto, actúa como un ácido de Lewis. La función catalizadora del vanadato recuerda por lo tanto, la oxidación y otras oxo-transferencias y reacciones de síntesis química industrial, donde oxidantes inorgánicos (O_2 , O_3 , H_2O_2) o los peróxidos orgánicos son empleados ⁽⁴⁾.

Los VHPOs están especialmente frecuentes en algas marinas. Su principal "misión" es hacer posible la síntesis de compuestos orgánicos halogenados. Son complejos con propiedades anti-hongos y anti-bacterianas de auto-protección. Se ha estimado que cada año, alrededor de 104 toneladas de $CHBr_3$, producido por macro algas marinas, se liberan en la atmósfera. Radicales $Br\cdot$ formados bajo condiciones estratosféricas de bromoalcanos contribuyen a la degradación del ozono y, por tanto,

al equilibrio natural del ozono establecido, con el peligro adicional de emisiones de compuestos bromados de fuentes antropogénicas ⁽⁴⁾.

El vanadato inhibe el metabolismo de muchas enzimas fosfatos, tales como quinasas, fosfatasas y ribonucleasas, y esto ha dado lugar a la suposición de que este vanadato desempeña un general - y esencial - papel en la regulación del metabolismo del fosfato en los organismos, incluidos los seres humanos. Las fosfatasas determinadas (enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace fósforo-éster), cuando inactivadas con vanadato, exhiben la actividad de algunas haloperoxidasas. Por otra parte, la apo-haloperoxidasa puede mostrar alguna actividad fosfatasa. Estos hechos sugieren vínculos entre la evolución y las fosfatasas haloperoxidasas. Por lo tanto, los modelos de compuestos peroxidasa, también pueden ser considerados como modelos de los complejos vanadato-fosfatasa, y, por tanto, contribuir a un entendimiento más profundo de la acción de fosfatasas ⁽⁴⁾.

Otro aspecto interesante en este contexto es la insulina-mimética (o la mejora de la insulina), potencial de muchos compuestos de vanadio, incluidos los del modelo de centro activo de VHPO. Se ha propuesto que este potencial se debe a la inhibición de una proteína-tirosina fosfatasa por el vanadio citosólico.

La comprensión de estas medidas debería ayudar en el diseño y perfeccionamiento de los compuestos de coordinación de vanadio para el tratamiento oral de la diabetes tipo I (debido a la falta de producción de insulina) y tipo II (debido a la resistencia a la insulina) ⁽⁴⁾.

La información respecto al metabolismo y a las funciones fisiológicas del vanadio en diversos organismos es limitada, se considera que un porcentaje elevado del

elemento ingerido no se absorbe y es excretado por vía fecal, incluso en los seres humanos ⁽¹⁾.

La absorción ocurre posiblemente en forma aniónica $(H_2VO_4)^{2-}$ a través de un mecanismo similar al del fosfato. Una vez captado el vanadio (V) sería reducido a VO^{2+} , proceso en el que podrían participar diversos reductores biológicos como el ácido ascórbico o el glutatión, este último es el tripeptido γ -L-glutamil-L-cisteinil-glicina (Fig. 19) el más abundante de los tioles de bajo peso molecular, que se halla en una variedad de sistemas celulares y su función está relacionada al metabolismo del oxígeno ⁽¹⁾.

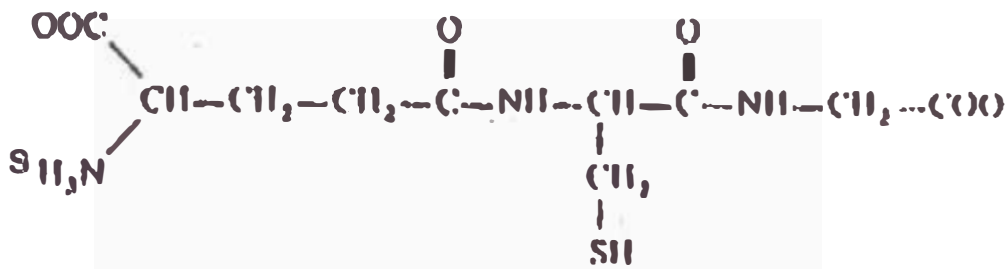


Fig. 19 Estructura del glutatión (GHS)

Se ha demostrado recientemente que tanto el glutatión, como el glutatión oxidado son capaces de formar complejos con el catión VO^{2+} , lo que sugiere que si esta molécula es realmente el reductor natural del vanadio (V) a vanadio (IV) el catión vanadilo (IV) generado podría quedar inicialmente ligado al reductor o a su producto de oxidación ⁽¹⁾.

Numerosos experimentos con animales de laboratorio han demostrado que la retención preferencial del vanadio en diferentes tejidos sigue el orden siguiente:

hueso > riñón > hígado > bazo > intestino, estómago. Además, estos estudios sugieren una cierta interacción entre el metabolismo del vanadio y del hierro, incluyendo la probable participación de la transferina en el transporte del vanadio. La facilidad de retención del vanadio en el hueso, es una prueba más de la analogía del vanadato y el fosfato los que pueden, seguramente, reemplazarse mutuamente en la fase inorgánica del hueso ⁽¹⁾.

Desde el punto de vista evolutivo, el vanadio parece haber sido utilizado esencialmente en las primeras etapas de la evolución para ser gradualmente reemplazado por otros metales. Se ha sugerido que la amavadina podría ser un componente de una oxidasa muy primitiva, reemplazada durante los procesos evolutivos por las oxidasas de cobre. Asimismo, la presencia de concentraciones altas de vanadio en ciertos petróleos podría haberse originado en su participación como centro esencial de ciertos sistemas fotosintéticos muy primitivos. Por otra parte, la ya mencionada presencia de hierro en lugar de vanadio en ciertas especies de tunicados, mostraría también el reemplazo de un metal por el otro durante la evolución de estas especies. Es decir, los tunicados acumuladores de vanadio serían filogenéticamente más antiguos ⁽¹⁾.

Desde que el vanadio fue propuesto como un nutriente esencial en 1971 ^(41, 52), una gran cantidad de nuevos resultados han sido producidos en células y organismos, (Fig.20).

En 1899, físicos franceses hallaron que el metavanadato de sodio (NaVO_3) mejoró el estado de pacientes humanos con diabetes mellitus ⁽⁶⁴⁾ antes que fuese descubierta la insulina en 1922 por Banting y Best ⁽⁶⁵⁾. En 1912, el vanadio fue sugerido como un

panacea para los trastornos humanos ⁽⁶⁴⁾ y ha sido propuesto numerosas veces por ser importante farmacológica y nutricionalmente.

Originalmente el vanadio fue estudiado como posible fármaco para el tratamiento de sífilis, reduciendo el colesterol sérico y previniendo caries, pero actualmente se enfoca en crear productos farmacéuticos que tendrán ventajas en propiedades insulo-miméticas y antidiabéticas ⁽⁵³⁾, (Fig.20).



Fig. 20 Roles fisiológicos del vanadio ⁽⁵⁸⁾

I.4.- Aspectos Medicinales del Vanadio:

Además de la importancia del vanadio en la vida como cofactor en las haloperoxidasas dependientes de vanadio y nitrogenasas de vanadio, los complejos de vanadio reciben atención debido a sus potenciales aplicaciones en medicina.

Varios grupos de compuestos de vanadio exhiben potencial anticarcinogénico para tumores experimentalmente inducidos. Estos estudios incluyen entre otros a los órganovanadios como el dicloro de vanadoceno, $[\text{Cp}_2\text{V}^{\text{IV}}\text{Cl}_2]$, complejos de V (III) que contienen ligantes tiolatos, peroxovanadatos (V), etc. Los polioxovanadatos presentan actividad antiviral y antitumoral, relacionado a sus interacciones con enzimas que metabolizan fosfato.

Sin embargo, la mayor aplicación del vanadio en la medicina recae en el tratamiento de la dependencia de insulina o deficiencia de insulina (diabetes, Tipo I) y la no dependencia de insulina o no tolerancia a la insulina (diabetes, Tipo II) ⁽⁶⁵⁾.

CAPÍTULO II.- ROL DE LA INSULINA EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA:

Insulina:

Es una hormona producida por el páncreas cuya función principal es regular (bajar) la cantidad de azúcar (glucosa) en la sangre.

Por tanto la insulina es una hormona polipeptídica, es producida por las células β de los Islotes de Langerhans en la glándula denominada páncreas.

Las células β fabrican insulina en etapas

La primera etapa es la producción de la proinsulina; la proinsulina es una molécula formada por una cadena proteica de 81 aminoácidos que es precursora de la insulina.

Las células β del páncreas procesan la proinsulina convirtiéndola luego en insulina por la sustracción enzimática del péptido C que es una estructura de 33 aminoácidos que conecta las cadenas A y B (de 21 y 30 aminoácidos respectivamente) las cuales a su vez están unidos mediante puentes de disulfuro ⁽⁶⁶⁾.

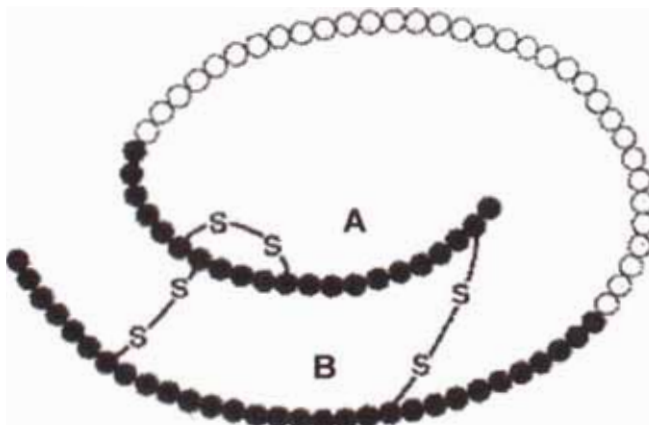


Fig. 21 Molécula de proinsulina compuestas de cadenas tipo A y B

- El péptido C no tiene ninguna función conocida, sin embargo, se segrega en las mismas cantidades que la insulina y de hecho, circula en la sangre más tiempo que la insulina; por lo que es un preciso marcador cuantitativo del funcionamiento de las células β . Así, unos niveles normales de péptido C indican una secreción relativamente normal del páncreas ⁽⁶⁶⁾.



Fig. 22 Molécula de insulina
compuesta de cadenas tipo A y B

- La insulina se almacena en las células β en gránulos secretorios, que se preparan para liberarla en la circulación sanguínea, un páncreas funcionando normalmente puede fabricar y liberar diariamente de 40 a 50 unidades de insulina. Además, tiene varios cientos de unidades almacenadas y disponibles para ser segregadas cuando se necesitan, en respuesta al estímulo de una concentración creciente de glucosa en sangre.
- La insulina es una de las 3 hormonas que produce el páncreas junto con el glucagón (Hormona contrario a la insulina cuando el nivel de glucosa disminuye es liberado a la sangre para regular la misma) y la hormona somatostatina que es la encargada de regular la producción y liberación tanto de glucagón como la de insulina ⁽⁶⁶⁾.

Según el esquema siguiente:

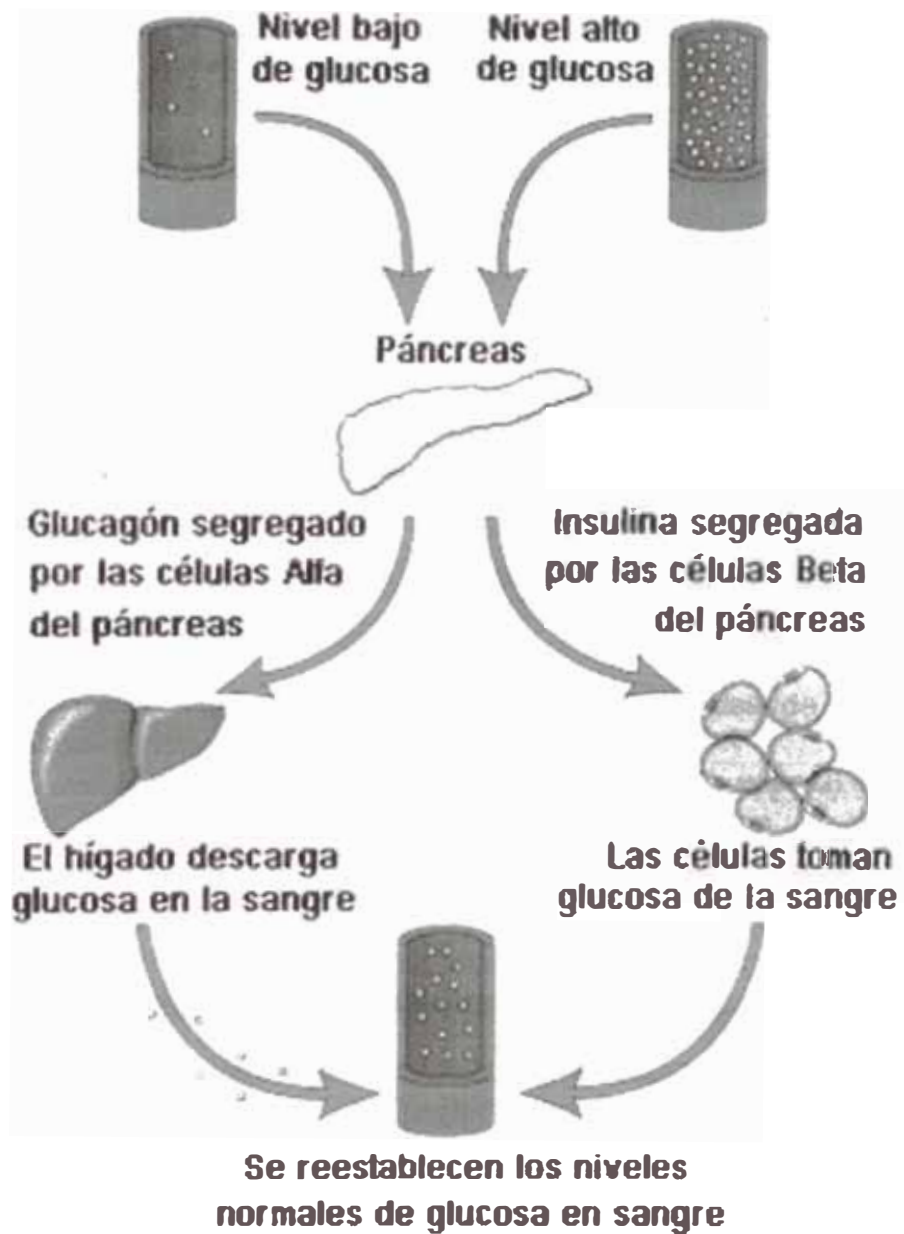


Fig. 23 Esquema mostrando el proceso de nivelación de glucosa en la sangre ⁽⁶⁷⁾.

II.1.- Función de la insulina sobre la glucosa:

La glucosa es el combustible primario para todos los tejidos del cuerpo humano (fuente de energía).

El cerebro usa en torno al 25% de la glucosa total del cuerpo, sin embargo debido a que el cerebro almacena muy poca glucosa siempre tiene que haber un abastecimiento constante y controlado de glucosa disponible en la corriente sanguínea. El objetivo es mantener al cerebro funcionando adecuadamente.

En este sentido, es de vital importancia que el nivel de la glucosa en la sangre se mantenga en un rango de 60 a 120 mg/dL, con el fin de prevenir una falta de suministro al sistema nervioso ⁽⁶⁷⁾.

La insulina es la principal hormona que regula los niveles de glucosa en la sangre. Su función es controlar la velocidad a la que la glucosa se consume en las células del músculo, tejido graso e hígado.

Cada uno de estos tipos de células del cuerpo usa la glucosa de una manera diferente. Este uso está determinado por el sistema enzimático específico de cada una.

El tratamiento de la diabetes se basa en la interacción de la insulina y otras hormonas con los procesos celulares de estos tres tipos de células del cuerpo ⁽⁶⁷⁾.

La Grasa:

La función primaria de las células del tejido adiposo es almacenar energía en forma de grasa. Estas células contienen enzimas únicas que convierten la glucosa en triglicéridos y posteriormente los triglicéridos en ácidos grasos, que son liberados y

convertidos en cuerpos cetónicos, según el hígado los va necesitando. Tanto la conversión de glucosa a triglicéridos como la ruptura de los triglicéridos a ácidos grasos son reguladas por la insulina ⁽⁶⁷⁾.

Músculo:

Con respecto al metabolismo de la insulina, las células del músculo tienen dos funciones primarias:

- 1) Convertir la glucosa en la energía que necesita el músculo para funcionar
- 2) Servir como un depósito de proteína y glucógeno

El tejido graso del músculo necesita que la insulina facilite el transporte de la glucosa a través de la membrana de la célula. La célula del músculo tiene sus enzimas propias, para controlar los dos caminos metabólicos hasta la glucosa: su conversión en energía contráctil y su conversión en glucógeno ⁽⁶⁷⁾.

Hígado:

El glucógeno del hígado es otra forma de almacenamiento de glucosa. Es mucho más fácil disponer del glucógeno para obtener energía que de los triglicéridos que primero tienen que ser convertidos en ácido graso y posteriormente en cuerpos cetónicos.

El hígado controla estas conversiones y también convierte los aminoácidos en glucosa si es necesario. Este último proceso se denomina gluconeogénesis (formación de nueva glucosa) ⁽⁶⁷⁾.

Aunque la insulina no sea necesaria para el transporte de la glucosa al hígado, afecta directamente la capacidad del hígado para aumentar la captación de la glucosa al reducir el valor de glucogenólisis (la conversión de glucógeno en glucosa) aumentando la síntesis de glucógeno y disminuyendo el valor de gluconeogénesis.

Las células β del páncreas controlan el nivel de glucosa. En primer lugar, sirven como un sensor de los cambios del nivel de glucosa en sangre y, después, segregan la insulina necesaria para regular la captación de carbohidratos y mantener los niveles de glucosa dentro de un margen muy estrecho. Existe un sistema de retroalimentación por medio del cual una pequeña cantidad de carbohidratos estimula las células β para liberar una cantidad también pequeña de insulina. El hígado responde al aumento de la secreción de insulina suprimiendo la conversión de glucógeno (glucogenólisis). Asimismo, la formación de glucosa se paraliza ⁽⁶⁷⁾.

Aunque el proceso de estimulación de las células β y la secreción de insulina no se comprenda completamente, se sabe que el metabolismo provoca la síntesis de glucosa mediante un precursor de la insulina llamado proinsulina. La proinsulina se transforma en la insulina dentro de las células β y esta insulina se almacena entonces en gránulos y se libera en respuesta a ciertos estímulos. La glucosa es el estímulo más importante para la secreción de insulina.

Cuando las células β están afectadas y sólo permanecen en buen estado entre un 10% y un 20%, los síntomas de diabetes aparecen ⁽⁶⁷⁾.

II.2.- Alteraciones provocadas por falta de insulina:

La diabetes mellitus es definida como una enfermedad que resulta de una hiperglicemia debida a una relativa falta de insulina o resistencia a la insulina, que da como resultado acumulaciones anormales de grasa y deficiencias en el metabolismo de las proteínas y los carbohidratos.

Se ha clasificado como insulina dependiente (diabetes tipo I) e insulina no dependiente o resistencia a la insulina (Diabetes tipo II)

En la diabetes tipo I, el páncreas no produce suficiente insulina; una persona con este tipo de diabetes siempre necesita tratamiento con insulina.

En la diabetes tipo II ocurre la resistencia a la insulina; llegando a la insuficiencia de la insulina para cubrir sus necesidades ⁽⁶⁷⁾.

La ausencia en la producción de insulina afecta a la captación y entrada de glucosa y células grasas en el músculo. Cuando la ingesta de la glucosa disminuye el cuerpo demanda energía, y el glucógeno se libera desde el hígado. El nivel de glucosa en la sangre se eleva aún más alcanzando los niveles de 180 mg/dL.

La capacidad de los conductores renales para reabsorber la glucosa se excede y la glucosa es excretada por la orina en forma de agua y sales en cantidades considerables produciendo la deshidratación celular, combinada con la pérdida de calorías ocasiona polidipsia (sed aumentada), polifatiga (hambre aumentada) y fatiga, síntomas clásicos de la diabetes mellitus ⁽⁶⁷⁾.

El primer intento de las células del cuerpo de contrarrestar la falta de glucosa es metabolizar proteínas, cuyo resultado es la liberación de grandes cantidades de aminoácidos, algunos de los aminoácidos se convierten en urea en el hígado y se excretan, dando como resultado un balance negativo de nitrógeno.

En ausencia de insulina las células del tejido adiposo intentan proveer energía movilizand o las reservas grasas, los ácidos grasos libres se utilizan inicialmente para la producción de energía; alcanzando la mayoría el hígado donde se forman tres fuertes ácidos: ácido acetoacético, ácido betahidroxibutírico y cetona estos cetoácidos son excretados finalmente por el riñón junto con bicarbonato de sodio ocasionando una caída en el pH del plasma y un desequilibrio en los electrolitos pudiendo afectar el cerebro, ocasionando la ceguera y posterior muerte, si no se trata la deficiencia de insulina ⁽⁶⁷⁾.

El tratamiento con insulina pretende revertir el estado catabólico creado por la deficiencia de insulina. Cuando el cuerpo recibe insulina, los niveles de glucosa en sangre comienzan a disminuir, las grasas dejan de proveer energía con lo cual cesa la producción de cuerpos cetónicos, los niveles de bicarbonato y pH en la sangre vuelven a su estado normal, el potasio desplaza intracelularmente a medida que el anabolismo (reconstrucción de tejidos) comienza ⁽⁶⁷⁾.

Fuentes de la Insulina:

La insulina para el tratamiento de la diabetes tipos I y II provienen de dos fuentes:

- De origen animal (páncreas de cerdo o de vaca)
- De bacterias alteradas por medio de ingeniería genética a través de DNA, que producen una insulina muy similar a la de los humanos de aquí se le denomina insulina humana.
- La insulina animal es más efectiva que la insulina humana por lo cual los costos son diferenciados ⁽⁶⁷⁾.

CAPÍTULO III.- COMPLEJOS DE VANADIO MIMÉTICOS DE INSULINA:

Administrando dosis de insulina exógena al paciente se da un medio para tratar ambos tipos de diabetes y es el tratamiento principal para casi todo el tipo I, y muchos de los casos del tipo II. La insulina es una proteína y, como consecuencia la insulina administrada en forma oral no da una hormona biológicamente activa por lo tanto las inyecciones subcutáneas desagradables y menos convenientes son necesarias. Muchos otros tipos de compuestos han sido investigados para el tratamiento de la diabetes y una droga oral la cual imita el efecto de la insulina es particularmente deseable. Desafortunadamente, la combinación requerida de la buena absorción, la baja toxicidad, la estabilidad *in vivo* y la respuesta de la insulina mimética han demostrado ser evasivas. En muchos ejemplos los resultados *in Vitro* no han sido interpretados como tratamientos efectivos *in vivo* ⁽⁶⁸⁾.

El descubrimiento de Lyonnet y Martín en 1899 donde los pacientes diabéticos excretaban menos glucosa en su orina después del tratamiento con vanadato, (VO_4^{3-}), indicó que los compuestos de metales de transición podrían tener un papel importante para actuar en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo el posterior descubrimiento de la insulina apartó el enfoque de la investigación de los compuestos inorgánicos y solo recientemente el interés en los compuestos metálicos, se ha revivido debido al hallazgo de que el vanadato en concentración micromolar puede inhibir las fosfohidrolasas ⁽⁶⁸⁾. De hecho, se ha encontrado que algunos compuestos de metales de transición estimulan la absorción de la glucosa y se comportan por tanto como imitadores de la insulina. Sin embargo, tales compuestos no presentan la funcionalidad total de la insulina y, por ejemplo, ellos no contrarrestan las hormonas catabólicas como el glucagón o suprimen la producción

de glucosa en el hígado. No obstante hay en continuo interés en los compuestos metálicos que pudieran tener aplicaciones terapéuticas para la diabetes tipo II donde la insulina es segregada pero ineficaz. En particular, los complejos metálicos ofrecen la posibilidad de una droga oral la cual podría superar la resistencia a la insulina, y, con respecto a esto, los complejos de vanadio se han convertido en el foco de investigación ⁽⁶⁸⁾.

Una variedad de compuestos de vanadio han mostrado una actividad mimética de la insulina *in vitro* pero no se ha probado que tengan *in vivo* las propiedades adecuadas para las aplicaciones terapéuticas. Los ensayos de la actividad mimética de insulina *in vivo* a menudo envuelve el uso de roedores diabéticos como modelos. La diabetes podría estar presente espontáneamente en las ratas criadas para tal propósito o puede ser inducida químicamente como por ejemplo con el tratamiento de estreptozotocina (STZ). La STZ es un antibiótico, que ataca a las células que segregan la insulina en los páncreas originando la reducción de la secreción de la insulina y el desarrollo de las características diabéticas, incluyendo altos niveles de glucosa en la sangre como en la orina ⁽⁶⁸⁾.

Aunque no hay un modelo completo para la diabetes tipo I en humanos, la diabetes ST2 (en ratas), el ensayo *in vivo* bastante es creíble y reproducible acerca de la conducta mimética de insulina.

La información de estudios en humanos es todavía algo limitado, aun así algunos compuestos inorgánicos de vanadio han sido ya evaluados clínicamente en personas diabéticas del tipo I y tipo II. El suministro de una dosis de 125 mg/día de ortovanadato de sodio (Na_3VO_4) durante 2 semanas produjeron un incremento en el metabolismo de la glucosa con un promedio de dos personas de 5 (diabetes tipo I) y todas las 5 personas del tipo II ⁽⁶⁸⁾.

Las personas con diabetes tipo II que fueron tratadas con 100 mg/día de sulfato de vanadilo durante 3 semanas produjeron sensibilidad a la insulina.

Estos efectos persistieron durante 2 semanas siguientes al cese del tratamiento pero en ambos estudios se produjo intolerancia gastrointestinal moderada.

En otra prueba en donde se usó una dosis de 100 mg/día, de $\text{VO}(\text{SO}_4)_x3\text{H}_2\text{O}$ durante 6 semanas, la sensibilidad a la insulina fue observada en 3 de las 5 personas del tipo II quienes fueron recibiendo Hipoglicemiantes orales. Con el suministro de dosis más bajas de sulfato de vanadilo no hubo cambio alguno ni en la glucosa ni en los parámetros metabólicos de los lípidos ⁽⁶⁸⁾.

Comparado al rango limitado de los compuestos inorgánicos de vanadio que pueden ser usados en terapia, incorporar el vanadio en un complejo con ligandos orgánicos, ofrece un medio más versátil de distribución del metal.

La absorción y bio distribución, absorción del tejido, la retención y la actividad mimética de la insulina del vanadio podrían ser mejorados por la correcta elección del ligando.

En los últimos años, una gran variedad de complejos de vanadio han sido sintetizados y probados si cumplen las propiedades miméticas de la insulina ⁽⁶⁸⁾.

El siguiente capítulo presenta a los complejos de vanadio que se encuentran clasificados según los ligandos coordinados a este centro metálico.

Debido a los nuevos tipos de metalo-drogas, el progreso en la investigación de nuevos tratamientos para diabetes mellitus empezó en 1990, cuando el primer complejo mimético de insulina oralmente activo, el éster metílico de vanadil-cisteína, fue introducido para el tratamiento de animales diabéticos tipo I ^(69, 70). Los complejos metálicos que son usados como metalodrogas deben poseer alta biodisponibilidad, la cual involucra muchos factores importantes, tales como bajo peso molecular,

carga neutra, ambiente de coordinación alrededor del centro metálico, constante de estabilidad moderada, coeficiente de partición mejorada, alta estabilidad en presencia de muchas proteínas y otras biomoléculas y toxicidad cero.

Por otro lado, el establecimiento de un sistema confiable de evaluación *in vitro* es requerido para evaluar la potencialidad de actividad antidiabética de iones y complejos metálicos. Para este fin, un sistema de evaluación ha sido desarrollado con respecto a la interacción de iones metálicos con adipocitos de rata (células adiposas preparadas del tejido graso epidemial) tratado con adrenalina (epinefrina)⁽⁷¹⁾.

Aunque el mecanismo por el cual el ión metálico trabaja como mimético de insulina aún no ha sido completamente elucidado, existe evidencia que los receptores de insulina son activados por la inhibición de la tirosina fosfatasa (PTB1B). Como se esperaba, el VO_2SO_4 mostró actividad mimética de insulina tanto en la incorporación de la glucosa en los adipocitos de rata como en la inhibición de los ácidos grasos libres (FFA) liberados de los adipocitos ^(15, 71, 72).

Es bien conocido, que la insulina sólo tiene un sitio de acción, el receptor de insulina. Sin embargo, tanto, el vanadil como iones de zinc (II) han sido hallados que tienen lugares de acción múltiple en los adipocitos. De esa manera, el mecanismo de acción fue llamado un “mecanismo de ensamble”, (Fig. 24). Ambos, incorporación de glucosa y la liberación de FFA pueden ser examinadas con kits de determinación simple ^(71, 72), las cuales son convenientes de usar en un laboratorio donde se investigan iones o complejos metálicos, que tengan actividad mimética de insulina.

Con el objetivo de desarrollar complejos metálicos miméticos de insulina y antidiabéticos han sido preparados, una amplia variedad de complejos metálicos con

diferentes entornos de coordinación alrededor de los centros metálicos, (Fig. 25) (70, 73, 74, 75-79)

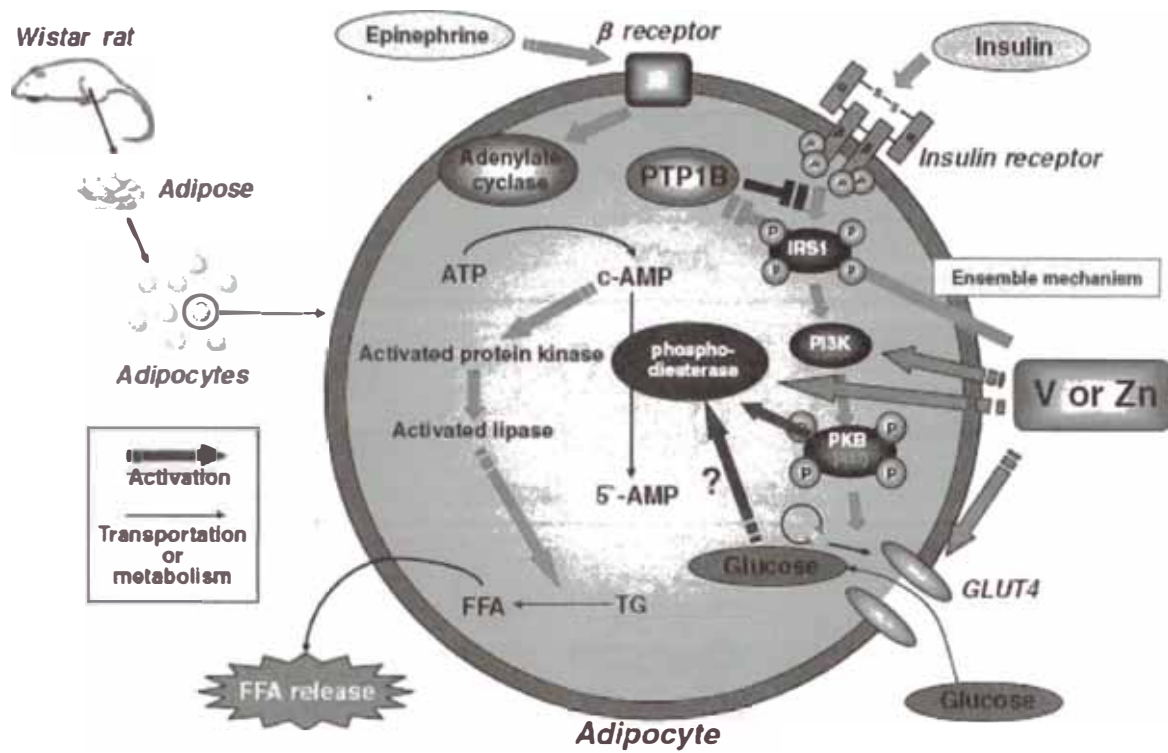


Fig. 24 Un "mecanismo de ensamble" propuesto para la incorporación de glucosa y ácidos grasos libres (FFA), liberación catalizada por vanadio y zinc en adipocitos aislados de ratas.

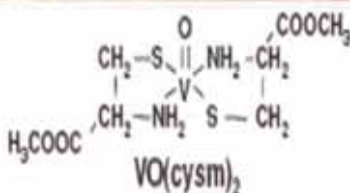
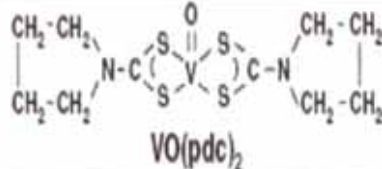
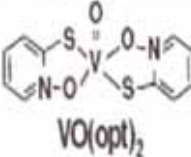
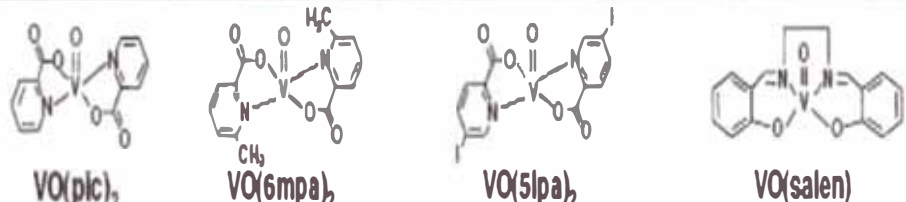
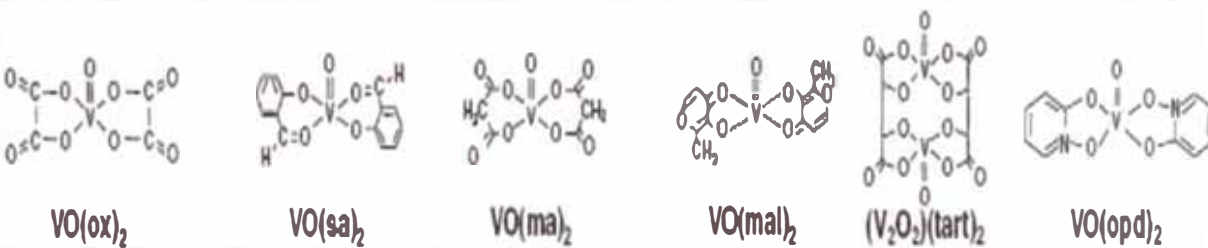
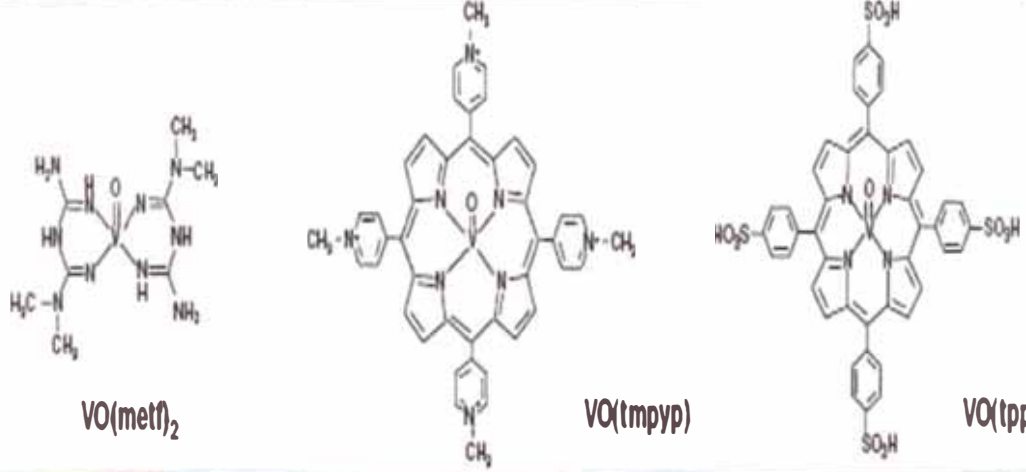
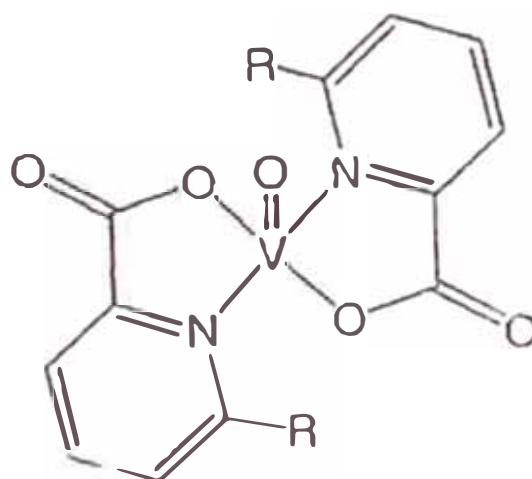
N_2S_2	 <p style="text-align: center;">$VO(cysm)_2$</p>
S_4	 <p style="text-align: center;">$VO(pdc)_2$</p>
S_2O_2	 <p style="text-align: center;">$VO(opt)_2$</p>
N_2O_2	 <p style="text-align: center;">$VO(pic)_2$ $VO(6mpa)_2$ $VO(5lpa)_2$ $VO(salen)$</p>
O_4	 <p style="text-align: center;">$VO(ox)_2$ $VO(sa)_2$ $VO(ma)_2$ $VO(mal)_2$ $(V_2O_2)(tart)_2$ $VO(opd)_2$</p>
N_4	 <p style="text-align: center;">$VO(metf)_2$ $VO(tmpyp)$ $VO(tpps)$</p>

Fig. 25 complejos vanadil miméticos de insulina y antidiabéticos con diferentes entornos de coordinación.

Complejos vanadil con grupos de coordinación (N₂O₂):

El complejo vanadil mimético de insulina con un entorno de coordinación VO(N₂O₂), el bis(picolinato)oxovanadio(IV), [VO(pa)₂], (Fig. 26), fue probado en 1995 siguiendo evaluaciones de actividad mimética de insulina *in vitro* (en adipocitos aislados de rata) y su habilidad hipoglicémica *in vivo* (con la presencia de streptozotocina (STZ)), en ratas inducidas con diabetes tipo I (ratas-STZ), las que recibieron diariamente el complejo a través de inyecciones intraperitoneales (*ip*) y por administración oral ⁽⁸⁰⁾.



a. VO(ma)₂, R = H

Fig. 26 b. VO(6mpa)₂, R = CH₃

A partir del complejo $[\text{VO}(\text{pa})_2]$, (coeficiente de partición: $(\log P)$ de -0.48 en un sistema de n-octanol/tampón (pH 7.4)), fueron preparados muchos análogos con el fin de examinar las relaciones entre la estructura y la actividad mimética de insulina y antidiabética debido a la introducción de grupos aceptadores o donadores de electrones en diferentes posiciones del anillo piridínico en el ligando picolinato.

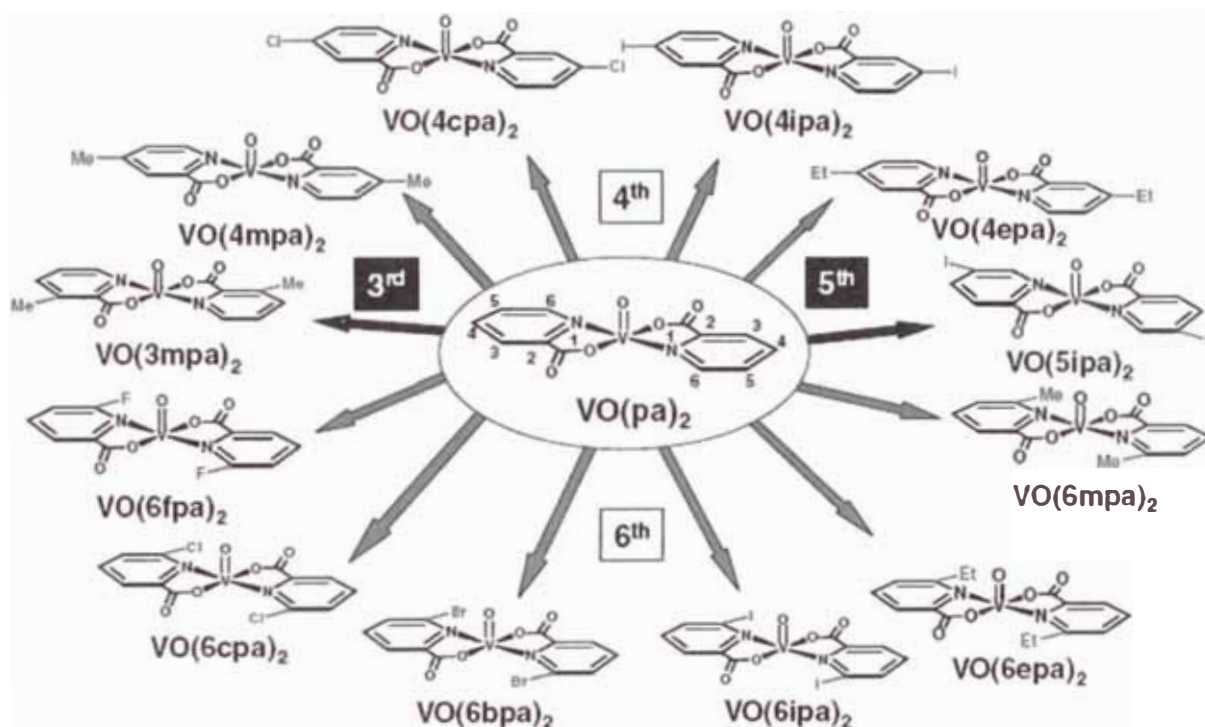


Fig. 27 Trece complejos análogos de vanadil-picolinato usados para el estudio de la relación estructura-actividad. Las posiciones de los sustituyentes adheridos en el ligando picolinato están indicadas como 3rd, 4th, 5th, y 6th.

De hecho, tanto el bis(6-metilpicolinato)oxovanadio(IV) $[\text{VO}(\text{6mpa})_2]$ ($\log P = -0.23$), preparado en 1997 ⁽⁸¹⁾, como el bis(5-yodopicolinato)oxovanadio(IV), $[\text{VO}(\text{5ipa})_2]$, preparado en el 2001 ⁽⁸²⁾, exhibieron una mejor actividad mimética de insulina *in vitro* y efecto hipoglicémico *in vivo* en ratas-STZ en relación al complejo $[\text{VO}(\text{pa})_2]$ de partida. Se encontró que los complejos siguieron trabajando después de 80 días de haber suspendido la administración oral. Se ha sugerido que los largos efectos se debieron tanto a las acumulaciones de vanadio en el tejido óseo (los cuales fueron determinados por análisis de activación de neutrón (NAA)), y a la formación de un complejo ternario compuesto de picolinato-vanadil-proteína o complejos aminoácidos en el riñón y el hígado ⁽⁸³⁾. Además, se halló que el $[\text{VO}(\text{6mpa})_2]$ causaba un efecto hipoglicémico en una diabetes tipo II hereditaria, esto como resultado de inyecciones *ip* diarias y por administración oral⁽⁸⁴⁾. En el 2005, entre 13 complejos análogos de vanadil de $[\text{VO}(\text{pa})_2]$, (Fig. 27), tanto el bis(4-metil-picolinato)oxovanadio(IV), $[\text{VO}(\text{4mpa})_2]$, como el bis(4-iodo-picolinato)oxovanadio(IV), $[\text{VO}(\text{4ipa})_2]$, mostraron un mejor resultado en la inhibición de la liberación de los FFA y causaron efectos hipoglicémicos *in vivo* en ratones-STZ que recibieron una inyección *ip* única en relación a los ya estudiados $[\text{VO}(\text{6mpa})_2]$ y $[\text{VO}(\text{5ipa})_2]$ ⁽⁸⁵⁾, sugiriendo la importancia que existía en la posición del sustituyente del ligando.

De la misma manera el complejo del Ac. Dipicolínico, (Fig. 28), fue exitosamente aplicado oralmente a gatos diabéticos y sorpresivamente se encontró que los complejos coordinados de N, S eran eficientes en el tratamiento *in vivo*. El problema fue que algunos de ellos no pudieron ser detectados en solución. Esto podría significar que cuando dichos complejos son disueltos en agua, se descomponen fácil y rápidamente, no pudiendo mantener su integridad en el estómago o en el intestino, donde son esperados que sean absorbidos ⁽⁶⁵⁾.

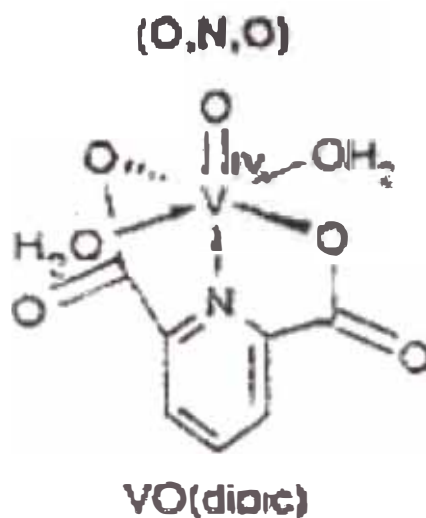


Fig. 28 Ac. Dipicolínico

Un análisis cristalográfico de rayos X detallado acerca de la conformación estructural de los complejos ha sido esencial para discutir su actividad mimética de insulina y antidiabética a nivel molecular. Sin embargo, han sido difíciles de obtener buenos cristales para el análisis de estructuras por rayos X de $[VO(pa)_2]$ y sus complejos relacionados. Las estructuras de los complejos fueron determinadas y caracterizadas por espectroscopía electrónica, IR, RPE, EXAFS, y MS. El $[VO(pa)_2]$, $[VO(3mpa)_2]$, y $[VO(5ipa)_2]$ tienen una estructura hexacoordinada con una coordinación adicional V-OH₂. En contraste, $[VO(6mpa)_2]$ y VOSO₄ no tienen una molécula de H₂O coordinada y, por tanto, tienen una estructura pentacoordinada⁽⁸⁶⁾. La estructura del $[VO(6epa)_2]$ que si pudo ser analizada por rayos X⁽⁸⁷⁾ muestra cada ión de vanadio coordinado por dos oxígenos de carboxilatos, dos nitrógenos piridínicos, un oxígeno del vanadil y un oxígeno del agua, formando una geometría octaédrica distorsionada. Los dos oxígenos carboxilatos y los nitrógenos piridínicos ocupan un plano ecuatorial y los dos ligandos coordinados al centro del vanadio en un arreglo *trans*.

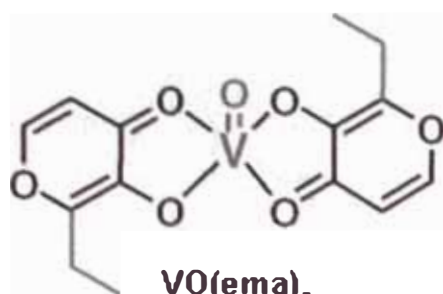
Complejos de vanadio con conjuntos de coordinación (O₄):

Los complejos de vanadio miméticos de insulina oralmente activos con un ambiente VO(O₄) fueron preparados en 1990⁽⁶⁸⁾, y el orden del efecto hipoglicémico en ratas-STZ fue [VO(malonato)₂] > [VO₂(tartarato)₂] > [VO(salicialdehidato)₂] > [VO(oxalato)₂].

El bis(maltolato)oxovanadio(IV), [VO(ma)₂], fue preparado por McNeill en 1992⁽⁸⁸⁾ y su estructura cristalina determinada en 1995⁽³⁵⁾, presentando una estructura similar al bis(3-hidroxipironato)oxovanadio(IV), [VO(3hp)₂].

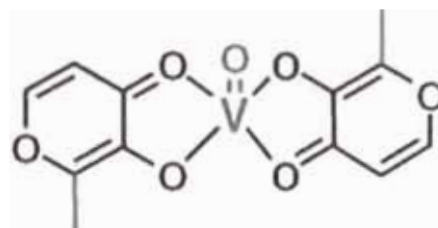
Ya que ambos complejos son bioactivos, la relación de estructura-actividad con [VO(3hp)₂] fue examinada en detalle y tomada como punto de partida, (Fig. 29)⁽⁸⁹⁾.

Un complejo vanadil con allixina, el cual es derivado del ajo seco, el bis(allixinato)oxovanadio(IV), [VO(alx)₂], mostró ser el mejor complejo mimético de insulina *in vitro* en términos de supresión de FFA y la incorporación de glucosa en adipositos aislados⁽⁸⁹⁾. Este complejo tiene la ventaja de presentar efectos en el tratamiento de no solo diabetes tipo I (ratas-STZ) sino también en diabetes tipo II (ratones KK-A^y) por administración oral, (Fig. 30). Además el [VO(alx)₂], tiene varias características que se ajustan a los requerimientos para un futuro de uso clínico.



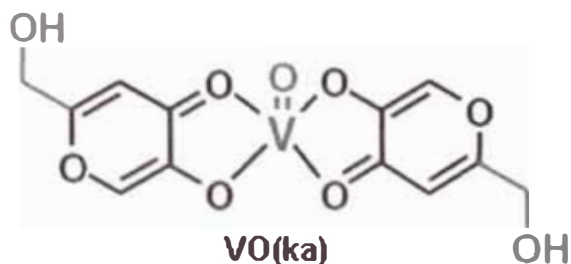
VO(ema)₂

Bis(etilmaltolato)oxovanadio



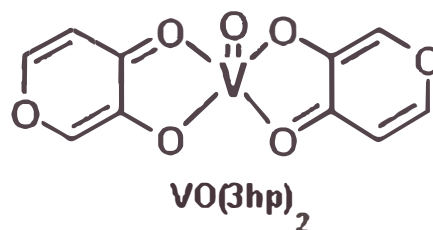
VO(ma)₂

Bis(maltolato)oxovanadio



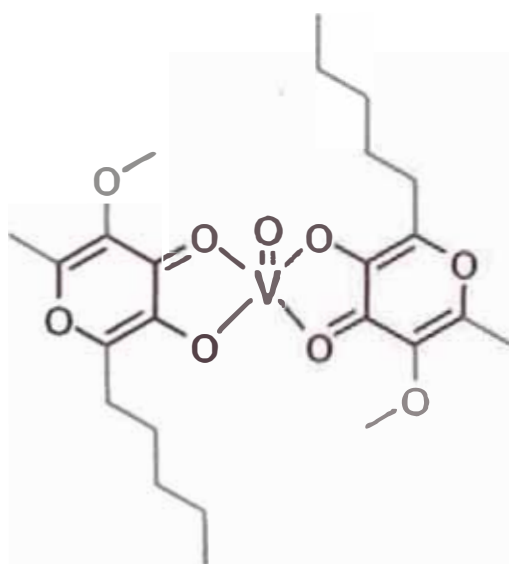
VO(ka)₂

Bis(kojato)oxovanadio



VO(3hp)₂

Bis(3-hidroxipironato)oxovanadio



VO(alx)₂

Bis(allixinato)oxovanadio

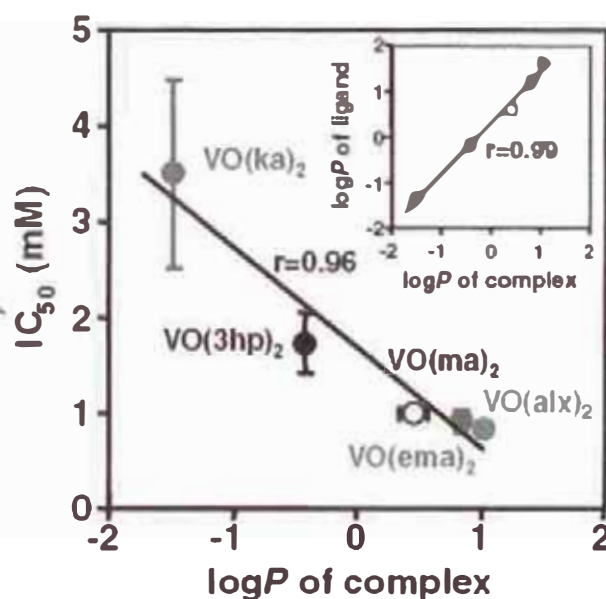


Fig. 29 Estructura de complejos relacionados al vanadil-3-hidropironato, y la correlación entre el valor IC_{50} y el coeficiente de partición ($\log P$) de los complejos. La actividad de la insulina mimética in vitro esta expresada en términos del IC_{50} , el cual está definido como un 50% de la concentración inhibitoria de los complejos en los FFA relacionados para adipocitos de ratas aisladas tratadas con adrenalina (epinefrina).

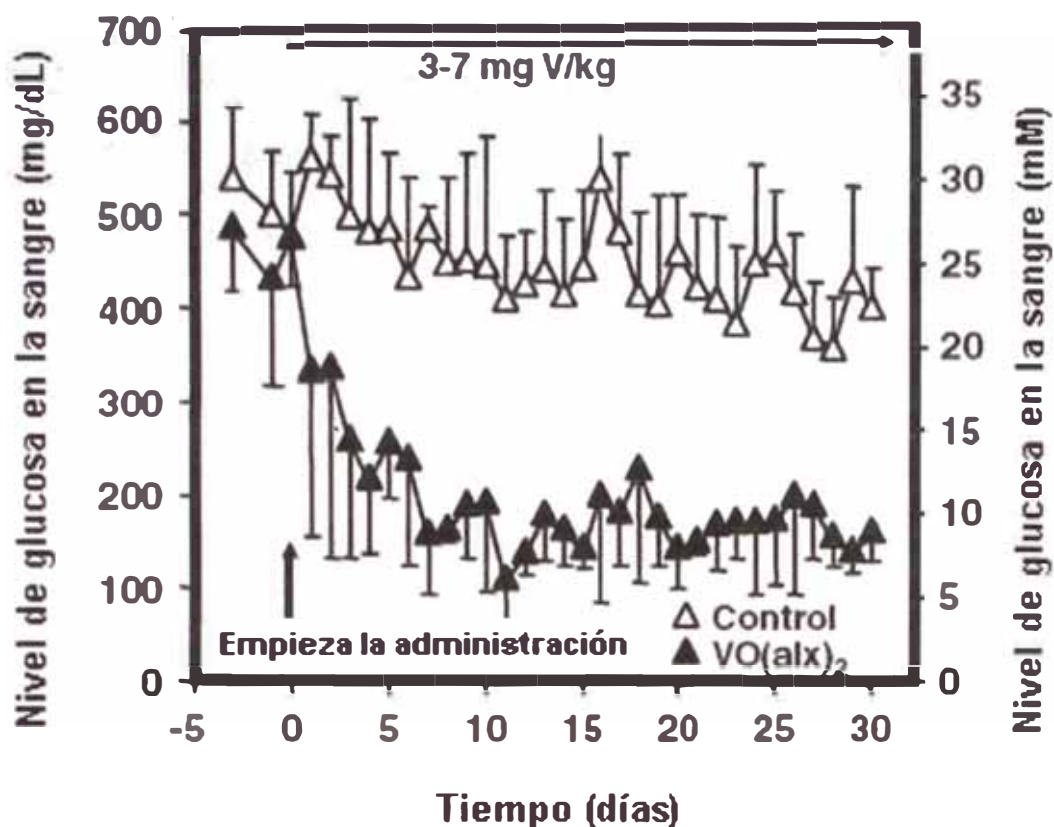


Fig. 30 Efecto hipoglicémico (reductor de glucosa en sangre) KK-A^y en ratones tratados con complejo [VO(alx)₂] por administración oral diaria durante un mes.

Esto incluye, mantener el peso corporal a través de un efecto antiobésico, el cual también mantiene los alimentos y la supresión de niveles plasmáticos de leptina, mejoras en el metabolismo de lípidos en términos de reducción de niveles totales de colesterol y un efecto reductor de la presión de la sangre por administración oral diaria durante un mes.

Los complejos vanadil con ligandos maltol, allomaltol, e isomaltol (ima) también han sido preparados y sus efectos hipoglicémicos se han examinado *in vivo* en ratas-STZ ⁽⁷⁷⁾. Entre los complejos, el [VO(ima)₂] ha mostrado un efecto hipoglicémico significativo. Sin embargo, ninguno fue mejor que el [VO(ma)₂].

Preparado en 2003, el bis(1-oxi-2-piridonato)oxovanadio(IV), [VO(opd)₂] ⁽³¹⁾, con ambiente de coordinación VO(O₄), es un oxígeno análogo al del bis(1-oxi-2-

piridinatiolato)oxovanadio(IV), $[\text{VO}(\text{opt})_2]$, con un ambiente de coordinación $\text{VO}(\text{S}_2\text{O}_2)$ que se reportó en 1999, (Fig. 24) ^(29, 90, 91). El $[\text{VO}(\text{opd})_2]$ tiene una ventaja sobre el $[\text{VO}(\text{opt})_2]$ para el tratamiento de la diabetes tipo I, ya que este es más efectivo en dosis más bajas, que el $[\text{VO}(\text{opt})_2]$ cuando son administrados oralmente.

Complejos Vanadil dinuclear:

Entre muchos complejos de vanadil, el complejo dinuclear tartrato vanadil (IV), dioxo-bis(L-Tartrato)divanadio(IV), $[(\text{V}_2\text{O}_2)(\text{L-tart})_2]$, con $\text{VO}(\text{O}_4)$ en la estructura de coordinación, ha mostrado también tener un efecto hipoglicémico en ratas-STZ por administración oral, (Fig. 25) ⁽⁶⁹⁾. Sin embargo, aunque se ha demostrado la importancia de la estructura dinuclear y la quiralidad de los complejos de vanadil para tales efectos antidiabéticos, no es sino hasta 1990 donde recibieron un poco más de atención. Varios complejos L-, D- y ácidos tartáricos racémicos de vanadil dinuclear se han preparado usando cationes, como NH_4^+ , Na^+ , y K^+ . Después del análisis estructural de los complejos, de los cuales la estructura del $[\text{Na}_4-(\text{V}_2\text{O}_2)(\text{D-tart})(\text{L-tart})]$ fue determinada en 1968⁽⁹²⁾, se examinó la actividad mimética de insulina *in vitro* y ambos, $[\text{Na}_4-(\text{V}_2\text{O}_2)(\text{L-tart})_2]$ con el ligando natural ácido L-tartárico y el racémico $[\text{Na}_4-(\text{V}_2\text{O}_2)(\text{D-tart})(\text{L-tart})]$ mostraron la más alta actividad.⁽⁹³⁾ Siguiendo solo una administración oral de ambos complejos en ratas-STZ con una dosis de 20 mg de V por kg de peso, ambos mostraron un efecto normoglicémico. A pesar que los niveles de glucosa en la sangre de las ratas-STZ fueron menos dispersos al suministrarles $[\text{Na}_4-(\text{V}_2\text{O}_2)(\text{L-tart})_2]$ en comparación a los complejos racémicos, el primero fue suministrado por vía oral durante 10 días, tiempo en el cual se observaron grupos de alta-respuesta y baja-respuesta. En los grupos de alta-

respuesta, un completo efecto normoglicémico de los complejos se observó durante todo el tiempo de la administración diaria del complejo. La tolerancia al complejo, de las ratas-STZ, sugirió la necesidad de estudios bioquímicos en el que se involucren algunos sistemas enzimáticos en células y tejidos que son relevantes para el metabolismo de lípidos y glúcidos.

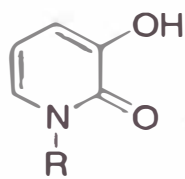
Se han reportado otros complejos macrocíclicos binucleares de vanadil miméticos de insulina, como por ejemplo el 6,6'-piperazina-1,4-dimetilenbis(4-metil-2-formilfenolato)dioxovanadio(IV), por ser efectivos en ratas-STZ ⁽⁹⁴⁾.

Complejos de vanadio con 1-hidroxi-2(1H)pirimidinonas y 3-hidroxitiazol-2(3H)tionas:

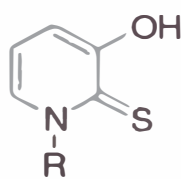
Un compuesto heterociclo es definido como “un compuesto cíclico en el cual uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno, sulfuros u otros más” ⁽⁹⁵⁾. Un ejemplo típico de un compuesto heterociclo es la piridina y de un homociclo es el benceno. Los compuestos heterociclos son compuestos muy atrayentes porque se han encontrado en productos naturales y en moléculas bioactivas, tales como las bases de los ácidos nucleicos en los seres vivos. Además, los compuestos heterociclos son encontrados en tintes, pigmentos, productos agroquímicos, farmacéuticos y materiales electrónicos. Por lo tanto, el uso de compuestos heterociclos como ligandos para iones vanadil es algo interesante para el desarrollo de nuevos complejos miméticos de insulina.

En esta sección, son discutidos los compuestos heterociclos, tales como los ligandos didentados para el complejo vanadil, especialmente, hidroximonoacina ⁽¹²⁾ hidroxidiazinas e hidroxitiacinas-2-(3H)-tionas, (Fig. 31).

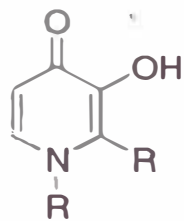
Heterociclos tipo hidroximonoazina



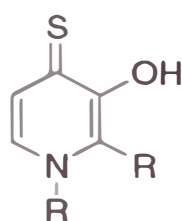
3,2-hopo-R
3-Hydroxy-2(1*H*)-
pyridinone



3,2-hops-R
3-Hydroxypyridine
-2(1*H*)-thione



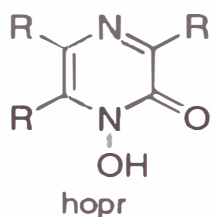
3,4-hopo-R
3-Hidroxi-4(1*H*)-
piridinona



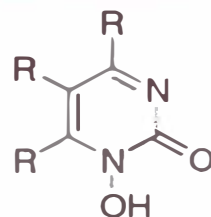
3,4-hops-R
3-Hidroxipiridina
-4(1*H*)-tiona

pKa 8-10

Heterociclos tipo hidroxidiazina

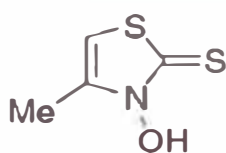


hopr
1-Hidroxi-2(1*H*)-
pirazinona
pKa 4-5

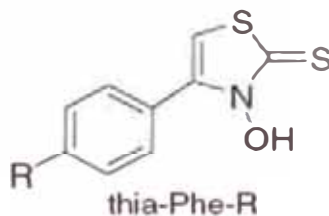


hopv
1-Hidroxi-2(1*H*)-
pirimidinona
pKa 6-8

Tiazoletiones



thia-Me
3-Hidroxi-4-metil-
tiazole-2(3*H*)-tiona



thia-Phe-R
4-(*p*-sustituída)fenil-3-
hidroxitiazole-2(3*H*)-tiona

pKa 4-6

Fig. 31 Las estructuras de heterociclos tipo hidroximonoazina e hidroxidiazina, y tiones hidroxitiazole.

Estos compuestos heterociclos tienen una variedad de características como las siguientes:

- 1) Compuestos de bajo peso molecular.
- 2) Facilidad de síntesis.
- 3) Posesión de un par de electrones libres y un grupo hidroxilo que contribuye al incremento de la solubilidad en el agua.
- 4) Un amplio rango de valores pK_a , lo cual hace posible preparar complejos metálicos con amplios rangos de las constantes de estabilidad.
- 5) Facilidad de conversión de C=O en un grupo C=S, lo cual hace posible cambiar el ambiente de coordinación.
- 6) Facilidad de la introducción de varios sustituyentes, el cual hace posible el cambio de balance hidrofílico/hidrofóbico, y
- 7) Facilidad de la introducción del grupo p-fenil sustituido, el cual hace posible cambiar la estructura electrónica ⁽⁹⁵⁾.

Entre las cinco clases de complejos de vanadilo con hidroxitiazol-2-(3H)-tióna está el $[VO(\text{tia-fen-NO}_2)_2]$, el cual tiene el más fuerte atrayente de electrones como es el grupo nitro, mostrando así la más alta actividad mimética de insulina ^(96, 97).

Complejos de Vanadio con compuestos de Porfirina coordinación (N₄):

Las porfirinas son buenos ligandos para los iones metálicos porque ellas forman complejos estables. Para desarrollar complejos de vanadil miméticos de insulina con un ambiente de coordinación VO(N₄), se han utilizado dos tipos de ligandos de porfirina solubles en agua, como el meso-[tetrakis(1-metilpiridinina-4-il)porfirinato]oxovanadio(IV), [VO-(tmpyp)]⁽⁹⁸⁾ y el vanadil-meso-[tetrakis(4-sulfonatofenil)-porfirinato]oxovanadio(IV), [VO(tpps)]⁽³²⁾, (Fig. 25). Ambos complejos fueron estables en albúmina de suero de bovino (BSA) al 4% durante 6 horas. La excreción urinaria de vanadil en ratas-STZ que recibieron [VO(tmpyp)] fue rápido y el 40% de [VO(tmpyp)] fue oxidado a la forma vanadato.

Cuando el [VO(tmpyp)] y el ascorbato de sodio fueron administrados simultáneamente, un efecto hipoglicémico fue observado sugiriendo un efecto sinérgico, es decir, individualmente los compuestos no causan cambio en los niveles de glucosa en la sangre. En contraste el [VO(tpps)] mostró evidencia de una actividad hipoglicémica significativa con un tiempo estimado de 8h después de su administración oral sin ascorbato, dando una mayor actividad hipoglicémica que el [VO(tmpyp)]⁽³²⁾.

Para analizar la diferencia en la actividad hipoglicémica de ambos complejos, el análisis metalocinético en ratas se ha realizado midiendo la concentración de vanadil en su sangre mediante el método BCM-EPR.

Estos resultados confirmaron la fuerza y amplia actividad hipoglicémica del [VO(tpps)] que aquellos de [VO(tmpyp)]. El [VO(tpps)] fue de esta manera el primer ejemplo de complejo vanadil oralmente administrado con actividad mimética de la insulina⁽³²⁾.

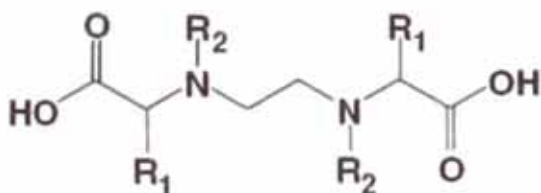
Complejos de Vanadio con aminoácidos y péptidos:

En 1993, se reportó que el bis(glicinato)oxovanadio(IV), [VO-(gly)₂] mostraba actividad mimética de insulina o un efecto de disminución de la glucosa en la sangre, en ratas diabéticas. Los efectos fueron tenues sin alguna correlación con datos fisicoquímicos ⁽⁹⁹⁾.

Esto fue, sin embargo, realmente el primer ejemplo de un complejo mimético de insulina utilizando un aminoácido como ligando.

Desde 1998, los complejos de vanadil miméticos de la insulina con ligandos aminoácidos y péptidos han sido extensamente examinados, y los complejos de vanadil con derivados de aminoácidos, N-N-etilenbis(aminoácido) (XeX, de tipo [VO(GeG)], [VO(AeA)], [VO(VeV)], [VO(MeM)], [VO(PeP)], y [VO(mGeGm)]) ^(100, 101), los tretadentados (tipo ^{pm}X) y pentadentado (tipo ^{pm2}X), (Fig. 32).

XeX types



R₁ = R₂ = H for GeG

R₁ = H, R₃ = CH₃ for mGeGm

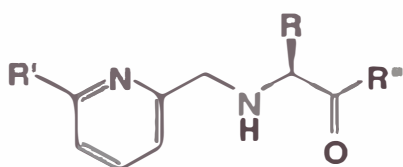
R₁ = CH₃, R₂ = H for AeA

R₁ = CH(CH₃)₂, R₂ = H for VeV

R₁ = (CH₂)₂SCH₃, R₂ = H for MeM

R₁ - R₂ = (CH₂)₃ for PeP

^{pm}X type



R = CH₂COOH, R' = H and R'' = O⁻ for ^{pm}D

R = CH₂COOH, R' = CH₃ and R'' = O⁻ for ^{6Me}-^{pm}D

R = CH₂-, R' = H and R'' = O⁻ for ^{pm}H

Fig. 32 Estructuras de los ligandos XeX y ^{pm}X, y sus abreviaciones

Los centros de vanadio en $[\text{VO}(\text{GeG})]$, $[\text{VO}(\text{AeA})]$, $[\text{VO}(\text{VeV})]$, $[\text{VO}(\text{MeM})]$, $[\text{VO}(\text{PeP})]$, y $[\text{VO}(\text{mGeGm})]$ con ligandos N-N-etilenbis(aminoácido) son coordinados por dos átomos de oxígenos del carboxilato, dos átomos de nitrógeno de las aminas, un átomo de oxígeno del agua y un átomo de oxígeno del vanadil y todos ellos en un ambiente octaédrico distorsionado. El oxígeno del agua ocupa una posición de coordinación ecuatorial y uno de los átomos de nitrógeno secundario o terciario está en *trans* a la zona oxo del vanadil. Además, los dos ligandos carboxilato están coordinados *trans* uno del otro, (Fig. 33).

Los complejos de vanadio que contienen D-aminoácidos presentan la más alta actividad mimética de insulina que los correspondientes L-isómeros. Particularmente, para los complejos basados en alanina, el $[\text{VO}(\text{AeA})]$ con el D-isómero fue 20 veces más efectivo que el L-isómero. Para estos complejos se han determinado las relaciones entre la actividad mimética de la insulina, el coeficiente de partición ($\log P$) de los complejos, el valor pK_a de los ligandos y el potencial redox de los complejos, (Fig. 34) ⁽⁴¹⁾.

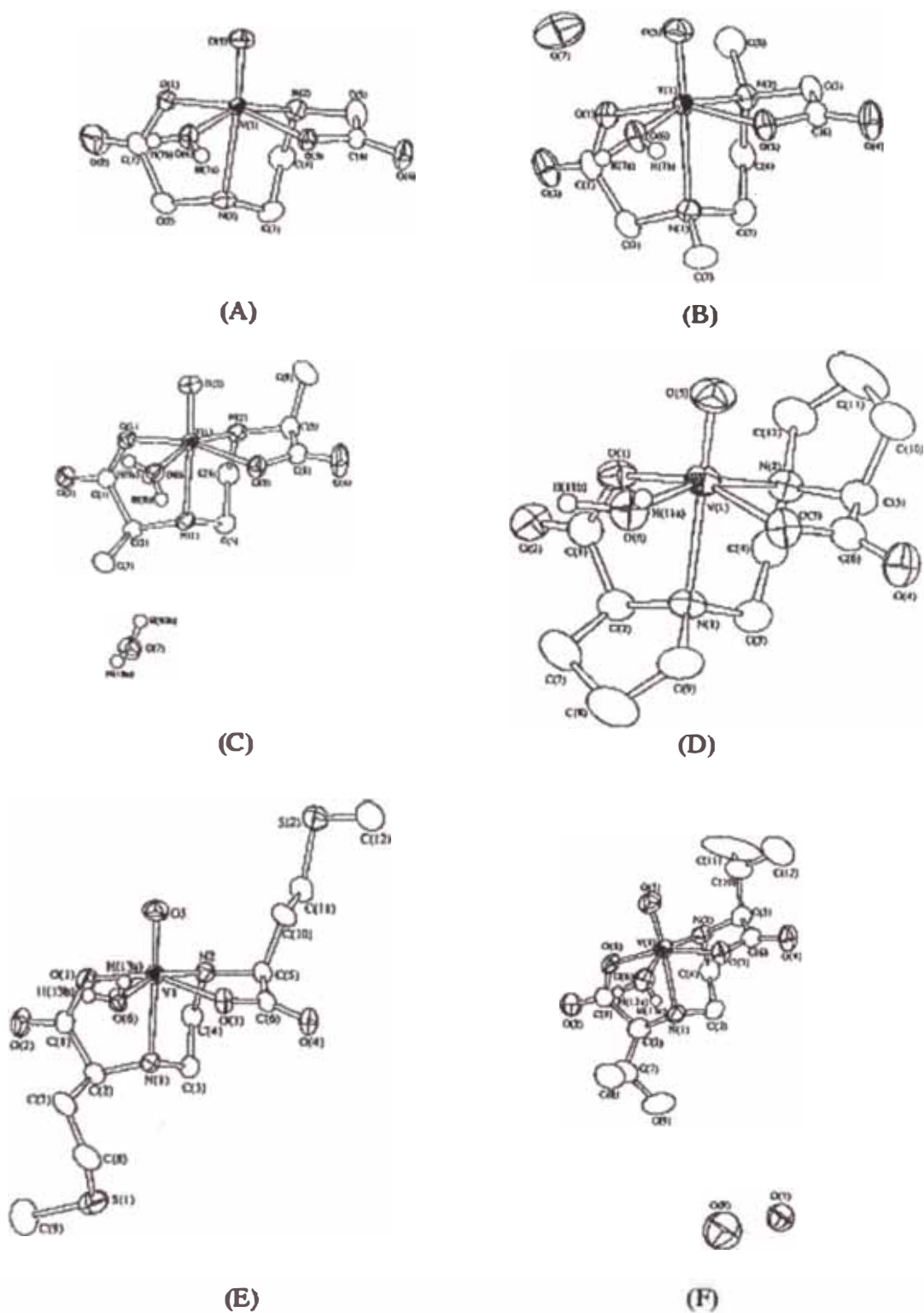


Fig. 33 diagramas ORTEC de complejos de vanadil (IV) (50% de nivel de probabilidad elipsoide). (A) $[VO(GeG)]$ (tipo Δ), (B) $[VO(mGeGm)]$ (tipo Δ) como el aducto $0.5H_2O$, (C) $[VO(AeA)]$ como el aducto H_2O , (D) $[VO(PeP)]$, (E) $[VO(MeM)]$, y (F) $[VO(VeV)]$ como el aducto $2H_2O$ (41, 45, 101, 102)

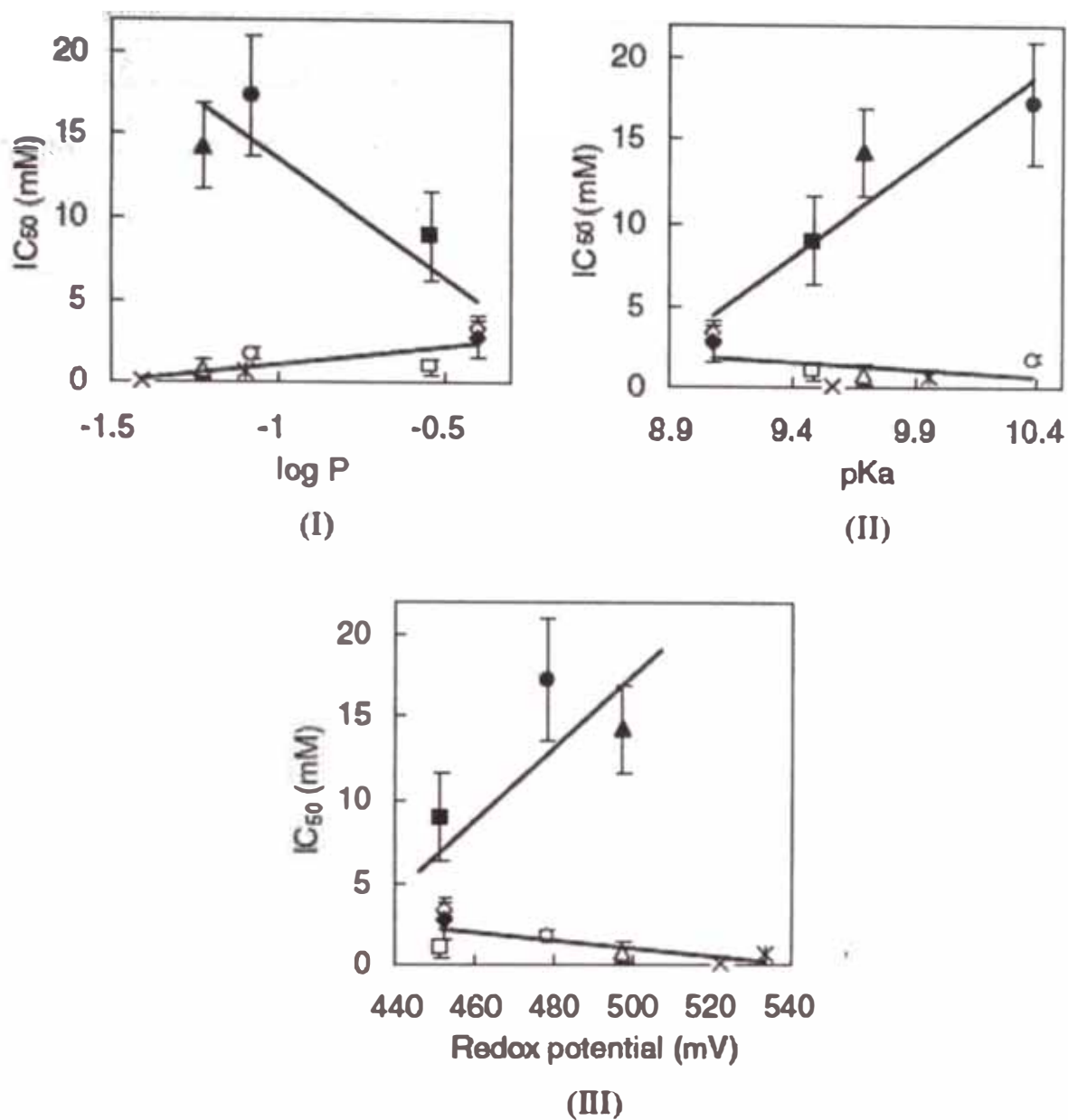


Fig. 34 Correlación entre los valores IC_{50} y (I) coeficiente de partición ($\log P$), (II) pK_a de los ligandos, y (III) potenciales redox de los complejos vanadil (IV):

[VO(GeG)] (x), [VO-(mGeGm)] (*), [VO(AeA)](L-isómero \blacktriangle ; D-isómero \triangle), [VO(VeV)](L-isómero \blacksquare ; D-isómero \square), [VO(MeM)](L-isómero \blacklozenge ; D-isómero \lozenge), y [VO(PeP)](L-isómero \bullet ; D-isómero \circ)

Los complejos de configuración tipo Λ que contienen aminoácidos aquirales o D-aminoácidos, mostraron alta actividad mimética de insulina *in vitro* debido a que son menos dependientes de las propiedades físicas tales como el pK_a de los ligandos, $\log P$, y el potencial redox de los complejos. Sin embargo, las actividades miméticas de insulina de los complejos con configuración tipo Δ (L-isómero) fueron muy sensibles a los parámetros físicos, y fueron también menos activos que los complejos con configuración tipo Λ (D-isómero)⁽⁴¹⁾. No se ha encontrado correlación entre la actividad mimética de insulina y la estructura geométrica de los complejos de vanadio con derivados de aminoácidos.

Complejos de Vanadio con ligandos conteniendo sulfuros:

El trans-bis(metilcisteinato)oxovanadio(IV), $[VO-(cysm)_2]$, con un enlace V-S, el cual se ha analizado por cristografía de Rayos X, fue propuesto en 1990 como un buen reactivo para tratar la diabetes tipo I vía administración oral, (Fig. 35)⁽⁶⁹⁾. En general, el enlace de coordinación entre el ion vanadil, el cual es un ácido de Lewis duro, y el tiolato, el cual es una base de Lewis blanda, no es tan fuerte como aquellas combinaciones ácido duro/ base dura o ácido blando/base blanda, de acuerdo al principio de Pearson, HSAB (ácidos y bases)⁽¹⁰³⁾. Sin embargo en el complejo púrpura $[VO(cysm)_2]$ con ambiente de coordinación $[VO(S_2N_2)]$ se encontró un fuerte enlace V-S. Este fue el primer complejo activo de vanadio (IV) tratado y suministrado oralmente a ratas con Diabetes Mellitus (DM) dando resultados satisfactorios.

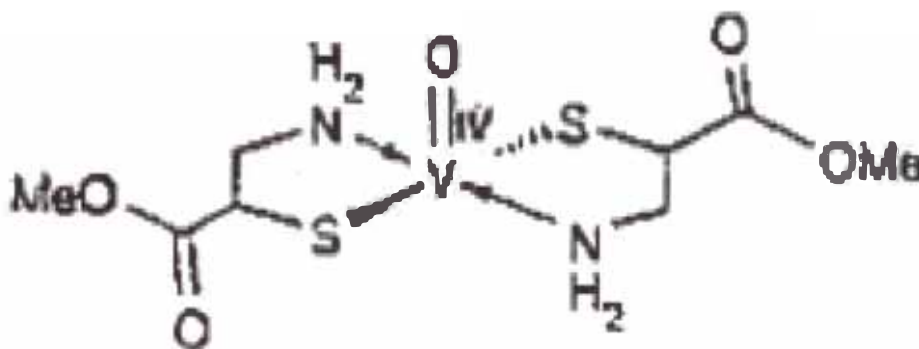


Fig. 35 VO(*cis*-Me)₂

Este primer ejemplo estimuló la investigación de los complejos vanadil miméticos de insulina con enlace V-S. El segundo ejemplo fue el complejo bis(pirrolidina-N-carboditiolato)oxovanadio(IV), [VO(pcd)₂], preparado en 1994 ⁽¹⁰⁴⁾, el cual fue el más efectivo entre los seis complejos preparados con ambiente de coordinación VO(S₄)⁽¹⁰⁵⁾.

El efecto fue dependiente de las dosis en los sistemas *in vitro*, así como es efectivo en el tratamiento de diabetes tipo I en ratas-STZ tanto por administración oral diaria e inyecciones ip.

El Bis (1-oxi-2-piridinetiolato)oxovanadio(IV), [VO(opt)₂], con una esfera de coordinación [VO(S₂O₂)] reportada en 1999⁽²⁹⁾, fue el tercer complejo con un enlace V-S y demostró una fuerte actividad mimética de insulina *in vitro* en adipocitos aislado de ratas (Fig. 25).

El VO(opt)₂ fue después del [VO(6mpa)₂] en 1999 el último segundo ejemplo el cual podría ser usado tanto en ratas-STZ con diabetes tipo I y ratones obesos con

diabetes tipo II (ratones ob/ob) ⁽⁹¹⁾, cuando es administrado tanto por inyecciones diarias ip como oralmente⁽⁸⁴⁾.

Se ha examinado el mecanismo en el que participa el VO[(opt)₂]. Es sabido que el TNF- α es un factor clave en la relación obesidad-diabetes, y una elevada expresión de TNF- α es observada en el tejido graso epidérmico y subcutáneo de ratones ob/ob debido al incremento de la tolerancia a la glucosa y porque se atenúa el decrecimiento inducido del TNF- α . Así, se propuso que la actividad de VO(opt)₂ es causada por la atenuación de una señal translúcida de insulina a través de IRS ya que esta se relaciona a la inhibición de PTP1B. Por tanto, el [VO(opt)₂] se espera que tenga potencial clínico para el tratamiento de la obesidad en diabetes tipo II ⁽⁹¹⁾.

CAPÍTULO IV.- MEDIDA DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA y TOXICIDAD DE DIVERSOS COMPUESTOS DE VANADIO:

IV.1.- Actividad Biológica:

El vanadio es un complejo esencial en algunos organismos. En humanos no esta demostrada su esencialidad; pero estudios recientes indican la existencia de algunos compuestos de vanadio que imitan y potencian la actividad de la insulina, regulando el metabolismo de la glucosa y mejorando la sensibilidad del receptor a la insulina (106)

Diferentes métodos *in vitro*, con células cultivadas de diversos tipos y de tejidos de masa homogénea han sido aplicados con el propósito de evaluar los efectos del vanadio en la glucosa en comparación con la insulina. Los resultados de los exámenes realizados están dados en el siguiente gráfico (Fig. 36). Relacionada a los hallazgos en la células de los fibroblastos de los ratones ⁽¹⁰⁶⁾.

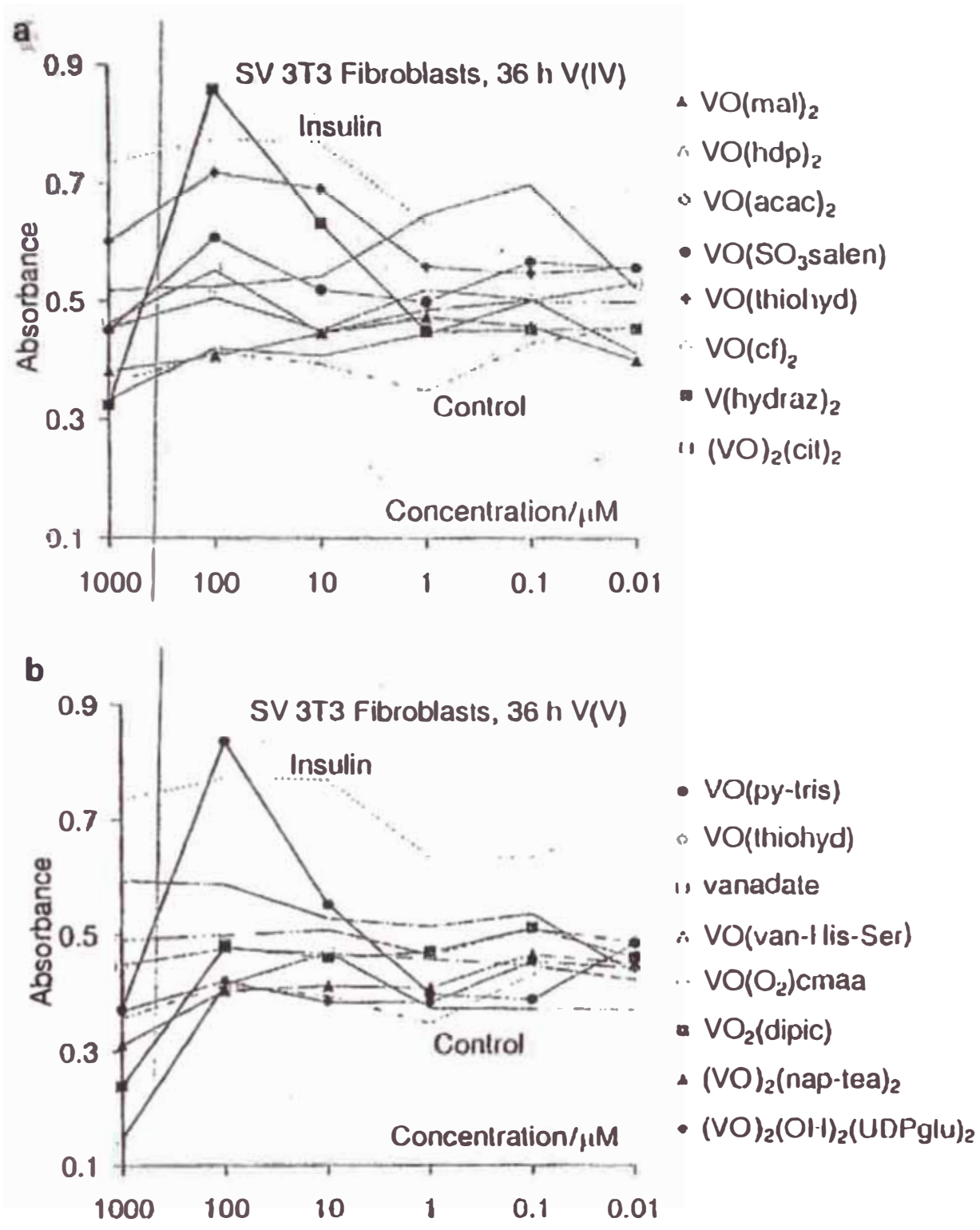


Fig. 36 La ingesta de glucosa por el virus de Siman, fibroblastos de ratones 3T3, transformado en presencia de compuestos de vanadio. El eje de ordenadas es una medida para la reducción de equivalentes originarios a partir de la glucosa, los datos se presentan para V (IV) (a) y compleos de V (V) (b) por separado para mantener sin insulina las células por 72 h.

Se puede ver en este gráfico que todos los compuestos evaluados incrementan la ingesta de la glucosa con una eficacia comparable o superior que aquella de la insulina en el nivel de concentración fisiológica o farmacológicamente relevante de (0.1 – 1.0 μm). En este rango de concentración ninguno de los componentes evaluados muestran toxicidad, los compuestos como VO (IV) (Los cuales son generalmente mas tóxicos que el V (V)) tienden a ser mas efectivos que los compuestos evaluados de V (V) ⁽⁶⁵⁾.

Estas observaciones, conjuntamente con la eficacia biológica y alta similitud de todos los compuestos de vanadio, experimentan transformación durante el transporte y/o dentro de la célula

Los estudios realizados *in vitro* pueden ser útiles para el examen inicial, pero no toman en cuenta la bio-disponibilidad oral, lo cual puede ser evaluado solamente *in vivo*; para ello se han elegido a los ratones diabéticos o inducidos con estreptozotocina (STZ) después de la aplicación de los compuestos de vanadio (IV/V) en dosis orales de 0.1 a 0.7 mmol/kg por día, los resultados han sido de moderados o buenos. Estos resultados se muestran en el siguiente grafico. (Fig. 37)

(65)

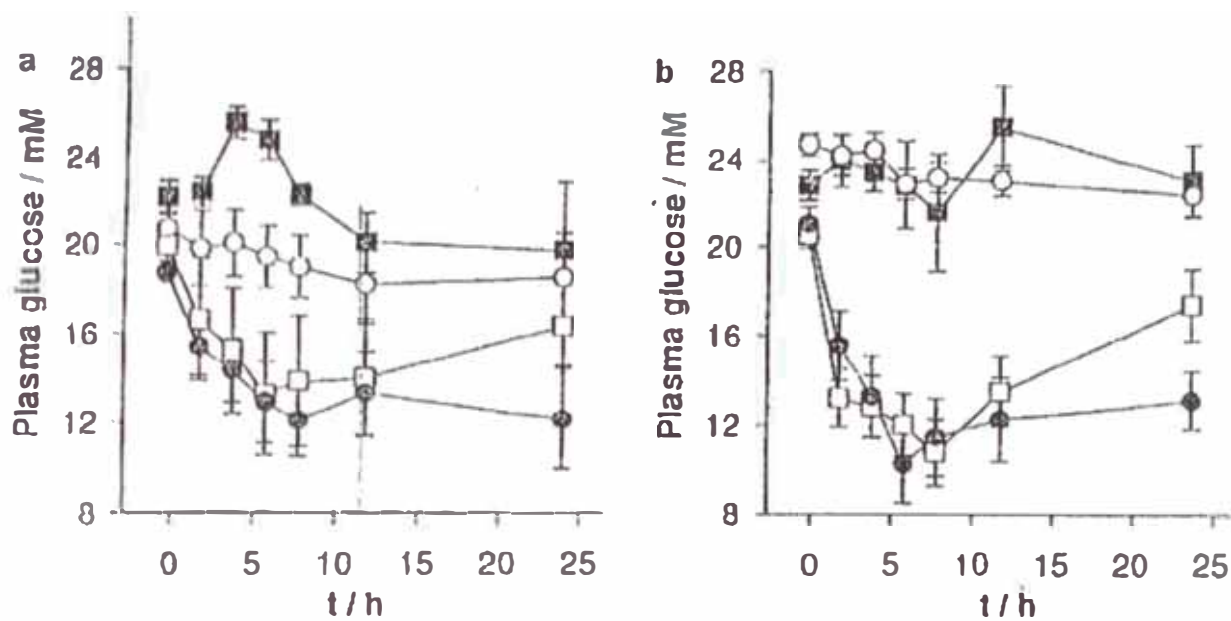


Fig. 37 Los niveles de glucose en plasma por $V^{IV}O^{2+}$ (○), $[V^VO_2(mal)_2]^-$ (■), $V^{IV}O(mal)_2$ (●) and $V^{IV}O(kojic\ \acute{a}cido)_2$ (□) después de (a) administración oral de ratas diabéticas STZ con una dosis de $0.55\ mmol\ Kg^{-1}$ e (b) inyección intraperitoneal en ratas diabéticas STZ con una dosis de $0.06\ mmol\ Kg^{-1}$

IV.2.- Acerca De La Toxicidad Del Vanadio:

La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) ha establecido un límite de exposición para el polvo de pentóxido de vanadio al 0.05 mg/m^3 y 0.1 mg/m^3 para el gas de pentóxido de vanadio en el aire del lugar de trabajo para una jornada de 8 horas por día.

El Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH) recomienda que un nivel de 35 mg/m^3 de vanadio sea considerado como de peligro inmediato a la vida y la salud. Este es un nivel que es probable que cause daño permanente para la salud o que puede ser fatal ⁽¹⁰⁷⁾.

La exposición a altos niveles de vanadio puede causar efectos perjudiciales para la salud. Los efectos principales de respirar altos niveles de vanadio ocurren en los pulmones, la garganta y los ojos.

La mayor acumulación del vanadio en los seres humanos tiene lugar a través de las comidas, como es trigo, semilla de soya, aceite de oliva, aceite de girasol, manzana y huevos. Una ingesta de vanadio en exceso puede causar al ser humano:

- Daño cardíaco.
- Inflamación del estómago e intestino.
- Daño en el sistema nervioso.
- Sangrado del hígado y riñones.
- Irritación de la piel.
- Temblores severos y parálisis.
- Sangrado de la nariz y dolor de cabeza.
- Mareos ⁽¹⁰⁷⁾.

IV.3.- POSIBLE MECANISMO DE ACCIÓN DE VANADIO *in vivo*:

Algunos compuestos de vanadio pueden imitar a la mayoría de los efectos metabólicos de la insulina *in vitro* y el mecanismo exacto por el que el vanadio causa este comportamiento ha sido el tema de interés en los últimos años. A pesar de existir algunos avances, el mecanismo por el que el vanadio causa los efectos miméticos de la insulina *in vivo* no es todavía comprendido completamente, y aunque ya existe alguna explicación aproximada no ha sido completamente demostrada.

Las preguntas principales que se deben responder para comprender la influencia de los compuestos de vanadio en el metabolismo celular se dan a continuación:

- i) Cuáles son las formas activas y efectivas en las concentraciones del vanadio intracelular.
- ii) Cuál es la evidencia de que el vanadio actúa como un mimético de la insulina a través de sus efectos en la fosforilación de la proteína tirosina⁽⁶⁵⁾.

Los estudios de RMN por Sakurai⁽¹⁰⁸⁾ y otros indican en forma independiente, que el vanadio es transportado en el suero sanguíneo con estado de oxidación (IV), la unión de VO (IV) a los ligandos, principalmente Tf (transferrina), proviene de su oxidación (V) para el vanadato, lo cual ocurre rápidamente en el pH intracelular. Sin embargo, existe la posibilidad de que la oxidación podría ocurrir originando la formación de una cantidad limitada del vanadato libre, en consecuencia se puede suponer, que el vanadio ingresa a la célula con el estado de oxidación IV a través del receptor de Tf siguiendo la vía del hierro o ingresa en el estado de oxidación V a través del fosfato sulfato⁽⁶⁵⁾.

Para describir el estado en solución de algunos complejos de tipo $[VOL_2]$ y asemejarlos a su estado en suero sanguíneo, se han llevado a cabo modelos tomando en consideración el potencial cuando el vanadio se enlaza a ligandos de baja masa molecular (tales como citrato, fosfato, lactato y oxalato) y cuando se enlaza a los de alta masa molecular como proteínas: albúmina y transferrina ⁽¹⁰⁹⁾. Con estos datos Dieter Rehder e col. ⁽¹¹⁰⁾ han considerado que los compuestos de vanadio podrían llevar a cabo los posibles caminos a seguir:

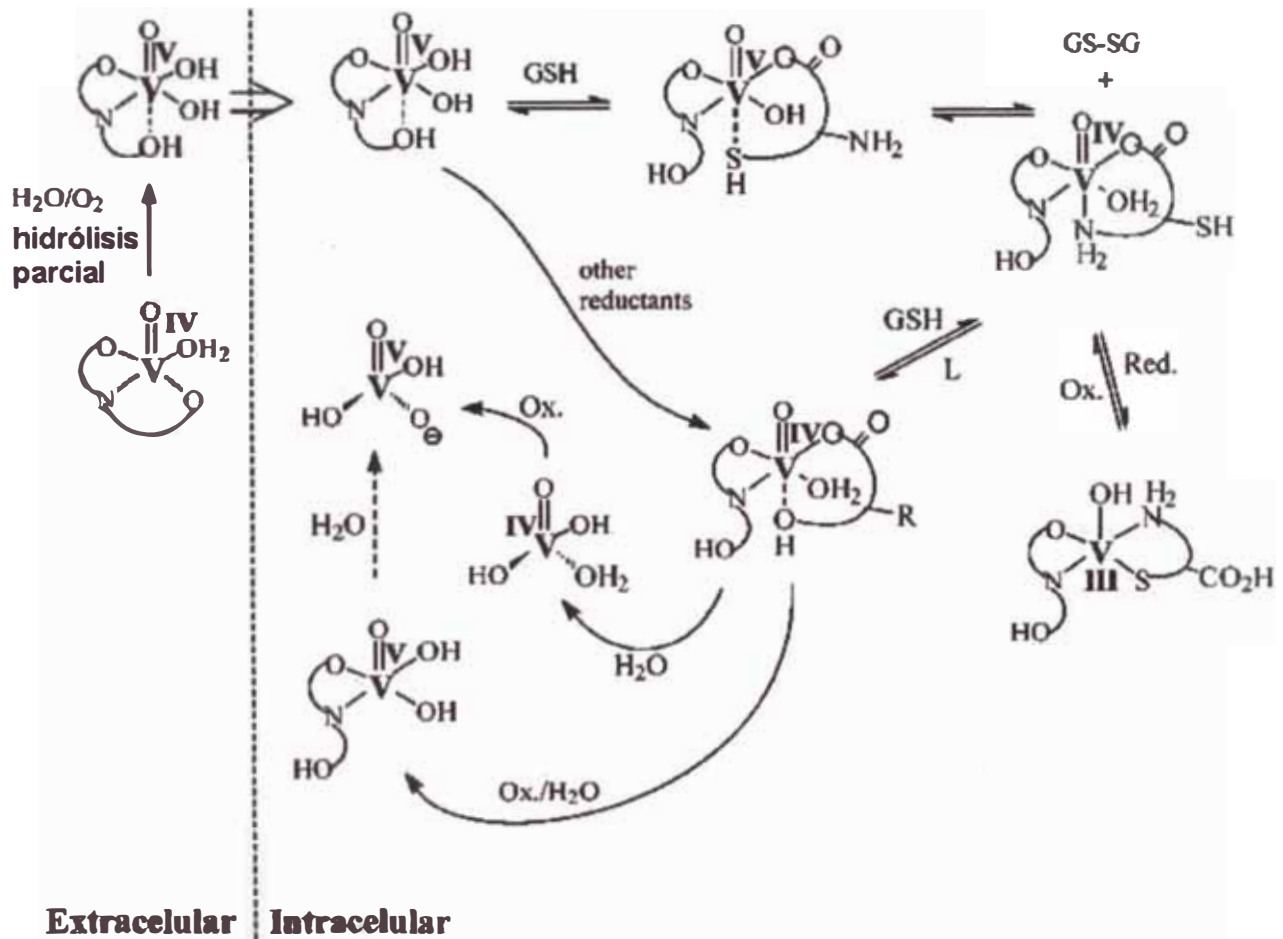


Fig. 38 El posible mecanismo de especiación de compuestos de vanadio

Un típico complejo de partida puede ser un complejo piramidal tetragonal de oxovanadio (IV) que contiene un ligando ONO, el cual le imparte una estabilidad cinética y termodinámica a pH fisiológico.

La aplicación oral provee un íntimo contacto con el oxígeno. La oxidación y las fuertes condiciones ácidas del estómago pueden convertir el complejo a una especie parcialmente hidrolizada de V (V).

Esta especie es absorbida por la mucosa intestinal, captada por alguna proteína de transporte (posiblemente albúmina o transferrina: la capacidad de transporte de ambas ha sido ya demostrada para vanadato y vanadil ^(111, 112, 113) y finalmente traspasa a través de la membrana celular.

En el medio intracelular, agentes reductores pueden interactuar vía reacciones redox con los complejos de V (V). Un candidato reductor frecuentemente discutido es la glutatona (GHS). La GHS reduce al V (V) ^(114, 115). El alto exceso de GHS intracelular en aproximadamente tres órdenes de magnitud mas que el vanadio, aumenta la posibilidad de reducción del V (V).

Como uno de los posibles pasos, se ha sugerido la reducción por GHS, esto vía formación de un complejo de vida corta de vanadio-glutationato, resultando en una especie de V (IV) y el disulfuro GS-SG. El exceso de GHS coordina rápidamente al VO^{2+} ^(114, 115, 116, 117) así como también lo hace el GS-SG que es un ligando potente para el VO^{2+} .

Otros reductores efectivos como el NADH o ascorbato pueden ser utilizados como agentes reductores alternativos y una reducción adicional a V (III) no puede ser excluída ^(118, 119, 120).

Los complejos de V (IV) (y tal vez el V (III)) así formados, pueden seguir un intercambio de ligandos con una variedad de ligandos biogénicos de baja y alta

masa molecular disponibles en la célula y simbolizados como un ligando carboxilato en la figura 38.

Dentro de los ligandos de baja masa molecular, el ATP debe ser el mas importante ya que este se enlaza efectivamente al VO^{2+} ⁽¹²¹⁾ y está presente en las células en concentraciones milimolares.

La degradación hidrolítica a " $VO(OH)_2(H_2O)$ ", insoluble a pH = 7 y una reoxidación pueden producir vanadato. Ha sido demostrado que la reoxidación de vanadio (IV) puede ocurrir aun en la presencia de GHS ⁽¹²²⁾.

Los agentes de potencial oxidante son el oxígeno, peróxido, superóxido y los radicales OH.

La finalidad de la especificación armoniosa del vanadio puede guiar a la eficiencia de metal y así a los efectos miméticos de la insulina.

La pregunta de si el compuesto original puede permanecer intacto o mantiene el ligando por lo menos parcialmente enlazado al vanadio (IV, V); o si los enlazadores endógenos de las células y los fluidos biológicos los desplazan totalmente, aún permanece sin respuesta.

Es aceptado comúnmente que los efectos del vanadio (principalmente vanadato) en la fosforilación de la tirosina de las proteínas celulares pueden representar sus acciones biológicas ⁽⁶⁵⁾.

Debido a la importancia de la fosforilación de la tirosina en las acciones de la insulina (iniciado por el receptor de la sinasa tirosina), se cree que la actividad de Ptpasa tiene un papel importante. Efectivamente, los numerosos estudios sobre las células intactas y en las investigaciones hechas *in vivo*, demuestran que la administración del vanadio aumenta la fosforilación de la tirosina de la proteína celular. Sin embargo, el como la inhibición de la Ptpasa podría originar

específicamente (pero no del todo) los efectos metabólicos *in vivo* sin afectar otras funciones de la célula que son también controladas por los mecanismos de la fosforilación de la tirosina, permanece todavía sin aclarar por completo ⁽⁶⁵⁾.

No obstante existe la necesidad de determinar cuales son los mecanismos claves reproducidos por el vanadio *in vivo* y si una cinasa de la tirosina kinasa de la proteína sensitiva al vanadio o la Ptpasa juegan papeles importantes.

El hecho de que las especies de vanadato sean o no las que inicien la señal de transducción para el consumo de la glucosa, es aun desconocido. La acción inhibitoria del vanadato hacia las fosfatasas es bastante conocida así como la habilidad del vanadato de acoplarse efectivamente a la tirosinasa ^(123, 124). Ambas acciones pueden ser las responsables del potencial mimético de insulina.

De otro lado, un complejo de vanadio intacto o parcialmente intacto, podría ejercer estas propiedades cuando presenta un sitio de coordinación libre o fácilmente accesible para el enlace del sustrato. Este es el caso de compuestos de vanadio con estructura piramidal-tetragonal y complejos octaédricos con un grupo lábil, probablemente el agua, enlazada en la posición *trans* al grupo oxo ⁽¹²⁵⁾.

Alternativamente, la actividad puede residir principalmente en las propiedades electrónicas y estructurales del sistema de ligandos coordinados al vanadio y transportados por el mismo.

Una diferenciación significativa entre la toxicidad celular y la acción mimética de la insulina de varios compuestos de vanadio, soportan la idea de que los complejos mantienen su identidad, o sea, los ligandos se mantienen coordinados a los centros de vanadio hasta ser transportado dentro de la célula. Esta diferenciación puede ser causada también por las interacciones del vanadio con la membrana celular. Similarmente, el efecto mimético de la insulina puede deberse a la capacidad

discriminatoria de la membrana celular para transportar un complejo particular de vanadio.

A esta altura podemos excluir que exista una correlación significativa entre la eficacia mimética de insulina y el estado de oxidación del vanadio. Esto más bien tendría que ver con la facilidad de la interconversión de los estados redox del vanadio en las células y con la observación de que los adipocitos contienen fosfatasas sensibles a V (IV) y V (V), proteínas estas que son posibles blancos para la acción mimética de insulina de complejos de vanadio.

Recientemente la contribución posible de óxido nítrico (NO) al movimiento del vanadio ha sido propuesta, en un esfuerzo no solo para mejorar las condición de los diabéticos, sino también para prevenir el inicio de la diabetes mellitos. Esta observación podría abrir una nueva percepción para comprender mejor el mecanismo de vanadio *in vivo* ⁽⁶⁵⁾.

CAPÍTULO V.- PERSPECTIVAS EN RELACIÓN AL ESTUDIO DE COMPLEJOS DE VANADIO COMO MIMÉTICOS DE INSULINA:

Después del descubrimiento en 1990, de que ratas inducidas con DM tipo I podrían tratarse con $[\text{VO}(\gamma\text{-pga})]$ de esfera de coordinación $\text{VO}(\text{S}_2\text{N}_2)$ administradas oralmente todos los días, una amplia clase de compuestos basados en complejos vanadil han sido extensamente estudiados. La información obtenida de estudios en animales ha llevado a un nuevo y sorprendente concepto, complejos de bajo peso molecular (aproximadamente 350-400 unidades) de vanadil causaron actividad antidiabética disminuyendo la glucosa en la sangre, similar a lo que hace la insulina con un peso molecular de aproximadamente 6000. De la misma manera, desde 1995, los compuestos de vanadio simple, tales como VOSO_4 y NaVO_3 , han sido clínicamente probados en seres humanos con DM, quienes mostraron mejoras en su estado diabético. El resultado más importante indicó que los niveles de vanadio en el plasma de los sujetos después del tratamiento con VOSO_4 se incrementaron luego de 6 semanas de tratamiento, sugiriendo una dosificación dependiente ⁽¹²⁶⁾.

Estas búsquedas con participación de modelos de animales y personas diabéticas, muestran que los compuestos de vanadil son útiles para el tratamiento de DM y que ellos serán clínicamente útiles en la farmacéutica del futuro. Hay dos posibles métodos para incrementar los niveles de metal en el plasma, lo que mejora las actividades antidiabéticas e insulino miméticas de los compuestos de vanadil. Sin embargo, es importante reducir las dosis de tales compuestos para evitar efectos en lugares no necesarios o toxicidad a raíz de los metales ⁽¹²⁶⁾. La primera parte es desarrollar nuevos tipos de complejos de vanadil con alta biodisponibilidad y sin

toxicidad. La segunda parte es incrementar la biodisponibilidad de compuestos simples de vanadio, por lo tanto, se necesita la introducción de nuevos sistemas de administración de drogas, por ejemplo, usos de cápsulas recubiertas-entéricos conteniendo polímeros biodegradables y biocompatibles que se enlazan a componentes metálicos, logrando así una liberación controlada de los complejos de vanadio con actividad mimética de insulina ⁽¹²⁶⁾.

CONCLUSIONES:

1. A pesar de estar presente en bajas concentraciones ($\sim 10^{-8}$ M) tanto en plantas como en animales, el vanadio tiene una presencia relevante en la vida debido a que forma parte de las enzimas vitales como las haloperoxidasas y nitrogenasas y también debido a su aplicación potencial en medicina.
2. La aplicación medicinal de los complejos de vanadio más ampliamente estudiada se ha dado en el área del tratamiento de la diabetes tipo I (insulino dependiente, IDMM) o tipo II (no insulino dependiente, NIDMM), a pesar de que también varios grupos de vanadio exhiben un gran potencial anticancerígeno hacia tumores inducidos experimentalmente.
3. De los compuestos de vanadio, tanto sales como quelatos han demostrado presentar actividad mimética de insulina *in vivo* e *in vitro*, lo que los hace promisoros en el área de la industria farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo I y II; pero de todos ellos, sólo el complejo, VO (IV)-maltolato ha sido introducido a ensayos clínicos en humanos.

Se hacen necesarias investigaciones acerca de la absorción del vanadio en los tejidos, distribución y excreción de una variedad de complejos de vanadio y un mejor conocimiento de su efecto metabólico, lo cual permitirá el desarrollo de nuevas drogas que contengan vanadio mimético de insulina.

Ya sea solo o combinado con otros metales, el vanadio puede producir agentes que van a revolucionar en unos 10 – 20 años las terapias antidiabéticas (K. H. Thompson, J. H. McNeil, C. Orvig. Chem. Rev., **1999**, 99: 2885-2891).

4. A pesar de que el mecanismo no haya sido completamente elucidado, se concluye de que la manera como los complejos de vanadio actúan contra la diabetes, no es mimetizando directamente a la insulina, sino más bien inhibe a los receptores de insulina que son activados por la de la tirosina fosfatasa (PTB1B), por consiguiente se cree que el vanadio actúa inhibiendo a la tirosina fosfatasa para que la insulina cumpla sus funciones celulares.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:

1. Enrique J. Barán, Química Inorgánica, **1995**, 165, 166, 167, 168, 169, 170.
2. Catherine E. Housecroft, Alan G. Sharpe, Química Inorgánica, **2006**, 593, 602, 836.
3. María Vallet, Juan Faus, Enrique García-España, José Moratal, Introducción a la Química Bioinorgánica, 308, 309, 310.
4. Heinz – Bernhard Kraatz, Nils Metzler – Nolte, Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry, **2006**, 214, 215, 221
5. F. Albert Cotton, Geoffrey Wilkinson, Química Inorgánica Avanzada, **1990**, 858, 859, 560
6. Sheriver Atkins, Química Inorgánica, 447
7. M. Rangel, A. Tamura, C. Fukushima, H. Sakurai, J. Biol. Inorg. Chem. **2001**, 6, 128.
8. P. R. Klich, A. T. Daniher, P. R. Challen, D. B. McConville, W. J. Youngs, Inorg. Chem. **1996**, 35, 347.
9. A. Hodge, K. Nordquest, E. L. Blinn, Inorg. Chim. Acta **1972**, 6, 491.
10. J. Burgess, B. De Castro, C. Oliveira, M. Rangel, W. Schlindwein, Polyhedron **1997**, 16, 789.
11. C. J. Ballhausen, H. B. Gray, Inorg. Chem. **1962**, 1, 111.
12. A. Katoh, K. Taguchi, H. Okada, M. Harata, Y. Fujisawa, T. Takino, H. Sakurai, Chem. Lett. **2000**, 866.
13. A. Neves, S. M. de Moraes Romanowski, I. Vencato, A. S. Mangrich, J. Chem. Soc., Dalton Trans. **1998**, 617.
14. T. S. Smith, II, R. LoBrutto, V. L. Pecoraro, Coord. Chem. Rev. **2002**, 228, 1.
15. H. Sakurai, K. Tsuchiya, M. Nukatsuka, M. Sofue, J. Kawada, J. Endocrinol. **1990**, 126, 451.
16. T. Kiss, T. Jakusch, J. C. Pessoa, I. Tomaz, Coord. Chem. Rev. **2003**, 237, 123.
17. P. Buglyó , T. Kiss, E. Kiss, D. Sanna, E. Garribba, G. Micera, J. Chem. Soc., Dalton Trans. **2002**, 2275.
18. D. Sanna, G. Micera, P. Buglyó , T. Kiss, J. Chem. Soc., Dalton Trans. **1996**, 87.

19. A. Do"rnyei, E. Garribba, T. Jakusch, P. Forgo' , G. Micera, T. Kiss, J. Chem. Soc., Dalton Trans. **2004**, 1882.
20. P. Buglyó, A. Dessi, T. Kiss, G. Micera, D. Sanna, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1993, **2007**
21. B. D. Liboirin, K. H. Thompson, G. R. Hanson, E. Lam, N. Aebischer, C. Orvig, J. Am. Chem. Soc. **2005**, 127, 5104.
22. H. Sakurai, S. Shimomura, K. Fukusawa, K. Ishizu, Biochem. Biophys Res. Commun. **1980**, 96, 293
23. G. R. Hanson, Y. Sun C. Orvig, Inorg. Chem. **1996**, 35, 6507.
24. S. S. Amin, K. Cryer, B. Zhang, S. K. Dutta, S. S. Eaton, O. P. Anderson, S. M. Miller, B. A. Reul, S. M. Brichard, D. C. Crans, Inorg. Chem. **2000**, 39, 406.
25. V. Monga, K. H. Thompson, V. G. Yuen, V. Sharma, B.O. Patrick, J. H. McNeill, C. Orvig, Inorg. Chem **2005**, 44, 2678.
26. S. Bhattacharyya, S. Mukhopadhyay, S. Samanta, T. J. R. Weakley, M. Chaudhury, Inorg. Chem. **2002**, 41, 2433.
27. M. Nakai, M. Obata, F. Sekiguchi, M. Kato, M. Shiro, A. Ichimura, I. Kinoshita, M. Micuriya, T. Inohara, K. Kawabe, H. Sakurai, C. Orvig, S. Yano, J. Inorg. Biochem. **2004**, 98, 105.
28. A.D. Keramidias, A. B. Papaioannou, A. Vlahos, T. A. Kabanos, G. Bonas, A. Makriyannis, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, Inorg. Chem. **1996**, 35, 357.
29. H. Sakurai, H. Sano, T. Takino, H. Yasui, Chem. Lett. **1999**, 913.
30. H. Yasui, K. Takechi, H. Sakurai, J. Inorg. Biochem. **2000**, 78, 185.
31. H. Sakurai, A. Tamura, J. Fugono, H. Yasui, T. Kiss, Coord. Chem. Rev. **2003**, 245, 31.
32. T. K. Saha, Y. Adachi, Y. Yoshikawa, H. Yasui, H. Sakurai, Chem. Lett. **2005**, 34, 1350.
33. D. Mustafi, M. W. Makinen, Inorg. Chem. **2005**, 44, 5580.
34. A. Katoh, K. Taguchi, R. Saito, Y. Fujisawa, T. Takino, H. Sakurai, Heterocycles **2003**, 60, 1147.
35. P. Caravan, L. Gelmini, N. Glover, F. G. Herring, H. Li, J. H. McNeill, S. J. Retting, I. A. Setyawati, E. Shuter, Y. Sun, A.S. Tracey, V. G. Yuen, C. Orvig, J. Am. Chem. Soc. **1995**, 117, 12759.
36. Y. Sun, B. R. James, S. J. Retting, C. Orvig, Inorg. Chem. **1996**, 35, 1667.

37. R.T. Yamaki, E. R. Paniago, S. Carvalho, O. W. Howarth, W. Kam, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4817.
38. D. C. Crans, L. Yang, T. Jakusch, T. Kiss, *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 4409.
39. B. Baruah, S. Das, A. Chakravorty, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 237, 135.
40. A.S. Tracey, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 237, 113.
41. K. Kawabe, M. Tadokoro, A. Ichimura, Y. Kojima, T. Takino, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7937.
42. M. Kojima, K. Nakajima, M. Tsuchimoto, M. Tanaka, T. Suzuta, Y. Yoshikawa, J. Fujita, *Chem. Lett.* **1994**, 949.
43. S. Mondal, S. P. Rath, S. Dutta, a. Chakravorty, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 99.
44. J. C. Pessoa, S. M. Luz, R. D. Gillard, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 569.
45. K. Kawabe, M. Tadokoro, Y. Kojima, Y. Fujisawa, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1998**, 9.
46. J. C. Pessoa, M. T. Duarte, R. D. Gillard, C. Madeira, P. M. Matias, I. Tomaz, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 4015.
47. B. Gyurcsik, T. Jacusch, T. Kiss, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 1053.
48. H. Yasui, Y. Kunori, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **2003**, 32, 1032.
49. W. R. Harris, S. B. Friedman, D. Silberman, *J. Inorg. Biochem.* **1984**, 20, 157.
50. E. Sabbioni, J. Rade, F. Berolero, *J. Inorg. Biochem.* **1980**, 12, 307.
51. C. A. Strasia, Ph. D. Thesis, Purdue University, Lafayette, Indiana, **1971**.
52. L. L. Hopkins, Jr., H. E. Mohr, *Newer Trace Elements in Nutrition*, ed. by W. Mertz, W. E. Cornatzer, Marcel Dekker, New York, **1971**, p. 195.
53. F. H. Nielsen, *Vanadium Compounds: Chemistry, Biochemistry, and Therapeutic Applications*, ACS Symp. Ser. 711, ed. by A. S. Tracey, D. C. Crans, American Chemical Society, Washington, D.C., **1998**.
54. L. C. Cantley, Jr., L. Josephson, R. Wamer, M. Yanagisawa, C. Lechene, G. Guidotti, *J. Biol. Chem.* 1977, 252, 7421.
55. L. A. Beaugé, I. M. Glynn, *Nature* 1978, 272, 551.
56. B. R. Nachay, J. P. Saunders, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1978, 2, 247.
57. E. E. Quist, L. E. Hokin, *Biochim, Biophys. Acta* 1978, 511, 202.
58. A. Sterm, X. Yin, S.-S. Tsang, A. Davison, J. Moon, *Biochem. Cell Biol.* **1999**, 71, 103.

59. H. Vilter, *Phytochemistry* **1984**, 23, 1387.
60. a) A. Messerschmidt, L. Prade, R. Wever, *Vanadium Compounds: Chemistry, Biochemistry, and Therapeutic Applications*, ACS Symp. Ser. 711, ed. by A. Tracey, D. Crans, American Chemical Society, Washington, D. C., **1998**, p, 186. b) A. Butler, R. A. Tschirret-Guth, M. T. Simpon, *Vanadium Compounds: Chemistry, Biochemistry, and Therapeutic Applications*, ACS Symp. Ser. 711, ed. by A. Tracey, D. Crans, American Chemical Society, Washington, D. C., **1998**, p, 202. c) W. Hemrika, R. Renirie, H. Dekker, R. Wever, *Vanadium Compounds: Chemistry, Biochemistry, and Therapeutic Applications*, ACS Symp. Ser. 711, ed. by A. Tracey, D. Crans, American Chemical Society, Washington, D. C., **1998**, p, 216.
61. E. Bayer, H. Z. Kneifel, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1972**, 27, 207.
62. M. A. Carrondo, M.T. Duarte, P. J. Costa, J. A. L. Silva, J. J. R. Fausto da Silva, M. C. Vaz, L. F. J. Vilas-Boas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 1158.
63. C. M. M. Matoso, A. J. L. Pombeiro, J. J. R. F. da Silva, M. F. C. G. da Silva, J. A. L. da Silva, J. L. B.-Ferreira, R. P.-Almeida, *Vanadium Compounds: Chemistry, Biochemistry, and Therapeutic Applications*, ACS Symp. Ser. 711, ed. by A. Tracey, D. Crans, American Chemical Society, Washington, D. C., **1998**, p, 241.
64. D. E. Jackson, *J. Phalmacol.* **1912**, 3, 477.
65. Marcel Gielen, *Inorganic Chemistry*, 143 – 155
66. Medicine for People with diabetes, www.diabetes.org.
67. www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/diabetes/prodinsu.htm
68. Chris Jones, R. T. John, *Medicinal Aplications of Coordinations Chemistry*, 292.
69. H. Sakurai, K. Tsuchiya, M. Nakatsuka, J. Kawada, S. Ishikawa, H. Yoshida, M. Komatsu, *J. Clin. Biochem. Nutr.* **1990**, 8, 193.
70. H. Sakuri, Y. Kojima, Y. Yoshikawa, K. Kawabe, H. Yasui, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 26, 187.
71. M. Nakai, H. Watanabe, C. Fujiwara, H. Kakegawa, T. Satoh, J. Takada, R. Matsuschita, H. Sakurai, *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, 18, 719.
72. Y. Adachi, H. Sakurai, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 428.
73. H. Sakurai, *Chem. Rec.* **2002**, 2, 237.

74. H. Sakurai, H. Yasui, Y. Adachi, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2003**, 12, 1189.
75. K. H. Thompson, J. H. McNeill, C. Orvig, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2561.
76. D. Rehder, J. C. Pessoa, C. F. G. C. Geraldes, M. M. C. A. Castro, T. Kabanos, T. Kiss, B. Meier, G. Micera, L. Pettersson, M. Rangel, A. Salifoglou, I. Turel, D. Wang, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, 7, 384.
77. D. C. Crans, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1497.
78. K. Saatchi, K. H. Thompson, B. O. Patrik, M. Pink, V. G. Yuen, J. H. McNeill, C. Orvig, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 2689.
79. K. H. Thompson, B. D. Liboiron, Y. Sun, K. D. D. Bellman, I. A. Setyawati, B. O. Patrick, V. Karunaratne, G. Rawji, J. Wheeler, K. Sutton, S. Bhanot, C. Cassidy, J. H. McNeill, V. G. Yuen, C. Orvig, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, 8, 66.
80. H. Sakurai, K. Fujii, H. Watanabe, H. Tamura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, 214, 1095.
81. S. Fujimoto, K. Fujii, H. Yasui, R. Matsushita, J. Takada, H. Sakurai, *J. Clin. Biochem. Nutr.* **1997**, 23, 113.
82. T. Takino, H. Yasui, A. Yoshitake, Y. Hamajima, R. Matsushita, J. Takada, H. Sakurai, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2005**, 6, 133.
83. K. Fukui, Y. Fujisawa, H. Ohya-Nishiguchi, H. Kamada, H. Sakurai, *J. Inorg. Biochem.* **1999**, 77, 215.
84. Y. Fujisawa, H. Sakurai, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 1668.
85. K. Tayama, Y. Adachi, H. Yasui, H. Sakurai, *PACIFICHEM 2005*, Honolulu, U.S.A., Dec., **2005**.
86. H. Sakurai, A. Tamura, T. Takino, K. Ozutsumi, K. Kawabe, Y. Kojima, *Inorg. React. Mech.* **2000**, 2, 69.
87. T. Sasagawa, Y. Yoshikawa, K. Kawabe, H. Sakurai, Y. Kojima, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, 88, 108.
88. J. H. McNeill, V. G. Yuen, H. R. Hoveyda, C. Orvig, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1489.
89. Y. Adachi, J. Yoshida, Y. Koderu, A. Katoh, J. Takara, H. Sakurai, *PACIFICHEM 2005*, Honolulu, U.S.A., Dec., **2005**.
90. H. Sakurai, H. Sano, T. Takino, H. Yasui, *J. Inorg. Biochem.* **2000**, 80, 99.
91. S. Takeshita, I. Kawamura, T. Yasuno, C. Kimura, T. Yamamoto, J. Seki, A. Tamura, H. Sakurai, T. Goto, *J. Inorg. Biochem.* **2001**, 85, 179.
92. R. E. Tapscott, R. L. Belford, I. C. Paul, *Inorg. Chem.* **1968**, 7, 356.

93. H. Sakurai, S. Funakoshi, Y. Adachi, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1629.
94. B. Ramachandran, M. Kandaswamy, V. Narayanan, S. Subramanian, *Diabetes, Obes. Metab.* **2003**, 5, 455.
95. J. Ohkanda, A. Katoh, *Rev. Heteroat. Chem.* **1998**, 18, 87.
96. M. Yamaguchi, R. Saito, Y. Adachi; Y. Yoshikawa, H. Sakurai, A. Katoh, in preparation.
97. A. Katoh, M. Yamaguchi, R. Saito, Y. Adachi, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1274.
98. H. Sakurai, T. Inohara, Y. Adachi, K. Kawabe, H. Yasui, J. Takada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1093.
99. D. Nandhini, S. Maneemegalani, V. Enangovan, N. Sekar, N. Govindasamy, *Indian J. Biochem. Biophys.* **1993**, 30, 73.
100. Y. Yoshikawa, K. Kawabe, M. Tadokoro, Y. Suzuki, N. Yanagihara, A. Nakayama, H. Sakurai, Y. Kojima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2423.
101. K. Kawabe, T. Suekuni, T. Inada, K. Yamato, M. Tadokoro, Y. Kojima, Y. Fujisawa, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1998**, 1155.
102. K. Kawabe, M. Tadokoro, K. Hirotsu, N. Yanagihara, Y. Kojima, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 305, 172.
103. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
104. H. Watanabe, M. Nakai, K. Komasa, H. Sakurai, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 876.
105. H. Sakurai, H. Watanabe, H. Tamura, H. Yasui, R. Matsushita, J. Takada, *Inorg. Chem. Acta* **1998**, 283, 175.
106. www.andaluciainvestiga.com
107. www.atsdr.cdc.gov/es/
108. H. Sakurai, S. Shimomura, K. Fukazawa, K. Ishizu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1980**, 96, 293 – 298.
109. T. Kiss, E. Kiss, E. Garriba, H. Sakurai, *J. Inorg. Biochem.*, **2000**, 80: 65–73.
110. Dieter Rehder, J. Costa Pessoa, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2002**, 7: 384–396.
111. ND. Chasteen, JK. Grady, CE. Holloway, *Inorg. Chem.*, **1986**, 25: 2754-2760.
112. A. Butler, MJ. Danzitz, H. Eckert, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109: 1864-1865.
113. H. Vilter, D. Rehder, *Inorg. Chim. Acta*, **1987**, 136: L7-L10.
114. T. Goda, H. Sakurai, T. Yashimura, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1988**, 654-661.

115. H. Degani, M. Gochin, SJD. Karlish, Y. Shechter, *Biochemistry*, **1981**, 20: 5795-5799.
116. IG. Macara, K. Kustin, LC. Cantley, *Biochim. Biophys. Acta*, **1980**, 629: 95-106.
117. M. Delfini, E. Raggeli, A. Lepri, G. Valensin, *Inorg. Chim. Acta*, **1985**, 107: 87-89.
118. KH. Thompson, Orvig, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2000**, 2885-2892.
119. A. Stern, AJ. Davison, Q. Wu, J. Moon, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1992**, 299: 125-128.
120. K. Kanamori, Y. Kinebuchi, H. Michibata, *Chem. Lett.*, **1997**, 423-424.
121. E. Alberico, D. Dewaele, T. Kiss, G. Micera, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1995**, 425-430.
122. J. Li, G. Elberg, DC. Crans, Y. Shechter, *Biochemistry*, **1996**, 35: 8314-8318.
123. AS. Tracey, MJ. Gresser, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1986**, 83: 609-613.
124. DC. Crans, H. Holst, AD. Keramidas, D. Rehder, *Inorg. Chem.*, **1995**, 34: 2524-2534.
125. D. Rehder, C. Schulzke, H. Dau, C. Meinke, J. Hanss, M. Epple, *J. Inorg. Biochem.*, **2000**, 80: 115-121.
126. Hiromu Sakurai, Akira Katoh, Yutaka Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn. Vol. 79, No 11*, **2006**, 1645 - 1664