

# NOVOS COMPLEXOS DE DIOXOVANÁDIO(V) COMO POTENCIAL FERRAMENTA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.

**Aluno: Ana Catherine S. Colchete**

**Orientador: Nicolás A. Rey**

## Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia que atualmente representa a forma mais comum de demência em idosos. Em 2011, estudos indicaram que ao mínimo 24 milhões de pessoas estão afetadas pela doença e que no ano de 2030, a previsão é que este número chegue a 72 milhões. Muitas hipóteses vêm sendo estudadas nos últimos anos a fim de encontrar um tratamento eficaz para a doença. Neste contexto, uma das teorias mais promissoras é a da hipótese metálica, mais precisamente a utilização de atenuadores da interação metal-proteína, conhecidos como MPACs.

Um MPAC proposto para devidos fins é o composto INHOVA, sintetizado a partir de o-vanilina e isoniazida, na proporção de 1:1, utilizando como solvente o etanol. O ligante foi caracterizado por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), realizada na faixa de 4000-450  $\text{cm}^{-1}$ , tendo sua identidade confirmada através da comparação IV obtido para o produto com o reportado para o INHOVA na literatura (González-Baró et al., 2012). Acredita-se que este possuirá a capacidade de atuar como MPAC devido à sua estrutura capaz de coordenar com 3 de seus átomos.

## Metodologia e Resultados

Foi realizada o teste de estabilidade do INHOVA de 30 h, obtendo-se os dados do perfil de absorção em um gráfico de absorbância vs comprimento de onda, na faixa de 240 até 352 nm, região de comprimento de onda contendo as principais bandas de absorção do ligante. Nessa região, é possível observar duas bandas, uma em 268 nm e outra em 302 nm, que apresentam comportamento inverso. Com isso, há a obtenção de um ponto isobéptico na altura de 272 nm, sendo este indicativo de somente duas espécies absorventes no equilíbrio. Acredita-se que estas duas espécies são o INHOVA e seu produto de hidrólise, o-HVa. O equilíbrio em uma solução de 0% DMSO foi atingido 24 horas após a solubilização do composto.

Como a hidrólise tem início com a protonação do nitrogênio azometínico, uma vez que este átomo doador esteja coordenado, a protonação não será possível. Sendo assim, o complexo de vanádio  $\text{VO}_2\text{INHOVA}$  foi sintetizado e sua estrutura cristalográfica determinada, onde é possível identificar o íon  $\text{VO}_2^+$  coordenado com o  $\text{INHOVA}^-$ , desprotonado, pelo oxigênio fenólico, nitrogênio azometínico e por fim, pelo oxigênio do fenolato.

A síntese do complexo denominado VO-INHOVA é realizada a partir do metal vanádio, obtido do sal sulfato de vanadila, e do ligante INHOVA. Como solvente, foi utilizado o etanol. O sistema ficou sob agitação e refluxo durante 3 h. Decorrido o tempo necessário, a solução resultante é deixada para evaporar lentamente em um béquer, em ambiente estático, até que se formem os cristais desejados.

Acredita-se que a síntese de complexos metálicos de possíveis MPACs pouco estáveis em solução aquosa pode ser uma estratégia visando o trabalho com uma maior família de possíveis compostos, tanto na fase *in vitro* quanto na fase pré-clínica de testes.

Visando o mesmo fim, outro complexo partindo do sulfato de vanadila foi também sintetizado, utilizando o ligante HPCIH. Este é um ligante amplamente conhecido e estudado, da família das hidrazonas, (airoilhidrazona), com estudos que inclusive mostram sua possível capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Foram obtidos cristais de coloração verde clara/azulada, que posteriormente serão caracterizados.

O trabalho realizado foi classificado e exposto no XVII Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, um congresso de cunho internacional realizado no mês de agosto de 2016 em São Pedro – São Paulo.

Futuros objetivos deste projeto são a realização do teste de estabilidade dos complexos sintetizados, a fim de confirmar a eficácia do método de estabilização. Também é necessário um maior número de caracterizações do complexo VOPCIH, visando a mais precisa determinação de sua estrutura. Além disso, a realização de outros testes a nível biológico é esperada, para dar continuidade ao objetivo principal de síntese.

## **Conclusões**

O complexo VO<sub>2</sub>INHOVA foi sintetizado e caracterizado, a fim de promover a estabilidade em solução aquosa do ligante INHOVA, um potencial MPAC. Além disso, o complexo VOPCIH, inédito, foi sintetizado, visando o mesmo fim para o ligante. Esta é uma nova técnica proposta para aumentar a estabilidade de ligantes, abrindo uma janela para o trabalho com uma maior família de ligantes promissores, que muitas vezes seriam descartados devido à sua instabilidade em solução fisiológica.