



Guilherme dos Santos Malheiros

Síntese e caracterização de potenciais '*Metal-Protein Attenuating Compounds*' hidrazônicos e avaliação da complexação ao íon vanadila como possível forma de administração no contexto da doença de Alzheimer

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da PUC-Rio como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Nicolás Adrián Rey

Rio de Janeiro
Março de 2018



Guilherme dos Santos Malheiros

Síntese e caracterização de potenciais '*Metal-Protein Attenuating Compounds*' hidrazônicos e avaliação da complexação ao íon vanadila como possível forma de administração no contexto da doença de Alzheimer

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof. Nicolás A. Rey

Orientador

Departamento de Química - PUC-Rio

Prof. Jiang Kai

Departamento de Química - PUC-Rio

Profª Josane Alves Lessa

UERJ

Prof. Leonardo Viana de Freitas

IFRJ

Prof. Márcio da Silveira Carvalho

Coordenador Setorial do Centro

Técnico Científico – PUC-Rio

Rio de Janeiro, 23 de março de 2018

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização do autor, do orientador e da universidade.

Guilherme dos Santos Malheiros

Graduou-se em Licenciatura Química no Instituto Federal de Ciência, Educação e Tecnologia do Rio de Janeiro em outubro de 2014. Ingressou no Mestrado em Química na PUC-Rio em março de 2016.

Ficha catalográfica

Malheiros, Guilherme dos Santos

Síntese e caracterização de potenciais 'Metal-protein attenuating compounds' hidrazônicos e avaliação da complexação ao íon vanadila como possível forma de administração no contexto da doença de Alzheimer / Guilherme dos Santos Malheiros; orientador: Nicolás Adrián Rey. – 2018.

94 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)—Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2018.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Alzheimer. 3. Vanádio(IV). 4. MPACs. 5. Hidrazonas. I. Adrián Rey, Nicolás. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

Dedico esta dissertação ao meu companheiro, Luis Ricardo Conrado Cunha. Sem você, eu teria desistido no meio do caminho.

Agradecimentos

À PUC-Rio, pela oportunidade e suporte para realizar esses estudos.

Ao CNPq e à FAPERJ pelo apoio financeiro, indispensável para minha manutenção e realização da pesquisa.

Ao meu orientador, prof. Dr. Nicolás A. Rey, por ter me dado todo o suporte ao longo deste trabalho. Agradeço imensamente por entender tudo que passei durante o mestrado.

Aos membros da banca, que aceitaram o convite para avaliar e contribuir com este trabalho.

Ao meu companheiro, Luis Ricardo Cunha, por ser meu norte e minha força sempre que estava perdido e esgotado. Obrigado por não me deixar desistir, obrigado por cada palavra de incentivo, obrigado por me motivar a escrever. Serei eternamente grato. Eu te amo!

Aos meus pais, Helena e Leandro, por sempre acreditarem em mim.

Aos meus irmãos, Gabriel dos Santos Malheiros e Jorge Medeiros Branco Neto. Obrigado por todo incentivo, toda ajuda emocional, obrigado por estarem comigo esse tempo todo. Eu amo muito vocês!

À minha amiga, Agatha Ruvenal de Souza, por me apoiar em todas as situações. Eu sei que sempre poderei contar com você.

À Dra. Anna De Falco, pelo apoio em todos os mil momentos que passei no mestrado. Sou muito grato por tudo que me ensinou tanto academicamente quanto na vida. Eu nunca me esquecerei de você.

À Daphne Schneider Cukierman, por sempre estar disposta a me ajudar. Você foi fundamental para que esse trabalho se desenvolvesse.

À IC Catherine Colchete, pela ajuda nas sínteses.

À galera do LabSO-Bio: Ana Beatriz Pinheiro, Anna De Falco, Barbara Bergamo, Beatriz Nico, Beatriz Barros, Cassiana Balduci, Catherine Colchete, Daphne

Schneider Cukierman, Jesica Paola, Juliana Pinheiro e Sergio Castro. Muito obrigado por todos esses dias, por todas as conversas, todos os cafés e por me ouvirem desabafar quase sempre.

Ao meu amigo (e irmão) Druval Santos de Sá. Muito obrigado por sempre se preocupar comigo mesmo tendo milhões de outras preocupações. Obrigado por sempre perguntar sobre a pesquisa, pelas palavras de estímulo e pelos abraços sempre que me via triste.

À galera do mestrado: Amanda, Elizanne, Rafa, Lais, Cris e Igor. Foram 2 anos vivenciando muita coisa juntos! Obrigado por serem maravilhosos!!!! Eu estou escrevendo chorando de felicidade relembrando tudo que passamos.

À técnica Elaine do Laboratório de Biocombustíveis (LABIO), por ter me ensinado a utilizar os equipamentos de espectroscopia na região do infravermelho e análise termogravimétrica.

Ao pessoal do Laboratório de Espectroanalítica e Eletroanalítica Aplicada (LEEA), pelas análises CHN.

À M. Sc. Rosana Garrido, pelas análises de RMN.

Ao prof. Dr. Odivaldo Cambraia Alves, pelas análises de EPR.

Ao prof. Dr. Leonardo Viana de Freitas e à prof. Dr. Andréa de Moraes Silva, por terem escrito minha carta de recomendação, por terem despertado em mim a paixão pela Inorgânica e por terem acreditado no meu potencial.

Aos professores do Departamento de Química da PUC-Rio, por cada ensinamento.

À minha amiga Steffane Jacob, por ter sido maravilhosa comigo desde o primeiro dia que nos conhecemos. Foi incrível dividir casa contigo nesses últimos meses de mestrado.

Resumo

Malheiros, Guilherme dos Santos; Rey, Nicolás Adrián. **Síntese e caracterização de potenciais ‘*Metal-Protein Attenuating Compounds*’ hidrazônicos e avaliação da complexação ao íon vanadila como possível forma de administração no contexto da doença de Alzheimer.** Rio de Janeiro, 2018. 94p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

A doença de Alzheimer é uma patologia multifatorial que, nos dias atuais, apresenta a forma mais conhecida de demência em idosos. Baseado na hipótese metálica, pesquisas demonstraram que a interação de certos íons metálicos endógenos, como o Fe^{3+} e o Cu^{2+} , com o peptídeo A β provoca uma aceleração da formação de espécies oligoméricas e ainda contribui para o aumento do estresse oxidativo. Neste ínterim, a proposição de MPACs (do inglês, *Metal-Protein Attenuating Compounds*, compostos atenuadores da interação metal-proteína) é uma abordagem promissora para evitar o progresso da demência, pois estas moléculas apresentam afinidade moderada por íons metálicos. Neste trabalho, sintetizaram-se três potenciais MPACs hidrazônicos, INHOVA, 2PCAFUR e FUROVA e um complexo inédito de vanádio(IV), $[\text{VO}(\text{INHOVA})_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{MeOH}$ (**1**), proposto como modelo de veículo para esses compostos. A caracterização destas moléculas foi possível a partir de diferentes técnicas, como espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), análise elementar (CHN), ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN de ^1H), difração de raios-X em monocristal, ressonância paramagnética eletrônica (EPR) e análise termogravimétrica (TGA). Os ligantes hidrazônicos não coordenados são suscetíveis à hidrólise, conforme estudado por espectroscopia de absorção no UV-Vis. O complexo de vanádio (**1**), por outro lado, apresenta maior estabilidade, podendo atuar como veículo para esses e outros MPACs, preservando a integridade do ligante em solução. Neste contexto, complexos metálicos de vanádio tendo como ligantes INHOVA, 2PCAFUR e FUROVA se apresentam como bons candidatos a estudos mais aprofundados, a fim de avaliar sua viabilidade como possíveis carreadores de MPACs no tratamento da doença de Alzheimer.

Palavras-chave

Alzheimer; vanádio(IV); MPACs; hidrazonas.

Abstract

Malheiros, Guilherme dos Santos; Rey, Nicolás Adrián (advisor). **Synthesis and characterization of potential hydrazonic '*Metal-Protein Attenuating Compounds*' and evaluation of complexation to vanadyl ion as a possible form of administration in the context of Alzheimer's disease.** Rio de Janeiro, 2018. 94p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Alzheimer's disease is a multifactorial pathology that, currently, represents the most known form of dementia in the elderly. Based on the metal hypothesis, studies have shown that the interaction of certain endogenous metal ions, such as Fe^{3+} and Cu^{2+} , with the A β peptide accelerates the formation of oligomeric species and also contributes to the increase of oxidative stress. In this context, the proposition of MPACs (Metal-Protein Attenuating Compounds) is a promising approach to prevent the progression of dementia because these molecules exhibit moderate affinity for metal ions. In this work, three potential hydrazonic MPACs were synthesized, INHOVA, 2PCAFUR and FUROVA and a novel vanadium(IV) complex, $[\text{VO}(\text{INHOVA})_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{MeOH}$ (**1**), proposed as vehicle model for these compounds. The characterization of these molecules was possible from different techniques such as vibrational spectroscopy in the infrared (IR) region, elemental analysis (CHN), proton nuclear magnetic resonance (^1H -NMR), X-ray diffraction in monocristal, electronic paramagnetic resonance (EPR) and thermogravimetric analysis (TGA). Uncoordinated hydrazonic ligands are susceptible to hydrolysis as studied by UV-Vis absorption spectroscopy. The vanadium complex (**1**), on the other hand, present greater stability, being able to act as vehicle for this and other MPACs, preserving their integrity in solution. In this context, vanadium metal complexes containing INHOVA, 2PCAFUR and FUROVA as ligands present themselves as good candidates for further studies in order to evaluate their viability as possible drugs for the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords

Alzheimer; vanadium(IV); MPACs; hydrazones.

Sumário

1	Introdução	20
1.1	Panorama geral sobre a doença de Alzheimer	20
1.2	Bases moleculares da doença de Alzheimer	22
1.3	A hipótese metálica	24
1.4	Principais terapias envolvidas na doença de Alzheimer	25
1.5	MPACs	28
1.6	Vanádio	32
1.6.1	Aspectos gerais	32
1.6.2	Compostos de vanádio	34
1.7	Hidrazonas e proposta de trabalho	34
1.7.1	INHOVA: 2-hidroxi-3-metoxibelzaldeído isonicotinoil hidrazona	36
1.7.2	2PCAFUR: 2-piridinacarboxaldeído furoil hidrazona	37
1.7.3	FUROVA: 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído furoil hidrazona	38
2	Objetivos	39
2.1	Objetivo geral	39
2.2	Objetivos específicos	39
3	Justificativa	40
4	Procedimento experimental	41
4.1	Materiais, solventes e reagentes	41
4.2	Instrumentação e metodologia	41
4.2.1	Espectroscopia Vibracional no Infravermelho Médio e Afastado (IV)	41
4.2.2	Análise Elementar (CHN)	41
4.2.3	Análise Termogravimétrica	42
4.2.4	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H)	42
4.2.5	Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR)	42
4.2.6	Espectrometria de Emissão Atômica com Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES)	42
4.2.7	Difração de raios-X	43
4.2.8	Testes de Estabilidade	43
4.3	Síntese dos ligantes	44
4.3.1	INHOVA	44

4.3.2 2PCAFUR	45
4.3.3 FUROVA	45
4.4 Síntese do complexo $[\text{VO}(\text{INHOVA})_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (1)	46
5 Resultados e discussão	48
5.1 Caracterização dos compostos	48
5.1.1 INHOVA	49
5.1.1.1 Espectroscopia vibracional na região do IV médio	49
5.1.2 2PCAFUR	50
5.1.2.1 Espectroscopia vibracional na região do IV médio	50
5.1.2.2 Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN de ^1H)	51
5.1.2.3 Análise elementar (CHN)	53
5.1.3 FUROVA	54
5.1.3.1 Espectroscopia vibracional na região do IV médio	54
5.1.3.2 Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN de ^1H)	55
5.1.3.3 Análise elementar (CHN)	58
5.1.3.4 Difração de raios-X de monocristal	58
5.1.4 Complexo (1)	63
5.1.4.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	63
5.1.4.2 Análise elementar (CHN) e espectrometria de emissão atômica com plasma acoplado indutivamente (ICP-OES)	66
5.1.4.3 Análise termogravimétrica (TGA)	68
5.1.4.4 Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE)	69
5.2 Testes de estabilidade (UV-Vis)	71
5.2.1 INHOVA	71
5.2.2 2PCAFUR	72
5.2.3 FUROVA	73
5.2.4 Complexo (1)	74
6 Conclusões	76
7 Perspectivas futuras	78
8 Referências bibliográficas	79

Lista de figuras

Figura 1. Representação das principais diferenças neuropatológicas entre o neurônio de uma pessoa saudável e de uma acometida pela doença	21
Figura 2. Estrutura química da memantina	26
Figura 3 Estruturas químicas dos principais fármacos utilizados na inibição da acetilcolinesterase	26
Figura 4. Estrutura química do 5-cloro-7-iodo-8-hidroxiquinolina	29
Figura 5. Estrutura química do PBT2	30
Figura 6. Estrutura química da deferiprona	30
Figura 7. Estrutura química da desferroxiamina	31
Figura 8. Estrutura química do INHHQ	32
Figura 9. Esquema genérico da formação de hidrazonas	35
Figura 10. 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído isonicotinoil hidrazona (INHOVA), os potenciais sítios de complexação estão representados dentro dos círculos vermelhos	36
Figura 11. 2-piridinacarboxaldeído furanoil hidrazona (2PCAFUR), os potenciais sítios de complexação estão representados dentro dos círculos vermelhos	37
Figura 12. 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído furaoil hidrazona (FUROVA), os potenciais sítios de complexação estão representados dentro dos círculos vermelhos	38
Figura 13. Esquema reacional da síntese do INHOVA	44
Figura 14. Esquema reacional da síntese do 2PCAFUR	45
Figura 15. Esquema reacional da síntese do FUROVA	46
Figura 16. Esquema reacional de síntese do complexo	47
Figura 17. Espectro de infravermelho médio do INHOVA em pastilha de KBr	49
Figura 18. Espectro de infravermelho médio do 2PCAFUR em pastilha de KBr	50

Figura 19. RMN de ^1H (400 MHz) de 2PCAFUR em DMSO- d_6 , à temperatura ambiente	52
Figura 20. Espectro de infravermelho médio do FUROVA em pastilha de KBr	55
Figura 21. RMN de ^1H (400 MHz) de FUROVA em DMSO- d_6 , à temperatura ambiente	56
Figura 22. Representação ORTEP do cristal FUROVA	60
Figura 23. Célula unitária do cristal FUROVA ao longo a) do eixo <i>a</i> , b) do eixo <i>b</i> e c) do eixo <i>c</i>	61
Figura 24. Ligação de hidrogênio do tipo OH...O e NH...O vistas ao longo do plano <i>bc</i>	62
Figura 25. Espectro de infravermelho médio do complexo (1) em pastilha de KBr	64
Figura 26. Espectro de infravermelho afastado do complexo (1) em pastilha de CsI	64
Figura 27. Comparação dos espectros de IV médio do ligante INHOVA e de seu complexo	65
Figura 28. Comparação dos espectros de IV afastado do ligante INHOVA e de seu complexo	66
Figura 29. Curva de calibração do padrão de vanádio	67
Figura 30. Curvas TG e dTG para o complexo (1) em atmosfera de nitrogênio	69
Figura 31. EPR de (1). Inset: espectro padrão esperado para uma amostra contendo V(IV)	70
Figura 32. Espectro ajustado do complexo (1)	70
Figura 33. Equilíbrio de formação da hidrazona INHOVA	71
Figura 34. Espectro de absorção molecular no UV-Vis da hidrazona INHOVA entre 250 e 400 nm, em solução aquosa contendo 10% de DMSO, ao longo de 48 horas. Em preto é reportado o perfil de absorvância da <i>o</i> -vanilina nas mesmas condições	72
Figura 35. Espectro de absorção molecular no UV-Vis da hidrazona 2PCAFUR, em solução aquosa contendo 10% de DMSO, ao longo de 48 horas	73

Figura 36. Espectro de absorção molecular no UV-Vis da hidrazona FUROVA, em solução aquosa contendo 10% de DMSO, ao longo de 48 horas

74

Figura 37. Espectro de absorção molecular no UV-Vis do complexo (1), em solução aquosa contendo 10% de DMSO, ao longo de 48 horas

75

Lista de tabelas

Tabela 1. Principais bandas do espectro de absorção no infravermelho médio do INHOVA e suas atribuições (MF, banda muito forte; F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro)	49
Tabela 2. Principais bandas do espectro de absorção no infravermelho médio do 2PCAFUR e suas atribuições (MF, banda muito forte; F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro)	50
Tabela 3. Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para 2PCAFUR em $\text{DMSO}-d_6$	53
Tabela 4. Análise elementar do ligante 2PCAFUR.	54
Tabela 5. Principais bandas do espectro de absorção no infravermelho médio do FUROVA e suas atribuições (MF, banda muito forte; F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro)	54
Tabela 6. Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para FUROVA em $\text{DMSO}-d_6$	57
Tabela 7. Análise elementar do ligante FUROVA	58
Tabela 8. Seleção de dados cristalográficos para o FUROVA	59
Tabela 9. Distâncias e ângulos de ligação selecionados para o cristal FUROVA	60
Tabela 10. Parâmetros geométricos das interações de hidrogênio no composto FUROVA	62
Tabela 11. Principais bandas do espectro de absorção no IV médio e afastado de (1) e suas atribuições (MF, banda muito forte; F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro)	63
Tabela 12. Análise elementar do complexo (1).	66
Tabela 13. Valores de porcentagem de vanádio em (1) obtidos em triplicata através do ICP-OES.	67
Tabela 14. Parâmetros obtidos a partir de ajustes no espectro do complexo (1)	71

Lista de abreviaturas

2PCAFUR, 2-piridinacarboxaldeído furoil hidrazona

ACh, acetilcolina

AChE, acetilcolinesterase

A β , peptídeo beta-amilóide

CBPF, Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas

ChAT, colina acetiltransferase

CHN, análise elementar dos elementos carbono, nitrogênio e oxigênio

CQ, clioquinol

d, dubleto

dd, dubleto duplo

ddd, duplo dubleto duplo

DA, doença de Alzheimer

DM, Diabetes *mellitus*

DMSO, dimetil sulfóxido

DMSO-*d*₆, dimetil sulfóxido deuterado

DNA, ácido desoxirribonucleico

EROs, espécies reativas de oxigênio

EPR, espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica

FAD, *Familial Alzheimer's Disease*, trad. Doença de Alzheimer familiar

FDA, *Food and Drug Administration*, trad. Administração de Alimentos e Medicamentos

FUROVA, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído furoil hidrazona

GLUT-2, Glucose Transporter-2, trad. Transportador de glicose do tipo 2

GSK-3 β , glicogênio sintase quinase 3 beta

ICP-OES, espectrometria de emissão atômica com plasma acoplado indutivamente

IDE, *Insulin Degrading Enzyme*, trad. Enzima degradadora de insulina

INH, isoniazida

INHHQ, 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldeído isonicotinoil hidrazona

INHOVA, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído isonicotinoil hidrazona

IV, infravermelho

f, fraca

F, forte

FT-IR, infravermelho com transformada de Fourier

LOAD, *Late Onset Alzheimer's Disease*, trad. Doença de Alzheimer de início tardio

m, multiplete

MF, muito forte

MPACs, *Metal-Protein Attenuating Compounds*, trad. Compostos Atenuadores da Interação Metal-Proteína

NMDA, *N*-metil-D-Aspartato

o, ombro

o-Hva, *orto*-vanilina

PBT2, 5,7-dicloro-2-[(dimetilamino)metil]-8-hidroxiquinolina

PDE, fosfodiesterase

RMN, ressonância magnética nuclear

RNA, ácido ribonucleico

s, singleto

SNC, sistema nervoso central

t, tripleto

td, triplo dubleto

TGA, termogravimetria

UV-Vis, Ultravioleta-Visível

“Todo dia é dia e tudo em nome do amor.”
Cazuza

1

Introdução

1.1

Panorama geral sobre a doença de Alzheimer

As doenças neurodegenerativas são patologias cuja principal característica é a destruição irreversível de certos neurônios, o que leva à perda progressiva e incapacitante de determinadas funções do sistema nervoso e, atualmente, algumas são consideradas as maiores causas de demência no mundo (Burns e Iliffe, 2009).

A doença de Alzheimer (DA) teve seu primeiro relato feito pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1906, durante o 37º Congresso de Psiquiatria do Sudoeste da Alemanha, realizado na cidade de Tübingen. Na conferência “Uma Doença Peculiar dos Neurônios do Córtex Cerebral”, Alzheimer classificou sua descoberta como uma doença neurológica, não reconhecida até então, que se relacionava com a demência, apontando os sintomas de alterações comportamentais, déficit de memória, chegando a evoluir para a incapacidade de realização de atividades rotineiras (Möller e Graeber, 1998).

Posteriormente, o médico descreveu os aspectos anatômicos e patológicos, cujas principais características eram a presença de emaranhados neurofibrilares, o acúmulo de placas senis e a perda neuronal (Möller e Graeber, 1998; Goedert e Spillantini, 2006). Na fase final da doença, os pacientes perdem a própria independência, necessitando de cuidado familiar diário, progredindo até a morte. A DA é uma doença multifatorial que abrange a conexão de inúmeros eventos neuropatológicos, possivelmente devido ao resultado da combinação de fatores de risco, incluindo idade, genética e exposições ambientais (Alzheimer's, 2014).

É uma patologia que, nos dias atuais, representa a forma mais conhecida de demência que atinge os idosos. Em 2011, as estimativas indicavam 24 milhões de pessoas acometidas pela DA no mundo, e as previsões são de que este número atinja 72 milhões até o ano de 2030 (Reitz *et al.*, 2011). Em relação ao Brasil, não há muitos dados a respeito de sua incidência; todavia, estima-se que um milhão de pessoas sejam portadoras de DA. Portanto, é de grande relevância o aprimoramento

desses dados, já que a doença aparenta ser subdiagnosticada no território nacional (Herrera *et al.*, 2002; Ferri, 2012).

Esta patologia pode ser subdividida em dois tipos, diferenciando-se pela idade de aparecimento dos sintomas: DA de início tardio (LOAD - do inglês, *Late Onset Alzheimer's Disease*) e DA familiar (FAD - do inglês, *Familial Alzheimer's Disease*). A LOAD é a forma mais comum da patologia e, geralmente, afeta pessoas com idade superior a 60 anos e suas causas são indefinidas até então. Já a FAD acomete pessoas com idade inferior a 60 anos e é relacionada com um componente genético associado a uma transmissão mendeliana autossômica dominante (Bekris *et al.*, 2010).

Os dados neuropatológicos de pacientes acometidos pela doença revelam a presença de placas senis compostas de agregados da proteína β -amiloide ($A\beta$), emaranhados neurofibrilares, atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular e perdas neuronais e sinápticas (Serrano-Pozo *et al.*, 2011). Tais alterações também ocorrem no cérebro de idosos saudáveis; contudo, os sintomas não aparecem com a mesma intensidade nem de forma conjunta, como ocorre em pacientes com DA (Smith, 1999). A Figura 1 reporta a comparação de um neurônio saudável (esquerda) e um de um paciente com DA (direita), apresentando as principais diferenças no tocante à neuropatologia destes.

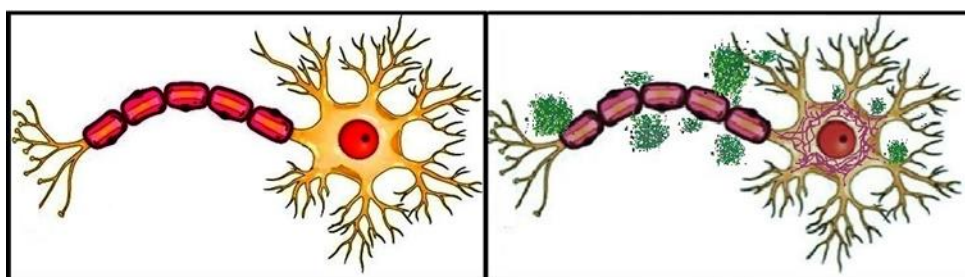


Figura 1. Representação das principais diferenças neuropatológicas entre o neurônio de uma pessoa saudável e de uma acometida pela doença. Adaptado de (De Falco *et al.*, 2016).

Sob um aspecto bioquímico observa-se, em pacientes com a patologia, neuroinflamação, estresse oxidativo e alterações na homeostase metálica no cérebro, desregulação de cálcio, toxicidade sináptica e aumento na velocidade de oligomerização do peptídeo $A\beta$ (De Falco *et al.*, 2016).

Do ponto de vista neuroquímico, verifica-se deficiência significativa de acetilcolina, além da diminuição nos níveis de glutamato, serotonina e diversos neuropeptídeos (Hardman *et al.*, 1996).

Sob uma ótica clínica, constata-se comprometimento cognitivo, o qual se agrava à medida que os anos se passam. Com o progresso da doença, além da memória, que geralmente é a primeira a ser afetada, ocorre o comprometimento de algumas habilidades, tais como a capacidade de realizar cálculos e o manuseio de ferramentas e objetos. Em geral, os pacientes morrem cerca de 6 a 12 anos após o diagnóstico, normalmente por complicações advindas da falta de mobilidade ou embolia pulmonar e pneumonia (Hardman *et al.*, 1996).

1.2

Bases moleculares da doença de Alzheimer

Diversas hipóteses em relação às bases moleculares da DA têm sido pesquisadas, modificando-se progressivamente de acordo com os avanços tecnológicos (De Falco *et al.*, 2016).

A hipótese colinérgica é a teoria mais antiga e data do início da década de 80 (Bartus *et al.*, 1982). Sabe-se, desde a década de 70, que a função colinérgica desempenha um papel importante nos processos cognitivos e pesquisas têm relacionado tal função com a DA (Deutsch, 1971). Verifica-se, em pacientes com esta patologia, uma redução na concentração da colina acetiltransferase (ChAT), que é uma enzima responsável pela produção da acetilcolina (ACh) no hipocampo e no córtex, além de uma diminuição dos neurônios colinérgicos localizados no núcleo basal de Meynert (Davies e Maloney, 1976; Kása *et al.*, 1997). Posteriormente, estudos revelaram uma associação positiva entre a administração de substâncias colinomiméticas e a diminuição das dificuldades mnemônicas apresentadas por pessoas acometidas pela patologia (Drachman e Sahakian, 1980; Wilcock *et al.*, 1982). De acordo com estudos farmacológicos em seres humanos, esse tipo de substância promove a criação de novas memórias sem influenciar a re aquisição de situações do passado (Hasselmo, 2006) e isto demonstra a importância da ativação dos receptores colinérgicos no processo de fixação da memória (Green *et al.*, 2005). Embora seja reconhecido o papel do prosencéfalo na base da regulação das vias de aprendizagem e memória, este conceito é, até os dias atuais, discutido entre pesquisadores

(Dunnett *et al.*, 1991; Muir *et al.*, 1993; Chappell *et al.*, 1998), possivelmente devido à dificuldade de conferir a total carga destes processos tão complexos a um único sistema neural ou a apenas uma área cerebral.

Na metade da década de 80, ocorreu o surgimento da hipótese da disfunção glutamatérgica (Greenamyre *et al.*, 1988). Segundo esta teoria, em condições específicas, tais como a modificação do metabolismo energético celular, ocorre uma exacerbada ativação de receptores de NMDA (*N*-metil-D-Aspartato), podendo alterar a homeostase de cálcio. Esta condição promove um aumento das concentrações intracelulares deste metal, o que é capaz de iniciar o processo de apoptose (degeneração e morte) neuronal (Danysz *et al.*, 2000; Parsons *et al.*, 2007).

Outra hipótese correlaciona a doença de Alzheimer com o diabetes, originando o termo diabetes de tipo 3. Ele foi estabelecido pela pesquisadora Suzanne de la Monte e seu grupo de pesquisa em 2005, devido à necessidade de uma nova terminologia que pudesse englobar o diabetes de tipo 1 e de tipo 2, pois, ao analisarem tecidos cerebrais de pacientes portadores de DA que vieram a óbito, verificaram a presença de elementos característicos do diabetes de tipo 1, como a redução na síntese de insulina, além de sinais que determinam o diabetes de tipo 2, tais como a resistência dos receptores de insulina (Steen *et al.*, 2005; Rivera *et al.*, 2005; De La Monte *et al.*, 2006; Lester-Coll *et al.*, 2006; De La Monte e Wands, 2008). Em termos de metabolismo, o cérebro encontra-se entre os órgãos com maior atividade no corpo, uma vez que para converter energia para o funcionamento celular deve processar uma quantidade elevada de carboidratos. Com o objetivo de conseguir esta energia, o órgão utiliza glicose quase exclusivamente, já que não possui um número significativo de substratos (de la Monte e Wands, 2008; Akter *et al.*, 2011; Ferreira *et al.*, 2014; Lourenco *et al.*, 2015; De Falco *et al.*, 2016).

Uma vez que ocorra escassez ou interrupção no fornecimento do substrato, ou até mesmo se houver alguma falha na capacidade de metabolização da glicose, o cérebro não consegue mais proteger as sinapses e, desta forma, as células podem sofrer danos e não funcionarem da forma esperada, ocasionando alterações cognitivas, o que torna clara a relação entre diabetes e doença de Alzheimer (Ferreira *et al.*, 2014; Lourenco *et al.*, 2015; De Falco *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2018).

Recentemente, trabalhos têm reportado os principais eventos patológicos presentes em ambas as doenças, como alterações no metabolismo e danos vasculares aos processos amiloidogênicos, resistência à insulina, alterações na atividade

das enzimas fosfodiesterase (PDE), glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK-3 β), além da enzima degradadora de insulina (IDE) (Kawada, 2017; Vieira *et al.*, 2017; Wijesekara *et al.*, 2017; De Matos *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2018).

Resultados de experimentos em modelo animal indicaram que os ratos injetados intracerebralmente com estreptozotocina apresentaram atrofia cerebral, evidências de neurogeneração com perda celular, gliose e aumento da imunorreatividade para o gene supressor tumoral p53, que codifica uma fosfoproteína nuclear que possui, dentre outras funções, a de indução da apoptose (de la Monte e Wands, 2008).

Como esta é uma teoria recente, a quantidade de estudos sobre ela é ainda bem pequena e, portanto, alguns mecanismos correlacionando ambas patologias permanecem inconclusivos (De Matos *et al.*, 2018).

Uma das hipóteses mais promissora correlaciona a DA com a distribuição anômala de íons metálicos no cérebro e será objeto de discussão na próxima seção.

1.3

A hipótese metálica

A hipótese da "cascata amiloide" foi inicialmente proposta em 1992 e tem como derivadas outras duas teorias, a oligomérica e a metálica, que começaram a tomar maiores proporções durante a década de 90 (De Falco *et al.*, 2016).

A hipótese da cascata amiloide tem sido objeto de discussão nos últimos anos e evidencia o papel do peptídeo β -amiloide (A β) na progressão da doença. Diversos estudos demonstraram que a forma mais danosa deste peptídeo é a sua configuração oligomérica, pois é a forma mais solúvel (Urbanc *et al.*, 2011).

Estudos reportam que o íon Cu^{2+} se liga ao peptídeo A β com alta afinidade e, com isso, altos níveis desta espécie são encontrados em placas amiloides localizadas no cérebro de pacientes com DA. Também é reportado que este íon possui maior afinidade por agregados amiloides, em comparação com a sua forma monomérica (Prosdocimi *et al.*, 2016).

Na literatura também é descrito que o íon Fe^{3+} é encontrado, em níveis elevados, em diferentes áreas do cérebro de pacientes afetados pela doença (Peters *et al.*, 2015). Análises do cérebro por ressonância magnética revelaram que o aumento dos níveis de ferro no hipocampo correlaciona-se negativamente com o desempenho em testes de memória (Connor *et al.*, 1992; Raven *et al.*, 2013).

Muitas pesquisas demonstraram que determinados íons metálicos endógenos, tais como zinco(II) e cobre(II) têm sido implicados na aceleração da formação destas espécies oligoméricas (Deibel *et al.*, 1996; Hane *et al.*, 2013). Este último íon, juntamente com o ferro(III), também contribui para o aumento do estresse oxidativo observado no cérebro de pacientes com DA, devido à sua atividade redox, a qual os torna capazes de produzir espécies reativas de oxigênio (EROs) através de reações de Fenton (Zhu *et al.*, 2007).

Reação de Fenton:



A formação destas espécies desencadeia inúmeros danos celulares, como o ataque a bases nitrogenadas e à desoxirribose do DNA; redução na síntese proteica, uma vez que EROS provocam alterações no RNA; geração de fragmentos proteicos sem funcionalidade, pois estas espécies reagem com cadeias laterais de aminoácidos e proteínas e, também, atuam na formação de novos sítios de produção de radicais livres (Barreiros *et al.*, 2006; Zhu *et al.*, 2007; Barnham e Bush, 2008; Bonda *et al.*, 2011). Na literatura, um número crescente de evidências indica que a presença de íons metálicos correlaciona-se com alterações na cinética de agregação do peptídeo A β , direcionando para a formação de estruturas mais tóxicas (Hane e Leonenko, 2014).

Neste interím, a participação de biometais na patogênese da DA tem sido alvo cada vez maior de estudos devido à sua capacidade de desencadear estresse oxidativo e, também, pelo seu envolvimento em diversos processos envolvendo o peptídeo A β , como, por exemplo, o seu transporte e depósito (Zatta *et al.*, 2009; Budimir, 2011; De Falco, *et al.* 2016).

1.4

Principais terapias envolvidas na doença de Alzheimer

Atualmente, as terapias para a DA baseiam-se no controle dos sintomas, amenizando ou retardando seus efeitos, e em evitar o agravamento da neurodegeneração, uma vez que não há cura para a doença (De Falco *et al.*, 2016).

Os antagonistas de receptores de NMDA são uma classe de fármacos utilizados na terapia da DA. Dentre eles, destaca-se a memantina (Figura 2), cujo nome

comercial é Namenda®. Seu mecanismo de ação envolve a regulação da atividade do glutamato, uma vez que sua liberação ocorre em elevadas quantidades por células afetadas pela DA. Este fármaco é bem tolerado pelos pacientes; contudo, apresenta alguns efeitos colaterais, como tontura, sonolência, cefaleia e elevação da pressão arterial (Parsons *et al.*, 2007; Molino *et al.*, 2013).

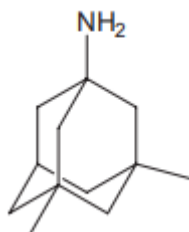


Figura 2. Estrutura química da memantina.

A uso de inibidores da AChE também se apresenta como uma ferramenta no tratamento da patologia, uma vez que diminuem a velocidade de degradação da acetilcolina. Desta forma, sua disponibilidade é otimizada, resultando em retardo na evolução da perda cognitiva e podendo ser úteis para pacientes em estágios iniciais / moderados da doença (Ellul *et al.*, 2007; Crichton, 2008; Anand e Singh, 2013; Cunningham e Passmore, 2013; Rodrigues Simões *et al.*, 2014). Dentre os medicamentos desta classe aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), encontram-se a tacrina, a donepezila, a rivastigmina e a galantamina (Figura 3).

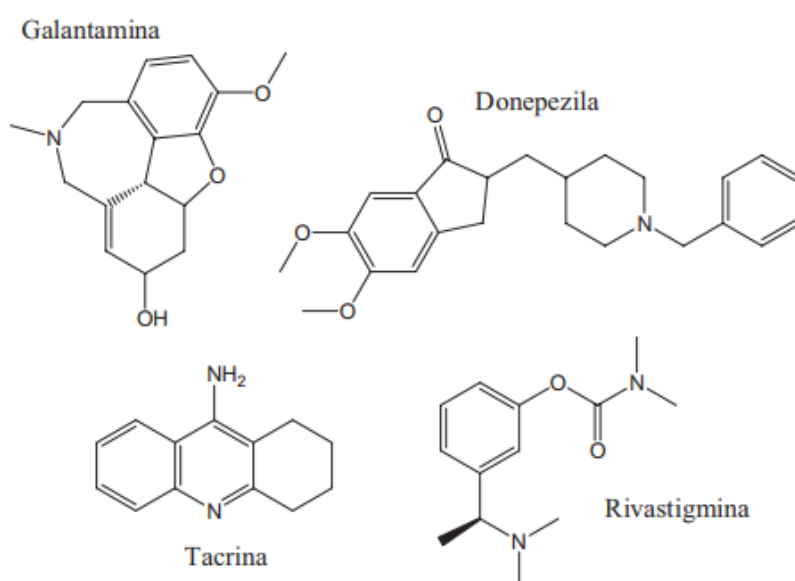


Figura 3 Estruturas químicas dos principais fármacos utilizados na inibição da acetilcolinesterase.

A Tacrina não é mais comercializada devido aos seus inúmeros efeitos colaterais. Os demais compostos citados ainda são comercializados; contudo, com o passar do tempo, têm ganhado menos espaço no campo farmacêutico (Trevisan *et al.*, 2003; Viegas Junior *et al.*, 2004; Anand e Singh, 2013; Molino *et al.*, 2013; Michaelson, 2014; Rodrigues Simões *et al.*, 2014).

O uso de fármacos objetivando o controle da depressão também aparece como uma medida terapêutica no tocante à DA, já que grande parte dos pacientes com esta patologia também apresentam sintomas neuropsiquiátricos. Estudos têm sido realizados a fim de investigar se tais medicamentos também contribuem para reduzir a produção de A β ou se tratam apenas os sintomas ligados à neuropsiquiatria. Entretanto, os dados referentes a esta questão ainda são inconclusivos (Lyketsos e Olin, 2002; Lyketsos *et al.*, 2003; Kessing *et al.*, 2007).

Devido à correlação positiva existente entre a doença de Alzheimer e o diabetes, alguns trabalhos têm proposto o uso de medicamentos antidiabéticos a fim de controlar a progressão da patologia como, por exemplo, a administração de insulina (Banks *et al.*, 2012; Chapman *et al.*, 2017; Nampoothiri *et al.*, 2017).

Estudos em animais mostraram que a insulina pode ser transferida para o cérebro, sem perder suas propriedades biológicas, através da rota nasal. Outro estudo, desta vez com 36 pessoas, entre homens e mulheres, indicou um aumento de insulina no cérebro após 80 minutos de administração de insulina intranasal (Gray *et al.*, 2014; Chapman *et al.*, 2017; Nampoothiri *et al.*, 2017). Sabe-se também que, além de conseguir atravessar a barreira hematoencefálica, a insulina aumenta a conectividade funcional entre o hipocampo e outras regiões do cérebro, resultando em efeitos positivos no campo cognitivo. Todavia, alguns estudos têm evidenciado o contrário (Woods *et al.*, 2003; Banks *et al.*, 2012; Gray *et al.*, 2014; Chapman *et al.*, 2017; Nampoothiri *et al.*, 2017).

Um estudo realizado com ratos tratados com insulina intranasal diária ao longo de dois meses indicou a ausência de efeito significativo na memória medido através do teste de reconhecimento de objetos novos. Outro estudo reportou que o uso desta substância reduziu o desempenho de ratos no teste do labirinto aquático de Morris (Chapman *et al.*, 2017).

Além disso, os efeitos da insulina só foram investigados utilizando-se um número amostral relativamente pequeno e por não mais de quatro meses, indicando

a necessidade de estudos mais avançados tanto no uso de insulina quanto no emprego de agentes antidiabéticos (Chapman *et al.*, 2017).

Uma abordagem recente e muito promissora no tratamento da DA consiste no uso de compostos atenuadores da interação metal proteína (MPACs, do inglês, *Metal-Protein Attenuating Compounds*), objeto de estudo na próxima seção.

1.5 MPACs

Nos dias atuais, as terapias à base de medicamentos para a DA não apresentam sucesso na inibição da progressão neuropatológica da doença (Ellul *et al.*, 2007). Sendo assim, novos esforços têm sido aplicados na busca de um tratamento que possa reverter ou, pelo menos, atenuar a progressão da DA.

No contexto da hipótese metálica, compostos atenuadores da interação metal-proteína (MPACs) são de interesse por interromperem, ao menos parcialmente, o processo de oligomerização do peptídeo A β , diminuindo assim a sua toxicidade. Tais compostos são agentes quelantes moderados, já que possuem constantes de afinidade de grau intermediário pelos íons metálicos envolvidos na DA. Desta forma, eles não se ligam e removem os íons, que não estão em excesso, dos tecidos, mas apenas corrigem as interações metálicas fora da normalidade, o que resulta em efeitos sutis na homeostase dos metais, levando à inibição da oligomerização do A β . Esta abordagem também visa à inibição da formação de EROs catalisada por metais eletroativos, diminuindo o estresse oxidativo local (Ritchie *et al.*, 2003; De Freitas, 2014; De Falco *et al.*, 2016).

Portanto, os MPACs representam estratégia terapêutica viável para desacelerar ou mesmo prevenir o avanço da demência (Cherny *et al.*, 2001; Barnham *et al.*, 2004; Sampson *et al.*, 2012; De Freitas *et al.*, 2013; Sampson *et al.*, 2014) e outras doenças neurodegenerativas que têm por base interações anômalas entre metais e proteínas (Perry *et al.*, 2002; Mayeux e Stern, 2012), como a doença de Parkinson (Cukierman, 2016; Cukierman *et al.*, 2017).

Uma vez que há a necessidade destes compostos alcançarem o cérebro, é necessário que eles tenham a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, que é um elemento estrutural de proteção do sistema nervoso central (SNC) (Zlo-

kovic, 2008; De Freitas, 2014). A fim de conseguir atravessá-la, os compostos devem possuir baixa massa molar, serem compactos, pouco carregados e devem possuir uma hidrofobicidade significativa (Scott e Orvig, 2009; De Freitas, 2014).

Como exemplo desta classe de agentes terapêuticos, tem-se o clioquinol (CQ, 5-cloro-7-iodo-8-hidroxiquinolina), cuja estrutura é mostrada na Figura 4.

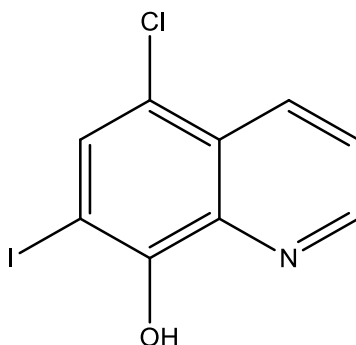


Figura 4. Estrutura química do 5-cloro-7-iodo-8-hidroxiquinolina.

Em camundongos, a administração oral deste composto apontou para uma melhora na memória das cobaias tratadas com o MPAC em comparação com aquelas em que o medicamento não foi administrado, além de redução de quase metade da placa amiloide depositada. Isto pode ser explicado pela união de dois eventos: a dissolução dos agregados formados pelo metal e o peptídeo A β e a inibição da precipitação deste peptídeo (Bush, 2002; 2003; 2008; Bush e Tanzi, 2008; Bush, 2013). A administração do CQ em um pequeno grupo de portadores de Alzheimer revelou resultados promissores, a princípio. Contudo, os testes foram descontinuados, uma vez que a produção do clioquinol em larga escala resulta na geração de um contaminante que provoca efeitos colaterais nocivos (Adlard *et al.*, 2008).

Outro potencial MPAC, dos chamados de “segunda geração”, é o 5,7-dicloro-2-[(dimetilamino)metil]-8-hidroxiquinolina (PBT2, Figura 5). O composto foi produzido pela mesma empresa que sintetizou o CQ e completou a fase IIa em pacientes acometidos pela patologia, mas, infelizmente, não mostrou eficácia (Pranabiotecnologyltd, 2014).

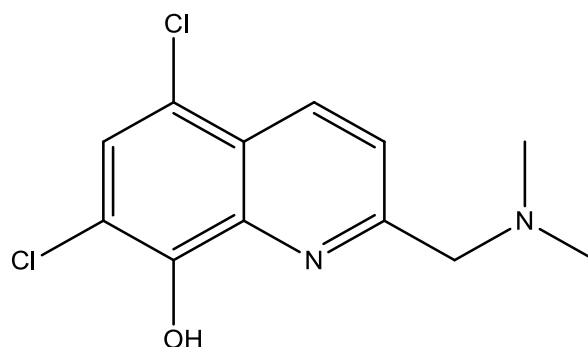


Figura 5. Estrutura química do PBT2.

Embora os testes preliminares tenham revelado que este composto consegue atravessar a barreira hematoencefálica de forma mais eficaz que o clioquinol e que a sua administração resultou em redução do peptídeo A β no líquido cerebral de pacientes com Alzheimer, uma análise mais completa indicou que esta diminuição não era estatisticamente relevante e que não houve nenhuma melhora na atividade metabólica do cérebro (Lannfelt *et al.*, 2008; Pranabiotecnologyltd, 2014). Atualmente, o PBT2 está sendo testado pela mesma empresa em coortes de pacientes portadores da doença de Huntington.

Outras substâncias com perfil para serem empregadas como MPACs são a deferiprona (Figura 6) e a desferroxiamina (Figura 7). O primeiro composto, por possuir relevante caráter lipofílico, consegue atravessar a barreira hematoencefálica e, ainda, possui ação quelante moderada. O segundo, além de se ligar de forma moderada aos íons fisiológicos Cu²⁺ e Zn²⁺, revelou, através de testes clínicos, capacidade de impedir a progressão da doença (Bonda *et al.*, 2011).

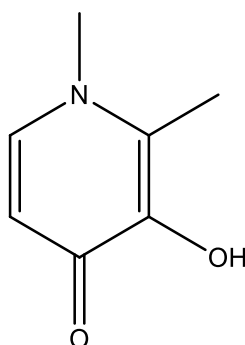


Figura 6. Estrutura química da deferiprona.

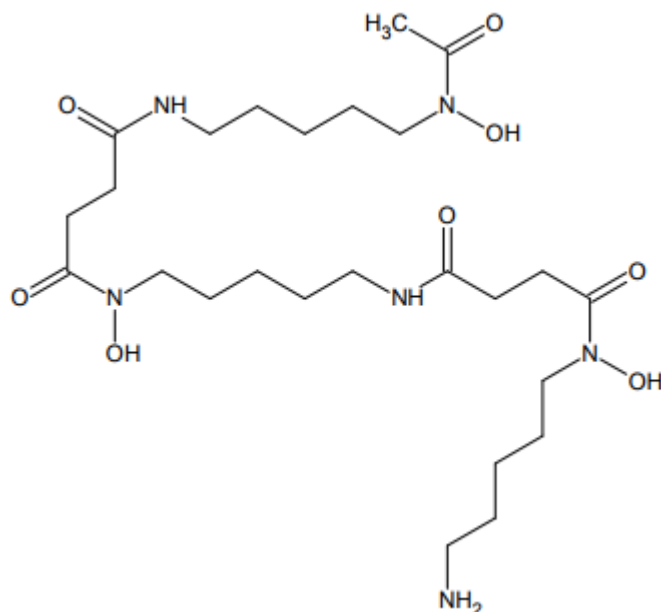


Figura 7. Estrutura química da desferroxiamina.

A 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldeído isonicotinoil hidrazona (INHHQ, Figura 8), desenvolvida no Departamento de Química da PUC-Rio, também é reportada na literatura como um potencial MPAC aplicável no tratamento de desordens neurodegenerativas, como o Alzheimer e o Parkinson. (De Freitas *et al.*, 2013; De Freitas, 2014; Hauser-Davis *et al.*, 2015; Cukierman *et al.*, 2017).

Através de uma análise *in silico*, verificou-se que ele, além de ser atóxico, também tem potencial para atravessar a barreira hematoencefálica. Já análises *in vitro* mostraram que o composto inibe as interações do peptídeo A β com os íons endógenos Cu²⁺ e Zn²⁺ e a análise *in vivo* com ratos saudáveis ratificou a atoxicidade do composto, através da análise de metais e de parâmetros bioquímicos (De Freitas, 2014; Hauser-Davis *et al.*, 2015; Cukierman *et al.*, 2017).

Em relação à doença de Parkinson, INHHQ consegue romper as interações anômalas entre o cobre (+2 e +1) e a alfa-sinucleína e ainda inibe a oligomerização deste peptídeo (Cukierman *et al.*, 2017).

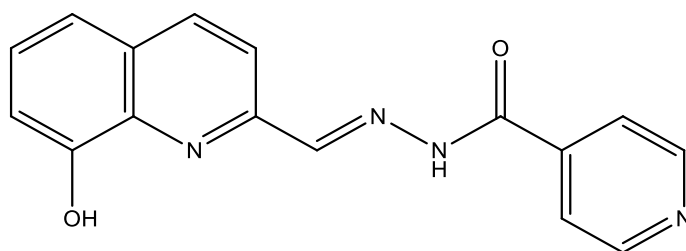


Figura 8. Estrutura química do INHHQ.

1.6 Vanádio

1.6.1 Aspectos gerais

Neste presente trabalho também se propõe a síntese, caracterização e teste de estabilidade hidrolítica de um composto de coordenação de vanádio formado através da complexação de um dos potenciais MPACs, abordagem interessante no tocante ao incremento da estabilidade destes compostos e preservação de suas formas originais em solução aquosa.

Vanádio é um elemento químico que possui configuração eletrônica $[\text{Ar}] 4s^2 3d^3$ e pertence ao grupo 5 da tabela periódica. É um metal de transição dútil, maleável, brilhante e resistente à corrosão. É encontrado em aproximadamente 65 diferentes minerais, tais como a carnotita [uranovanadato de potássio e sódio, $\text{K}_2(\text{UO}_2)_2(\text{VO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$] e a patronita (sulfeto de vanádio, VS_4) (Argall, 1943; Busch, 1961; Clark, 1968; Greenwood e Earnshaw, 1997; Atkins e Shriver, 2006).

A descoberta do elemento ocorreu em 1801, na cidade do México, pelo químico e mineralogista espanhol Don Andrés Manuel del Río (1764-1849), no mineral vanadinita, proveniente de Zimapán, México. Primeiramente, o espanhol nomeou-o de pancrómio em alusão à diversidade de cores dos seus compostos, mas, em seguida denominou-o de eritrônio, devido à cor vermelha dos seus sais; contudo, após um tempo, ele pensou que o elemento encontrado era um composto de cromo com impurezas, possivelmente cromato de chumbo (Busch, 1961; Atkins e Shriver, 2006; Halka e Nordstrom, 2011). Em 1830, o químico sueco Nils Gabriel Sefström (1787- 1845) redescobriu esse elemento e nomeou-o de vanadis, em homenagem à deusa escandinava da juventude e da beleza devido às cores exuberantes dos com-

postos de vanádio quando se encontram em solução. De forma curiosa, anteriormente à Sefström, F. Wöhler reexaminou a vanadinita, que era objeto de estudo de Andrés del Río e verificou que, de fato, Andrés havia descoberto mesmo o vanádio. Todavia, diz-se que na época Wöhler estava sofrendo de intoxicações motivadas por envenenamento com gás fluorídrico (HF) e talvez por isto não tenha conseguido publicar o seu trabalho a respeito (Busch, 1961; Greenwood e Earnshaw, 1997; Atkins e Shriver, 2006; Halka e Nordstrom, 2011).

O isolamento do metal só foi possível em 1867, procedimento realizado pelo químico inglês Henry Enfield Roscoe (1833-1915), através da redução de VCl_2 com hidrogênio. Anos depois, em 1925, os químicos americanos John Wesley Marden e Malcolm N. Rich, a partir da redução do pentóxido de vanádio, V_2O_5 , com cálcio, obtiveram vanádio com elevada pureza (99,7%) (Busch, 1961; Greenwood e Earnshaw, 1997). A forma mais comum de obtenção de vanádio com elevada pureza é a partir do aquecimento do minério com carbono e cloro, produzindo cloreto de vanádio(III) (VCl_3), seguida de redução com magnésio em atmosfera de argônio. No setor industrial, grande parte desse elemento é empregada como componente de liga para aço e, com este fim, geralmente é realizada a reação direta do óxido de vanádio(V) (V_2O_5) com o aço fundido para a produção da liga (Clark, 1968; Atkins e Shriver, 2006). A produção desse óxido ocorre, inicialmente, pela reação do minério com carbonato de sódio ou cloreto de sódio a aproximadamente 850 °C, obtendo como produto o vanadato de sódio ($NaVO_3$), que, em seguida, é tratado com água e ácido e, posteriormente, aquecido (Clark, 1968; Atkins e Shriver, 2006).

O elemento vanádio é reconhecido por ser um importante elemento traço com relevantes atividades biológica e farmacológica (Chasteen, 1990; Sigel e Sigel, 1995; Srivastava e Chiasson, 1995; Crichton, 2008; Roess *et al.*, 2008; Michibata, 2012). Além disto, é utilizado para produzir aços resistentes à corrosão e como elemento de ligação entre o titânio e o aço (Baranova e Fortunatov, 2012).

Dentre outras aplicações deste elemento, pode-se citar o seu uso como supercondutor, como catalisador, por exemplo, na transformação de tolueno em benzaldeído e também a sua utilização na redução de alcenos a hidrocarbonetos aromáticos (Greenwood e Earnshaw, 1997; Tracey *et al.*, 2007; Solomons e Fryhle, 2011; Baranova e Fortunatov, 2012).

1.6.2

Compostos de vanádio

Em seus compostos, o vanádio é encontrado em um número significativo de estados de oxidação, que variam de (-1) a $(+5)$. Quando em solução ou no estado sólido, apresenta-se, na maioria dos casos, nos estados de oxidação $+2$, $+3$, $+4$ e $+5$. O íon vanádio é um agente redutor nos estados $+2$ e $+3$, estável no estado $+4$ e um agente oxidante no estado $+5$ (Busch, 1961; Greenwood e Earnshaw, 1997; Tracey e Crans, 1998; Atkins e Shriver, 2006).

Ele pode formar uma série de óxidos, como óxido de vanádio(II) (VO), óxido de vanádio(III) (V_2O_3), óxido de vanádio (IV) (VO_2) e óxido de vanádio(V) V_2O_5 , sendo este último considerado o mais estável e a matéria-prima para a obtenção de outros compostos de vanádio. Também forma uma grande quantidade de oxoânions, como o íon vanadato, VO_4^{3-} , e diversos compostos resultantes da sua combinação com selênio, enxofre, telúrio, iodo, flúor, cloro e bromo (Griffith, 1952; Khan e Anderson, 1968).

Compostos deste metal de transição também são conhecidos como potenciais agentes terapêuticos para o tratamento do câncer (Matsugo *et al.*, 2015; Naso *et al.*, 2016) e como agentes antiparasitários, mais especificamente, com atividade anti-*Trypanosoma cruzi* (Massarico Serafim *et al.*, 2014; Andotra *et al.*, 2017).

1.7

Hidrazonas e proposta de trabalho

Hidrazonas são bases de Schiff e representam uma classe química caracterizada pela presença do grupo funcional $R_1R_2C=N-NR_3R_4$ (Kostova e Saso, 2013). A obtenção destes compostos ocorre pela condensação de hidrazinas ou hidrazidas com aldeídos ou cetonas utilizando-se como solventes, geralmente, metanol, etanol, butanol e tetraidrofurano. Ácido acético glacial ou ácido clorídrico costumam ser usados como catalisadores da reação (Figura 9) (Asif e Husain, 2013).

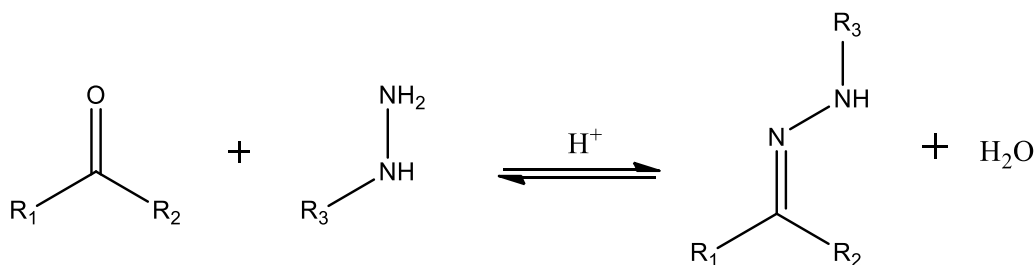


Figura 9. Esquema genérico da formação de hidrazonas.

Dentre as inúmeras aplicações desta classe, pode-se citar o seu uso como reagente analítico a fim de determinar quantidades traço de íons metálicos, devido ao seu comportamento quelante (Pinto *et al.*, 2004). Do ponto de vista biológico, relata-se o uso de derivados hidrazônicos como compostos com atividades analgésica, anti-inflamatória, antitumoral, antimalárica, anticonvulsivante, antimicrobiana, antituberculose, anti-HIV, antidepressivo, dentre outros (Lima *et al.*, 2000; El-Hawash *et al.*, 2006; Melnyk *et al.*, 2006; Rollas e Küçükgülzel, 2007; Vicini *et al.*, 2009; Kumar *et al.*, 2010; Pavan *et al.*, 2010; Verma *et al.*, 2014).

Elas também podem atuar como nematocidas, rodenticidas, herbicidas, reguladores do crescimento de plantas, inseticidas e, na indústria, é comum o uso como estabilizantes e plastificantes de polímeros, antioxidantes e iniciadores de polimerização (Perry, 1985).

Observa-se também a utilização de complexos metálicos contendo hidrazonas como sondas luminescentes, catalisadores, sensores moleculares e, além disto, verifica-se a correlação entre hidrazonas complexadas por metais e o aumento da potencialidade de agentes farmacológicos, incentivando a busca por novos compostos de coordenação (Despaigne *et al.*, 2010; Anbu *et al.*, 2012; Adegoke *et al.*, 2014; Maurya *et al.*, 2015; Liang e Zou, 2016; Kölmel e Kool, 2017; Vargas *et al.*, 2017).

Essas biopropriedades desta classe de compostos relacionam-se à presença do farmacóforo $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-$, que possui um papel importante na Química de Coordenação, já que forma complexos estáveis com a maioria dos metais de transição, tais como o vanádio, que também forma compostos com potencial atividade biológica (Verma *et al.*, 2014). Nesse sentido, o presente trabalho propõe a síntese e estudo da estabilidade hidrolítica de três potenciais MPACs hidrazônicos, os quais serão discutidos em mais detalhe nas próximas seções.

1.7.1

INHOVA: 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído isonicotinoil hidrazona

Um dos ligantes estudados neste trabalho, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído isonicotinoil hidrazona, ou simplesmente INHOVA (Figura 10), é uma hidrazona sintetizada a partir da combinação da isoniazida (hidrazida do ácido isonicotínico) com o 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído, também conhecido como *o*-HVa (González-Baró *et al.*, 2012). Este composto apresenta uma grande habilidade em se coordenar com vários íons metálicos de interesse biológico através de seus átomos de oxigênio fenólico, oxigênio carbonílico e nitrogênio azometínico, que atuam como bases de Lewis, e isto permite que ele seja um bom ligante para ser utilizado no desenvolvimento de compostos de coordenação (Salam *et al.*, 2012).

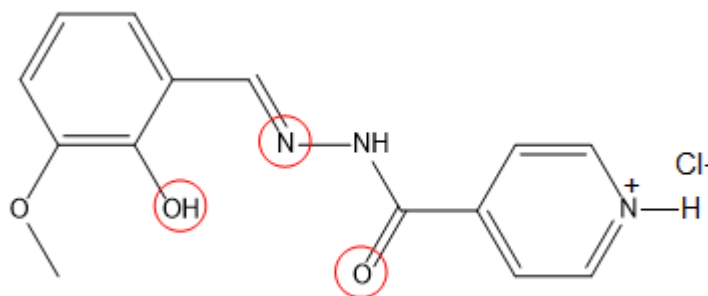


Figura 10. 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído isonicotinoil hidrazona (INHOVA), os potenciais sítios de complexação estão representados dentro dos círculos vermelhos.

Na literatura, a *o*-vanilina, um dos precursores do INHOVA, é descrita por ter potencial atividade antitumoral (Marton *et al.*, 2016), antibacteriana (Mohamed e Sharaby, 2007), antimutagênica (Takahashi *et al.*, 1990), por reduzir as complicações da doença falciforme (Hannemann *et al.*, 2014) e por possuir baixa toxicidade (Caujolle e Meynier, 1954).

O outro precursor, a isoniazida, é um agente com aplicação no tratamento da tuberculose (Mave *et al.*, 2017; Moh *et al.*, 2017; Vilchère *et al.*, 2018).

Hidrazonas formadas com isoniazida possuem grande potencialidade para atuarem como agentes contra tuberculose (González-Baró *et al.*, 2012). Além disso, complexos de Cu^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} e Pt^{2+} com a hidrazona INHOVA mostraram ter potencial atividade antimicrobiana e antitumoral (Pahonțu *et al.*, 2017).

1.7.2

2PCAFUR: 2-piridinacarboxaldeído furoil hidrazona

Outro ligante utilizado no presente trabalho, 2-piridinacarboxaldeído furoil hidrazona, ou 2PCAFUR (Figura 11), é uma hidrazona sintetizada a partir da combinação da hidrazida do ácido 2-furóico com a piridina-2-carboxaldeído (Zamani *et al.*, 2006; Bernhardt *et al.*, 2007). Este composto também apresenta uma grande habilidade em se coordenar com vários íons metálicos de interesse biológico através dos átomos de nitrogênio piridínico, nitrogênio azometínico e oxigênio carbonílico.

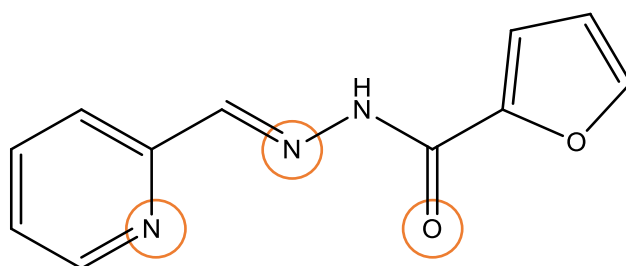


Figura 11. 2-piridinacarboxaldeído furanoil hidrazona (2PCAFUR), os potenciais sítios de complexação estão representados dentro dos círculos vermelhos.

A 2-piridinacarboxaldeído, um dos precursores do 2PCAFUR, é reportada na literatura possuindo atividade anticâncer (Qi *et al.*, 2017), antitumoral (Fu *et al.*, 2017), antibacteriana, catalítica e ainda é empregada como material fotoativo (Ali *et al.*, 2015). Além disso, a hidrazona formada a partir deste precursor atua como agente quelante em doenças relacionadas ao excesso de ferro (Richardson e Ponka, 1998; Richardson *et al.*, 1999; Richardson, 2003; Richardson *et al.*, 2006).

O outro precursor, a hidrazida do ácido furóico, além de ter sido alvo de um estudo sobre propriedades espectroscópicas (Vimalraj *et al.*, 2011), aparece na literatura com potencial habilidade para entrar em células tumorais e inibir o seu crescimento, quando encontra-se complexado com metais (Silva *et al.*, 2014) e complexos de oxovanádio com hidrazonas formadas pela hidrazida do ácido 2-furóico possuem atividade antiamebiana (Maurya *et al.*, 2006).

1.7.3

FUROVA: 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído furoil hidrazona

Outro ligante utilizado no trabalho, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído furoil hidrazona, ou FUROVA (Figura 12), é uma hidrazona sintetizada a partir da combinação da hidrazida do ácido 2-furóico com o 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído. Este composto apresenta uma grande habilidade em se coordenar com vários íons metálicos de interesse biológico através de seus átomos de oxigênio fenólico, nitrogênio azometínico e oxigênio carbonílico, que atuam através da doação de elétrons, e isto permite que ele seja um bom ligante para ser utilizado no desenvolvimento de compostos de coordenação (Salam *et al.*, 2012).

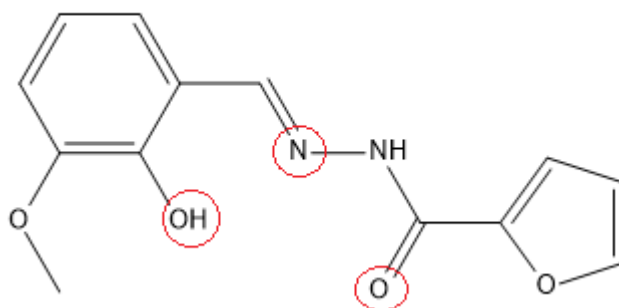


Figura 12. 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído furoil hidrazona (FUROVA), os potenciais sítios de complexação estão representados dentro dos círculos vermelhos.

Na literatura, encontram-se poucos trabalhos envolvendo esta hidrazona. Reporta-se apenas o emprego de um complexo de inclusão de FUROVA como agente fluorescente para a determinação fluorimétrica de cádmio, ósmio e gálio (Tang *et al.*, 2004; Zhang *et al.*, 2004; Tang *et al.*, 2005; Tang *et al.*, 2006).

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é sintetizar e caracterizar potenciais compostos atenuadores da interação metal-proteína pertencentes à classe das hidrazonas, além de avaliar a sua complexação ao íon vanadila como possível forma de administração no contexto da doença de Alzheimer.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar potenciais MPACs e caracteriza-los por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) médio, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), análise elementar (CHN) e difração de raios-X em monocristal;
- Realizar testes de estabilidade destes compostos frente à reação de hidrólise, em solução, por espectrofotometria de absorção molecular no UV-Vis;
- Sintetizar um complexo metálico de vanádio de um destes MPACs a fim de ser utilizado como modelo de veículo e caracteriza-lo por espectroscopia vibracional nas regiões do IV médio e afastado; ressonância paramagnética eletrônica (EPR), análise termogravimétrica (TGA), espectrometria de emissão atômica com plasma acoplado indutivamente (ICP-OES) e CHN;
- Comparar a estabilidade hidrolítica do INHOVA com a do seu complexo de vanádio(IV) e avaliar a potencialidade da complexação como agente de prevenção da reação de hidrólise em solução aquosa.

3 Justificativa

Uma vez que a doença de Alzheimer é uma patologia incapacitante em idosos, com previsões de um aumento progressivo de sua incidência nos próximos anos, diferentes estratégias vêm sendo pesquisadas a fim de aumentar a quantidade de fármacos disponíveis para o tratamento desta patologia.

O uso de MPACs na terapia contra a doença de Alzheimer representa uma abordagem promissora, uma vez que o número de estudos a respeito da hipótese metálica tem crescido bastante e apresentado resultados significativos.

O design de novos compostos atenuadores da interação metal-proteína encontra o impasse da baixa resistência à hidrólise que algumas destas moléculas possam apresentar. O presente trabalho surge como uma proposta para avaliar tal problema e tentar contornar a situação, no sentido de viabilizar o uso de MPACs hidrazônicos através da utilização de compostos de coordenação de vanádio como veículos estabilizadores de tais ligantes e como agentes facilitadores do transporte através da barreira hematoencefálica.

Portanto, realizar sínteses e caracterizações de potenciais MPACs e de um complexo modelo de veículo, além de testes de estabilidade destes compostos, faz parte de uma estratégia relevante, podendo representar um grande avanço na pesquisa envolvendo a terapia da doença de Alzheimer.

4

Procedimento experimental

4.1

Materiais, solventes e reagentes

Todos os reagentes foram adquiridos de fontes comerciais e foram utilizados sem qualquer tipo de tratamento adicional ou purificação prévia, com exceção do piridina-2-carboxaldeído, o qual foi destilado imediatamente antes de sua utilização.

4.2

Instrumentação e metodologia

4.2.1

Espectroscopia Vibracional no Infravermelho Médio e Afastado (IV)

Os espectros de IV foram obtidos em um espectrofotômetro de absorção na região do infravermelho médio e afastado, modelo 100 FT-IR, da Perkin-Elmer, sendo os dados coletados na região de $4000\text{-}450\text{ cm}^{-1}$ e $700\text{-}100\text{ cm}^{-1}$, e a preparação das amostras foi feita em pastilhas de brometo de potássio seco, para o infravermelho médio, e em polietileno ou pastilhas de iodeto de cério, para o afastado. As análises foram realizadas pelo próprio aluno no Laboratório de Biocombustíveis (LABIO), do Departamento de Química da PUC-Rio.

4.2.2

Análise Elementar (CHN)

A análise da porcentagem de carbono, hidrogênio e oxigênio presente nos compostos foi realizada no Laboratório de Espectroanalítica e Eletroanalítica Aplicada, do Departamento de Química da PUC-Rio. Os elementos foram analisados de forma simultânea por cromatografia gasosa, através de uma curva analítica. A calibração procedeu-se a partir de uma curva construída com padrões secos e de alta pureza fornecidos pelo fabricante. Pesaram-se aproximadamente 3 mg de amostra em cápsula de estanho e a análise foi realizada em um analisador elementar (CHN), modelo EA112, da Thermo Electron, em duplicata.

4.2.3

Análise Termogravimétrica

A análise do complexo foi realizada em um SDT-2960 da TA Instruments. De forma geral, aproximadamente 5 mg de massa do composto a ser analisado foram pesadas e as amostras acondicionadas em um cadinho de platina, em balança termogravimétrica Perkin Elmer 7 sob um fluxo de 100 mL min⁻¹ de nitrogênio, rampa de 20 °.min⁻¹ e faixa de temperatura de aquecimento de 20 a 900 °C. A análise foi realizada pelo próprio aluno no Laboratório de Biocombustíveis (LABIO), do Departamento de Química da PUC-Rio.

4.2.4

Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ¹H)

Obteve-se os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio em um espectrofotômetro Bruker-FT 400 MHz à temperatura ambiente. Solubilizou-se as amostras em 0,6 mL de dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) e os espectros foram calibrados com base no sinal residual do solvente (quinteto em 2,50 ppm para o núcleo de H). Estas análises foram feitas na Central Analítica do Departamento de Química da PUC-Rio.

4.2.5.

Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR)

O espectro de ressonância paramagnética eletrônica do complexo (**1**) foi obtido através de análise em um equipamento Bruker ESP300E, com frequência modulada de 100 kHz, operando em 9,79 GHz (Banda X) e à temperatura ambiente. A análise foi realizada no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF) em colaboração com o professor Odivaldo Cambraia Alves, da Universidade Federal Fluminense.

4.2.6

Espectrometria de Emissão Atômica com Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES)

Determinou-se a porcentagem de vanádio no complexo através de curva de calibração com padrão do metal Tritisol[®], adquirido da Merck. Pesaram-se entre 3 e 5 mg de amostra e a análise foi realizada, em triplicata, em um espectrômetro de

ICP-OES, modelo Optima 7300 DV (PerkinElmer – Sciex, USA), no Laboratório de Caracterização de Águas, no Departamento de Química da PUC-Rio.

4.2.7

Difração de raios-X

A determinação estrutural por difração de raios-X em monocristal do ligante FUROVA foi realizada em um difratômetro Oxford GEMINI A-ultra utilizando um tubo de molibdênio ($Mok_a = 0,71073 \text{ \AA}$) realizado à temperatura ambiente, no Laboratório de Cristalografia da Universidade Federal de Minas Gerais, em colaboração com a Profa. Dra. Renata Diniz (Departamento de Química – UFJF). Com o objetivo de coletar os dados, utilizou-se o programa CrysAlis RED, versão 1.171.32.38. Para a resolução e o refinamento da estrutura utilizou-se o programa Shelxl-97. Um parâmetro x isotrópico de extinção foi refinado a partir do método descrito por Larson. Foi possível desenhar a estrutura utilizando os programas ORTEP-3 para Windows e Mercury. A localização dos hidrogênios se deu através de um mapa de diferença de Fourier e parâmetros anisotrópicos foram refinados para todos os átomos não-hidrogenóides.

4.2.8

Testes de Estabilidade

Para o estudo de estabilidade hidrolítica ao longo do tempo, os compostos foram solubilizados em uma solução de água ultra-pura contendo 10% DMSO (condição de injeção das cobaias para futuros testes *in vivo*). Os espectros de varredura entre os comprimentos de onda de 200 a 800 nm foram obtidos em um espectrofotômetro de absorção molecular na região do UV-Vis (Perkin Elmer Lambda 35, EUA), à temperatura ambiente, em intervalos regulares ao longo de 48 horas. A variação da intensidade dos sinais foi utilizada para calcular a diminuição percentual da concentração dos compostos inicialmente dissolvidos.

4.3 Síntese dos ligantes

4.3.1 INHOVA

A base de Schiff (mais especificamente, a hidrazona) 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído isonicotinoil hidrazona (INHOVA) foi obtida pela condensação da isoniazida com a *orto*-vanilina (González-Baró *et al.*, 2012). Brevemente, 10,0 mL de solução metanólica contendo 3,0 mmol de *o*-HVa foi adicionada à uma solução de 1,5 mmol de isoniazida (INH) em 16,0 mL de metanol. O pH da mistura foi ajustado a 5,0 com gotas de ácido clorídrico concentrado. O conjunto foi mantido sob agitação contínua e aquecimento brando (50°C) por duas horas e o sólido obtido foi filtrado e lavado com metanol frio. Abaixo, encontra-se reportado o esquema reacional da síntese do INHOVA (Figura 13).

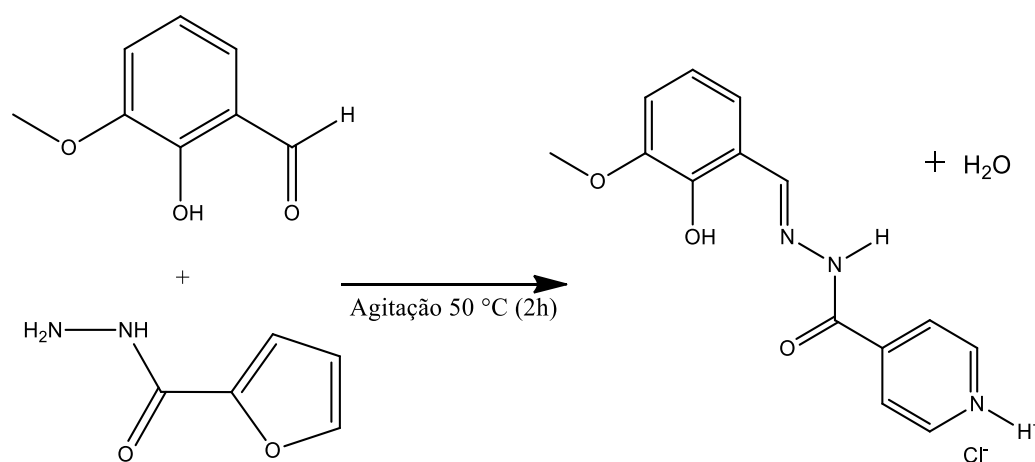


Figura 13. Esquema reacional da síntese do INHOVA.

Rendimento: 73%

Fórmula: C₁₄H₁₄O₃N₃Cl·½H₂O

Cor e aspecto: Sólido amarelo cristalino

4.3.2 2PCAFUR

A hidrazona 2PCAFUR foi obtida a partir da reação entre a piridina-2-carboxaldeído e a hidrazida do ácido 2-furóico (Zamani *et al.*, 2006; Bernhardt *et al.*, 2007). Resumidamente, em um béquer, dissolveu-se 5,0 mmol da hidrazida em 7,0 mL de etanol anidro com aquecimento brando. Em um balão, dissolveu-se 5,0 mmol do aldeído em 7,0 mL de etanol e gotejou-se a solução de hidrazida sobre ela. Duas gotas de ácido acético glacial foram adicionadas, e o sistema foi submetido à reflução por 3 horas. Abaixo, encontra-se reportado o esquema reacional da síntese do 2PCAFUR (Figura 14).

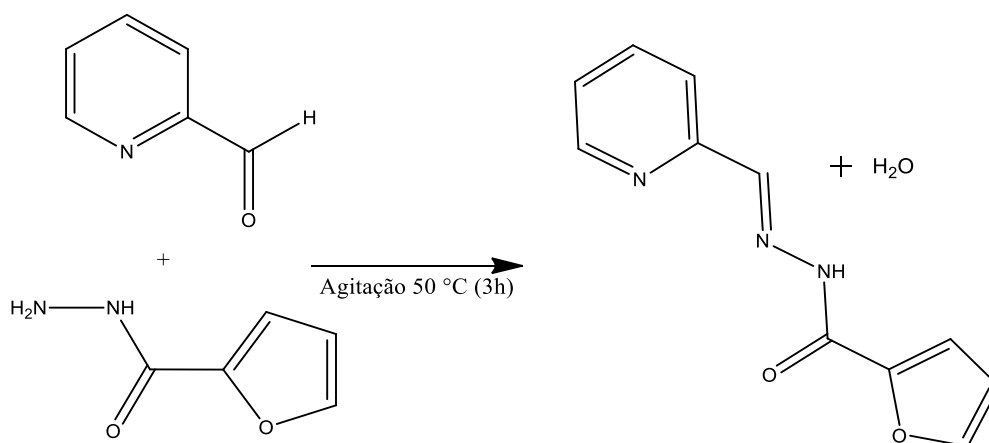


Figura 14. Esquema reacional da síntese do 2PCAFUR.

Rendimento: 78%

Fórmula: C₁₁H₉O₂N₃·H₂O

Cor e aspecto: Sólido branco e cristalino

4.3.3 FUROVA

Para a síntese desta hidrazona, dissolveu-se, em um béquer, 3,0 mmol de *orto*-vanilina em 10,0 mL de metanol e, em um balão, solubilizou-se 1,5 mmol da hidrazida do ácido 2-furóico em 16,0 mL de metanol (Tang *et al.*, 2004).

Gotejou-se uma solução sob a outra, adicionaram-se 2 gotas de ácido clorídrico e o sistema foi submetido à agitação e leve aquecimento por 2 horas. Abaixo, encontra-se o esquema reacional da síntese do FUROVA (Figura 15).

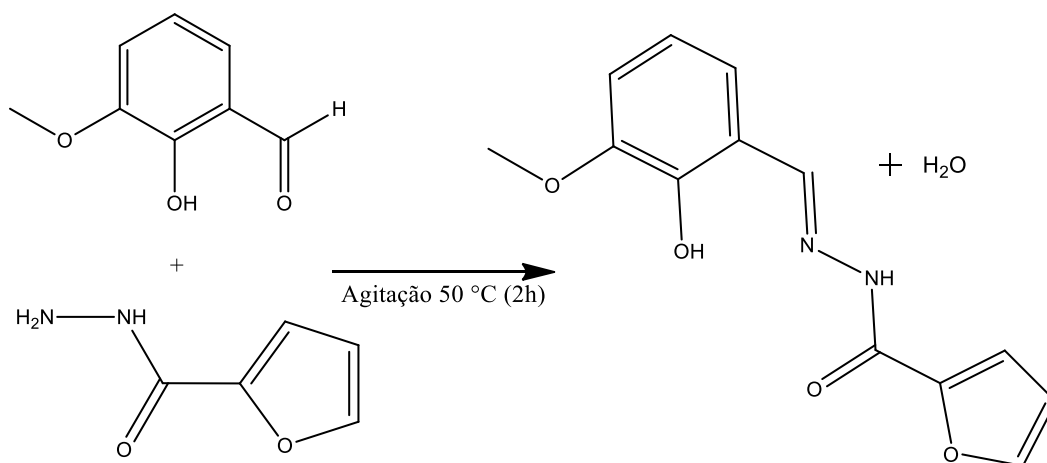


Figura 15. Esquema reacional da síntese do FUROVA.

Rendimento: 52%

Fórmula: C₁₃H₁₂O₄N₂·H₂O

Cor e aspecto: Sólido branco e cristalino

4.4

Síntese do complexo [VO(INHOVA)₂(OH₂)]·2HCl·½CH₃OH (1)

O complexo formou-se a partir da reação do potencial MPAC INHOVA com o sulfato de oxovanádio hidratado em uma proporção 1:2 (metal:ligante). O procedimento envolve a dissolução do sal de vanádio em 2,0 mL de água ultra-pura e o ligante em 8,0 mL de metanol. A fim de facilitar o processo, submeteu-se o sistema a agitação constante até a completa dissolução. Em seguida, gotejou-se a solução contendo o sal de oxovanádio sobre a solução contendo o ligante, seguida de agitação por 1 hora. O esquema reacional da síntese do complexo (1) é reportado na Figura 16.

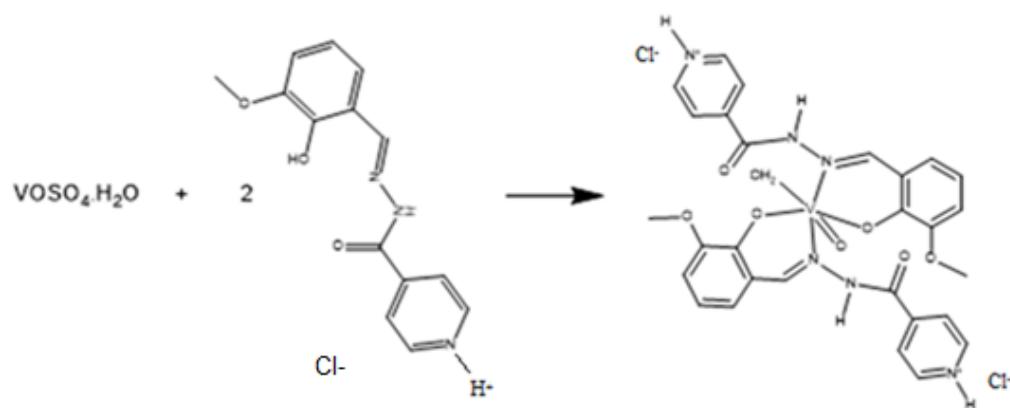


Figura 16. Esquema reacional de síntese do complexo.

Rendimento: 58%

Fórmula proposta: $[\text{VO}(\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_3)_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$

Cor e aspecto: Sólido verde cristalino

5

Resultados e discussão

Nesta seção, encontram-se os resultados obtidos a partir das técnicas de espectroscopia no infravermelho, análise elementar, análise termogravimétrica, ressonância magnética nuclear de hidrogênio, ressonância paramagnética eletrônica, difração de raios-X em monocristal e espectrometria de emissão atômica com plasma acoplado indutivamente. Além disto, são discutidos os resultados dos testes de estabilidade dos três potenciais MPACs e do complexo (1).

5.1

Caracterização dos compostos

O ligante INHOVA foi caracterizado apenas por espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) médio, com o objetivo de confirmar a identidade do produto formado na síntese por meio de comparação com a literatura (González-Baró *et al.*, 2012), uma vez que a atribuição completa das bandas já se encontra disponível. Os ligantes 2PCAFUR e FUROVA foram caracterizados por espectroscopia na região do IV médio, análise elementar (CHN) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de H^1).

O complexo (1) foi caracterizado por IV médio e afastado, análise elementar, análise termogravimétrica e EPR, uma vez que V^{4+} é paramagnético. A quantificação de vanádio foi obtida através de análise utilizando-se a espectrometria de emissão atômica com plasma acoplado indutivamente.

5.1.1 INHOVA

5.1.1.1 Espectroscopia vibracional na região do IV médio

O espectro de infravermelho médio foi comparado com o da literatura (González-Baró *et al.*, 2012), permitindo concluir que o produto obtido correspondia ao composto esperado. As principais bandas e suas atribuições estão resumidas na Tabela 1 e o espectro de infravermelho médio encontra-se na Figura 17.

Tabela 1. Principais bandas do espectro de absorção no infravermelho médio do INHOVA e suas atribuições (MF, banda muito forte; F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro).

Banda (cm ⁻¹)	Atribuição
3157 (f)	v(N-H) hidrazona
1148 (f)	v(N-N) + δ(C-H)
1688 (MF)	v(C=O)
1234 (f)	v(C-O)_{fenol}
853 (f)	δ(N-C=O)
1606 (MF)	v(C=N)
3205 (f)	v(N-H) piridina

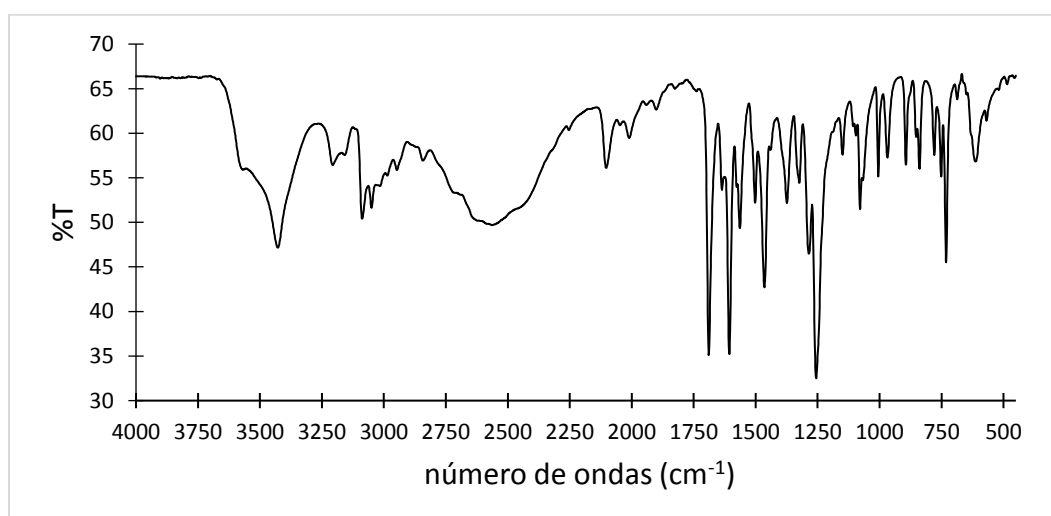


Figura 17. Espectro de infravermelho médio do INHOVA em pastilha de KBr.

5.1.2 2PCAFUR

5.1.2.1 Espectroscopia vibracional na região do IV médio

Comparou-se o espectro de infravermelho médio obtido (Figura 18) com o da literatura (Zamani *et al.*, 2006; Bernhardt *et al.*, 2007), permitindo concluir que o produto obtido correspondia ao composto esperado. As principais bandas e suas atribuições estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2. Principais bandas do espectro de absorção no infravermelho médio do 2PCAFUR e suas atribuições (MF, banda muito forte; F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro).

Banda (cm ⁻¹)	Atribuição
3419 (f)	$\nu(\text{N-H})$ hidrazona
1688 (MF)	$\nu(\text{C=O})$
1598 (MF)	$\nu(\text{C=N})$
1580 (MF)	$\nu(\text{C=C})$
1468 (MF)	$\nu(\text{C=C})$
1312 (F)	$\nu(\text{C-N})$ amina aromática
1026 (f)	$\nu(\text{N-N}) + \delta(\text{C-H})$
836 (f)	$\delta(\text{N-C=O})$

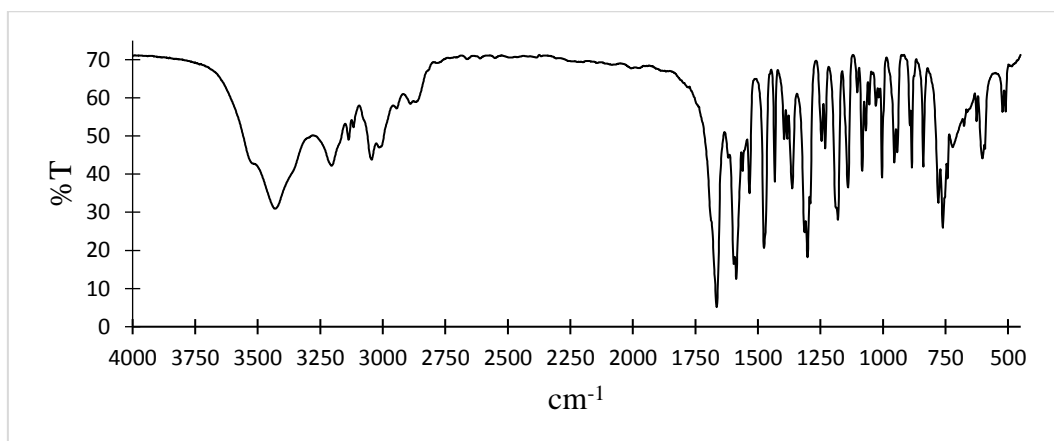


Figura 18. Espectro de infravermelho médio do 2PCAFUR em pastilha de KBr.

5.1.2.2

Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN de ^1H)

O espectro de RMN de ^1H do ligante 2PCAFUR, reportado na figura 19, foi muito importante no auxílio da caracterização deste composto (Richardson *et al.*, 1999; Bernhardt *et al.*, 2007; Pavia, 2009). O espectro obtido foi comparado com o da literatura e o resumo das atribuições consta na Tabela 3.

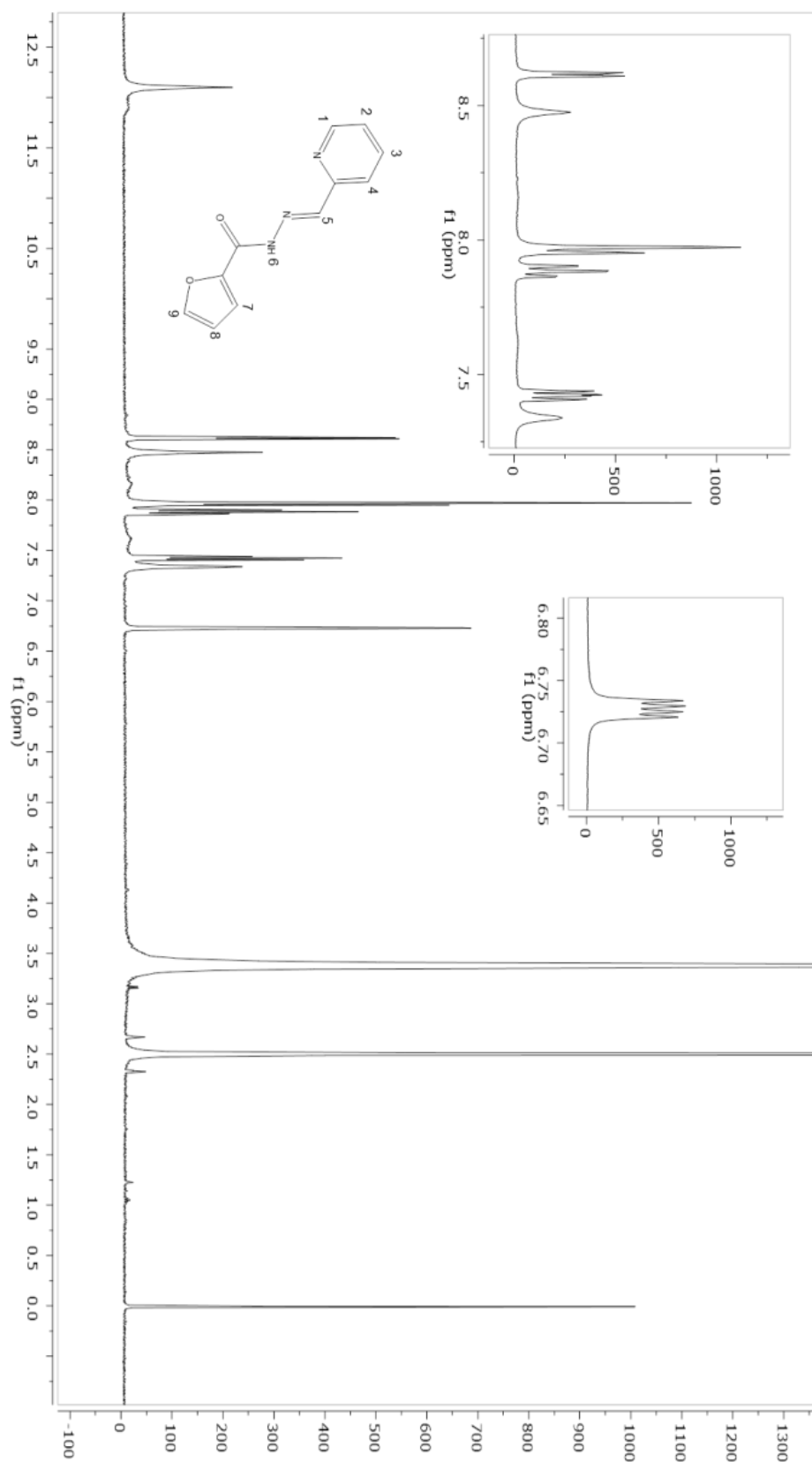
Figura 19. RMN de ^1H (400 MHz) de 2PCAFUR em $\text{DMSO}-d_6$, à temperatura ambiente.

Tabela 3. Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para 2PCAFUR em $\text{DMSO}-d_6$.

H	δ (ppm)	Integração	Multiplicidade
1	8,63	1	Dd
2	7,45	1	Ddd
3	7,90	1	Td
4	8,00	1	Dd
5	8,50	1	S
6	12,1	1	S
7 e 9	7,30-7,40	2	M
8	6,73	1	Dd
9	7,30-7,40	2	M

Além disto, também se verifica um multiplete na faixa 7,30-7,40 ppm que corresponde aos sinais dos hidrogênios 7 e 9, que por razão de caírem na mesma região e por possuírem constante de acoplamento pequena, a resolução do sinal e sua atribuição tornou-se complexa. Na verdade, o esperado era que tanto o hidrogênio 7, quanto o hidrogênio 9 apresentasse cada um dublete de dublete, uma vez que eles acoplam entre si e também com o hidrogênio 8.

5.1.2.3

Análise elementar (CHN)

Os resultados de análise elementar CHN encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4. Análise elementar do ligante 2PCAFUR.

Análise Elementar	Percentual Calculado	Percentual Encontrado
C	56,6	56,5
H	4,7	4,5
N	18,0	17,9

Observa-se uma excelente concordância entre os resultados obtidos experimentalmente e os calculados, confirmando a estrutura do composto, cuja fórmula molecular é $C_{11}H_{11}O_3N_3$, ou seja, $C_{11}H_9O_2N_3 \cdot H_2O$.

5.1.3 FUROVA

5.1.3.1 Espectroscopia vibracional na região do IV médio

Comparou-se o espectro de infravermelho médio com o da literatura (Tang *et al.*, 2004; Tang *et al.*, 2005), permitindo concluir que o produto obtido correspondia ao composto esperado. As principais bandas e suas atribuições estão resumidas na Tabela 5 e o espectro de infravermelho médio encontra-se na Figura 20.

Tabela 5. Principais bandas do espectro de absorção no infravermelho médio do FUROVA e suas atribuições (MF, banda muito forte; F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro).

Banda (cm^{-1})	Atribuição
3330 (f)	$\nu(O-H)$ fenol
3132 (f)	$\nu(N-H)$ hidrazona
1655 (MF)	$\nu(C=O)$
1607 (MF)	$\nu(C=N)$
1241 (MF)	$\nu(C-N)$
1097 (F)	$\nu(N-N)$

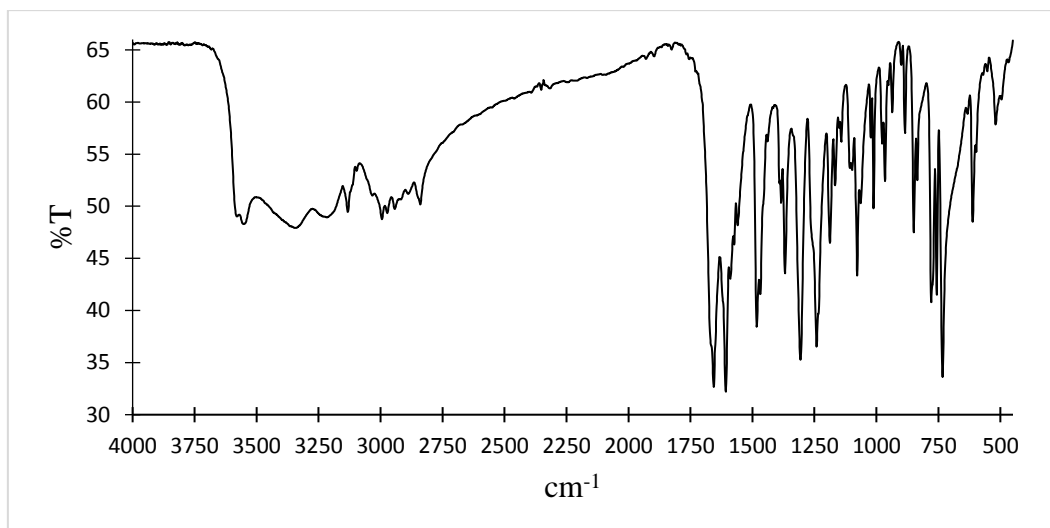


Figura 20. Espectro de infravermelho médio do FUROVA em pastilha de KBr.

5.1.3.2

Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN de ^1H)

O espectro de RMN de ^1H obtido (Figura 21) foi comparado com aquele da literatura (Tang *et al.*, 2004; Pavia, 2009) e o resumo das atribuições encontra-se reportado na Tabela 6.

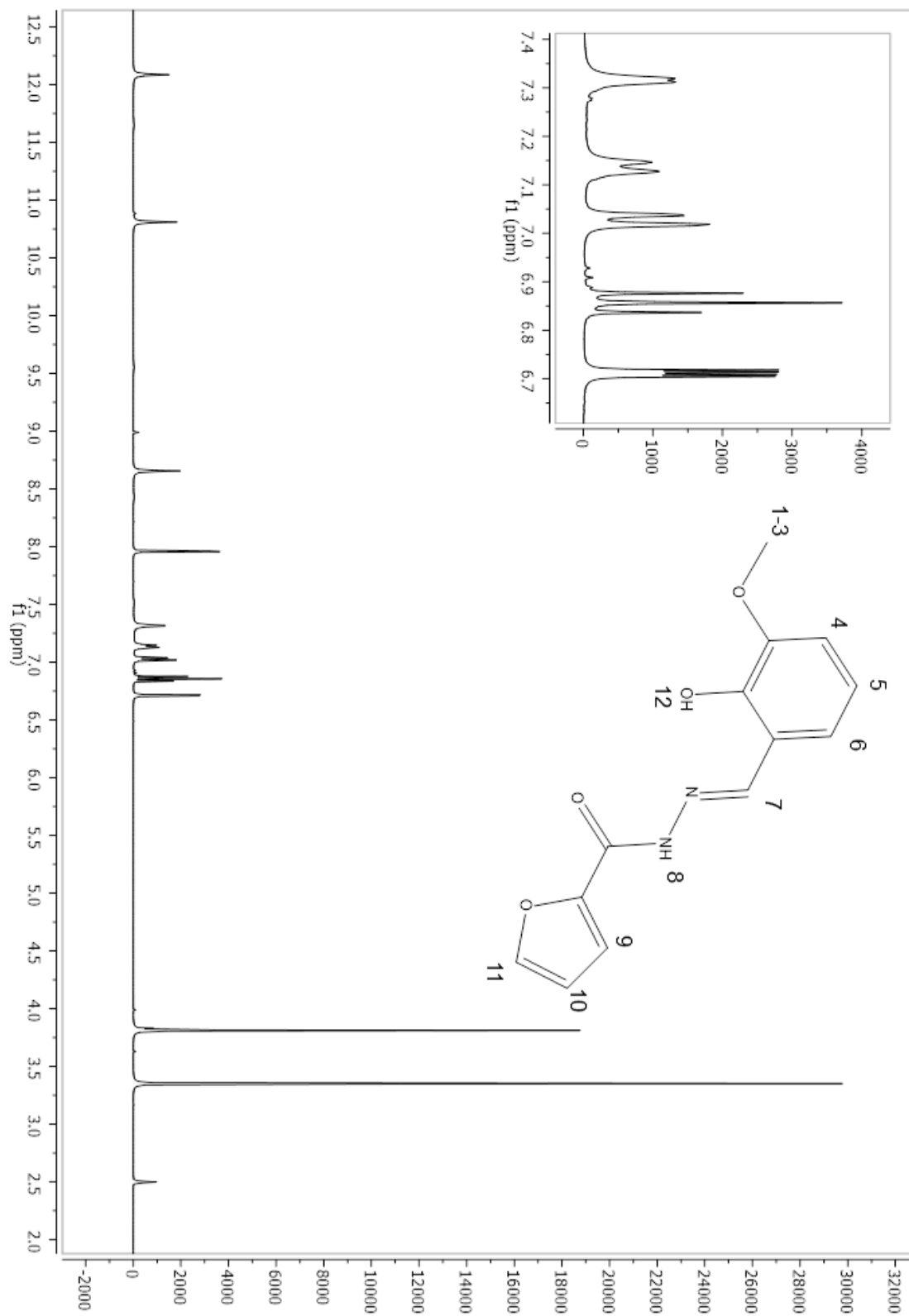
Figura 21. RMN de ^1H (400 MHz) de FUROVA em $\text{DMSO}-d_6$, à temperatura ambiente.

Tabela 6. Dados de RMN de ^1H (400 MHz) para FUROVA em $\text{DMSO}-d_6$.

H	δ (ppm)	Integração	Multiplicidade
1-3	3,83	3	S
4	7,05	1	D
5	6,70	1	T
6	7,32	1	Dd
7	8,65	1	S
8	10,80	1	S
9	7,15	1	D
10	6,85	1	Dd
11	8,00	1	Dd
12	12,1	1	S

5.1.3.3

Análise elementar (CHN)

Os resultados de análise elementar CHN encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7. Análise elementar do ligante FUROVA.

Análise Elementar	Percentual Calculado	Percentual Encontrado
C	59,9	59,6
H	4,6	4,5
N	10,7	10,7

Observa-se uma excelente concordância entre os resultados obtidos experimentalmente e os calculados, confirmando a estrutura do composto, cuja fórmula molecular é $C_{13}H_{12}O_4N_2 \cdot H_2O$.

5.1.3.4

Difração de raios-X de monocristal

Na Figura 22, pode ser observada a estrutura inédita do FUROVA. A tabela 8 apresenta alguns dados do cristal utilizado e outros relacionados com a coleta e o refinamento da estrutura. Distâncias e ângulos de ligação selecionados podem ser observados na tabela 9.

Tabela 8. Seleção de dados cristalográficos para o FUROVA

Fórmula química	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅
Massa molecular / g mol ⁻¹	278,26
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a / Å	21,928(1)
b / Å	12,6954(9)
c / Å	4,7744(4)
α / °	90,000
β / °	90,000
γ / °	90,00
V / Å ³	1329,1(1)
Temperatura / K	298(2)
Z	4
D _{calc} / g cm ⁻³	1,391
Tamanho do cristal / mm	0,07 x 0,18 x 0,55
μ (Mo K α) / cm ⁻¹	0,108
Reflexões medidas / únicas	17053 / 3316
R _{int}	0,0561
Reflexões observadas [$F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$]	2301
Parâmetros refinados	181
R _{obs} [$F_o > 2\sigma(F_o)$]	0,0629
R _{all}	0,0983
wR _{obs} [$F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$]	0,1582
wR _{all}	0,1766
S	1,078
RMS / e Å ⁻³	0,043

Tabela 9. Distâncias e ângulos de ligação selecionados para o cristal FUROVA.

Distância de ligação / Å			
C6-N2	1,282(2)	C8-O3	1,349(4)
N2-N1	1,383(4)	C9-O4	1,370(5)
N1-C5	1,344(5)	C13-O4	1,419(5)
C5-O2	1,225(4)		
Ângulo de ligação / °			
C7-C6-N2	122,8(3)	C7-C8-O3	124,0(3)
C6-N2-N1	114,9(3)	C9-C8-O3	116,4(3)
N2-N1-C5	120,2(3)	C8-C9-O4	114,3(3)
N1-C5-O2	124,4(4)	C10-C9-O4	125,6(3)
C1-C5-O2	120,3(4)	C9-O4-C13	117,2(3)

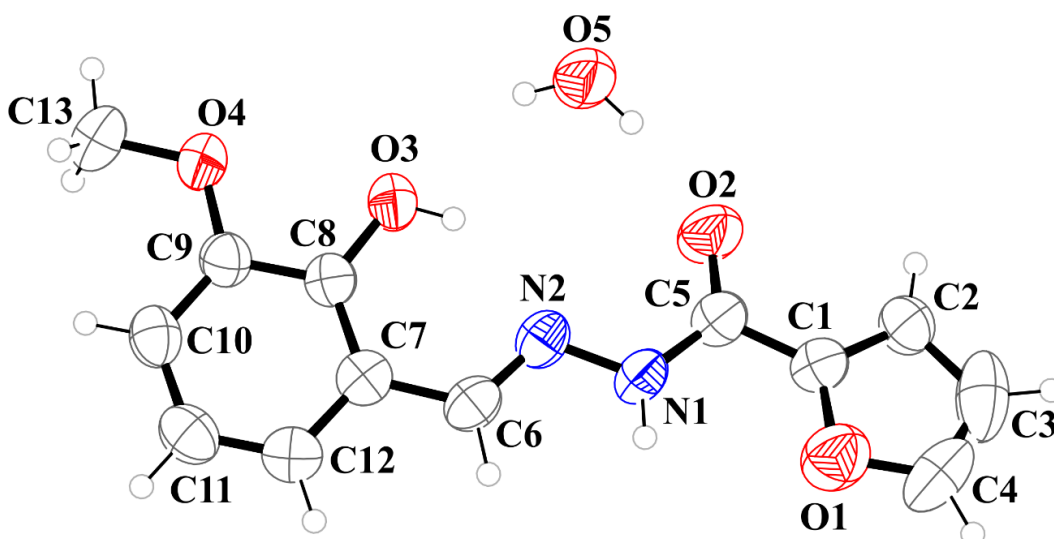
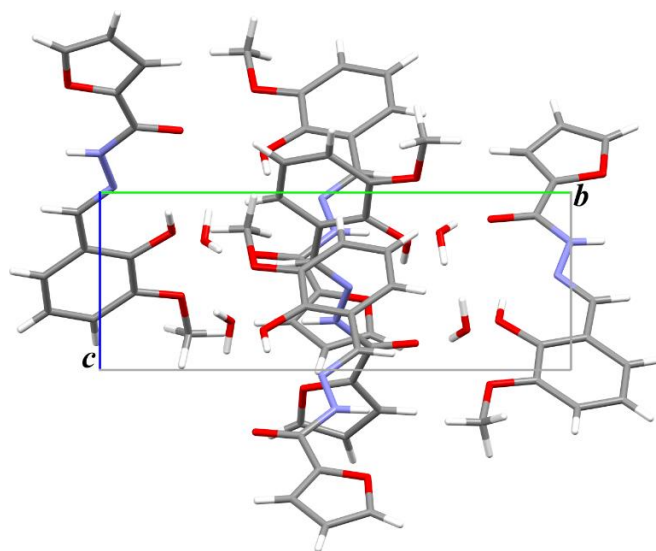
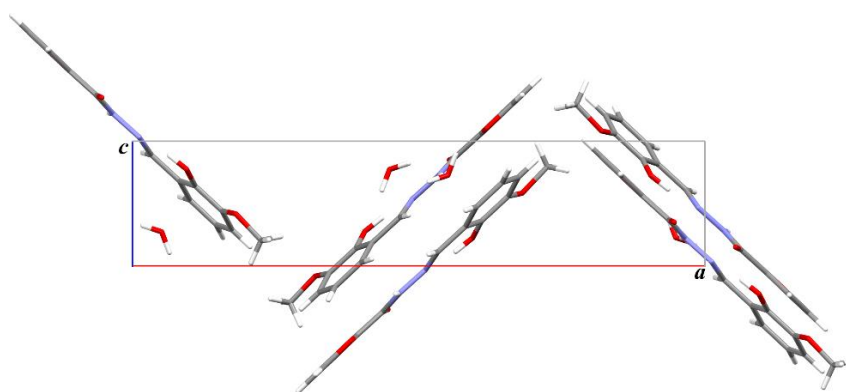


Figura 22. Representação ORTEP do cristal FUROVA.

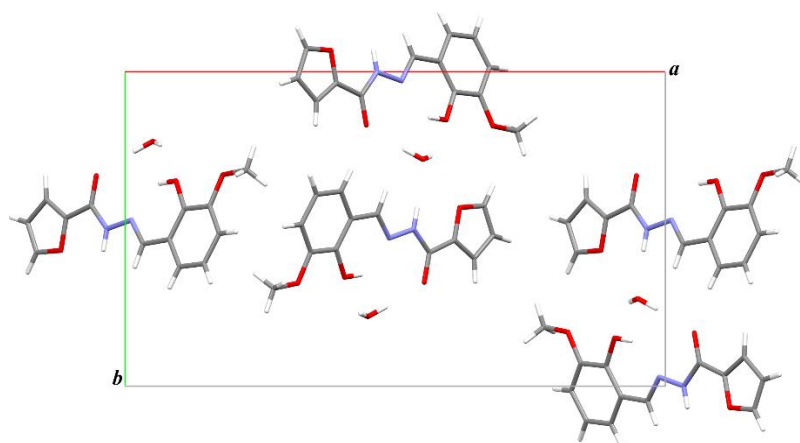
O cristal formado é um ligante com uma molécula de água de hidratação por molécula do ligante. A figura 22 mostra a unidade assimétrica do composto FUROVA e na figura 23 estão mostradas as projeções da célula unitária nos eixos cristalográficos *a*, *b* e *c*.



(a)



(b)



(c)

Figura 23. Célula unitária do cristal FUROVA ao longo a) do eixo *a*, b) do eixo *b* e c) do eixo *c*.

Os átomos de carbono C3 e C4 apresentaram elipsóides de probabilidade maiores do que os demais átomos do furano. Foi tentado um modelo de desordem, porém os dados de difração não apresentam qualidade suficiente para esse tratamento.

A molécula de água forma ligações de hidrogênio com a molécula do ligante sendo o átomo de O da molécula de água doador em duas ligações ($\text{OH}\cdots\text{O}$) e receptor de uma ligação de hidrogênio ($\text{NH}\cdots\text{O}$), conforme pode ser observado na figura 24. Os parâmetros geométricos dessas interações estão listados na tabela 10. Essas interações formam uma rede bidimensional paralela ao plano *bc*.

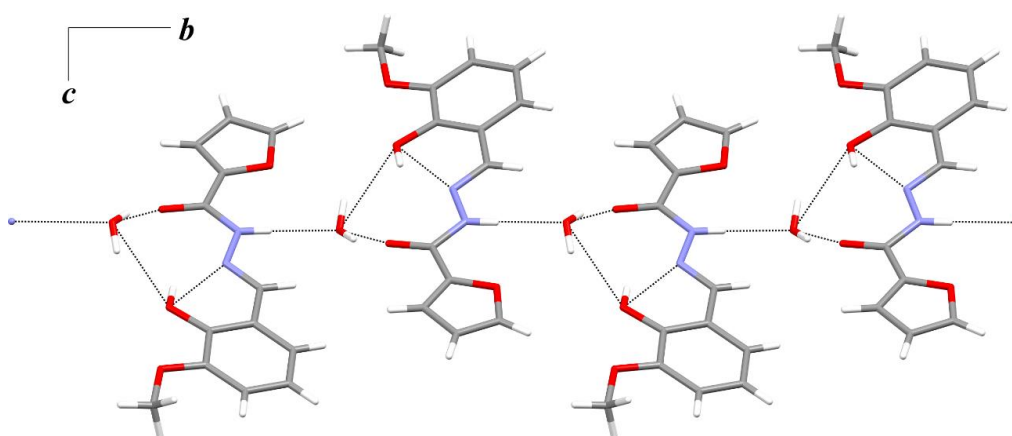


Figura 24. Ligação de hidrogênio do tipo $\text{OH}\cdots\text{O}$ e $\text{NH}\cdots\text{O}$ vistas ao longo do plano *bc*.

Tabela 10. Parâmetros geométricos das interações de hidrogênio no composto FUROVA.

D-H\cdotsA	D-H / Å	H\cdotsA / Å	D\cdotsA / Å	D-H\cdotsA / °
N1-H1n \cdots O5 ⁱ	0,850	1,990	2,841(4)	177,00
O3-H3o \cdots N2	0,83	2,010	2,702(4)	140,00
O3-H3o \cdots O5 ⁱⁱ	0,83	2,530	3,010(5)	118,00
O5-H5a \cdots O2	0,85	1,870	2,706(4)	167,00
O5-H5b \cdots O3	0,85	2,260	3,010(5)	148,00
C6-H6 \cdots O5 ⁱ	0,97	2,510	3,300(5)	138,00

Código de simetria: *i* (- *x*, ½ + *y*, 2,5 - *z*); *ii* (*x*, *y*, -1 + *z*)

5.1.4 Complexo (1)

5.1.4.1

Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Neste composto, também se utilizou a espectroscopia vibracional na região do infravermelho como uma ferramenta no auxílio de sua caracterização. Foram obtidos dois espectros, um na região do infravermelho médio (Figura 25) e um na região do IV afastado (Figura 26). No primeiro espectro, observou-se, principalmente, as bandas de estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$ e $\nu(\text{C}-\text{O})$, pois estas costumam apresentar um deslocamento quando a complexação ocorre através dos átomos de nitrogênio e oxigênio, respectivamente, além da banda referente ao estiramento $\nu(\text{V}=\text{O})$, característico de complexos de oxovanádio e das bandas de estiramento referentes à água de coordenação. O segundo espectro foi necessário para a observação das bandas referentes aos estiramentos da ligação entre o vanádio e os átomos de oxigênio e nitrogênio (Brown, 1964; Greenwood e Earnshaw, 1997; Thompson *et al.*, 2003; Davidson *et al.*, 2006; Maurya *et al.*, 2006; Nakamoto, 2009; Adam *et al.*, 2017; González-Baró *et al.*, 2017; Niu *et al.*, 2017). A Tabela 11 reporta um resumo das atribuições das principais bandas do complexo (1).

Tabela 11. Principais bandas do espectro de absorção no IV médio e afastado de (1) e suas atribuições (MF, banda muito forte; F, banda forte; m, banda média; f, banda fraca; o, ombro).

Banda (cm^{-1})	Atribuição
3390 (F)	$\nu(\text{H}_2\text{O})$ coordenada
1680 (MF)	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1630 (m)	$\delta(\text{H}_2\text{O})$ coordenada
1598 (MF)	$\nu(\text{C}=\text{N})$
1315 (F)	$\nu(\text{C}-\text{O})$ fenol
971 (F)	$\nu(\text{V}=\text{O})$
595 (f)	$\nu(\text{V}-\text{N}_{\text{azometina}})$
560(f)	$\nu(\text{V}-\text{O}_{\text{fenol}})$

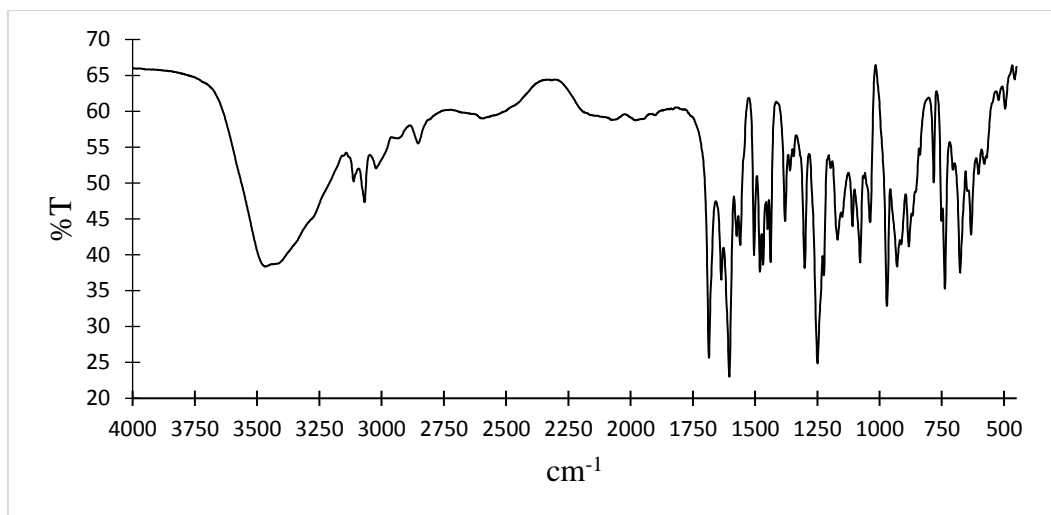


Figura 25. Espectro de infravermelho médio do complexo (1) em pastilha de KBr.

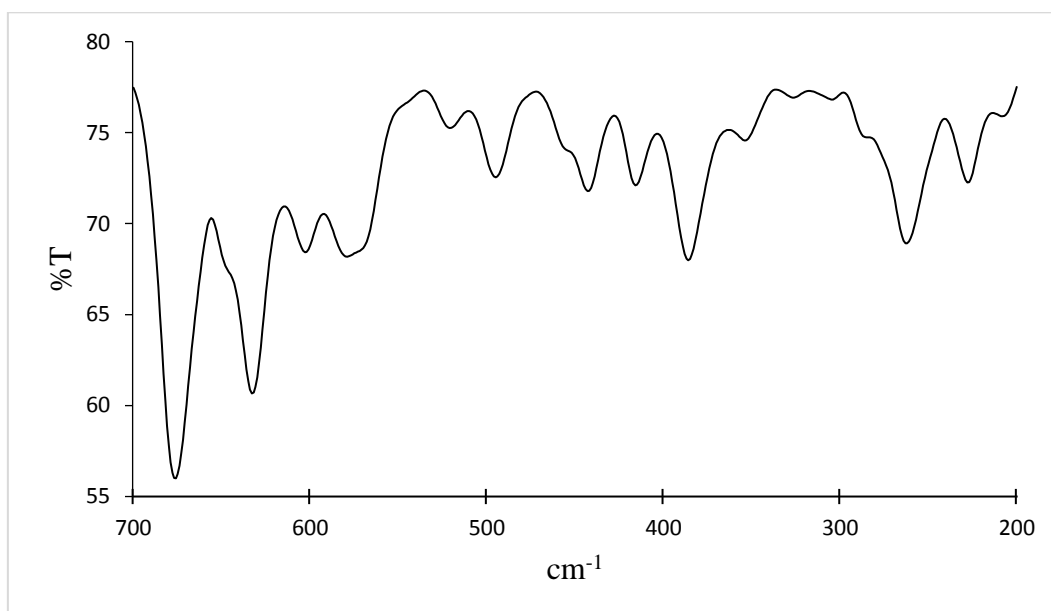


Figura 26. Espectro de infravermelho afastado do complexo (1) em pastilha de CsI.

Para efeito de comparação, reportam-se, na Figura 27, os espectros de IV médio de (1) e do seu ligante na região de maior interesse (2000-900 cm⁻¹).

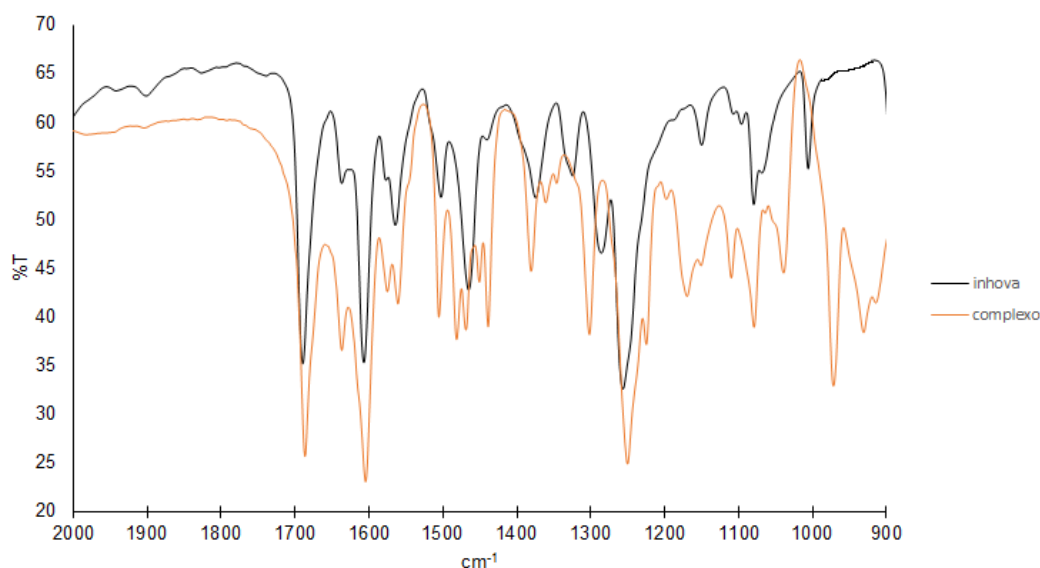


Figura 27. Comparação dos espectros de IV médio do ligante INHOVA e de seu complexo.

A partir da comparação dos espectros, verifica-se o aparecimento de uma nova banda em 971 cm^{-1} , referente ao estiramento $\nu(\text{V}=\text{O})$ característico de complexos de oxovanádio(IV). Além disto, verifica-se também um pequeno deslocamento da banda referente ao estiramento $\nu(\text{C}=\text{N})$, reportado em 1606 cm^{-1} no INHOVA e em 1598 cm^{-1} em seu complexo. Apenas essa diferença de deslocamento não é suficiente para indicar a complexação do metal ao átomo de nitrogênio azometínico, uma vez que tal mudança não é muito significativa. Contudo, este indício, somado ao aparecimento das bandas $\nu(\text{V}-\text{O}_{\text{fenol}})$ e $\nu(\text{V}-\text{N}_{\text{azometina}})$ na região do infravermelho afastado, além do desaparecimento da banda de deformação angular $\delta(\text{C}-\text{OH})_{\text{fenol}}$, que no ligante livre encontra-se em 1280 cm^{-1} , confirma a complexação (Brown, 1964; Greenwood e Earnshaw, 1997; Thompson *et al.*, 2003; Davidson *et al.*, 2006; Maurya *et al.*, 2006; Nakamoto, 2009; Adam *et al.*, 2017; González-Baró *et al.*, 2017; Niu *et al.*, 2017). A Figura 28 apresenta os espectros de IV afastado do INHOVA e do complexo (**1**) para efeito de comparação.

Verifica-se o aparecimento das bandas em 595 e 560 cm^{-1} , sugerindo a complexação do vanádio aos átomos de nitrogênio azometínico e oxigênio fenólico, respectivamente. A literatura reporta a atribuição das bandas de infravermelho de um composto análogo ao complexo (**1**), onde a coordenação também ocorre através dos átomos de oxigênio fenólico e nitrogênio azometínico, verificado pelo aparecimento dos estiramentos $\nu(\text{V}-\text{O}_{\text{fenol}})$ e $\nu(\text{V}-\text{N}_{\text{azometina}})$ em 566 cm^{-1} e em 593 cm^{-1} ,

respectivamente (González-Baró *et al.*,2017). A partir da comparação dos valores, observa-se concordância entre os mesmos, indicando a coordenação através destes átomos.

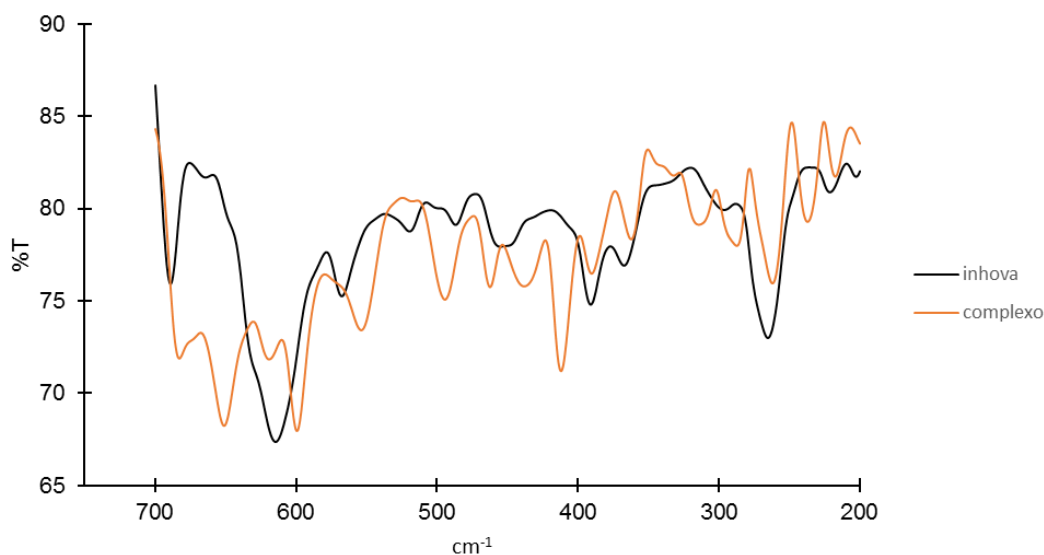


Figura 28. Comparação dos espectros de IV afastado do ligante INHOVA e de seu complexo.

5.1.4.2

Análise elementar (CHN) e espectrometria de emissão atômica com plasma acoplado indutivamente (ICP-OES)

Os resultados de análise elementar CHN encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12. Análise elementar do complexo (1).

Análise Elementar	Percentual Calculado	Percentual Encontrado
C	51,1	51,5
H	3,9	3,9
N	11,7	11,3

Observou-se boa concordância entre os resultados obtidos experimentalmente e os calculados, sendo proposto que o composto corresponde à fórmula $[\text{VO}(\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_3)_2(\text{OH}_2)] \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$.

O teor de vanádio no complexo foi determinado através da técnica de espectrometria de emissão atômica com plasma acoplado indutivamente (Jarvis *et al.*, 2003). Com este objetivo, preparou-se uma curva de calibração com o padrão Titrissol® de vanádio (Figura 29) e, a partir dela, obteve-se uma porcentagem na amostra igual a 6,1%, de acordo com o valor teórico de 6,5%. A Tabela 13 mostra os valores obtidos nas três leituras efetuadas e a média dessas análises.

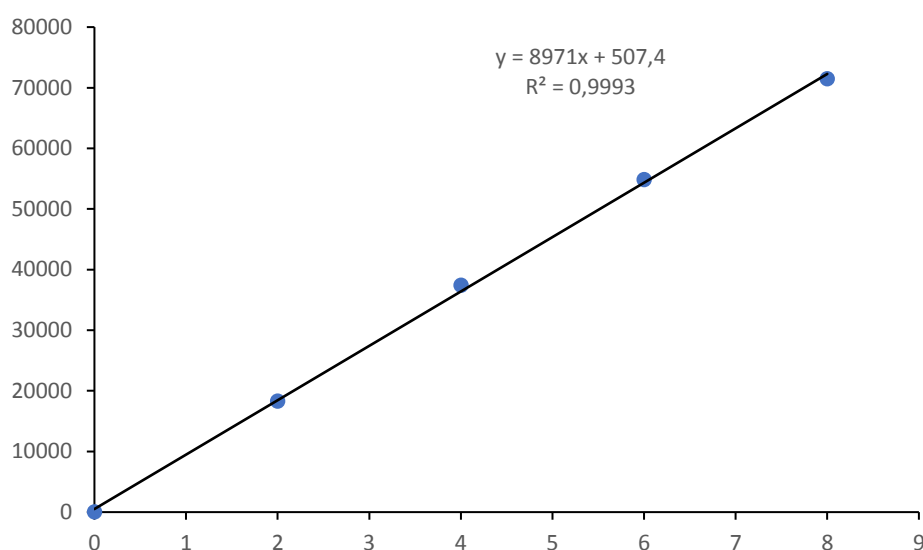


Figura 29. Curva de calibração do padrão de vanádio.

Tabela 13. Valores de porcentagem de vanádio em (1) obtidos em triplicata através do ICP-OES.

Triplicatas	(%)
1	6,079
2	6,117
3	6,106
Média	6,100

5.1.4.3

Análise termogravimétrica (TGA)

A curva termogravimétrica referente ao complexo (1) pode ser observada na Figura 30. Este estudo foi realizado com o objetivo de confirmar o estado de hidratação proposto com base na porcentagem de carbono, hidrogênio e nitrogênio do composto (Mohamed e Sharaby, 2007).

A curva TG mostra que a decomposição térmica do complexo se dá em quatro etapas. A primeira etapa ocorre abaixo de 100 °C e possivelmente está associada à perda do solvente metanol. O percentual de perda de massa nesta primeira etapa corresponde a 2,2%. Supondo-se que o complexo apresente meio mol de metanol na sua rede, isto corresponderia a 2,2%.

A segunda etapa de decomposição ocorre entre 210 °C e 300 °C e, baseado na literatura, pode ser atribuída à perda da água de coordenação, que costuma sair a temperaturas superiores àquela das águas de hidratação. Além disso, nesta faixa, é possível que também ocorra a saída de duas moléculas de HCl. O percentual de perda de massa experimental nesta segunda etapa corresponde a 6,8% e, supondo-se que o complexo apresente uma molécula de água de coordenação e dois cloretos atuando como contraíons, o valor teórico corresponderia a 7,5%.

A terceira etapa de decomposição ocorre na faixa de 300-430 °C e é coerente propor que corresponda à perda do primeiro ligante INHOVA. O percentual de perda de massa nesta terceira etapa obtido através da curva TG corresponde a 38,6%. A quarta e última etapa de decomposição térmica foi atribuída à saída do outro ligante INHOVA. O percentual de perda de massa nesta quarta etapa corresponde a 38,5%. O valor teórico associado a cada perda seria de 41,9%.

Por fim, observa-se um resíduo estável a partir de 600 °C, correspondendo a 13,8% do total da massa inicial. Baseado na literatura, verifica-se que ele pode ser atribuído ao VO₂, que costuma ser um resíduo encontrado em amostras de complexos de vanádio(IV). O valor teórico corresponde a 11,6%, concordando com o valor experimental. Estes dados estão de acordo com a fórmula proposta.

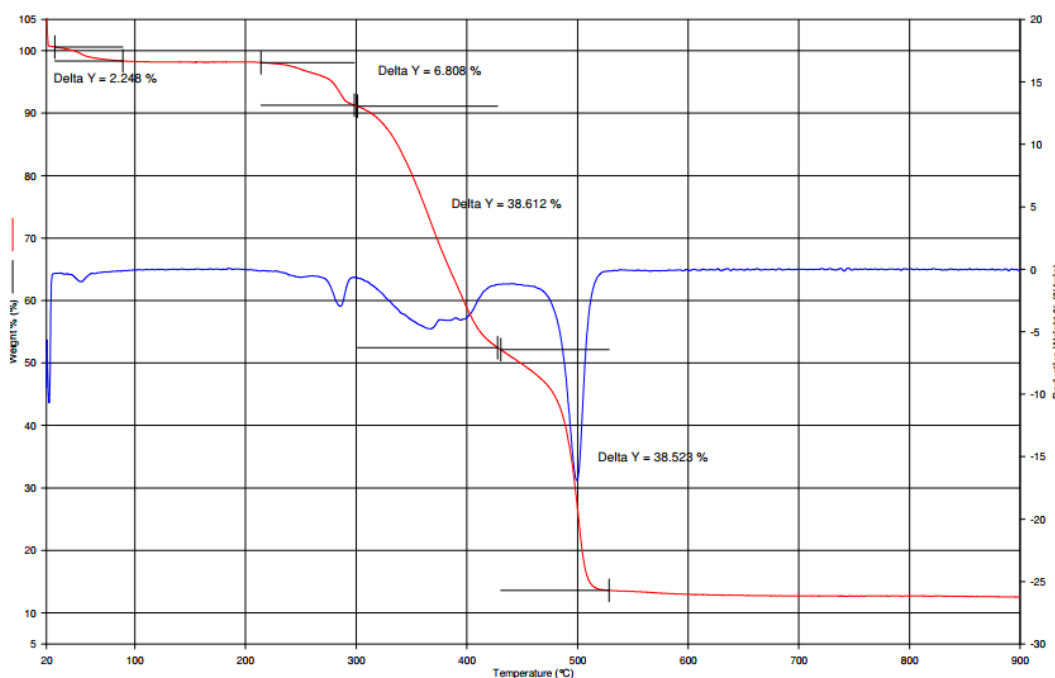


Figura 30. Curvas TG e dTG para o complexo (1) em atmosfera de nitrogênio.

5.1.4.4

Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE)

A análise do complexo utilizando a espectroscopia eletrônica paramagnética foi realizada com o objetivo de obter mais informações sobre o complexo (1). De acordo com a literatura (Gallay *et al.*, 1986; Zoroddu *et al.*, 1996; Graham *et al.*, 2017), em se tratando de vanádio(IV), o spin nuclear de ^{51}V é $I = 7/2$. Desta forma, os estados são divididos em $2I+1 = 8$ diferentes níveis energéticos, separados por uma constante de acoplamento hiperfina, A . O espectro de EPR obtido para o complexo (1) encontra-se na Figura 31. No inset da figura, é mostrado um espectro de EPR padrão de vanádio no estado de oxidação +4.

Através da comparação qualitativa do perfil do espectro padrão de vanádio(IV) com o perfil obtido para o espectro do complexo (1) conclui-se que este composto apresenta vanádio no estado de oxidação +4.

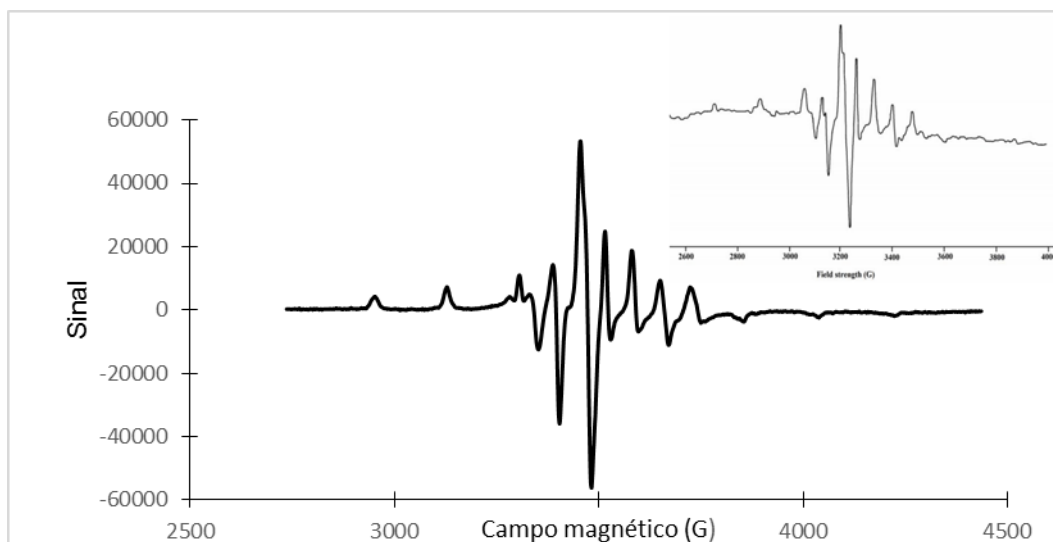


Figura 31. EPR de (1). Inset: espectro padrão esperado para uma amostra contendo V(IV).

Abaixo, encontra-se o espectro ajustado do composto (Fig. 32) e os parâmetros obtidos (Tabela 14) a partir de ajustes utilizando-se o programa easypin, em matlab, com a função pepper.

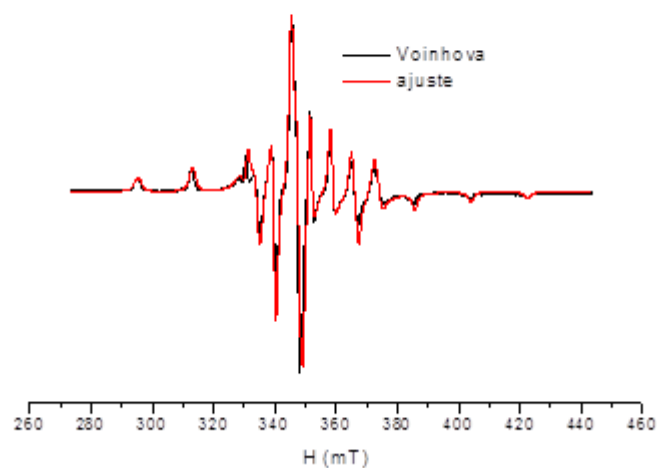


Figura 32. Espectro ajustado do complexo (1).

Tabela 14. Parâmetros obtidos a partir de ajustes no espectro do complexo (1).

Complexo	$g_{\text{par}} = 1,948$	$A_{\text{par}} = 173 \text{ G}$
(1)	$g_{\text{per}} = 1,984$	$A_{\text{per}} = 67 \text{ G}$

5.2

Testes de estabilidade (UV-Vis)

Realizaram-se testes de estabilidade hidrolítica dos potenciais MPACS a fim de verificar a susceptibilidade à hidrólise destes compostos quando em solução majoritariamente aquosa, uma vez que, como promissores fármacos, estes entrarão em contato com a água no organismo e precisarão manter a sua integridade. O teste também foi realizado com o complexo (1), para verificar a prova de conceito em relação ao benefício de veicular os MPACs na forma de complexos de vanádio.

5.2.1

INHOVA

Ao se realizar o teste de estabilidade em meio aquoso deste promissor MPAC, verificou-se que ele não era estável à hidrólise. Hidrazonas são particularmente suscetíveis à quebra hidrolítica devido ao seu equilíbrio de formação, que envolve a perda de uma molécula de água conforme ilustrado na Figura 33.

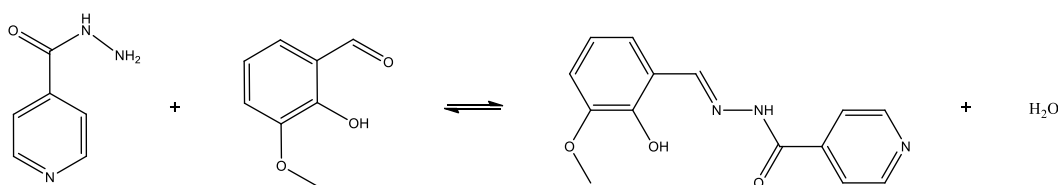


Figura 33. Equilíbrio de formação da hidrazona INHOVA.

De fato, pode ser observada, nos espectros de absorção molecular no ultravioleta-visível (Figura 34), a diminuição da banda característica da hidrazona concomitantemente ao surgimento da banda referente ao aldeído *o*-vanilina (reagente na síntese do INHOVA e também o seu produto de hidrólise), o que caracteriza a quebra hidrolítica em meio aquoso ao longo do tempo. É possível observar um ponto

isobéstico em aproximadamente 272 nm, indicando a presença de apenas duas espécies absorventes em equilíbrio.

A absorção referente ao outro produto de hidrólise, a isoniazida, não aparece no espectro, uma vez que é encoberta pela banda referente ao DMSO. A banda característica do INHOVA em aproximadamente 296 nm apresenta uma diminuição de sua absorvância de 60% após as 48 h de experimento (De Falco *et al.*, 2016). Este resultado leva à necessidade de proposição de um veículo capaz de estabilizar a hidrazona e realizar o seu transporte através da barreira hematoencefálica de forma eficaz e segura.

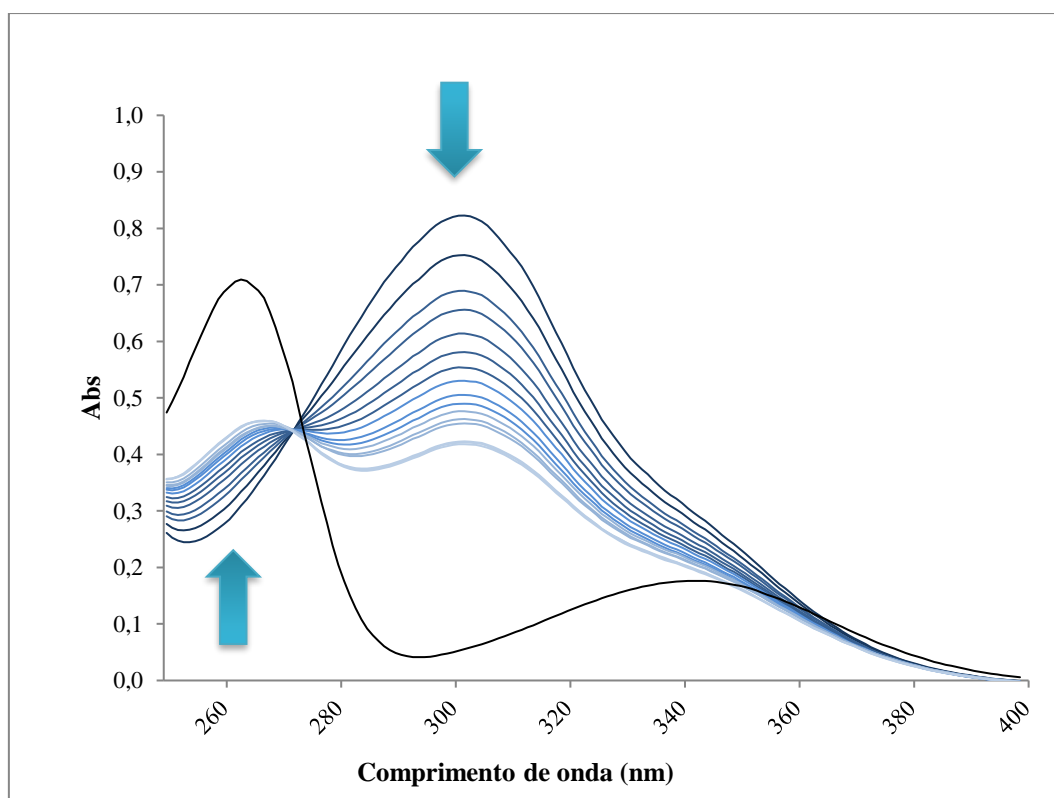


Figura 34. Espectro de absorção molecular no UV-Vis da hidrazona INHOVA entre 250 e 400 nm, em solução aquosa contendo 10% de DMSO, ao longo de 48 horas. Em preto é reportado o perfil de absorvância da *o*-vanilina nas mesmas condições.

5.2.2 2PCAFUR

Os espectros de absorção molecular na região do UV-Vis desta hidrazona, medidos ao longo de 48 horas (Figura 35) mostram uma banda a 300 nm que tem sua absorvância diminuída em 12,2 % após 48 h, resultado este que aponta para a

boa estabilidade hidrolítica deste composto quando comparada à da hidrazona INHOVA, indicando sua provável integridade em solução.

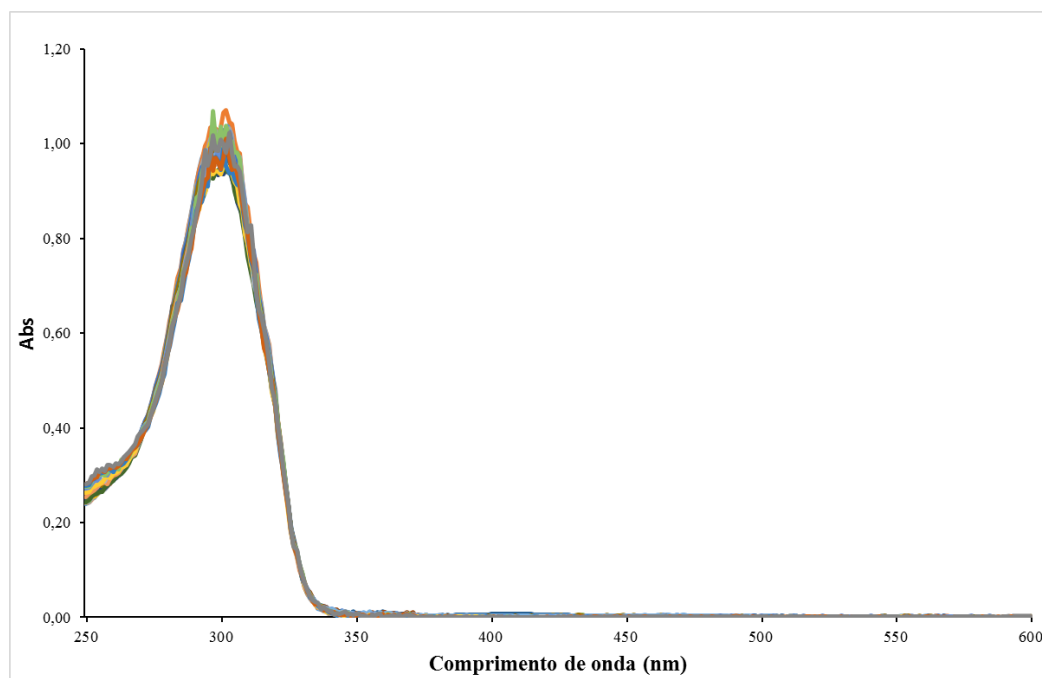


Figura 35. Espectro de absorção molecular no UV-Vis da hidrazona 2PCAFUR, em solução aquosa contendo 10% de DMSO, ao longo de 48 horas.

5.2.3 FUROVA

Os espectros da hidrazona FUROVA (Figura 36) apresentam uma banda a 300 nm que decai ao longo das 48 h de análise. A diminuição da absorvância desta banda é de 15,7%, resultado que permite concluir que este composto apresenta certa estabilidade em solução quando comparado à hidrazona INHOVA.

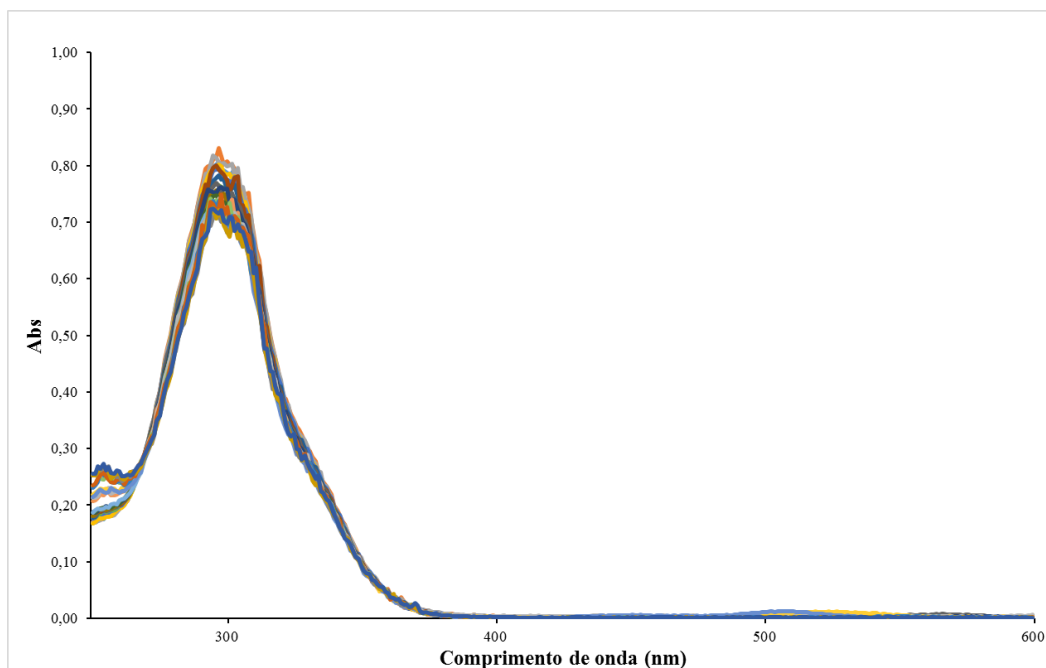


Figura 36. Espectro de absorção molecular no UV-Vis da hidrazona FUROVA, em solução aquosa contendo 10% de DMSO, ao longo de 48 horas.

5.2.4 Complexo (1)

O complexo (1) foi sintetizado com o objetivo de atuar como possível forma de administração dos MPACs hidrazônicos no contexto da doença de Alzheimer, uma vez que as hidrazonas de forma geral, mas particularmente o composto INHOVA, sofre hidrólise em solução aquosa. A complexação de INHOVA ao íon vanadila é uma abordagem interessante a fim de manter a integridade dessa molécula frente à atividade da água, pois a hidrólise inicia-se com a protonação do nitrogênio azometínico (Solomons e Fryhle, 2011) e, encontrando-se este átomo coordenado a um metal, o seu par de elétrons não-ligantes não estará disponível para a captação do próton e, conseqüente, a hidrólise seria evitada. A escolha do vanádio se deu pelo fato deste elemento possuir aplicações relevantes nos campos da biologia e da farmacologia, além de não ser tóxico e ser um metal fisiológico (Chasteen, 1990; Sigel e Sigel, 1995; Srivastava e Chiasson, 1995; Crichton, 2008; Roess *et al.*, 2008; Michibata, 2012).

O espectro resultante do teste de estabilidade ao longo de 48 horas, em 10% DMSO, do complexo (1) encontra-se reportado na Figura 37.

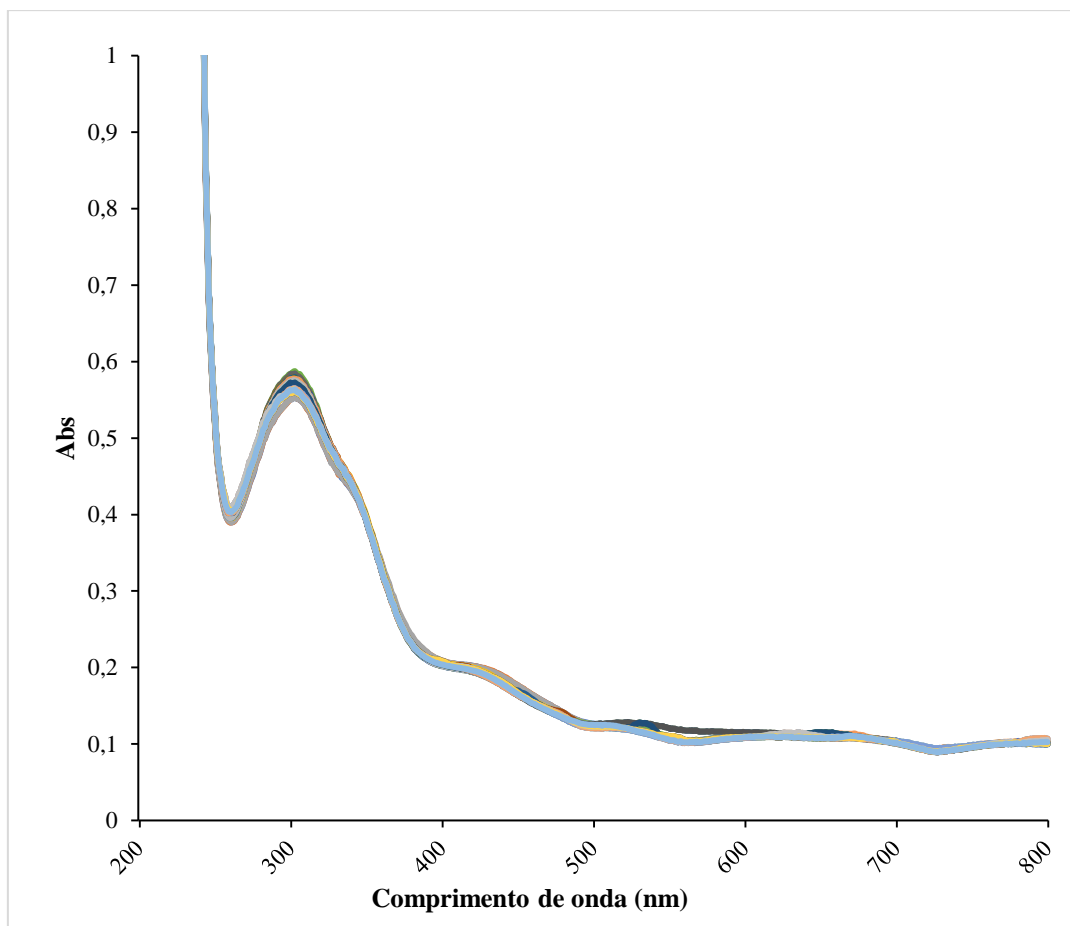


Figura 37. Espectro de absorção molecular no UV-Vis do complexo (1), em solução aquosa contendo 10% de DMSO, ao longo de 48 horas.

Pode-se destacar a presença da banda em 320 nm que, observada ao longo do tempo, reflete uma diminuição da absorvância do composto em 5,2% após 48 h. Este resultado, quando comparado à diminuição de 60,0% de absorvância da forma não complexada INHOVA, é uma prova de conceito de que administrar este potencial MPAC na forma de complexo de vanádio é uma abordagem válida no tocante ao aumento da estabilidade frente à hidrólise.

A escolha de complexar o INHOVA ao invés das outras duas hidrazonas, 2PCAFUR e FUROVA foi feita pelo fato destas moléculas não apresentarem reduções significativas de absorvância ao longo do tempo, comparado ao INHOVA. Todavia, é interesse do grupo de pesquisa também sintetizar e avaliar a estabilidade de complexos de vanádio com as hidrazonas 2PCAFUR e FUROVA no futuro.

6 Conclusões

A doença de Alzheimer é uma patologia multifatorial que afeta um número elevado de indivíduos no mundo inteiro, sendo considerada a maior causa de demência em idosos. Estudos têm sido realizados por diferentes grupos de pesquisa ao redor do mundo a fim de entender os mecanismos envolvidos nesta patologia, uma vez que os mesmos ainda são obscuros.

Nos últimos anos, inúmeras hipóteses etiológicas têm sido alvo de estudos, destacando-se a hipótese metálica. Segundo esta teoria, a distribuição anômala de íons metálicos endógenos no cérebro provoca um excesso local em determinadas subestruturas cerebrais, acarretando diversos eventos, como o aumento da velocidade de agregação do peptídeo A β e o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, gerando danos neurodegenerativos.

No contexto desta hipótese, compostos com a capacidade de redistribuírem este excesso metálico no cérebro surgem como uma terapia promissora para evitar o progresso da demência. Compostos atenuadores da interação metal-proteína (MPACs, do inglês, *Metal-Protein Attenuating Compounds*) cumprem com este objetivo, uma vez que possuem constantes de afinidade moderadas por íons metálicos. Desta forma, ao invés de removerem aleatoriamente esses íons, corrigem apenas as alterações fora da normalidade, provocando efeitos sutis na homeostase metálica, além de inibirem a oligomerização do peptídeo A β e reações redox.

No presente trabalho, foram sintetizados e caracterizados três promissores MPACs: INHOVA, 2PCAFUR e FUROVA. Todos pertencem à classe das hidrazonas e possuem uma variedade de sítios de coordenação, possibilitando a complexação a diversos íons metálicos. A partir de estudos de estabilidade através da espectroscopia de absorção molecular no UV-Vis ao longo de 48 h, verificou-se que estes compostos hidrolisam em solução, revelando a necessidade de uma estratégia a fim de manter suas formas originais intactas. Como a hidrólise destas moléculas inicia-se com a protonação do nitrogênio azometínico, uma vez que este átomo esteja coordenado, a protonação e, conseqüentemente, a hidrólise da hidrazona são

impedidas. Neste sentido, sintetizou-se um complexo modelo utilizando-se um dos MPACs previamente preparados, INHOVA.

O complexo foi caracterizado por diferentes técnicas e submetido ao mesmo teste realizado com os MPACs, a fim de verificar se há uma melhora na estabilidade hidrolítica no ligante coordenado. Ao avaliar o comportamento deste complexo ao longo de 48 h, observou-se que o mesmo não hidrolisa significativamente em solução neste período, indicando um comportamento estável.

Neste ínterim, é possível perceber que complexos formados por MPACs figuram como promissores veículos de tais compostos, auxiliando-os a manterem suas estruturas e propriedades intactas em solução e facilitando o transporte através da barreira hematoencefálica. Desta forma, este trabalho constitui uma contribuição ao campo da farmacologia das desordens neurodegenerativas, apontando o uso de complexos metálicos envolvendo MPACs como uma estratégia promissora no tratamento da doença de Alzheimer.

7

Perspectivas futuras

- Tentativas de complexação dos outros potenciais MPACs, 2PCAFUR e FUROVA, foram realizadas; entretanto, a caracterização destes compostos encontra-se inconclusiva até o presente momento, sendo objetos de estudos futuros;
- Avaliar a estabilidade destes compostos em pH fisiológico;
- Além disso, é necessário realizar estudos eletroquímicos com o complexo (1) a fim de melhor entender o comportamento redox deste composto;
- É importante também realizar ensaios de toxicidade aguda em cobaias e quantificação de metais nos órgãos de interesse (cérebro, coração, fígado e rins);
- Pretende-se também determinar as constantes de formação do complexo (1) e dos complexos formados entre o ligante INHOVA e os metais fisiológicos Zn^{2+} e Cu^{2+} , com o intuito de poder comprovar a real potencialidade do INHOVA como um composto atenuador da interação metal-proteína.

ADAM, A. M. A. et al. Synthesis of a new insulin-mimetic anti-diabetic drug containing vitamin A and vanadium(IV) salt: Chemico-biological characterizations. **Int J Immunopathol Pharmacol**, v. 30, n. 3, p. 272-281, Sep 2017. ISSN 2058-7384. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28731364> >.

ADEGOKE, O. A.; ADESUJI, T. E.; THOMAS, O. E. Novel colorimetric sensors for cyanide based on azo-hydrazone tautomeric skeletons. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 128, p. 147-52, Jul 2014. ISSN 1873-3557. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667418> >.

ADLARD, P. A. et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta. **Neuron**, v. 59, n. 1, p. 43-55, Jul 2008. ISSN 1097-4199. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614028> >.

AHMADI-ESLAMLOO, H.; DEGHANI, G. A.; MOOSAVI, S. M. S. Long-term treatment of diabetic rats with vanadyl sulfate or insulin attenuate acute focal cerebral ischemia/reperfusion injury via their antiglycemic effect. **Metab Brain Dis**, Nov 2017. ISSN 1573-7365. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151151> >.

AKTER, K. et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? **Br J Clin Pharmacol**, v. 71, n. 3, p. 365-76, Mar 2011. ISSN 1365-2125. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284695> >.

ALI, O. A. et al. Synthesis, characterization, fluorescence and catalytic activity of some new complexes of unsymmetrical Schiff base of 2-pyridinecarboxaldehyde with 2,6-diaminopyridine. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 144, p. 99-106, Jun 2015. ISSN 1873-3557. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748987> >.

ALZHEIMER'S, A. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. v. 10, n. 2, p. e47-e92, 2014. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526014000624> >.

ANAND, P.; SINGH, B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. **Arch Pharm Res**, v. 36, n. 4, p. 375-99, Apr 2013. ISSN 0253-6269. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435942> >.

ANBU, S. et al. Naphthylhydrazone based selective and sensitive chemosensors for Cu²⁺ and their application in bioimaging. **Dalton Trans**, v. 41, n. 43, p. 13330-7, Nov 2012. ISSN 1477-9234. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996587> >.

ANDOTRA, S. et al. Synthesis, spectroscopic, DFT and in vitro biological studies of vanadium(III) complexes of aryldithiocarbonates. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 180, p. 127-137, Jun 2017. ISSN 1873-3557. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284158> >.

ARGALL, G. O. **The occurrence and production of vanadium**, by George O. Argall, Jr. Golden, Col., 1943. 56 p.

ASIF, M.; HUSAIN, A. Analgesic, Anti-Inflammatory, and Antiplatelet Profile of Hydrazones Containing Synthetic Molecules. **Journal of Applied Chemistry**, v. 2013, p. 7, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2013/247203> >.

ATKINS, P. W.; SHRIVER, D. F. I. C. **Shriver & Atkins inorganic chemistry**. 4th ed. / Peter Atkins ... [et al.]. Oxford: Oxford University Press, 2006. ISBN 9780199264636.

BANKS, W. A.; OWEN, J. B.; ERICKSON, M. A. Insulin in the brain: there and back again. **Pharmacol Ther**, v. 136, n. 1, p. 82-93, Oct 2012. ISSN 1879-016X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820012> >.

BARANOVA, V. N.; FORTUNATOV, A. V. **Vanadium : chemical properties, uses and environmental effects**. New York: Nova Science Publishers, 2012. xi, 178 p. ISBN 9781620816004 (hardcover).

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, p. 113-123, 2006. ISSN 0100-4042. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422006000100021&nrm=iso >.

BARNHAM, K. J.; MASTERS, C. L.; BUSH, A. I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. **Nat Rev Drug Discov**, v. 3, n. 3, p. 205-14, Mar 2004. ISSN 1474-1776. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031734> >.

BARNHAM, K. J.; BUSH, A. I. Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases. **Curr Opin Chem Biol**, v. 12, n. 2, p. 222-8, Apr 2008. ISSN 1367-5931. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342639> >.

BARTUS, R. T. et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. **Science**, v. 217, n. 4558, p. 408-14, Jul 1982. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7046051> >.

BEKRIS, L. M. et al. Genetics of Alzheimer disease. **J Geriatr Psychiatry Neurol**, v. 23, n. 4, p. 213-27, Dec 2010. ISSN 0891-9887. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045163> >.

BERNHARDT, P. V. et al. Hydrazone chelators for the treatment of iron overload disorders: iron coordination chemistry and biological activity. **Dalton Trans**, n. 30, p. 3232-44, Aug 2007. ISSN 1477-9226. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893768> >.

BEYDOUN, M. A. et al. Association of adiposity status and changes in early to mid-adulthood with incidence of Alzheimer's disease. **Am J Epidemiol**, v. 168, n. 10, p. 1179-89, Nov 2008. ISSN 1476-6256. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18835864> >.

BONDA, D. J. et al. Role of metal dyshomeostasis in Alzheimer's disease. **Metallomics**, v. 3, n. 3, p. 267-70, Mar 2011. ISSN 1756-591X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21298161> >.

BROWN, T. L. Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. By K. Nakamoto. **Inorganic Chemistry**, v. 3, n. 2, p. 306-307, 1964. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ic50012a057> >.

BUDIMIR, A. Metal ions, Alzheimer's disease and chelation therapy. **Acta Pharm**, v. 61, n. 1, p. 1-14, Mar 2011. ISSN 1846-9558. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406339> >.

BURNS, A.; ILIFFE, S. Alzheimer's disease. **British Medical Journal**, v. 338, Feb 5 2009. ISSN 0959-535X. Disponível em: < <Go to ISI>://000263876400002 >.

BUSCH, P. M. **Vanadium : a materials survey**. Washington: U.S. Dept. of the Interior, Bureau of Mines, 1961. ix, 95 p.

BUSH, A. I. Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, v. 23, n. 6, p. 1031-8, 2002 Nov-Dec 2002. ISSN 0197-4580. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12470799> >.

_____. The metallobiology of Alzheimer's disease. **Trends Neurosci**, v. 26, n. 4, p. 207-14, Apr 2003. ISSN 0166-2236. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12689772> >.

_____. Drug development based on the metals hypothesis of Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis**, v. 15, n. 2, p. 223-40, Oct 2008. ISSN 1387-2877. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953111> >.

_____. The metal theory of Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis**, v. 33 Suppl 1, p. S277-81, 2013. ISSN 1875-8908. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22635102> >.

BUSH, A. I.; TANZI, R. E. Therapeutics for Alzheimer's disease based on the metal hypothesis. **Neurotherapeutics**, v. 5, n. 3, p. 421-32, Jul 2008. ISSN 1933-7213. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625454> >.

CAUJOLLE, F.; MEYNIER, D. [Toxicity of vanillin, o-vanillin, ethylvanillin and the corresponding isophthalaldehydes]. **Ann Pharm Fr**, v. 12, n. 1, p. 42-9, Jan 1954. ISSN 0003-4509. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13171720> >.

CHAPMAN, C. D. et al. Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought. **Neuropharmacology**, Nov 2017. ISSN 1873-7064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29180222> >.

CHAPPELL, J. et al. A re-examination of the role of basal forebrain cholinergic neurons in spatial working memory. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 4-5, p. 481-7, 1998 Apr-May 1998. ISSN 0028-3908. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704989> >.

CHASTEEN, N. D. **Vanadium in biological systems : physiology and biochemistry**. Dordrecht, The Netherlands ; Boston: Kluwer Academic Publishers, 1990. viii, 225 p. ISBN 079230733X (U.S. alk. paper).

CHERNY, R. A. et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. **Neuron**, v. 30, n. 3, p. 665-76, Jun 2001. ISSN 0896-6273. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430801> >.

CLARK, R. J. H. **The chemistry of titanium and vanadium. An introduction to the chemistry of the early transition elements.** Amsterdam, New York etc.: Elsevier Pub. Co., 1968. xi, 329 p.

CRICHTON, R. R. **Biological inorganic chemistry : an introduction.** 1st. Amsterdam ; Boston: Elsevier, 2008. xii, 369 p. ISBN 9780444527400 (pbk.)

CONNOR, J. R. et al. Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and Alzheimer's disease. **J Neurosci Res**, v. 31, n. 2, p. 327-35, Feb 1992. ISSN 0360-4012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1573683> >.

CUKIERMAN, D. S. **LIGANTES AROILHIDRAZÔNICOS: Uma nova classe de promissores MPACs na terapia da doença de Alzheimer.** 2016. (Bachelor). Departamento de Química PUC-Rio, PUC-Rio

CUKIERMAN, D. S. et al. A moderate metal-binding hydrazone meets the criteria for a bioinorganic approach towards Parkinson's disease: Therapeutic potential, blood-brain barrier crossing evaluation and preliminary toxicological studies. **J Inorg Biochem**, v. 170, p. 160-168, May 2017. ISSN 1873-3344. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28249224> >.

CUNNINGHAM, E. L.; PASSMORE, A. P. Drug development in dementia. **Maturitas**, v. 76, n. 3, p. 260-6, Nov 2013. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707728> >.

DANYSZ, W. et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease--a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. **Neurotox Res**, v. 2, n. 2-3, p. 85-97, 2000. ISSN 1029-8428. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16787834> >.

DAVIES, P.; MALONEY, A. J. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. **Lancet**, v. 2, n. 8000, p. 1403, Dec 1976. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/63862> >.

DAVIDSON, G. et al. **Spectroscopic properties of inorganic and organometallic compounds.** Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2006. ISBN 9781847555243/1847555241.

DE FALCO, A. et al. DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016. ISSN 0100-4042. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422016000100063&nrm=iso >.

DE FREITAS, L. V. **Ligantes derivados da isoniazida e sua coordenação aos íons cobre(II) e zinco(II): potenciais Compostos Atenuantes da Interação Metal-Proteína (MPACs) na terapia da Doença de Alzheimer** 2014. (Doctor). Departamento de Química da PUC-Rio, PUC-Rio

DE FREITAS, L. V. et al. Structural and vibrational study of 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone--a potential metal-protein attenuating compound (MPAC) for the treatment of Alzheimer's disease. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 116, p. 41-8, Dec 2013. ISSN 1873-3557. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896296> >.

DEIBEL, M. A.; EHMANN, W. D.; MARKESBERY, W. R. Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: possible relation to oxidative stress. **J Neurol Sci**, v. 143, n. 1-2, p. 137-42, Nov 1996. ISSN 0022-510X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8981312> >.

DE LA MONTE, S. M. et al. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis**, v. 10, n. 1, p. 89-109, Sep 2006. ISSN 1387-2877. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988486> >.

DE LA MONTE, S. M.; WANDS, J. R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. **J Diabetes Sci Technol**, v. 2, n. 6, p. 1101-13, Nov 2008. ISSN 1932-2968. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885299> >.

DE MATOS, A. M.; DE MACEDO, M. P.; RAUTER, A. P. Bridging Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: Assembling the Puzzle Pieces in the Quest for the Molecules With Therapeutic and Preventive Potential. **Med Res Rev**, v. 38, n. 1, p. 261-324, Jan 2018. ISSN 1098-1128. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28422298> >.

DESPAIGNE, A. A. R. et al. Organotin(IV) complexes with 2-acetylpyridine benzoyl hydrazones: antimicrobial activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, p. 1247-1257, 2010. ISSN 0103-5053. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532010000700012&nrm=iso >.

DEUTSCH, J. A. The cholinergic synapse and the site of memory. **Science**, v. 174, n. 4011, p. 788-94, Nov 1971. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4330469> >.

DOMINGO, J. L.; GÓMEZ, M. Vanadium compounds for the treatment of human diabetes mellitus: A scientific curiosity? A review of thirty years of research. **Food Chem Toxicol**, v. 95, p. 137-41, Sep 2016. ISSN 1873-6351. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27417449> >.

DRACHMAN, D. A.; SAHAKIAN, B. J. Memory and cognitive function in the elderly. A preliminary trial of physostigmine. **Arch Neurol**, v. 37, n. 10, p. 674-5, Oct 1980. ISSN 0003-9942. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7425896> >.

DUNNETT, S. B.; EVERITT, B. J.; ROBBINS, T. W. The basal forebrain-cortical cholinergic system: interpreting the functional consequences of excitotoxic lesions. **Trends Neurosci**, v. 14, n. 11, p. 494-501, Nov 1991. ISSN 0166-2236. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1726766> >.

EL-HAWASH, S. A.; ABDEL WAHAB, A. E.; EL-DEMELLAWY, M. A. Cyanoacetic acid hydrazones of 3-(and 4-)acetylpyridine and some derived ring systems as potential antitumor and anti-HCV agents. **Arch Pharm (Weinheim)**, v. 339, n. 1, p. 14-23, Jan 2006. ISSN 0365-6233. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411172> >.

ELLUL, J. et al. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 78, n. 3, p. 233-9, Mar 2007. ISSN 1468-330X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012333> >.

FERREIRA, S. T. et al. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, v. 10, n. 1 Suppl, p. S76-83, Feb 2014. ISSN 1552-5279. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529528> >.

FERRI, C. P. Population ageing in Latin America: dementia and related disorders. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n. 4, p. 371-372, 2012.

FU, Y. et al. Calcium release induced by 2-pyridinecarboxaldehyde thiosemicarbazone and its copper complex contributes to tumor cell death. **Oncol Rep**, v. 37, n. 3, p. 1662-1670, Mar 2017. ISSN 1791-2431. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28112358> >.

GALLAY, R.; VAN DER KLINK JJ; MOSER, J. EPR study of vanadium (4+) in the anatase and rutile phases of TiO₂. **Phys Rev B Condens Matter**, v. 34, n. 5, p. 3060-3068, Sep 1986. ISSN 0163-1829. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9940038> >.

GOEDERT, M.; SPILLANTINI, M. G. A Century of Alzheimer's Disease. **Science**, v. 314, n. 5800, p. 777-781, 2006.

GONZÁLEZ-BARÓ, A. C. et al. Spectroscopic and theoretical study of the o-vanillin hydrazone of the mycobactericidal drug isoniazid. **Journal of Molecular Structure**. 1007: 95-101 p. 2012.

GONZÁLEZ-BARÓ et al. A novel oxidovanadium(V) compound with an isonicotinohydrazide ligand. A combined experimental and theoretical study and cytotoxicity against K562 cells. **Polyhedron**. 135. . 10.1016/j.poly.2017.07.013.

GRAHAM, G. A Review of the Causes of Diabetes Mellitus. **Br Med J**, v. 2, n. 4162, p. 479-82, Oct 1940. ISSN 0007-1447. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20783334> >.

GRAHAM, M. J. et al. Probing Nuclear Spin Effects on Electronic Spin Coherence via EPR Measurements of Vanadium(IV) Complexes. **Inorg Chem**, v. 56, n. 14, p. 8106-8113, Jul 2017. ISSN 1520-510X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28657714> >.

GRAY, S. M.; MEIJER, R. I.; BARRETT, E. J. Insulin regulates brain function, but how does it get there? **Diabetes**, v. 63, n. 12, p. 3992-7, Dec 2014. ISSN 1939-327X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25414013> >.

GREEN, A. et al. Muscarinic and nicotinic receptor modulation of object and spatial n-back working memory in humans. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 81, n. 3, p. 575-84, Jul 2005. ISSN 0091-3057. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936063> >.

GREENAMYRE, J. T. et al. Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 12, n. 4, p. 421-30, 1988. ISSN 0278-5846. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2900537> >.

GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of the elements**. 2nd ed. Oxford ; Boston: Butterworth-Heinemann, 1997. ISBN 9780080501093 (electronic bk.)

GRIFFITH, F. D. A. **Oxides and mixed oxides of vanadium, niobium and tantalum**. 1952. Thesis (Ph.D.) Imperial College London.

HALKA, M.; NORDSTROM, B. **Transition metals**. New York: Facts On File ; London : Eurospan [distributor], 2011. ISBN 9780816073719 (hbk.) : 134.95.

HANE, F. et al. Cu(2+) affects amyloid- β (1-42) aggregation by increasing peptide-peptide binding forces. **PLoS One**, v. 8, n. 3, p. e59005, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536847> >.

HANNEMANN, A. et al. Effects of o-vanillin on K⁺ transport of red blood cells from patients with sickle cell disease. **Blood Cells Mol Dis**, v. 53, n. 1-2, p. 21-6, 2014 Jun-Aug 2014. ISSN 1096-0961. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594314> >.

HARDMAN, J. G. et al. **Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. 9th ed. / editors-in-chief, Joel G. Hardman, Lee E. Limbird / consulting editor, Alfred Goodman Gilman. New York ; London: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1996. ISBN 0070262667.

HASSELMO, M. E. The role of acetylcholine in learning and memory. **Curr Opin Neurobiol**, v. 16, n. 6, p. 710-5, Dec 2006. ISSN 0959-4388. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011181> >.

HAUSER-DAVIS, R. A. et al. Disruption of zinc and copper interactions with A β (1-40) by a non-toxic, isoniazid-derived, hydrazone: a novel biometal homeostasis restoring agent in Alzheimer's disease therapy? **Metallomics**, v. 7, p. 743-747, April 01 2015. ISSN 1756-591X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25860559> >.

HERRERA, E. et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 16, n. 2, p. 103-8, 2002 Apr-Jun 2002. ISSN 0893-0341. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040305> >.

IRVING, E.; STOKER, A. W. Vanadium Compounds as PTP Inhibitors. **Molecules**, v. 22, n. 12, Dec 2017. ISSN 1420-3049. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29257048> >.

ISLAM, M. S.; LOOTS, D. T. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. **Methods Find Exp Clin Pharmacol**, v. 31, n. 4, p. 249-61, May 2009. ISSN 0379-0355. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19557203> >.

JARVIS, K. E.; GRAY, A. L.; HOUK, R. S. **Handbook of inductively coupled plasma mass spectrometry**. Woking: Viridian, 2003. ISBN 0954489101 (pbk.).

KÁSA, P.; RAKONCZAY, Z.; GULYA, K. The cholinergic system in Alzheimer's disease. **Prog Neurobiol**, v. 52, n. 6, p. 511-35, Aug 1997. ISSN 0301-0082. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9316159> >.

KAWADA, T. Effects of Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Patients with Alzheimer Disease. **Can J Diabetes**, Nov 2017. ISSN 2352-3840. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29103904> >.

KESSING, L. V.; HARHOFF, M.; ANDERSEN, P. K. Treatment with antidepressants in patients with dementia--a nationwide register-based study. **Int Psychogeriatr**, v. 19, n. 5, p. 902-13, Oct 2007. ISSN 1041-6102. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054819> >.

KHAN, A. S. A.; ANDERSON, J. S. D. S. **Intermediate oxides of vanadium and titanium**. 1968. Thesis (Ph.D.) University of Oxford

KORBECKI, J. et al. [Insulin-mimetic property of vanadium compounds]. **Postepy Biochem**, v. 62, n. 1, p. 60-65, 2016. ISSN 0032-5422. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28132446> >.

KÖLMEL, D. K.; KOOL, E. T. Oximes and Hydrazones in Bioconjugation: Mechanism and Catalysis. **Chem Rev**, v. 117, n. 15, p. 10358-10376, Aug 2017. ISSN 1520-6890. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28640998> >.

KOSTOVA, I.; SASO, L. Advances in research of Schiff-base metal complexes as potent antioxidants. **Curr Med Chem**, v. 20, n. 36, p. 4609-32, 2013. ISSN 1875-533X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834186> >.

KUMAR, S. et al. Synthesis and in vivo anticonvulsant evaluation of 2-chloroquinolinyl hydrazone derivatives. **Acta Pol Pharm**, v. 67, n. 5, p. 567-73, 2010 Sep-Oct 2010. ISSN 0001-6837. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20873428> >.

LANNFELT, L. et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Lancet Neurol**, v. 7, n. 9, p. 779-86, Sep 2008. ISSN 1474-4422. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18672400> >.

LESTER-COLL, N. et al. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis**, v. 9, n. 1, p. 13-33, Mar 2006. ISSN 1387-2877. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627931> >.

LIANG, M.; ZOU, D. H. Synthesis, Crystal Structure and Catalytic Activity of Dioxidomolybdenum(VI) Complex with Tridentate ONO Aroylhydrazone Ligand. **Acta Chim Slov**, v. 63, n. 1, p. 180-5, 2016. ISSN 1318-0207. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970803> >.

LIMA, P. C. et al. Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isomers, derived from natural safrole. **Eur J Med Chem**, v. 35, n. 2, p. 187-203, Feb 2000. ISSN 0223-5234. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10758281> >.

LOURENCO, M. V.; FERREIRA, S. T.; DE FELICE, F. G. Neuronal stress signaling and eIF2 α phosphorylation as molecular links between Alzheimer's disease and diabetes. **Prog**

Neurobiol, v. 129, p. 37-57, Jun 2015. ISSN 1873-5118. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857551> >.

LYKETSON, C. G.; OLIN, J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. **Biol Psychiatry**, v. 52, n. 3, p. 243-52, Aug 2002. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182930> >.

LYKETSON, C. G. et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. **Arch Gen Psychiatry**, v. 60, n. 7, p. 737-46, Jul 2003. ISSN 0003-990X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860778> >.

MARTON, A. et al. Vanillin Analogues o-Vanillin and 2,4,6-Trihydroxybenzaldehyde Inhibit NFκB Activation and Suppress Growth of A375 Human Melanoma. **Anticancer Res**, v. 36, n. 11, p. 5743-5750, 11 2016. ISSN 1791-7530. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793895> >.

MASSARICO SERAFIM, R. A. et al. Design, synthesis and biological evaluation of hybrid bioisoster derivatives of N-acylhydrazone and furoxan groups with potential and selective anti-Trypanosoma cruzi activity. **Eur J Med Chem**, v. 82, p. 418-25, Jul 2014. ISSN 1768-3254. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24929292> >.

MATSUGO, S. et al. Physiological roles of peroxido-vanadium complexes: Leitmotif as their signal transduction pathway. **J Inorg Biochem**, v. 147, p. 93-8, Jun 2015. ISSN 1873-3344. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25912243> >.

MAURYA, M. R. et al. Synthesis, characterisation, reactivity and in vitro antiamoebic activity of hydrazone based oxovanadium(IV), oxovanadium(V) and mu-bis(oxo)bis{oxovanadium(V)} complexes. **Dalton Trans**, n. 7, p. 937-47, Feb 2006. ISSN 1477-9226. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16462954> >.

_____. Oxidovanadium(IV) and dioxidovanadium(V) complexes of hydrazones of 2-benzoylpyridine and their catalytic applications. **Dalton Trans**, v. 44, n. 3, p. 1211-32, Jan 2015. ISSN 1477-9234. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415838> >.

MAVE, V. et al. Isoniazid concentrations in hair and plasma area-under-the-curve exposure among children with tuberculosis. **PLoS One**, v. 12, n. 12, p. e0189101, 2017. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29216273> >.

MAYEUX, R.; STERN, Y. Epidemiology of Alzheimer disease. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 2, n. 8, 2012. ISSN 2157-1422. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22908189> >.

MELNYK, P. et al. Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 16, n. 1, p. 31-5, Jan 2006. ISSN 0960-894X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16263280> >.

MICHIBATA, H. **Vanadium : biochemical and molecular biological approaches**. Dordrecht ; New York: Springer, 2012. xv, 228 p. ISBN 9789400709126 (alk. paper)

MOH, R. et al. Screening for active tuberculosis before isoniazid preventive therapy among HIV-infected West African adults. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 21, n. 12, p. 1237-

1244, Dec 2017. ISSN 1815-7920. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29297443> >.

MOHAMED, G. G.; SHARABY, C. M. Metal complexes of Schiff base derived from sulphametrole and o-vanilin. Synthesis, spectral, thermal characterization and biological activity. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 66, n. 4-5, p. 949-58, Apr 2007. ISSN 1386-1425. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891151> >.

MÖLLER, H.-J.; GRAEBER, M. B. The case described by Alois Alzheimer in 1911. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 248, n. 3, p. 111-122, 1998. ISSN 1433-8491. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s004060050027> >.

MOLINO, I. et al. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: a review of clinical trials. **ScientificWorldJournal**, v. 2013, p. 925702, 2013. ISSN 1537-744X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24288512> >.

MUIR, J. L. et al. Excitotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurons: effects on learning, memory and attention. **Behav Brain Res**, v. 57, n. 2, p. 123-31, Nov 1993. ISSN 0166-4328. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509608> >.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 6th ed. Hoboken, N.J.: Wiley ; [Oxford : Wiley-Blackwell, distributor], 2009. ISBN 9780471744924 (set) : 1103.00

NAMPOOTHIRI, M. et al. Insulin Combined with Glucose Improves Spatial Learning and Memory in Aluminum Chloride-Induced Dementia in Rats. **J Environ Pathol Toxicol Oncol**, v. 36, n. 2, p. 159-169, 2017. ISSN 2162-6537. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199596> >.

NASO, L. G. et al. Inhibition of the metastatic progression of breast and colorectal cancer in vitro and in vivo in murine model by the oxidovanadium(IV) complex with luteolin. **Bioorg Med Chem**, v. 24, n. 22, p. 6004-6011, 11 2016. ISSN 1464-3391. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707626> >.

NIU, X.; YANG, J.; YANG, X. Synthesis and anti-diabetic activity of new N,N-dimethylphenylenediamine-derivatized nitrilotriacetic acid vanadyl complexes. **J Inorg Biochem**, v. 177, p. 291-299, Dec 2017. ISSN 1873-3344. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28709620> >.

ORVIG, C. et al. Vanadium compounds as insulin mimics. **Met Ions Biol Syst**, v. 31, p. 575-94, 1995. ISSN 0161-5149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8564818> >.

OTT, A. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. **Neurology**, v. 53, n. 9, p. 1937-42, Dec 1999. ISSN 0028-3878. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599761> >.

PAHONȚU, E. et al. Synthesis, Characterization, Antimicrobial and Antiproliferative Activity Evaluation of Cu(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) and Pt(II) Complexes with Isoniazid-Derived Compound. **Molecules**, v. 22, n. 4, Apr 2017. ISSN 1420-3049. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28422067> >.

PARSONS, C. G.; STÖFFLER, A.; DANYSZ, W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system--too little activation is bad, too much is even worse. **Neuropharmacology**, v. 53, n. 6, p. 699-723, Nov 2007. ISSN 0028-3908. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904591> >.

PAVAN, F. R. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: anti-Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **Eur J Med Chem**, v. 45, n. 5, p. 1898-905, May 2010. ISSN 1768-3254. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20163897> >.

PAVIA, D. L. **Introduction to spectroscopy**. International student ed., 4th ed. Belmont, CA.: Brooks/Cole ; [London?] : Cengage Learning [distributor], 2009. ISBN 9780495555759 (pbk.) : 140.99

PERRY, G. et al. The role of iron and copper in the aetiology of neurodegenerative disorders: therapeutic implications. **CNS Drugs**, v. 16, n. 5, p. 339-52, 2002. ISSN 1172-7047. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11994023> >.

PERRY, M. W. D. Synthetic applications of hydrazones. [electronic resource]. 1985.

PETERS, D. G.; CONNOR, J. R.; MEADOWCROFT, M. D. The relationship between iron dyshomeostasis and amyloidogenesis in Alzheimer's disease: Two sides of the same coin. **Neurobiol Dis**, v. 81, p. 49-65, Sep 2015. ISSN 1095-953X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303889> >.

PINTO, J. J.; MORENO, C.; GARCÍA-VARGAS, M. A very sensitive flow system for the direct determination of copper in natural waters based on spectrophotometric detection. **Talanta**, v. 64, n. 2, p. 562-5, Oct 2004. ISSN 1873-3573. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18969641> >.

PRANABIOTECHNOLOGY LTD. **Prana Biotechnology announces top line results of Phase 2 IMAGINE trial of PBT2 in Alzheimer's disease**. <http://pranabio.com/news> 2014.

PROSDOCIMI, T. et al. On the generation of OH(·) radical species from H₂O₂ by Cu(I) amyloid beta peptide model complexes: a DFT investigation. **J Biol Inorg Chem**, v. 21, n. 2, p. 197-212, Apr 2016. ISSN 1432-1327. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711660> >.

QI, J. et al. Novel 2-pyridinecarboxaldehyde thiosemicarbazones Ga(III) complexes with a high antiproliferative activity by promoting apoptosis and inhibiting cell cycle. **Eur J Med Chem**, v. 134, p. 34-42, Jul 2017. ISSN 1768-3254. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395152> >.

RAVEN, E. P. et al. Increased iron levels and decreased tissue integrity in hippocampus of Alzheimer's disease detected in vivo with magnetic resonance imaging. **J Alzheimers Dis**, v. 37, n. 1, p. 127-36, 2013. ISSN 1875-8908. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792695> >.

REITZ, C.; BRAYNE, C.; MAYEUX, R. Epidemiology of Alzheimer disease. **Nat Rev Neurol**, v. 7, n. 3, p. 137-52, Mar 2011. ISSN 1759-4766. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304480> >.

RICHARDSON, D.; BERNHARDT, P. V.; BECKER, E. M. **Iron chelators and uses thereof**: US6989397 B1 2006.

RICHARDSON, D. R. Friedreich's ataxia: iron chelators that target the mitochondrion as a therapeutic strategy? **Expert Opin Investig Drugs**, v. 12, n. 2, p. 235-45, Feb 2003. ISSN 1354-3784. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12556217> >.

RICHARDSON, D. R.; BECKER, E.; BERNHARDT, P. V. The biologically active iron chelators 2-pyridylcarboxaldehyde isonicotinoylhydrazone, 2-pyridylcarboxaldehyde benzoylhydrazone monohydrate and 2-furaldehyde isonicotinoylhydrazone. **Acta Crystallogr C**, v. 55 (Pt 12), p. 2102-5, Dec 1999. ISSN 0108-2701. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10641282> >.

RICHARDSON, D. R.; PONKA, P. Development of iron chelators to treat iron overload disease and their use as experimental tools to probe intracellular iron metabolism. **Am J Hematol**, v. 58, n. 4, p. 299-305, Aug 1998. ISSN 0361-8609. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9692394> >.

RITCHIE, C. W. et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. **Arch Neurol**, v. 60, n. 12, p. 1685-91, Dec 2003. ISSN 0003-9942. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14676042> >.

RIVERA, E. J. et al. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. **J Alzheimers Dis**, v. 8, n. 3, p. 247-68, Dec 2005. ISSN 1387-2877. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16340083> >.

RODRIGUES SIMÕES, M. C. et al. Donepezil: an important prototype to the design of new drug candidates for Alzheimer's disease. **Mini Rev Med Chem**, v. 14, n. 1, p. 2-19, Jan 2014. ISSN 1875-5607. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251806> >.

ROESS, D. A. et al. Effects of vanadium-containing compounds on membrane lipids and on microdomains used in receptor-mediated signaling. **Chem Biodivers**, v. 5, n. 8, p. 1558-70, Aug 2008. ISSN 1612-1880. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18729092> >.

ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, S. G. Biological activities of hydrazone derivatives. **Molecules**, v. 12, n. 8, p. 1910-39, Aug 2007. ISSN 1420-3049. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960096> >.

SALAM, M. A. et al. Synthesis, Characterization and In Vitro Antibacterial Studies of Organotin(IV) Complexes with 2-Hydroxyacetophenone-2-methylphenylthiosemicarbazone (H(2)damp). **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2012, p. 698491, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3352140/> >.

SAMPSON, E. L.; JENAGARATNAM, L.; MCSHANE, R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 5, p. CD005380, 2012. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592705> >.

_____. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, p. CD005380, Feb 2014. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563468> >.

SCOTT, L. E.; ORVIG, C. Medicinal inorganic chemistry approaches to passivation and removal of aberrant metal ions in disease. **Chem Rev**, v. 109, n. 10, p. 4885-910, Oct 2009. ISSN 1520-6890. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637926> >.

SERRANO-POZO, A. et al. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 3, n. 12, Dec 2011. ISSN 1943-0264. Disponível em: < <Go to ISI>://000298135700010 >.

SIGEL, H.; SIGEL, A. **Vanadium and its role in life**. New York: M. Dekker, 1995. xxxix, 779 p. ISBN 0824793838 (alk. paper). Disponível em: < Publisher description <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0647/95137943-d.html> >.

SILVA, P. P. et al. Correlation between DNA interactions and cytotoxic activity of four new ternary compounds of copper(II) with N-donor heterocyclic ligands. **J Inorg Biochem**, v. 132, p. 67-76, Mar 2014. ISSN 1873-3344. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24144484> >.

SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 2, p. 03-07, 1999.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Organic chemistry**. 10th ed., International student. Hoboken, N.J.: Wiley, 2011. ISBN 9780470524596 (pbk.) : 146.99

SRIVASTAVA, A. K.; CHIASSON, J.-L. **Vanadium compounds : biochemical and therapeutic applications**. Dordrecht ; Boston: Kluwer Academic Publishers, 1995. 244 p. ISBN 079233762X (acid-free paper). Disponível em: < Publisher description <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0819/95038780-d.html> >.Disponível em: < Table of contents only <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0819/95038780-t.html> >.

STEEN, E. et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? **J Alzheimers Dis**, v. 7, n. 1, p. 63-80, Feb 2005. ISSN 1387-2877. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750215> >.

TAKAHASHI, K.; SEKIGUCHI, M.; KAWAZOE, Y. Effects of vanillin and o-vanillin on induction of DNA-repair networks: modulation of mutagenesis in Escherichia coli. **Mutat Res**, v. 230, n. 2, p. 127-34, Jun 1990. ISSN 0027-5107. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2197552> >.

TANG, B.; ZHANG, H.; WANG, Y. Flow injection kinetic spectrofluorimetric determination of trace amounts of osmium. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 61, n. 9, p. 2239-44, Jul 2005. ISSN 1386-1425. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911417> >.

TANG, B. et al. Synthesis of a novel host molecule of cross-linking-polymeric-beta-cyclodextrin-o-vanillin furfuralhydrazone and spectrofluorimetric analysis of its

identifying cadmium. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 60, n. 10, p. 2425-31, Aug 2004. ISSN 1386-1425. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249035> >.

TANG, B. et al. Synthesis of a novel host molecule of cross-linking-polymeric-beta-cyclodextrin-o-vanillin furfuralhydrazone and spectrofluorimetric analysis of its identifying cadmium. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 60, n. 10, p. 2425-31, Aug 2004. ISSN 1386-1425. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249035> >.

THOMPSON, K. H. et al. Preparation and characterization of vanadyl complexes with bidentate maltol-type ligands; in vivo comparisons of anti-diabetic therapeutic potential. **J Biol Inorg Chem**, v. 8, n. 1-2, p. 66-74, Jan 2003. ISSN 0949-8257. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459900> >.

_____. Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future. **J Inorg Biochem**, v. 103, n. 4, p. 554-8, Apr 2009. ISSN 1873-3344. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162329> >.

THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Vanadium compounds in the treatment of diabetes. **Met Ions Biol Syst**, v. 41, p. 221-52, 2004. ISSN 0161-5149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15206118> >.

_____. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. **J Inorg Biochem**, v. 100, n. 12, p. 1925-35, Dec 2006. ISSN 0162-0134. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055061> >.

TRACEY, A. S.; CRANS, D. C. **Vanadium compounds : chemistry, biochemistry, and therapeutic applications**. Washington, DC Cary, NC: American Chemical Society ;Distributed by Oxford University Press, 1998. xiii, 381 p. ISBN 0841235899 (alk. paper)0097-6156 ;. Disponível em: < Publisher description <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0637/98025963-d.html> >.Disponível em: < Table of contents only <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0637/98025963-t.html> >.

TRACEY, A. S.; WILLSKY, G. R.; TAKEUCHI, E. **Vanadium : chemistry, biochemistry, pharmacology, and practical applications**. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 2007. ISBN 9781420046144 ebook

TREVISAN, M. T. S. et al. Seleção de plantas com atividade anticolinesterase para tratamento da doença de Alzheimer. **Química Nova**, v. 26, p. 301-304, 2003. ISSN 0100-4042. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-404220030003000002&nrm=iso >.

URBANC, B. et al. Structural Basis for A beta(1-42) Toxicity Inhibition by A beta C-Terminal Fragments: Discrete Molecular Dynamics Study. **Journal of Molecular Biology**, v. 410, n. 2, p. 316-328, Jul 8 2011. ISSN 0022-2836. Disponível em: < <Go to ISI>://000292783000010 >.

VARGAS, E. et al. Hydrazone Derivatives Enhance Antileishmanial Activity of Thiochroman-4-ones. **Molecules**, v. 23, n. 1, Dec 2017. ISSN 1420-3049. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29286346> >.

VERMA, G. et al. A review exploring biological activities of hydrazones. **J Pharm Bioallied Sci**, v. 6, n. 2, p. 69-80, Apr 2014. ISSN 0976-4879. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24741273> >.

VICINI, P. et al. Anti-HIV evaluation of benzo[d]isothiazole hydrazones. **Eur J Med Chem**, v. 44, n. 4, p. 1801-7, Apr 2009. ISSN 1768-3254. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614259> >.

VIEGAS JUNIOR, C. et al. Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento do Mal de Alzheimer. **Química Nova**, v. 27, p. 655-660, 2004. ISSN 0100-4042. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000400021&nrm=iso >.

VIEIRA, M. N. N.; LIMA-FILHO, R. A. S.; DE FELICE, F. G. Connecting Alzheimer's disease to diabetes: Underlying mechanisms and potential therapeutic targets. **Neuropharmacology**, Nov 2017. ISSN 1873-7064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129775> >.

VILCHÈZE, C.; KIM, J.; JACOBS, W. R. Vitamin C potentiates the killing of Mycobacterium tuberculosis by the first-line tuberculosis drugs isoniazid and rifampicin in mice. **Antimicrob Agents Chemother**, Jan 2018. ISSN 1098-6596. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29298757> >.

VIMALRAJ, V. et al. Vibrational, NMR spectral studies of 2-furoic hydrazide by DFT and ab initio HF methods. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 78, n. 2, p. 670-5, Feb 2011. ISSN 1873-3557. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190896> >.

WEINSTEIN, A. Diabetes mellitus; a review of progress. **J Tn State Med Assoc**, v. 40, n. 7, p. 220-5, Jul 1947. ISSN 0735-7338. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20250223> >.

WEST, K. M. Clinical references in diabetes. **J Okla State Med Assoc**, v. 62, n. 7, p. 301-2, Jul 1969. ISSN 0030-1876. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5798194> >.

WIJESEKARA, N. et al. Amyloid- β and islet amyloid pathologies link Alzheimer's disease and type 2 diabetes in a transgenic model. **FASEB J**, v. 31, n. 12, p. 5409-5418, Dec 2017. ISSN 1530-6860. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28808140> >.

WILCOCK, G. K. et al. Alzheimer's disease. Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities. **J Neurol Sci**, v. 57, n. 2-3, p. 407-17, Dec 1982. ISSN 0022-510X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7161627> >.

ZAMANI, H. A. et al. Synthesis of N'-(1-pyridin-2-ylmethylene)-2-furohydrazide and its application in construction of a highly selective PVC-based membrane sensor for La(III) ions. **Anal Sci**, v. 22, n. 7, p. 943-8, Jul 2006. ISSN 0910-6340. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16837743> >.

ZATTA, P. et al. Alzheimer's disease, metal ions and metal homeostatic therapy. **Trends Pharmacol Sci**, v. 30, n. 7, p. 346-55, Jul 2009. ISSN 1873-3735. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540003> >.

ZHANG, H.; TANG, B.; WANG, Y. Determination of trace osmium by supramolecular catalytic kinetic spectrofluorimetry of beta-CD-osmium-KBrO(3)-o-vanillin furfuralhydrazone. **Talanta**, v. 63, n. 4, p. 825-31, Jul 2004. ISSN 1873-3573. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18969506> >.

ZHANG, Y. et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3 β as a potential link. **Behav Brain Res**, v. 339, p. 57-65, Feb 2018. ISSN 1872-7549. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158110> >.

ZORODDU, M. A. et al. Electron paramagnetic resonance studies and effects of vanadium in *Saccharomyces cerevisiae*. **Biometals**, v. 9, n. 1, p. 91-7, Jan 1996. ISSN 0966-0844. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8574096> >.

ZHU, X. et al. Causes of oxidative stress in Alzheimer disease. **Cell Mol Life Sci**, v. 64, n. 17, p. 2202-10, Sep 2007. ISSN 1420-682X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17605000> >.