

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO CIÊNCIAS BÁSICAS DA VIDA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**Matheus Warthe Borborema Costa**

**COMPLEXOS METÁLICOS DE TIOSSEMICARBAZONAS: UMA VISÃO ATUAL  
SOBRE A ESTRUTURA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DESSES COMPOSTOS**

Governador Valadares

2021

**Matheus Warthe Borborema Costa**

**COMPLEXOS METÁLICOS DE TIOSSEMICARBAZONAS: UMA VISÃO ATUAL  
SOBRE A ESTRUTURA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DESSES COMPOSTOS**

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso para graduação em Farmácia do Instituto de Ciência da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares como requisito parcial à conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Jeferson Gomes da Silva

Governador Valadares

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Costa, Matheus Warthe Borborema.

Complexos metálicos de tiossemicarbazonas: uma visão atual sobre a estrutura e atividades biológicas desses compostos / Matheus Warthe Borborema Costa. -- 2021.

44 f.

Orientador: Jeferson Gomes da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2021.

1. Tiossemicarbazonas. 2. Complexos Metálicos. 3. Atividades Biológicas. I. Silva, Jeferson Gomes da, orient. II. Título.

**Matheus Warthe Borborema Costa**

**COMPLEXOS METÁLICOS DE TIOSSEMICARBAZONAS: UMA VISÃO ATUAL  
SOBRE A ESTRUTURA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DESSES COMPOSTOS**

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso para graduação em Farmácia do Instituto de Ciência da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares como requisito parcial à conclusão do curso.

Aprovada em 09 de setembro de 2021

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Jeferson Gomes da Silva - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Michel Rodrigues Moreira  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

MSc. Vanessa Gonçalves Medeiros  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho à minha família, minha namorada Larissa Moura e ao meu orientador, sem eles não seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus que está sempre presente em minha vida cuidando de minhas escolhas, meus caminhos, me dando paciência, saúde e tudo que eu preciso para seguir em frente.

Agradeço também as pessoas que compartilharam momentos de dificuldade, alegria e muito trabalho ao longo da construção deste estudo, em especial meus familiares, namorada e orientador. Espero corresponder as expectativas que são impostas à mim e conseguir trilhar meu caminho com humildade, respeito e alegria.

## RESUMO

Tiossemicarbazonas (TSCs) são compostos sintéticos que apresentam várias atividades farmacológicas relacionadas na literatura. Elas podem se ligar a metais, devido a presença de átomos com pares de elétrons livres (N, S) em seu esqueleto. Além disso, em várias situações seus complexos metálicos são mais ativos que as TSCs livres. O aumento do número de trabalhos relacionando a atividade de complexos de TSCs têm motivado o aparecimento de artigos de revisão que destacam o seu papel, tanto do ponto de vista da química de coordenação quanto da relação entre sua estrutura química e a atividade biológica. Neste trabalho foi relatada uma síntese dos resultados recentes de pesquisadores investigando as propriedades biológicas dos complexos de TSCs. Os dados avaliados focam nos principais modos de coordenação das TSCs aos metais (bidentados e tridentados), sendo selecionados mais de 100 trabalhos publicados nos últimos 10 anos. Foi observado que a escolha do metal pode estar relacionada ao fato da TSC utilizada ser tridentada ou bidentada. Existe ainda uma tendência que os complexos sejam avaliados quanto ao seu potencial citotóxico e antimicrobiano, além da interação com alvos específicos como o ácido desoxirribonucleico e enzimas.

Palavras-chave: Tiossemicarbazonas. Complexos Metálicos. Atividades Biológicas.

## ABSTRACT

Thiosemicarbazones (TSCs) are synthetic compounds that have several pharmacological activities listed in the literature. They can bind metals, due to the presence of atoms with free electron pairs (N, S) in their skeleton. Furthermore, in many situations their metal complexes are more active than free TSCs. The increase in the number of studies relating the activity of TSC complexes has motivated the appearance of review articles that highlight their role, both from the point of view of coordination chemistry and the relationship between their chemical structure and biological activity. In this work a synthesis of recent results from researchers investigating the biological properties of TSC complexes is reported. The evaluated data focus on the main modes of coordination of TSCs to metals (bidentate and tridentate), with more than 100 works published in the last 10 years being selected. It was observed that the choice of metal may be related to the fact that the TSC used is tridentate or bidentate. There is also a tendency for the complexes to be evaluated for their cytotoxic and antimicrobial potential, in addition to their interaction with specific targets such as deoxyribonucleic acid and enzymes.

**Keywords:** Thiosemicarbazones. Metal Complexes. Biological Activities.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Esqueleto base de tiossemicarbazonas.....	15
Figura 2	– Representação estrutural da 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona (Triapina).....	15
Figura 3	– Curvas apresentando o número de publicações a partir do ano 2010 relacionando os termos “ <i>thiosemicarbazone</i> ” e “ <i>thiosemicarbazone complex</i> ” na base de dados do ScienceDirect <sup>34</sup> .....	16
Figura 4	– Representação esquemática da reação para formação de tiossemicarbazonas.....	17
Figura 5	– Conformações possíveis para o esqueleto de tiossemicarbazonas, incluindo tautomerismo tiona-tiol.....	18
Figura 6	– Principais formas de coordenação de tiossemicarbazonas a metais.....	19
Figura 7	– Exemplos de complexos tridentados na forma N-N-S e O-N-S preparados na última década.....	21
Figura 8	– Dados sobre os tipos de metais utilizados para se coordenar as tiossemicarbazonas tridentadas nos artigos selecionados para confecção deste trabalho.....	22
Figura 9	– Dados sobre as atividades biológicas avaliadas nos artigos selecionados contendo complexos com tiossemicarbazonas tridentadas.....	23
Figura 10	– Complexos de Pd(II) com potencial antimicrobiano obtidos por Eglence-Bakir e colaboradores <sup>10</sup> .....	24
Figura 11	– Complexos com melhor interação ao DNA segundo Pathan e colaboradores <sup>53</sup> .....	25
Figura 12	– Complexo com maior capacidade de inibir topoisomerases e interagir com DNA obtidos por Deng e colaboradores <sup>54</sup> .....	25
Figura 13	– Complexos de Cu(II) estudados por Aneesrahman e colaboradores <sup>56</sup> .....	26
Figura 14	– Dados sobre os tipos de metais utilizados para se coordenar as tiossemicarbazonas bidentadas nos artigos selecionados para confecção deste trabalho.....	27
Figura 15	– Representação da coordenação ao metal em complexos de platina de tiossemicarbazonas e fármacos derivados de platina.....	27

Figura 16	– Dados sobre as atividades biológicas avaliadas nos artigos selecionados contendo complexos com tiossemicarbazonas bidentadas.....	28
Figura 17	– Complexos metálicos com tiossemicarbazonas bidentadas obtidos por Bharathi e colaboradores <sup>119</sup> que apresentaram atividade citotóxica contra linhagens celulares de adenocarcinoma de mama humana (MCF-7), hepatoma (HepG2) e pulmão (A549).....	29
Figura 18	– Complexo de Ru(II) com tiossemicarbazona bidentada que apresentou melhor atividade antibacteriana no estudo de Khan e colaboradores <sup>104</sup> .....	29
Figura 19	– Complexos organometálicos de Ru(II) com tiossemicarbazonas bidentadas mais promissores obtidos por Beckford e colaboradores <sup>111</sup> .....	30

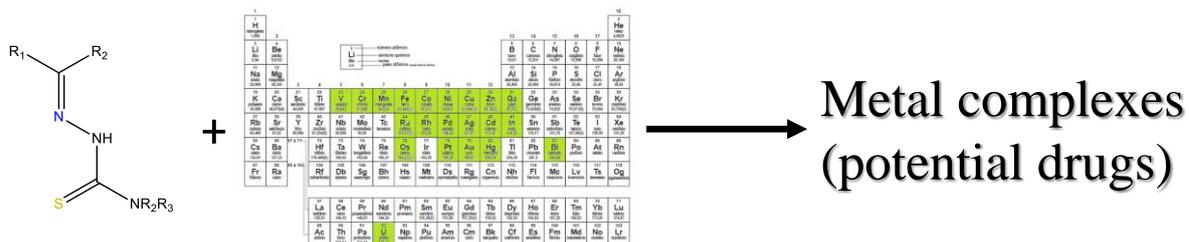
## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TSCs	Tiossemicarbazonas
RR	Ribonucleotídeo Redutase
HU	Hidroxiuréia
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Topo I	Topoisomerase I
Topo II	Topoisomerase II
MTT	Brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio
BSA	Albumina Bovina Sérica

## SUMÁRIO

<b>FOLHA DE ROSTO DO ARTIGO DE REVISÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>TÍTULO DO ARTIGO E RESUMO.....</b>	<b>13</b>
<b>PREÂMBULO .....</b>	<b>14</b>
<b>MODOS DE COORDENAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZONAS A METAIS.....</b>	<b>16</b>
<b>ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE BIOLÓGICA DESSES COMPOSTOS.....</b>	<b>20</b>
COMPLEXOS COM TSCs TRIDENTADAS .....	20
COMPLEXOS COM TSCs BIDENTADAS.....	26
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>
<b>ANEXO A – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA QUÍMICA NOVA.....</b>	<b>41</b>

## Graphical Abstract



**Thiosemicarbazones stand out not only for their coordination chemistry, but also due to these complexes to manifest various biological activities. This demonstrates that the strategy of complexation can be an interesting point for the development of new drugs.**

### **COMPLEXOS METÁLICOS DE TIOSSEMICARBAZONAS: UM VISÃO ATUAL SOBRE A ESTRUTURA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DESSES COMPOSTOS**

**Matheus W. B. Costa<sup>a</sup> e Jeferson G. Da Silva<sup>a,\*</sup>**

<sup>a</sup>Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, 87020-900 Governador Valadares – MG, Brasil

---

Manuscrito com material suplementar

Manuscrito sem material suplementar

---

<sup>\*</sup>e-mail: [jefersongomes.silva@ufjf.edu.br](mailto:jefersongomes.silva@ufjf.edu.br)

## METAL COMPLEXES OF THIOSEMICARBAZONES: A CURRENT VIEW ON THE STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF THESE COMPOUNDS

Thiosemicarbazones (TSCs) are synthetic compounds that have several pharmacological activities listed in the literature. They can bind metals, due to the presence of atoms with free electron pairs (N, S) in their skeleton. Furthermore, in many situations their metal complexes are more active than free TSCs. The increase in the number of studies relating the activity of TSC complexes has motivated the appearance of review articles that highlight their role, both from the point of view of coordination chemistry and the relationship between their chemical structure and biological activity. In this work a synthesis of recent results from researchers investigating the biological properties of TSC complexes is reported. The evaluated data focus on the main modes of coordination of TSCs to metals (bidentate and tridentate), with more than 100 works published in the last 10 years being selected. It was observed that the choice of metal may be related to the fact that the TSC used is tridentate or bidentate. There is also a tendency for the complexes to be evaluated for their cytotoxic and antimicrobial potential, in addition to their interaction with specific targets such as deoxyribonucleic acid and enzymes.

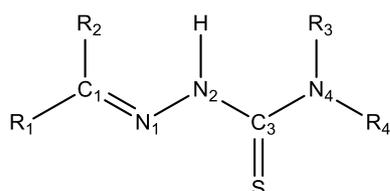
**Keywords:** thiosemicarbazones; metal complexes; biological activities.

## PREÂMBULO

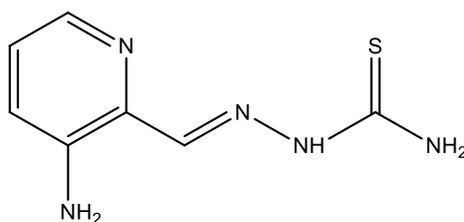
O aumento de casos de resistência a antimicrobianos preexistentes e a emergência de novas doenças têm fomentado a busca por novos compostos bioativos. Um novo impulso ocorreu com o desenvolvimento do projeto de sequenciamento do genoma humano em 1997, que possibilitou a descoberta de novos alvos biológicos, resultando em novas alternativas para o desenvolvimento de novos protótipos a fármacos.<sup>1</sup> Nesse contexto, a Química Medicinal tem contribuído ativamente com estratégias para o planejamento, modelagem e modificação molecular visando o desenvolvimento e a melhoria dos compostos bioativos. Para esse fim, estratégias que envolvem o preparo de compostos puramente orgânicos são comumente observadas na literatura, visto que, os mesmos podem ter sua atividade biológica alterada pelas modificações químicas, além de possibilitar o controle de potenciais efeitos tóxicos. Contudo, a preparação de compostos de coordenação ainda é uma opção viável em situações onde a atividade de compostos orgânicos não é significativa ou não há outras opções de tratamento, como exemplo dessas situações temos: o uso de cisplatina e outros compostos de Pt(II) no tratamento de vários tumores sólidos;<sup>2</sup> o uso de compostos de Sb(III)/Sb(V) no tratamento da leishmaniose;<sup>3</sup> o uso de sais de lítio no tratamento de transtorno bipolar e de mania;<sup>3</sup> o uso de nitrato de gálio para o tratamento de linfoma não-*Hodkin's* e malignidades uroteliais.<sup>4</sup> Esses dados reafirmam a importância de se pesquisar tanto os compostos orgânicos quanto a sua associação com metais que manifestem algum efeito terapêutico desejado.

Entre as classes de compostos orgânicos que apresentam potencial farmacológico e têm a capacidade de se ligar a metais, podemos destacar as tiossemicarbazonas (TSCs). Esses compostos apresentam em sua estrutura base, átomos de nitrogênio e enxofre (Figura 1) que favorecem a formação de complexos. Vários estudos têm demonstrado sua potencial atividade antiviral,<sup>5,6</sup> citotóxica,<sup>7,8</sup> antifúngica<sup>8,9,10</sup> e antibacteriana.<sup>8,9</sup> Um dos representantes de destaque dessa classe é a 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona (Triapina - Figura 2), a qual apresentou alta atividade contra o crescimento de carcinoma pulmonar murino (M109), carcinoma ovariano xenógrafo humano (A2780), leucemia (L1210) resistente à hidroxíureia (HU) e carcinoma nasofaríngeo (KB) *in vivo* resistente a HU.<sup>11,12</sup> Estudos *in vivo* de xenoenxertos subcutâneos de células de câncer pancreático (PSN1) e glioma (U251) em camundongos demonstraram que a Triapina associada à radiação causou atraso no seu crescimento.<sup>13</sup> Esse composto age por meio da inibição da enzima ribonucleotídeo redutase

(RR), que é responsável por mediar a conversão de ribonucleotídeos para desoxirribonucleotídeos.<sup>14</sup> Finch e colaboradores evidenciaram que a triapina foi 65 vezes mais ativa que a HU em relação à replicação de células de leucemia sensíveis à HU e 1000 vezes mais potente para células resistentes a esse fármaco.<sup>12,15</sup> A HU é um fármaco potente usado para inibição da RR, atuando como agente específico na fase S da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e causando citotoxicidade celular.<sup>16</sup>



**Figura 1.** Esqueleto base de tiossemicarbazonas

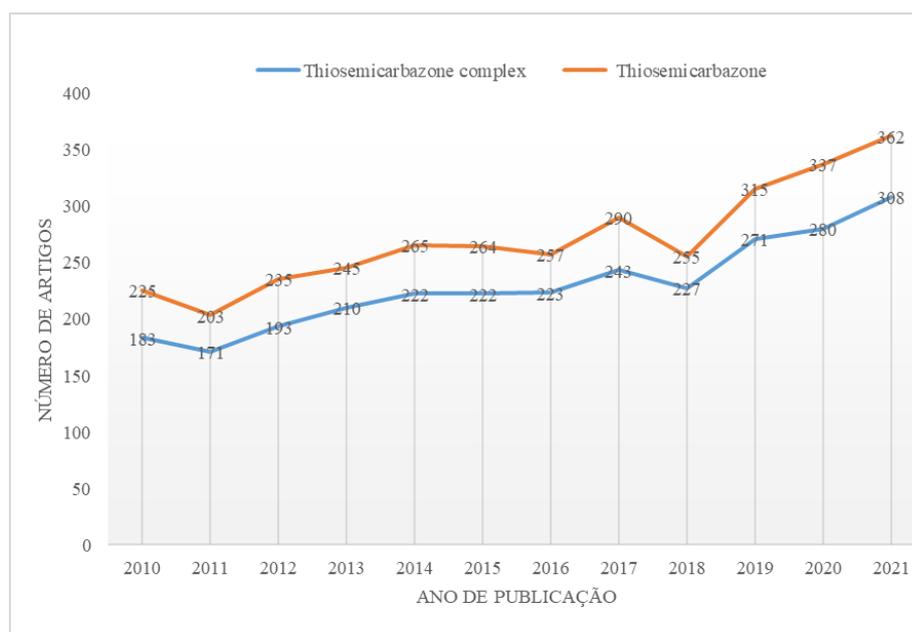


**Figura 2.** Representação estrutural da 3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona (Triapina)

A coordenação de TSCs aos metais pode levar a um aumento significativo da atividade biológica, como exemplo disso temos: o estudo realizado por Cao e colaboradores<sup>17</sup> que demonstra a maior atividade citotóxica de complexos de Ga(III) em relação aos ligantes livres em linhagens celulares de câncer de pulmão (A549) e de câncer gástrico (SGC7901); o estudo de Amritha e colaboradores<sup>18</sup> que relaciona o aumento do espectro de ação antibacteriano de um novo ligante de TSC complexada ao Mn(II), sendo este composto ativo tanto contra bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas, o que não era observado para o ligante livre; e o estudo de Savir e colaboradores<sup>19</sup> que ao analisar a atividade citotóxica do ligante livre e do mesmo complexado ao Ni(II), observou o maior potencial citotóxico para o complexo diante de culturas de células de carcinoma colorretal humano (HCT-116).

Nos últimos anos, têm sido escritos alguns artigos de revisão envolvendo complexos metálicos de TSCs.<sup>20-33</sup> O artigo de Casas e colaboradores<sup>21</sup> foca em aspectos de Química de coordenação de TSCs, apresentando 71 estruturas químicas de complexos e exibindo os

diferentes modos de coordenação que variam de acordo com o tipo de metal ligado à TSC. Lobana e colaboradores<sup>25</sup> estudaram todos os complexos metálicos de TSCs relatados até 2007, destacando a síntese, aspectos espectroscópicos desses compostos, atividades antibacterianas, antifúngicas e propriedades anticâncer, além de aplicações analíticas. Alguns estudos têm demonstrado o potencial antitumoral/anticancerígeno de complexos de Fe(II)/Fe(III), Pd(II), Pt(II) e Cu(I)/Cu(II) de TSCs.<sup>20,22,27</sup> Kanso e colaboradores<sup>32</sup> estudaram o potencial anti-inflamatório de complexos de TSCs, particularmente os de Mn, Fe, Cu, Co e Pd e Pt. Neste trabalho foi realizada uma discussão centrada na influência da modificação química para o aperfeiçoamento da atividade biológica dos complexos metálicos de TSCs. Baseando-se na incidência de novos estudos publicados nos últimos 10 anos (Figura 3) e visando atualizar e reunir os resultados biológicos demonstrados nesse período, surgiu o interesse na confecção deste trabalho voltado para dados mais recentes.

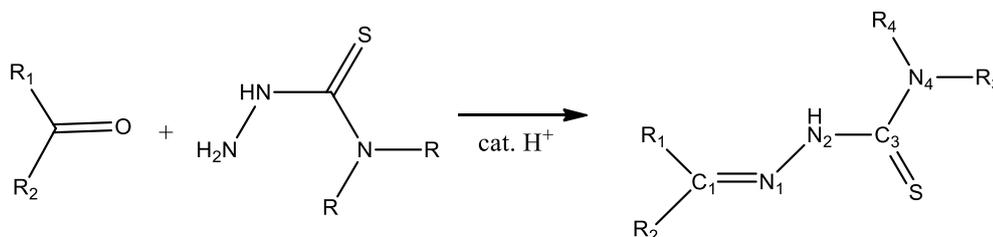


**Figura 3.** Curvas apresentando o número de publicações a partir do ano 2010 relacionando os termos "thiosemicarbazone" e "thiosemicarbazone complex" na base de dados do ScienceDirect<sup>34</sup>

## MODOS DE COORDENAÇÃO DAS TIOSSEMICARBAZONAS A METAIS

Tenório e colaboradores<sup>33</sup> descreveram em seu artigo de revisão as diferentes formas de obtenção das TSCs, sendo o método mais comum, a reação de condensação direta de

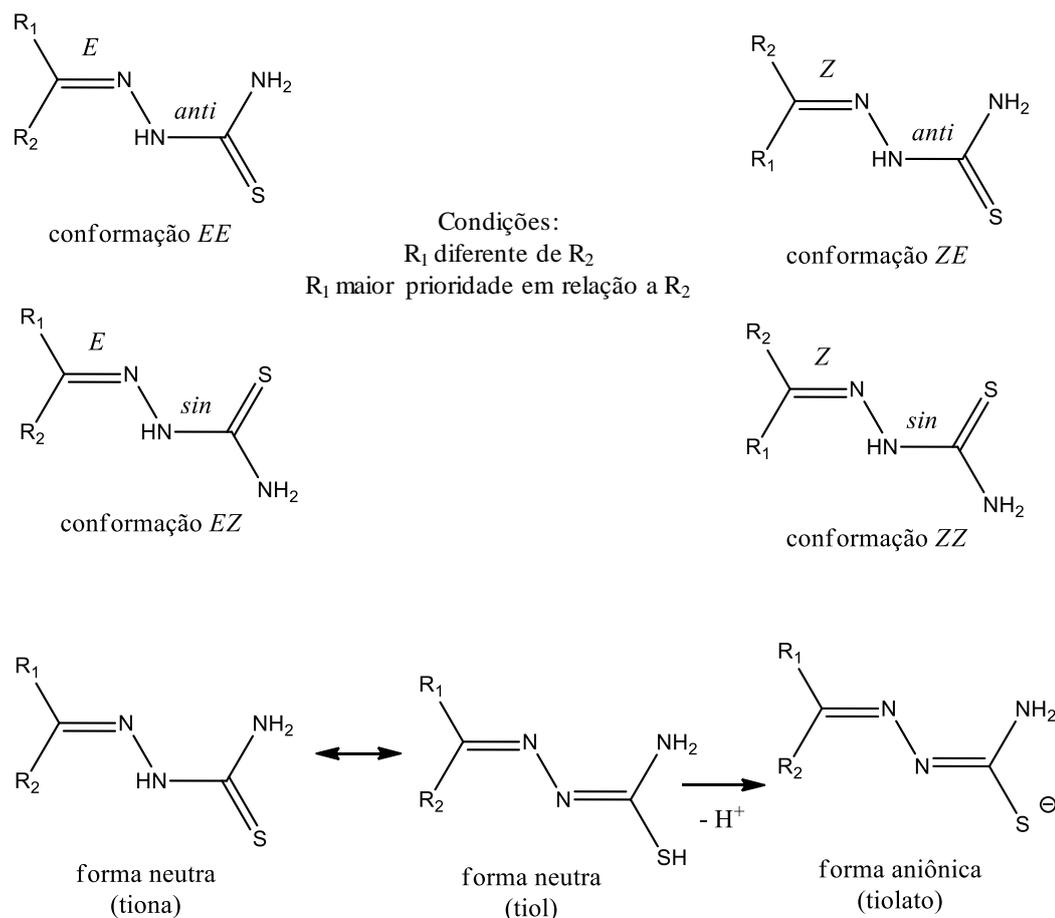
tiossemicarbazidas com aldeídos e/ou cetonas exemplificado na Figura 4. Dependendo da natureza do aldeído ou cetona utilizado, esses compostos tendem a assumir no estado sólido as configurações *E* ou *Z* em relação à ligação do carbono imínico, sendo a preferencial a configuração *E* (*trans*) por ser termodinamicamente mais estável.



**Figura 4.** Representação esquemática da reação para formação de tiossemicarbazonas

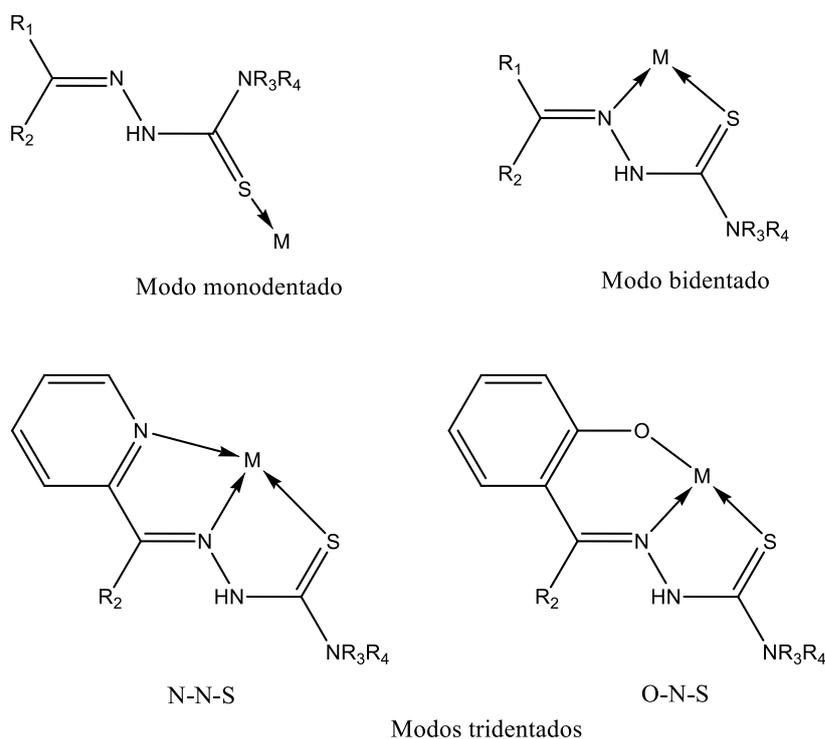
As tiossemicarbazonas não-substituídas na posição N(4) apresentam estrutura básica (C=N-NH-CS-NH<sub>2</sub>) aproximadamente planar, com o átomo de enxofre em posição *anti* em relação ao átomo de nitrogênio da imina, como apresentado na Figura 2. Fatores eletrônicos e estéricos contribuem para essa conformação, sendo o fator mais importante a presença do átomo de enxofre na posição *anti*, para que possibilite a ocorrência de ligação de hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio da imina e os hidrogênios da tioamida. Por outro lado, a conformação pode mudar significativamente se forem adicionados grupos substituintes diferentes de hidrogênio na posição N(4), favorecendo, inclusive, a formação da conformação *sin* entre o átomo de nitrogênio da imina e o átomo de enxofre.<sup>21</sup> As quatro possíveis conformações do esqueleto da TSC no estado sólido e os equilíbrios tiona-tiol e a desprotonação para a formação da espécie aniônica estão apresentadas na Figura 5.

As TSCs podem se coordenar ao metal, atuando assim como ligantes tanto na forma neutra quanto na forma aniônica. A presença do metal pode favorecer a desprotonação na posição N(2), aumentando a deslocalização eletrônica dentro do esqueleto da TSC. Esse efeito também é induzido tanto pela inserção de substituintes doadores adicionais em R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> quanto pela presença de grupos doadores diretamente no esqueleto da TSC.<sup>21</sup> Ao considerarmos a natureza da ligação metal-ligante, observa-se no esqueleto desses compostos a presença de um nitrogênio azometínico que, por possuir um par de elétrons isolado, possibilita a formação de ligações covalentes tanto com metais duros e intermediários (ex. Fe(III) e Cu(II)) quanto com metais macios (ex. Pt(II)). A capacidade de formar essa ligação coordenada é aumentada, se houver grupos doadores de elétrons ligados ao carbono da função azometina.<sup>33</sup>



**Figura 5.** Conformações possíveis para o esqueleto de tiossemicarbazonas, incluindo tautomerismo tiona-tiol

O átomo de enxofre na porção tioamida tem uma maior afinidade por metais macios devido à alta polarizabilidade desse elemento. Além disso, em situações onde ocorre deslocalização eletrônica no ligante (coordenação na forma aniônica), observa-se um aumento na estabilidade do complexo devido à formação de um anel quelato (sistema N-S). Entre as TSCs mais estudadas estão aquelas que possibilitam um maior número de coordenação do ligante ao metal. Para isso o uso de grupos 2-piridil ou 2-salicil permite a formação de TSCs tridentadas. Nas TSCs derivadas de 2-piridina observa-se a formação de um anel quelato de cinco membros envolvendo a imina,<sup>35,36</sup> enquanto que nas TSCs derivadas de 2-salicil observa-se a formação de um anel quelato de seis membros envolvendo a imina.<sup>37,38</sup> A formação de cada anel quelato adicional gera um aumento na constante de formação condicional do complexo e na sua estabilidade. Na Figura 6 estão apresentados os principais modos de coordenação da TSC a metais.



**Figura 6.** Principais formas de coordenação de tiossemicarbazonas a metais

Outros estudos relatam ainda a formação de complexos com TSCs atuando como ligante polidentado, tal como no caso da formação de ligantes *bis*-tiossemicarbazonas que são sintetizados a partir de di-aldeídos ou di-cetonas como precursores.<sup>39,40</sup> Esses compostos podem se ligar nas formas neutra e aniônica, assim como as TSCs, formando ligações em ambos os braços de seu esqueleto base.<sup>25</sup>

Alterações na estrutura química do ligante podem refletir diretamente na atividade biológica dos complexos, como exemplos disso temos o estudo de Piri e colaboradores que demonstra a existência de uma relação estrutura-atividade dos derivados de TSCs mostrando que suas atividades biológicas podem ser afetadas pela variação estrutural no anel *N*-heterocíclico e substituição de aminos terminal.<sup>41</sup> Lobana e colaboradores<sup>25</sup> em seu artigo de revisão relatam que a maioria das TSCs que desenvolve atividade antibacteriana possui um grupo 2-piridil em sua estrutura, também foi observado que o efeito inibitório é aprimorado com a complexação e pode ser atribuído ao aumento da lipofilia do composto.

Outro fator que possui impacto direto no aumento da atividade biológica é a coordenação ao metal, como exemplificado por: Mirzaahmadi e colaboradores,<sup>42</sup> que demonstraram que três complexos de Zn(II), Cu(II) e Ni(II) de TSCs coordenados de modo monodentado, tridentado e tridentado, respectivamente, resultaram diferentes potenciais

biológicos, sendo que a maior atividade anticancerígena na linhagem celular de leucemia mielógena crônica humana (K562), foi obtida para o complexo de Zn(II) com a TSC; Beebe e colaboradores,<sup>43</sup> que demonstraram a formação do complexo entre uma TSC bidentada e o íon Co(III) apresentou boa inibição das enzimas topoisomerases humana I e II (Topo I e Topo II), alvos terapêuticos bastante almejados em doenças malignas, além de indicar atividade citotóxica moderada contra células de câncer de mama metastáticas 4T1-luc; Kotian e colaboradores,<sup>38</sup> que estudaram complexos de TSCs tetracoordenadas aos íons Ni(II) e Cu(II), os quais demonstraram aumento da atividade antiproliferativa quando comparados com seus ligantes livres na linhagem celular de câncer de mama (MCF-7); e Oliveira e colaboradores,<sup>44</sup> que destacaram a complexação de uma TSC com Au(I), via átomo de enxofre, como a responsável pela atividade citotóxica contra células de câncer colorretal sob hipóxia.

A partir deste ponto serão apresentadas as informações obtidas a respeito de artigos selecionados de 2010 em diante na base de dados ScienceDirect.<sup>34</sup> Apesar do grande número de artigos publicados relacionando o termo “*Thiosemicarbazone metal complex*” (Figura 3), os artigos que serão discutidos deverão trazer em sua concepção dados inéditos, apresentarem uma descrição clara sobre a estrutura química e a atividade biológica de complexos metálicos de TSCs. Elas devem estar ainda coordenadas ao metal nas formas tridentadas ou bidentadas, conforme as estruturas exemplificadas na Figura 6. Complexos com TSCs monodentadas e polidentadas não serão discutidos neste estudo, devido ao pequeno número de trabalhos relacionados no período de pesquisa. Os dados serão apresentados com base em seu modo de coordenação.

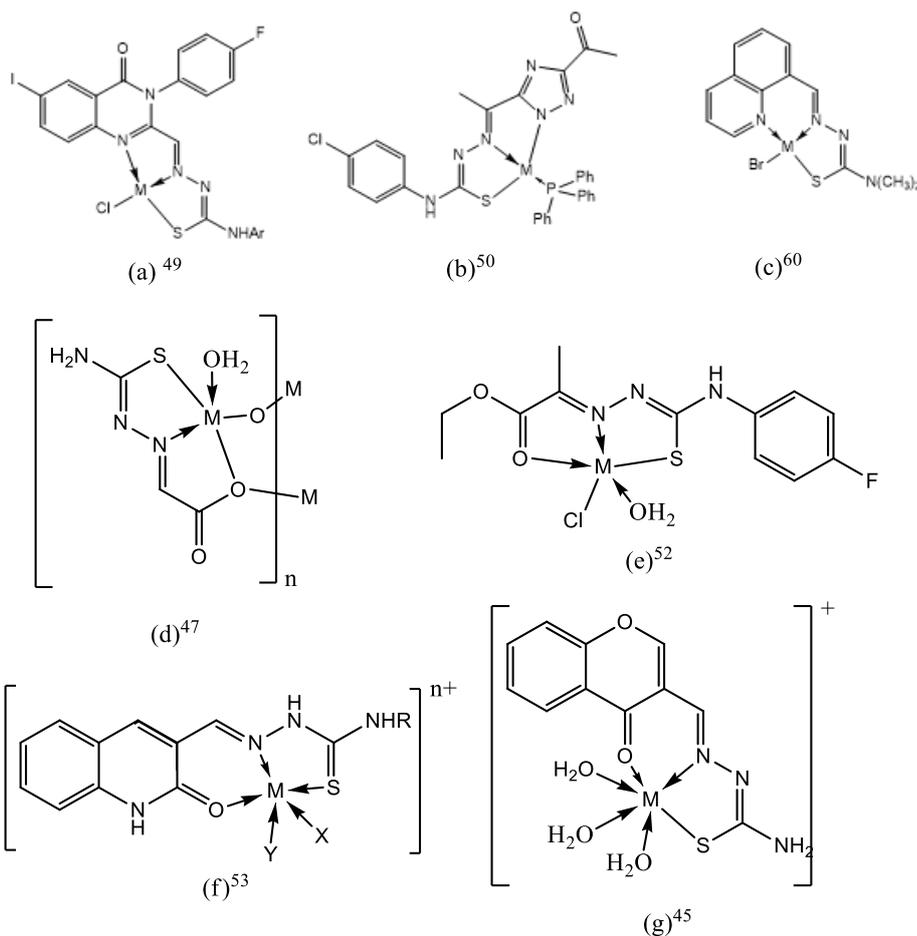
## **ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE BIOLÓGICA DESSES COMPOSTOS**

### **Complexos com TSCs tridentadas**

Foram compilados os resultados de 68 artigos publicados na base de dados ScienceDirect,<sup>34</sup> relacionando a síntese, caracterização e avaliação de atividades biológicas de complexos contendo TSCs tridentadas no período de 2010 a 2021.<sup>7,8,10,17-19,35-38,41,42,44-99</sup>

Na maioria desses trabalhos, as TSCs encontram-se coordenadas ao metal de forma N-N-S (57,7%), contudo, nem sempre o nitrogênio utilizado na coordenação tem sua origem no grupo 2-piridil. Outras TSCs com grupos quinazolina (Figura 7a),<sup>49</sup> triazol<sup>50</sup> (Figura 7b) e 8-quinolina<sup>60</sup> (Figura 7c) possibilitaram a formação desse tipo de coordenação. No caso da

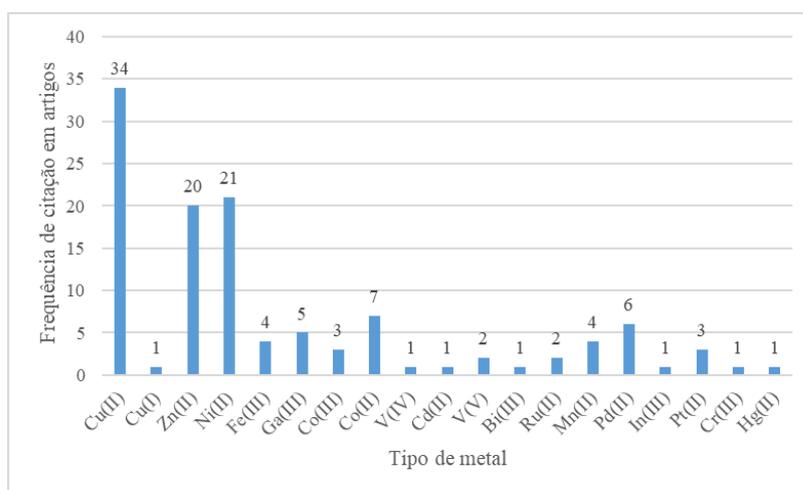
coordenação via sistema O-N-S, além de TSCs com grupo 2-salicil outros átomos de oxigênio, tais como o do grupo carboxilato (Figura 7d),<sup>47</sup> carbonila de ésteres (Figura 7e),<sup>52</sup> quinolina<sup>53</sup> (Figura 7f) e cetonas endocíclicas<sup>45</sup> (Figura 7g), também permitiram esse tipo de coordenação.



**Figura 7.** Exemplos de complexos tridentados na forma N-N-S e O-N-S preparados na última década

Com relação à escolha do íon metálico utilizado nos estudos, foi observado que a maioria dos trabalhos está focada no uso de sais de elementos da primeira série de transição. De maneira geral, os íons metálicos atuam de diversas formas nos sistemas biológicos devido aos perfis catiônicos que permitem a interação com grupos negativamente carregados; possuem natureza estrutural que proporciona a conformação adequada para que proteínas exerçam suas atividades químicas; podem ainda modificar a reatividade da espécie coordenada por meio de efeitos eletrônicos que alteram o comportamento ácido-base,

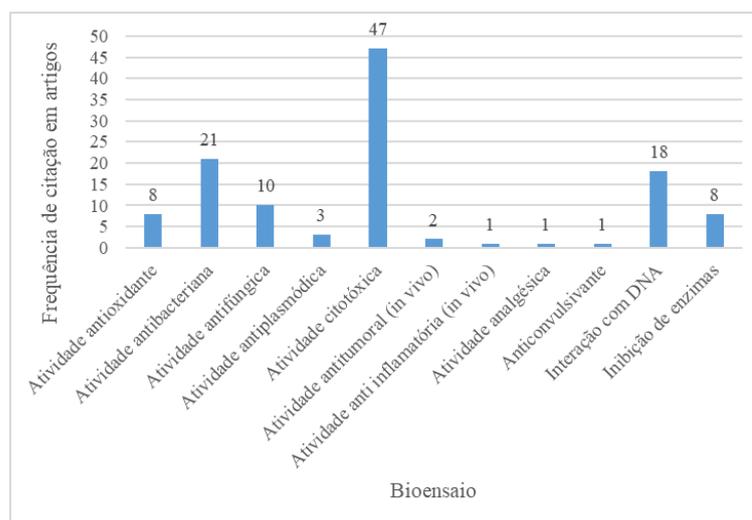
potencial redox e estabilidade química do sistema.<sup>100</sup> O íon Cu(II) foi utilizado em 50% dos trabalhos como pode ser verificado na Figura 8. Seu uso pode ser explicado devido a vários fatores tais como: sua importância em vários processos biológicos, principalmente associados às reações redox; mimetizar a coordenação de outros metais com importantes atividades biológicas, como a Pt(II); capacidade de participar de reações químicas que produzem o radical hidroxila, o que permite causar danos no DNA, proteínas e lipídios de membrana; e o baixo custo dos seus sais. O Zn(II) possui enorme importância biológica, pois interage diretamente com enzimas que catalisam reações essenciais no organismo, como por exemplo, as anidrases carbônicas, histona desacetilases, fosfatases alcalinas e ácidas, álcool desidrogenases, aminopeptidases, hidrolases degradantes de organofosforados, entre outras. Além disso, o zinco possui característica citoprotetora e suprime vias apoptóticas.<sup>92</sup> Os íons Ga(III) e In(III) mimetizam a coordenação do Fe(III), mas não sofrem reações redox.<sup>17,47,59,60</sup> Pd(II), Pt(II) e Ru(II) são extensivamente estudados devido, principalmente, ao seu potencial para formação de compostos com atividade antitumoral.<sup>7,50,76</sup>



**Figura 8.** Dados sobre os tipos de metais utilizados para se coordenar as tiossemicarbazonas tridentadas nos artigos selecionados para confecção deste trabalho

Na figura 9 estão apresentados os dados sobre as atividades biológicas relacionadas nos artigos selecionados. A maioria dos trabalhos (69%) investigou a atividade citotóxica desses complexos. O modelo mais aplicado foi o estudo da viabilidade celular *in vitro* por meio do ensaio colorimétrico usando a redução do corante brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio (MTT) a cristais de formazan. Entre as linhagens celulares estudadas podemos destacar tanto as que têm origens em tumores sólidos, como SF-295 (glioblastoma

multiforme),<sup>48</sup> HCT-116 (adenocarcinoma do cólon),<sup>48</sup> LLC (carcinoma pulmonar de Lewis),<sup>37</sup> MDA-MB-231 (carcinoma mamário humano),<sup>60</sup> MCF-7 (carcinoma mamário humano), quanto em leucemias humanas, HL-60 (leucemia promielolítica humana),<sup>60</sup> Jukart (linhagem humana imortalizada de linfócitos T)<sup>60</sup> e THP-1 (leucemia monocítica humana)<sup>60</sup>. Cerca de 30% dos trabalhos avaliaram a atividade antibacteriana desses compostos, sendo que, na maioria dos casos, a atividade foi maior contra bactérias Gram-positivas. Outro ponto a ser destacado é a realização de experimentos *in vitro* de interação dos complexos com o DNA, sendo que os trabalhos demonstram que eles podem atuar como intercaladores.<sup>88</sup> Além disso, também foram relatados outros experimentos cujo alvo foi a inibição de enzimas, tais como a topoisomerase I e II, cruciais na montagem da cromatina, reparo, replicação e transcrição do DNA<sup>101</sup> e a ribonucleotídeo redutase.<sup>14</sup>

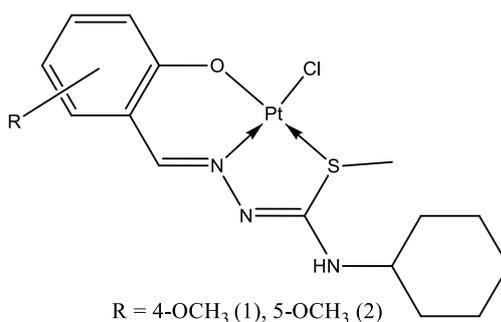


**Figura 9.** Dados sobre as atividades biológicas avaliadas nos artigos selecionados contendo complexos com tiossemicarbazonas tridentadas

Um estudo interessante focado na investigação da atividade citotóxica dos complexos de Cu(II) com TSCs tridentadas foi apresentado por Carcelli e colaboradores.<sup>37</sup> Nele foi explorada a atividade citotóxica *in vitro* contra as linhagens de carcinoma de cólon (HCT-15, LoVo e LoVo resistente a oxaliplatina), melanoma (A375), adenocarcinoma pancreáticos (BxPC3 e PSN1), carcinoma de tireoide (BCPAP) carcinoma ovariano (2008) e carcinoma renal embrionário não classificado (HEK293) aplicando o ensaio de MTT. Além disso, foram realizados outros experimentos como o estudo da toxicidade contra linhagens de células esféricas (culturas 3D) de carcinomas de cólon (HCT-15) e de pâncreas (PSN1) e ensaio cometa. Os complexos apresentaram alta atividade citotóxica, e em alguns casos inibindo as

linhagens celulares na faixa de concentração nanomolar. O complexo mais ativo foi cerca de 466, 1510 e 3480 vezes mais eficaz do que a cisplatina contra carcinoma pancreático humano (BxPC3 e PSN1) e cólon (HCT-15), respectivamente. Além do mesmo ser 60 vezes mais ativo do que a cisplatina em células esferoides HCT-15 e PSN1.

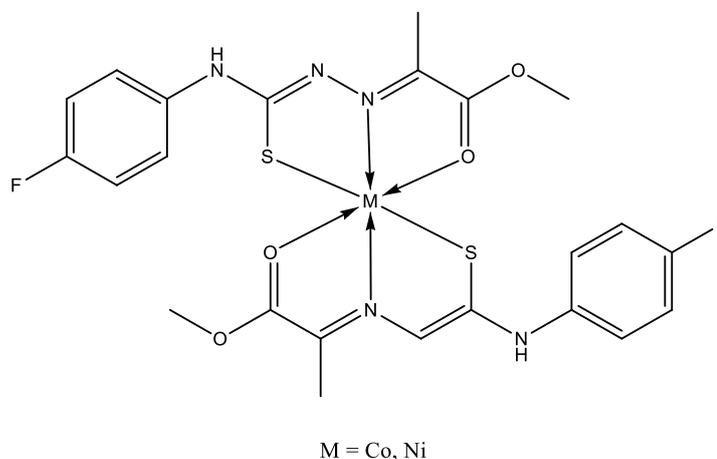
Um trabalho que destaca o potencial antimicrobiano de complexos com TSCs tridentadas foi o de Eglence-Bakir e colaboradores.<sup>10</sup> Nesse artigo foram preparados quatro complexos inéditos de Pd(II) e avaliada a atividade antimicrobiana tanto para bactérias, sendo três Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* - ATCC 29213), *Staphylococcus faecalis* - ATCC 29212), *Staphylococcus epidermidis* - ATCC 12228), e quatro Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa* - ATCC 27853, *Escherichia coli* - ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* - ATCC 4352 e *Proteus mirabilis* - ATCC 14153), quanto para fungos, sendo eles *Candida albicans* - ATCC 10231, *Candida parapsilosis* - ATCC 22019) e *Candida tropicalis* (ATCC 750) usando o método da microdiluição em série. Os resultados apontaram que os complexos não foram ativos contra a maioria das bactérias, com exceção dos complexos 1 e 2 (Figura 10) que foram ativos contra *S. faecalis* e *S. epidermidis*. Os complexos foram ativos contra as cepas de *Candida* spp., sendo o complexo 1 o mais ativo com concentração inibitória mínima de 3,17  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .



**Figura 10.** Complexos de Pd(II) com potencial antimicrobiano obtidos por Eglence-Bakir e colaboradores<sup>10</sup>

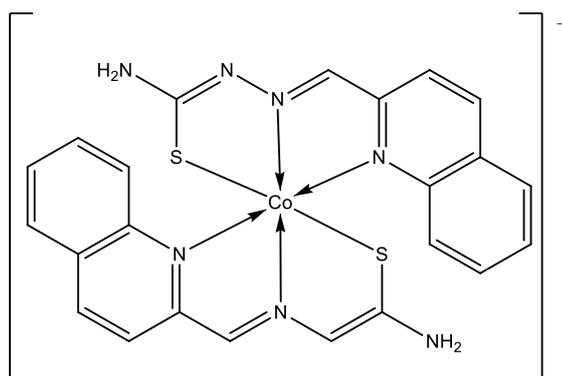
O estudo de Pathan e colaboradores<sup>52</sup> avalia a interação de TSCs coordenadas a diferentes íons metálicos, Mn(II), Co(II), Cu(II), Zn(II) e Ni(II) com o DNA por meio da espectroscopia eletrônica, medidas de viscosidade, voltametria cíclica e eletroforese em gel de agarose. O estudo constatou que os complexos se ligam ao DNA com valores de constantes de ligação fortes ou fracas dependendo do tipo do metal, sendo os maiores valores observados para os complexos de Co(II) e Ni(II), respectivamente. Os dados de viscosidade sugerem que

o mecanismo de interação seja a intercalação ao DNA, o que pode ser justificado pelo fato do esqueleto das TSCs serem praticamente planares antes e após a coordenação.



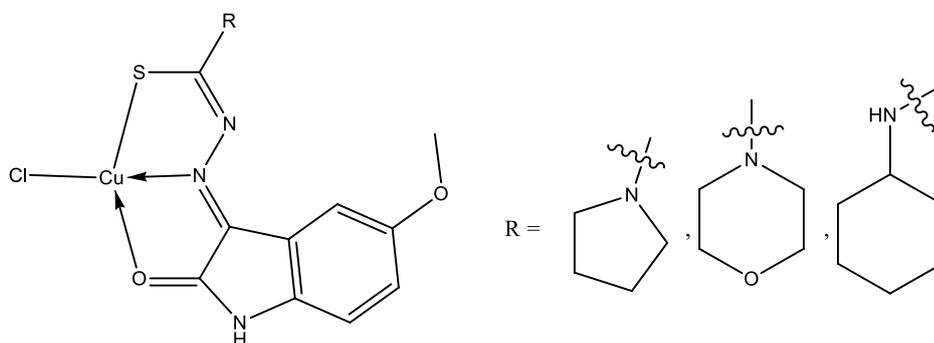
**Figura 11.** Complexos com melhor interação ao DNA segundo Pathan e colaboradores<sup>53</sup>

Em relação aos estudos enzimáticos, Deng e colaboradores<sup>54</sup> realizaram experimentos para verificar a interação de três complexos de Co(III) com TSCs em topoisomerasas humanas I e II. Os dados obtidos comprovaram que todos os complexos testados possuíam atividade inibitória dependente da dose usada e observou-se ainda uma maior tendência para inibição da Topo I. Um dos complexos, aquele contendo o grupo piridina (Figura 12), se liga mais fortemente ao DNA e, conseqüentemente, desencadear um melhor efeito inibitório das topoisomerasas.



**Figura 12.** Complexo com maior capacidade de inibir topoisomerasas e interagir com DNA obtidos por Deng e colaboradores<sup>54</sup>

Uma abordagem muito comum utilizada pelos autores é a avaliação exploratória de várias atividades biológicas, como exemplificado no estudo de Aneesrahman e colaboradores.<sup>55</sup> No referido trabalho foram sintetizadas três novas TSCs com diferentes substituintes na posição N(4) e seus complexos de Cu(II) (Figura 13). Os compostos foram submetidos a estudos de interação DNA/BSA utilizando técnicas de espectroscopia eletrônicas e de fluorescência. Além de avaliar as atividades antibacteriana, antifúngica, antioxidante e citotóxica desses compostos. Os resultados obtidos demonstraram que os complexos se ligam ao DNA e ao BSA com forte constante de ligação. Alguns complexos apresentaram atividade antimicrobiana de amplo espectro contra os microrganismos testados, capacidade de eliminar radicais livres maior que a do ácido ascórbico e atividade citotóxica contra várias das linhagens testadas.



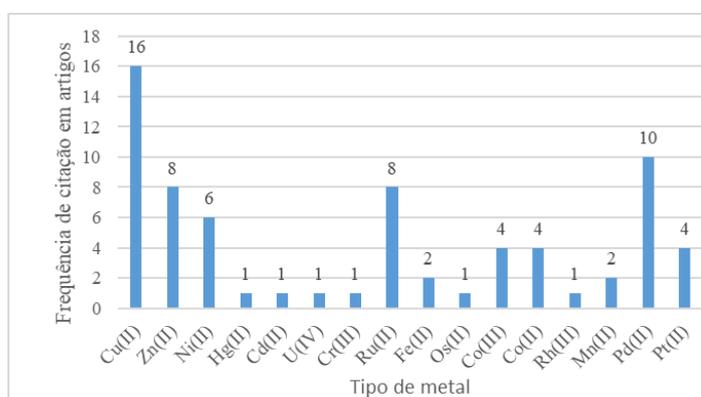
**Figura 13.** Complexos de Cu(II) estudados por Aneesrahman e colaboradores<sup>56</sup>

### Complexos com TSCs bidentadas

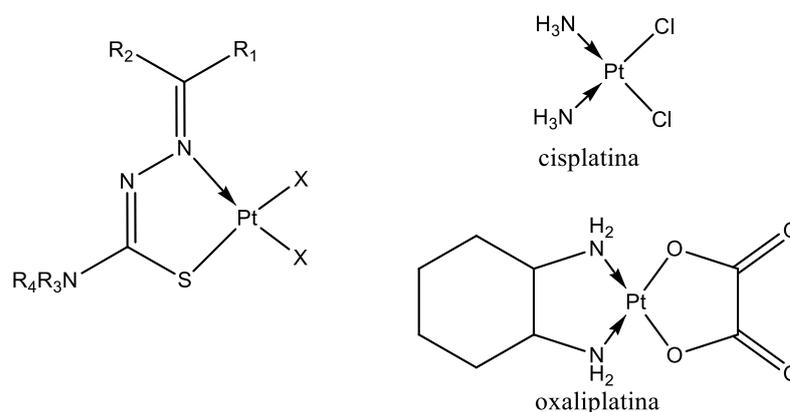
Foram compilados os resultados de 40 artigos publicados na base de dados ScienceDirect<sup>34</sup> relacionando à síntese, caracterização e avaliação de atividades biológicas de complexos contendo TSCs bidentadas no período de 2010 a 2021.<sup>8,9,35,43,58,97-99,102-131</sup>

Assim como no caso dos ligantes tridentados, podemos notar que na maioria dos trabalhos acima citados as TSCs apresentam substituintes aromáticos ligados no carbono imínico, porém foi observada uma maior diversidade de grupos substituintes. De modo geral, diferente do observado para os complexos com TSCs tridentadas, os complexos com TSCs bidentadas foram preparados com metais da segunda ou terceira série de transição (Figura 14). Uma justificativa pode ser o aumento da força da ligação M-S, por se tratarem de espécies macias segundo a teoria de ácidos duros e macios. Uma exceção seria a coordenação

ao Cu(II), que por possibilitar a formação de complexos de geometria bem definida, como a quadrática plana para número de coordenação igual a 4 ou pirâmide de base quadrada para número de coordenação igual a 5, podem servir como protótipos para avaliar a coordenação de metais mais nobres como a Pt(II), além das propriedades já previamente discutidas para compostos contendo esse metal. A preparação de complexos de Pt(II) e Pd(II) pode estar relacionada ao fato de TSCs bidentadas propiciarem um ambiente de coordenação ao metal semelhante àquele de fármacos como o cisplatina e seus derivados (Figura 15). Um destaque deve ser dado a síntese de complexos de Ru(II), tendo em vista o potencial que alguns desses compostos têm em manifestar significativa atividade antitumoral, caso dos complexos de Ru(II) NAMI-A e KP1019/1339.<sup>132</sup>

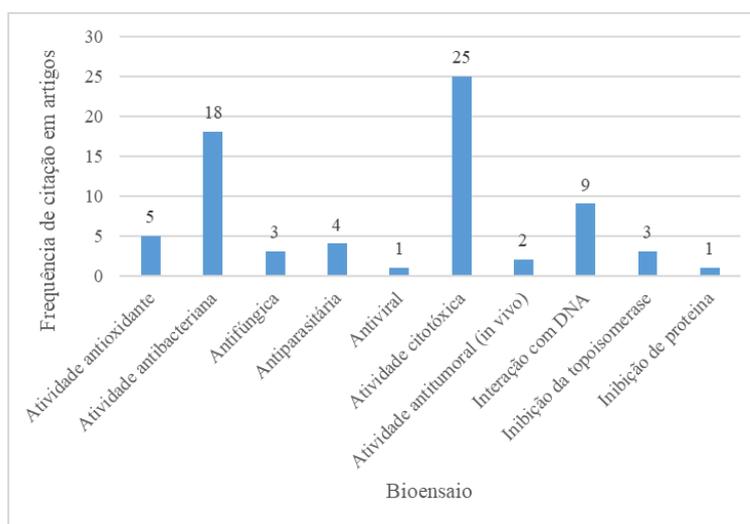


**Figura 14.** Dados sobre os tipos de metais utilizados para se coordenar as tiosemicarbazonas bidentadas nos artigos selecionados para confecção deste trabalho



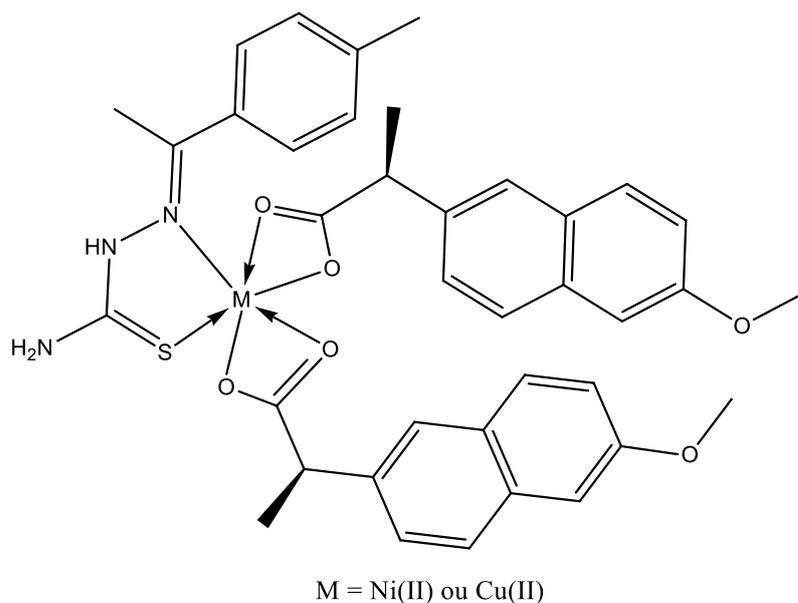
**Figura 15.** Representação da coordenação ao metal em complexos de platina de tiosemicarbazonas e fármacos derivados de platina

Com relação às atividades biológicas dos complexos com TSCs bidentadas (Figura 16) pode se observar uma tendência semelhante àquela apresentada para os complexos com TSCs tridentadas. A maior parte dos trabalhos avaliou a atividade citotóxica (67%) dos complexos, seguida da antibacteriana (45%) e dos estudos de interação com o DNA (22%). Isso sugere que existe um certo direcionamento nas pesquisas desenvolvidas envolvendo a avaliação da atividade farmacológica dos complexos de TSCs, tanto pelo impacto causado na saúde humana pelas várias formas de cânceres quanto pela preocupação com a emergência de resistência a antimicrobianos.



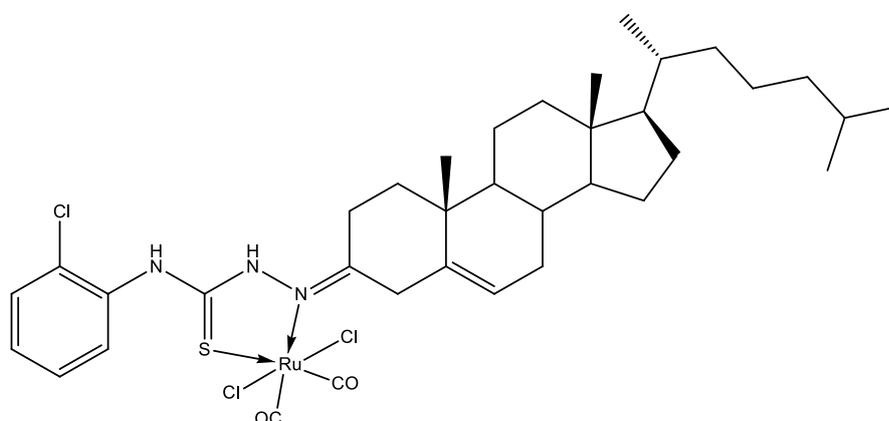
**Figura 16.** Dados sobre as atividades biológicas avaliadas nos artigos selecionados contendo complexos com tiossemicarbazonas bidentadas

Um artigo que avalia a atividade citotóxica de complexos com TSCs bidentadas é o de Bharathi e colaboradores.<sup>119</sup> Foi estudado o potencial citotóxico de oito complexos de TSCs contendo Ni(II), Cu(II) e o co-ligante naproxeno (anti-inflamatório não-esteroidal). Eles avaliaram a atividade antiproliferativa contra linhagens celulares de adenocarcinoma de mama humana (MCF-7), hepatoma (HepG2) e pulmão (A549) através do ensaio de MTT. Os resultados apontaram que dois complexos (Figura 17) foram os mais ativos, apresentando valores de concentração inibitória a 50% das células na faixa de 14,66 a 18,37 ng mL<sup>-1</sup>. Esses valores foram próximos ao do fármaco utilizado para controle (cisplatina – faixa de 13,16 a 17,64 ng mL<sup>-1</sup>).



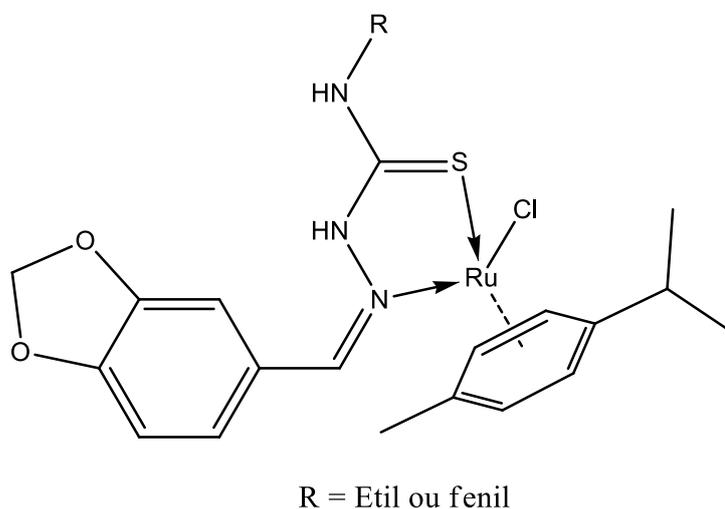
**Figura 17.** Complexos metálicos com tiossemicarbazonas bidentadas obtidos por Bharathi e colaboradores<sup>119</sup> que apresentaram atividade citotóxica contra linhagens celulares de adenocarcinoma de mama humana (MCF-7), hepatoma (HepG2) e pulmão (A549)

Khan e colaboradores têm investigado a atividade antibacteriana de complexos metálicos com TSCs bidentadas derivadas de esteroides<sup>103,104</sup>. Em um de seus trabalhos ele investigou a atividade de três complexos de Ru(II) com essas TSCs contra duas bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*) e duas Gram-negativas (*Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli*) utilizando tanto o ensaio de difusão em disco quanto diluição seriada em caldo. O complexo da Figura 18 apresentou valores de concentração inibitória mínima próximos ao da amoxicilina contra as bactérias estudadas.<sup>104</sup>



**Figura 18.** Complexo de Ru(II) com tiossemicarbazona bidentada que apresentou melhor atividade antibacteriana no estudo de Khan e colaboradores<sup>104</sup>

Beckford e colaboradores<sup>111</sup> estudaram complexos organometálicos de Ru(II) com TSCs bidentadas com diferentes substituintes na posição N(4) e avaliaram sua capacidade em interagir com o DNA, com a topoisomerase II e com a albumina de soro humano. Além das atividades citotóxica e antimicrobiana. Os dados sugerem que os complexos se ligam covalentemente ao DNA através do sulco menor. Os complexos 3 e 4 (Figura 19) foram os mais promissores apresentando: boa atividade como inibidor da topoisomerase humana II em concentrações tão baixas quanto 20  $\mu\text{M}$ ; foram ativos contra as linhagens de células cancerígenas de cólon humano (HCT-116 e Caco-2) com concentração inibitória a 50% das células na faixa de 26 - 150  $\mu\text{M}$ ; e apresentaram atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas.



**Figura 19.** Complexos organometálicos de Ru(II) com tiossemicarbazonas bidentadas mais promissoras obtidos por Beckford e colaboradores<sup>111</sup>

## CONCLUSÃO

Este trabalho destaca que a escolha do metal a ser complexado às TSCs, aparentemente, não ocorreu de forma casual. O Cu(II) tem sido o íon mais utilizado na preparação de novos complexos com TSCs. Com relação aos demais metais, TSCs tridentadas foram utilizadas, preferencialmente, para preparar complexos com metais da 1ª série de transição enquanto que as bidentadas foram utilizadas para preparar complexos com metais da 2ª e 3ª série de transição. Alguns metais são escolhidos devido aos relatos prévios de atividade farmacológica dos mesmos, a exemplo do Ru(II) e Pt(II). Sobre a atividade farmacológica

avaliada nos estudos, observou-se que a maioria dos trabalhos foca na avaliação da atividade citotóxica utilizando o ensaio de MTT, seguido de experimentos que avaliam a atividade antimicrobiana. Com relação a outros estudos envolvendo o relato de atividade biológica, observamos o interesse por macromoléculas onde a interação do complexo possa promover alterações no ciclo celular (DNA, topoisomerase e ribonucleotídeo redutase). Espera-se que este trabalho possa trazer alguma orientação para novas pesquisas e ressaltar a importância de novos estudos que explorem o potencial farmacológico de complexos de TSCs.

## **AGRADECIMENTOS**

À UFJF pelo apoio ao discente em graduação e ao pesquisador. À Fapemig pelo apoio ao pesquisador.

## REFERÊNCIAS

1. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, 3<sup>th</sup> ed., Artmed: Porto Alegre, 2015.
2. Balmaña, J.; Tung, N. M.; Isakoff, S. J.; Graña, B.; Ryan, P. D.; Saura, C.; Lowe, E. S.; Frewer, P.; Winer, E.; Baselga, J.; Garber, J. E.; *Annals of Oncology* **2014**, *25*, 1656.
3. Hilan-Dandan, R.; Bruton, L. L. *Em Goodman & Gilman's manual of pharmacology & therapeutics*, 2<sup>th</sup> ed.; The McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC: New York, 2013, cap. 50.
4. Yang, M.; Chitambar, C. R.; *Free Radical Biol. Med.* **2008**, *45*, 763.
5. Glisoni, R. J.; Cuestas, M. L.; Mathet, V. L.; Oubiña, J. R.; Moglioni, A. G.; Sosnik, A.; *Eur. J. of Pharm. Sci.* **2012**, *47*, 596.
6. Ketcham, K. A.; Swearingen, J. K.; Castiñeiras, A.; Garcia, I.; Bermejo, E.; West, D. X.; *Polyhedron* **2001**, *20*, 3265.
7. Kalaiarasi, G.; Dharani, S.; Rajkumar, S. R. J.; Kaminsky, W.; Prabhakaran, R.; *Inorg. Chimi. Acta* (2021), doi: 10.1016/j.ica.2021.120470.
8. Pahontu, E.; Paraschivescu, C.; Ilies, D.; Poirier, D.; Oprean, C.; Păunescu, V.; Gulea, A.; Rosu, T.; Bratu, O.; *Molecules* **2016**, *21*, 674.
9. El-Sawaf, A. K.; El-Essawy, F.; Nassar, A. A.; El-Samanody, S. A. E.; *J. Mol. Struct.* **2018**, *1157*, 381.
10. Eglence-Bakir, S.; Sahin, M.; Sal, B. Z.; Tüzün, E.; Kara, E. M.; Atun, G.; Çavus, S.; Kizilcikli, I.; *Spectrochim. Acta A Spectr. Mol. Biomol.* (2020), doi: 10.1016/j.saa.2020.118358.
11. Cory, J. G.; Cory, A. H.; Rappa, G.; Lorico, A.; Liu, M.; Lin, T.; Sartorelli, A. C.; *Biochem. Pharm.* **1994**, *48*, 335.
12. Finch, R. A.; Liu, M.; Grill, S. P.; Rose, W. C.; Loomis, R.; Vasquez, K. M.; Cheng, Y.; Sartorelli, A. C.; *Biochem. Pharm.* **2000**, *59*, 983.
13. Baker, C. A.; Burgan, W. E.; Carter, D. J.; Camphausen, K.; Tofilon, P. J.; *I. J. Radiation Oncology* **2005**, *63*, 1042.
14. Nutting, C. M.; Herpen, C. M. L.; Miah, A. B.; Bhide, S. A.; Machiels, J. P.; Buter, J.; Kelly, C.; Raucourt, D.; Harrington, K. J.; *Annals of Oncology* **2009**, *20*, 1275.
15. Finch, R. A.; Liu, M.; Cory, A. H.; Cory, J. G.; Sartorelli, A. C.; *Advan. Enzyme Regul.* **1999**, *39*, 3.
16. Snyder, S. D.; *Mutation Research* **1984**, *131*, 163.

17. Cao, W.; Qi, J.; Qian, K.; Tian, L.; Cheng, Z.; Wang, Y.; *J. Inorg. Biochem.* **2019**, 191, 174.
18. Amritha, B.; Manaf, O.; Nethaji, M.; Sujith, A.; Kurup, M. R. P.; Vasudevan, S.; *Polyhedron* (2020), doi: 10.1016/j.poly.2019.114333.
19. Savir, S.; Liew, J. W. K.; Vythilingam, I.; Lim, Y. A. L.; Tam, C. H.; Sim, K. S.; Lee, V. S.; Maah, M. J.; Tan, K. W.; *J. Mol. Struct.* (2021), doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130815.
20. Heffeter, P.; Pape, V. F. S.; Enyedy, E. A.; Keppler, B. K.; Szakacs, G.; Kowol, C. R.; *Antioxid. Redox. Signal* (2019), doi:10.1089/ars.2017.7487.
21. Casas, J. S.; García-Tasende, M. S.; Sordo, J.; *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 197, 209.
22. Quiroga, A. G.; Ranninger, C. N.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 119.
23. Dilworth, J. R.; Hueting, R.; *Inorganica Chim. Acta* **2012**, 389, 3.
24. Siqueira, L. R. P.; Gomes, P. A. T. M.; Ferreira, L. P. L.; Rêgo, M. J. B. M.; Leite, A. C. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 170, 267.
25. Lobana, T. S.; Sharma, R.; Bawa, G.; Khanna, S.; *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 977.
26. Prajapati, N. P.; Patel, H. D.; *Synth. Commun.* (2019), doi:10.1080/00397911.2019.1649432.
27. Park, K. C.; Fouani, L.; Jansson, P. J.; Wooi, D.; Sahni, S.; Lane, D. J. R.; Palanimuthu, D.; Lok, H. C.; Kovacevic, Z.; Huang, M. L. H.; Kalinowski, D. S.; Richardson, *Metallomics* (2016), doi:10.1039/C6MT00105J.
28. Lobana, T. S.; *J. R. Soc. Interface* **2015**, 5, 37231.
29. Namiecinska, E.; Sobiesiak, M.; Malecka, M.; Guga, P.; Rozalska, B.; Budzisz, E.; *Curr. Med. Chem.* **2019**, 26, 664.
30. Beraldo, H.; *Quim. Nova* **2004**, 27, 461.
31. Anjum, R.; Palanimuthu, D.; Kalinowski, D. S.; Lewis, W.; Park, K. C.; Kovacevic, Z.; Khan, I. U.; Richardson, D. R.; *Inorg. Chem.* **2019**, 58, 13709.
32. Kanso, F.; Khalil, A.; Nouredine, H.; El-Makhour, Y.; *Int. Immunopharmacol.* (2021), doi: 10.1016/j.intimp.2021.107778.
33. Tenório, R. P.; Goés, A. J. S.; Lima, J. G.; Faria, A. R.; Alves, A. J.; Aquino, T. M.; *Quim. Nova* **2005**, 28, 1030.
34. <https://www.sciencedirect.com>, acessada em Agosto 2021.
35. Bal-Demirci, T.; Guveli, S.; Yesilyurt, S.; Ozdemir, N.; Ulkuseven, B.; *Inorganica Chim. Acta* (2020), doi: 10.1016/j.ica.2019.119335.

36. Qi, J.; Zhao, W.; Zheng, Y.; Wang, R.; Chen, Q.; Wang, F.; Fan, W.; Gao, H.; Xia, X.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2020), doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127340.
37. Carcelli, M.; Tegoni, M.; Bartoli, J.; Marzano, C.; Pelosi, G.; Salvalaio, M.; Rogolino, M.; Gandin, V.; *Eur. J. Med. Chem.* (2020), doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112266.
38. Lobana, T. S.; Indoria, S.; Sood, H.; Arora, D. S.; Hundal, G.; Jasinski, J. P.; *Inorganica Chim. Acta* (2021), doi: 10.1016/j.ica.2021.120334.
39. Rogolino, D.; Cavazzoni A.; Gatti, A.; Tegoni M.; Pelosi, G.; Verdolino, V.; Claudia, F.; Cretella, D.; Petronini, P. G.; Carcelli, M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 128, 140.
40. Kotian, A.; Kamat, V.; Naik, K.; Kokare, D. G.; Kumara, K.; Neratur, K. L.; Kumbar, V.; Bhat, Kishore.; Revankar, V. K.; *Bioinorg. Chem.* (2021), doi: 10.1016/j.bioorg.2021.104962.
41. Piri, Z.; Moradi-Shoeili, Z.; Assoud, A.; *Inorganica Chim. Acta* **2019**, 484, 338.
42. Mirzaahmadi, A.; Hosseini-Yazdi, S. A.; Mahdavi, M.; Dusek, M.; Eigner, V.; Poupon, M.; *Polyhedron* (2021), doi: 10.1016/j.poly.2021.115205.
43. Beebe, S. J.; Celestine, M. J.; Bullock, J. L.; Sandhaus, S.; Arca, J. S.; Cropek, D. M.; Ludvig, T. A.; Foster, S. R.; Clark, J. S.; Beckford, F. A.; Tano, C. M.; Tonsenl-Whithe, E. A.; Gurung, R. K.; Stankavich, C. E.; Tse-Dinh, Y.; Jarrett, W. L.; Holder, A. A.; *J. Inorg. Biochem.* (2020), doi: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110907.
44. Oliveira, A. P. A.; Freitas, J. T. F.; Diniz, R.; Pessoa, C.; Maranhão, S. S.; Riberito, J. M.; Souza-Fagundes, E. M.; Beraldo, Heloisa.; *Americ. Chem. Soc.* (2020), doi: 10.1021/acsomega.9b03778.
45. Li, Y.; Yang, Z.; Wu, J.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5692.
46. Popovic-Bijelic, A.; Kowol, C. R.; Lind, M. E. S.; Luo, J.; Himo, F.; Enyedy, E. A.; Arion, V. B.; Graslund, A.; *J. Inorg. Biochem.* **2011**, 105, 1422.
47. Huseynova, M.; Medjidov, A.; Taslimi, P.; Aliyeva, M.; *Bioorg. Chem.* **2019**, 83, 55.
48. Almeida, J. C. L.; Amim, R. S.; Pessoa, C.; Lourenço, M. C. S.; Mendes, I. C.; Lessa, J. A.; *Polyhedron* (2020), doi: 10.1016/j.poly.2020.114709.
49. Aly, M. M.; Mohamed, Y. A.; El-Bayouki, K. A. M.; Basyouni, W. M.; Abbas, S. Y.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3365.
50. Matesanz, A. I.; Albacete, P.; Souza, P.; *Polyhedron* **2016**, 109, 161.
51. Gu, S.; Yu, P.; Hu, J.; Liu, Y.; Li, Z.; Qian, Y.; Wang, Y.; Gou, Y.; Yang, F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 654.

52. Pathan, A. H.; Bakale, R. P.; Naik, G. N.; Frampton, C. S.; Gudasi, K. B.; *Polyhedron* **2012**, 34, 149.
53. Ramachandran, E.; Gandin, V.; Bertani, R.; Sgarbossa, P.; Natarajan, K.; Bhuvanesh, N. S. P.; Venzo, A.; Zoleo, A.; Mozzon, M.; Dolmella, A.; Albinati, A.; Castellano, C.; Conceição, N. R.; Silva, M. F. C. G.; Marzano, C.; *Molecules* **2020**, 25, 1868.
54. Deng, J.; Li, T.; Su, G.; Qin, Q.; Liu, Y.; Gou, Y.; *J. Mol. Struct.* **2018**, 1167, 33.
55. Aneesrahman, K. N.; Ramaiah, K.; Rohini, G.; Stefy, G. P.; Bhuvanesh, N. S. P.; Sreekanth, A.; *Inorganica Chim. Acta* **2019**, 492, 131.
56. Bacher, F.; Domotor, O.; Chugunova, A.; Nagy, N. V.; Filipovic, L.; Radulovic, S. Enyedy, E. A.; Arion, V. B.; *Dalton Trans.* **2015**, 44, 9071.
57. Mathews, N. A.; Jacob, J. M.; Begum, P. M. S.; Kurup, M. R. P.; *J. Mol. Struct.* (2020), doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127319.
58. Rahman, K. N. A.; Haribabu, J.; Balachandran, C.; Bhuvanesh, S. P.; Karvembu, R.; Sreekanth, A.; *Polyhedron* **2017**, 135, 26.
59. Qi, J.; Deng, J.; Qian, K.; Tian, L.; Li, J.; He, K.; Huang, X.; Cheng, Z.; Zheng, Y.; Wang, Y.; *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 134, 34.
60. Oliveira, A. A.; Perdigao, G. M. C.; Silva, J. G. S.; Souza-Fagundes, E. M.; Beraldo, H.; *Polyhedron* **2017**, 135, 72.
61. Vutey, V.; Castelli, S.; D'Annessa, I.; Samia, L. B. P.; Souza-Fagundes, E. M.; Beraldo, H.; Desideri, A.; *Arch. Biochem. Biophys.* **2016**, 606, 34.
62. Deng, J.; Yu, P.; Zhang, Z.; Wang, J.; Cai, J.; Wu, N.; Sun, H.; Liang, H.; Yang, F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 442.
63. Matesanz, A.; Herrero, J.; Faraco, E.; Cubo, L.; Quiroga, A. G.; *ChemBiochem.* **2020**, 21, 1226.
64. Qi, J.; Yao, Q.; Qian, K.; Tian, L.; Cheng, Z.; Yang, D.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 154, 91.
65. Kumar, S.; M.; Kesavan, M.; P.; Kumar, G. G. V.; Sankarganesh, M.; Chakkaravarthi, G.; Rajagopal, G.; Rajesh, J.; *J. Mol. Struct.* **2018**, 1153, 1.
66. Mirzaahmadi, A.; Hosseini-Yazdi, S. A.; Safarzadeh, E.; Baradaran, B.; Samolova, E.; Dusek, M.; *J. Mol. Liq.* (2019), doi: 10.1016/j.molliq.2019.111412.
67. Shawish, H. B.; Wong, W. Y.; Wong, Y. L.; Loh, S. W.; Looi, C. Y.; Hassandarvish, P.; Phan, A. Y.; Wong, W. F.; Wang, H.; Paterson, I.; Ea, C. K.; Mustafa, M. R.; Maah, M. J.; *Plos One* (2014), doi: 10.1371/journal.pone.0100933.

68. Qi, J.; Yao, Q.; Tian, L.; Wang, Y.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 853.
69. Zeglisi, B. M.; Divilov, V.; Lewis, J. S.; *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2391.
70. Pahontu, E.; Fala, V.; Gulea, A.; Poirier, D.; Tapcov, V.; Rosu, T.; *Molecules* **2013**, 18, 8812.
71. Ohui, K.; Afanasenko, E.; Bacher, F.; Ting, R. L. X.; Zafar, A.; Blanco-Cabra, N.; Torrents, E.; Domotor, O.; May, N. V.; Darvasiova, D.; Enyedy, E. A.; Popovic-Bijelic, A.; Reynisson, J.; Rapta, P.; Babak, M.; Pastorin, G.; Arion, V.; *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 512.
72. Karlsson, H.; Fryknas, M.; Strese, S.; Gullbo, J.; Westman, G.; Bremberg, U.; Sjoblom, T.; Pandzic, T.; Larsson, R.; Nygren, P.; *Oncotarget* **2017**, 8, 30217.
73. Polo-Ceron, D.; *Bioinorg. Chem. Appl.* (2019), doi: 10.1155/2019/3520837.
74. Milunovic, M. N. M.; Palamarciuc, O.; Sirbu, A.; Shova, S.; Dumitrescu, D.; Dvoranová, D.; Rapta, P.; Petrasheuskaya, T. V.; Enyedy, E. A.; Spengler, G.; Ilic, M.; Sitte, H. H.; Lubec, G.; Arion, V. B.; *Biomolecules* (2020), doi: 10.3390/biom10091213.
75. Alcaraz, R.; Muniz, P.; Cavia, M.; Palacios, O.; Samper, K. G.; Gil-Garcia, R.; Jimenez-Perez, A.; Garcia-Tojal, J.; Garcia-Giron, C.; *J. Inorg. Biochem.* (2020), doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.110993.
76. Fuentes, L.; Quiroga, A. G.; Organero, J. A.; Matesanz, A. I.; *J. Inorg. Biochem.* (2020), doi: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110875.
77. Shao, J.; Ma, Z.; Li, A.; Liu, Y.; Xie, C.; Qiang, Z.; Xu, J.; *J. Inorg. Biochem.* **2014**, 136, 13.
78. Kowol, C. R.; Nagy, N. V.; Jakusch, T.; Roller, A.; Heffeter, P.; Keppler, B. K.; Enyedy, E. A.; *J. Inorg. Biochem.* **2015**, 152, 62.
79. Wilson, J. T.; Jiang, X.; McGill, B. C.; Lisic, E. C.; Dewese, J. E.; *Chem. Res. Toxicol.* **2016**, 29, 649.
80. Matesanz, A.; Perles, J.; Souza, P.; *Dalton Trans.* **2012**, 41, 12538.
81. Yuan, B.; Hu, J.; Guo, Y.; Zhang, J.; Zhang, S.; Zhang, K.; Zhao, J.; Hou, H.; *Polyhedron* (2021), doi: 10.1016/j.poly.2021.115225.
82. Kumar, K.; Schniper, S.; Gonzalez-Sarrias, A.; Holder, A. A.; Sanders, N.; Sullivan, D.; Jarrett, W. L.; Davis, K.; Bai, F.; Seeram, N. P.; Kumar, V.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 81.
83. El-Aarag, B.; El-Saied, F.; Salem, T.; Khedr, N.; Khalifa, S. A. M.; El-Seedi, H. R.; *Arab. J. Chem.* (2021), doi: 10.1016/j.arabjc.2021.102993.

84. Shahi, N.; Pandey, V.; Pathak, A.; Thapa, R. S.; Pokhrel, P.; Pokharel, Y. R.; Yadav, P. N.; *Results in Chemistry* (2021), doi: 10.1016/j.rechem.2021.100104.
85. Haribabu, J.; Alajrawy, O.; Jeyalakshmi, K.; Balachandran, C.; Krishnan, D. A.; Bhuvanesh, N.; Aoki, S.; Natarajan, K.; Karvembu, R.; *Spectrochim. Acta, Part A, Mol. Biomol. Spectrosc.* (2021), doi: 10.1016/j.saa.2020.118963.
86. Kumar, S.; Hansda, A.; Chandra, A.; Kumar, A.; Kumar, M.; Sithambaresan, M.; Faizi, M. S. H.; Kumar, V.; John, R.; *Polyhedron* **2017**, 134, 11.
87. Ibrahim, A. B. M.; Farh, M. K.; Mayer, P.; *Inorg. Chem. Commun.* **2018**, 94, 127.
88. Deng, J.; Su, G.; Chen, P.; Du, Y.; Gou, Y.; Liu, Y.; *Inorganica Chim. Acta* **2018**, 471, 194.
89. Kotian, A.; Kumara, K.; Kamat, V.; Naik, K.; Kokare, D. G.; Nevrekar, A.; Lokanath, N. K.; Revankar, V. K.; *J. Mol. Struct.* **2018**, 1156, 115.
90. Balachandran, C.; Haribabu, J.; Jeyalakshmi, K.; Bhuvanesh, N. S. P.; Karvembu, R.; Emi, N.; Awale, S.; *J. Inorg. Biochem.* **2018**, 182, 208.
91. Kallus, S.; Uhlik, L.; Schoonhoven, S. V.; Pelivan, K.; Berger, W.; Enyedy, E. A.; Hofmann, T.; Heffeter, P.; Kowol, C. R.; Keppler, B. K.; *J. Inorg. Biochem.* **2019**, 190, 85.
92. Saswati; Mohanty, M.; Benerjee, A.; Biswal, S.; Jr, A. H.; Schenk, G.; Brzezinski, K.; Sinn, E.; Reuter, H.; Dinda, R.; *J. Inorg. Biochem.* (2020), doi: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110908.
93. Wang, J.; Wang, Y.; Chang, J.; Li, M.; *Inorg. Chem. Commun.* (2021), doi: 10.1016/j.inoche.2020.108365.
94. Kotian, A.; Kamat, V.; Naik, K.; Kokare, D. G.; Kumara, K.; Lokanath, N. K.; Revankar, V. K.; *J. Mol. Struct.* (2021), doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129055.
95. Yousef, T. A.; Alduaij, O. K.; El-Reash, G. M. A.; El-Morshedy, R. M.; *J. Mol. Liq.* **2016**, 222, 762.
96. Yousef, T. A.; El-Reash, G. M. A.; El-Gammal, O. A.; Bedier, R. A.; *J. Mol. Struct.* **2013**, 1035, 307.
97. Yousef, T. A.; El-Reash, G. M. A.; *J. Mol. Struct.* (2020), doi: 10.1016/j.molstruc.2019.1277180.
98. Anu, D.; Naveen, P.; Rath, N. P.; Kavere, M. V.; *J. Mol. Struct.* (2020), doi: 10.1016/j.molstruc.2020.127703.

99. Adams, M.; Kock, C.; Smith, P. J.; Land, K. M.; Liu, N.; Hopper, M.; Hsiao, A.; Burgoyne, A. R.; Stringer, T.; Meyer, M.; Wiesner, L.; Chibale, K.; Smith, G. S.; *J. R. Soc. Chem. Dalton Trans* **2015**, 44, 2456.
100. Toma, H. E.; *Química Bioinorgânica e Ambiental*, vol. 5, Blucher: São Paulo, 2015.
101. Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C.; *Americ. Chem. Soc.* **2013**, 114, 815.
102. Bisceglie, F.; Tavone, M.; Mussi, F.; Azzoni, S.; Montalbano, S.; Franzoni, S.; Tarasconi, P.; Buschini, A.; Pelosi, G.; *J. Inorg. Biochem.* **2018**, 179, 60.
103. Khan, S. A.; Asiri, A. M.; *Steroids* **2017**, 124, 23.
104. Khan, S. A.; Asiri, A. M.; *Int. J. Biol. Macromol.* **2017**, 107, 105.
105. Dkhar, L.; Banothu, V.; Poluri, K. M.; Kaminsky, W.; Kollipara, M. R.; *J. Organomet. Chem.* (2020), doi: 10.1016/j.jorganchem.2020.121298.
106. Bahl, D.; Athar, F.; Soares, M. B. P.; Sá, M. S.; Moreira, D. R. M.; Srivastava, R. M.; Leite, A. C. L.; Azam, A.; *Biorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6857.
107. Daniels, A. G.; Fast, O. G.; Shell, S. M.; Beckford, F. A.; *J. Photochem. Photobiol. A* **2019**, 374, 84.
108. Bisceglie, F.; Bacci, C.; Vismarra, A.; Barili, E.; Pioli, M.; Orsoni, N.; Pelosi, G.; *J. Inorg. Biochem.* (2019), doi: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110888.
109. Pahontu, E.; Paraschivescu, C.; Ilies, D.; Poirier, D.; Oprean, C.; Păunescu, V.; Gulea, A.; Rosu, T.; Bratu, O.; *Molecules* **2016**, 21, 674.
110. Karakucuk-Iyidogan, A.; Tasdemir, D.; Oruc-Emre, E. E.; Balzarini, J.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5616.
111. Beckford, F.; Dourth, D.; Jr. M. S.; Didion, J.; Thessing, J.; Woods, J.; Crowell, V.; Gerasimchuk, N.; Gonzalez-Skarrias, A.; Seeram, N. P.; *J. Inorg. Biochem.* **2012**, 105, 1019.
112. Silva, J. G.; Despaigne, A. A. R.; Louro, S. R. W.; Bandeira, C. C.; Souza-Fangundes, E. M.; Beraldo, H.; *Eur. J. Med. Chem.* (2013), doi: 10.1016/j.ejmech.2013.04.036.
113. Gatti, A.; Habtemariam, A.; Romero-Canelón, I.; Song, J.; Heer, B.; Clarkson, G. J.; Rogolino, D.; Sadler, P. J.; Carcelli, M.; *Organometallics* **2018**, 37, 891.
114. Khan, T.; Azad, I.; Ahmad, R.; Raza, Saman.; Dixit, S.; Joshi, S.; Khan, A. R.; *J. Experiment. Clinic. Sci.* **2018**, 17, 331.
115. Huang, Y.; Kong, E.; Gan, C.; Liu, Z.; Lin, Q.; Cui, J.; *Biorg. Chem. Appl.* (2015), doi: 10.1155/2015/742592.

116. Beckfor, F.; Thessing, J.; Jr, M. S.Mbarushimana, C.; Brock, A.; Didion, J.; Woods, J.; Gonzalez-Sarrías, A.; Seeram, N. P.; *J. Mol. Struct.* **2012**, 992, 39.
117. Oliveira, C. G.; Romero-Canelón I.; Silva, M. M.; Coverdale, J. P. C.; Maia, P. I. S.; Batista, A. A.; Casteli, S.; Desideri, A.; Sadler, P. J.; Deglon, V. M.; *Dalt. Trans.* **2019**, 48, 16643.
118. Adams, M.; Li, Y.; Khot, H.; Kock. C. D.; Smith, P. J.; Land, K.; Chibale K.; Smith, G. S.; *Dalt. Trans.* **2013**, 42, 4677.
119. Bharathi, S.; Mahendiram, D.; Kumar, R. S.; Kim, J. G.; Gajendiram, M.; Kim, K.; Rahiman, A. K.; *Americ. Chem. Soc.* (2019), doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b,00087.
120. Khan, S. A.; Asiri, A. M.; Al-Amry, K.; Malik, M. A.; *Sci. World J.* (2014), doi: 10.1155/2014/592375.
121. Nyawade, E. A.; Sibuyi, N. R. S.; Meyer, M. Lalancette, R.; Onani, M. O.; *Inorg. Chim. Acta* (2021), doi: 10.1016/j.ica.2020.120036.
122. Al-Amiery, A.; Al-Majedy, Y. K.; Abdulreazak, H.; Abood, H.; *Bioinorg. Chem. Appl.* (2011), doi: 10.1155/2011/483101.
123. Hernandez, W.; Paz, J.; Carrasco, F.; Vaisberg, A.; Spodine, E.; Manzur, J.; Hennig, L.; Sieler, J.; Blaurock, S.; Beyer, L.; *Bioinorg. Chem. Appl.* (2013), doi: 10.1155/2013/524701.
124. Leblanc, M.; Gonzalez-Sarrías, Beckford, F. A.; Mbarushimana, P. C.; Seeram, N. P.; *Int. J. Inorg. Chem.* (2011), doi: 10.1155/2011/624756.
125. Priya, N. P.; Firdous, A. P.; Jeevana, R.; Aravindakshan, K. K.; *Indian J. Pharm. Sci.* **2015**, 77, 655.
126. Zhang, B.; Luo, H.; Xu, Q.; Lin, L.; Zhang, B.; *Oncotarget* **2017**, 8, 13620.
127. Khan, T.; Dixit, S.; Ahmad, R.; Raza, S.; Azad, I.; Joshi, S.; Khan, A. R.; *J. chem. Biol.* **2017**, 10, 91.
128. Beckford, F. A.; Webb, K. R.; *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2017**, 183, 158.
129. Balakrishanan, N.; Haribabu, J.; Krishnan, D. A.; Swaminathan, S.; Mahendiram, D.; Bhuvanesh, N. S. P.; karvembu, R.; *Polyhedron* **2019**, 170, 188.
130. Savir, S.; Wei, Z. J.; Liew, J. W. K.; Vythilingam, I.; Lim, Y. A. L.; Saad, H. M.; Sim, K. S.; Tan, K. W.; *J. Mol. Struct.* (2020), doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128090.
131. Sharma, D.; Jasinski, J. P.; Smolinski, V. A.; Kaur, M.; Paul, K.; Sharma, R.; *Inog. Chim. Acta* (2020), doi: 10.1016/j.ica.2019.119187.

132. Alesion, E.; Messori, L.; *Molecules* **2019**, 24, 1995.

19:58, sex ago 27

[Home](#)
[Instruções aos Autores](#)
[Corpo Editorial](#)
[Informações Gerais](#)
[Contato](#)


Artigos no Prelo

Edição Atual

Edições Anteriores

Prêmio QN para Jovens Autores

Escolha do Editor

Galeria de Capas

Normas Éticas

**ESCOLHA DO EDITOR - AGOSTO 2021**

Título: Gênero *Cryptostegia* : fitoquímica, atividades biológicas e aplicações industriais, Quim. Nova 2021, 44(6), 709-716.

Autores: Selene M. de Moraes\* ; Hamanda B. Pinheiro; José V. Rebouças-Filho; Gessica S. Cavalcante; Oriel H. Bonilla

<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170716>

**ESCOLHA DO EDITOR - AGOSTO 2021**

Gênero *Cryptostegia* : fitoquímica, atividades biológicas e aplicações industriais, Quim. Nova 2021, 44(6), 709-716.

[Clique aqui](#)

Autores: A partir do fascículo 39/9 a revista Química Nova adotou a licença CC-BY. Mais informações a respeito dessa licença podem ser obtidas [aqui](#).

**INSTRUÇÕES AOS AUTORES**

Um modelo de manuscrito (.doc) já formatado de acordo com as normas da Química Nova pode ser obtido clicando [aqui](#).

**1. GERAL**

Serão considerados para publicação na Revista Química Nova manuscritos em Português, Inglês e Espanhol, que cubram as áreas tradicionais da Química bem como artigos sobre Ensino de Química, História da Química, Política Científica, etc, além de artigos de áreas afins, desde que tenham acentuado conteúdo químico (clique [aqui](#) para acessar as normas de restrição). Os trabalhos devem se encaixar dentro de uma das modalidades abaixo:

**Artigos Originais:** refere-se a trabalhos inéditos de pesquisa. Devem seguir a forma usual de apresentação, contendo as seções *Introdução, Parte Experimental, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências*, de acordo com as peculiaridades de cada trabalho. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

**Artigos sobre Educação:** trabalhos de pesquisas relacionadas ao ensino de graduação em Química e divulgação de experiências inovadoras no ensino de graduação e pós-graduação. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas, e outros elementos.

**Notas Técnicas:** trabalhos de comunicação de métodos, técnicas, aparelhagens ou acessórios desenvolvidos no laboratório de origem do autor do manuscrito, desde que apresentem acentuado conteúdo químico. Devem seguir a forma usual de apresentação, contendo as seções *Introdução, Parte Experimental, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências*, de acordo com as peculiaridades de cada trabalho. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas, etc.

**Assuntos Gerais:** abordagem de assuntos de interesse geral dos químicos, tais como política científica, programas de graduação e pós-graduação, história da química, etc. Deverão ter no máximo 40 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

**Artigos de Revisão:** destinados à apresentação do progresso em uma área específica de Química, com o objetivo de dar uma visão crítica do estado da arte do ponto de vista do especialista altamente qualificado e experiente. Deverão ter no máximo 40 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

*Para submeter um artigo de Revisão, é imprescindível que o autor tenha publicações que comprovem a sua experiência e qualificação na referida área. Antes do envio do manuscrito, o autor deverá submeter à editoria, para [quimicanova@sbq.org.br](mailto:quimicanova@sbq.org.br), um resumo da revisão pretendida, acompanhado de uma carta explicativa da pertinência do trabalho e lista de publicações do autor na área em que pretende publicar. O material será analisado pelos Editores e, uma vez aprovado, será solicitado ao autor o envio do manuscrito completo, dentro das normas de QN, e só então será dado início ao processo de avaliação pelos assessores. O aceite da submissão não garante a publicação do manuscrito, que passará pelo processo formal de avaliação equivalente ao das outras modalidades.*

**2. ANTES DA SUBMISSÃO****2.1 Direitos autorais**

Ao submeter um manuscrito à revista Química Nova, assume-se que ele não foi publicado previamente, que não está sob processo de avaliação por outra entidade e que não será publicado simultaneamente em outro veículo de divulgação, no mesmo formato, sem a permissão por escrito dos Editores. Além disso, subentende-se que o autor responsável pela submissão tem o consentimento de todos os outros autores. Os autores também concordam que os direitos autorais do manuscrito serão transferidos para a Sociedade Brasileira de Química (SBQ), caso o manuscrito seja aceito para publicação. Manuscritos aceitos e ilustrações se tornarão propriedades da SBQ.

**2.2 Organização do manuscrito**

Os manuscritos deverão apresentar clareza e concisão. A seção *Introdução* deverá identificar de forma clara e breve, utilizando-se de referências relevantes, a natureza do problema sob investigação e o conhecimento prévio a respeito dele. Revisões extensas da literatura não serão aceitas.

A seção *Parte Experimental* pode preceder ou vir após a seção *Resultados e Discussão*, mas devem ser necessariamente separadas. A seção *Conclusões*, que resumirá brevemente as principais conclusões do trabalho, deverá ser disposta logo após a seção *Resultados e Discussão*.

A parte experimental do manuscrito deve descrever os experimentos de maneira suficientemente detalhada para que outros pesquisadores possam reproduzi-los. O grau de pureza dos materiais utilizados deve ser fornecido, bem como todas as quantidades utilizadas. A descrição de procedimentos já estabelecidos não é necessária. A instrumentação utilizada só deve ser descrita caso não seja padrão. Deve-se referir a instrumentos disponíveis comercialmente a partir de suas marcas e modelos.

Todos os compostos novos devem ser completamente caracterizados, incluindo dados espectroscópicos e análises elementares. Espectros de massas de alta resolução poderão substituir análises elementares caso sejam acompanhados de provas inquestionáveis da pureza da amostra (pontos de fusão, cópias dos espectros RMN, etc.). Para compostos sintetizados em formas enantiomericamente puras ou enantiomericamente enriquecidas, sua rotação específica deverá ser fornecida. Nos casos em que o excesso enantiomérico for determinado por técnicas cromatográficas e/ou espectroscópicas, as cópias dos cromatogramas e/ou espectros devem ser incluídas no Material Suplementar (ver seção *Material Suplementar*).

Muitas publicações de Química Teórica e/ou Computacional utilizam rotinas baseadas em métodos bem documentados, sejam semi-empíricos ou *ab initio*. Neste caso é suficiente citar a variante utilizada, referindo-se a publicações importantes nas quais os métodos foram desenvolvidos, e o programa de computador utilizado, indicando brevemente as modificações realizadas pelo autor.

É de responsabilidade dos autores a obtenção de permissões para reprodução de gráficos e imagens retiradas de outros periódicos. Essas permissões para reprodução devem ser enviadas no momento da submissão, juntamente com os outros arquivos do manuscrito. A reprodução deve também ser informada nas respectivas legendas.

Os Editores poderão solicitar a revisão do idioma do manuscrito em qualquer etapa do processo de avaliação do manuscrito. Neste caso, os autores deverão apresentar um certificado de revisão por empresa/profissional especializado, que deve ser submetido pela plataforma ScholarOne no momento da submissão da versão revisada do manuscrito.

**2.3 Preparo dos manuscritos****Geral**

Deve-se utilizar a fonte Times New Roman, tamanho de 12 pt e cor preta. O espaçamento entre linhas deve ser de 1,5x. As páginas devem ser numeradas consecutivamente, no canto inferior direito. As linhas e os títulos e subtítulos das seções não devem ser enumerados. Os títulos das seções devem ser escritos em negrito e caixa alta, os subtítulos apenas em negrito e os

subtítulos apenas em itálico.

O Material Suplementar deve ser o último elemento do manuscrito, e deve conter informações relevantes e complementares àquelas já apresentadas no manuscrito (ver seção Material Suplementar).

#### Detalhes

A primeira página deverá conter o *graphical abstract* (ver seção *Graphical Abstract*), título do trabalho, em negrito e caixa alta, nome dos autores em negrito e endereço. Se o endereço onde o trabalho foi conduzido é diferente do endereço atual de qualquer um dos autores, uma nota de rodapé indicando a posição atual pode ser incluída. Havendo autores com diferentes endereços, estes deverão ser listados em sequência e indicados utilizando-se letras sequenciais.

#### Um exemplo:

José A. Benício<sup>a</sup>, Maria C. Cavalcante<sup>b</sup> e Joao D. de Almeida<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá - PR, Brasil

<sup>b</sup>Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-000 São Paulo - SP, Brasil

\*e-mail: [jalmeida@dq.uem.br](mailto:jalmeida@dq.uem.br)

Como mostra o exemplo, o autor para correspondência deverá ser indicado com asterisco (\*) e seu e-mail colocado logo abaixo dos endereços. A menor unidade do endereço deve ser o departamento. Em seguida devem ser indicados a faculdade/instituto, a universidade, o CEP, a cidade, o estado e o país. Laboratórios, programas de pós-graduação e cursos não devem ser incluídos no endereço. A segunda página deverá conter o título e o resumo do trabalho, ambos em inglês, com no máximo 200 (duzentas) palavras, e a indicação de 3 a 5 palavras-chave (keywords), também em inglês. O texto deve se iniciar a partir da terceira página do manuscrito.

Ao longo do texto, o autor deve se atentar às seguintes regras:

- Palavras em língua estrangeira (inglês, francês, latim, etc.) deverão ser escritas em itálico.
- Nomes científicos de espécies devem ser escritos em itálico, com a primeira letra do nome em caixa alta.

#### Alguns exemplos:

... os experimentos foram realizados *in situ*;

A bactéria *Escherichia coli*...

O tratamento dos dados foi realizado a partir do *software* Origin;

- Todas as unidades devem ser separadas dos valores por um espaço simples (inclusive o grau Celsius). A mesma regra é válida para o caso de unidades em sequência.

#### Alguns exemplos:

10 °C;

15 mg L<sup>-1</sup> (evitar mg/L);

10 m s<sup>-2</sup> (evitar m/s<sup>2</sup>);

**Atenção:** Toda a nomenclatura utilizada deverá ser consistente, clara e de acordo com as regras estabelecidas por entidades apropriadas, como IUPAC, *International Union of Biochemistry, Abstracts Service, Nomenclature Committee of the American Chemical Society*, entre outras. Símbolos e unidades deverão seguir as recomendações da IUPAC. Os autores devem evitar o uso de unidades que não fazem parte do SI.

#### Normas para elementos gráficos e tabelas

**Gráficos e Figuras:** textos, nomes dos eixos e quaisquer outros elementos textuais que acompanham os elementos gráficos devem ser consistentes ao longo de todo o trabalho em relação à fonte, ao tamanho da fonte, ao espaçamento e à cor. Para elementos gerados por computador, deve-se evitar planos de fundo ou sombreamento.

**Fórmulas estruturais e equações químicas:** todas as estruturas químicas ou equações devem ser escritas utilizando a mesma fonte ao longo do manuscrito.

**Equações:** as equações devem ser escritas utilizando-se um editor de equações (MathType, Equation, entre outros) e devem ser numeradas sequencialmente ao longo do manuscrito.

**Fotografias:** As fotografias devem apresentar contraste e não devem ser montagens. Caso haja necessidade de uma escala, ela deve ser desenhada sobre a figura e não abaixo. Não serão aceitas fotografias de equipamentos comerciais.

**Tabelas:** as tabelas devem ser formatadas de modo a fornecer informações diretas ao leitor. Sombreamentos e negritos devem ser evitados. Qualquer informação extra deve vir abaixo da tabela, na forma de nota de rodapé, utilizando-se as letras a, b, c e assim por diante.

**Graphical abstract (em inglês):** O *graphical abstract* deve resumir o conteúdo do trabalho de forma concisa e dedicada a capturar a atenção de um público amplo. O autor deve apresentar uma figura nova, usando como parâmetro uma estrutura chave, uma reação, uma equação, um conceito, um gráfico, um teorema, entre outras possibilidades. Recomenda-se que seja de caráter artístico e possua cores diversas. Não serão aceitas fotos de equipamentos comerciais.

Atenção: a imagem deve possuir alta resolução (em formato .tiff, .jpg ou qualquer outro de ampla utilização que possa ser editado) e tamanho de 4 cm de altura por 8 cm de largura [os elementos textuais devem ser legíveis nessas dimensões]. Junto com o *graphical abstract*, o autor deverá enviar um texto explicativo em inglês (em arquivo .txt, .rtf ou .doc) de, no máximo, 3 linhas.

#### Normas para citações e lista de referências

Os usuários do Mendeley podem baixar o gestor de referência bibliográfica usando o seguinte link: <http://csl.mendeley.com/styles/471115691/quimica-nova-3>.

Para maiores informações sobre o Mendeley [clique aqui](#)

Os elementos gráficos e as tabelas devem ser numeradas e citadas no texto, utilizando-se a primeira letra em caixa alta. Não se deve abreviar as citações.

#### Alguns exemplos:

... como pode ser verificado na Tabela 1.

A Figura 3 mostra o sistema utilizado...

(Tab. 1, Fig. 1 e quaisquer outras abreviações dos títulos dos elementos não devem ser utilizadas)

As citações de referências devem ser feitas de forma consecutiva, na forma numérica sobrescrita (sem parênteses ou colchetes), sempre após a pontuação, quando houver. Citações de duas ou mais referências devem ser separadas por vírgulas. Citações de três ou mais referências consecutivas devem ser agrupadas, utilizando-se o hífen (-). Não utilizar espaços entre as citações ou entre a citação e o caractere sobre o qual está posicionada.

A Química Nova não publica notas de rodapé. Quaisquer notas do autor devem ser incluídas na lista de referências e, no texto, devem seguir o mesmo padrão das citações, mantendo inclusive a sequência numérica.

#### Alguns exemplos:

Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura,<sup>3,7,8</sup>

Existe extensa literatura a respeito do sistema utilizado,<sup>9-12</sup> bem como das propriedades dos materiais empregados.<sup>13</sup>

salicilato de sódio,<sup>1-3</sup>

Nishide *et al.*,<sup>4</sup>

... pela redução do ácido crômico,<sup>4-8,12</sup>

(Três ou mais referências consecutivas devem ser citadas utilizando-se o hífen)

Na seção Referências, as abreviações dos títulos de periódicos devem estar de acordo com as definidas no Chemical Abstracts Service Source Index (ver <http://cassi.cas.org>). Caso o periódico não esteja listado no CASSI, o título deve ser escrito por extenso.

As normas para o ano, o volume e as páginas seguem abaixo para diversos tipos de literaturas. A pontuação, os espaçamentos, os negritos e os itálicos devem ser verificados com atenção. Manuscritos com referências fora das normas da revista serão reenviados ao autor até que os erros sejam verificados e corrigidos.

1. Varma, R. S.; Singh, A. P.; *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 518.

2. No caso especial da revista citada não ser de fácil acesso, é recomendado citar o seu número de Chemical Abstract, como

## segue:

Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Bellis, Y. I.; *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved.; Khim. Khim. Tekhnol.* **1976**, *19*, 708. (CA 85:78051s).

3. Caso o trabalho tenha doi, mas não a referência completa, citar DOI da seguinte maneira:

Vidotti, M.; Silva, M. R.; Salvador, R. P.; de Torresi, S. I. C.; Dall'Antonia, L. H.; *Electrochimica Acta* (2007), doi:10.1016/j.electacta.2007.11.029.

4. É recomendado o uso de referências compostas na medida do possível, em lugar de uma lista de referências individuais. O estilo das referências compostas é o seguinte:

Varela, H.; Torresi, R. M.; *J. Electrochem. Soc.* **2000**, *147*, 665; Lemos, T. L. G.; Andrade, C. H. S.; Guimaraes, A. M.; Wolter-Filho, W.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 123; Angelo, A. C. D.; de Souza, A.; Morgon, N. H.; Sambrano, J. R.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 473.

**Patentes:**

Devem ser identificadas da seguinte forma (na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado entre parênteses).

5. Hashiba, I.; Ando, Y.; Kawakami, I.; Sakota, R.; Nagano, K.; Mori, T.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **79** 73,771 **1979**. (CA 91:P193174v)

6. Kadin, S.B.; *US pat.* **4,730,004** **1988**. (CA 110:P23729y)

7. Eberlin, M. N.; Mendes, M. A.; Sparrapan, R.; Kotiaho, T.; *Br PI* **9.604.468-3**, **1999**.

**Livros:**com editor(es):

8. Reglitz, M. Em *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry*; Reglitz, M.; Scherer, O. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, cap. 2.

sem editor(es):

9. Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed., Wiley: New York, 1988.

**Programas de computação (Softwares):**

10. Sheldrick, G. M.; *SHELXL-93: Program for Crystal Structure Refinement*; Universidade de Göttingen, Alemanha, 1993.

**Teses:**

11. Velandia, J. R.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil, 1997.

**Material apresentado em Congressos:**

12. Ferreira, A. B.; Brito, S. L.; *Resumos da 20ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, Brasil, 1998.

**Páginas Internet:**

<http://www.sbq.org.br/jbcs>, acessada em Junho 2001.

**Material não publicado:**

Para material aceito para publicação: Magalhaes, U. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, no prelo.

Para material submetido mas ainda não aceito: Magalhaes, U. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, submetido. Para trabalho não publicado ou comunicação pessoal: Magalhaes, U. H.; trabalho não publicado ou Magalhaes, U. H., comunicação pessoal. Resultados não publicados só poderão ser citados com a permissão explícita das pessoas envolvidas na sua obtenção.

**Manuscritos contendo RMN, IV, espectros de massas, etc.**

Sempre que um composto é sintetizado ou identificado (novo ou conhecido previamente), é obrigatório o envio de todos os dados espectrais (dados e espectros) como Material Suplementar (ver seção Material Suplementar) no momento da submissão do manuscrito.

**Material Suplementar**

Esta modalidade foi criada para que o texto principal seja objetivo e contenha o número estritamente necessário de Figuras e Tabelas.

O conteúdo do Material Suplementar (MS) deverá ser colocado no final do trabalho, após a seção REFERÊNCIAS. Quando houver MS, deve ser criada uma seção MATERIAL SUPLEMENTAR, logo após a seção CONCLUSÃO, com a descrição de seu conteúdo. O texto deve também indicar o acesso livre ao MS a partir do website da revista Química Nova (<http://quimicanova.sbq.org.br/>).

Elementos gráficos e Tabelas do Material Suplementar devem ser numeradas sequencialmente, com a letra S após a numeração. Ex: Figura 1S, Tabela 4S, etc.

Apesar de complementar a informação do manuscrito, o MS deve ser um documento completo. Caso sejam usadas referências, elas devem ser listadas ao final do próprio MS e numeradas na forma 1S, 2S, ...

Os Editores poderão solicitar aos autores, em qualquer fase da tramitação, a separação de Material Suplementar.

**3. DURANTE A SUBMISSÃO**

A QN oferece aos autores apenas submissão on line.

Todos os autores devem ter seus nomes introduzidos na plataforma, portanto, durante a submissão, preencha os campos necessários informando o endereço de e-mails dos coautores.

Na plataforma ScholarOne-QN é necessário fazer o *upload*, SEPARADAMENTE, dos seguintes materiais:

1. *Main document* (full.doc), incluindo todas as figuras, tabelas e respectivas legendas, as quais devem ser inseridas após a primeira citação. Esse arquivo deve ser feito utilizando, necessariamente, o modelodisponível para *download*. No caso do manuscrito conter Material Suplementar, esse deve ser adicionado no final do *main document*.
2. Todos os arquivos originais de figuras, incluindo o *graphical abstract*, em jpg, tiff, opj, xls, cdx, etc. Por exemplo, se o manuscrito contiver 6 figuras, é necessário fazer o upload dos 6 arquivos originais (opj, xls, tiff, etc.) e também o *main document* com as figuras incluídas.

## Observação:

- No caso da figura ser um arquivo de imagem, esse precisa ter alta resolução (mínimo de 300 dpi):

- Por favor, não envie as figuras inseridas num arquivo .doc, envie todos os arquivos originais (opj, xls, tiff, etc.). Isso irá acelerar a avaliação de seu manuscrito e o processo de publicação, no caso de o manuscrito ser aceito.

Atenção: apesar de a versão online da revista ser colorida, as impressões são feitas em preto e branco (exceto pelos *graphical abstracts*). Ao produzir as figuras, os autores devem ter em mente que estas serão convertidas no momento da impressão, evitando assim possível perda de informações baseadas unicamente nas cores.

3. Um único arquivo .doc ou .docx contendo todas as tabelas;

4. Arquivos originais das figuras do Material Suplementar.

*A Editoria de QN reserva-se o direito de efetuar, quando necessário, pequenas alterações nos manuscritos, de modo a adequá-los às normas da revista ou tornar seu estilo mais claro, respeitando, naturalmente, o conteúdo do trabalho. Qualquer que seja a natureza do manuscrito submetido, ele deve ser original em nível de metodologia, informação, interpretação ou crítica. A qualificação do trabalho poderá ser atestada por consultor(es) ad hoc, indicados pela Editoria.*