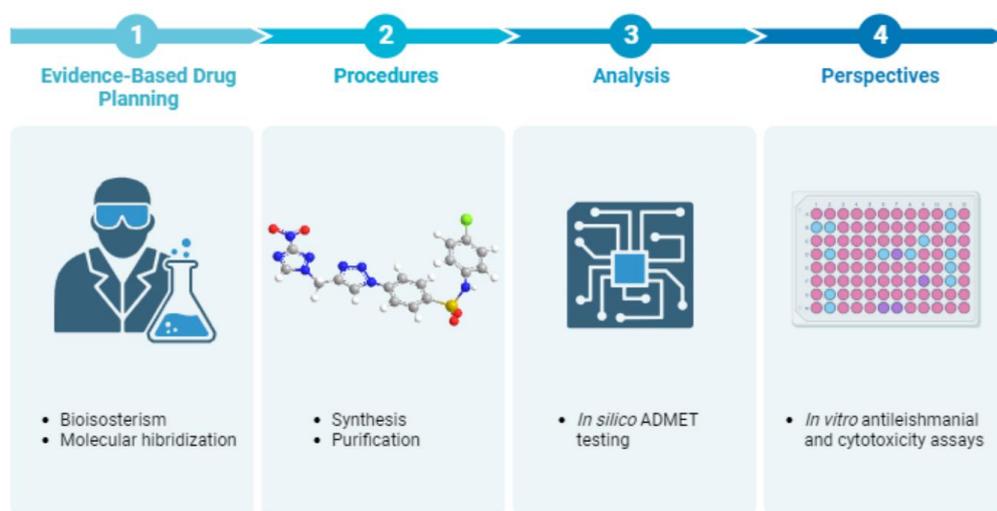


The Drug Discovery Process



Our compounds were planned and synthesized based on the compounds synthesized by Ortale (2019). After synthesis and purification, the compounds were tested *in silico* to predict the ADMET characteristics.

Síntese de novos compostos híbridos 3-nitrotriazólicos sulfonamídicos

Rafael C. Nascimento^a, Bruno I. Pelizaro^a e Adriano César de Moraes Baroni^{a,*} 

^aFaculdade de Ciências Farmacêuticas e Nutrição, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, MS, Brazil

-----*marque uma alternativa, não apague o texto em azul*-----

Manuscrito com material suplementar

Manuscrito sem material suplementar

*e-mail: adriano.baroni@ufms.br

ORCID – Adriano C. M. Baroni: <https://orcid.org/0000-0002-5371-3755>

SYNTHESIS OF NOVEL 3-NITROTRIAZOLIC SULFONAMIDIC HYBRID COMPOUNDS

Neglected tropical diseases continue to pose a significant challenge to humanity. These diseases impact over one billion individuals across 149 countries. Endemic to impoverished and marginalized regions, they give rise to substantial human suffering and productivity loss, accounting for more than a one billion dollars of loss every year. Among the most relevant neglected tropical diseases in Brazil, the leishmaniases stand out. According to data published by the Ministry of Health, this group of diseases, in all its variants, affects nearly 17 thousand people in Brazil every year. Currently available pharmacotherapy exhibits highly unsatisfactory performance, characterized by high costs, moderate efficacy, and elevated toxicity. Moreover, prophylaxis against leishmaniases is based solely on vector control, targeting insects of the *Lutzomya* genus, as there are no available vaccines for prevention. Therefore, striving to contribute to the improvement of the epidemiological scenario of leishmaniases in Brazil and globally, this study aims to synthesize five analogs of 3-nitro-1,2,4-triazolic sulfonamides for subsequent assessment of their anti-*Leishmania* activity.

Keywords: *Leishmania (L.) amazonensis*; *click chemistry*; *medicinal chemistry*.

INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são um conjunto de 20 doenças e grupos de doenças causadas por bactérias, vírus, protozoários, helmintos e fungos prevalentes sobretudo em países tropicais e subtropicais.¹ Essas doenças afetam mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo e são consideradas negligenciadas por terem sido quase erradicadas apenas em países desenvolvidos e devido à falta de opções terapêuticas eficazes e seguras. A falta de novas opções terapêuticas é causada pelo desinteresse da indústria farmacêutica devido ao baixo retorno no investimento, uma vez que essas doenças acometem principalmente pessoas de baixa renda em países em desenvolvimento.²⁻⁴

Dentre as DTNs presentes no Brasil, destacam-se as leishmanioses, que são um conjunto de doenças causadas pelos protozoários parasitas do gênero *Leishmania*. Essas doenças que anualmente afetam mais de 700 mil pessoas no mundo⁵ e mais de 16 mil pessoas no Brasil.^{5,6} Essas doenças são transmitidas pela picada de uma fêmea do gênero *Phlebotomus* (velho mundo), ou *Lutzomyia* (Américas), popularmente conhecidos como mosquito-palha, birigui e outros nomes.⁷⁻⁹ Há 3 principais manifestações clínicas das leishmanioses: leishmaniose tegumentar (LT), leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose mucocutânea (LMC).

A leishmaniose tegumentar é caracterizada pela presença de um ou mais nódulos arredondados que dão origem a uma úlcera recoberta por uma crosta, que posteriormente se desprende, deixando uma úlcera aberta, com tecido limpo, rosado e de aspecto granular, bordas elevadas e regulares. A leishmaniose mucocutânea é caracterizada pela presença de lesão em uma mucosa, geralmente a do septo nasal, que pode estender-se até a região do palato e faringe.^{10,11} No mundo, estima-se que haja mais de 700 novos mil casos de leishmaniose tegumentar anualmente.¹²

A leishmaniose visceral, também chamada de kala-azar ou calazar, é a forma mais perigosa da doença e causa pancitopenia, febre, perda de peso, hemorragia e outros sintomas.^{7,13} Para o tratamento das leishmanioses nas Américas são utilizados principalmente os fármacos pentamidina, antimoniais pentavalentes, miltefosina e anfotericina B lipossomal.¹¹

Nas Américas, em 2021, foram registrados 37.786 casos de leishmaniose tegumentar e mucocutânea, sendo quase 40% desses casos (15.023 casos) registrados no Brasil. Nessa mesma região também foram registrados, em 2021, 1.799 casos de leishmaniose visceral, sendo 93,5% desses casos (1.683 casos) registrados no Brasil.^{6,14}

No Brasil, tratam-se as leishmanioses com antimoniato de N-metil glucamina, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B lipossomal e isotionato de pentamidina, no entanto esses fármacos apresentam muitos efeitos adversos e contraindicações.¹⁵ Diante desse cenário, os compostos heterocíclicos têm se mostrado como uma alternativa promissora no tratamento de DTNs com diversos compostos heterocíclicos inéditos ou reposicionados apresentando atividades biológicas

relevantes.^{16,17} Dentre os heterocíclicos com atividade leishmanicida considerável, destacam-se os compostos que apresentam o *scaffold* 3-nitro-1,2,4-triazol. Essa classe de compostos apresenta boa atividade leishmanicida.¹⁸

Tendo em vista a moderada eficácia, alto custo e elevada toxicidade das opções terapêuticas disponíveis atualmente¹⁹ esse trabalho busca atender a demanda existente por melhores opções terapêuticas para o tratamento das leishmanioses. Assim, inspirados nos compostos 2-nitroimidazólicos 1,2,3-triazólicos sulfonamídicos híbridos sintetizados por Ortale⁹, novos compostos híbridos 3-nitrotriazólicos sulfonamídicos foram planejados e sintetizados utilizando estratégias de química medicinal clássica como bioisosterismo, hibridização molecular e o conceito da *click chemistry* por meio de reações simples como diazotação, hidrólise e cicloadição 1,3 dipolar de Huisgen. Esses compostos serão testados futuramente quanto a sua atividade antileishmania.

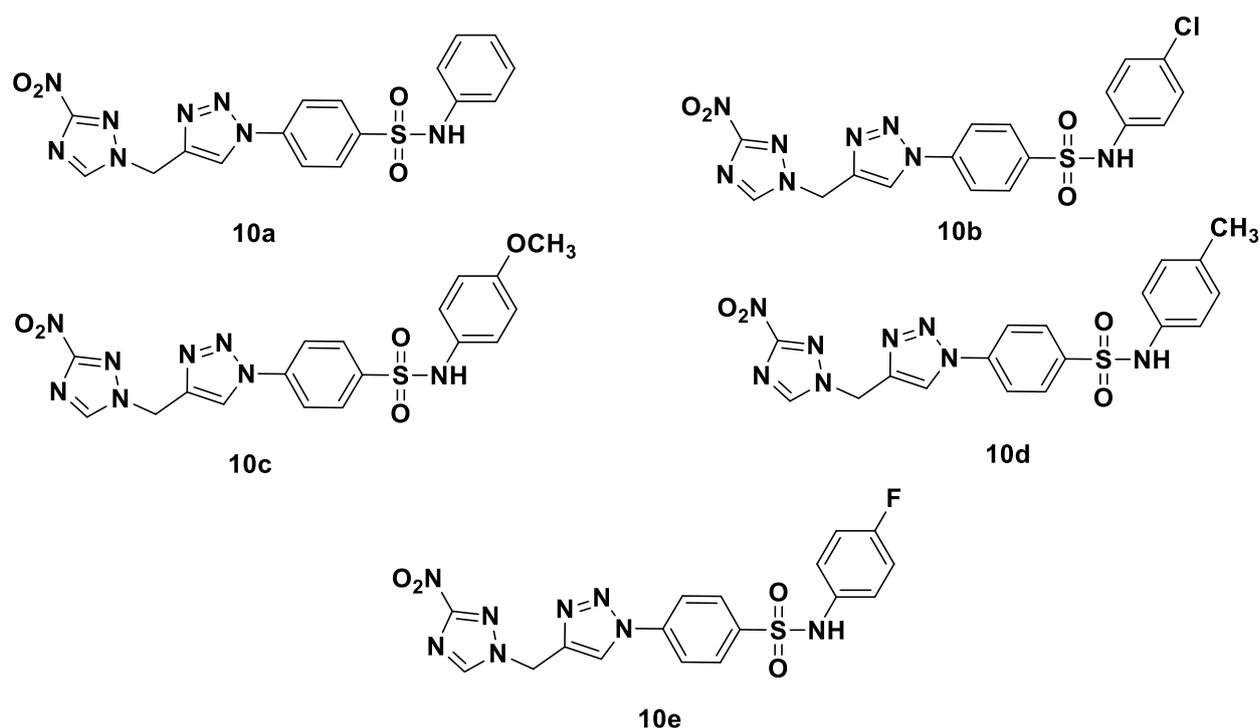


Figura 1. Substâncias sintetizadas neste trabalho

PARTE EXPERIMENTAL

Química

Metodos gerais

Todos os solventes anidros foram destilados e dessecados antes da utilização por meio do procedimento padrão em laboratório²⁰. Os reagentes químicos utilizados no processo sintético foram comercialmente obtidos em alto grau de pureza e, portanto, foram utilizados sem purificação. As

reações foram monitoradas por cromatográfica em papel (CCD) utilizando placas preparadas (silica gel 60 GF₂₅₄ em alumínio). As placas cromatográficas foram examinadas sob luz ultravioleta (254 e 360 nm) ou com reagente revelador (vanilina sob aquecimento). A coluna cromatográfica foi realizada em silica gel 60 (tamanho da partícula 200-400 mesh ASTM), obtida da Sigma-Aldrich®. O Ponto de Fusão (P.F.) foi determinado no equipamento Fisatom 430D. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C NMR foram adquiridos em soluções de DMSO-*d*₆ e D₂O, utilizando o espectrofotômetro da Bruker 300 e 75 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) (DMSO-*d*₆ ¹H δ 2.5 e ¹³C δ 39.51 ppm; or D₂O ¹H δ 4.8 ppm) e tetrametilsilano ou solvente deuterado serão utilizados como padrão interno.

*Síntese do 3-nitro-1H-1,2,4-triazol (2)*²¹

100mMol de 3-amino-1H-1,2,4 triazol (**1**) (8,408g) foram dissolvidos em 18,2mL solução de HCl 37%(m/v) e, subsequentemente, adicionados lentamente, sob agitação constante a uma solução contendo 280mMol de NaNO₂ (19,32g) em 45mL de água. A reação foi mantida em temperatura ambiente por 1h e, em seguida, aquecida a 50°C por 30 minutos. Em seguida, a reação foi resfriada a temperatura ambiente. Posteriormente, foi adicionado solução de HCl 37%(m/v) até obter pH = 1, seguida de uma solução contendo 3,5g de ureia em 4mL de água. Finalmente, a mistura foi resfriada em um banho de gelo e o precipitado formado, filtrado e lavado em água deionizada gelada. O produto foi obtido como um sólido amarelo com 74% de rendimento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (s, 1H, Tr-H-NO₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146,6, 163,5.

*Síntese do nitrotriazol acetilênico (4)*²²

30mMol (3,4212g) de 3-nitro-1H-1,2,4-triazol (**2**) foram dissolvidos, sob agitação magnética e temperatura ambiente, em 90mL de acetona, seguido de 39mMol (5,39g) de K₂CO₃. Após esse tempo, 36mMol (7,017g) de brometo de propargila (**3**) foram adicionados à mistura reacional e a reação foi mantida sob agitação constante e temperatura ambiente por 24 horas. Após verificar o término da reação por meio de cromatografia de camada delgada (CCD), a acetona foi rotaevaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído utilizando acetato de etila e solução aquosa saturada de NaCl. Coluna cromatográfica foi realizada para purificação na eluição de hexano:acetato de etila (8:2). O produto obtido como um sólido branco com 81% de rendimento. (RMN ¹H CDCl₃, 300 MHz) δ 2,73 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H, CH), 5,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, CH₂), 8.42 (s, 1H, Ar-H), ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 41,2, 73,0, 144,7, 162,7.

*Síntese das sulfonamidas (7a-e)*²³

10mMol da anilina correspondente (**5a-e**) foram adicionados a 30mL de mistura 1:2 de piridina e CH₂Cl₂. Em seguida, 25mMol (5,8417g) de 4-amidobenzenossulfonila (**6**) foram adicionados, enquanto a reação foi submetida a ultrassom, em 4 frações iguais, com um intervalo de 13 minutos após a adição de cada fração. Então, a reação foi extraída utilizando acetato de etila e solução aquosa saturada de NaCl. Posteriormente, a fração orgânica foi rotaevaporada sob pressão reduzida e o resíduo, recristalizado utilizando hexano:acetato de etila:etanol. O precipitado formado foi filtrado e lavado com hexano gelado. Os produtos foram obtidos com um rendimento de 70-98%.

N-(4-(N-Fenilsulfamoil)fenil)acetamida (7a).²⁴ O produto foi obtido como um sólido amarelo, rendimento de 93%; RMN ¹H (acetona *d*₆, 400 MHz) δ 9,50 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,78–7,70 (m, 4H), 7,29–7,18 (m, 4H), 7,07 (t, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

N-(4-(N-(4-clorofenil)sulfamoil)fenil)acetamida (7b).²⁴ O produto foi obtido como um sólido branco, rendimento de 70%; RMN ¹H (acetona *d*₆, 400 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,81–7,72 (m, 4H), 7,26 (q, *J* = 9,0 Hz, 4H), 2,12 (s, 3H).

N-(4-(N-(4-metoxifenil)sulfamoil)fenil)acetamida (7c).²⁴ O produto foi obtido como um sólido branco, rendimento de 76%; RMN ¹H (acetona *d*₆, 400 MHz) δ 9,49 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,78–7,60 (m, 4H), 7,15–7,01 (m, 2H), 6,84–6,76 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

N-(4-(N-(p-tolil)sulfamoil)fenil)acetamida (7d).²⁴ O produto foi obtido como um sólido branco, rendimento de 95%; RMN ¹H (acetona *d*₆, 400 MHz) δ 9,51 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,78–7,65 (m, 4H), 7,14–6,99 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

N-(4-(N-(4-fluorofenil)sulfamoil)fenil)acetamida (7e).²⁴ O produto foi obtido como um sólido branco, rendimento de 98%; RMN ¹H (acetona *d*₆, 400 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,80–7,67 (m, 4H), 7,28–7,18 (m, 2H), 7,09–6,98 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Síntese das sulfonaminas (8a-e)^{23,24}

2mMol da sulfonamida **7a-e** correspondente foram dissolvidos em 4mL de solução aquosa de NaOH 2M e a reação foi mantida sob refluxo brando e agitação constante durante 24 horas. Após esse tempo, uma solução de ácido acético glacial:água deionizada (1:1) foi adicionada gota a gota

até obter pH = 6,5 e ocorrer precipitação. O precipitado formado foi filtrado a vácuo, lavado com água deionizada e seco. Os produtos foram obtidos com um rendimento de 65-94%.

4-amino-*N*-fenilbenzenosulfonamida (8a).²³ O produto foi obtido como um sólido branco, rendimento de 82%; RMN ¹H (acetona-*d*₆, 400 MHz) δ 5,41 (s, 2H, NH₂), 6,62-6,66 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 4H), 7,45-7,48 (m, 2H), 8,59 (s, 1H).

4-amino-*N*-(4-clorofenil)benzenosulfonamida (8b).²³ O produto foi obtido como um sólido branco, rendimento de 93%; RMN ¹H (acetona-*d*₆, 400 MHz) δ 5,44 (s, 2H), 6,60-6,69 (m, 2H), 7,15-7,27 (m, 4H), 7,40-7,51 (m, 2H), 8,72 (s, 1H).

4-amino-*N*-(4-metoxifenil)benzenosulfonamida (8c).²³ O produto foi obtido como um sólido branco, rendimento de 94%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 6,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H, NH₂), 3,65 (s, 3H, OCH₃).

4-amino-*N*-(*p*-tolil)benzenosulfonamida (8d).²⁴ O produto foi obtido como um sólido branco, rendimento de 65%; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 9,55 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 1/4 8,5 Hz, 2H), 6,83 (dd, *J* = 1/4 8,0, 8,3 Hz, 4H), 6,37 (d, *J* = 1/4 8,6 Hz, 2H), 5,82 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

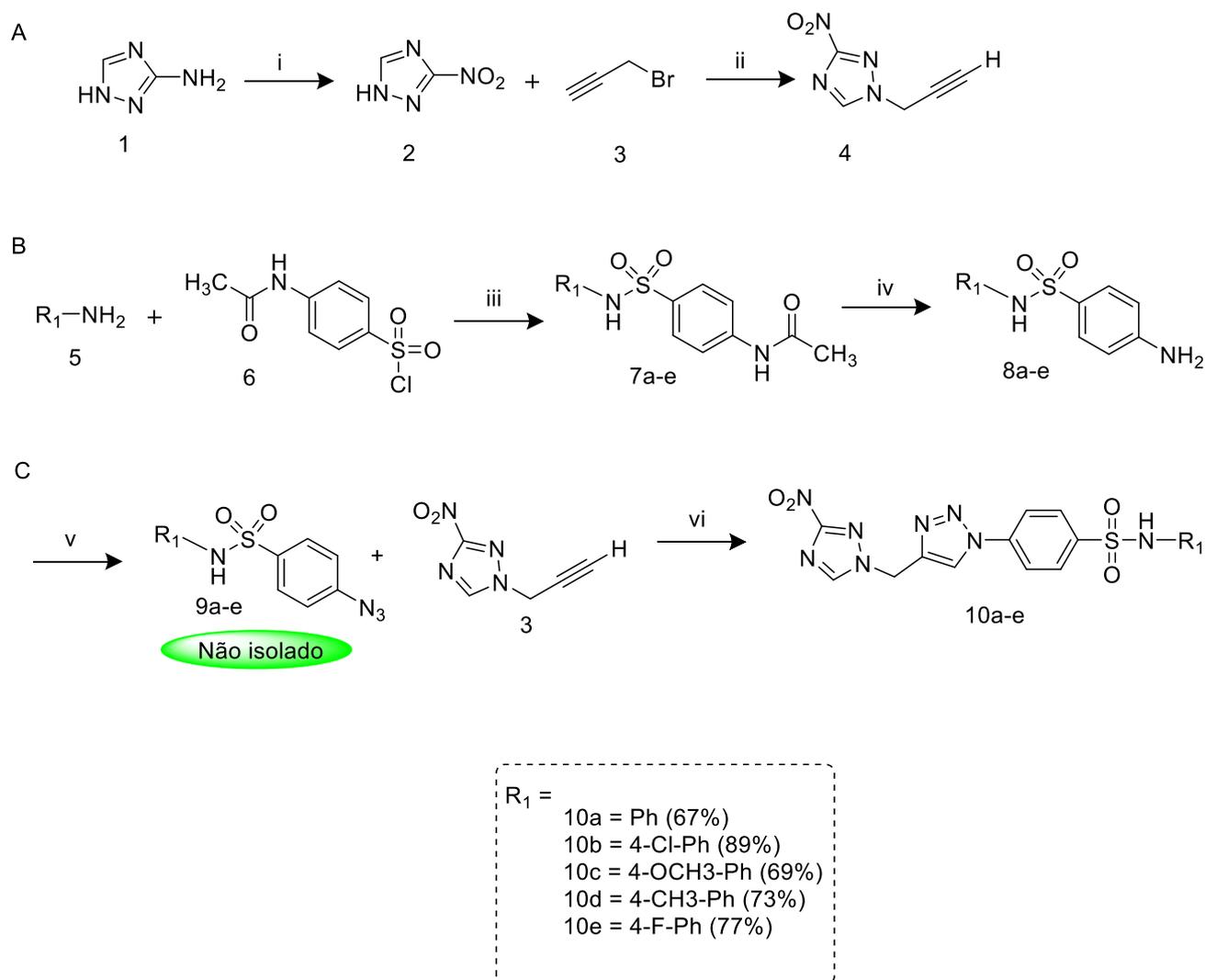
4-amino-*N*-(4-fluorofenil)benzenosulfonamida (8e).²³ O produto foi obtido como um sólido branco, rendimento de 93%. RMN ¹H (acetona-*d*₆, 400 MHz) δ 5,44 (s, 2H), 6,63-6,68 (m, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 2H), 8,52 (s, 1H).

Síntese das azidas e cicloadição 1,3-dipolo de Huisgen por metodologia “onepot”

1 mMol da sulfonamina **8a-e** correspondente foi adicionada a 4mL de acetonitrila sob agitação constante e atmosfera de N₂ até dissolução completa. Em seguida, foram adicionados 0,15mL de azidotrimetilsilano e 0,1875mL de nitrito de terc-butila, e, após 2 horas, a acetonitrila foi rotaevaporada a pressão reduzida. O resíduo contendo a azida **9a-e** correspondente foi dissolvido em 4mL de mistura 1:1 de água deionizada:diclorometano. Após a dissolução foram adicionados 0,0353g de ascorbato de sódio, 0,0145g de sulfato de cobre pentaidratado e 0,1391g de nitriazol acetilênico. Essa mistura foi mantida sob agitação constante e temperatura ambiente por 24 horas. O

produto obtido foi recristalizado utilizando etanol absoluto, filtrado e lavado com hexano gelado. Os produtos obtidos apresentaram rendimento de 67-89%.

A estrutura de cada análogo híbrido 3-nitro-1,2,4-triazólico sulfonamídico **10a-e** e seus respectivos intermediários foi comprovada por meio de análises espectroscópicas e espectrométrica de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .



Esquema 1. Síntese do 3-nitrotriazol 1,4-dissubstituído-1,2,3-triazol sulfonamídico **10a-e**.

Reagentes e condições: **A** (i) 1) **1**, HCl 37%_(m/v), NaNO₂ 6,2M, 25°C, t.r. 1h. 2) 50°C, t.r. 0,5h. 3) 25°C, HCl 37%_(m/v), pH = 1, Ureia 0,6M. (ii) K₂CO₃, acetona, brometo de propargila, 54°C, 5 h, (84%). **B** (iii) cloreto de p-acetamidobenzenossulfonila (fracionado 4 vezes), ultrassom (US), 4 ciclos, 13 min., 25 °C; (iv) 1) NaOH 2M, 90°C, 24h t.r. 2) HCl 18,5%_(m/v), 25 °C, pH = 6,5. **C** (v) **7a-e** (2,2 mmol), *t*-BuONO, TMSN₃, CH₃CN, 2h. (vi) **3** (2mmol), CuSO₄.5H₂O, ascorbato de sódio, CH₂Cl₂, H₂O, t.r., 24h.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esse trabalho foi baseado nos estudos realizados por Ortale (2019) que mostraram excelentes resultados em formas amastigotas de *L. amazonensis*, com o intuito de aperfeiçoar e descobrir possíveis novos compostos com atividade antileishmania.

Assim, espera-se que os novos análogos 3-nitro-1,2,4-triazóis sulfonamídicos mostrem melhor eficiência sintética (metodologia reacional e rendimento) quando comparados ao trabalho de Ortale (2019) e, desse modo otimizar a avaliação da atividade antileishmania *in vitro*.

Descrição espectral dos compostos 10a-e

4-(4-((3-nitro-1H-triazol-1-il)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-fenilbenzenesulfonamida (10a)

O produto foi obtido como um sólido cinza, rendimento 67%, P.F. 178-180°C; RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,74 (s, 2H, CH₂), 7,02 (m, 3H, Ar-H), 7,19 (t, 2H, *J* = 8,0Hz, Ar-H), 7,89 (d, 2H, *J* = 7,8Hz, Ar-H), 8,04 (d, 2H, *J* = 7,8Hz, Ar-H), 8,92 (s, 1H, Tr-H), 8,96 (s, 1H, Tr-H-NO₂), 10,34 (s, 1H, NH), ¹³C NMR (75MHz, DMSO-*d*₆) δ 46,0; 120,9; 121,1; 123,6; 124,9; 129,0; 129,6; 137,7; 139,5; 139,7; 142,4; 147,4; 162,7. *Ar-H: Hidrogênios Aromáticos; Tr-H: Hidrogênios Triazólicos; Tr-H-NO₂: Hidrogênios Triazólicos do anel nitrotriazólico.

N-(4-clorofenil)-4-(4-((3-nitro-1H-triazol-1-il)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-fenilbenzenesulfonamida (10b)

O produto foi obtido como um sólido bege, rendimento 89%, P.F. 203-205°C; RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,75 (s, 2H, CH₂), 7,08 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz, Ar-H), 7,26 (d, 2H, *J* = 7,11 Hz, Ar-H), 7,90 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz, Ar-H), 8,05 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz, Ar-H), 8,93 (d, 2H, *J* = 11,3 Hz, Tr-H e Tr-H-NO₂), 10,44 (s, 1H, NH), ¹³C NMR (75MHz, DMSO-*d*₆) δ 46,0; 121,1; 122,5; 123,6; 129,0; 129,1; 129,7; 136,7; 139,4; 139,6; 142,5; 147,4; 162,7. *Ar-H: Hidrogênios Aromáticos; Tr-H: Hidrogênios Triazólicos; Tr-H-NO₂: Hidrogênios Triazólicos do anel nitrotriazólico.

N-(4-metoxifenil)-4-(4-((3-nitro-1H-triazol-1-il)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-fenilbenzenesulfonamida (10c)

O produto foi obtido como um sólido cinza, rendimento 69%, P.F. 191-193°C; RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,61 (s, 3H, OCH₃), 5,75 (s, 2H, CH₂), 6,76 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, Ar-H), 6,94 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, Ar-H), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, Ar-H), 8,04 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, Ar-H), 8,93 (s, 1H, Tr-H), 8,98 (s, 1H, Tr-H-NO₂), 10,00 (s, 1H, NH), ¹³C NMR (75MHz, DMSO-*d*₆) δ 46,0; 55,5; 114,8;

120,9; 123,5; 124,3; 129,0; 130,0; 139,3; 139,0; 139,6; 142,5; 147,4; 157,2; 162,7. *Ar-H: Hidrogênios Aromáticos; Tr-H: Hidrogênios Triazólicos; Tr-H-NO₂: Hidrogênios Triazólicos do anel nitrotriazólico.

4-(4-((3-nitro-1H-triazol-1-il)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(p-tolil)benzenesulfonamida (10d):

O produto foi obtido como um sólido bege, rendimento 73%, P.F 210-212°C; RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,13 (s, 3H, CH₃), 5,75 (s, 2H, CH₂), 6,93 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, Ar-H), 6,99 (s, 2H, *J* = 7,9 Hz, Ar-H), 7,86 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, Ar-H), 8,03 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, Ar-H), 8,92 (s, 1H, Tr-H), 8,97 (s, 1H, Tr-H-NO₂), 10,19 (s, 1H, NH), ¹³C NMR (75MHz, DMSO-*d*₆) δ 20,7; 46,0; 121,0; 125,5; 123,5; 129,0; 130,1; 134,3; 135,0; 139,4; 139,8; 142,4; 147,4; 162,7. *Ar-H: Hidrogênios Aromáticos; Tr-H: Hidrogênios Triazólicos; Tr-H-NO₂: Hidrogênios Triazólicos do anel nitrotriazólico.

N-(4-fluorofenil)-4-(4-((3-nitro-1H-triazol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-fenilbenzenosulfonamida (10e):

O produto foi obtido como um sólido bege, rendimento 77%, P.F. 180-182°C; RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,75 (s, 2H, CH₂), 7,05 (d, 4H, *J* = 4,6 Hz, Ar-H), 7,85 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz, Ar-H), 8,05 (d, 2H, *J* = 6,7 Hz, Ar-H), 8,95 (d, 2H, *J* = 11,2 Hz, Tr-H e Tr-H-NO₂), 10,30 (s, 1H, NH), ¹³C NMR (75MHz, DMSO-*d*₆) δ 46,0; 116,3 (d, ²*J*_{C-F} = 22,5Hz); 121,0; 123,5; 123,7 (d, ¹*J*_{C-F} = 8,3Hz); 129,0; 133,9; 139,4 (d, ³*J*_{C-F} = 232,7Hz); 142,5; 147,4; 158,1; 161,3; 162,7. *Ar-H: Hidrogênios Aromáticos; Tr-H: Hidrogênios Triazólicos; Tr-H-NO₂: Hidrogênios Triazólicos do anel nitrotriazólico.

Avaliação *in silico*

Parâmetros físico-químicos

Os análogos **10a-e** foram analisados por meio de uma avaliação *in silico*, pelo *software* Molinspiration, disponibilizado pela MOLINSPIRATION CHEMINFORMATICS (1986)²⁵. Assim, alguns parâmetros foram calculados (tabela 1) com o objetivo de poder predizer, de modo confiável, o comportamento desses análogos sobre os sistemas biológicos.

Segundo estudos apresentados por Lipinski et al. e Veber et al.^{26,27}, há algumas características que candidatos a fármacos devem apresentar para aumentar a probabilidade de apresentarem boa

biodisponibilidade por via oral: Quantidade de doadores de ligação de hidrogênio inferior ou igual a 5, quantidade de aceptores de ligação de hidrogênio inferior ou igual a 10, massa molar inferior ou igual a 500g/mol, Log P calculado inferior a 5, área topológica de superfície polar (TPSA) igual ou inferior a 140 Å² e quantidade de ligações giratórias menor ou igual a 10. Levando em conta essas regras, os 5 análogos 3-nitro-1,2,4-triazólicos violaram pelo menos um parâmetro das regras de Veber e Lipinski.

Tabela 1 – Parâmetros de Lipinski e Veber aplicados aos análogos nitrotriazólicos sulfonamídicos

Composto	LogP	TPSA (Å)	Aceptores	Doadores	Ligações giratórias	Massa molecular (g/mol)
10a	1,61	161,79	8	1	7	426,41
10b	2,26	161,79	8	1	7	480,65
10c	1,62	171,02	9	1	8	456,44
10d	1,92	161,79	8	1	7	440,44
10e	1,75	161,79	9	1	7	444,40

Parâmetros de predição físico-químicos: Massa molecular (g/mol) <500g/mol. Aceptores de Ligações de Hidrogênio (<10). Doadores de Ligações de Hidrogênio (<5) Log P = Coeficiente de partição entre o n-octanol e água (V.R. 1,00-3,00). nRoTB = número de ligações giratórias (≤10). TPSA = Área de Superfície Polar Topológica: <140 Å, valor ideal). As análises foram realizadas utilizando o *software* SwissADME.

Parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos

Os 5 análogos sintetizados foram submetidos a uma série de testes *in silico* utilizando o *softwares* SwissADME e pkCSM para traçar seus parâmetros toxicológicos, além de seus parâmetros farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolização e excreção.²⁸⁻³⁰

Quanto à absorção, os compostos testados apresentaram permeabilidade moderada (20% - 70% de absorção) em células Caco-2, que são utilizadas para simular de maneira reprodutível o epitélio do intestino e estimar a permeabilidade intestinal³¹, sendo o composto **10c** (-4-OCH₃) o que apresentou a maior permeabilidade (7,5*10⁻⁶ cm/s). Nos testes relacionados às glicoproteínas-P (gp-P), proteínas transmembrana que agem como bomba de efluxo para muitos fármaco presentes em diversos sítios³², os cinco análogos nitrotriazólicos foram identificados como substratos e inibidores das glicoproteínas-P I e II. Esses resultados indicam que os análogos sintetizados provavelmente apresentam uma absorção moderada que poderá ser amplificada através de estratégias farmacotécnicas que visam aumentar a biodisponibilidade oral de fármacos. Além disso, por serem

indicados como inibidores das gp-P, esses candidatos a fármacos apresentam um potencial de interação farmacocinética com outros medicamentos, fato relevante em caso de pacientes em politerapia.

Em relação à distribuição, os testes *in silico* indicam que os cinco análogos 3-nitro-1,2,4-triazólicos se ligam intensamente às proteínas plasmáticas, revelando um potencial para interações medicamentosas por deslocamento da fração ligada às proteínas plasmáticas. Além disso, os testes indicaram que esses compostos tendem a se concentrar mais na corrente sanguínea que nos tecidos, ou seja, o valor logarítmico do volume de distribuição (VD) é negativo. Os testes também indicam que os compostos apresentam baixa permeabilidade na barreira hematoencefálica. Apesar desses resultados apontarem para a baixa distribuição nos tecidos, há muitos medicamentos em uso na terapêutica que também apresentam um baixo volume de distribuição, então esse é um fator que não condena os candidatos a fármacos ao fracasso.

Na etapa de metabolização, as enzimas do complexo oxidativo do citocromo P450 realizam a maior parte das biotransformações de compostos exógenos³³. Nesse trabalho, os análogos triazólicos foram testados quanto à metabolização pelas isoformas 2D6 e 3A4, e quanto inibição das isoformas 1A2, 2C19, 2C9, 2D6 e 3A4. Todos os análogos foram identificados como substratos apenas da isoforma CYP3A4 e foram identificados como inibidores apenas das isoformas CYP2C9 e CYP3A4. Esses dados são de extrema relevância porque, considerando a elevada quantidade de biotransformações realizadas pelas enzimas do citocromo P450, interações com esse complexo de enzimas tendem a criar situações clínicas mais complexas, além disso, fármacos metabolizados pelo complexo de enzimas do citocromo P450 tendem a ter menor biodisponibilidade oral, uma vez que, ao serem absorvidos no intestino, são levados ao fígado pelo sistema porta hepático onde sofrem metabolismo de primeira passagem. Entretanto, as interações enzima-análogo identificadas nos testes *in silico* não impedem seu uso como fármacos, tendo em vista que diversos fármacos utilizados na terapêutica atual interagem com o complexo de enzimas do citocromo P450, como a cimetidina, carbamazepina e o fluconazol.³⁴⁻³⁶

Como consequência de serem metabolizados por enzimas da fração microsomal hepática, os softwares utilizados predizem que os análogos testados apresentam uma meia vida curta (ver o tempo), o que é uma característica negativa do ponto de vista de esquema posológico, mas é algo positivo do ponto de vista da segurança em casos de intoxicação aguda. Além disso, os softwares indicam que os análogos sintetizados não são substratos da enzima OCT2 renal, proteína que age facilitando o transporte de cátions orgânicos da corrente sanguínea para os túbulos renais, sendo assim, é provável que os análogos nitrotriazólicos sejam reabsorvidos a nível renal.

Para que um candidato a fármaco seja aprovado para uso em terapias farmacológicas não basta que esse aja da maneira pretendida em seus alvos, também é necessário que o fármaco apresente pouca toxicidade. Tendo em vista essas informações, as predições realizadas indicaram que talvez

os compostos sintetizados apresentem genotoxicidade no teste de Ames. Além disso, infelizmente os testes predizem que os análogos apresentam hepatotoxicidade, entretanto, esse não é um fator que impede o uso desses compostos na terapêutica, haja vista que há muitos medicamentos utilizados na clínica atual que apresentam o mesmo problema, como diclofenaco, isoniazida e haloperidol^{33,37,38}.

CONCLUSÕES

5 novos análogos 3-nitro-1*H*-1,2,4-triazóis sulfonamídicos (**10a-e**) foram obtidos com excelentes rendimentos (67-89%) e caracterizados por técnicas espectroscópicas de RMN ¹H e ¹³C.

Como novas perspectivas serão realizados ensaios biológicos para avaliação da atividade antileishmania em amastigotas de *L. amazonensis* e antitripanossoma em amastigotas de *Tripanossoma Cruzi*, além da citotoxicidade em células de rim de macacos (LCC-MK2) para esses novos análogos.

Pelo fato desses compostos serem inéditos as análises de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (ESI-MS) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplado ao UV (HPLC) serão realizadas.

REFERÊNCIAS

1. CDC; **2023**, <https://www.cdc.gov/globalhealth/newsroom/topics/ntds/index.html>
2. Berenstein, A. J.; Magariños, M. P.; Chernomoretz, A.; Agüero, F.; *PLoS Negl Trop Dis* **2016**, *10*, e0004300. [<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004300>]
3. Hassan, A. H. E.; Bayoumi, W. A.; El-Sayed, S. M.; Phan, T.-N.; Kim, Y. J.; Lee, C. H.; Cho, S. Bin; Oh, T.; Ham, G.; Mahmoud, K.; No, J. H.; Lee, Y. S.; *J Enzyme Inhib Med Chem* **2023**, *38*, 2229071. [<https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2229071>]
4. Weng, H.-B.; Chen, H.-X.; Wang, M.-W.; *Infect Dis Poverty* **2018**, *7*, 67. [<https://doi.org/10.1186/s40249-018-0444-1>]
5. Brasil; *Ministério da Saúde* **2022**, <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt/situacao-epidemiologica/situacao-epidemiologica-da-lt>
6. Brasil; *Ministério da Saúde* **2022**, <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica-da-leishmaniose-visceral>

7. Burza, S.; Croft, S. L.; Boelaert, M.; *The Lancet* **2018**, 392, 951. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31204-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31204-2)]
8. Carvalho, D. B.; Costa, P. A. N.; Portapilla, G. B.; Das Neves, A. R.; Shiguemoto, C. Y. K.; Pelizaro, B. I.; Silva, F.; Piranda, E. M.; Arruda, C. C. P.; Gaspari, P. D. M.; Cardoso, I. A.; Luccas, P. H.; Nonato, M. C.; Lopes, N. P.; De Albuquerque, S.; Baroni, A. C. M.; *Eur J Med Chem* **2023**, 115451. [<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115451>]
9. da Silva Ortale, M. L. F.; HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR DE NITRODERIVADOS COM ORIZALIN: SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS TRIAZÓLICOS VIA CLICK CHEMISTRY COM POTENCIAL ATIVIDADE CONTRA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2019
10. Ruiz-Postigo, J. A.; Jain, S.; Maia-Elkhoury, A. N.; Warusavithana, S.; Osman, M.; Lin, Z.; Beshah, A.; Yajima, A.; *WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD* **2021**
11. OPAS; *Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas. Segunda edição* Pan American Health Organization, 2022
12. CDC; **2020**, <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/epi.html>
13. Bansal, N.; Jain, A.; *BMJ* **2023**, e076715. [<https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076715>]
14. OPAS; [s.d.], <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose/leishmaniose-visceral>
15. da Saúde, M.; **2017**,
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_Vigilancia_saude_volume_3.pdf
16. Maheshwari, K. K.; Bandyopadhyay, D.; *Curr Med Chem* **2021**, 28, 472.
[<https://doi.org/10.2174/0929867327666200219141652>]
17. Albino, S. L.; da Silva, J. M.; de C. Nobre, M. S.; de M. e Silva, Y. M. S.; Santos, M. B.; de Araújo, R. S. A.; do C. A. de Lima, M.; Schmitt, M.; de Moura, R. O.; *Curr Pharm Des* **2020**, 26, 4112. [<https://doi.org/10.2174/1381612826666200701160904>]
18. França, R. R. F.; Menozzi, C. A. C.; Castelo-Branco, F. S.; Hoelz, L. V. B.; Boechat, N.; *Curr Top Med Chem* **2021**, 21, 2072. [<https://doi.org/10.2174/1568026621999210902124524>]

19. Shah, A.; Gupta, S. Sen; *Curr Drug Metab* **2019**, *20*, 473.
[<https://doi.org/10.2174/1389200219666181022163424>]
20. Armarego, W. L. F.; *Em Purification of Laboratory Chemicals* Elsevier, 2017
21. Agrawal, K. C.; Bears, K. B.; Sehgal, R. K.; Brown, J. N.; Rist, P. E.; Rupp, W. D.; *J Med Chem* **1979**, *22*, 583. [<https://doi.org/10.1021/jm00191a025>]
22. Yap, S.; Woodman, O. L.; Crack, P. J.; Williams, S. J.; *Bioorg Med Chem Lett* **2011**, *21*, 5102.
[<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.040>]
23. El-Mariah, F.; Nassar, E.; Hosny, M.; Deeb, A.; *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem* **2008**, *184*, 92. [<https://doi.org/10.1080/10426500802080246>]
24. Arienti, K. L.; Brunmark, A.; Axe, F. U.; McClure, K.; Lee, A.; Blevitt, J.; Neff, D. K.; Huang, L.; Crawford, S.; Pandit, C. R.; Karlsson, L.; Breitenbucher, J. G.; *J Med Chem* **2005**, *48*, 1873.
[<https://doi.org/10.1021/jm0495935>]
25. Cheminformatics; **1986**, <https://www.molinspiration.com/cgi/properties>
26. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J.; *Adv Drug Deliv Rev* **1997**, *23*, 3.
[[https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)]
27. Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D.; *J Med Chem* **2002**, *45*, 2615. [<https://doi.org/10.1021/jm020017n>]
28. Xiong, G.; Wu, Z.; Yi, J.; Fu, L.; Yang, Z.; Hsieh, C.; Yin, M.; Zeng, X.; Wu, C.; Lu, A.; Chen, X.; Hou, T.; Cao, D.; *Nucleic Acids Res* **2021**, *49*, W5. [<https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>]
29. Yang, H.; Lou, C.; Sun, L.; Li, J.; Cai, Y.; Wang, Z.; Li, W.; Liu, G.; Tang, Y.; *Bioinformatics* **2019**, *35*, 1067. [<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty707>]
30. Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V.; *Sci Rep* **2017**, *7*, 42717.
[<https://doi.org/10.1038/srep42717>]
31. Panse, N.; Gerk, P. M.; *Int J Pharm* **2022**, *624*, 122004.
[<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122004>]
32. Mollazadeh, S.; Sahebkar, A.; Hadizadeh, F.; Behravan, J.; Arabzadeh, S.; *Life Sci* **2018**, *214*, 118. [<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.048>]

33. Todorović Vukotić, N.; Đorđević, J.; Pejić, S.; Đorđević, N.; Pajović, S. B.; *Arch Toxicol* **2021**, *95*, 767. [<https://doi.org/10.1007/s00204-020-02963-4>]
34. Fuhr, L. M.; Marok, F. Z.; Hanke, N.; Selzer, D.; Lehr, T.; *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 270. [<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020270>]
35. Choi, Y.; Song, I.-S.; Choi, M.-K.; *Pharmaceutics* **2018**, *10*, 119. [<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030119>]
36. Carpenter, M.; Berry, H.; Pelletier, A. L.; *Am Fam Physician* **2019**, *99*, 558. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31038898>
37. Yew, W. W.; Chang, K. C.; Chan, D. P.; *Antimicrob Agents Chemother* **2018**, *62*, [<https://doi.org/10.1128/AAC.02637-17>]
38. Sriuttha, P.; Sirichanchuen, B.; Permsuwan, U.; *Int J Hepatol* **2018**, *2018*, 1. [<https://doi.org/10.1155/2018/5253623>]

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela 2. Predição In silico dos compostos **10a-e**.

Parâmetros farmacocinéticos	Compostos				
	10a	10b	10c	10d	10e
Absorção					
Solubilidade em água	-3,305	-3,413	-3,202	-3,373	-3,187
Permeabilidade em células CaCO ₂	-0,095	-0,115	-0,160	-0,095	-0,169
Absorção intestinal (humanos)	89,663	90,847	86,013	90,139	87,917
Permeabilidade cutânea	-2,735	-2,735	-2,736	-2,735	-2,736
Substrato para Glicoproteína-P	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor da Glicoproteína-P I	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor da Glicoproteína-P II	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Distribuição					
Volume de distribuição (humanos)	-0,393	-0,349	-0,318	-0,335	-0,413
Ligação a Proteínas Plasmáticas (humanos)	0,050	0,065	0,067	0,072	0,09
Permeabilidade na Barreira Hematoencefálica	-1,831	-2,017	-2,072	-1,842	-2,05
Permeabilidade no Sistema Nervoso Central	-3,570	-3,510	-3,711	-3,522	-3,646
Metabolismo					
Substrato da Citocromo P2D6	Não	Não	Não	Não	Não
Substrato da Citocromo P3A4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor da Citocromo P1A2	Não	Não	Não	Não	Não
Inibidor da Citocromo P2C19	Não	Não	Não	Não	Não
Inibidor da Citocromo P2C9	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inibidor da Citocromo P2D6	Não	Não	Não	Não	Não
Inibidor da Citocromo P3A4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Excreção					
Clearance Total	0,201	-0,24	0,17	0,204	0,021
Substrato para OCT2 Renal	Não	Não	Não	Não	Não
Toxicidade					
Toxicidade de AMES	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Dose Máxima Tolerada (humanos)	0,176	0,103	0,151	0,087	0,174
Inibidor dos Canais de Potássio hERG I	Não	Não	Não	Não	Não
Inibidor dos Canais de Potássio hERG II	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Toxicidade Oral Aguda em ratos (DL50)	2,961	3,000	2,862	2,981	2,791
Toxicidade Oral Crônica em Ratos (LOAEL)	0,377	0,209	0,360	0,436	0,308
Hepatotoxicidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sensibilização cutânea	Não	Não	Não	Não	Não
Toxicidade em <i>T.Pyriformis</i>	0,287	0,287	0,286	0,287	0,286
Toxicidade em peixes (<i>Pimephales promelas</i>)	-0,833	-1,147	-0,813	-0,929	-0,784

Resultados obtidos do *software* pkCSM.

4-(4-((3-nitro-1H-triazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-fenilbenzenesulfonamida (**10a**)

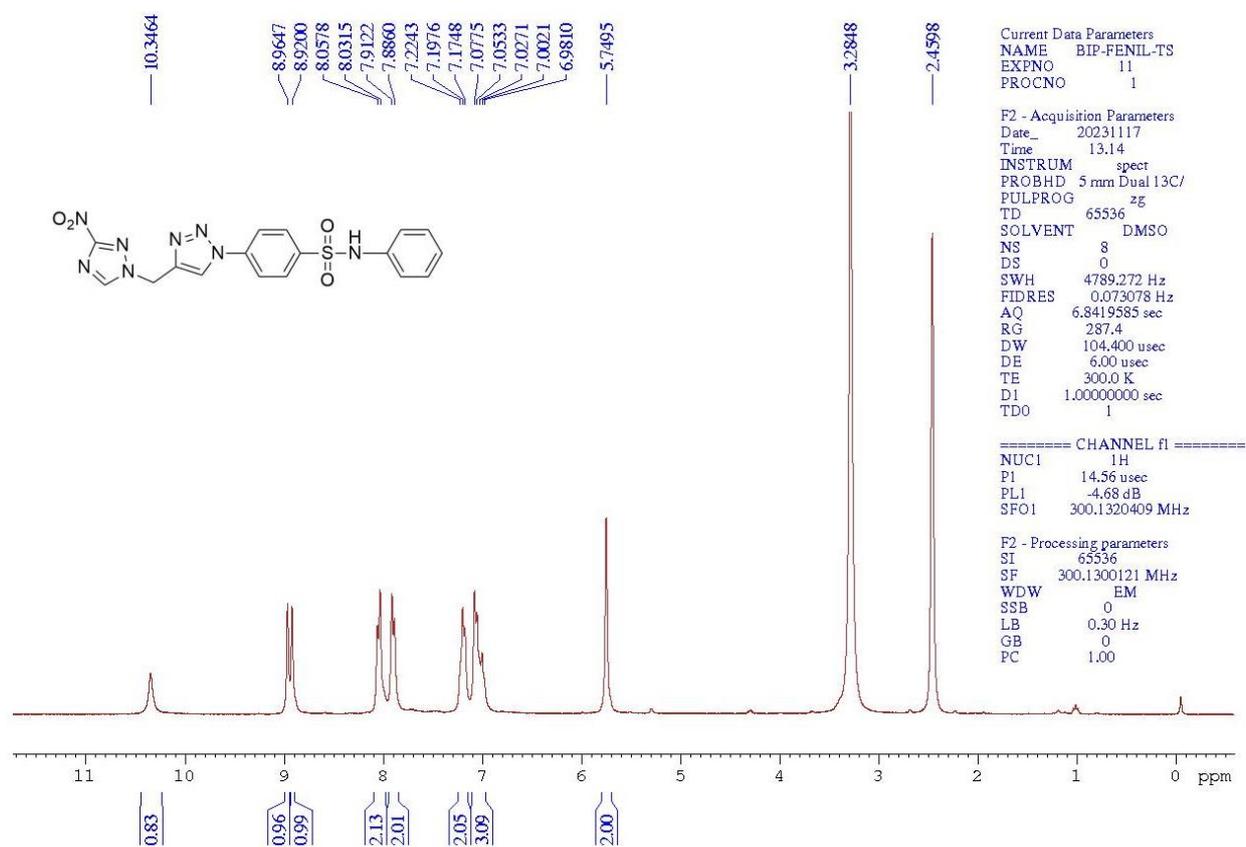


Figura 1S: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) espectro do composto **10a**

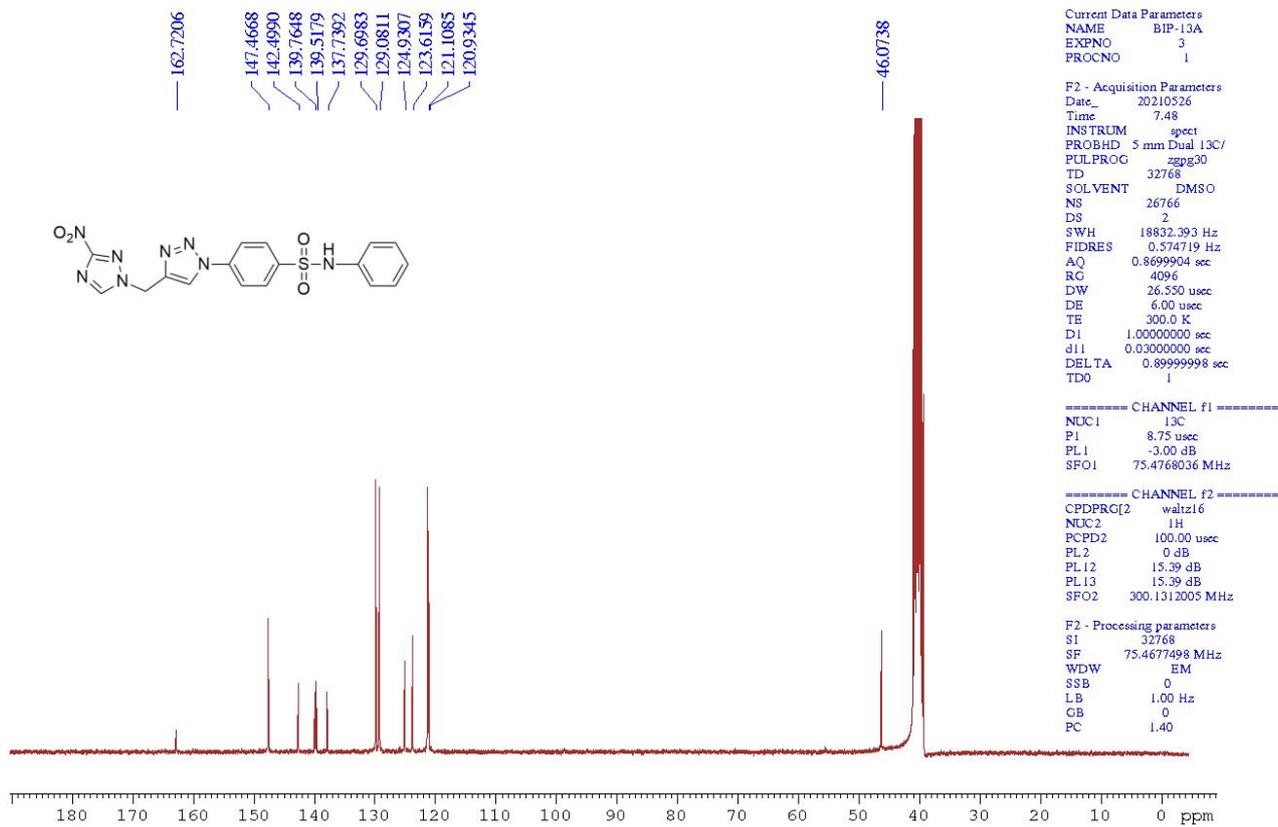


Figura 2S: $RMN^{13}C$ (75 MHz, $DMSO-d_6$) espectro do composto 10a

N-(4-clorofenil)-4-(4-((3-nitro-1*H*-triazol-1-il)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenilbenzenesulfonamida (**10b**)

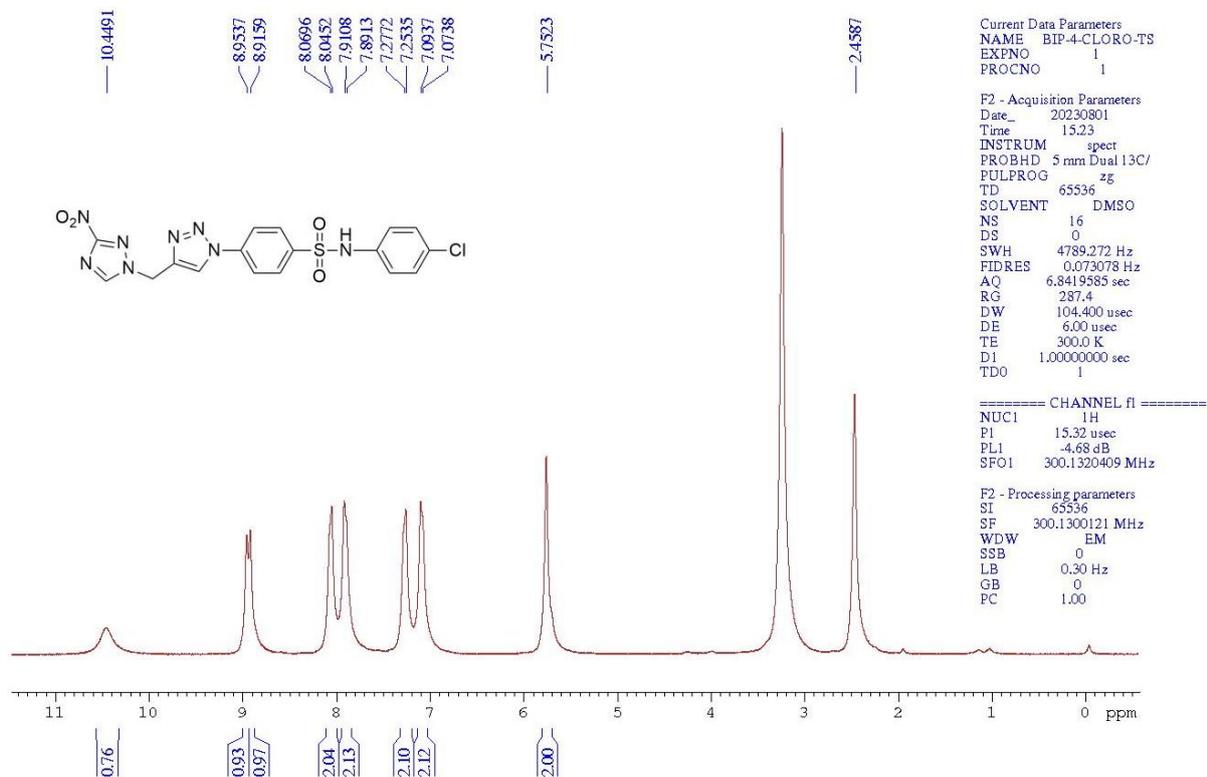


Figura 3S: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) espectro do composto **10b**

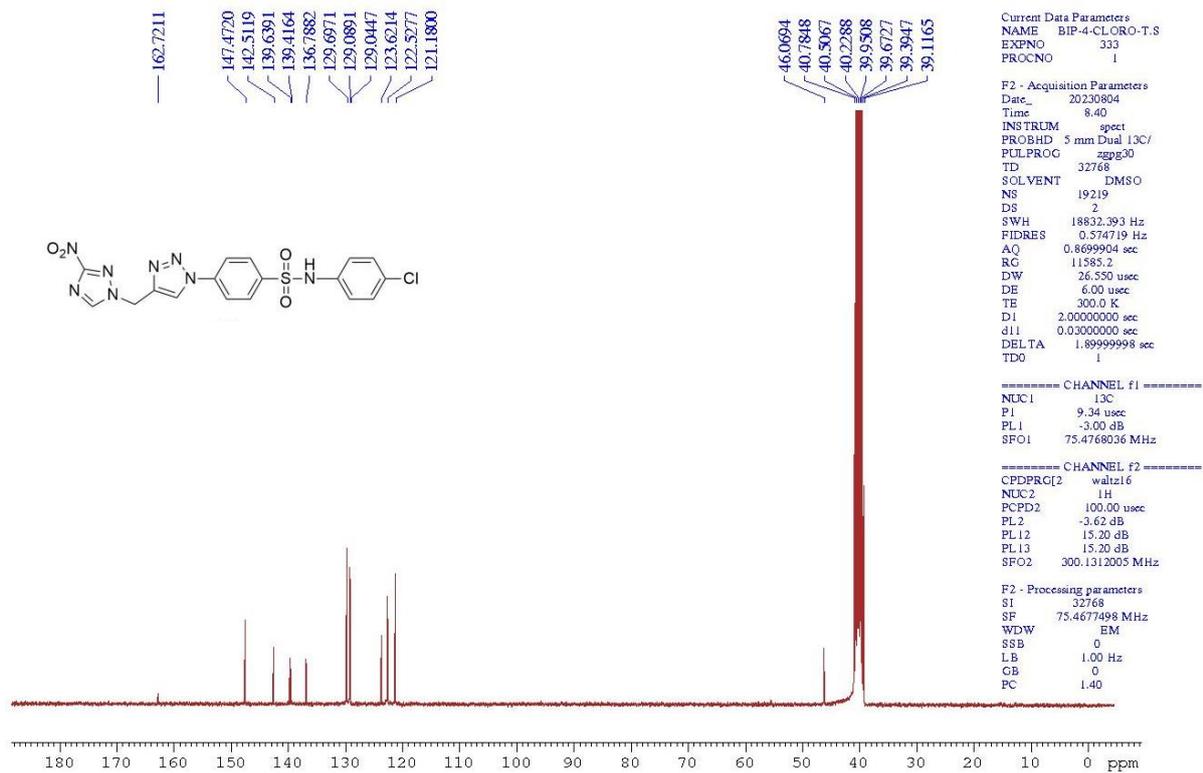


Figura 4S: RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) espectro do composto 10b

N-(4-metoxifenil)-4-(4-((3-nitro-1*H*-triazol-1-il)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenilbenzenesulfonamida (**10c**)

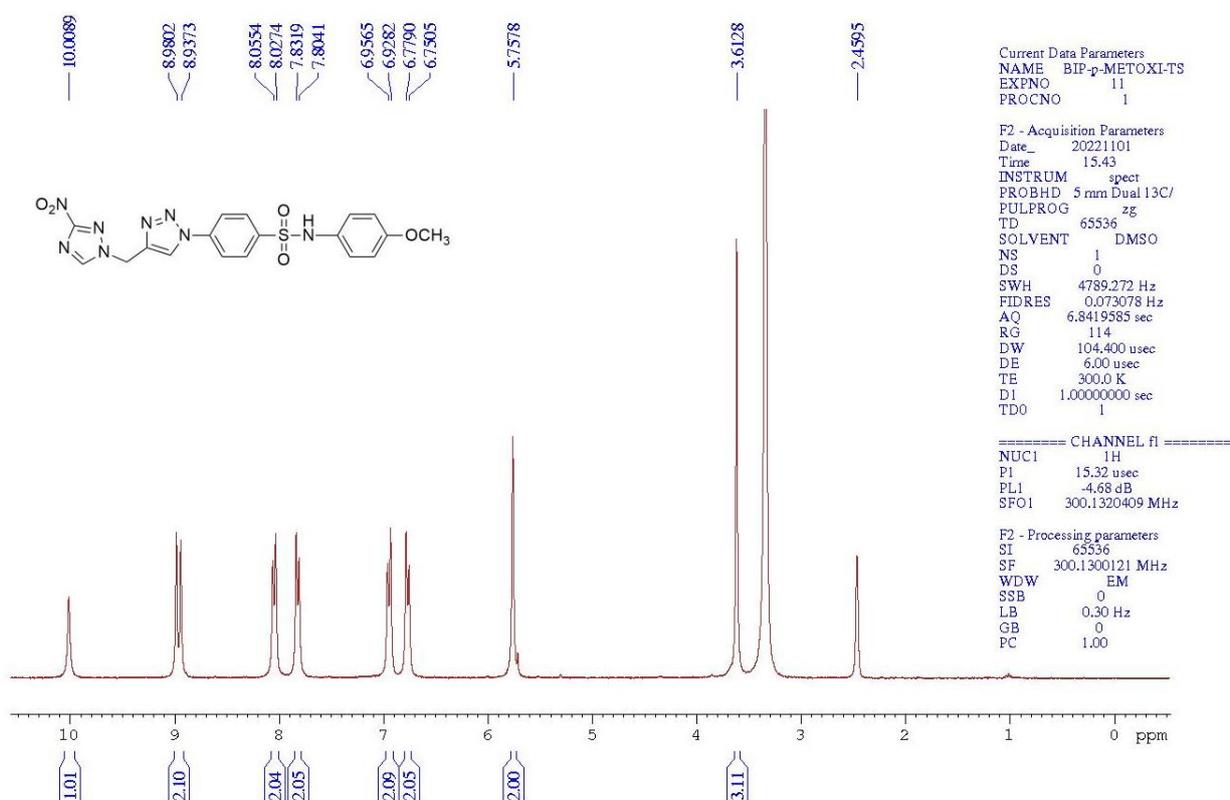


Figura 5S: ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) espectro do composto **10c**

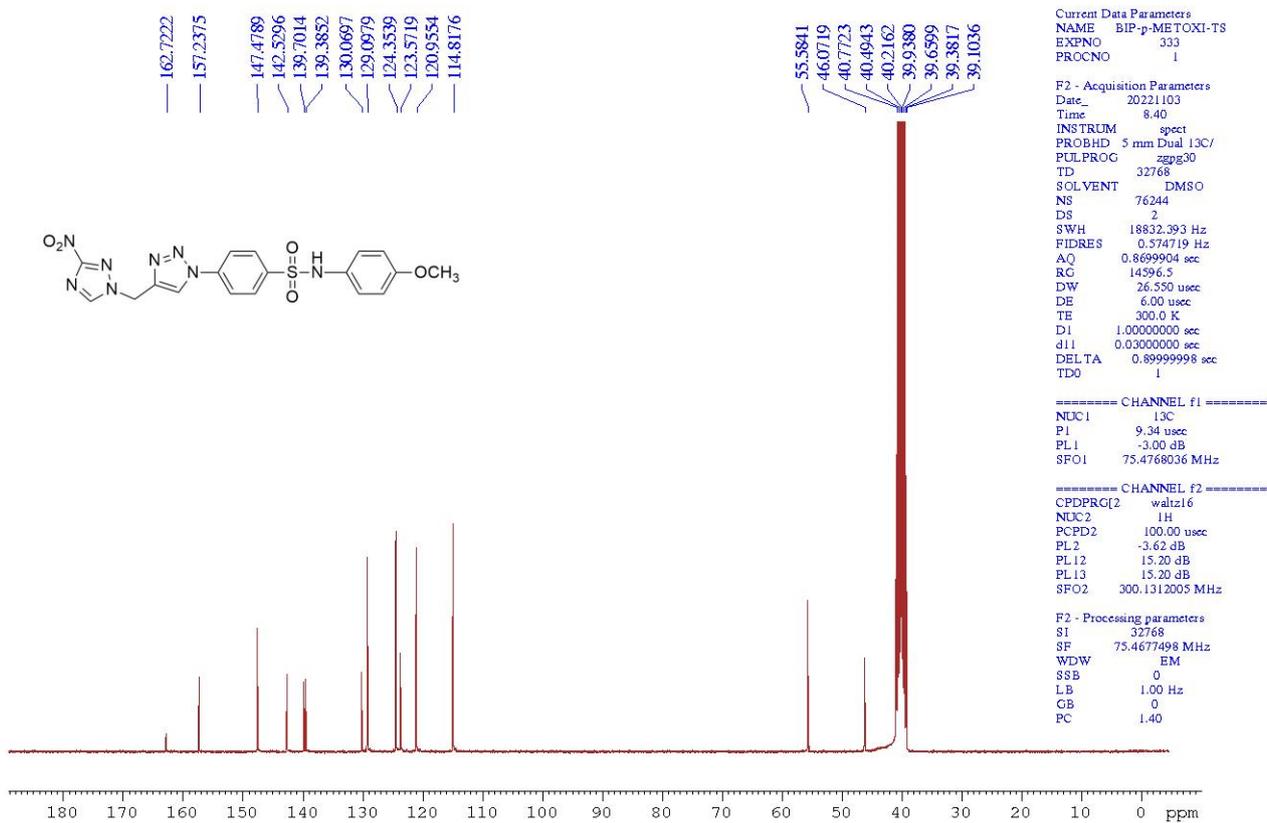


Figura 6S: $RMN^{13}C$ (75 MHz, $DMSO-d_6$) espectro do composto **10c**

4-(4-((3-nitro-1H-triazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-(p-tolil)benzenesulfonamida

(10d)

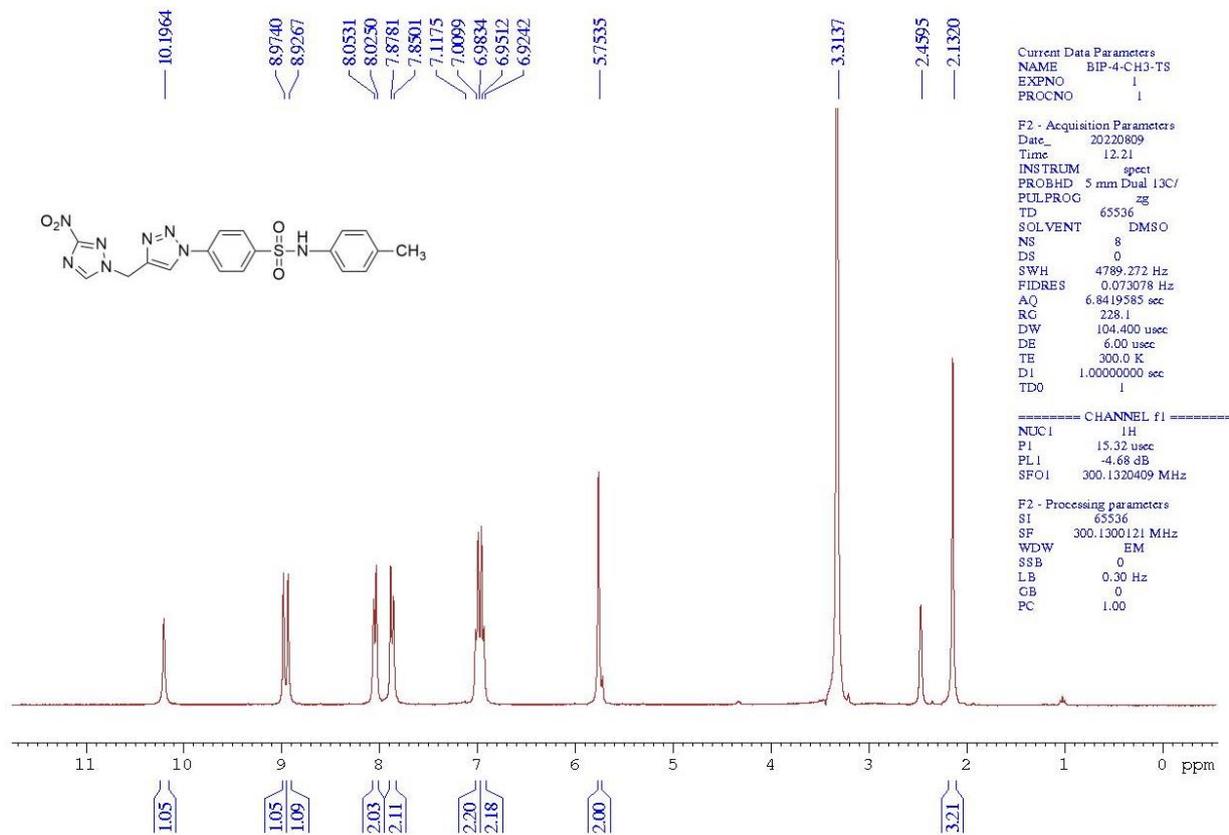


Figura 7S: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) espectro do composto 10d

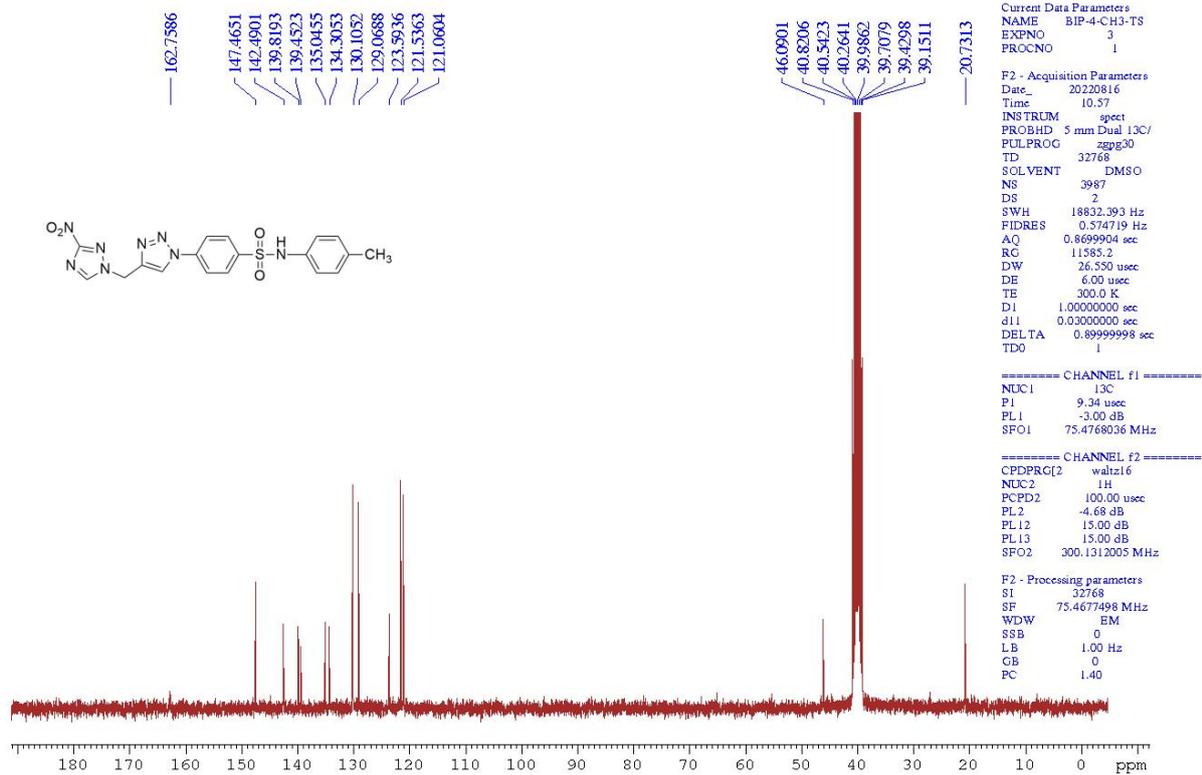


Figura 8S: RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) espectro do composto 10d

N-(4-fluorofenil)-4-(4-((3-nitro-1*H*-triazol-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-fenilbenzenosulfonamida (**10e**)

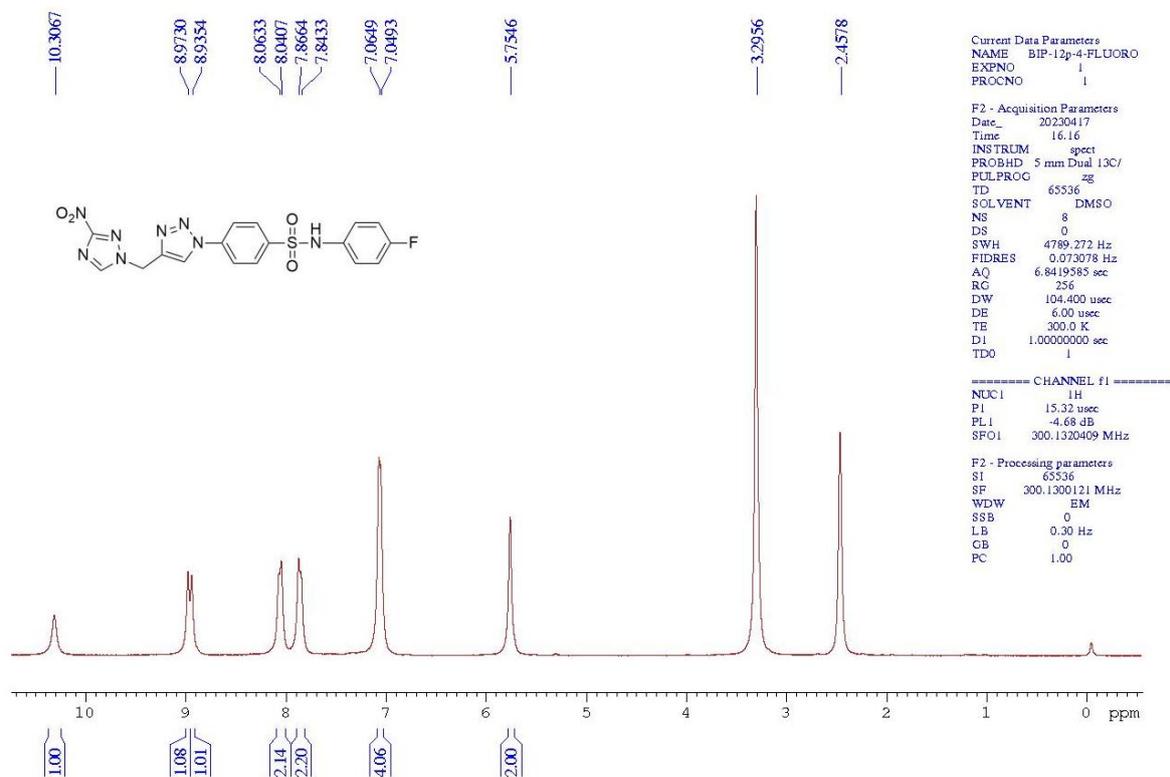


Figura 9S: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) espectro do composto **10e**

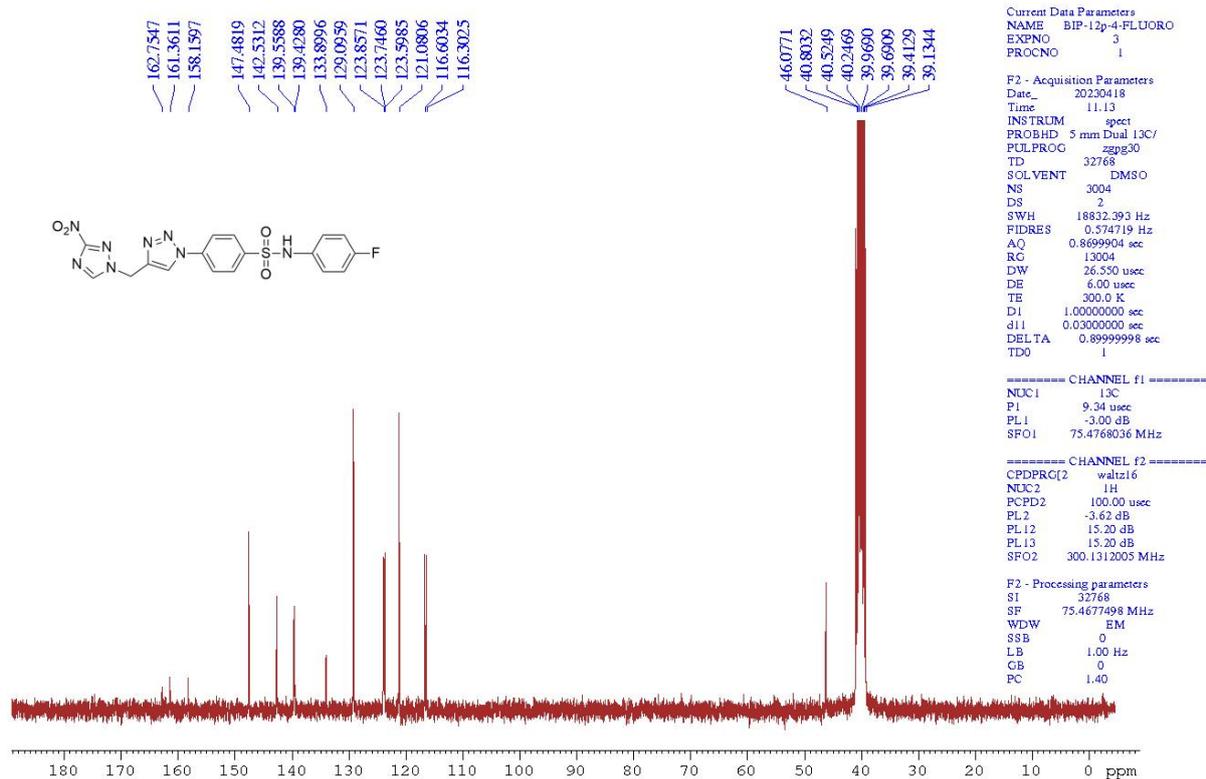


Figura 10S: $RMN^{13}C$ (75 MHz, $DMSO-d_6$) espectro do composto **10e**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me sustentou em todos os momentos da minha graduação, à Nossa Senhora, que nunca deixa de interceder por mim. Agradeço também ao doutorando B. I. Pelizaro, que junto ao professor A. C. M. Baroni, muito pacientemente me acolheu e ensinou a maior parte das coisas que aprendi no LASQUIM. Não posso deixar de citar toda a equipe do LASQUIM, sempre solícitos a ajudar-me a superar os obstáculos com os quais muitas vezes me deparei.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES – QUÍMICA NOVA

1. Geral	2
2. Antes da Submissão.....	2
2.1 Direitos autorais	2
2.2 Política editorial da Química Nova para preprints	2
2.3 Organização do manuscrito.....	3
3. Preparo dos Manuscritos	3
3.1 Geral	3
3.2 Graphical abstract	4
3.3 Título e filiações.....	4
3.4 Resumo e keywords.....	4
3.5 Detalhes.....	4
3.6 Normas para elementos gráficos e tabelas	5
3.7 Normas para citações e lista de referências.....	5
3.8 Manuscritos contendo RMN, IV, espectros de massas etc.....	9
3.9 Material Suplementar	9
4. Procedimento para a submissão do manuscrito	9
4.1 Manuscritos avaliados pela primeira vez	9
4.2 Manuscritos já avaliados (ressubmissão: Reject e Reject&Resubmission)	10
5. Galley Proofs - GP	10
6. Contato	10

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: referem-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.

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 e outros elementos.

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 (e-mail: quimicanova@sbq.org.br): (i) um resumo da revisão pretendida, (ii) uma carta explicativa da pertinência do trabalho e (iii) lista de publicações do autor na área em que pretende publicar. O material será analisado pelo Conselho Editorial 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 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 do escritório editorial da revista. 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 Política editorial da *Química Nova* para preprints

- *Química Nova* aceita submissão de manuscrito depositado em servidores de preprint;
- A revista aceita submissão de trabalho publicado previamente ou simultaneamente na plataforma de preprint;
- *Química Nova* não autoriza postagens de versões revisadas durante avaliação por pares em um servidor de preprint;

- O uso de um repositório de preprint deve ser informado na Cover Letter e na plataforma de submissão, incluindo o link e DOI do trabalho postado;
- O DOI do preprint (e link) deve ser citado na lista de referências do manuscrito submetido para a revista;
- Em caso de aceitação para publicação na Química Nova, o preprint deve ser atualizado com o link da publicação;
- Os autores são responsáveis por checar a compatibilidade entre o tipo de licença escolhido na postagem no servidor de preprint e copyright do artigo (este é atribuído à Sociedade Brasileira de Química (SBQ));
- A Química Nova alerta que para alguns tipos de licença de preprint, a autoria deve ser a mesma no repositório e no artigo publicado na revista.

2.3 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.

3. Preparo dos manuscritos

3.1 Geral

Deve-se utilizar a fonte Times New Roman, tamanho 12 pt, cor preta. O espaçamento entre linhas deve ser de 1,5×. 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 subsubtítulos 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*).

3.2 Graphical abstract

A primeira página deverá conter o *graphical abstract* que 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.

A imagem deverá 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** de, no máximo, 3 linhas.

3.3 Título e filiações

A segunda página deverá conter 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.

Exemplo:

José A. Benício^a, Maria C. Cavalcante^b e João D. de Almeida^{a,*}

^aDepartamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá – PR, Brasil

^bDepartamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-000 São Paulo – SP, Brasil

*e-mail: xxx@xxxxx

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.

3.4 Resumo e keywords

A terceira 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.

3.5 Detalhes

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⁻¹ (evitar mg/L);

10 m s⁻² (evitar m/s²);

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.

3.6 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.

Atenção: os elementos gráficos e as tabelas devem ser numerados e citados 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)

3.7 Normas para citações e lista de referências

Os usuários do Mendeley podem baixar o gestor de referência bibliográfica usando o seguinte link: <https://cs.l.mendeley.com/styles/242715311/Quimica-Nova-3>.

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

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.^{3,7,8}

Existe extensa literatura a respeito do sistema utilizado,⁹⁻¹² bem como das propriedades dos materiais empregados.¹³

salicilato de sódio,¹⁻³
Nishide *et al.*,⁴
... pela redução do ácido crômico,^{4-8,12}
(três ou mais referências consecutivas devem ser citadas utilizando-se o hífen)

(i) **Artigo**

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 da QN para a citação de referências devem ser rigorosamente seguidas.

Ex:

Sobrenome1, A. C.; Sobrenome2, B.; Sobrenome3, C. F.; *Abreviação do Periódico ANO*, Volume, Página inicial. [DOI URL]

Exemplo:

1. Montagner, C. C.; Dias, M. A.; Paiva, E. M.; Vidal, C.; *Quim. Nova* **2021**, *44*, 1328. [<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170791>]

(ii) **Artigos compostos**

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:

2. Knapp, R. R.; Tona, V.; Okada, T.; Sarpong, R.; Garg, N. K.; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8430 [<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03052>]; Adamo, C. B.; Junger, A. S.; Jesus, D. P.; *Quim. Nova* **2021**, *44*, 1360 [<http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170782>]; Kefeni, K. K.; Mamba, B. B.; *Sustainable Mater. Technol.* **2020**, *23*, 140 [<https://doi.org/10.1016/j.susmat.2019.e00140>].

(iii) **Artigo de uma revista de difícil acesso**

Deve-se citar o número de Chemical Abstract

3. Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Beilis, Y. I.; *Khim. Tekhnol.* **1976**, *19*, 708 (CA 85:78051s).

(iv) **Artigo com número de DOI, mas sem a referência completa**

4. Valderrama, L.; Demczuk Jr., B.; Valderrama, P.; Carasek, E.; *J. Braz. Chem. Soc.* [<http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20210153>]

(v) **Livros**

Deve-se sempre indicar a editora, cidade e ano da publicação.

Livro com editor(es):

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

Livro sem editor(es):

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

(vi) **Patentes**

Na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado entre parênteses:

7. Hashiba, I.; Ando, Y.; Kawakami, I.; Sakota, R.; Nagano, K.; Mori, T.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79 73,771 **1979**. (CA 91:P193174v)
8. Kadin, S. B.; *US pat.* 4,730,004 **1988**. (CA 110:P23729y)
9. Dias, L. C.; Fernandes, A. M. A. P.; *PI* 9903436-0 B1 **2011**.

(vii) Preprints

10. Neves, B. J.; Moreira-Filho, J. T.; Silva, A. C.; Borba, J. V. V. B.; Mottin, M.; Alves, V. M.; Braga, R. C.; Muratov, E. N.; Andrade, C. H.; *ChemRxiv*, 2020.
[https://chemrxiv.org/articles/preprint/Automated_Framework_for_Developing_Predictive_Machine_Learning_Models_for_Data-Driven_Drug_Discovery/12250046/1] acessado em Julho 2020

(viii) Programas de computação (softwares)

Software/programa (utilizado na pesquisa) devem ser incluídos na lista de referências. Priorize a citação do desenvolvedor ao invés de publicação que fez o uso do *software*.

11. Rasband, W.; *ImageJ, 2.0.0-rc-3*; National Institutes of Health, USA, 2014.
12. Santa-Cruz, P. A.; Teles, F. S.; *Spectra Lux Software v.2.0 Beta*; Ponto Quântico Nanodispositivos/RENAMI, Brasil, 2003.
13. *Matlab*®, version 7b; The MathWorks Inc., Natick, MA, USA, 2007.

(ix) Teses e dissertações

Citações de teses de doutorado e dissertações de mestrado somente serão aceitas se estão disponíveis *online*.

14. Frin, K. P. M.; *Propriedades Fotoquímicas de alguns Complexos de Ferro(II) e Rênio(I)*; Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2008.
[<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46134/tde-17052016-143939/pt-br.php>] acessado em Maio 2023.

(x) Material apresentado em congressos

Citações de material apresentado em congressos, encontros, seminários etc., devem estar disponíveis *online*.

15. Bierhalz, A. C. K.; Kieckbusck, T. G.; *Anais do 10º Congresso Brasileiro de Polímeros*; Foz do Iguaçu, Brasil, 2009. [<https://www.ipen.br/biblioteca/cd/cbpol/2009/PDF/1106.pdf>] acessado em Abril 2023

(xi) Páginas de Internet

Páginas de internet devem ser citadas com título, URL e data de último acesso. O URL deve ser colocada na seção Referências ao invés de ser no texto.

16. Sociedade Brasileira de Química, <http://www.s bq.org.br>, acessado em Janeiro 2022.

(xii) Material não publicado

No caso de material **aceito** para a publicação o DOI deve ser providenciado pelos autores

17. Pliego, J. R.; *Quim. Nova*, no prelo, DOI [10.21577/0100-4042.20170824](https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170824)

(xiii) Outros exemplos para documentos específicos

18. Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA); Resolução No. 491, de 19 de novembro de 2018, Dispõe sobre *Padrões de Qualidade do Ar*; Diário Oficial da União (DOU), Brasília, No. 223, de 21/11/2018, p. 155. [https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/51058895/do1-2018-11-21-resolucao-n-491-de-19-de-novembro-de-2018-51058603] acessado em Setembro 2021

19. Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP); *Anuário Estatístico Brasileiro do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis*; ANP: Rio de Janeiro, 2018. [https://www.gov.br/anp/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/anuario-estatistico/arquivos-anuario-estatistico-2018/anuario_2018.pdf] acessado em Setembro 2021
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) No. 239, de 26 de julho de 2018, *Estabelece os Aditivos Alimentares e Coadjuvantes de Tecnologia Autorizados para Uso em Suplementos Alimentares*; Diário Oficial da União (DOU), Brasília, No. 144, de 27/07/2018, p. 90. [https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380515/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-239-de26-de-julho-de-2018-34380387] acessado em Setembro 2021
21. Presidência da República Casa Civil; Lei No. 11.097, de 13 de janeiro de 2005, Dispõe sobre a *Introdução do Biodiesel na Matriz Energética Brasileira*; Diário Oficial da União (DOU), Brasília, Brazil, 2005. [https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/111097.htm] acessado em Novembro 2021
22. Commission of the European Communities; 488/2014/ EC: *Commission Decision of 12 May 2014*; Official Journal of the European Union, 2014, L 138, p. 75. [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0488>] acessado em Setembro 2021
23. United States Environmental Protection Agency (US EPA); *Method IO-3.4: Determination of Metals in Ambient Particulate Matter Using Inductively Coupled Plasma (ICP) Spectroscopy*; US EPA: Cincinnati, 1999. [<https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-07/documents/epa-io-3.4.pdf>] acessado em Dezembro 2021
24. World Health Organization (WHO); *Environmental Health Criteria 239, Principles for Modelling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals*; WHO: Geneva, Switzerland, 2009. [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43940>] acessado em Dezembro 2019
25. ISO Guide 35: *Reference Materials: General and Statistical Principles for Certification*, ISO: Geneva, 2006.
26. ASTM D664: *Standard Test Method for Acid Number of Petroleum Products by Potentiometric Titration*, Philadelphia, 2009.
27. EN 14104: *Fat and Oil Derivatives - Fatty Acid Methyl Esters (FAME), Determination of Acid Value*, European Committee for Standardization: Berlin, 2003.
28. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB); *Guia Nacional de Coleta e Preservação de Amostras*; CETESB: São Paulo, 2011.
29. *The United States Pharmacopoeia (USP)*, USP 37-NF 32, vol. 2, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2013, p. 1954-1955.
30. *British Pharmacopoeia 2019*, vol. 1, The Stationery Office, London, 2019, p. I-292-I-293.
31. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE); *Ventilation for Acceptable Indoor Air Quality*, Standard 62-1999, ASHRAE, Inc.: Atlanta, 1999.
32. *Farmacopeia Brasileira*, 4th ed.; Atheneu: São Paulo, 2002.
33. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH); *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*; ICH: London, 2005.

3.8 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 3.9 *Material Suplementar*) no momento da submissão do manuscrito.

3.9 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/>) e o tipo do arquivo (pdf, xls, etc.)

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.

4. Procedimento para a Submissão do Manuscrito

4.1 Manuscritos avaliados pela primeira vez

A QN oferece aos autores apenas submissão *online*, através do link <https://mc04.manuscriptcentral.com/qn-scielo>

Todos os autores devem ter seus nomes introduzidos na plataforma, portanto, durante a submissão, preencha os campos necessários informando o endereço de e-mails de todos os 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 modelo disponível 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*, devem estar no formato 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 inclusas.

Observações:

- No caso da figura ser um arquivo de imagem, esse precisa ter alta resolução (mínimo de 300 dpi);
 - Não enviar as figuras inseridas num arquivo .doc/.docx/pdf, 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.
3. Um único arquivo .doc ou .docx contendo todas as tabelas;
 4. Arquivos originais das figuras do Material Suplementar.

4.2 Manuscritos já avaliados (ressubmissão: Reject e Reject&Resubmission)

Manuscritos que já receberam decisão de Editor da QN como Reject e Reject&Resubmission, algumas ações específicas são necessárias:

(i) Main document: as modificações precisam ser destacadas com uma cor diferente para guiar o Editor/Revisor das mudanças realizadas em relação à versão original (não use o modo Controle de Alterações do Word).

(ii) Certifique-se que a Carta Resposta (*Response Letter*), no lugar da *Cover Letter*, contenha respostas a todos os comentários, assim como qualquer mudança realizada, de todos os Revisores e Editor (se for o caso). Redija um texto explicativo para os pontos que foram introduzidos/removidos, novos experimentos que foram utilizados. Favor adicionar: “Carta Resposta para ID QN-202x-0xxx (ID anterior): ...”

(iii) Substitua todos os arquivos que foram modificados fazendo o *upload* dos novos.

Para a decisão Reject&Resubmission, o autor deve acessar o ID anterior (o que recebeu o parecer) em Author Center do site de submissão QN-ScholarOne (<http://mc04.manuscriptcentral.com/qn-scielo> no link "Manuscritos com Decisão") e então prosseguir em "Criar uma resubmissão". Feito isso, o manuscrito irá receber um novo ID. O uso deste link irá acelerar a avaliação uma vez que o Sistema irá manter todos os pareceres do ID anterior.

5. Galley Proofs - GP

O Escritório Editorial da Química Nova entrará em contato em futuro próximo a respeito da prova do manuscrito (*Galley Proof*). As provas devem ser verificadas e serão corrigidas somente erros de diagramação, isto é, não deve haver modificações no conteúdo. Se considerado excessivo, um custo adicional será cobrado ao autor.

Correções das provas devem ser devolvidas o mais breve possível (**dentro de 72 h ou 3 dias úteis**).

O manuscrito será publicado *online* apenas após a aprovação da prova pelo autor.

A Editoria de QN reserva-se no 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.

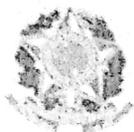
6. Contato

E-mail:

Aya Hase

Assistente Editorial - QN

quimicanova@sbq.org.br



CURSO DE FARMÁCIA - FACFAN

AVALIAÇÃO DE TCC

Acadêmico(s): *Rafael Cavalhal do Nascimento*
Data: *23/11/2023*

PARTE 1: Avaliação do trabalho escrito (trazer preenchido no dia da defesa)

QUESITOS AVALIADOS	NOTA (0 a 5,5)
Trabalho escrito (conteúdo) (55% da nota final) (1,0) qualidade e consistência da introdução; (1,0) consistência metodológica, (1,0) consistência da amostragem e do tratamento estatístico (quando for o caso); (1,5) consistência e relevância dos resultados apresentados; (1,0) qualidade e relevância das conclusões obtidas.	
TOTAL	<i>5,0</i>

Considera o trabalho apto para defesa em banca?

() Sim () Não

No caso de considerar o trabalho não apto para apresentação e/ou sustentação oral, deverá comunicar o mais breve possível para a Comissão de TCC.

PARTE 2: Avaliação da defesa oral (preencher após a defesa e arguição oral)

Apresentação (20% da nota final)	(0,0 a 2,0)
(1,5) Avalia a qualidade da apresentação mostrada durante a sustentação oral do trabalho, realizada individualmente pelo acadêmico; (0,5) Avalia a qualidade da apresentação gráfica ou recursos audiovisuais utilizados pelo aluno.	
TOTAL	<i>1,5</i>

Arguição Oral (25% da nota)	(0,0 a 2,5)
Avalia a capacidade do acadêmico de responder de forma consistente e racional aos questionamentos sobre seu trabalho.	
TOTAL	<i>2,5</i>

PARTE 3: Nota final do avaliador

NOTA FINAL DO AVALIADOR	
1- Conteúdo (55% da nota final) 2- Apresentação (20% da nota final) 3- Arguição Oral (25% da nota final)	
Nota final do avaliador	<i>3,0</i>

Avaliador: *Davi Campos da Gatta*

Assinatura: *Davi Campos da Gatta*

Observação: Esta avaliação deve ser preenchida por cada avaliador no momento da defesa pública do TCC e deve ser entregue à Coordenação do Curso, juntamente com a ATA da defesa, para lançamento das informações no SISCAD pelo menos uma semana antes do término do



CURSO DE FARMÁCIA - FACFAN

AVALIAÇÃO DE TCC

Acadêmico(s): Rafael Carvalho do Nascimento
Data: 23/11/2023

PARTE 1: Avaliação do trabalho escrito (trazer preenchido no dia da defesa)

QUESITOS AVALIADOS	NOTA (0 a 5,5)
Trabalho escrito (conteúdo) (55% da nota final)	
(1,0) qualidade e consistência da introdução; (1,0) consistência metodológica, (1,0) consistência da amostragem e do tratamento estatístico (quando for o caso); (1,5) consistência e relevância dos resultados apresentados; (1,0) qualidade e relevância das conclusões obtidas.	
TOTAL	<u>5,0</u>

Considera o trabalho apto para defesa em banca?

() Sim () Não

No caso de considerar o trabalho não apto para apresentação e/ou sustentação oral, deverá comunicar o mais breve possível para a Comissão de TCC.

PARTE 2: Avaliação da defesa oral (preencher após a defesa e arguição oral)

Apresentação (20% da nota final)	(0,0 a 2,0)
(1,5) Avalia a qualidade da apresentação mostrada durante a sustentação oral do trabalho, realizada individualmente pelo acadêmico; (0,5) Avalia a qualidade da apresentação gráfica ou recursos audiovisuais utilizados pelo aluno.	
TOTAL	<u>2,0</u>

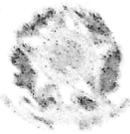
Arguição Oral (25% da nota)	(0,0 a 2,5)
Avalia a capacidade do acadêmico de responder de forma consistente e racional aos questionamentos sobre seu trabalho.	
TOTAL	<u>2,5</u>

PARTE 3: Nota final do avaliador

NOTA FINAL DO AVALIADOR	
1- Conteúdo (55% da nota final) 2- Apresentação (20% da nota final) 3- Arguição Oral (25% da nota final)	
Nota final do avaliador	<u>9,5</u>

Avaliador: Nidia Cristiane Yoshida Assinatura:

Observação: Esta avaliação deve ser preenchida por cada avaliador no momento da defesa pública do TCC e deve ser entregue à Coordenação do Curso, juntamente com a ATA da defesa, para lançamento das informações no SISCAD pelo menos uma semana antes do término do



CURSO DE FARMÁCIA - FACFAN

AVALIAÇÃO DE TCC

Acadêmico(s): Rafael Camalho de Nascimento

Data: 26/11/2023

PARTE 1: Avaliação do trabalho escrito (trazer preenchido no dia da defesa)

QUESITOS AVALIADOS	NOTA
Trabalho escrito (conteúdo) (55% da nota final)	(0 a 5,5)
(1,0) qualidade e consistência da introdução;	1,0
(1,0) consistência metodológica;	1,0
(1,0) consistência da amostragem e do tratamento estatístico (quando for o caso);	1,0
(1,5) consistência e relevância dos resultados apresentados;	1,5
(1,0) qualidade e relevância das conclusões obtidas.	1,0
TOTAL	5,5

Considera o trabalho apto para defesa em banca?

() Sim () Não

No caso de considerar o trabalho não apto para apresentação e/ou sustentação oral, deverá comunicar o mais breve possível para a Comissão de TCC.

PARTE 2: Avaliação da defesa oral (preencher após a defesa e arguição oral)

Apresentação (20% da nota final)	(0,0 a 2,0)
(1,5) Avalia a qualidade da apresentação mostrada durante a sustentação oral do trabalho, realizada individualmente pelo acadêmico;	1,5
(0,5) Avalia a qualidade da apresentação gráfica ou recursos audiovisuais utilizados pelo aluno.	0,5
TOTAL	2,0

Arguição Oral (25% da nota)	(0,0 a 2,5)
Avalia a capacidade do acadêmico de responder de forma consistente e racional aos questionamentos sobre seu trabalho.	2,5
TOTAL	

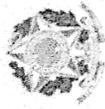
PARTE 3: Nota final do avaliador

NOTA FINAL DO AVALIADOR	5,5
1- Conteúdo (55% da nota final)	2,0
2- Apresentação (20% da nota final)	2,5
3- Arguição Oral (25% da nota final)	1,0
Nota final do avaliador	

Avaliador: ADRIANO C. M. BARROS

Assinatura: Adriano C. M. Barros

Observação: Esta avaliação deve ser preenchida por cada avaliador no momento da defesa pública do TCC e deve ser entregue à Coordenação do Curso, juntamente com a ATA da defesa, para lançamento das informações no SISCAD pelo menos uma semana antes do término do



CURSO DE FARMÁCIA - FACFAN

COMPOSIÇÃO DA AVALIAÇÃO PELA BANCA DE TCC

Acadêmico: Rafael Cavallari de Mascarenhas Data: 23/11/2023

Avaliador 1:	NOTA
1- Conteúdo (55% da nota final)	9,0
2- Apresentação (20% da nota final)	
3- Arguição Oral (25% da nota final)	
Média do avaliador 1	

Avaliador 2:	NOTA
1- Conteúdo (55% da nota final)	9,5
2- Apresentação (20% da nota final)	
3- Arguição Oral (25% da nota final)	
Média do avaliador 2	

Avaliador 3:	NOTA
1- Conteúdo (55% da nota final)	10,0
2- Apresentação (20% da nota final)	
3- Arguição Oral (25% da nota final)	
Média do avaliador 3	

NOTA FINAL

Nota final avaliador 1	
Nota final avaliador 2	
Nota final avaliador 3	
NOTA FINAL (média)	

A nota final de algum avaliador difere de 2,5 pontos da nota final?

- () Não
() Sim (reunir novamente a banca)

RESULTADO FINAL:

- () Trabalho Aprovado
() Trabalho Aprovado mediante correções (especificar em folha anexa)
() Trabalho Reprovado

Observações: _____

Avaliador 1: Dra. Campos Lea Setta Assinatura: [Assinatura]
 Avaliador 2: Nidia L. Yoshida Assinatura: [Assinatura]
 Avaliador 3: Alexandro C. M. Baboni Assinatura: [Assinatura]