

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNASAU
CURSO DE FARMÁCIA**

ADINAN MORAES HENDLER

**SÍNTESE DE ANÁLOGO DA METFORMINA VIA MICROONDAS
DOMÉSTICO**

CRICIÚMA, JUNHO DE 2011

ADINAN MORAES HENDLER

SÍNTESE DE ANÁLOGO DA METFORMINA VIA MICROONDAS DOMÉSTICO

Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do Grau de Farmacêutico generalista, no Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC, com Linha de Pesquisa em síntese de fármacos.

Criciúma, 20 de junho de 2011.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Marcos Marques da Silva de Paula - Doutor - (UNESC) - Orientador

Prof.^a Patrícia de Aguiar Amaral - Doutora - (UNESC)

Prof.^a Tatiana Barichello - Doutora - (UNESC)

SÍNTESE DE ANÁLOGO DA METFORMINA VIA MICROONDAS DOMÉSTICO

Adinan M. Hendler¹, Patrícia A. Amaral², Marcos M. da S. Paula^{3*}.

¹ Acadêmico do curso de Farmácia, Universidade do Extremo Sul Catarinense
(UNESC),

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais (PPGCA),

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências Saúde e Engenharia de Materiais
(PPGCS/PPGEM),

Correspondência:

Marcos M. da S. Paula

Av. Universitária, 1105;

Bairro Universitário, 88806-000, Criciúma, SC.

Tel.: +55 48 34312577,

e-mail: mms@unesc.net

Fonte de Financiamento: UNESC, CNPq

ABSTRACT: SYNTHESIS VIA MICROWAVE ANALOGUE OF METFORMIN. The organic synthesis of microwave-assisted has revolutionized the traditional methods of heating. Being this much important in the development of new drugs. The Metformin, one of the most widely used drugs worldwide in the treatment of diabetes mellitus type II, has been constantly studied as a focusing on treatment not only diabetes, but several other types of diseases. This has encouraged the improvement of this molecule, in order to facilitate its collection and purification. This study synthesizes conventional microwave-assisted drug of higher alkyl chain compared to metformin hydrochloride, being called N, N-dietilbiguanida hydrochloride.

Keywords: N,N-dietilbiguanida, microwave-assisted, organic synthesis.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da indústria farmacêutica ocorre paralelamente ao progresso da medicina. Nas últimas décadas, a pesquisa médica, química, biológica, e farmacológica tem sido de tal maneira realçada que este período é conhecido, mais do que qualquer outra época da história, pelo advento de medicamentos novos e mais eficientes. Dos laboratórios às mãos dos médicos, estes frutos da investigação científica têm a finalidade melhorar a saúde da população. Porém, a fabricação destas drogas só se tornou possível graças a uma atividade industrial em que os químicos, farmacêuticos e engenheiros químicos especializados são constantemente desafiados a descobrir mais e melhores medicamentos para o benefício da humanidade.¹

Sínteses empregando métodos tradicionais de aquecimento, como banhos de óleo, areia e mantas de aquecimento, além de lentos, levam a formação de aquecimento localizado em pontos distintos do meio reacional, podendo causar a degradação ou até mesmo a formação de produtos indesejáveis.²

O uso de forno microondas(MO) revolucionou a síntese orgânica. Reações podem ser realizadas em tempos inferiores aos empregados nos métodos térmicos clássicos. Com isso, a técnica rapidamente ganhou aceitação como uma ferramenta valiosa para acelerar a descoberta de drogas em processos de desenvolvimento. A energia das microondas, em contraste aos métodos tradicionais, é introduzida remotamente e passa através das paredes do reator, levando diretamente ao aquecimento do meio reacional. As unidades de aquecimento por microondas dielétrico direcionam as reações químicas, aproveitando a capacidade de alguns líquidos e sólidos de transformar a radiação eletromagnética em calor. Temperaturas

uniformes em toda extensão da reação reduzem a formação de produtos laterais e eventuais degradações.²⁻⁴

Dentre as doenças que mais estimulam a busca de novos medicamentos encontra-se o diabetes. Ela é uma das dez principais causas de morte nos países ocidentais e, apesar da intensa busca por novas formas terapêuticas, ainda não foi possível controlar de fato suas consequências letais.^{5,6} O DM tipo II (DM2), representa cerca de 90% da população diabética. Nesse tipo de diabetes, o pâncreas ainda mantém alguma capacidade de produção e secreção de insulina. A hiperglicemia de jejum nos pacientes com DM2 pode ser controlada em alguns casos pela dieta alimentar. Porém, outros pacientes necessitam do uso de insulina suplementar ou de agentes hipoglicemiantes orais.^{7,8}

Dentro da classe dos agentes hipoglicemiantes orais, encontra-se o cloridrato de metformina, medicamento mais usado no Brasil e nos Estados Unidos (onde foram prescritas quase 35 milhões de vezes em 2006 como genérico).⁹ Único medicamento pertencente à classe das biguanidas,¹⁰ é um agente anti-hiperglicêmico oral utilizado no tratamento do DM2. Este por sua vez, diminui a produção de glicose hepática e absorção intestinal de glicose, aumentando a sensibilidade periférica à insulina e utilização celular de glicose. A ação periférica do cloridrato de metformina sobre a resistência à insulina está associada com possível ação pós-receptora, independentemente da melhora na ligação da insulina com receptores insulínicos.¹¹ Pode ser utilizada como monoterapia ou como adjuvante da dieta ou de uma sulfoniluréia para reduzir os níveis de glicemia. Melhora a tolerância à glicose ao reduzir tanto a glicose basal quanto a glicose pós-prandial. A biodisponibilidade oral em jejum é de 50 a 60%, e a presença de alimento diminui a extensão de sua absorção. O cloridrato de metformina não produz hipoglicemia em

pacientes não diabéticos, uma vez que não estimula a secreção de insulina (exceto em situações especiais) e não provoca hiperinsulinemia.^{8,11}

Os efeitos adversos mais frequentes do cloridrato de metformina são os gastrintestinais (cerca de 10 a 30% dos pacientes), como náuseas, diarreia, desconforto abdominal, gosto metálico e anorexia, o último sendo desejável em regimes de emagrecimento. Raramente há diminuição da absorção da vitamina B12 e ácido fólico, levando as alterações hematológicas. A acidose láctica é a complicação mais grave, letal em mais de 50% dos casos. Sua ocorrência é extremamente rara, podendo ser prevenida com o uso de doses adequadas de metformina, sendo a observação criteriosa das contra-indicações citadas anteriormente.^{8,11-13}

A busca por novos medicamentos para tratamento do diabetes aliado ao aprimoramento de rotas sintéticas com maior rendimento e em menor tempo tem estimulado diversos grupos de pesquisa. Neste estudo foram empregados dois métodos distintos para a síntese de cloridrato de N,N - Dietilbiguanida (etformina), substância análoga ao cloridrato de metformina, via aquecimento convencional e por radiação microondas. Os produtos foram cromatografados e caracterizados por métodos espectroscópicos.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiais

Todos os reagentes e solventes empregados nas sínteses foram de grau analítico e, salvo exceções, utilizados sem prévia purificação. Foram obtidos de diversas fontes comerciais, sendo as principais: dicianidamida (Sigma-Aldrich®),

cloridrato de metformina (PharmaNostra[®]), argônio puro (White-Martins[®]), dietilamina (Sigma-Aldrich[®]), solventes (Vetec[®], Dinâmica[®], Lafan Química[®]). Dietilamina foi destilada a pressão reduzida antes do uso. Reagentes sólidos foram secos a pressão reduzida em estufa a vácuo SULAB[®]; e os solventes empregados foram secos com peneira molecular. O gás clorídrico foi seco pela passagem em coluna de ácido sulfúrico. Lâmpada ultravioleta (UV) modelo Boit - lub 01 – Boitton[®] para revelação cromatográfica.

Equipamentos

Na caracterização espectroscópica foi empregado um espectrofotômetro de UV-1800 SHIMADZU[®] e um espectrômetro de infravermelho modelo IR Prestige-21 SHIMADZU[®]. Pontos de fusão foram determinados com auxílio de um medidor de ponto de fusão PF 1000 GEHAKA[®]. Este mesmo aparelho foi utilizado para sínteses em micro-escala. Um forno MO doméstico da marca LG[®] modelo MS – 118MLA operando a 2450 MHz e potência nominal de 1270 W foi empregado para síntese em tubo capilar; um forno MO Panasonic modelo Júnior Smart adaptado para síntese em reator com refluxo. As potências dos fornos foram determinadas conforme descrito por Teixeira e colaboradores⁴ pela equação determinada na figura 1.

Sínteses

Cloridrato de dietilamina: preparado pela passagem de um fluxo de gás clorídrico seco em dietilamina, dissolvida em éter de petróleo seco previamente. O gás clorídrico foi gerado pela reação entre ácido sulfúrico e cloreto de sódio e posteriormente passado em coluna de ácido sulfúrico. Toda a síntese foi efetuada em sistema fechado para evitar umidade e o sistema purgado com argônio durante

20 minutos antes do início da reação. O produto coletado foi filtrado e lavado cinco vezes com cerca de 20 ml de éter de petróleo a pressão reduzida e em atmosfera protetora de Ar e seco a 60°C em estufa a vácuo.

Cloridrato de N,N-dietilbiguanida por aquecimento convencional: em tubos capilares fundiram-se misturas equimolares¹⁴ de cloridrato de dietilamina e dicianidamida em diferentes tempos e temperaturas. Os produtos foram solubilizados em etanol e caracterizados por cromatografia de camada delgada (CCD), espectros de infravermelho (FT-IR) e ultravioleta na região do visível (UV-vis).

Cloridrato de N,N-dietilbiguanida em forno microondas convencional: em tubos capilares e/ou balão fundiram-se misturas equimolares de cloridrato de dietilamina e dicianidamida. Analogamente às sínteses por aquecimento convencional, empregaram-se diferentes tempos e potências.¹⁵

Caracterização

A caracterização espectroscópica dos produtos e intermediário foi efetuada por espectroscopia eletrônica e vibracional, por CCD que também foi empregada para monitorar as reações. As placas de CCD foram reveladas na presença de luz UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$ e 365 nm) e em câmara de iodo.¹⁶

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos preliminares

Fornos MO domésticos podem ser facilmente adaptados para uso laboratorial na síntese orgânica. Devido às diferenças de especificações da potência e variações

na distribuição da irradiação MO no interior do forno, determinaram-se os pontos de maior incidência de irradiação e respectiva potência empregando o método descrito na literatura.⁴ Os traçados gráficos das respectivas potências em função dos níveis dos aparelhos são apresentados na Figura 2 e foram obtidos a partir da equação já demonstrada na figura 1 (Figura 2).

Os reagentes empregados em sínteses foram caracterizados empregando as mesmas técnicas utilizadas na caracterização dos produtos, a saber: propriedades organolépticas, ponto de fusão, pH, solubilidade, caracterização FT-IR. Os valores obtidos estão em boa concordância com os descritos na literatura.¹⁶⁻²⁰

A adaptação efetuada no forno MO mostrou-se adequada para o propósito deste estudo, permitindo a realização de sínteses orgânicas sem perda de solvente. Sínteses também foram realizadas em tubos capilares sob aquecimento em forno MO doméstico (não modificado) e em aparelho para medidas de ponto de fusão. Com isso foi possível avaliar preliminarmente a influência do tempo e da temperatura na síntese da N,N-dietilbiguanida com rapidez e baixo consumo de reagentes. Resultados preliminares dos cromatogramas por CCD dos produtos obtidos por ambos os métodos são promissores.

Sínteses

Cloridrato de dietilamina

A rota sintética empregada permitiu a obtenção do cloridrato de dietilamina com rendimento de 76%. O intervalo do ponto de fusão, situado entre 226 - 228°C foi muito próximo ao descrito na literatura, cujo valor está entre 227 e 230°C.¹⁹ Seu aspecto branco ficou bem definido, assim como sua grande capacidade higroscópica, o que dificultou muito sua obtenção. Foram necessários diversos

cuidados na etapa de síntese, e especialmente em relação aos procedimentos empregados na secagem dos solventes e vidrarias. Na forma de hidrocloreto a dietilamina é altamente higroscópica e por isso, mínimas quantidades de água no meio reacional podem resultar na protonação do grupamento amina presente na dietilamina.^{14,21} O espectro vibracional do cloridrato de dietilamina sintetizado em nosso laboratório é compatível ao da literatura,¹⁷ não apresentando variações significativas. As principais bandas ativas no FT-IR, características do cloridrato de dietilamina encontradas no espectro foram: IR (KBr, cm^{-1}): 2970 e 2854 (estiramento de CH_3), 1458 e 1388 (dobramento de CH_2), 794 (dobramento de amina fora do plano). Verificou-se ainda a presença de uma banda larga na faixa de 3400 cm^{-1} atribuída ao estiramento ν -OH ligado a H. Certamente houve absorção de água durante transporte, manuseio e registro do espectro à amostra (Figura 4).^{22,23}

Cloridrato de N,N-dietilbiguanida por aquecimento convencional:

Misturas equimolares de cloridrato de dietilamina e cianoguanidina foram postas em tubos capilares e, em seguida, mantidas por diferentes tempos em duas temperaturas médias distintas, ou seja, 110°C e 130°C . Estas temperaturas foram estabelecidas a partir da temperatura de fusão inicial, que ocorreu entre 90 - 93°C . Os tempos pré-determinados foram de 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após iniciada a fusão. Num teste preliminar submeteu-se uma amostra a temperatura de 150°C durante 5 min, sem qualquer indício de degradação das substâncias.

As análises de CCD foram efetuadas simultaneamente às sínteses. Os produtos foram solubilizados em etanol absoluto para a aplicação dos *spots* na placa cromatográfica. A fase móvel utilizada foi o próprio solvente, ou seja, etanol. Juntamente às análises cromatográficas dos produtos, foram analisados os

respectivos reagentes de partida. Em comparação a N,N-dietilbiguanida, utilizou-se uma amostra padrão de cloridrato de metformina. Tempos de reação de 90 e 120 minutos à temperatura média de 130°C apresentaram melhores resoluções nos respectivos cromatogramas. A revelação em UV permitiu identificar a presença de diferentes componentes no meio reacional. A N,N-dietilbiguanida, provável produto de reação, apresenta fator de retenção (R_f 0,75) maior que o do cloridrato de metformina (R_f 0,49) quando etanol é usado como eluente. Usando metanol como eluente, verifica-se que o cloridrato de metformina com (R_f 0,91) teve uma migração maior em relação a N,N-dietilbiguanida (R_f 0,59). Isto pode ser explicado em função da maior polaridade do metanol comparado ao etanol. A detecção da formação de produto(s) torna-se cada vez mais difícil à medida que o tempo de reação diminui.

O espectro de UV-vis apresenta absorções intensas na região entre 200 e 250 nm, características de transições $\pi \rightarrow \pi^*$. Estudos envolvendo o efeito do pH nas bandas de UV-vis estão em curso.

Cloridrato de N,N-dietilbiguanida em forno microondas convencional:

Foram pesados de modo equimolar o cloridrato de dietilamina e cianoguanidina¹⁵ e solubilizado em etanol para realização da síntese via MO modificado para sistema de refluxo. A mesma massa foi pesada para a síntese em micro escala (via capilar) utilizando um MO não modificado, sendo que a mistura não foi solubilizada em etanol.

A determinação das potências dos MO objetivou a padronização e monitoramento das sínteses. Testes feitos nos diversos níveis buscaram sempre um melhor aquecimento. Determinou-se assim as potências de 500 W (Nível 10) no MO

modificado, e de 500 W (Nível 8) no MO não modificado. Para tempo de 5 minutos após fusão verificou-se a melhor resolução das placas de CCD (Figura 3).

Na figura 5 observa-se o espectro de infravermelho da síntese proposta (N,N-dietilbiguanida). Com ele é possível avaliar a formação do produto proposto, além de restos de reagentes que não reagiram (Figura 5).

CONCLUSÃO

Neste estudo demonstramos que irradiação microondas pode ser uma alternativa para rotas sintéticas de novos fármacos que envolvam compostos orgânicos e/ou solventes polares. Também propomos o uso de capilares para reação por aquecimento convencional e especialmente em forno microondas doméstico sem necessidade de qualquer adaptação. Não encontramos nenhum relato na literatura que descreva síntese em pequena escala usando esta metodologia. Foi possível detectar a formação de N,N-dietilbiguanida em todos os métodos sintéticos empregados.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece aos colaboradores UNESC e CNPq pelo apoio financeiro, e a todas as pessoas que apoiaram e colaboraram para a realização do seguinte trabalho.

REFERÊNCIAS

1- Shreve, R. N.; Brink, JR.; Joseph A. Indústrias de processos químicos. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, **1997**, 717.

- 2- Mavandadi, F.; Piotti A. The impact of microwave-assisted organic synthesis in drug discovery. *Drug Discovery Today*. **2006**, 11, 165-174.
- 3- Silva, F. C.; Ferreira V. F.; Souza, M. C. B. V. Adaptação de forno de microondas doméstico para realização de reações de transesterificação sob refluxo e catálise por argilas. *Quím. Nova*. **2006**, vol.29, n.2, 376-380.
- 4- Teixeira, E. F.; Santos, A. P. B.; Bastos, R. R.; Pinto, A. C.; Kümmerle, A. E.; Coelho, R. R. O uso de aparelhos de micro-ondas domésticos em aulas experimentais de química orgânica: nitração de salicilaldeído. *Quím. Nova*. **2010**, vol.33, n.7, 1603-1606.
- 5- Gross, J. L.; Ferreira, S. R. G.; Franco, L. T.; Schmidt, M. I.; Motta, D. G.; Quintão E.; Netto A. P. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2: recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, **2000**, v. 44, n. 4, S8-S35.
- 6- Clayton, B. D.; stock, Y. N. *Farmacologia na prática de enfermagem*. 13. ed Rio de Janeiro: Elsevier,. **2006**, 842.
- 7- Negri, G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas: Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, São Paulo, Abr./jun. **2005**, v. 41, n. 2.1-22.
- 8- Fulchs, F.D.; Wannmacher, L.; Ferreira, M.B.C. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3.ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2004**,1074.
- 9- <http://drugtopics.modernmedicine.com/drugtopics/data/articlestandard/drugtopics/092007/407652/article.pdf>), acessada em abril de 2011.
- 10- Bailey, C.J. Day C: Metformin: its botanical background. *Pract Diab Int* **2004**, 21,115-117.
- 11- Bailey, C.J. Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* **1996**, 334, 574-579.

12- Kirpichnikov, D.; Mcfarlane, S.I.; Sowers, J.R. Metformin: An Update. American College Of Physicians: **American Society of Internal Medicine**, New York, **2002**, 137, 25-33.

13- Remington, J.P. **Remington: a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2004**, 2208.

14- Shapiro, S. L.; Parrino, V. A.; Freedman, L. J. Am. Chem. Soc., **1959**, 81, 3728.

15- Shalmashi, A. New route metformin hydrochloride (N,N-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) synthesis. Research Organization for Science and technology: Iran, **2008**, 01, 01-02.

16- Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. Purification of Laboratory Chemicals - 5th ed. **2003**, 18-20.

17 - http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_search.cgi, acessada em abril de 2011.

18 - <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, acessada em abril de 2011.

19 - <http://www.merck-chemicals.com/>, acessada em abril de 2011.

20 - <http://www.sigmaaldrich.com/technical-service-home/product-catalog.html>, acessada em abril de 2011.

21- Santos, M. S.; Bernardino, A. M. R.; Souza, M. C. Principais métodos de síntese de amidinas. Quím. Nova. **2006**, 29,1301-1306.

22- Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan J. R. Introdução à espectroscopia. Gengage learning. 4 ed. **2010**, cap. 2.

23- Solomons, T.W.G.; Fryhle, C. Química orgânica. 8.ed Rio de Janeiro: LTC, **2005**.



Figura 1: Vista frontal do forno microondas adaptado para síntese orgânica.

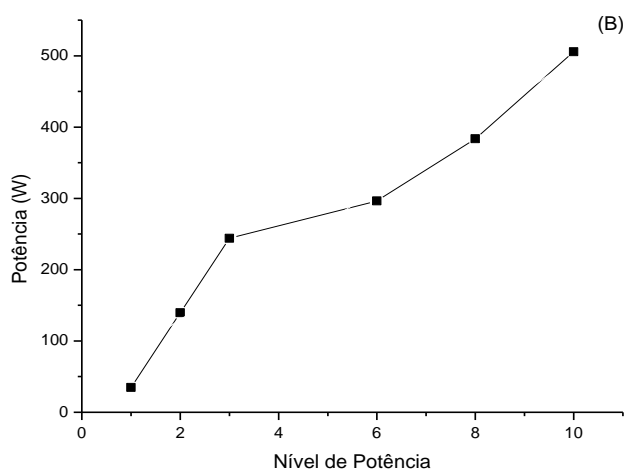
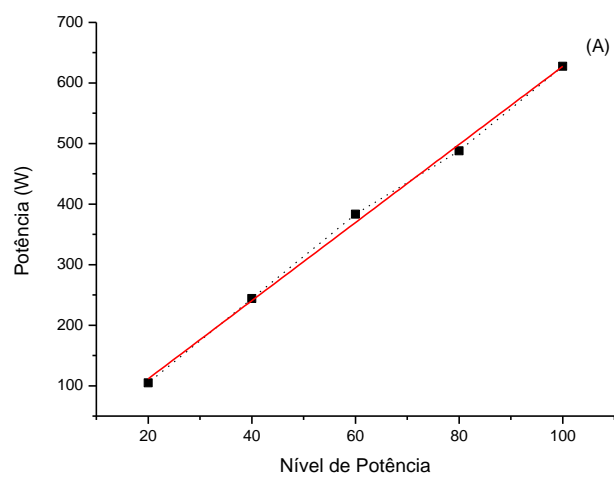


Figura 2: Potências da microondas em função dos níveis do aparelho. (A) forno microondas não modificado; (B) forno microondas modificado;

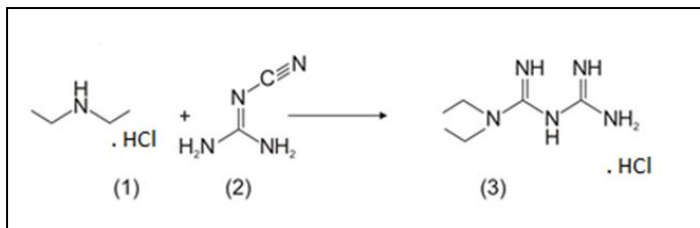


Figura 3: Reação de obtenção do N,N-Dietilbiguanida. (1) Dietilamina HCl; (2) Cianoguanidina; (3) N,N-Dietilbiguanida;

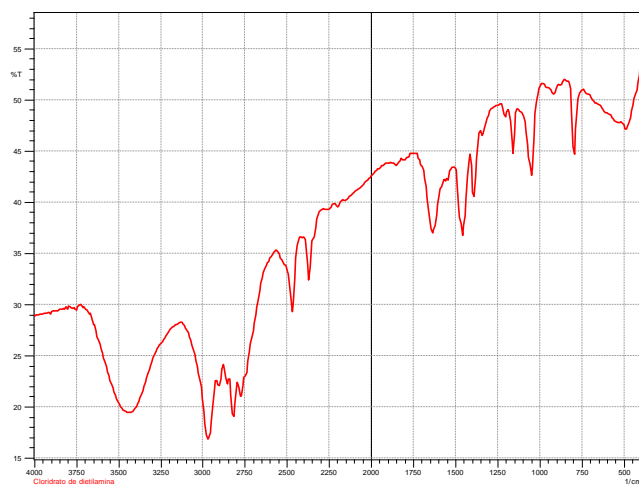


Figura 4: Espectro de infravermelho do cloridrato de dietilamina, feita em KBr cm⁻¹.

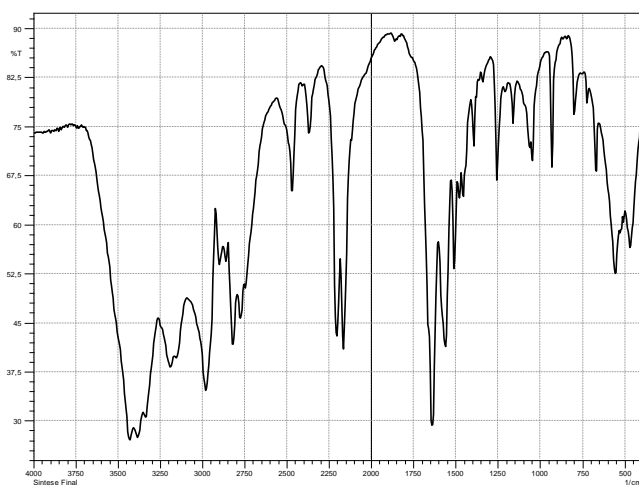


Figura 5: Espectro de infravermelho da N,N-dietilbiguanida, feita em KBr cm⁻¹.

química nova

Preparação de manuscritos

Todos os trabalhos deverão ser digitados em espaço duplo, utilizando somente Microsoft Word. A seguir, deve ser gerado um único arquivo no formato *.pdf*, do trabalho todo, para ser submetido através do sistema *on line de QN*. A revista não aceita mais a submissão de trabalhos por outra forma.

A primeira página deverá conter o título do trabalho, nome e endereço dos autores. Havendo autores com diferentes endereços, estes deverão vir imediatamente após o nome de cada autor. Os autores deverão ser agrupados por endereço. O autor para correspondência, que deverá ser o mesmo que submete o artigo *on line*, deverá ser indicado com asterisco (*) e seu e-mail colocado no rodapé da página (um só e-mail).

A segunda página deverá conter o título e o resumo do trabalho em inglês (abstract), com no máximo 100 (cem) palavras, e a indicação de 3 palavras-chave (keywords), também em inglês.

As figuras (incluindo gráficos, esquemas, etc) deverão ser em número máximo de 7 figuras simples e ter qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco). Para número maior ver o item Material Suplementar. As figuras, tabelas, esquemas, etc deverão ser colocadas após as referências e devidamente identificadas pelo respectivo número. Se escaneadas, deverão ser em alta resolução (*800 dpi/bitmap para traços*). No caso particular de esquemas contendo estruturas químicas, estas deverão ter sempre a mesma dimensão, para que possam ser reduzidas uniformemente, além de boa qualidade gráfica. Considerar que as figuras deverão ter largura máxima de uma coluna (8,5 cm).

Figuras coloridas terão custo de publicação repassado aos autores, quando da publicação. Esse valor só poderá ser informado aos autores quando o trabalho estiver previsto para ser publicado, ocasião em que a gráfica fornece o orçamento.

Para figuras, gráficos, esquemas, tabelas, etc idênticos aos já publicados anteriormente na literatura, os autores deverão pedir permissão para publicação junto à empresa/sociedade científica que detenha os direitos autorais e enviá-la à editoria de *QN* junto com a versão final do manuscrito.

As referências deverão ser numeradas consecutivamente no texto, na forma de expoentes, após a pontuação (se houver). A lista de referências deverá ser colocada no final do texto. As legendas das figuras, gráficos e esquemas deverão ser colocadas em uma única folha à parte, separadas das figuras. A seguir, deverão ser colocadas as figuras, os gráficos, os esquemas, as tabelas e os quadros. Colocar os títulos acima de cada tabela. No texto, deverá ser indicada apenas a inserção de cada um(a).

Referências

Revistas:

Será utilizada a abreviatura da revista como definida no Chemical Abstracts Service Source Index (ver <http://www.cas.org/sent.html>).

Caso a abreviatura autorizada de uma determinada revista não puder ser localizada e não for óbvio como o título deve ser abreviado, deve-se citar o título completo.

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.; Beilis, 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.

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:

4. Varela, H.; Torresi, R. M.; *J. Electrochem. Soc.* **2000**, 147, 665; Lemos, T. L. G.; Andrade, C. H. S.; Guimarães, A. M.; Wolter-Filho, W.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, 7, 123; Ângelo, 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. Regitz, M. Em *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry*; Regitz, 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.s bq.org.br/jbcs>, acessada em Junho 2001.

Material não publicado:

Para material aceito para publicação: Magalhães, U. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, no prelo. Para material submetido mas ainda não aceito: Magalhães, U. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, submetido. Para trabalho não publicado ou comunicação pessoal: Magalhães, U. H.; trabalho não publicado ou Magalhães, U. H., comunicação pessoal. Os resultados não publicados só poderão ser citados com a permissão explícita das pessoas envolvidas na sua obtenção.

Os autores devem procurar seguir, naquilo que for possível, as normas recomendadas pela IUPAC, inclusive o Sistema Internacional de Unidades. Sobre a nomenclatura de compostos (orgânicos e inorgânicos) já há traduções para a língua portuguesa publicadas em QN. Quanto aos Símbolos e Terminologias, onde não há tradução, espera-se que adaptação seja feita pelos autores, criando então, paulatinamente, um conjunto de normas em português.