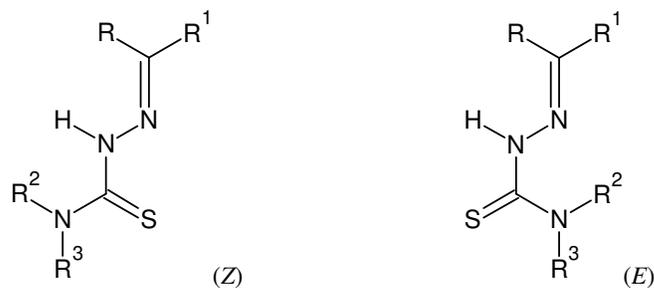


1 Introdução

1.1. Tiossemicarbazonas

Tiossemicarbazonas apresentam um amplo perfil farmacológico e constituem uma importante classe de compostos cujas propriedades têm sido extensivamente estudadas na Química Medicinal e, particularmente, na Química Medicinal Inorgânica, em razão de sua capacidade quelante e do papel da coordenação no seu mecanismo de ação^{1, 2}. Tiossemicarbazonas apresentam, entre outras, atividades como agentes antitumorais, antivirais, antifúngicos, antibacterianos e antimaláricos¹. As tiossemicarbazonas são hoje a segunda classe mais importante de compostos antitumorais depois dos derivados do *cis*-diaminodicloroplatina(II), o cisplatina³.

No estado sólido, a estrutura das tiossemicarbazonas (Figura 1), quando não substituídas, é quase plana, com o átomo de enxofre *trans* ao nitrogênio azometínico (C=N), numa conformação denominada (*E*). Fatores estéricos e eletrônicos podem contribuir para o arranjo, sendo que talvez o mais importante é que esta conformação é apropriada para a formação de ligação de hidrogênio intramolecular entre um hidrogênio do grupo amino e o nitrogênio azometínico. Curiosamente, tiossemicarbazonas substituídas no nitrogênio terminal cristalizam-se com o átomo de enxofre em posição *cis* ao nitrogênio azometínico [conformação (*Z*)]⁴.



R, R₁, R₂, R₃ = H, grupos arila ou grupos alquila

Figura 1. Estrutura genérica das tiossemicarbazonas.

Em solução aquosa, as tiossemicarbazonas podem existir em duas formas tautoméricas: **tiona e tiol**. As tiossemicarbazonas neutras (HL) encontram-se na forma de tiona, ou seja, protonadas em N(2). Pela desprotonação, as espécies contendo um enxofre de tiolato são formadas (L^-)⁵. O equilíbrio tautomérico das tiossemicarbazonas está representado na Figura 2.

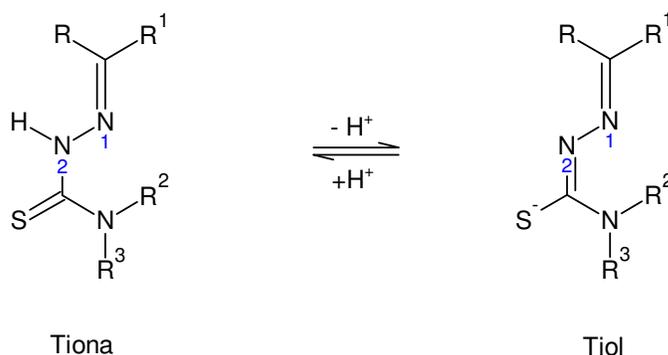


Figura 2. Equilíbrio tautomérico das tiossemicarbazonas.

Diferenças estruturais conduzem a atividades biológicas distintas⁶. Assim, por exemplo, tiossemicarbazonas derivadas da piridina contendo grupos alquila como substituintes no nitrogênio terminal apresentam maior atividade antiviral que os análogos não substituídos, aquelas com grupos volumosos no nitrogênio terminal apresentam maior atividade antitumoral e as derivadas de acetilpiridina contendo igualmente substituintes volumosos no nitrogênio terminal são melhores agentes antimalária⁷. Sabe-se ainda que variações no grupo R_1 , ligado ao carbono imínico, alteram também a atividade biológica.

O mecanismo de ação biológica, em muitos casos, envolve os complexos metálicos desses compostos, o que torna o estudo destes tão, ou mais importante que o estudo dos ligantes livres. Além disso, em alguns casos o complexo é mais ativo do que o ligante ou o complexo pode ativar o ligante como agente citotóxico e fazer decrescer a resistência celular à droga⁸. Alguns efeitos colaterais causados pelos ligantes podem também ser diminuídos pela complexação⁶.

Alterações na capacidade quelante das tiossemicarbazonas levam igualmente a alterações na atividade biológica. Em alguns casos, a diminuição da capacidade quelante acarreta uma redução da atividade antitumoral⁹, muito embora se conheçam diferentes exemplos de tiossemicarbazonas bidentadas cuja atividade biológica é importante. Um exemplo interessante é a p-

acetamidobenzaldeído tiossemicarbazona, conhecida comercialmente como tiacetazona (Figura 3), que é empregada na clínica no tratamento da tuberculose decorrente de infecção por HIV¹⁰.

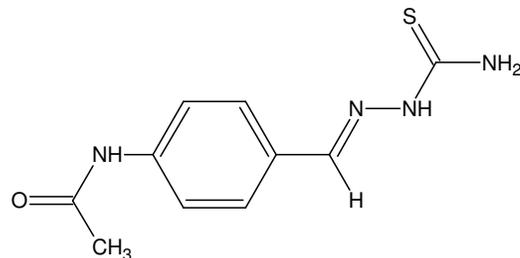


Figura 3. Estrutura de p-acetamidobenzaldeído tiossemicarbazona (TIACETAZONA)

Há também vários exemplos na literatura de complexos metálicos de tiossemicarbazonas bidentadas de grande importância farmacológica, como aqueles de paládio(II) e platina(II) de fenilacetaldéido tiossemicarbazona (Figura 4) e de ligantes análogos que apresentam atividade citotóxica em células tumorais resistentes ao cisplatina¹¹.

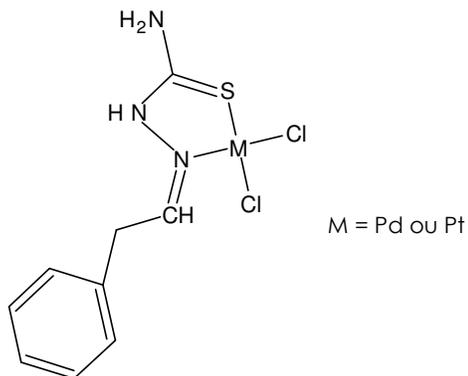


Figura 4. Estrutura de complexos de Pd(II) e Pt(II) de fenilacetaldéido tiossemicarbazona.

Estudos envolvendo tiossemicarbazonas N-heterocíclicas derivadas de formil e acetilpiridina, contendo a cadeia lateral nas posições α , β ou γ com relação ao nitrogênio heteroaromático, e seus complexos com uma variedade de cátions metálicos são encontrados na literatura^{12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20}. No entanto, tiossemicarbazonas contendo o grupo nitro foram pouco estudadas.

1.2. Nitro tiossemicarbazonas e atividade biológica

A literatura relata que, em alguns casos, a introdução de grupos nitro faz aumentar a atividade biológica de compostos heterocíclicos²¹. Testes biológicos preliminares indicaram que 5-nitro-salicilaldeído tiossemicarbazonas apresentam atividade significativa contra o vírus HIV e que tiossemicarbazonas e semicarbazonas contendo grupos nitro mostram-se eficazes como agentes anti-chagásicos²². Nosso grupo de pesquisa recentemente relatou que tiossemicarbazonas derivadas de 4-nitroacetofenona e seus complexos de Cu(II) apresentam significativa atividade antitripanossoma²³.

Algumas doenças, como a **Doença de Chagas**, são consideradas enfermidades órfãs, pois afetam principalmente a população de baixa renda dos países latino-americanos. O pequeno poder aquisitivo dos pacientes leva ao desinteresse por parte das indústrias farmacêuticas internacionais pelo desenvolvimento de fármacos para o combate dessas doenças. No entanto, no Brasil, a pesquisa sobre novos compostos antichagásicos tem importância estratégica indiscutível.

Apesar do progresso obtido em estudos bioquímicos e fisiológicos do *T. cruzi*, nos quais várias enzimas cruciais para a sobrevivência do parasita, e que estão ausentes no hospedeiro, foram identificadas como alvos para o desenvolvimento de novas drogas, a quimioterapia para controlar este parasita permanece estagnada. As duas únicas drogas usadas na clínica para o tratamento da doença são o Nifurtimox {4-[(5-nitrofurfurylidene)-amino]-3-methylthio morpholine-1,1-dioxide} e a Benznidazole [(N-benzyl-2-nitro-1-imidazoleacetamide)] (Figura 5).

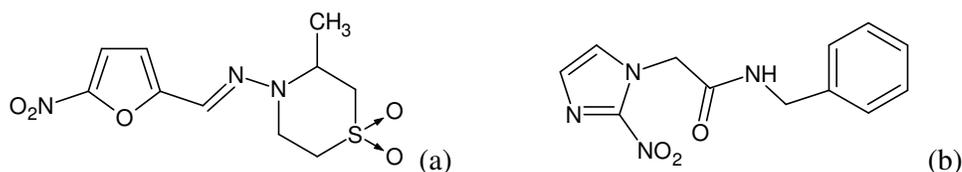


Figura 5. Estruturas de (a) Nifurtimox e (b) Benznidazole.

Estes nitroderivados geram sérios efeitos colaterais, requerem longos períodos de tratamento, além de apresentarem resultados variáveis de acordo com

a fase da doença (sendo em especial não efetivos para pacientes crônicos), o período de tratamento e dose empregada, a idade e a origem geográfica dos pacientes^{24, 25}. Assim, as importantes limitações da corrente quimioterapia para esta enfermidade justificam a busca por novos fármacos e estimulam o desenho, síntese e pesquisa de agentes que possam ser efetivos e seletivos contra este parasita, mas que exerçam baixa toxicidade e cuja produção envolva baixos custos²⁶.

Portanto, nesse trabalho N(4)-metil tiossemicarbazonas derivadas de 4-nitrobenzaldeído (H4NO₂Fo4M), 4-nitroacetofenona (H4NO₂Ac4M) e 4-nitrobenzofenona (H4NO₂Bz4M) (Figura 6 - Figura 8) foram preparadas, assim como seus complexos de Co(II) e Mn(II).

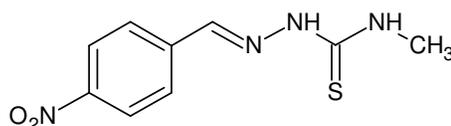


Figura 6. Estrutura da N(4)-metil 4-nitrobenzaldeído tiossemicarbazona (H4NO₂Fo4M).

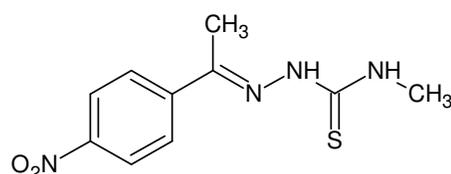


Figura 7. Estrutura da N(4)-metil 4-nitroacetofenona tiossemicarbazona (H4NO₂Ac4M).

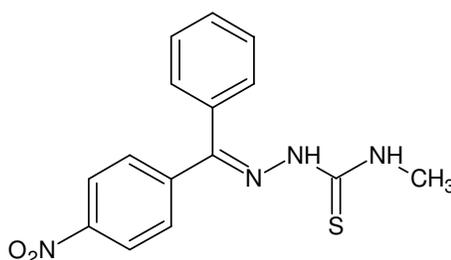


Figura 8. Estrutura da N(4)-metil 4-nitrobenzofenona tiossemicarbazona (H4NO₂Bz4M).

O mecanismo de ação antichagásica de compostos nitro-derivados envolve a redução do grupo nitro e a formação de espécies intermediárias ativas que causam danos ao DNA do protozoário²³. Nesse contexto, o primeiro passo na pesquisa por novos agentes antitripanossoma deve envolver um estudo das propriedades eletroquímicas dos candidatos a fármacos.

A literatura relata uma série de tiossemicarbazonas derivadas de 5-nitrofuril (Figura 9) cujos potenciais redox foram avaliados e que apresentaram valores de $E_{1/2}$ menores que do nifurtímox, o que sugere promissora atividade antitripanossoma²⁷.

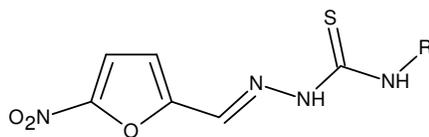


Figura 9. Tiossemicarbazonas derivadas de 5-nitrofuril (R = H, Me, Et ou Ph).

Nosso grupo de pesquisa²³ e outros autores^{28, 29, 30, 31} sugerem que a redução ocorre em três etapas conforme mostrado no esquema da Figura 10.

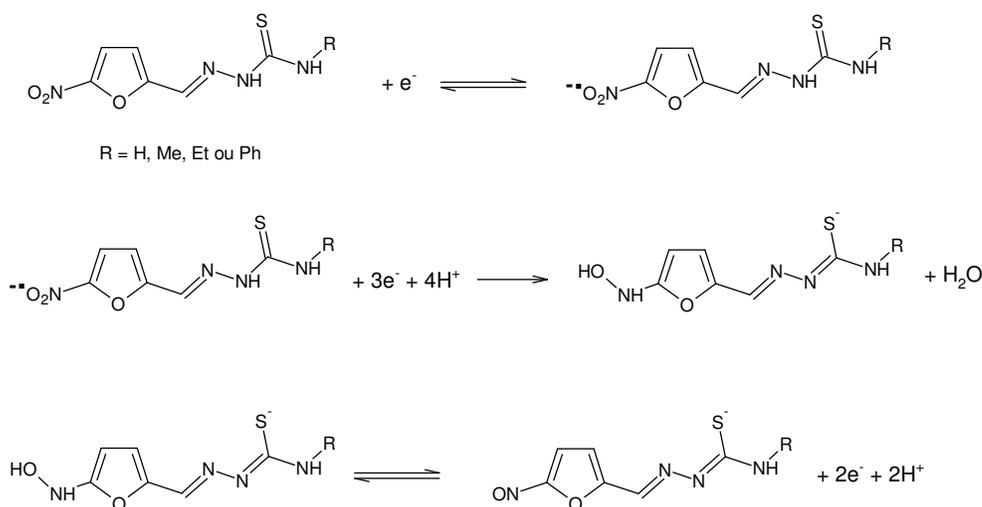


Figura 10. Mecanismo de redução do grupo nitro para as 5-nitrofuril tiossemicarbazonas.

Procurando estabelecer relação entre estrutura e atividade biológica, avaliamos as propriedades eletroquímicas de ligantes e complexos utilizando as técnicas de voltametria cíclica e a voltametria de pulso diferencial. Essas técnicas nos permitem de forma rápida e com soluções de baixas concentrações determinar a estabilidade dos compostos em estudo, nos vários estados de oxidação dos metais. Desse modo, verificamos a reversibilidade (ou irreversibilidade) dos processos redox e a formação de intermediários durante os mesmos.

Sabendo que algumas drogas antiparasitárias podem igualmente apresentar ação antitumoral³², neste trabalho avaliamos o potencial antitumoral das N(4)-

metil tiossemicarbazonas e de seus complexos de Mn(II) e Co(II) utilizando o teste de toxicidade frente a *Artemia sp.*

1.3. Fluorquinolonas

A descoberta dos antibióticos representou o maior avanço na farmacoterapia nos últimos 50 anos, já que possibilitou o controle efetivo de muitos micróbios patogênicos que causam incapacitação prolongada ou a morte de seres humanos. A era da quimioterapia antimicrobiana inicia-se em 1936 com a introdução, na clínica, das sulfonamidas. Em 1941, a introdução da penicilina tornou-se um marco histórico na medicina por revolucionar os princípios terapêuticos até então usados nas doenças infecciosas. São conhecidos, atualmente, centenas de antibióticos e todos os anos esta lista aumenta³³.

Atualmente, uma importante classe de antibióticos sintéticos, conhecidos como fluorquinolonas, tem sido objeto de intensos estudos. Esta classe de compostos, pouco importante nas últimas duas décadas, tem atualmente destacada importância no combate a diferentes tipos de bactéria sendo os únicos agentes antimicrobianos sintéticos a competirem com as β -lactamas em uso clínico.

As fluorquinolonas vêm sendo estudadas devido à sua capacidade quelante e suas aplicações como agentes antimicrobianos, antituberculose e antitumorais³⁴,³⁵. As fluorquinolonas são usadas no tratamento de bronquite crônica pneumonia, infecções do trato urinário, sinusite, tuberculose, dentre outras. Além disso, são agentes alternativos no tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, como a blenorragia ou gonorréia, a mais comum das DST³⁵.

A origem das fluorquinolonas está intrinsecamente relacionada com a das quinolonas. O ácido nalidíxico (Figura 11) foi a primeira quinolona a apresentar atividade antibacteriana tendo sido sintetizada e patenteada por Lescher e colaboradores em 1962³⁶.

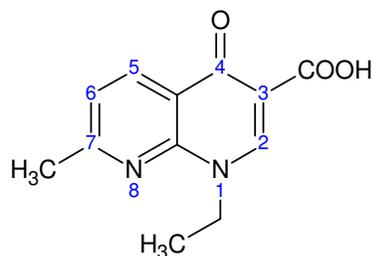


Figura 11. Estrutura do ácido nalidíxico.

O primeiro composto com um átomo de flúor em posição C-6 foi a flumequina, (Figura 12) patenteada em 1973, a qual apresentou importantes indicações de que esta classe poderia ser utilizada no combate a infecções bacterianas³⁷.

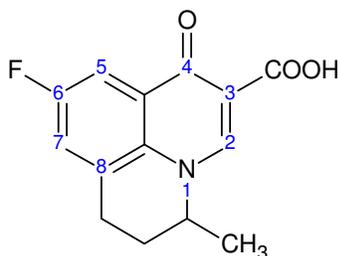


Figura 12. Estrutura da flumequina.

No entanto, o grande avanço da quimioterapia antibacteriana das fluorquinolonas ocorreu no final da década de 1970, quando a introdução de um átomo de flúor em posição C-6 e um grupo piperazila em posição C-7, conferiu um amplo e potente espectro de atividade antimicrobiano, obtendo-se, assim, a norfloxacin (Figura 13), patenteada em 1978, sendo a primeira fluorquinolona a apresentar potente atividade antibacteriana^{33, 37}.

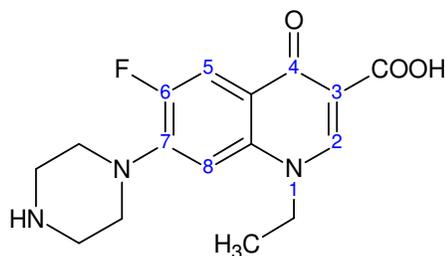


Figura 13. Estrutura da norfloxacin.

Após a descoberta da atividade antibacteriana da norfloxacin, inúmeros análogos foram sintetizados, identificando-se assim, posições e grupos farmacofóricos e toxicofóricos (Figura 14).

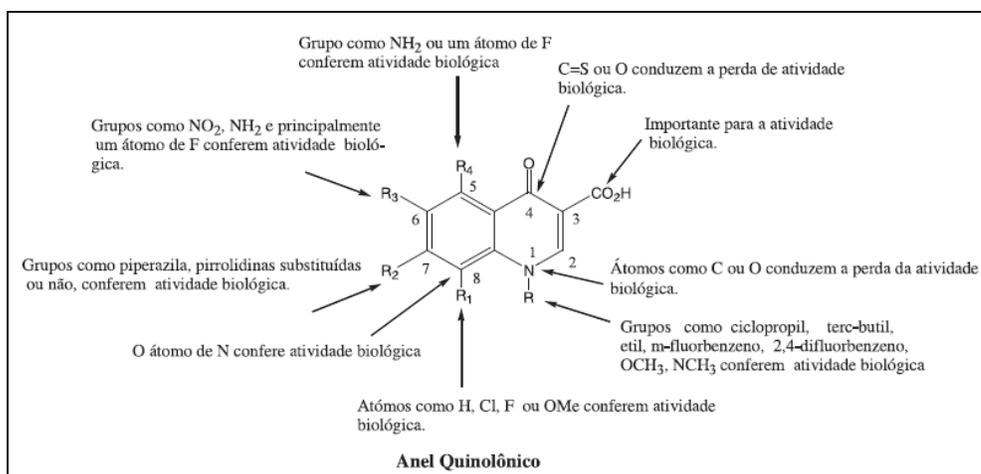


Figura 14. Relação estrutura-atividade para as quinolonas (extraído da referência 33).

Várias substituições têm sido realizadas em diferentes posições do anel quinolônico, no entanto, as posições críticas para a atividade biológica são a C-6 (contendo um átomo de flúor), C-7 (contendo grupos piperazila e pirrolidinila) e N-1 (contendo grupos etila, ciclopropila, ter-butila e arilas fluorados). Existem também algumas fluorquinolonas que possuem modificações em posições C-5 e/ou C-8 com potente atividade antibactericida como, por exemplo, BMY-40062, perfloxacin, fleroxacin e sparfloxacin³³ (Figura 15).

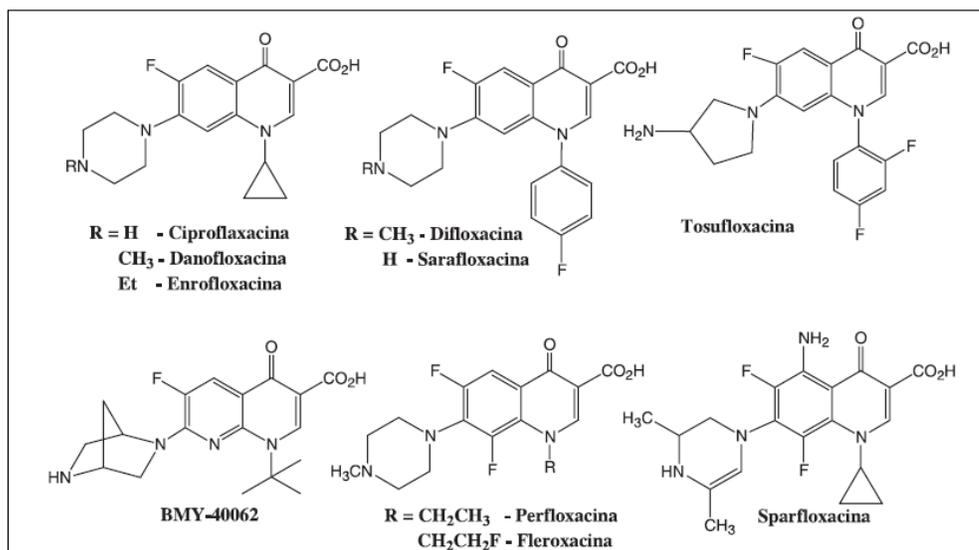


Figura 15. Fluorquinolonas com atividade antibacteriana (extraído da referência 33).

As fluorquinolonas podem combater as infecções bacterianas, já que são capazes de inibir a DNA girase, uma enzima essencial envolvida na replicação,

transcrição e reparação do DNA bacteriano. A DNA girase bacteriana é um tetrâmero, composto de duas subunidades A e duas subunidades B. Os antibióticos fluorquinolônicos ligam-se especificamente com as subunidades A. A habilidade de penetração em diferentes espécies de bactérias, bem como de se ligar à DNA girase, são processos determinantes no espectro de atividade de um agente antimicrobiano³³. A resistência bacteriana associada às fluorquinolonas está relacionada com mutações na subunidade A da DNA girase bacteriana. Os fatores principais que predisõem o desenvolvimento de resistência incluem concentrações subinibitórias da droga e terapia prolongada³⁸.

Sabe-se que a complexação a metais pode levar a uma significativa redução da resistência celular e a um aumento da atividade das fluorquinolonas provavelmente devido a um aumento da lipofilia que leva a uma maior acumulação intracelular. Vários estudos sobre a interação entre as fluorquinolonas e cátions metálicos vêm sendo relatados na literatura.

Gao e colaboradores³⁹ mostraram que complexos de Co(II), Fe(III) e Zn(II) com norfloxacin, do tipo $[\text{Co}(\text{NOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Fe}(\text{NOR})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Zn}(\text{NOR})_2]\text{Cl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ são mais ativos que a norfloxacin livre contra cepas de *Escherichia coli* e *Bacillus dysenteriae*.

Turel e colaboradores^{40, 41} prepararam complexos de Bi(III) da ciprofloxacina, do tipo $(\text{CIPRO})_2[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, e mostraram que os complexos são capazes de inibir o crescimento de *Helicobacter pylori*, *S. viridans*, *Enterococcus sp.*, *S. haemolyticus*.

Shaikh e colaboradores⁴² prepararam um complexo de Bi(III) com a norfloxacin e mostraram que o complexo é mais ativo que o ligante livre na inibição do crescimento de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus pumilis* e *Staphylococcus epidermidis*.

Neste trabalho, preparamos complexos de Mn(II) e Co(II) da norfloxacin e da esparfloxacina e comparamos a atividade dos complexos àquela das fluorquinolonas livres em cepas de *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes às drogas livres. Embora haja relatos na literatura de complexos de Mn(II) e Co(II) de norfloxacin e esparfloxacina^{39, 43}, os complexos obtidos no presente trabalho, até onde sabemos, são inéditos. Esses complexos apresentam a vantagem de serem solúveis em água, enquanto as drogas livres são praticamente insolúveis. Esse aumento de solubilidade pode significar uma maior biodisponibilidade. As

propriedades luminescentes da norfloxacin, da esparfloxacin e de seus complexos de Mn(II) e Co(II) foram estudadas como estratégia para identificar e monitorar a presença dessas espécies no meio biológico.

Portanto, nosso trabalho compreende sínteses de ligantes e complexos, estudos eletroquímicos e de luminescência e dois tipos de testes de atividade biológica: toxicidade frente à *Artemia sp.* e atividade antimicrobiana.

McLaughlin e colaboradores⁴⁴ relatam que o ensaio de toxicidade frente à *Artemia sp.* tem boa correlação com atividade citotóxica em alguns tumores humanos sólidos e levou à descoberta dos *Annonaceous acetogenins* como nova classe de agentes antitumorais ativos. Os mesmos autores observaram que os valores de ED₅₀ encontrados para citotoxicidade, em geral eram 1/10 dos valores de LC₅₀ encontrados nos testes realizados com *Artemia sp.*, sugerindo que tal teste pode ser utilizado como uma primeira análise do potencial citotóxico de novos compostos.

O ensaio de toxicidade aguda com *Artemia sp.* é um teste rápido, de baixo custo, eficiente e que requer uma pequena quantidade de amostra (2 – 20 mg). A simplicidade desse teste, que não requer métodos assépticos, nem equipamentos especiais, favorece sua utilização rotineira, podendo ser desenvolvido no próprio laboratório⁴⁵.

Artemia sp. é um crustáceo da ordem Anostraca (sem carapaça) que vive em lagos de água salgada de todo o mundo, estando adaptada para sobrevivência em corpos de água que sofrem grandes variações sazonais, podendo tolerar salinidades que flutuam de 3,5 a 70 ‰.

Por ser amplamente utilizada como alimento vivo para peixes e outros crustáceos, seus ovos podem ser encontrados com facilidade em lojas de aquaristas. Além disso, os ovos não eclodidos são metabolicamente inativos, e podem ser conservados por longos períodos se mantidos desidratados e de preferência em vácuo e a baixas temperaturas. Quando re-hidratados os ovos de *Artemia sp.* eclodem em cerca de 24 horas, se em condições ambientais adequadas, chegando à fase adulta com 20 a 30 dias de vida. Esse ciclo de vida, relativamente curto, favorece seu uso em testes de toxicidade aguda e crônica.

Com este trabalho, esperamos poder contribuir para uma melhor compreensão da química, das propriedades estruturais e farmacológicas destas importantes classes de compostos.

1.4. Cobalto (II)

As propriedades relativas à baixa estabilidade dos estados de oxidação muito elevados e a alta estabilidade do estado (II) em relação ao (III), que ocorrem ao longo da série Ti, V, Cr, Mn e Fe persistem no Cobalto. O estado de oxidação mais elevado é o IV, e apenas poucos compostos são conhecidos. O Co(III) é relativamente instável em compostos simples, mas os complexos de spin baixo são bastante numerosos e estáveis, especialmente quando os átomos doadores (geralmente o nitrogênio) apresentam forte contribuição ao campo ligante. Existem também numerosos complexos de Co(I). Esse estado de oxidação é mais freqüente no cobalto do que em qualquer outro elemento da primeira série de transição, exceto o cobre⁴⁶.

A dissolução do cobalto, ou de seu hidróxido ou carbonato, em ácidos diluídos resulta o íon aquoso de cor rosada, $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, que forma vários sais hidratados. A adição de OH^- ao Co^{2+} fornece o hidróxido, que pode ser azul ou rosa, dependendo das condições; é fracamente anfótero, dissolvendo-se em soluções alcalinas bastante concentradas, resultando em uma solução azul que contém o íon $[\text{Co}(\text{OH})_4]^{2-}$ ⁴⁶.

Os complexos de Co(II) mais comuns podem ser tanto octaédricos quanto tetraédricos. Há apenas uma pequena diferença na estabilidade dessas duas formas que, com o mesmo ligante, podem encontrar-se em equilíbrio. Tem-se que, na água, há uma concentração pequena do íon tetraédrico.

A adição de excesso de cloreto à soluções rosadas do íon aquoso resultam na espécie tetraédrica azul.

Os complexos tetraédricos, $[\text{CoX}_4]^{2-}$, são formados por haletos, pseudohaletos e íons hidróxido. O cobalto(II) forma complexos tetraédricos mais facilmente do que qualquer outro íon metálico de transição. O íon Co(II) é o único íon d^7 de ocorrência comum. Para um íon d^7 , as energias de estabilização do campo ligante desfavorecem a configuração tetraédrica, em relação à octaédrica, numa extensão menor do que para qualquer outra configuração d^n ($1 \leq n \leq 9$). Esse argumento, segundo Cotton, só é válido na comparação do comportamento de um íon metálico com outro, e não para se cotejar as estabilidades absolutas das configurações de um íon em particular⁴⁶.

Atualmente a utilização de compostos de coordenação como fármacos tem aumentado bastante. Complexos de cobalto, por exemplo, têm sido muito investigados como agentes antifúngicos e antibacterianos⁴⁷. Estudos relacionados à ação antifúngica e antibacteriana são importantes já que vem ocorrendo um aumento de infecções causadas por microorganismos oportunistas.

Complexos de cobalto também têm sido estudados como PDAHs^{48, 49, 50}. O princípio geral é que o cobalto tem um estado de oxidação inerte, o 3+, e um estado lábil, o 2+. Em geral, complexos de Co(III) não são ativos, servindo como carregadores e desativantes do agente anticâncer. Complexos de cobalto contendo ligante DCE foram sintetizados por David C. Ware e colaboradores, que mostraram que complexos contendo um ligante mostarda bidentado têm seletividade em células em hipóxia em uma cultura dispersa de células⁵¹.

Recentemente, Failes e colaboradores investigaram complexos de Co(III) contendo o ligante tripodal tris(metilpiridil)amina (tpa) e o inibidor de metaloproteinase de matriz “marimastat” (mmstH₂) (marimastat = N-[2,2 – dimetil – 1 - (metilcarbamoil) propil] – 2 - [hidroxi - (hidroxicabamoil) metil] – 4 – metil - pentanamida). Estudos eletroquímicos mostraram que os potenciais de redução dos complexos são adequados para que sejam ativados por biorredução em condições hipóxicas. A estabilidade da pró-droga foi confirmada *in vitro* e *in vivo*, onde testes em ratos mostraram um aumento no nível de inibição de crescimento tumoral para os complexos quando comparados com o marimastat livre⁵².

1.5. Manganês (II)

Manganês é o terceiro metal de transição mais abundante na crosta terrestre. Com número atômico 25 está localizado entre cromo e ferro na primeira série de transição na tabela periódica. Típico dos metais de transição, os compostos de manganês são conhecidos por ocorrerem com uma ampla variedade de estados de oxidação de Mn(VII) até Mn(-I). Contudo, os mais importantes estados de transição encontrados na natureza são 2+, 3+ e 4+; Os estados 5+, 6+ e 7+ são fortemente oxidantes para serem estáveis em contato com outros compostos da natureza, enquanto compostos com estados de oxidação 1+ ou

menores são, normalmente, estabilizados por complexação organometálica. A possibilidade de um metal ser capaz de variar seus estados de oxidação acima de três não é naturalmente usual, e manganês parece ser amplamente usado pela facilidade de promover reações de transferência de elétrons⁵³.

Mn(II) representa o estado de oxidação favorecido termodinamicamente para manganês em solução ácida ou básica⁵⁴. Como o íon Mn(II) tem um estrutura eletrônica d^5 semi-preenchida, não há estabilização do campo cristalino para nenhuma estereoquímica em particular para o íon, e compostos de Mn(II) são encontrados com uma ampla variedade de estruturas estereoquímicas⁵⁵. Contudo, na natureza, onde normalmente há doadores de oxigênio e, às vezes, nitrogênio, a complexação tende a fornecer compostos octaédricos, apesar da aparente estabilidade de manganês Ftalocianinas quadrado planares⁵⁶.

A complexação do Mn(II) assume relevância quando consideramos o papel do metal em química clínica, o íon $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ é comumente encontrado em águas doces⁵⁷. Naturalmente ocorrem compostos de Mn(II) sólidos, que são predominantemente óxidos (ou óxidos hidratados), como a manganosita (MnO) e pirocrosita (MnO.H₂O), além da rodocrosita (MnCO₃) que também é bem conhecida; óxidos com estado de oxidação misto Mn(III)/Mn(II), como na hausmanita (Mn₃O₄), é dificilmente encontrado.

Complexos de manganês possuem atividade catalítica antioxidante, bloqueando o estresse oxidativo *in vitro*⁵⁸.

A química de coordenação do manganês tem atraído atenção nos recentes anos devido sua presença em diversos sistemas biológicos⁵⁹. Um centro mononuclear de Mn(II) foi encontrado no sítio ativo de algumas enzimas que exibem atividade superóxido dismutase⁶⁰. Além disso, manganês desenvolve um importante papel nos ‘complexos envolvendo oxigênio’ (OEC) de fotossistemas-II⁶¹.

Novos complexos de Mn(II) e Mn(IV) com ligantes semicarbazonas e tiosemicarbazonas vêm sendo sintetizados e caracterizados com o intuito de o complexo metálico ser mais eficaz como agentes antitumorais, antivirais, antifúngicos, antibacterianos e antimaláricos que os ligantes livres⁶².