



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS  
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

**BIGAIL SOARES DA SILVA**

**SÍNTESE DE BASE SCHIFF A PARTIR DE ALDEÍDOS AROMÁTICOS E  
DERIVADOS DE 4-AMINOANTIPIRINA PARA AVALIAÇÃO EM ENSAIOS  
FUNGICIDAS.**

**MACAPÁ-AP  
2026**

**BIGAIL SOARES DA SILVA**

**SÍNTESE DE BASE SCHIFF A PARTIR DE ALDEÍDOS AROMÁTICOS E  
DERIVADOS DE 4-AMINOANTIPIRINA PARA AVALIAÇÃO EM ENSAIOS  
FUNGICIDAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Licenciatura em Química da  
Universidade Federal do Amapá, como  
requisito da disciplina de TCC 2

Orientador: David Esteban Quintero Jimenez

**MACAPÁ-AP  
2026**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Biblioteca Central/UNIFAP-Macapá-AP  
Elaborado por Aline Farias Bandeira Couto – CRB-2 1700/O

---

S586s Silva, Bigail Soares da.

Síntese de base schiff a partir de aldeídos aromáticos e derivados de 4-aminoantipirina para a avaliação em ensaios fungicidas / Bigail Soares da Silva . - Macapá, 2026.

1 recurso eletrônico.  
44 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Federal do Amapá, Macapá (AP), 2026.

Orientador: David Esteban Quintero Jimenez .

Modo de acesso: World Wide Web.

Formato de arquivo: Portable Document Format (PDF).

1. Química Orgânica - Bases de schiff . 2. Aldeídos aromáticos. 3. Ensaio fungicidas . I. Jimenez, David Esteban Quintero, orientador. II. Universidade Federal do Amapá . III. Título.

CDD 23. ed. – 547

---

SILVA, Bigail Soares da. **Síntese de base schiff a partir de aldeídos aromáticos e derivados de 4-aminoantipirina para a avaliação em ensaios fungicidas**. Orientador: David Esteban Quintero Jimenez . 2026. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Federal do Amapá , Macapá (AP), 2026.

## **Agradecimentos**

A Deus, pela força e sabedoria em cada etapa desta caminhada.  
Ao meu orientador, pela paciência, dedicação e por todo o apoio ao longo do processo.  
À minha família, que é a base de tudo, pelo amor incondicional e incentivo constante.

“Na natureza, nada se cria, nada se perde, tudo se transforma.”  
— Antoine Lavoisier

## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	8
2.OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2Objetivos específicos.....	12
3. REVISÃO BIBLIOGRAFICA .....	13
3.1 Importância e aplicação das bases de Schiff.....	14
3.2 Fungos e sua importância na atividade antifúngica.....	19
4.MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
4.1 Reagente e solventes.....	21
4.2 Síntese de bases de Schiff a partir de 4-aminoantipirina e derivados de aldeídos aromáticos.....	21
4.3 Procedimento Experimental do Ensaio biológico.....	22
4.4 Equipamentos.....	25
5.RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1 Otimização da reação da base Schiff.....	27
5.2 Caracterização por <sup>1</sup> H NMR, <sup>13</sup> C NMR e FTIR do ( <i>E</i> )-4-(benzilidenoamino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (3a) .....	32
5.3 Síntese das bases de Schiff derivadas da 4-aminoantipirina.....	37
5.4 Determinação da concentração inibitória mínima Concentração (CIM) e a Concentração Fungicida Mínima (CFM) pelo método de microdiluição em caldo.....	38
6.CONCLUSÃO.....	41
7.REFERENCIAS .....	42

## RESUMO

As bases de Schiff são compostos orgânicos caracterizados pela presença do grupo azometina ( $-C=N-$ ), formado pela condensação entre aminas e compostos carbonílicos, como aldeídos ou cetonas. Esses compostos despertam interesse na química orgânica e farmacêutica devido à sua versatilidade estrutural e ao potencial biológico. Neste trabalho, foram sintetizadas bases de Schiff derivadas da 4-aminoantipirina e de diferentes aldeídos aromáticos, com o objetivo de otimizar as condições reacionais e avaliar sua atividade antifúngica. As condições ideais de síntese foram estabelecidas utilizando etanol como solvente, temperatura de 50 °C e tempo reacional de 60 minutos, resultando em produtos **3a-3p** com bons rendimentos (90-98 %). A caracterização estrutural foi realizada por espectroscopia no infravermelho (FTIR) e ressonância magnética nuclear ( $^1H$  e  $^{13}C$  RMN), confirmando a formação dos compostos. A atividade antifúngica foi avaliada frente às cepas *Candida albicans* (ATCC10231) e *Candida krusei* (ATCC6258) pelo método de microdiluição em caldo. Os compostos apresentaram atividade antifúngica moderada contra *C. albicans*, com valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) entre 125 e 250  $\mu g \cdot mL^{-1}$  e Concentração Fungicida Mínima (CFM) entre 250 e 500  $\mu g \cdot mL^{-1}$ . Frente a *C. krusei*, os compostos **3d** e **3i** destacaram-se, apresentando CIM de 62,5  $\mu g \cdot mL^{-1}$ . De modo geral, os resultados indicam que a atividade antifúngica das bases de Schiff derivadas da 4-aminoantipirina está relacionada às modificações estruturais introduzidas na molécula, evidenciando a influência dos substituintes aromáticos sobre o desempenho biológico. O estudo contribui para o entendimento da relação estrutura-atividade e reforça o potencial dessas moléculas como protótipos para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos.

**Palavras-chave:** Bases de Schiff; Aldeídos aromáticos; Ensaios fungicidas.

**LISTA DE FIGURAS.**

Figura 1. Representação geral de uma base de Schiff.....	13
Figura 2. representação da base de Schiff ( <i>E</i> )-2-((2-hidroxibenzilideno) amino) fenol com atividade antibacteriana.....	14
Esquema 1. Bases de Schiff com atividade antimicrobiana contra <i>Mycrobacterium</i> .....	14
Esquema 2. Obtenção das bases de Schiff (A) e complexos metal-base de Schiff descrita por Dhanaraj.....	15
Esquema 3. Síntese de bases de Schiff pela metodologia de Llanos.....	15
Esquema 4. Bases de Schiff descritas por Latif.....	16
Esquema 6. Bases de Schiff pela metodologia de Abdullah.....	17
Esquema 7. Bases de Schiff apresentadas pelo Arcadi.....	17
Esquema 8. Bases de Schiff pela metodologia de Teran, .....	18
Esquema 9. Bases de Schiff pela metodologia Al-Labban.....	18
Esquema 10. Bases de Schiff obtidas por Kasare.....	19
Esquema 11. Bases de Schiff do estudo de Bensaber.....	19

## 1. INTRODUÇÃO

As bases de Schiff, também denominadas azometinas, foram descritas pela primeira vez por Hugo Schiff em 1864, constituindo um marco relevante no desenvolvimento da química orgânica. Desde então, esses compostos têm despertado expressivo interesse científico em virtude de sua ampla aplicabilidade em diferentes áreas da química e da farmacologia (HAMEED et al., 2015).

Esses compostos caracterizam-se pela presença do grupo funcional imina ou azometina ( $-C=N-$ ), formado a partir da reação de condensação entre compostos carbonílicos, como aldeídos ou cetonas, e aminas. A estrutura geral das bases de Schiff pode ser representada pela fórmula  $R_2C=NR'$ , em que R e R' correspondem a grupos alquila, arila ou heteroarila (MUSTAPHA et al., 2016). A diversidade desses substituintes confere elevada flexibilidade estrutural às moléculas, permitindo a modulação de suas propriedades químicas e biológicas.

As bases de Schiff apresentam ampla utilidade na química orgânica, sendo empregadas como pigmentos, corantes, catalisadores e intermediários sintéticos. Além disso, sua versatilidade estrutural favorece aplicações tecnológicas e industriais, reforçando a relevância desses compostos tanto no contexto acadêmico quanto no setor produtivo.

Outro aspecto de destaque refere-se à ampla gama de atividades biológicas atribuídas às bases de Schiff. Estudos relatam que esses compostos podem apresentar propriedades anti-inflamatórias, antivirais, antibacterianas, antifúngicas e antimaláricas (HAMEED et al., 2016; KAJAL et al., 2013; SILVA et al., 2011). Essa diversidade de atividades farmacológicas está diretamente associada à presença do grupo imina, capaz de interagir com diferentes alvos biológicos, conferindo elevado potencial terapêutico a essas moléculas.

O grupo imina ou azometina desempenha papel fundamental tanto em compostos de origem natural quanto sintética, estando frequentemente associado à atividade biológica de diversas substâncias. Esse grupo funcional atua como um farmacóforo versátil, isto é, uma unidade estrutural responsável pela atividade biológica predominante, sendo amplamente explorado no desenvolvimento de novos agentes farmacológicos (KAJAL et al., 2013).

A estrutura das bases de Schiff também possibilita a introdução de substituintes específicos capazes de alterar a densidade eletrônica e a polaridade molecular, influenciando diretamente suas propriedades físico-químicas e bioativas. Essa característica favorece a

obtenção de compostos mais potentes e seletivos, com maior eficácia frente a microrganismos patogênicos (ÁVILA et al., 2020).

Dentre as diferentes classes de bases de Schiff investigadas, destacam-se aquelas derivadas da 4-aminoantipirina e de aldeídos aromáticos, que têm demonstrado atividade antimicrobiana significativa (SILVA et al., 2011). Esses compostos apresentam-se como candidatos promissores ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, especialmente diante do crescente aumento da resistência microbiana aos fármacos convencionais.

Nesse contexto, os fungos representam um grupo de microrganismos de grande relevância clínica, sendo responsáveis por diversas infecções em humanos, conhecidas como micoses. Entre os fungos patogênicos mais importantes destacam-se espécies do gênero *Candida*, especialmente *Candida albicans* e *Candida krusei*, que podem causar infecções oportunistas em indivíduos imunocomprometidos. O aumento da resistência desses microrganismos aos antifúngicos disponíveis tem estimulado a busca por novos compostos com potencial atividade antifúngica.

Diante desse cenário, compostos derivados de bases de Schiff têm sido amplamente investigados como potenciais agentes antifúngicos, devido à sua capacidade de interação com diferentes alvos biológicos e à facilidade de modificação estrutural. Assim, a síntese e avaliação biológica desses compostos tornam-se estratégias relevantes na busca por novas alternativas terapêuticas no combate às infecções fúngicas.

Diante desse contexto, estabeleceu-se a seguinte questão de pesquisa: qual é o efeito, em ensaios fungicidas, das bases de Schiff sintetizadas a partir de derivados de aldeídos aromáticos e da 4-aminoantipirina? Assim, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar e avaliar o desempenho antifúngico das bases de Schiff obtidas, as quais foram previamente caracterizadas por técnicas espectroscópicas. A atividade antifúngica foi avaliada por meio de ensaios microbiológicos utilizando o método de microdiluição em caldo em placas de 96 poços, de acordo com os protocolos estabelecidos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute.

Os testes foram realizados frente às cepas *Candida albicans* (ATCC10231) e *Candida krusei* (ATCC6258), permitindo a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e da Concentração Fungicida Mínima (CFM) dos compostos sintetizados. Essa metodologia possibilitou a avaliação da atividade antifúngica das bases de Schiff derivadas da 4-aminoantipirina, fornecendo dados confiáveis sobre o potencial biológico da série estudada.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

- Sintetizar e avaliar o desempenho das bases Schiff a partir de aldeídos aromáticos e derivados de 4-aminoantipirina em ensaios fungicidas;

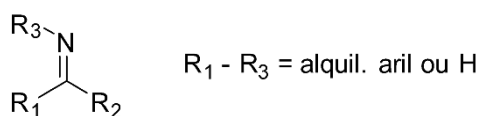
### 2.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar os compostos sintetizados por meio de técnicas espectroscópicas: Infravermelho (FTIR) e ressonância magnética nuclear (RMN);
- Otimizar a reação de síntese das bases de Schiff;
- Avaliar a eficácia fungicida das diferentes bases de Schiff sintetizadas frente às cepas *Candida albicans* (ATCC10231) e *Candida krusei* (ATCC6258);

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os compostos azometinas melhor conhecidos como as bases de Schiff foram desenvolvidas por Hugo Schiff em 1864 (pioneiro na química orgânica moderna). As bases de Schiff tem apresentado diversas aplicações tanto na química orgânica como na química medicinal (HAMEED *et al.*, 2015). As bases de Schiff são caracterizadas por possuir uma estrutura  $R_3R_2C=NR_1$ , oriundos de uma ligação dupla  $C=N$  entre carbonilas (aldeídos ou cetonas) e aminas (Figura 1). Os substituintes  $R_3$ ,  $R_2$  e  $R_1$  poderiam ser grupos alquil, aril ou heteroaril (MUSTAPHA,2009).

Figura 1. Representação geral de uma base de Schiff.



Fonte: Autor 2025.

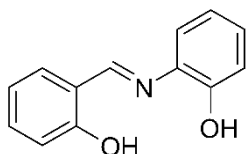
As bases de Schiff são compostos de grande uso em pigmentos, corantes, intermediários de síntese orgânica entre outros. Um fato interessante destes compostos são várias atividades biológicas que apresentam como: Antiinflamatória, antiviral antibacteriana, antifúngica antimalária entre outras. (HAMEED 2016, KAJAL 2013, SILVA 2011.)

O núcleo da azometina encontra-se em diversos produtos de origem natural e sintético onde apresentam uma importância essencial para suas atividades biológicas.

Pesquisas apontam que a presença de par de elétrons livres no orbital híbrido  $sp^2$  no átomo de nitrogênio na base de Schiff é de importância química e biológica (MUHAMMAD 2011). Devido a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio das iminas com os centros ativos e interferir nos processos celulares (SHANTY, 2017).

Os azometinas representam núcleos farmacólogos para o estudo e descoberta de compostos ativos devido a que na estrutura da azometina existe a possibilidade de derivatização dos grupos funcionais com objetivo de aumentar atividade biológica como é representado na figura 2 uma base de Schiff com atividade antibacteriana.

Figura 2. representação da base de Schiff (*E*)-2-((2-hidroxibenzilideno) amino) fenol com atividade antibacteriana.



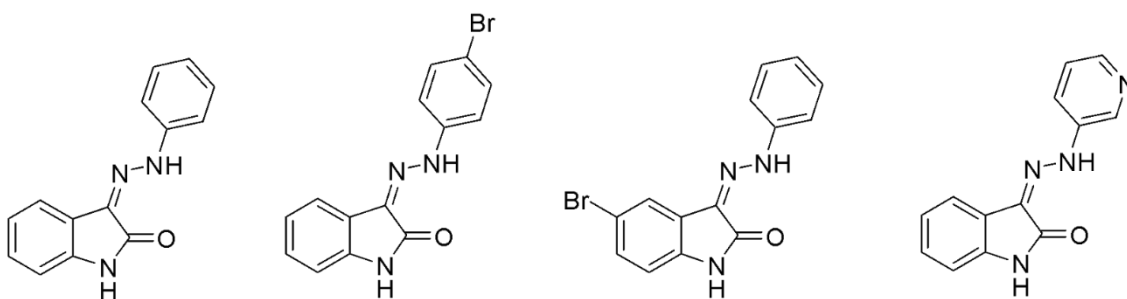
Fonte: Autor, 2025.

### 3.1 Importância e aplicação das bases de Schiff

Cabe destacar-se que as azometinas são intermediários de reações que podem ser sintetizados com vários tipos derivados como por exemplo: oximas (hidroxiamina e aldeídos), Fenil-hidrazona (acetofenona e fenil-hidrazina) entre outros. As reações de obtenção de estes derivados são importantes devido às aplicações em processos biológicos um exemplo foi na forma ativa da vitamina B6 (piroxidol fostato) sendo um derivado importante para as reações com aminoácidos que formam a imina (CAREY *et al.*,2018)

Pakravan *et al.* (2013) apresentou um estudo de bases de Schiff usando derivados de isatina, derivados de aminohidrazinas usando etanol como solvente, refluxo, 12h para fornecer rendimentos de 75-86 % (Esquema 1). Estes compostos apresentaram atividade contra cepas de *Mycobacterium*.

Esquema 1. Bases de Schiff com atividade antimicrobiana contra *Mycobacterium*.

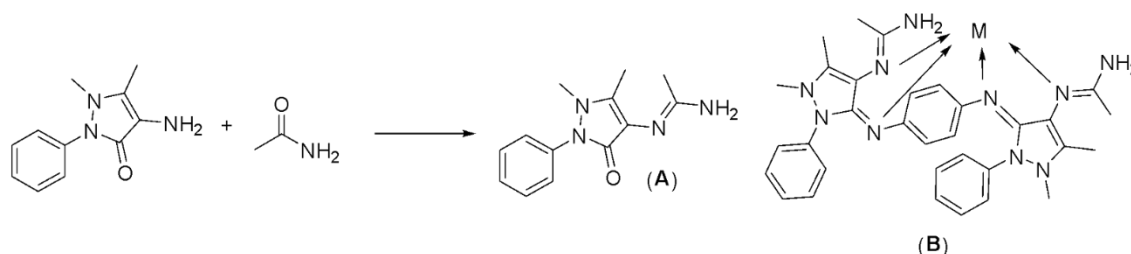


Fonte: Autor, 2025.

Segundo Dhanaraj *et al.* (2020) foi estudado a síntese de bases de Schiff entre aldeídos e cetonas com 4-aminoantipirina em etanol, refluxo, 5 horas até finalização da reação. Posteriormente, as azometinas foram dissolvidas em etanol quente e foi adicionado uma solução de sais de metais (Co (II), Ni (II), Cu (II). Zn (II)) em proporção estequiométrica 1:1 com a

base de Schiff. As soluções foram colocadas em condições de refluxo por 5h, após, esfriou-se as soluções e os produtos foram filtrados. Os complexos de metais-base de Schiff foram testados e apresentaram atividade biológica frente às espécies de bactérias: *B. Substittlis*, *S. Aureus*, *E. Coli* e *K. Pneumoniae* e frente a fungos: *A. Niger* e *A. Albicans* (Esquema 2).

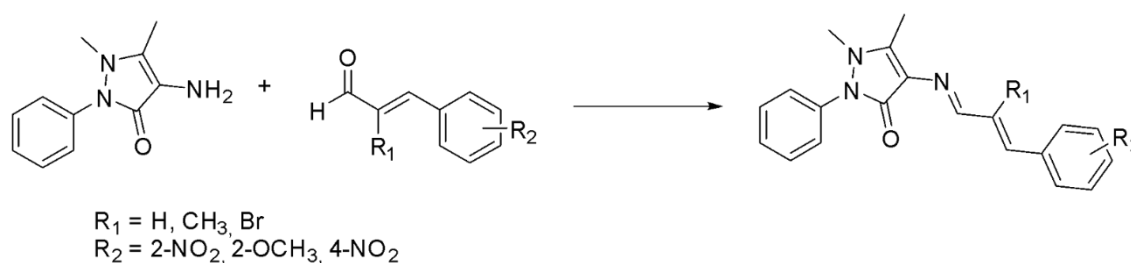
Esquema 2. Obtenção das bases de Schiff (A) e complexos metal-base de Schiff descrita por Dhanaraj.



Fonte: Autor, 2025.

De acordo com Llanos *et al.* (2022) a síntese de bases de Schiff entre diferentes derivados de cinnamaldeído com 4-aminoantipirina, etanol como solvente, refluxo, 1-24 horas fornecendo rendimentos de 82-98 %. Os compostos apresentaram atividade antibacteriana frente a *Enterbacter gergoviar* MIC (15.6  $\mu$ M) e antifúngica frente a *Candida albicans* MIC (15.6  $\mu$ M) (Esquema 3).

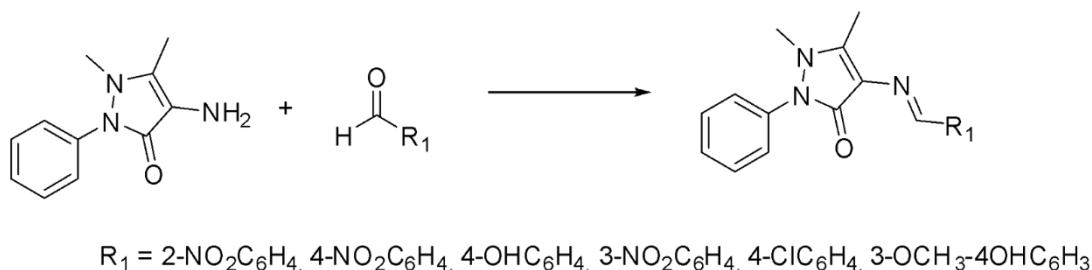
Esquema 3. Síntese de bases de Schiff pela metodologia de Llanos.



Fonte: Autor, 2025.

Segundo Latif *et al.* (2009) a síntese de derivados de azometinas entre 4-aminoantipirina e derivados de aldeídos sólidos sem solvente pela metodologia de maceração, a temperatura ambiente, 1 hora para fornecer rendimentos acima de 98% (esquema 4). Cabe ressaltar-se que pela metodologia não há necessidade de purificação dos compostos

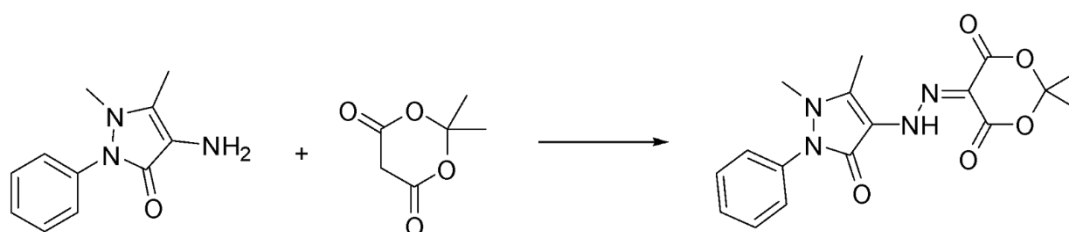
Esquema 4. Bases de Schiff descritas por Latif.



Fonte: Autor, 2025.

De acordo com Kumar *et al.* (2018) a síntese de azometinas usando ácido de Meldrum e 4-aminoantipirina em uma solução ácida de HCl, nitrito de sódio por 15 min a temperatura ambiente. Após finalizar, a solução foi dissolvida em uma solução de acetato de sódio e colocada em banho de maria a 0 °C, e deixou-se em agitação magnética por 15 minutos. O precipitado amarelo foi filtrado e recristalizado em mistura de etanol/acetonitrila (1:1). Posteriormente a base de Schiff foi usada para a preparação de complexos com sais de cloreto de metais como: Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn usando metanol como solvente em agitação pelo período de 2-3 horas. Os complexos metal-base de Schiff apresentaram atividade antimicrobiana frente a *S. aureus*, *E. Coli* e *C. albicans* (Esquema 5).

Esquema 5. Bases de Schiff pela metodologia de Kumar.

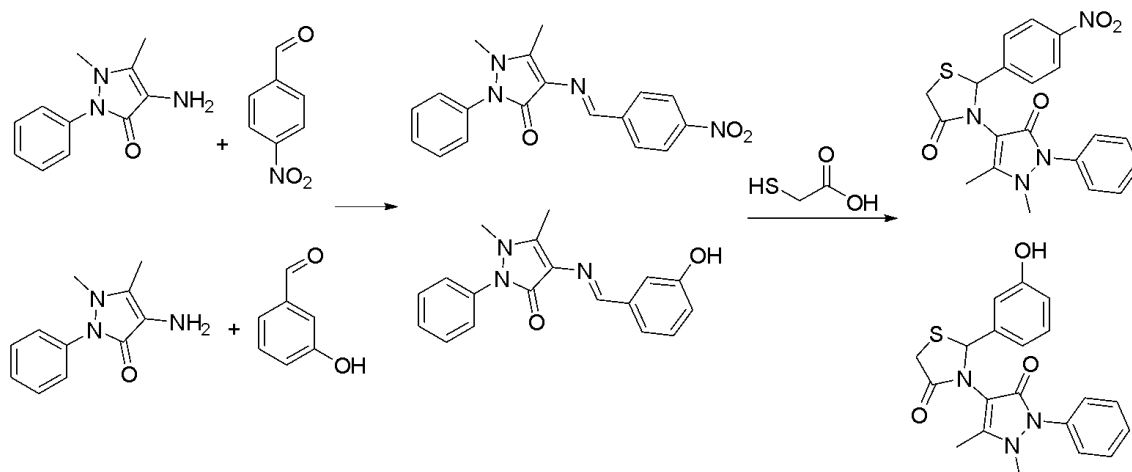


Fonte: Autor, 2025.

Segundo Abdullahi *et al.* (2009) estudaram a síntese de derivados de tiazolidinonas a partir de bases de Schiff obtidas entre a reação de 4-aminoantipirina com 3-hidroxibenzaldeído e 4-nitrobenzaldeído sem solvente em condições de maceração dos reagentes em um matraz de porcelana por 10 min. Após obter as azometinas estas foram adicionadas em outro matraz de

porcelana adicionando ácido tiogólico por 10 min. Quando observar a mudança de cor foi filtrado e recristalizado com THF (Esquema 6). Os compostos sintetizados apresentaram potencial frente a inibidores da kinases-2.

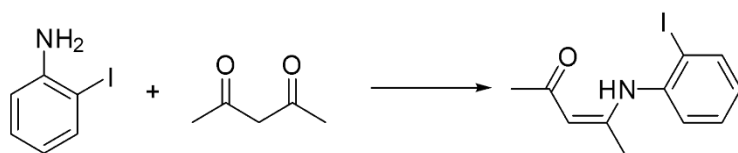
Esquema 6. Bases de Schiff pela metodologia de Abdullah.



Fonte: Autor, 2025.

Arcadi *et al.* (2003) reportaram o estudo de reações de obtenção de bases de Schiff entre *orto*-anilina e acetilacetona, etanol como solvente a temperatura ambiente usando  $\text{NaAuCl}_4$  como catalisador por 7 horas para fornecer rendimento acima de 99% (Esquema 7). Cabe destacar que neste estudo foram usados vários catalisadores de metais como Cu, Zn, Ag e Pd porém o mais efetivo em termos de rendimento foi o Au.

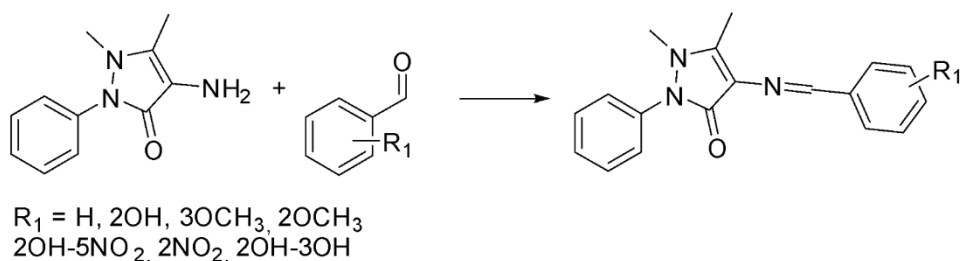
Esquema 7. Bases de Schiff apresentadas pelo Arcadi.



Fonte: Autor, 2025.

De acordo com Teran *et al.* (2021) pesquisaram o uso de bases de Schiff entre 4-aminoantipirina com derivados de aldeídos aromáticos em etanol como solvente, refluxo em 6 horas para fornecer rendimentos de 77-95 % (Esquema 8). Estes compostos apresentaram atividades antimicrobianas e atividades contra a leishmanioses.

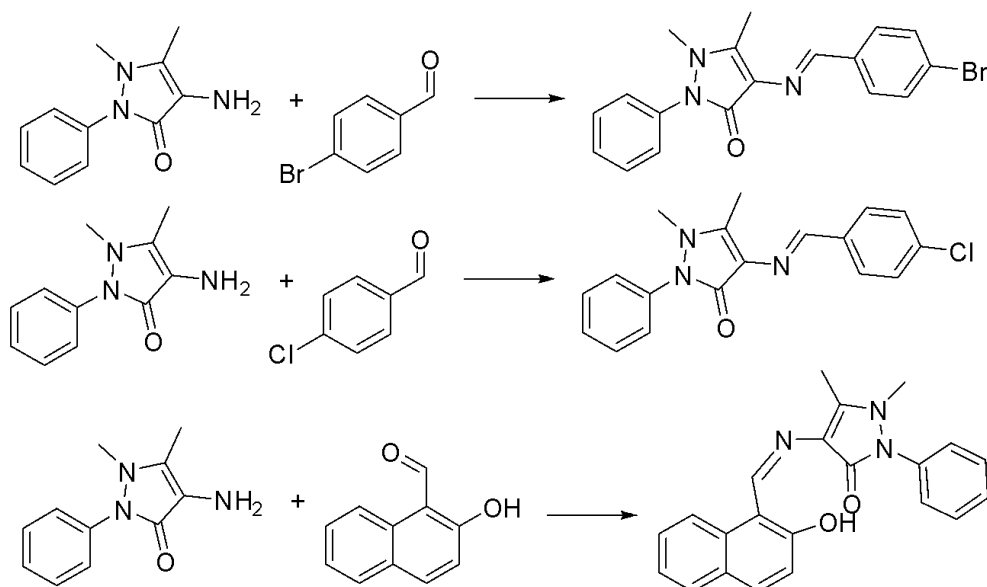
Esquema 8. Bases de Schiff pela metodologia de Teran



Fonte: Autor, 2025.

Segundo Al-Labban *et al.* (2007) pesquisaram a síntese de bases de Schiff a partir de 4-aminoantipirina e aldeídos aromáticos usando etanol absoluto, ácido acético como catalizador, refluxo, 1-2 horas para fornecer rendimentos de 87-93 % (Esquema 9). Os compostos apresentaram atividade antibacteriana frente a *K. pneumoniae* e *C. freundii*.

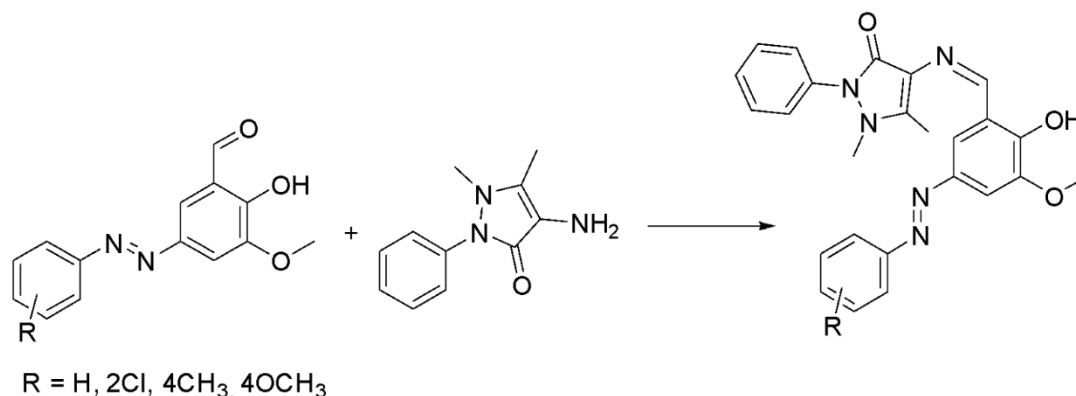
Esquema 9. Bases de Schiff pela metodologia Al-Labban.



Fonte: Autor, 2025.

De acordo com Kasare *et al.* (2022) reportaram a síntese de novas azo-bases de Schiff a partir de derivados de 2-hidroxi-3-metoxi-5-(fenildiazenil)benzaldeído e 4-aminoantipirina, etanol como solvente, 50 °C por 15 min para fornecer rendimentos de 54-93 % (Esquema 10). Os compostos mostraram atividades biológicas moderadas frente a *E. Coli*, *S. typhi*, *S. aureus* e *B. subtilis*.

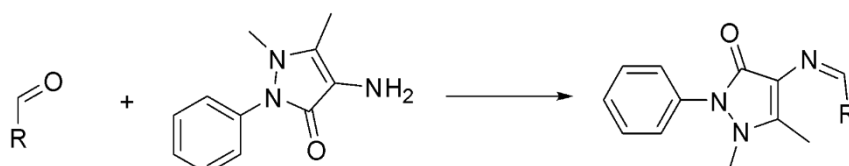
Esquema 10. Bases de Schiff obtidas por Kasare.



Fonte: Autor, 2025.

Conforme Bensaber *et al.* (2014) desenvolveram uma síntese de bases de Schiff a partir de 44-aminoantipirina, derivados de aldeídos aromáticos sem solvente. A reação foi realizada mediante o uso de um reator de micro-ondas com frequências de 350-600 W, em um intervalo de tempo de 0.5 a 2 minutos de reação a 60 °C para fornecer rendimentos de 85-97 % (Esquema 11). Os compostos apresentaram atividades como fosforilase timidina, enzima angiogênica e células carcinoma (seio e pulmão).

Esquema 11. Bases de Schiff do estudo de Bensaber.

R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, furano, tiofeno, 2-naftol

Fonte: Autor, 2025.

### 3.2 Fungos e sua importância na atividade antifúngica

Os fungos são organismos eucariontes, heterotróficos e pertencentes ao reino Fungi. Eles podem apresentar organização unicelular, como as leveduras, ou multicelular, como os fungos filamentosos. Diferentemente das plantas, os fungos não possuem clorofila e, portanto, não realizam fotossíntese, obtendo seus nutrientes por meio da absorção de matéria orgânica do ambiente. Estruturalmente, os fungos possuem parede celular composta principalmente por

quitina, e nos fungos filamentosos as células se organizam em estruturas chamadas hifas, que formam o micélio, responsável pelo crescimento e pela absorção de nutrientes (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; MADIGAN et al., 2016).

Os fungos estão amplamente distribuídos na natureza e desempenham papéis importantes nos ecossistemas, especialmente na decomposição de matéria orgânica e na ciclagem de nutrientes. Além disso, possuem grande importância na indústria alimentícia, farmacêutica e biotecnológica, sendo utilizados na produção de alimentos, bebidas fermentadas, enzimas e medicamentos. Entretanto, algumas espécies podem atuar como patógenos oportunistas, causando infecções conhecidas como micoses em humanos e animais (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2021).

Entre os fungos patogênicos de maior relevância clínica destacam-se espécies do gênero *Candida*, especialmente *Candida albicans* e *Candida krusei*. Essas leveduras fazem parte da microbiota normal do organismo humano, podendo ser encontradas na pele, mucosas e trato gastrointestinal. No entanto, em situações de desequilíbrio do sistema imunológico ou alterações na microbiota, esses microrganismos podem se tornar patogênicos, causando infecções que variam desde micoses superficiais até infecções sistêmicas graves (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2018)

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Reagente e solventes

Os reagentes que foram utilizados nas sínteses da 4-aminoantipirina (98%), benzaldeído (98%), 4-bromobenzaldeído(99%), 4-Clorobenzaldeído(99%), 4-Metilbenzaldeído (97%), 4-Nitrobenzaldeído(98%), 4-Metoxibenzaldeído(98%), 4-Iodobenzaldeído(98%), 4-formilbenzaldeído(98%), 3-Pirinacarboxaldeído(98%), Seringaldeído(98%), Furfural (99%), 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (99%), 2-Tiofenocarboxaldeído (99%),  $\alpha$ -Methyl-*trans*-cinnamaldeído (99%), Vanilina (97%), 3-Hidroxibenzaldeído (97%), 4-Hidroxibenzaldeído (99%), obtidos de fontes comerciais (Sigma Aldrich).

Os solventes que foram utilizados: hexano, acetato de etila (AcOEt), metanol (MeOH), etanol (EtOH), acetona, clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>), e o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 99,5%).

As cromatografias em camada delgada (CCD) que foram feitas em placas da marca DC-Fertigfolien ALUGRAM® XTra SIL G/UV254, com camada de 0,20 mm de sílica gel 60 com indicador fluorescente UV<sub>254</sub>. As cromatografias líquidas em coluna serão realizadas utilizando sílica gel da marca *Acros Organics*, com tamanho de partícula na faixa de 0,035-0,070 mm e com diâmetro de poro de 6 nm.

Para a avaliação da atividade biológica foram usados, meios de cultura em caldo de Mueller Hinton (CMH), como fungos agentes antimicrobianos em solução estoque e solução salina estéril para diluições.

### 4.2 Síntese de bases de Schiff a partir de 4-aminoantipirina e derivados de aldeídos aromáticos.

**Procedimento geral:** Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foram adicionados 1,1 mmol de aldeídos aromáticos, 1,0 mmol de 4-aminoantipirina e 10 mL de etanol. A reação foi mantida sob agitação magnética, à 50 °C, por 1 hora e acompanhada por CCD, utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1). Ao final da reação, o solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida e em sequência, foi realizada uma extração líquido-líquido com acetato de etila (3x30 mL). As fases orgânicas desenvolvidas foram reunidas e adicionadas

sulfato de sódio anidro e filtradas. Em seguida, o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por recristalização usando hexano. Os compostos sintetizados e purificados foram caracterizados por análise de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , IV e ponto de fusão.

### 4.3 Procedimento Experimental do Ensaio biológico

O método adotado para a determinação da atividade antifúngica segue a técnica de avaliação do potencial fungicida em placas de 96 poços, utilizando o método de microdiluição em caldo, conforme os protocolos estabelecidos pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS). Essa abordagem é amplamente reconhecida por sua eficácia na quantificação da atividade antifúngica de substâncias candidatas contra cepas de leveduras, permitindo a determinação precisa da Concentração Inibitória Mínima (CIM).

Nesse método, de acordo com Alves (2008), a primeira etapa consistiu no preparo das culturas fúngicas. Foram utilizadas neste estudo as cepas padrão *Candida albicans* (ATCC 10231) e *Candida krusei* (ATCC 6258), selecionadas por apresentarem elevada resistência a diversos agentes antimicrobianos, o que as torna modelos relevantes para a avaliação do potencial antifúngico das substâncias testadas. As cepas foram cultivadas em meio apropriado por um período de 18 a 24 horas, a 35 °C.

A densidade das suspensões fúngicas foi ajustada para 0,5 na escala de McFarland. O controle da densidade celular é um fator de grande importância, uma vez que variações nesse parâmetro podem influenciar significativamente os resultados dos ensaios microbiológicos. Para esse ajuste, empregaram-se soluções padrão contendo sulfato de bário ( $\text{BaSO}_4$ ) e ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) a 1%, de modo a padronizar a turbidez do inóculo microbiano.

As bases de Schiff sintetizadas, correspondentes à série **3a–3p**, foram avaliadas quanto à atividade fungicida. Para os ensaios, foram preparadas soluções contendo 5 mg de cada composto, as quais foram dissolvidas em 5 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), obtendo-se soluções estoque utilizadas nos testes antifúngicos.

## Procedimento Experimental — *Candida albicans*

A determinação da atividade antifúngica frente à cepa *Candida albicans* (ATCC 10231) foi realizada pelo método de microdiluição em caldo, conforme os protocolos padronizados pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2002). Esse método permite avaliar de forma quantitativa o potencial antifúngico de compostos, por meio da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e da Concentração Fungicida Mínima (CFM).

Inicialmente, colônias recentes de *Candida albicans* foram cultivadas em meio de ágar apropriado por 24 horas. Em seguida, foi preparada uma suspensão em solução salina estéril, ajustada à turbidez equivalente a 0,5 na escala McFarland (aproximadamente  $1-5 \times 10^6$  UFC/mL). Essa suspensão foi posteriormente diluída para obter uma concentração final de cerca de  $10^3$  UFC/mL, utilizada no ensaio de microdiluição.

Foram testados 16 compostos, identificados como **3a-3p**. Cada amostra foi diluída em meio de cultura adequado (caldo RPMI ou Mueller-Hinton, conforme padronização) para obtenção da concentração inicial de 250 µg/mL. O ensaio foi conduzido em placas de microtitulação de 96 poços. Em cada poço experimental, foi adicionado um volume final de 250 µL, sendo 100 µL da amostra e 150 µL do caldo de cultura.

Na primeira coluna, adicionou-se a concentração inicial de 250 µg/mL. A partir dessa solução, realizou-se uma diluição seriada, transferindo 125 µL da coluna anterior para a seguinte, obtendo-se concentrações decrescentes (125 µg/mL, 62,5 µg/mL, 31,25 µg/mL e assim sucessivamente) até atingir a menor concentração desejada.

Após a montagem das diluições, uma gota do inóculo de *Candida albicans* foi adicionada em cada poço, exceto na última linha da placa, que foi reservada para os controles.

A última linha da placa foi utilizada para os controles, organizados da seguinte forma: Controle de esterilidade: poços contendo apenas o caldo de cultura; Controle de crescimento: poços contendo caldo e inóculo, sem amostra; Controle positivo: poços contendo caldo, inóculo e clorexidina, utilizada como padrão de inibição fúngica; Controle de solvente: poços contendo caldo, inóculo e DMSO, na mesma concentração presente nas amostras.

Após a preparação, as placas foram cuidadosamente homogeneizadas e deixadas na capela a 37 °C por 24 horas. Ao término da incubação, foi realizada a leitura visual da turbidez

em cada poço, sendo considerada como CIM a menor concentração capaz de inibir completamente o crescimento visível do fungo.

### **Procedimento Experimental — *Candida krusei***

A avaliação da atividade antifúngica frente à cepa *Candida krusei* (ATCC 6258) foi realizada pelo método de microdiluição em caldo, seguindo os protocolos estabelecidos pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2002). Esse método permite determinar quantitativamente a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Fungicida Mínima (CFM) de substâncias com potencial antifúngico.

Inicialmente, foram preparadas as soluções amostrais dos compostos a serem testados, nomeados de 3a-3p. Em seguida, preparou-se o inóculo fúngico a partir de colônias recentes de *Candida krusei*, cultivadas em meio apropriado. A suspensão foi ajustada à turbidez equivalente a 0,5 na escala McFarland (aproximadamente  $1-5 \times 10^6$  UFC/mL) e, posteriormente, diluída para atingir uma concentração final de cerca de  $10^3$  UFC/mL no ensaio.

O teste foi conduzido em placas de microdiluição de 96 poços, com volume final de 500  $\mu$ L por poço, sendo 250  $\mu$ L de caldo de cultura e 250  $\mu$ L da amostra. Na primeira coluna, adicionou-se o composto na concentração inicial de 250  $\mu$ g/mL juntamente com o caldo.

A partir dessa mistura inicial, realizou-se uma diluição seriada, transferindo-se 250  $\mu$ L da solução anterior para a coluna seguinte, obtendo-se assim concentrações decrescentes (125  $\mu$ g/mL, 62,5  $\mu$ g/mL, 31,25  $\mu$ g/mL e assim sucessivamente) até atingir a menor concentração testada.

Após a preparação das diluições, uma gota do inóculo foi adicionada a cada poço experimental. A última linha da placa foi destinada aos controles, distribuídos da seguinte forma: Controle de esterilidade: poços contendo apenas o caldo de cultura; Controle de crescimento: poços com caldo e inóculo, sem amostra; Controle positivo: poços com caldo, inóculo e clorexidina, agente antifúngico de referência; Controle de solvente: poços com caldo, inóculo e DMSO na mesma concentração utilizada nas amostras.

As placas foram cuidadosamente homogeneizadas e incubadas na capela a 37 °C por 24 horas. Após o período de incubação, realizou-se a avaliação visual da turbidez de cada poço, a

fim de determinar a CIM, definida como a menor concentração capaz de inibir completamente o crescimento visível da levedura.

Para a determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM) alíquotas de cada poço foram retiradas e semeadas em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton, que foram novamente incubadas a 37 °C por 24 horas. A ausência de crescimento de colônias fúngicas foi considerada indicativa de ação fungicida, correspondendo à concentração capaz de eliminar 99,9% ou mais do inóculo inicial.

Para a avaliação da CFM, as amostras representativas foram coletadas de cada um dos poços pertencentes ao experimento precedente, sendo estas submetidas a ensaios em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton. As placas foram subsequentemente incubadas por um período de 24 horas a uma temperatura de 37 °C. A ausência de desenvolvimento de colônias fúngicas em relação a uma concentração específica denota que esta concentração foi eficaz em erradicar 99,9% ou mais do inóculo fúngico inicialmente empregado.

### **4.3 Equipamentos**

#### **Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)**

Os espectros de absorção no infravermelho (FTIR) que foram obtidos em um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier, com calibração interna, da marca Shimadzu, modelo IRAffinity-1. Esse processo foi desenvolvido no laboratório de Biorg/Unifap.

#### **Equipamento de ponto de fusão**

Os pontos de fusão de compostos sólidos em temperatura ambiente obtidos e medidos em um equipamento Fisatom modelo 431, no laboratório de Biorg/Unifap.

#### **Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)**

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos em um espectrômetro Agilent 400/54 Premium Shielded operado na frequência de 400 MHz (RMN de  $^1\text{H}$ ) e 100 MHz (RMN de  $^{13}\text{C}$ )

ou Agilent 500/54 Premium Shielded operado na frequência de 500 MHz (RMN de  $^1\text{H}$ ) e 125 MHz (RMN de  $^{13}\text{C}$ ). As análises RMN foram realizadas em parceria com a USP.

### **Equipamentos para a atividade biológica**

As microplacas de 96 poços utilizadas para ensaio em caldo, pipetas multifuncionais para distribuição precisa de volumes, incubadoras controladas por temperatura, leitor de microplacas ou espectrofotômetro, autoclave para esterilização de materiais. Esse processo foi desenvolvido no laboratório de Biorg/Unifap.

### **Difração de raios-X em monocristal**

Os dados de difração de raios X que foram coletados em um difratômetro Bruker Apex II Duo, equipado com duas micros fontes (cobre e molibdênio) utilizando a radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073$ ) e sistema OXFORD de baixa temperatura. A solução e refinamento das estruturas foram realizadas através dos programas Shelx. As medidas e análises dos dados de difração de raios-X foram realizadas pelo (IFSC).

inóculo e clorexidina, agente antifúngico de referência; Controle de solvente: poços com caldo, inóculo e DMSO na mesma concentração utilizada nas amostras.

As placas foram cuidadosamente homogeneizadas e incubadas na capela a 37 °C por 24 horas. Após o período de incubação, realizou-se a avaliação visual da turbidez de cada poço, a fim de determinar a CIM, definida como a menor concentração capaz de inibir completamente o crescimento visível da levedura.

Para a determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM) alíquotas de cada poço foram retiradas e semeadas em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton, que foram novamente incubadas a 37 °C por 24 horas. A ausência de crescimento de colônias fúngicas foi considerada indicativa de ação fungicida, correspondendo à concentração capaz de eliminar 99,9% ou mais do inóculo inicial.

Para a avaliação da CFM, as amostras representativas foram coletadas de cada um dos poços pertencentes ao experimento precedente, sendo estas submetidas a ensaios em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton. As placas foram subsequentemente incubadas por um período de 24 horas a uma temperatura de 37 °C. A ausência de desenvolvimento de colônias fúngs em relação a uma concentração específica denota que esta concentração foi eficaz em erradicar 99,9% ou mais do inóculo fúngico inicialmente empregado.

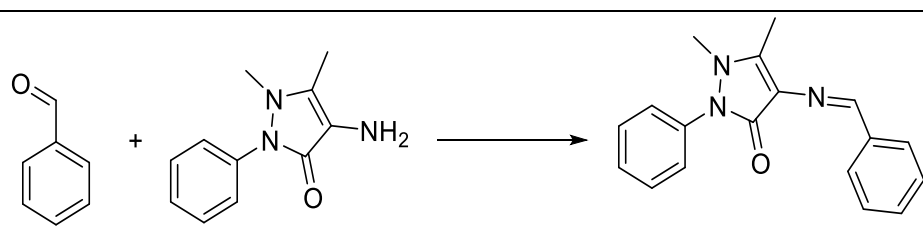
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Otimização da reação da base Schiff.

A etapa de otimização tem como objetivo identificar as melhores condições experimentais para a formação das bases de Schiff, de modo a maximizar o rendimento da reação. Essa otimização é fundamental, pois a eficiência da condensação entre o grupo carbonila ( $-C=O$ ) do aldeído e o grupo amino ( $-NH_2$ ) da 4-aminoantipirina pode ser fortemente influenciada por parâmetros como o tipo de solvente, a temperatura e o tempo reacional (KUMAR *et al.*, 2009; REICHARDT; WELTON, 2010). Assim, a variação sistemática desses fatores permite compreender como cada variável afeta a formação da imina e estabelecer as condições ideais para a síntese.

A escolha do solvente é um dos fatores mais determinantes nesse tipo de reação, uma vez que ele influencia diretamente o equilíbrio químico e, conseqüentemente, o rendimento do produto formado. Assim, iniciou-se a otimização pela variação de solventes, com o objetivo de identificar aquele que proporcionasse o maior rendimento na reação entre a 4-aminoantipirina e os aldeídos aromáticos.

**Tabela 1. Otimização da reação de bases de Schiff (variação de solventes)**



Solvente	Rendimento (%)
DMSO	95
DMF	91
Acetona	78
Dioxano	70
Acetato de etila	79
Água	80
Metanol	92
Etanol	95

Na Tabela 1 estão apresentados os resultados da otimização da reação para a formação das bases de Schiff, utilizando diferentes solventes. Observou-se que o rendimento variou de acordo com a polaridade e o tipo de solvente empregado, demonstrando que o meio reacional

exerce influência direta sobre o equilíbrio químico e a eficiência da condensação entre o grupo carbonila ( $-C=O$ ) do aldeído e o grupo amina ( $-NH_2$ ) da 4-aminoantipirina.

Entre os solventes avaliados, o etanol apresentou o maior rendimento (95%), mostrando-se o mais eficiente para a formação das bases de Schiff. Esse comportamento pode ser atribuído ao fato de o etanol ser um solvente polar prótico, capaz de promover boa solubilização dos reagentes e favorecer a eliminação parcial da água formada durante a reação sob refluxo. Essa remoção parcial da água desloca o equilíbrio químico no sentido da formação da ligação imina ( $-C=N$ ), resultando em produtos com melhor rendimento e pureza (KUMAR *et al.*, 2018; DHANARAJ *et al.*, 2020).

Embora o DMSO tenha apresentado rendimento equivalente ao do etanol (95%), sua escolha como solvente padrão não se mostrou a mais adequada sob o ponto de vista prático e operacional. O DMSO é um solvente polar aprótico de alto ponto de ebulição, o que dificulta sua remoção ao final da reação e pode comprometer as etapas de isolamento e purificação do produto.

O metanol e o dimetilformamida (DMF) também apresentaram rendimentos satisfatórios (92% e 91%, respectivamente), indicando que solventes de maior polaridade, sejam eles próticos ou apróticos, tendem a favorecer a reação de condensação. No entanto, o desempenho superior do etanol confirma os dados da literatura, que apontam que solventes próticos moderadamente polares são mais adequados para reações de formação de bases de Schiff, devido à sua capacidade de equilibrar solubilidade, polaridade e remoção de água (REICHARDT; WELTON, 2010).

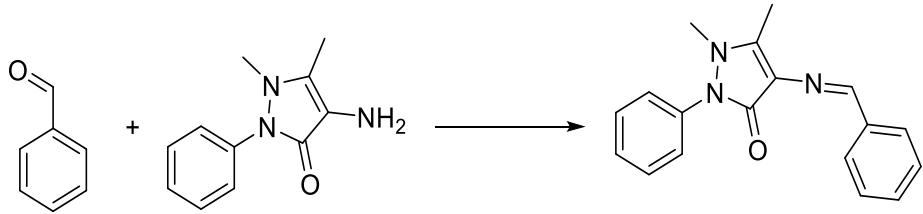
Por outro lado, solventes menos polares, como a acetona (78%), o acetato de etila (79%) e o dioxano (70%), apresentaram rendimentos menores, possivelmente devido à baixa solubilização dos reagentes e à menor estabilização dos intermediários polares formados durante o processo (REICHARDT; WELTON, 2010). Em contrapartida, a reação realizada em meio aquoso apresentou rendimento intermediário (80%), o que pode ser explicado pelo caráter reversível da condensação entre a amina e o aldeído. Como a água é um dos produtos da reação, sua presença em excesso desloca o equilíbrio químico no sentido inverso, favorecendo a hidrólise da imina formada e reduzindo o rendimento global (KUMAR *et al.*, 2009; MARCH, 2007).

Dessa forma, a partir da definição do etanol como solvente ideal, procedeu-se às etapas seguintes de otimização, avaliando-se o efeito de outros parâmetros reacionais, como a temperatura e o tempo de reação.

Na tabela 2 estão apresentados a otimização da reação com a variação da temperatura como é outro fator determinante na otimização da síntese, pois influencia diretamente a energia cinética das moléculas envolvidas. Quando a temperatura é aumentada, as moléculas passam a se mover mais rapidamente, aumentando tanto a frequência quanto a força das colisões entre os reagentes. Esse aumento na energia cinética faz com que um número maior de moléculas possua energia suficiente para superar a barreira de ativação da reação, o que acelera a formação do produto (ATKINS, 2010).

No caso das bases de Schiff, o estudo da influência da temperatura buscou determinar a faixa ideal que maximize o rendimento e mantenha a estabilidade das bases de Schiff sintetizadas.

**Tabela 2. Otimização da reação de bases de Schiff (variação de temperatura)**



Temperatura (°C)	Rendimento (%)
t.a	41
30	53
40	64
50	84
60	95
70	99
80	99
90	99

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados obtidos na variação da temperatura, utilizando o etanol como solvente. Foi possível observar que o aumento da temperatura influenciou diretamente no rendimento da reação de formação das bases de Schiff.

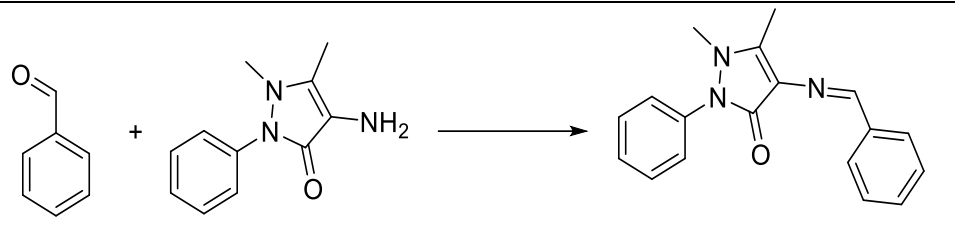
Em temperatura ambiente, o rendimento foi baixo (41%), indicando que a reação ocorre de forma lenta nessas condições, possivelmente devido à menor energia disponível para promover a condensação entre o grupo carbonila ( $-C=O$ ) do aldeído e o grupo amino ( $-NH_2$ ) da 4-aminoantipirina (KUMAR *et al.*, 2009). Embora o aumento da temperatura tenha

promovido elevação progressiva do rendimento da reação, observou-se que a 50 °C já são alcançados rendimentos elevados, indicando que essa condição é suficiente para a formação eficiente da base de Schiff. Dessa forma, a temperatura de 50 °C foi adotada como condição padrão na metodologia, por representar um equilíbrio adequado entre eficiência reacional, menor consumo energético e preservação da estabilidade dos produtos obtidos.

As análises realizadas em temperaturas superiores, a partir de 60 °C, tiveram como objetivo avaliar o comportamento do sistema reacional e discutir a tendência de rendimento apresentada na Tabela, permitindo compreender a influência do aquecimento sobre o deslocamento do equilíbrio químico e a eliminação da água formada durante a reação. No entanto, apesar de rendimentos ligeiramente superiores serem observados nessas condições, os ganhos obtidos não justificam a adoção de temperaturas mais elevadas como condição padrão de síntese, uma vez que o incremento de rendimento é discreto quando comparado ao aumento do custo energético.

Após a definição da temperatura de 50 °C como condição adequada para a síntese das bases de Schiff, procedeu-se à avaliação da influência do tempo reacional no rendimento da reação. Assim, a Tabela 4 apresenta os resultados obtidos a partir da variação do tempo de reação, mantendo-se constantes o solvente etanol e a temperatura previamente estabelecida.

Na tabela 3 mostra os resultados obtidos da variação do tempo de reação que foi avaliada com o objetivo de determinar o ponto em que o sistema atinge o equilíbrio químico e ocorre a conversão máxima dos reagentes em produto. Já que o tempo é um fator essencial, pois influencia diretamente a eficiência do processo e o rendimento final. Dessa forma, foi importante definir um tempo ideal que assegure alta eficiência com menor gasto de energia e reagentes.

**Tabela 3. Otimização da reação de bases de Schiff (variação de tempo)**


Tempo(minutos)	Rendimento (%)
15	47
30	68
45	82
60	95
75	99
90	99
105	99
120	99

A influência do tempo reacional na formação das bases de Schiff foi avaliada utilizando etanol como solvente e temperatura de 50 °C, conforme descrito na metodologia. O tempo é um parâmetro essencial em reações de condensação reversíveis, pois determina o período necessário para que o sistema atinja o equilíbrio químico e ocorra a conversão efetiva dos reagentes em produto (ATKINS, 2010).

Os resultados obtidos demonstraram que, nos tempos iniciais, a reação apresentou baixo rendimento, evidenciando que a formação da ligação imina ocorre de maneira gradual. Em 15 minutos, o rendimento foi reduzido, aumentando progressivamente aos 30 e 45 minutos, o que demonstra o avanço da condensação à medida que o tempo de reação se prolonga (Kumar *et al.*, 2009).

Ao atingir 60 minutos, o rendimento alcançou aproximadamente 95%, indicando que, nesse intervalo, a maior parte dos reagentes já havia sido convertida em produto. Esse comportamento sugere que o sistema se aproxima do equilíbrio químico, com formação eficiente da base de Schiff e redução significativa da concentração dos reagentes no meio reacional (MARCH, 2007).

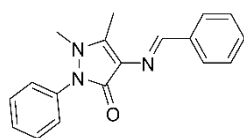
Para tempos superiores a 60 minutos, observou-se apenas um aumento discreto no rendimento, com tendência à estabilização em valores próximos ao máximo. Esse comportamento ocorre porque a reação de formação da base de Schiff é reversível, ou seja, a imina formada pode reagir novamente com a água produzida, regenerando o aldeído e a amina. Após determinado período, o sistema se aproxima do equilíbrio químico, isto é, o ponto em que

as velocidades da reação direta e da reação inversa se tornam semelhantes, não havendo aumento significativo da conversão global. (ATKINS,2010).

Nessas condições, a baixa concentração dos reagentes e o acúmulo do produto e da água deslocam o equilíbrio no sentido da reação inversa, fazendo com que a ampliação do tempo reacional resulte em variações pouco expressivas no rendimento. Assim, o aumento do tempo de reação não promove acréscimos proporcionais, podendo apenas elevar o consumo energético sem impactos experimentais relevantes, conforme descrito na literatura para reações de condensação reversíveis (MARCH, 2007; MCMURRY, 2016).

Dessa forma, conclui-se que o tempo de 60 minutos é o mais adequado para a síntese das bases de Schiff nas condições avaliadas, pois assegura elevado rendimento e eficiência do processo, além de manter coerência com a metodologia adotada. O controle adequado do tempo reacional é, portanto, fundamental para evitar desperdício de recursos e garantir a reprodutibilidade da síntese, em consonância com o que é descrito na literatura (MARCH, 2007).

## 5.2 Caracterização por $^1\text{H}$ NMR, $^{13}\text{C}$ NMR e FTIR do (*E*)-4-(benzilidenoamino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (**3a**)

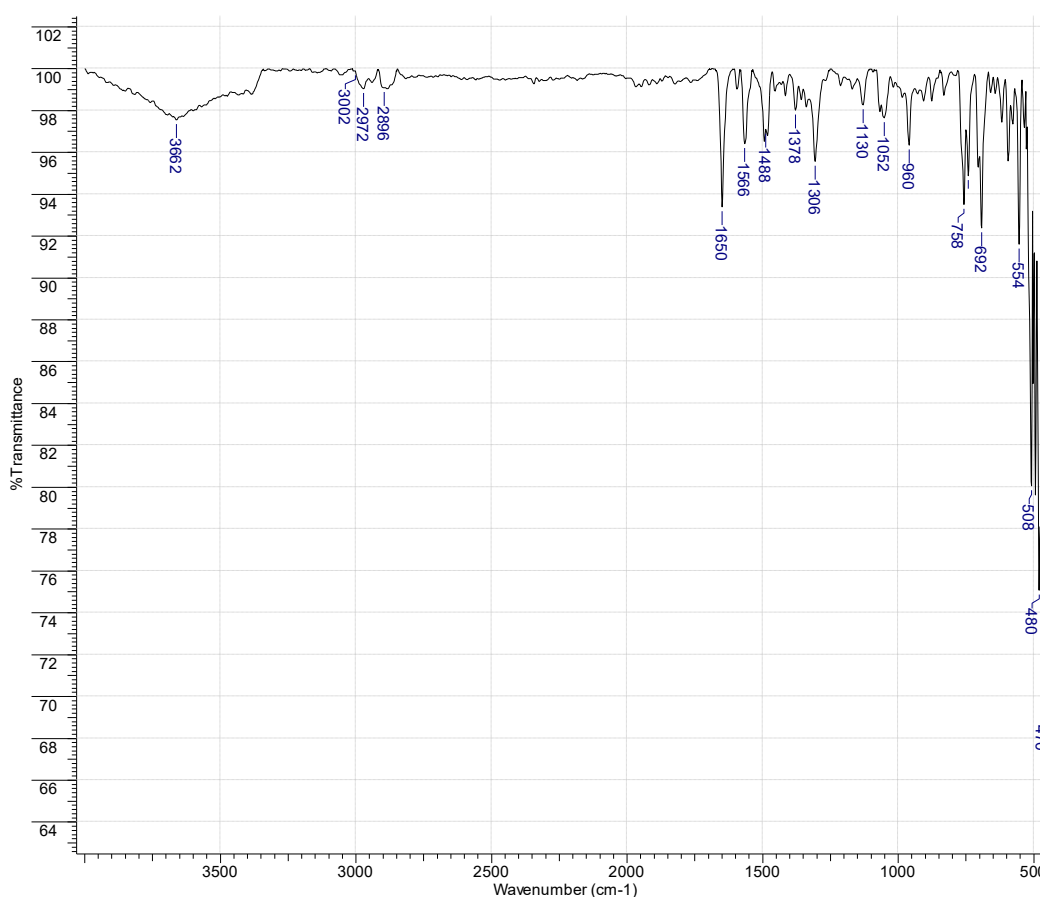


(*E*)-4-(benzilidenoamino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (**3a**)  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ , 307.13  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; (97% rendimento); Sólido branco, m.p.= 261-263  $^{\circ}\text{C}$ ; FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3662, 3002, 2972, 2896, 1650, 1566, 1488, 1378, 1306, 1130, 1052, 960, 758, 692, 554;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 9.59 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.37 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 159.6, 154.3, 152.2, 137.5, 134.6, 130.1, 129.1, 129.1, 128.7, 127.2, 126.9, 124.6, 116.3, 35.3, 9.7.

A caracterização espectroscópica do composto sintetizado é uma etapa essencial para confirmar sua estrutura química e verificar a formação efetiva da base de Schiff. Assim, o composto (*E*)-4-(benzilidenoamino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (**3a**) foi

submetido às análises de espectroscopia no infravermelho (FTIR) e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H}$  NMR) e de carbono-13 ( $^{13}\text{C}$  NMR). O objetivo dessas análises é identificar os grupos funcionais presentes e os deslocamentos químicos característicos que comprovam a formação da ligação imina ( $\text{C}=\text{N}$ ), típica das bases de Schiff. Na sequência, será apresentada a discussão dos espectros obtidos, relacionando os sinais observados com as estruturas esperadas do composto sintetizado

FTIR do (*E*)-4-(benzilidenoamino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (**3a**)



O espectro de FTIR do composto (**3a**) apresenta as principais bandas características entre 4000 e 400  $\text{cm}^{-1}$ , permitindo confirmar a formação da base de Schiff. Observou-se uma banda em 3662  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento N–H do anel heterocíclico, indicando um N–H parcialmente ligado. As bandas em 3002–2896  $\text{cm}^{-1}$  correspondem aos estiramentos C–H aromáticos e alifáticos, enquanto o pico intenso em 1650  $\text{cm}^{-1}$  confirma a presença do grupo imina ( $\text{C}=\text{N}$ ), característico da condensação entre o aldeído e a amina.

Na região de  $3662\text{ cm}^{-1}$ , observa-se uma banda atribuída a vibração de estiramento N–H (presente no anel heterocíclico). Diferente das aminas primárias livres, que exibem bandas largas em torno de  $3400\text{ cm}^{-1}$ , esta banda sugere um N–H parcialmente ligado, compatível com a estrutura da base de Schiff formada.

Na faixa de  $3002\text{--}2896\text{ cm}^{-1}$  corresponde as vibrações de estiramentos C–H aromáticos e alifáticos. Os picos acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$  indicam a presença de hidrogênios ligados a carbonos aromáticos, enquanto os picos próximos a  $2950\text{--}2850\text{ cm}^{-1}$  estão relacionados aos hidrogênios de grupos metila.

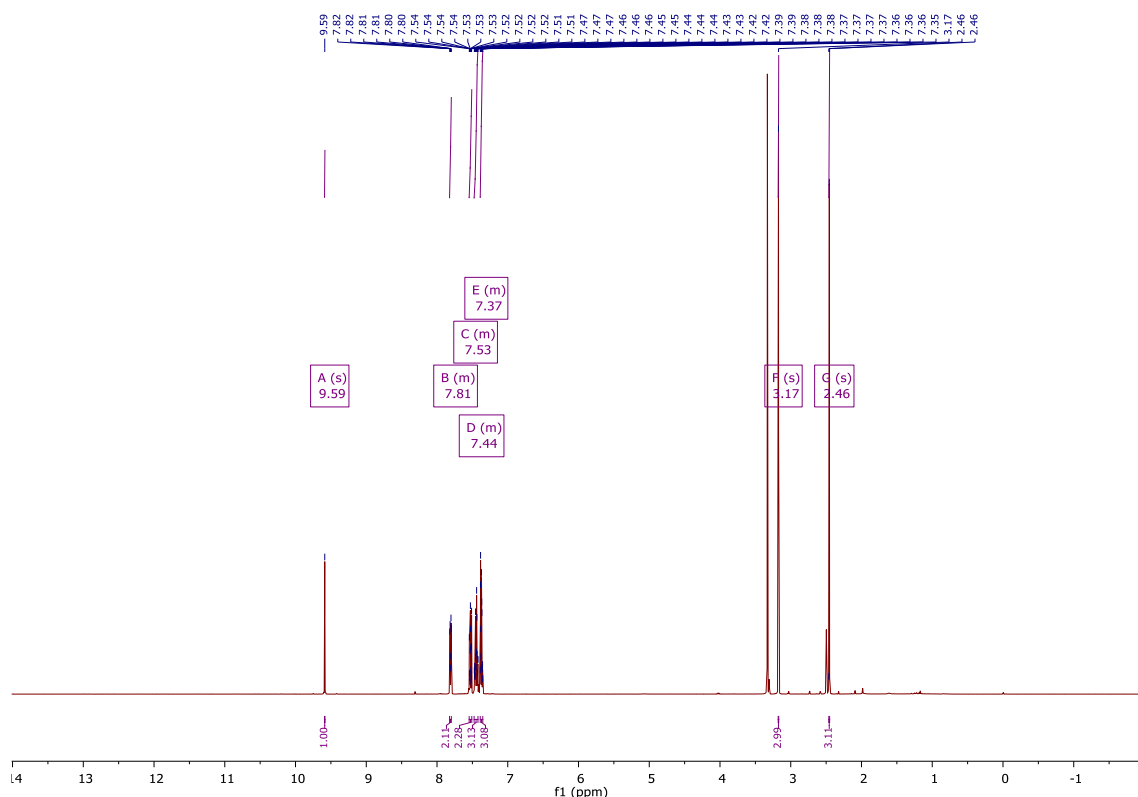
O pico intenso observado em  $1650\text{ cm}^{-1}$  é a principal evidência da presença do grupo C=N (imina), característica fundamental de uma base de Schiff. Esta banda forte e bem definida, típica da faixa entre  $1600$  e  $1650\text{ cm}^{-1}$ , confirma a conversão do aldeído em imina. A intensidade e largura da banda reforçam a formação completa da imina, corroborando resultados da literatura (RAO *et al.*, 2020; KUMAR *et al.*, 2009).

As bandas localizadas em  $1566$  e  $1488\text{ cm}^{-1}$  estão associadas às vibrações C=C do anel aromático, apresentando múltiplos picos devido à substituição do anel. Já as faixas entre  $1378$  e  $1306\text{ cm}^{-1}$  correspondem à deformação de  $\text{CH}_3$  e vibrações C–N, importantes para confirmar a presença de grupos metílicos ligados à antipirina. A análise destas regiões complementa a caracterização da estrutura aromática e das modificações desejadas na molécula.

Por fim, a ausência de bandas em  $1700\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$  (C=O do aldeído) e em  $3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$  (N–H da amina primária) indica que houve consumo completo dos reagentes iniciais, reforçando a eficácia da síntese. As bandas observadas em  $1130$  e  $1052\text{ cm}^{-1}$  podem estar relacionadas a vibrações menores de C–N ou C–O. Assim, a análise do espectro de FTIR confirma a formação da base de Schiff com alta pureza, sendo consistente com dados da literatura (SILVERSTEIN *et al.*, 2014).

Na análise de  $^1\text{H}$  NMR foi realizada com o objetivo de identificar os diferentes ambientes de hidrogênio presentes na molécula e confirmar a formação da base de Schiff. Essa técnica permite observar os deslocamentos químicos característicos dos prótons, possibilitando distinguir hidrogênios aromáticos, alifáticos e o hidrogênio imínico (HC=N), característico da ligação formada entre o grupo amino e o aldeído.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do (*E*)-4-(benzilidenoamino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (**3a**)



Foi observado um singlete em 9,59 ppm característico do hidrogênio vinílico do grupo imina ( $\text{HC}=\text{N}$ ). Esse sinal é uma evidência da condensação entre o grupo amino da 4-aminoantipirina e o aldeído aromático, indicando que a reação de formação da imina ocorreu com sucesso.

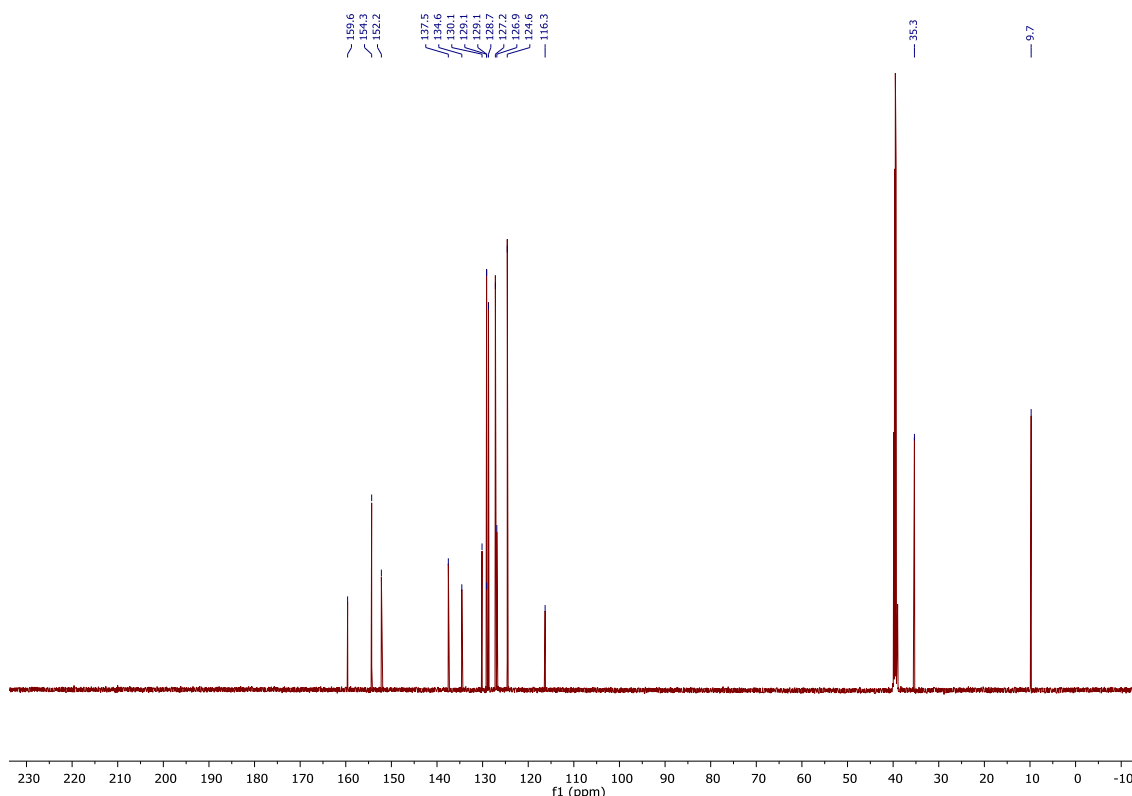
No espectro, verifica-se uma série de múltiplos em 7,81 ppm (2 hidrogênios), 7,53 ppm (2 hidrogênios), 7,44 ppm (3 hidrogênios) e 7,37 ppm (3 hidrogênios), correspondentes aos hidrogênios aromáticos dos dois anéis presentes na molécula.

Além disso, identificam-se dois singletos em 3,17 ppm e 2,46 ppm, atribuídos aos grupos metila ( $\text{CH}_3$ ) ligados ao anel da antipirina. A posição e a intensidade desses sinais confirmam as substituições metílicas específicas, fornecendo informações importantes sobre a estrutura da molécula sintetizada.

A distribuição dos sinais e o aparecimento de singletos e múltiplos no espectro corroboram a formação da base de Schiff, pois não foram observados sinais residuais de grupos aldeído ou amina livre.

A espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  NMR foi empregada para confirmar a estrutura da base de Schiff e identificar os diferentes tipos de carbonos existentes na molécula. Essa técnica fornece informações sobre os deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos, metílicos, carbonílicos e imínicos ( $\text{C}=\text{N}$ ), permitindo verificar a formação completa do composto.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do (*E*)-4-(benzilidenoamino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (**3a**)



Foi observado um pico em 159,6 ppm foi atribuído ao carbono do grupo  $\text{C}=\text{O}$  do anel pirazol. Um sinal em 154,3 ppm característico do carbono do grupo  $\text{C}=\text{N}$  (imina). em 152,2 ppm corresponde ao carbono *ipso* (adjacente ao grupo metila) do anel pirazólico. Foram observados uma série de sinais em 137,5 até 116,3 ppm característicos aos carbonos aromáticos dos dois anéis aromaticos. Foram observados sinais em 35,3 ppm e 9,7 ppm foram atribuídos aos carbonos dos grupos metila ( $\text{CH}_3$ ), sendo o primeiro ligado ao nitrogênio e o segundo ao anel pirazólico. Esses sinais confirmam a existência das substituições metílicas específicas.

Em conclusão, a análise do espectro de  $^{13}\text{C}$  NMR confirma a presença do carbono imínico ( $\text{C}=\text{N}$ ) e dos demais grupos estruturais esperados na molécula. A correspondência dos deslocamentos químicos com valores descritos na literatura demonstra que a estrutura proposta para a base de Schiff derivada da 4-aminoantipirina e do benzaldeído está correta, reforçando a confiabilidade da síntese realizada.

### 5.3 Síntese das bases de Schiff derivadas da 4-aminoantipirina.

Portanto, identificada e otimizada as melhores condições de reação para as bases de Schiff **3a**, foi ampliado o escopo da reação nas mesmas condições descritas, utilizando vários aldeídos **1a-1p** aromáticos, 4-aminoantipirina **2** conforme a tabela 4.

Tabela 4. Rendimentos obtidos na síntese das bases Schiff **3a-3p**.

$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$  (a), 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$  (b), 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$  (c), 4-CH<sub>3</sub>- $\text{C}_6\text{H}_4$  (d), 4-NO<sub>2</sub>- $\text{C}_6\text{H}_4$  (e), 4-OCH<sub>3</sub>- $\text{C}_6\text{H}_4$  (f), 4-I- $\text{C}_6\text{H}_4$  (g),  
 4-OCH<sub>3</sub>CO- $\text{C}_6\text{H}_4$  (h),  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$  (i), 3,5-OCH<sub>3</sub>, 4-OH- $\text{C}_6\text{H}_2$  (j),  $\text{C}_5\text{H}_3\text{O}$  (k), 3,4,5-OCH<sub>3</sub>- $\text{C}_6\text{H}_2$  (l)  
 $\text{C}_5\text{H}_3\text{S}$  (m),  $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CHO})-\text{C}_6\text{H}_4$  (n), 4-OH, 3-OCH<sub>3</sub>- $\text{C}_6\text{H}_3$  (o), 3-OH- $\text{C}_6\text{H}_4$  (p)

Substituinte	Rendimento (%)
$\text{C}_6\text{H}_5$ - <b>3a</b>	97
4Br- $\text{C}_6\text{H}_4$ - <b>3b</b>	95
4Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$ - <b>3c</b>	94
4CH <sub>3</sub> - $\text{C}_6\text{H}_4$ - <b>3d</b>	97
4NO <sub>2</sub> - $\text{C}_6\text{H}_4$ - <b>3e</b>	98
4OCH <sub>3</sub> - $\text{C}_6\text{H}_4$ - <b>3f</b>	96
4I- $\text{C}_6\text{H}_4$ - <b>3g</b>	98
4OCH <sub>3</sub> CO- $\text{C}_6\text{H}_4$ - <b>3h</b>	92
$\text{NC}_5\text{H}_5$ - <b>3i</b>	96
3,5-OCH <sub>3</sub> -4OH- $\text{C}_6\text{H}_2$ - <b>3j</b>	90
$\text{C}_5\text{H}_3\text{O}$ - <b>3k</b>	91
3,4,5-OCH <sub>3</sub> - $\text{C}_6\text{H}_2$ - <b>3l</b>	95
$\text{C}_5\text{H}_3\text{S}$ - <b>3m</b>	97
$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CHO})-\text{C}_6\text{H}_4$ - <b>3n</b>	93
4OH-3-OCH <sub>3</sub> - $\text{C}_6\text{H}_3$ - <b>3o</b>	91
3OH- $\text{C}_6\text{H}_4$ - <b>3p</b>	94

Fonte: autor 2025

Pelos resultados da aplicação das melhores condições de reação num escopo de reações de derivados as bases de Schiff (tabela 4) foi observado que na maioria dos derivados dos compostos iminicos os resultados apresentaram, que independentemente do tipo de grupo substituinte (eletrodador ou eletrorretirador), do número de grupos substituintes, bem como, natureza do núcleo aromático (benzenóide, furanoide) os rendimentos das bases de Schiff foram elevados. Os dados espectroscópicos de FTIR, RMN.

De modo geral, os rendimentos elevados e consistentes obtidos para toda a série 3a–3p confirmam que o procedimento sintético adotado é eficiente e confiável, permitindo a obtenção das bases de Schiff em quantidades adequadas para a etapa de avaliação da atividade antifúngica.

#### 5.4 Determinação da concentração inibitória mínima Concentração (CIM) e a Concentração Fungicida Mínima (CFM) pelo método de microdiluição em caldo.

A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e da Concentração fungicida mínima (CFM) foi realizada com o objetivo de avaliar a atividade antimicrobiana do composto sintetizado, verificando sua eficácia frente ao crescimento de microrganismos. Esses testes permitem identificar a menor concentração do composto capaz de inibir (CIM) e de eliminar (CFM) o crescimento bacteriano, fornecendo informações fundamentais sobre seu potencial biológico. A escolha do método de microdiluição em caldo deve-se à sua alta sensibilidade, reprodutibilidade e precisão, sendo amplamente recomendada por normas internacionais, como as do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2021). Assim, esta etapa é essencial para correlacionar a estrutura química do composto com sua possível atividade antimicrobiana e apoiar futuras aplicações farmacológicas.

Tabela 5– Valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Fungicida Mínima (CFM) das bases de Schiff sintetizadas (3a–3p) frente às cepas *Candida albicans* (ATCC 10231) e *Candida krusei* (ATCC 6258).

Compostos sintetizados 3a-3p	<i>C.albicans</i> (ATCC 10231) CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )	CFM ( $\mu\text{g/mL}$ )	<i>C.Krusei</i> (ATCC 6258) CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )	CFM ( $\mu\text{g/mL}$ )
3a	125	-	31,25	500
3b	-	-	125	500
3c	250	-	250	500
3d	250	250	62,5	500
3e	250	-	125	500
3f	-	-	125	500
3g	250	-	125	500
3h	125	-	125	500
3i	125	250	62,5	250
3j	250	250	125	500
3k	250	-	125	500
3l	250	250	125	500
3m	250	-	125	500
3n	250	250	125	500
3o	125	125	125	500

3p	125	250	250	500
----	-----	-----	-----	-----

Fonte: autor 2025

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Fungicida Mínima (CFM) são parâmetros amplamente utilizados na avaliação da atividade antifúngica de compostos bioativos. A CIM corresponde à menor concentração capaz de inibir visivelmente o crescimento fúngico, enquanto a CFM representa a menor concentração necessária para promover a eliminação do microrganismo. A análise conjunta desses parâmetros permite avaliar tanto o efeito inibitório quanto o potencial fungicida dos compostos frente às cepas avaliadas.

Nos ensaios realizados frente a *Candida albicans*, observou-se que os compostos 3a, 3h, 3i, 3o e 3p apresentaram os menores valores de CIM ( $125 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), indicando maior capacidade de inibição do crescimento fúngico em comparação aos demais derivados sintetizados. Para esses compostos, os valores de CFM variaram entre 125, 250 e  $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , evidenciando um perfil predominantemente fungistático. Destaca-se o composto 3o, que apresentou CFM de  $125 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , sugerindo maior eficiência fungicida relativa dentro da série avaliada.

Os demais compostos apresentaram valores de CIM iguais ou superiores a  $250 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , caracterizando atividade antifúngica moderada a reduzida frente a *C. albicans*. De modo geral, verificou-se que as variações estruturais entre os derivados influenciaram o desempenho biológico, uma vez que a natureza do substituinte afeta propriedades físico-químicas relevantes, como polaridade e lipofilicidade. Entretanto, não foi possível estabelecer uma relação linear direta entre estrutura química e atividade antifúngica, visto que compostos com substituintes distintos apresentaram valores de CIM semelhantes, indicando que a atividade resulta da combinação de múltiplos fatores estruturais.

Nos ensaios frente a *Candida krusei*, espécie reconhecida por sua resistência intrínseca a diversos antifúngicos, a maioria dos compostos apresentou valores de CFM em torno de  $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , indicando efeito fungicida limitado. Entretanto, observou-se que o composto 3a apresentou o menor valor de CIM ( $31,25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) entre os derivados avaliados, evidenciando maior capacidade de inibição do crescimento fúngico frente a essa espécie. Contudo, o valor de CFM de  $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  sugere que sua ação ocorre predominantemente de forma fungistática.

Além disso, os compostos 3d e 3i apresentaram valores de CIM de  $62,5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , demonstrando atividade inibitória superior em relação aos demais compostos avaliados. Destaca-se o composto 3i, que apresentou CFM de  $250 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , indicando um efeito fungicida

relativamente maior em comparação aos demais derivados da série frente a *C. krusei*. Esses resultados sugerem que determinadas modificações estruturais nas bases de Schiff podem favorecer a interação com alvos biológicos específicos dessa espécie fúngica, contribuindo para o aumento da atividade antifúngica.

De forma geral, os resultados indicam que as bases de Schiff sintetizadas apresentam atividade antifúngica moderada frente às cepas avaliadas, com valores de CIM variando entre 31,25 e 250  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  e CFM entre 250 e 500  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Esses resultados são compatíveis, em termos de magnitude, com aqueles descritos na literatura para bases de Schiff não complexadas, que apresentam atividade antifúngica classificada como moderada, com CIM geralmente situadas na faixa de 64 a 512  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , conforme reportado por Ceramella et al. (2022). Ressalta-se que essa comparação se refere à intensidade da atividade biológica observada, e não à identidade estrutural dos compostos avaliados.

A comparação entre os compostos da série 3a–3p evidencia que pequenas modificações estruturais são capazes de alterar significativamente a atividade antifúngica, reforçando a importância da relação estrutura–atividade. Embora os valores obtidos sejam inferiores aos relatados para sistemas estruturalmente modificados ou complexados, os dados demonstram que as bases de Schiff derivadas da 4-aminoantipirina apresentam potencial biológico relevante, podendo servir como estruturas promissoras para futuras modificações visando à otimização da atividade antifúngica.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, foram sintetizadas e caracterizadas bases de Schiff derivadas da 4-aminoantipirina e de diferentes aldeídos aromáticos, com o objetivo de avaliar a influência estrutural desses compostos sobre a atividade antifúngica. A etapa de otimização reacional permitiu estabelecer condições adequadas para a formação das iminas, sendo o etanol definido como solvente, a temperatura de 50 °C e o tempo reacional de 60 minutos, resultando em compostos com bons rendimentos e adequada pureza, em consonância com os dados experimentais obtidos.

A caracterização estrutural por espectroscopia de FTIR e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  confirmou a formação das bases de Schiff, evidenciada pelo aparecimento da banda característica da ligação imina ( $-\text{C}=\text{N}-$ ) nos espectros de FTIR, bem como pelos sinais compatíveis com essa função nos espectros de RMN. A ausência de sinais atribuídos aos grupos carbonila e amina livres confirmou a eficiência da reação de condensação entre a 4-aminoantipirina e os aldeídos aromáticos empregados.

Nos ensaios biológicos, os compostos sintetizados apresentaram atividade antifúngica moderada frente às cepas *Candida albicans* (ATCC10231) e *Candida krusei* (ATCC6258). Para *C. albicans*, os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) variaram entre 125 e 250  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , enquanto os valores de Concentração Fungicida Mínima (CFM) situaram-se entre 250 e 500  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , indicando predominantemente um efeito fungistático. Frente a *C. krusei*, espécie reconhecida por sua maior resistência, destacaram-se os compostos **3d** e **3i**, que apresentaram valores de CIM reduzidos (62,5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), evidenciando maior atividade inibitória em comparação aos demais derivados da série.

De modo geral, os resultados demonstraram que as modificações estruturais exercem influência significativa sobre a atividade antifúngica das bases de Schiff, reforçando a existência de uma relação estrutura-atividade. Observou-se que determinados substituintes favorecem a interação dos compostos com os alvos fúngicos, enquanto outros apresentam desempenho inferior, não sendo possível estabelecer uma tendência linear simples entre estrutura química e atividade biológica.

Assim, conclui-se que as bases de Schiff derivadas da 4-aminoantipirina constituem uma classe de compostos com potencial antifúngico relevante, especialmente como estruturas modelo para futuros estudos. Os dados obtidos contribuem para o entendimento da relação entre estrutura e atividade biológica e indicam potencial promissor como modelos estruturais para estudos futuros.

## 7.REFERÊNCIAS

ABDEL-LATIF, E.; KAUPP, G.; METWALLY, M. A. Brand new quantitative solid-state synthesis of N-pyrazolyl azomethines. *Journal of Chemical Research*, v. 2005, n. 3, p. 187–189, 2005. DOI: <https://doi.org/10.3184/0308234054213735>.

ABDULLAHI, M.; REGLINSKI, J.; KENNEDY, A. R. The use of hydrogenated Schiff base ligands in the synthesis of multi-metallic compounds. *Inorganica Chimica Acta*, v. 362, n. 4, p. 1267–1274, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.06.026>.

ACARDI, A.; BIANCHI, G.; DI GIUSEPPE, S.; MARINELLI, F. Gold catalysis in the reaction of 1,3-dicarbonyls with nucleophiles. *Green Chemistry*, v. 5, p. 64–67, 2003.

AGUILAR-LLANOS, E.; CARRERA-PACHECO, S. E.; GONZÁLEZ-PASTOR, R.; ZÚÑIGA-MIRANDA, J.; RODRÍGUEZ-PÓLIT, C.; ROMERO-BENAVIDES, J. C.; HEREDIA-MOYA, J. Synthesis and evaluation of biological activities of Schiff base derivatives of 4-aminoantipyrene and cinnamaldehydes. *Chemical Proceedings*, v. 12, n. 1, p. 43, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ecsoc-26-13684>.

AL-LABBAN, H. M.; SADIQ, H. M.; ALJANABY, A. A. Synthesis, characterization and study of biological activity of some Schiff base derivatives from 4-aminoantipyrene as a starting material. *Journal of Physics: Conference Series*, v. 1294, p. 052007, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1294/5/052007>.

ALVES, E. G. et al. Estudo comparativo de técnicas de screening para avaliação da atividade antibacteriana de extratos brutos de espécies vegetais e de substâncias puras. *Química Nova*, v. 31, p. 1224–1229, 2008.

ATKINS, P. W.; PAULA, J. *Físico-Química*. 10. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2018. (tradução de *Physical Chemistry*, 10th ed.).

BENSABER, S. M.; ALLAFE, H. A.; ERMELI, N. B. et al. Chemical synthesis, molecular modelling, and evaluation of anticancer activity of some pyrazol-3-one Schiff base derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, v. 23, p. 5120–5134, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1064-3>.

BONAN, P. R. F. et al. Avaliação do estresse térmico de *Candida albicans* utilizando microplacas e resazurina como indicador de oxidação. In: FÓRUM DESENVOLVIMENTO

REGIONAL: COMPROMISSO DA UNIMONTES, 4., 2010, Montes Claros. Anais... Montes Claros: Unimontes, 2010.

CAREY, F. A.; GIULIANO, R. M. Organic chemistry. 11. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018.

CHELLAIAN JUSTIN, D.; RAJ, S. S. S. Synthesis, characterization and biological studies of Schiff base metal complexes derived from 4-aminoantipyrine, acetamide and p-phenylenediamine. Inorganic Chemistry Communications, v. 119, p. 108087, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2020.108087>.

DHANARAJ, C. J.; RAJ, S. S. S. Synthesis, characterization and biological studies of Schiff base metal complexes derived from 4-aminoantipyrine, acetamide and p-phenylenediamine. Inorganic Chemistry Communications, v. 119, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2020.108087>.

HAMEED, A.; AL-RASHIDA, M.; UROOS, M.; ALI, S. A.; KHAN, K. M. Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010–2015). Expert Opinion on Therapeutic Patents, v. 27, n. 1, p. 63–79, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1252752>.

JASIM, A. A. et al. Synthesis, characterization and in-silico assessment of novel thiazolidinone derivatives for cyclin-dependent kinases-2 inhibitors. Journal of Molecular Structure, v. 1223, p. 129311, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129311>.

KAJAL, A. et al. Schiff bases: a versatile pharmacophore. Journal of Catalysts, v. 2013, p. 1–14, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/893512>.

KASARE, M. S. et al. Novel Schiff base scaffolds derived from 4-aminoantipyrine and 2-hydroxy-3-methoxy-5-(phenyldiazenyl)benzaldehyde. Journal of Molecular Recognition, v. 35, n. 9, e2976, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmr.2976>.

KUMAR, S. S.; BIJU, S.; SADASIVAN, V. Synthesis, structure characterization and biological studies on a new aromatic hydrazone and its transition metal complexes. Journal of Molecular Structure, v. 1156, p. 201–209, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.057>.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. Robbins & Cotran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

LATIF, E. A.; KAUPP, G.; METWALLY, M. A. Nova síntese quantitativa de N-pirazolil azometinas em estado sólido. *Journal of Chemical Research*, v. 2005, n. 3, p. 187–189, 2005. DOI: <https://doi.org/10.3184/0308234054213735>.

MADIGAN, Michael T. et al. *Microbiologia de Brock*. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MARCH, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6. ed. New York: Wiley, 2007.

MCMURRY, J. *Organic Chemistry*. 8. ed. Boston: Cengage Learning, 2016.

MUHAMMAD, A.; KARAMAT, M.; ABDUL, W. Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases. *International Proceedings of Chemical, Biological and Environmental Engineering*, 2011.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. *Microbiologia Médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

MUSTAPHA, A.; REGLINSKI, J.; KENNEDY, A. R. The use of hydrogenated Schiff base ligands in the synthesis of multi-metallic compounds. *Inorganica Chimica Acta*, v. 362, n. 4, p. 1267–1274, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.06.026>.

PAKRAVAN, P. et al. Biochemical and pharmacological characterization of isatin and its derivatives: from structure to activity. *Pharmacological Reports*, v. 65, n. 2, p. 313–335, 2013. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71007-7](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71007-7).

REICHARDT, C.; WELTON, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. 4. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2010.

SHANTY, A. A. et al. Synthesis, characterization and biological studies of Schiff bases derived from heterocyclic moiety. *Bioorganic Chemistry*, v. 70, p. 67–73, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.11.009>.

SHUBHA, S. S.; BIJU, S.; SADASIVAN, V. Synthesis, structure characterization and biological studies on a new aromatic hydrazone and its transition metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, v. 1156, p. 201–209, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.057>.

SILVA, C. D. et al. Schiff bases: a short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, v. 2, n. 1, p. 1–8, 2011.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 8. ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2014.

TERAN, R. et al. Characterization of antimicrobial, antioxidant, and leishmanicidal activities of Schiff base derivatives of 4-aminoantipyrine. *Molecules*, v. 24, n. 15, p. 2696, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24152696>.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. *Microbiologia*. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.



**Nº 00X/2026 DA ATA DE EXAME DE DEFESA DO TCC**

No dia (03/03/2026) às \_10 horas, no LOCAL da Universidade Federal do Amapá, **Bigail Soares da Silva**, com matrícula nº 2021004382, realizou o Exame de Defesa de TCC abordando o tema: “SÍNTESE DE BASE SCHIFF A PARTIR DE ALDEÍDOS AROMÁTICOS E DERIVADOS DE 4-AMINOANTIPIRINA PARA AVALIAÇÃO EM ENSAIOS FUNGICIDAS”. Após apresentação e arguição, os (as) Examinadores (as) emitiram as notas para os alunos-autores do TCC:

**Banca de Examinadores:**

Membros/Instituição	Nota	Assinatura
Orientador: David Esteban Quintero Jimenez	9	
Dionisia Pelaes Ferreira	9	
Swanny Ferreira Borges	9,0	

**Sugestões da Banca:**

**Swanny Ferreira Borges: realizar as correções propostas no trabalho escrito e na arguição e enviadas.**

Nota Média: 9 \_\_\_\_\_

Resultado Final: Aprovado ( x )      Reprovado (   )

**Local e data da homologação:** Macapa-AP, 03 / 03 / 2026.

Documento assinado digitalmente:  
**gov.br** DIONISIA PELAES FERREIRA  
Data: 03/03/2026 17:19:29-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

\_\_\_\_\_  
**Membro da Banca 1**

Documento assinado digitalmente:  
**gov.br** SWANNY FERREIRA BORGES  
Data: 03/03/2026 16:44:37-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

\_\_\_\_\_  
**Membro da Banca 2**

\_\_\_\_\_  
**Presidente da Banca**