

## SÍNTSESE E CARACTERIZAÇÃO DA BASE DE SCHIFF DERIVADA DO ÁCIDO SULFANÍLICO: UM PROMISSOR AGENTE TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Solange de O. Pinheiro<sup>1</sup>; Jordana L. Braga<sup>1</sup>; Sara I. C. G. Barbosa<sup>1</sup>; Lucas S. Frota<sup>1</sup>; Selene M. de Moraes<sup>1</sup>; Francisco E. A. Magalhães<sup>1</sup>; Wildson M. B. da Silva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Centro de Ciéncia e Tecnologia, Universidade Estadual do Ceará (UECE)*

<sup>2</sup>*Centro de Tecnologia, Universidade Vale do Acaraú (UVA)*

*e-mail: solange.pinheiro@uece.br*

**Palavras-Chave:** Composto Orgânico, Inibição enzimática, Potencial Biológico.

### Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta principalmente pessoas idosas, a doença está associada à perda de neurônios colinérgicos no cérebro e à diminuição do nível de acetilcolina ACh. O principal alvo terapêutico nas estratégias de tratamento da DA é a inibição da AChE cerebral (COLOVIC *et al.*, 2013). Deste modo, os inibidores da AChE (AChEIs) ou anticolinesterases inibem a colinesterase, aumentando o nível e a duração da ação da ACh (BURMAOGLU *et al.*, 2019).

As bases de Schiff são uma classe de compostos orgânicos consideradas de grande relevância em termos de função biológica, devido a presença do grupo imina (C=N) e ocorre com grande frequência em biomoléculas e participa de processos enzimáticos. Tornando estes compostos como uma alternativa promissora no desenvolvimento de fármacos, apresentando diversas aplicações dentro da bioquímica e medicina (MUSHTAQ *et al.*, 2024; RACZUK *et al.*, 2022; AYTAC *et al.*, 2023).

Nos últimos anos, é observado um grande interesse na síntese e caracterização de compostos de base de Schiff devido às suas atividades biológicas, com propriedades antitumorais, antimicrobianas, antifúngicas e antivirais (SIMSEK *et al.*, 2023). Além destes efeitos ressalta-se a existência da atividade de bases de Schiff como promissores compostos no tratamento da Doença de Alzheimer (DA) (MACHA *et al.*, 2022; RAJU *et al.*, 2022).

Com isso, a importância de estudos que ajudem no tratamento da DA, assim, é necessário a escolha de um bom composto orgânico para a formação de base de Schiff, como o Ácido Sulfanílico (AS), na qual é considerado um dos tipos mais importantes de compostos orgânicos de enxofre e é um benzeno para-di-substituído com grupos NH<sub>2</sub> e SO<sub>3</sub>H ligados nas posições *para* do anel fenil. Sua amida e algumas amidas substituídas são usadas como sulfas, e se tornam de grande interesse para indústria farmacêutica (VARGHESE *et al.*, 2006; SRIVASTAV *et al.*, 2023). Deste modo, o objetivo deste trabalho é sintetizar e caracterizar uma base de Schiff derivada do Ácido Sulfanílico e realizar estudos da atividade antioxidante pelos métodos DPPH e ABTS e de inibição da enzima acetilcolinesterase, afim de observar seu potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos no tratamento da Doença de Alzheimer (DA).

### Material e Métodos

### Síntese da base de Schiff:

A síntese da base de Schiff (ASLICOBEN) se processou da seguinte forma: em um balão de fundo redondo foi adicionado uma solução de 86 mg de 4-dimetilaminobenzaldeído em 10 mL de metanol. Posteriormente, foi adicionado à solução 100 mg de Ácido Sulfanílico em 10 mL de água destilada, obtendo uma mudança de coloração na reação. A reação se processou por 3 h, após esse período foi levada a temperatura baixa por 48 h para obtenção total do composto. O composto foi então filtrado em papel filtro e armazenado em um dessecador sob vácuo.

### Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta e Visível (UV-Vis):

Foi utilizado um espectrofotômetro Shimadzu 1800 UV-Vis. A varredura foi realizada no intervalo de comprimento de onda de 200 a 800 nm, utilizando uma cubeta de quartzo e as soluções nas concentrações de  $1 \times 10^{-3}$  mol/L.

### Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV):

Espectro na região do infravermelho foram obtidos usando um espectrofotômetro Nicolet iS5 da Thermo Scientific. A amostra foi preparada com pastilhas de KBr na proporção 1:20 (m/m) (amostra: KBr), e o espectro registrado na faixa de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , usando 32 varreduras e 4  $\text{cm}^{-1}$ .

### Atividade Antioxidante:

A atividade antioxidante foi avaliada pelo método de DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) seguindo a metodologia descrita por Becker *et al.* (2019), com modificações, e pelo método de ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etylbenzotiazolino-6-sulfônico)) descrito por Re *et al.* (1999). Ambos os testes foram realizados em microplaca de fundo chato de 96 poços em leitor Elisa BioTek, modelo ELX 800. A quercetina, foi utilizada como padrão.

### Atividade Antiacetilcolinesterase:

A atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase (AChE) foi aferida em placas de 96 poços de fundo chato utilizando leitor Elisa BIOTEK, modelo ELX 800, software “Gen5 V2.04.11”, baseando-se na metodologia descrita por Ellman *et al.* (1961). Em placas de 96 poços, foram utilizadas as seguintes soluções por poço: 25  $\mu\text{L}$  de iodeto de acetiltiocolina (15 mM), 125  $\mu\text{L}$  de 5,5'-ditiobis-[2-nitrobenzóico] na solução Tris/HCl (50nM, pH=8, com 0,1 M de NaCl e 0,02 M de MgCl<sub>2</sub> .6H<sub>2</sub>O. (3 mM, DTNB ou reagente de Ellman), 50  $\mu\text{L}$  da solução Tris/HCl (50 nM, pH=8, com 0,1% de albumina sérica bovina (BSA), 25  $\mu\text{L}$  da amostra de extrato dissolvida no solvente de extração da amostra e diluída 10 vezes na solução Tris/HCl (50 mM, pH=8) para obter uma concentração final de 0,2 mg.mL<sup>-1</sup> (RHEE *et al.*, 2001; TREVISAN *et al.*, 2003). O padrão utilizado foi a fisostigmina.

### Análise Estatística:

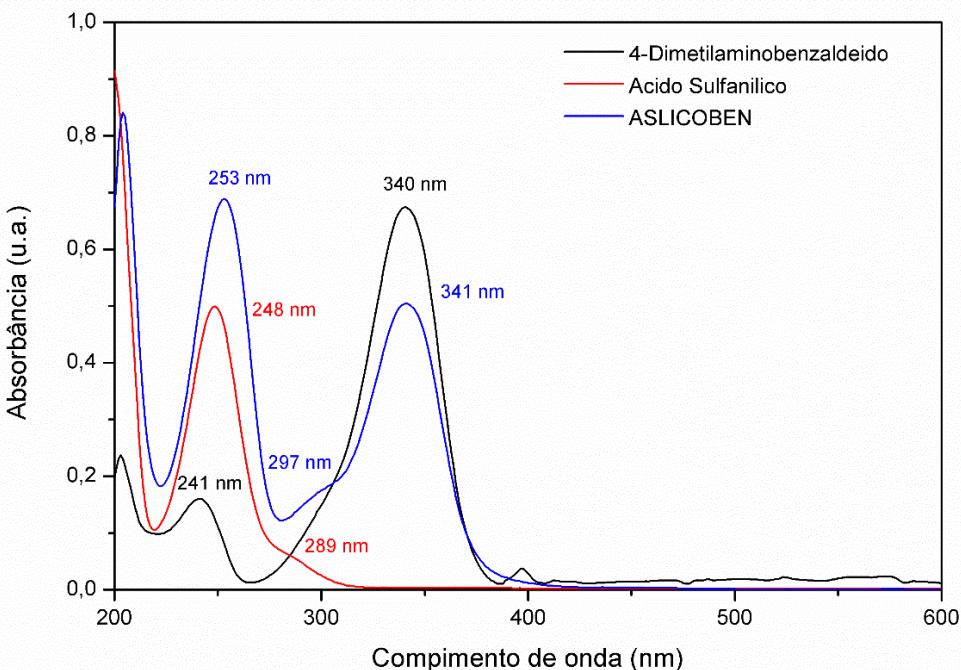
Todas as amostras foram analisadas em triplicata. As amostras apresentaram coloração própria absorvida pelo espectro de onda de leitura, sendo assim, foram deduzidos os valores referentes à coloração. Após normalização dos dados foi realizado teste de curva de regressão não linear pelo programa estatístico GraphPad Prism v7.0.

### Resultados e Discussão

Na formação da base de Schiff (ASLICOBEN) a reação entre o Ácido Sulfanílico e 4-Dimetilaminobenzaldeído apresentou uma mudança de coloração para cor laranja. Através do teste de solubilidade verificou-se que a base de Schiff é solúvel em álcool metílico e dimetilsulfóxido (DMSO).

Em relação a caracterização da ASLICOBEN, os espectros eletrônicos na região do UV-Vis dos precursores 4-Dimetilaminobenzaldeído e Ácido Sulfanílico, bem como da base de Schiff sintetizada são apresentados na Figura 01. No estudo espectroscópico, o precursor Ácido Sulfanílico em meio aquoso apresentou duas bandas em 248 e 289 nm referentes as transições intraligante do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  e são indicativas das transições eletrônicas no benzeno. Estes resultados estão parecidos com o que é reportado na literatura (OLIVEIRA, 2016; PAIVA *et al.*, 2010). No espectro UV-Vis da molécula 4- Dimetilaminobenzaldeído realizado em meio metanólico é observado duas bandas de transição eletrônica em 241 e 340 nm das transições intraligante do tipo  $n \rightarrow \pi^*$ . Em relação ao espectro do UV-Vis da base de Schiff (ASLICOBEN) foi observado o deslocamento de bandas este resultado é referente a formação do novo composto então sintetizado. A banda presente em 253 nm pode ser atribuída a transições eletrônica do tipo transferência de carga intraligante  $\pi \rightarrow \pi^*$ , a banda em 341 nm é referente a transição  $n \rightarrow \pi^*$ .

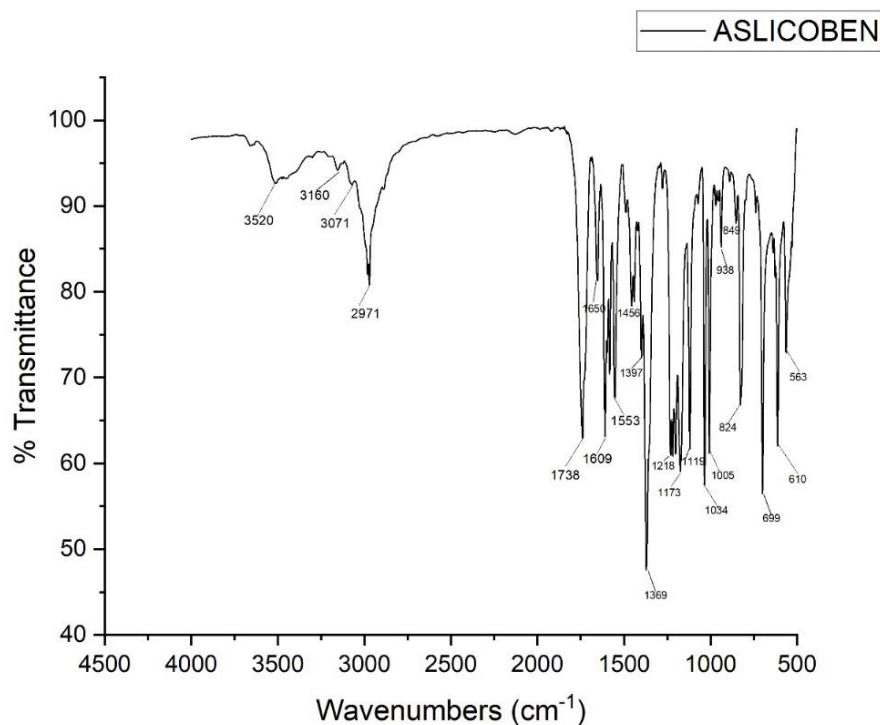
**Figura 01** – Espectro eletrônico na região do UV-Vis do 4-dimetilaminobenzaldeido em metanol, Ácido Sulfanílico em água e ASLICOBEN em metanol.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Na espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) é possível identificar os grupos funcionais presentes na molécula. As bandas espectrais características do infravermelho (IV) da base de Schiff (ASLICOBEN) são fornecidos na Figura 02. O IV da base de Schiff apresentou uma banda em  $2971 \text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C-H. É observado uma banda de absorção em  $1609 \text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da azometina C=N (TURAN *et al.*, 2021; VINUSHA *et al.*, 2019). A banda em  $1218 \text{ cm}^{-1}$  é do estiramento C-N (JEBIN *et al.*, 2015). O grupo ácido sulfônico fornece suas absorções características em  $1173 \text{ cm}^{-1}$  relacionado ao estiramento assimétrico de  $\text{SO}_3\text{H}$  (OLIVEIRA, 2016; ZENG *et al.*, 2012) a banda em  $563 \text{ cm}^{-1}$  é da deformação  $\text{SO}_2$  (FÁTIMA *et al.*, 2022).

**Figura 02** – Espectro eletrônico na região do infravermelho da base de Schiff (ASLICOBEN).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Foi medido o potencial antioxidante de eliminação de radicais da base de Schiff, dos precursores por ensaios DPPH e ABTS. O antioxidante padrão quercetina foi usado como controle positivo (Tabela 01). Neste estudo, foi avaliado o parâmetro  $IC_{50}$  que indica à concentração do composto em avaliação que consegue inibir 50% de radicais livres, assim quanto menor esse valor obtido, maior o potencial antioxidante do composto em estudo (BORA *et al.*, 2019).

A base de Schiff (ASLICOBEN) apresentou valor  $IC_{50}$  de  $11,67 \pm 0,58 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , em relação ao ensaio DPPH. Frota *et al.* (2022) comenta que compostos são considerados como tendo alto ou significativa capacidade antioxidante quando  $IC_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$ , moderado capacidade antioxidante quando  $10 < IC_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$ , e baixa capacidade antioxidante quando  $IC_{50} > 20 \mu\text{g/mL}$ . Assim, é notório que a base de Schiff sintetizada pode ser possível agente de eliminação de espécies reativas de oxigênio (EROs). Pelo método ABTS os valores de  $IC_{50}$  da base de Schiff foi  $IC_{50} 23,80 \pm 0,25 \mu\text{g.mL}^{-1}$ . Concluindo-se que a base de Schiff apresenta maior potencial antioxidante que os seus precursores, pois o valor de  $IC_{50}$  é menor.

Ressalta-se que bases de Schiff possuem grupos hidroxila em sua estrutura química que funcionam como antioxidantes e protegem dos efeitos nocivos dos radicais livres (BULDURUN *et al.*, 2022). Além disto, o grupo imina ( $\text{C}=\text{N}$ ) possui potencial de fármaco para doenças causadas por danos de radicais livres devido às suas capacidades antioxidantes, assim verifica-se que base de Schiff exibe capacidade antioxidante ao apresentar potencial para remover espécies reativas de oxigênio (EROs) (AYTAC *et al.*, 2023).

**Tabela 01** – Dados da atividade Antioxidante pelos métodos DPPH e ABTS.

Amostras	IC <sub>50</sub> DPPH· (µg.mL <sup>-1</sup> )	IC <sub>50</sub> ABTS <sup>+</sup> (µg.mL <sup>-1</sup> )
<b>Quercetina (padrão)</b>	2,74 ± 0,08	3,98 ± 0,13
<b>4- dimetilaminobenzaldeído</b>	21,02 ± 0,52	31,15 ± 0,54
<b>Ácido Sulfanílico</b>	20,49 ± 0,70	25,11 ± 0,54
<b>base de Schiff (ASLICOBEN)</b>	11,67 ± 0,58	23,80 ± 0,25

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os resultados de inibição da enzima a atividade de inibição enzimática dos compostos foram determinados em comparação com a fisostigmina na qual é um dos inibidores de colinesterase de referência, que apresenta um índice terapêutico, atuando interferindo no metabolismo da acetilcolina (ACh) e corroborando no aumento da neurotransmissão colinérgica central (BATIHA *et al.*, 2020; POYRAZ; YDLDDRDM; ERSATIR, 2024), Tabela 03. O IC<sub>50</sub> foi definido como a concentração do composto que causa 50% de inibição da enzima (BULDURUN *et al.*, 2022). A base de Schiff apresentou IC<sub>50</sub> 17,36 ± 0,81 µg.mL<sup>-1</sup>, sendo observado em relação aos seus precursores que a melhoria de inibição da enzima AChE quando ocorre a síntese de formação da base de Schiff.

**Tabela 03** – Avaliação do potencial de inibição da enzima AchE.

Amostras	IC <sub>50</sub> AchE (µg.mL <sup>-1</sup> )
<b>Fisostigmina (padrão)</b>	2,15 ± 0,05
<b>4- dimetilaminobenzaldeído</b>	25,17 ± 0,77
<b>Ácido Sulfanílico</b>	38,23 ± 0,12
<b>base de Schiff (ASLICOBEN)</b>	17,36 ± 0,81

Fonte: Elaborado pelos autores.

### Conclusões

A síntese da base de Schiff derivada do 4-Dimetilaminobenzaldeído e Ácido Sulfanílico produziu um composto de cor laranja. Através da síntese, a base de Schiff então formada apresentou em sua estrutura o grupo imina (C=N) característico de base de Schiff. Com os estudos espectroscópicos na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) foi inferido a partir das transições eletrônicas que o grupo azometina ou anel benzênico estava presente na base de Schiff, em relação a espectroscopia na região do infravermelho (IV) é observado os principais grupos funcionais da ASLICOBEN.

Nos testes de atividade antioxidante utilizando os métodos DPPH e ABTS, a base de Schiff apresentou maior potencial de eliminação de radicais livres quando comparado com os

compostos de partida, com valores de  $IC_{50} 11,67 \pm 0,58 \mu\text{g/mL}$  (DPPH) e  $23,80 \pm 0,25 \mu\text{g/mL}$  (ABTS). Deste modo, demonstrando a ocorrência de melhoria da atividade antioxidante quando ocorre a síntese e consequentemente a formação do grupo imina ( $\text{C}=\text{N}$ ) em sua estrutura.

Em relação ao teste de inibição da enzima acetilcolinesterase, a base de Schiff apresentou  $IC_{50} 17,36 \pm 0,81 \mu\text{g/mL}$ , indicando que o uso da nova base de Schiff se mostra promissora no tratamento da Doença de Alzheimer (DA). Este estudo identificou uma potencial molécula de base de Schiff contra alvo de AChE. No entanto, é necessária uma investigação mais aprofundada.

### Agradecimentos

Agradecimentos à Universidade Estadual do Ceará (UECE), ao Laboratório de Química Inorgânica (LQUIN) e ao Laboratório de Produtos Naturais (LQPN).

### Referências

AYTAC, Sertan et al. Synthesis of Schiff Bases Containing Phenol Rings and Investigation of Their Antioxidant Capacity, Anticholinesterase, Butyrylcholinesterase, and Carbonic Anhydrase Inhibition Properties. **Pharmaceutics**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 779, 26 fev. 2023.

BATIHA, Gaber El-Saber et al. Physostigmine: a plant alkaloid isolated from physostigma venenosum. **Journal Of Drug Delivery And Therapeutics**, [S.L.], v. 10, n. 1-, p. 187-190, 15 fev. 2020.

BECKER, Magda et al. Determination of the Antioxidant Capacity of Red Fruits by Miniaturized Spectrophotometry Assays. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], p. 1108-1114, 2019.

BORA, Gyanashree et al. Stannous chloride catalyzed synthesis of Schiff bases from hydroxybenzaldehydes and determination of their antioxidant activity by ABTS and DPPH assay. **Journal Of Chemical Sciences**, [S.L.], v. 131, n. 8, p. 1-9, ago. 2019.

BULDURUN, Kenan et al. Synthesis, spectroscopic properties, crystal structures, antioxidant activities and enzyme inhibition determination of Co(II) and Fe(II) complexes of Schiff base. **Research On Chemical Intermediates**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 283-297, 2020.

BURMAOGLU, Serdar et al. Synthesis and biological evaluation of novel tris-chalcones as potent carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and  $\alpha$ -glycosidase inhibitors. **Bioorganic Chemistry**, [S.L.], v. 85, p. 191-197, abr. 2019.

COLOVIC, Mirjana B. et al. Acetylcholinesterase Inhibitors: pharmacology and toxicology. **Current Neuropharmacology**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 315-335, 1 abr. 2013.

ELLMAN, George L. et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical Pharmacology**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 88-95, jul. 1961.

FATIMA, Aysha et al. Quantum computational, spectroscopic, Hirshfeld surface, electronic state and molecular docking studies on sulfanilic acid: an anti-bacterial drug. **Journal Of Molecular Liquids**, [S.L.], v. 346, p. 117150, jan. 2022.

FROTA, Lucas et al. In vitro Antioxidant and Anticholinesterase Activities of Ouratea fieldingiana (Gardner) Eng. Leaf Extract and Correlation with Its Phenolics Profile with an in silico Study in Relation to Alzheimer's Disease. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], p. 446-455, 2022.

JEBIN, R.P. *et al.* Growth and characterization of organic material 4-dimethylaminobenzaldehyde single crystal. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [S.L.], v. 135, p. 959-964, jan. 2015.

MACHA, Baswaraju *et al.* Design, Synthesis and Biological Evaluation of New Cycloalkyl Fused Quinolines Tethered to Isatin Schiff Bases as Cholinesterase Inhibitors. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 167-186, jan. 2021.

MUSHTAQ, Irfan *et al.* Pharmaceutical significance of Schiff bases: an overview. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 16, 2024.

OLIVEIRA, Aimée Ataide de. **Síntese e caracterização de complexos de cobre (II) com ligantes vanilóides**. 2016. 135f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R.. **Introdução à Espectroscopia**. Tradução da 4<sup>a</sup> edição norte-americana. Cengage Learning, 2010.

POYRAZ, S.; YDLDDRDM, M.; ERSATIR, M. Recent pharmacological insights about imidazole hybrids: a comprehensive review. **Medicinal Chemistry Research**, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 839-868, 13 maio 2024.

RACZUK, Edyta *et al.* Different Schiff bases—structure, importance and classification. **Molecules**, v. 27, n. 3, p. 787, 2022.

RAJU, Senthil Kumar *et al.* Biological applications of Schiff bases: an overview. **Gsc Biological And Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 203-215, 30 dez. 2022.

RE, Roberta *et al.* Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 9-10, p. 1231-1237, maio 1999.

RHEE, In Kyung *et al.* Screening for acetylcholinesterase inhibitors from Amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. **Journal Of Chromatography A**, [S.L.], v. 915, n. 1-2, p. 217-223, abr. 2001.

SIMSEK, O. *et al.* Synthesis and Charaterizations of the Schiff Base Derived from 2-Hydroxy-5-Nitrobenzaldehyde Alongwith Hirshfeld Surface Analysis and Computational Study. **Journal Of Structural Chemistry**, [S.L.], v. 64, n. 5, p. 942-953, maio 2023.

SRIVASTAV, Gaurav *et al.* Vibrational spectra and molecular structure of sulfanilic acid: ir and low temperature raman studies and dft investigation of monomeric and dimeric forms. **Journal Of Molecular Structure**, [S.L.], v. 1272, p. 134143, jan. 2023.

TREVISAN, Maria Teresa Salles *et al.* Seleção de plantas com atividade anticolinesterase para tratamento da doença de Alzheimer. **Química Nova**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 301-304, maio 2003.

TURAN, Nevin *et al.* Some metal chelates with Schiff base ligand: synthesis, structure elucidation, thermal behavior, xrd evaluation, antioxidant activity, enzyme inhibition, and molecular docking studies. **Molecular Diversity**, [S.L.], v. 26, n. 5, p. 2459-2472, 7 nov. 2021.

VARGHESE, Hema Tresa *et al.* Potential dependent SERS profile of sulfanilamide on silver electrode. **Journal Of Raman Spectroscopy**, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 487-491, 2006.

VINUSHA, H. M. et al. Preparation, spectral characterization and biological applications of Schiff base ligand and its transition metal complexes. **Results in Chemistry**, v. 1, p. 100012, 2019.



64º Congresso Brasileiro de Química  
04 a 07 de novembro de 2025  
Belo Horizonte - MG

ZENG, Ju-Lan *et al.* Synthesis, characterization, and antibacterial activity of a cobalt(II) Schiff base complex derived from pyridoxal and sulfanilic acid. **Transition Metal Chemistry**, [S.L.], v. 37, n. 8, p. 765-770, 26 set. 2012.