



SÍNTESE DE UMA BIBLIOTECA DE SAIS IMIDAZÓLICOS DE CADEIA LONGA PARA ESTUDOS DE RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Rodrigo Webber¹; Clarissa M. L. Schrekker¹; Vinícius D. da Silva¹; Henri S. Schrekker¹

¹Laboratório de Processos Tecnológicos e Catálise, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

asimacra@gmail.com

Palavras-Chave: Líquidos Iônicos, Quaternização, Superfície Ativa.

Introdução

Os sais imidazólicos de cadeia longa constituem uma classe de compostos iônicos anfifílicos frequentemente incluída entre os líquidos iônicos de superfície ativa (*surface-active ionic liquids* - SAILs). Esses compostos combinam um centro catiônico permanente com uma cadeia hidrofóbica, apresentando propriedades de autoagregação, adsorção interfacial e interação com membranas. Essa arquitetura anfifílica torna esses compostos particularmente relevantes para aplicações antimicrobianas. Entretanto, sua atividade biológica não depende exclusivamente do comprimento da cadeia alquílica, mas do equilíbrio entre estrutura molecular, solubilidade, agregação e disponibilidade das espécies iônicas no meio biológico.

A versatilidade estrutural desses sistemas, obtida pela variação do cátion, dos substituintes do anel imidazólico, do comprimento da cadeia alquílica e do ânion, possibilita o desenvolvimento de famílias moleculares com diferentes características físico-químicas e biológicas, incluindo hidrofobicidade, solubilidade, capacidade de agregação e afinidade por membranas (Łuczak et al., 2010; Cornellas et al., 2011). A construção de bibliotecas estruturalmente relacionadas representa, portanto, uma estratégia para identificar quais modificações moleculares podem favorecer propriedades de interesse e orientar estudos posteriores de relação estrutura-atividade.

A atividade antimicrobiana de sais imidazólicos pode estar associada à interação eletrostática do cátion com a superfície microbiana, seguida da interação da cadeia hidrofóbica com a membrana celular. Esse processo pode aumentar a permeabilidade da membrana, provocar perda de componentes intracelulares e alterações metabólicas, podendo resultar em morte celular (Reddy et al., 2020). Entretanto, a resposta depende do microrganismo, devido às diferenças na composição e organização das superfícies celulares de bactérias e fungos. Além disso, fatores como concentração, formação de agregados, natureza do contraíon e composição do meio podem modificar a disponibilidade e a interação dos sais com as células microbianas. Dessa forma, o potencial antimicrobiano não pode ser inferido apenas a partir da hidrofobicidade ou de uma única característica estrutural.



Entre os imidazólios de cadeia longa, os 1-alkil-3-metilimidazólios constituem uma família adequada para estudos de relação estrutura–atividade. O aumento do comprimento da cadeia alquílica tende a elevar a hidrofobicidade e pode favorecer a interação com membranas, resultando em maior atividade antimicrobiana até determinada faixa estrutural. Entretanto, essa relação não é necessariamente linear, pois hidrofobicidade excessiva pode favorecer agregação, reduzir a solubilidade e aumentar interações inespecíficas (Cornellas et al., 2011). A comparação entre os derivados $C_{16}MImCl$ e $C_{18}MImCl$ permite investigar essa variável mantendo-se o grupo metila ligado ao anel imidazólico e o cloreto como contraíon.

Além do comprimento da cadeia, a substituição em um dos átomos de nitrogênio do anel imidazólico pode alterar significativamente as propriedades do sal. A substituição do grupo metila por unidades benzila, 2-hidroxietila ou propargila permite modificar, respectivamente, o caráter aromático e hidrofóbico, a polaridade ou a capacidade de conjugação do cátion (Demberelnyamba et al., 2004; Szymura et al., 2025). O grupo benzila pode ampliar as interações hidrofóbicas e aromáticas, enquanto a unidade 2-hidroxietila introduz um sítio polar capaz de participar de ligações de hidrogênio. O grupo propargila, por sua vez, apresenta um alcino terminal que possibilita funcionalizações posteriores, incluindo reações de cicloadição do tipo “clique”. O derivado brometo de 1-hexadecil-3-propargilimidazólio, por exemplo, foi empregado na funcionalização de sílica por química de clique, demonstrando o potencial desses sais para a preparação de materiais funcionalizados.

A natureza do contraíon também pode influenciar propriedades como dissociação, solubilidade, agregação e comportamento interfacial (Łuczak et al., 2010). Assim, a comparação entre $C_{16}PImBr$ e $C_{16}PImCl$ permite avaliar a influência do haleto, mantendo-se o cátion 1-hexadecil-3-propargilimidazólio. O $C_{16}MImC_{12}SO_4$, por outro lado, apresenta uma arquitetura catiônica-aniônica diferenciada, pois tanto o cátion quanto o ânion possuem cadeias alquílicas longas. Essa característica pode modificar acentuadamente seu comportamento de autoagregação e sua interação com interfaces, justificando sua inclusão na biblioteca.

Com base nesse planejamento, foi constituída uma biblioteca de sete sais imidazólicos de cadeia longa, $C_{16}MImCl$, $C_{18}MImCl$, $C_{16}BnImCl$, $C_{16}C_2OHImCl$, $C_{16}PImBr$, $C_{16}PImCl$ e $C_{16}MImC_{12}SO_4$, que reúne variações no comprimento da cadeia alquílica, no substituinte ligado ao anel imidazólico e na natureza do contraíon (**Figura 1**). Essa organização possibilita estabelecer comparações estruturais sistemáticas e definir uma base molecular para futuras avaliações físico-químicas e microbiológicas.

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar uma biblioteca de sais imidazólicos de cadeia longa, empregando reações de quaternização e troca aniônica, e analisar as variações estruturais introduzidas como fundamento para estudos posteriores de relação estrutura–atividade antimicrobiana. Nesta etapa, a investigação concentra-se na obtenção dos compostos e nos respectivos rendimentos isolados, sem pretender demonstrar experimentalmente sua atividade antimicrobiana.

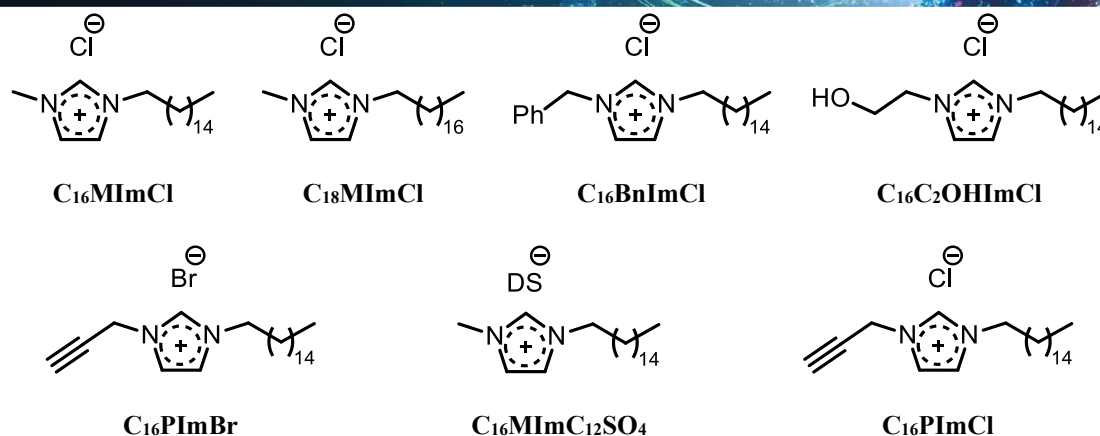
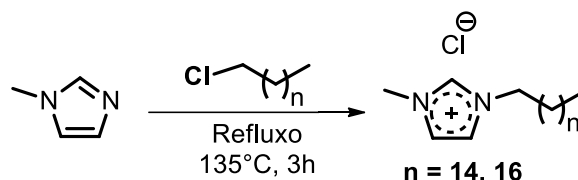


Figura 1. Estruturas dos sete sais imidazólicos de cadeia longa que compõem a biblioteca estudada, contemplando variações no comprimento da cadeia alquílica, no substituinte ligado ao anel imidazólico e na natureza do contraíon.

Material e Métodos

Os sais imidazólicos $C_{16}MImCl$ e $C_{18}MImCl$ foram sintetizados de acordo com procedimento descrito na literatura (Thomas et al., 2018), com adaptações, por reação de quaternização do 1-metilimidazol com os respectivos cloretos de alquila (**Esquema 1**). O 1-metilimidazol (2,10 mmol; 1,00 equiv.) e o cloreto de alquila correspondente (2,20 mmol; 1,05 equiv.) foram misturados e mantidos sob aquecimento a 135 °C por 3 h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o produto foi lavado com acetato de etila. O sólido foi isolado por filtração, novamente lavado com acetato de etila e seco em estufa a vácuo.



Esquema 1. Síntese dos sais imidazólicos $C_{16}MImCl$ e $C_{18}MImCl$ por quaternização do 1-metilimidazol com os respectivos cloretos de alquila.

Os sais $C_{16}BnImCl$, $C_{16}C_2OHImCl$, $C_{16}PImBr$ e $C_{16}PImCl$ foram preparados por quaternização do 1-hexadecilimidazol com os respectivos haletos orgânicos, empregando procedimentos adaptados da literatura (**Esquema 2**).

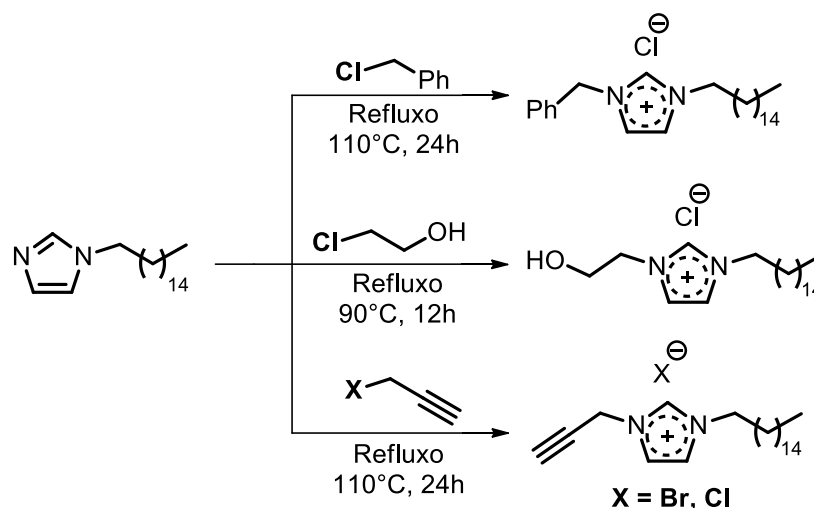
O $C_{16}BnImCl$ foi preparado empregando procedimento descrito na literatura, com modificações (Khe et al., 2024). Uma mistura de 1-hexadecilimidazol (1,00 mmol; 1,00 equiv.) e cloreto de benzila (2,00 mmol; 2,00 equiv.) foi mantida sob aquecimento a 110 °C por 24 h. Após o término da reação, o produto bruto foi recrystalizado em acetato de etila.

O $C_{16}C_2OHImCl$ foi preparado empregando procedimento descrito na literatura, com modificações (Rohini et al., 2013). Quantidades equimolares de 1-hexadecilimidazol (1,00 g; 1,00 equiv.) e 2-cloroetanol (0,27 g; 1,00 equiv.) foram adicionadas a um balão de fundo redondo de 25 mL. A mistura foi mantida sob agitação a 90 °C por 12 h e, posteriormente,

resfriada à temperatura ambiente. O produto bruto foi recrystalizado sucessivas vezes a partir de uma mistura de CH_2Cl_2 /éter.

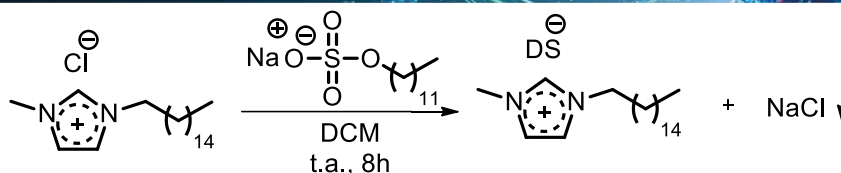
O $\text{C}_{16}\text{PIImBr}$ foi sintetizado empregando procedimento descrito na literatura, com modificações (Ringstrand et al., 2013). O 1-hexadecilimidazol (1,00 g; 1,00 equiv.) e o brometo de propargila (0,60 mL; 2,00 equiv.), contendo 20% de tolueno, conforme determinado por RMN de ^1H , foram adicionados a acetato de etila anidro (2 mL), e a mistura foi mantida sob agitação a 65°C por 24 h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o material foi purificado por recrystalizações sucessivas em acetato de etila gelado.

O $\text{C}_{16}\text{PIImCl}$ foi preparado empregando procedimento descrito na literatura, com modificações (Ringstrand et al., 2013), empregando-se cloreto de propargila como agente de alquilação. O 1-hexadecilimidazol (1,00 g; 1,00 equiv.) e o cloreto de propargila (0,50 mL; 2,00 equiv.) foram adicionados a acetato de etila anidro (2 mL), e a mistura foi mantida sob agitação a 65°C por 24 h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, o material foi purificado por recrystalização em acetato de etila gelado.



Esquema 2. Síntese dos sais imidazólicos $\text{C}_{16}\text{BnImCl}$, $\text{C}_{16}\text{PIImBr}$, $\text{C}_{16}\text{PIImCl}$ e $\text{C}_{16}\text{C}_2\text{OHImCl}$ por quaternização do 1-hexadecilimidazol com os respectivos haletos orgânicos.

O $\text{C}_{16}\text{MImC}_{12}\text{SO}_4$ foi obtido por troca aniônica entre $\text{C}_{16}\text{MImCl}$ e dodecil sulfato de sódio, empregando procedimento adaptado da literatura (Jiao et al., 2013) (**Esquema 3**). Uma mistura de $\text{C}_{16}\text{MImCl}$ (1,00 mmol; 1,00 equiv.) e dodecil sulfato de sódio (SDS) (1,00 mmol; 1,00 equiv.) foi mantida sob agitação em diclorometano, à temperatura ambiente, por 8 h. Após o término da reação, o sólido formado foi removido por filtração, e a fase orgânica foi lavada com água para a remoção dos sais inorgânicos e dos íons cloreto residuais. A ausência de íons cloreto foi avaliada qualitativamente por teste com solução de AgNO_3 . O solvente da fase orgânica foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se $\text{C}_{16}\text{MImC}_{12}\text{SO}_4$.



Esquema 3. Preparação do $\text{C}_{16}\text{MImC}_{12}\text{SO}_4$ por troca aniônica entre $\text{C}_{16}\text{MImCl}$ e dodecil sulfato de sódio.

Resultados e Discussão

As reações de quaternização e troca aniônica resultaram na obtenção dos sete sais imidazólicos de cadeia longa que compõem a biblioteca proposta. O $\text{C}_{16}\text{MImCl}$ e o $\text{C}_{18}\text{MImCl}$ foram isolados como sólidos cristalinos brancos, com rendimentos de 85 e 83%, respectivamente. O $\text{C}_{16}\text{BnImCl}$ foi obtido como sólido branco-pálido, com rendimento de 76%, enquanto o $\text{C}_{16}\text{C}_2\text{OHImCl}$ foi isolado como sólido branco, com rendimento de 95%. O $\text{C}_{16}\text{PImBr}$ foi obtido como pó cristalino branco, com massa isolada de 1,32 g e rendimento de 93%. Para o $\text{C}_{16}\text{PImCl}$ e o $\text{C}_{16}\text{MImC}_{12}\text{SO}_4$, foram observados rendimentos de 79 e 66%, respectivamente. De modo geral, os rendimentos demonstram que as estratégias sintéticas empregadas possibilitaram o isolamento dos produtos propostos. A análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C confirmou a identidade estrutural dos compostos e indicou elevada pureza das amostras.

A comparação entre $\text{C}_{16}\text{MImCl}$ e $\text{C}_{18}\text{MImCl}$ permite avaliar o efeito do aumento do comprimento da cadeia alquílica, mantendo-se o grupo metila no anel imidazólico e o cloreto como contraíon. Os rendimentos semelhantes obtidos para $\text{C}_{16}\text{MImCl}$ (85%) e $\text{C}_{18}\text{MImCl}$ (83%) indicam que o aumento da cadeia de C_{16} para C_{18} não comprometeu significativamente o rendimento isolado dos produtos nas condições empregadas. Entretanto, como foram avaliadas apenas duas estruturas e não foram apresentadas replicatas das sínteses, a diferença de dois pontos percentuais não permite estabelecer uma relação quantitativa entre o comprimento da cadeia e o desempenho da reação. Essa modificação estrutural é relevante para as propriedades de superfície e para o potencial antimicrobiano, uma vez que o aumento da cadeia alquílica pode modificar a hidrofobicidade, a agregação e a interação dos sais com interfaces e membranas. Estudos com 1-alkil-3-metilimidazólios demonstram que o aumento da cadeia pode favorecer a atividade antimicrobiana até determinada faixa estrutural, evidenciando a importância do balanço entre hidrofobicidade e comportamento de agregação (Łuczak et al., 2010; Cornellas et al., 2011). Essas relações, entretanto, são fundamentadas na literatura e deverão ser verificadas experimentalmente para os compostos obtidos neste trabalho.

A substituição do grupo metila por diferentes grupos funcionais permite avaliar preliminarmente o efeito da estrutura do cátion sobre suas propriedades. Nesse contexto, $\text{C}_{16}\text{BnImCl}$, $\text{C}_{16}\text{C}_2\text{OHImCl}$ e os derivados propargílicos $\text{C}_{16}\text{PImBr}$ e $\text{C}_{16}\text{PImCl}$ apresentam a mesma cadeia hexadecila, mas diferentes substituintes no nitrogênio do anel imidazólico. O $\text{C}_{16}\text{BnImCl}$ apresentou rendimento de 76%, enquanto o $\text{C}_{16}\text{C}_2\text{OHImCl}$ apresentou o maior rendimento da série, de 95%. Do ponto de vista estrutural, a introdução do grupo 2-hidroxietila acrescenta uma função polar capaz de estabelecer ligações de hidrogênio, podendo modificar as interações intermoleculares e a solubilidade do sal. Contudo, o maior rendimento observado para o $\text{C}_{16}\text{C}_2\text{OHImCl}$ não pode ser atribuído exclusivamente a essa



funcionalização, pois as condições de reação, purificação e isolamento não foram idênticas às empregadas para os demais compostos. Reddy et al. (2013) demonstraram que sais imidazólicos funcionalizados com grupos contendo oxigênio apresentam propriedades físico-químicas diferenciadas e atividade antibacteriana, reforçando a importância da funcionalização do anel para a modulação das propriedades desses materiais. A confirmação desse comportamento para o $C_{16}C_2OHImCl$ dependerá de análises físico-químicas e microbiológicas específicas.

Os sais $C_{16}PImBr$ e $C_{16}PImCl$ permitem uma comparação mais direta do efeito do contraíon, uma vez que apresentam o mesmo cátion 1-hexadecil-3-propargilimidazólio. O $C_{16}PImBr$ foi obtido com rendimento de 93%, enquanto o correspondente cloreto apresentou rendimento de 79%. A diferença observada sugere que a natureza do haleto e/ou diferenças associadas à reação, à solubilidade e ao processo de isolamento podem ter influenciado os rendimentos. Portanto, esse resultado não deve ser atribuído exclusivamente à natureza do contraíon. Além disso, a presença do grupo propargila introduz uma função alcino terminal que possibilita modificações posteriores por reações de funcionalização, particularmente ciclações do tipo “clique”, ampliando o potencial desses sais como precursores de materiais funcionalizados. Assim, além da futura avaliação antimicrobiana, os derivados propargílicos apresentam interesse como plataformas para a preparação de estruturas mais complexas.

O $C_{16}MImC_{12}SO_4$ apresentou rendimento de 66%, inferior aos demais compostos da série. Sua obtenção ocorreu por troca aniônica entre $C_{16}MImCl$ e dodecil sulfato de sódio, resultando em um sal contendo uma cadeia hidrofóbica adicional no contraíon. O menor rendimento pode estar relacionado a perdas nas etapas de filtração, lavagem e separação das fases, bem como ao equilíbrio da troca aniônica. Entretanto, na ausência de experimentos específicos, não é possível determinar qual desses fatores foi predominante. Essa característica diferencia estruturalmente o $C_{16}MImC_{12}SO_4$ dos demais compostos estudados, uma vez que seu caráter anfifílico é determinado pela contribuição simultânea da cadeia hexadecila do cátion e da cadeia dodecânica do ânion. A literatura demonstra que sais imidazólicos contendo ânions alquilsulfato apresentam comportamento de agregação e propriedades superficiais dependentes da estrutura de ambas as espécies iônicas (Jiao et al., 2013). Dessa forma, o $C_{16}MImC_{12}SO_4$ constitui um composto particularmente interessante para estudos posteriores de autoagregação e atividade antimicrobiana. O teste com $AgNO_3$ forneceu uma verificação qualitativa da ausência de cloreto residual após as lavagens, mas não substitui uma análise quantitativa da composição aniônica ou da pureza do produto.

Considerando o conjunto de compostos, as modificações estruturais introduzidas permitem estabelecer comparações sistemáticas entre comprimento da cadeia, substituição do anel e natureza do contraíon. Essas características são relevantes para a modulação da hidrofobicidade, das propriedades interfaciais e da interação com membranas biológicas. Os rendimentos obtidos, entretanto, constituem parâmetros do processo de preparação e isolamento, não devendo ser interpretados como indicadores de atividade biológica ou utilizados, isoladamente, para estabelecer relações estrutura–propriedade. Embora os dados da literatura indiquem potencial antimicrobiano para diferentes classes de sais imidazólicos, os resultados apresentados neste trabalho referem-se à síntese, caracterização estrutural e rendimento dos compostos, não sendo possível estabelecer experimentalmente, nesta etapa, uma relação estrutura–atividade para os sete sais. A análise dos espectros de RMN de 1H e ^{13}C confirmou a identidade estrutural dos compostos e indicou elevada pureza das amostras. A



avaliação futura da solubilidade, do comportamento de agregação e da atividade microbiológica permitirá verificar se as modificações estruturais propostas resultam efetivamente em diferenças nas propriedades físico-químicas e na atividade frente aos microrganismos de interesse.

Conclusões

Foram obtidos sete sais imidazólicos de cadeia longa por estratégias de quaternização e troca aniônica, com rendimentos isolados entre 66 e 95% e média de 82,4%. A série apresenta variações sistemáticas no comprimento da cadeia alquílica, na funcionalização do anel imidazólico e na natureza do contraíon, constituindo uma biblioteca molecular planejada para futuras investigações de relações estrutura–propriedade e estrutura–atividade. Os rendimentos obtidos demonstram que as rotas empregadas possibilitaram o isolamento dos produtos propostos. Entretanto, como os resultados desta etapa se restringem à preparação, às características físicas observadas e aos rendimentos isolados, ainda não é possível estabelecer experimentalmente relações entre as modificações estruturais e a atividade antimicrobiana. A caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C confirmou a identidade estrutural dos compostos e indicou elevada pureza das amostras. A avaliação comparativa de suas propriedades físico-químicas e microbiológicas será necessária para determinar a influência do comprimento da cadeia alquílica, do substituinte ligado ao anel imidazólico e do contraíon sobre o desempenho da biblioteca.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio concedido.

Referências

- CORNELLAS, A. et al. Self-aggregation and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium based ionic liquids in aqueous solution. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 355, 164–171, 2011.
- DEMBERELNYAMBA, D. et al. Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidinium salts. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, 853–857, 2004.
- JIAO, J. et al. Salt-free catanionic surface active ionic liquids 1-alkyl-3-methylimidazolium alkylsulfate: Aggregation behavior in aqueous solution. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 412, 24–30, 2013.
- KHE, J. M. et al. Synthesis, characterisation and biological evaluation of novel bisimidazolium mononuclear and dinuclear silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes with long N-alkyl chains. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 1009, 123076, 2024.
- ŁUCZAK, J. et al. Antimicrobial and surface activity of 1-alkyl-3-methylimidazolium derivatives. **Green Chemistry**, v. 12, 593–601, 2010.
- REDDY, G. K. G. K. et al. Alkylimidazolium Ionic Liquids as Antifungal Alternatives: Antibiofilm Activity Against *Candida albicans* and Underlying Mechanism of Action. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 730, 2020.
- REDDY, R. et al. Ethylene Oxide Functionalized Imidazolium Salts: Liquid Crystal Property, Ion Conductivity and Antibacterial Activity. **Science of Advanced Materials**, v. 5, 216–226, 2013.
- RINGSTRAND, B. et al. Preparation of a solution-processable, nanostructured ionic polyacetylene. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v. 51, 1215–1227, 2013.
- SZÝMURA, A. et al. Ionic liquid modified mesoporous silica nanocarriers for efficient drug delivery and hydrophobic surface engineering. **Materials Advances**, v. 6, 4220–4232, 2025.



THOMAS, E. et al. 1-Hexadecyl-3-methylimidazolium chloride: Structure, thermal stability and decomposition mechanism. **Journal of Molecular Liquids**, v. 249, 404–411, 2018.