



**Universidade Federal da Grande Dourados  
Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia  
Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental**

**HELLENICY VITOR REZENDE**

**“Síntese e caracterização de um novo metalo-inseticida  
baseado em nicotina para controle do *Aedes aegypti*  
(Diptera: Culicidae)”**

**Dissertação de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental**

**Dourados/MS  
Março/2013**

**HELLENICY VITOR REZENDE**

**“Síntese e caracterização de um novo metalo-inseticida  
baseado em nicotina para controle do *Aedes aegypti*  
(Diptera: Culicidae)”**

**Orientador: Dr. Lincoln Carlos Silva de Oliveira  
Co-orientador: Dr. Eduardo José de Arruda**

Dissertação de mestrado submetida ao programa de pós-graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, como um dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em Ciência e Tecnologia na área de concentração Tecnologia.

**Dourados/MS**

**Março/2013.**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central - UFGD**

614.4323 Rezende, Hellenicy Vitor.

R467s

Síntese e caracterização de um novo metalo-  
inseticida baseado em nicotina para controle do  
*Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) / Hellenicy Vitor  
Rezende – Dourados-MS : UFGD, 2013.

39 f.

Orientador: Prof. Dr. Lincoln Carlos Silva de  
Oliveira.


Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia  
Ambiental) Universidade Federal da Grande  
Dourados.

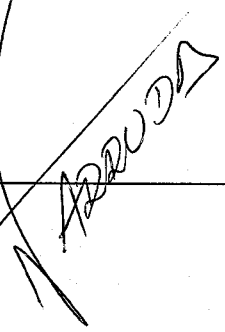
1. *Aedes aegypti* – Controle. 2. Mosquito da  
dengue (doença). 3. Inseticida. I. Título.




## Termo de Aprovação

Após apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora, foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: **“Síntese e caracterização de um novo metalo-inseticida baseado em nicotina para controle do *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)”**, de autoria de **Hellenicy Vitor Rezende**, apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados.

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Lincoln Carlos Silva de Oliveira  
(Orientador - UFGD)  
Membro Examinador (UFGD)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Eduardo José de Arruda  
(Coorientador - UFGD)  
Presidente da Banca Examinadora

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Antonio Pancrácio de Souza  
Membro Examinador (UFMS)

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Rozanna Marques Muzzi  
Membro Examinador (UFGD)

---

Dedico essa dissertação a minha  
mãezinha Wbirair, ao meu pai José e  
ao meu esposo pelo amor e  
dedicação.

---

## **Agradecimentos**

Existem muitas pessoas que me ajudaram a chegar até aqui, e seria muito difícil ter alcançado este objetivo sem o carinho e amparo de cada uma delas.

Gostaria primeiramente agradecer a Deus que é inteligência suprema e causa primária de todas as coisas, que me permitiu viver essa experiência ímpar.

Em seguida aos meus pais, José Candido Rezende e Wbirair Vitor da Silva Candida Rezende, que me deram a base de educação moral, amor e me ensinaram a correr atrás dos meus objetivos.

Ao meu querido e amado marido Marcelo Kuchar Matte, que sabe compreender minhas imensas limitações e imperfeições, ou seja, um ser humano capaz de amar incondicionalmente.

As minhas amadas irmãs, Hellen Keyth Rezende e Hemilia Vitor Rezende que me apoiaram durante toda minha jornada acadêmica.

A todos os meus amigos que sempre me incentivaram.

Ao Prof. Dr. Eduardo José de Arruda, pela co-orientação na realização deste trabalho, pela sua amizade, por ser uma pessoa tão querida e sábia.

Ao Prof. Dr. Lincoln Carlos Silva de Oliveira, pela orientação na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gleison Antonio Casagrande, pelo incentivo e colaboração nas sínteses e caracterizações.

A Doutoranda Magda Freitas Fernandes, pelos treinamentos ministrados e pela sua amizade.

Aos colegas de laboratório, Thiago Américo Dinizz Rodrigues, Tatiane Zaratini Teixeira, Cíntia Granzotti da Silva Scudeler, Cícera Maria da Silva, pelas oportunidades vividas, pelos incentivos, pela ajuda prestada durante o período do mestrado e principalmente pela amizade.

Ao Prof. Dr. Antônio de Souza da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul pelo treinamento oferecido e pelas sugestões.

## Resumo

Rezende, V. H. **Síntese e caracterização de um novo metalo-inseticida baseado em nicotina para controle do *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)**. 2013. 39p. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental. Universidade Federal da Grande Dourados.

O objetivo do trabalho foi sintetizar e caracterizar de um novo cluster que contém em sua estrutura cristalina átomos de cobre, cloro, oxigênio e nicotina como ligante. Esse cluster foi testado em larvas de *Aedes aegypti* de terceiro estágio para avaliar sua toxicidade. O cristal de coloração marrom obtido foi caracterizado por técnicas de difração de raios-x, análise elementar, análise gravimétrica, métodos espectroscópicos (eletrônico e infravermelho) e métodos físicos (ponto de fusão). Confirmando a formação do cluster. O cluster teve atividade larvicida, e quando comparado com a nicotina e o íon de  $\text{Cu}^{2+}$  o cluster foi o composto mais eficiente.

**Palavras-chave:** Cluster de Cobre. Dengue. Inseticida.

## **Abstract**

Rezende, V. H. **Síntese e caracterização de um novo metalo-inseticida baseado em nicotina para controle do *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)**. 2013. 39p. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental. Universidade Federal da Grande Dourados.

The objective of this study was to synthesize and characterize a new cluster containing atoms in the crystalline structure of copper, chlorine, oxygen and nicotine as a binder. This cluster was tested on *Aedes aegypti* larvae of third instar to assess toxicity. The crystal brown color obtained was characterized by techniques of x-ray diffraction, elemental analysis, gravimetric analysis, spectroscopic methods (electronic and infra-red). Confirming the cluster formation. The cluster has larvicidal activity and compared to nicotine and  $\text{Cu}^{2+}$  ion cluster was the most effective compound.

**Keywords:** Copper cluster. Dengue. Insecticide.



## Sumário

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.0 Introdução .....</b>                                                                      | <b>1</b>  |
| 1.1 Dengue .....                                                                                 | 1         |
| 1.2 O mosquito transmissor da dengue: <i>Aedes aegypti</i> .....                                 | 1         |
| 1.3 Estratégias de Controles do vetor.....                                                       | 2         |
| 1.4 Inseticidas e Resistência.....                                                               | 3         |
| 1.5 Situação atual e dados estatística da dengue .....                                           | 4         |
| 1.6 Metalos - Inseticidas .....                                                                  | 6         |
| 1.7 A Importância do íon cobre (II) .....                                                        | 7         |
| <b>2. Objetivos .....</b>                                                                        | <b>9</b>  |
| 2.1 Objetivos gerais.....                                                                        | 9         |
| 2.2 Objetivos específicos .....                                                                  | 9         |
| <b>3. Parte Experimental.....</b>                                                                | <b>10</b> |
| 3.1 Síntese do cluster $Cu_4OCl_6(C_{10}H_{14}N_2)_4$ .....                                      | 10        |
| 3.2 Bioensaios de toxicidade para larvas de 3 <sup>o</sup> estágio de <i>Aedes aegypti</i> ..... | 12        |
| 3.3 Equipamentos utilizados .....                                                                | 12        |
| 3.3.1 Espectroscopia Vibracional de Absorção na Região do Infravermelho (IV) .                   | 12        |
| 3.3.2 Espectroscopia de absorção na Região do Ultravioleta – Visível (UV/Vis) ..                 | 13        |
| 3.3.3 Caracterização por técnica de Difração de Raios-x com monocristal .....                    | 13        |
| 3.3.4 Caracterização por análise termogravimétrica (TGA) .....                                   | 13        |
| 3.3.5 Caracterização por Análise Elementar .....                                                 | 13        |
| 3.3.6 Teste de Condutivimetria .....                                                             | 14        |
| <b>4. Resultados e discussões.....</b>                                                           | <b>14</b> |
| 4.1 Resultados da síntese do complexo.....                                                       | 14        |

|                                                                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2 Resultados da técnica de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta – visível (UV-Vis)..... | 19        |
| 4.3 Resultados da técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV).....              | 25        |
| 4.4 Resultados da análise termogravimétrica (TG).....                                                     | 28        |
| 4.5 Resultados da Análise Elementar.....                                                                  | 30        |
| 4.6 Teste de condutivimetria.....                                                                         | 31        |
| 4.7 Resultados do teste biológico com Larvas de 3º estágio de <i>Aedes aegypti</i> .....                  | 33        |
| <b>5.0 Considerações Finais .....</b>                                                                     | <b>36</b> |
| <b>6.0 Referências Bibliográficas.....</b>                                                                | <b>37</b> |

## Lista de Tabelas

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> Levantamento Rápido do Índice de infestação de <i>Aedes aegypti</i> (LIRAA) no Estado de Mato Grosso do Sul.....                                                                                                                                                                                                                                    | 5  |
| <b>Tabela 2</b> Ilustra os ângulos entre as ligações do oxigênio com os átomos de cobre. ....                                                                                                                                                                                                                                                                       | 15 |
| <b>Tabela 3</b> Comprimento de ligações entre todos os átomos do cluster. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 16 |
| <b>Tabela 4</b> Ilustra os ângulos entre as ligações do cobre com os átomos de cloro, nitrogênio e oxigênio. ....                                                                                                                                                                                                                                                   | 16 |
| <b>Tabela 5</b> Tabela referente ao número de cargas presente no complexo sintetizado. ....                                                                                                                                                                                                                                                                         | 17 |
| <b>Tabela 6</b> Dados do refinamento da estrutura obtidos por cristalografia. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 18 |
| <b>Tabela 7</b> Tipos de transições, coeficientes de extinção molar e o comprimento de onda das absorções do complexo $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4]$ em diclorometano. ....                                                                                                                                                                              | 22 |
| <b>Tabela 8</b> Contém os tipos de transições, coeficientes de extinção molar e o comprimento de onda das absorções do complexo $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4]$ em acetonitrila. ....                                                                                                                                                                     | 23 |
| <b>Tabela 9</b> Contém os tipos de transições, coeficientes de extinção molar e o comprimento de onda das absorções do complexo $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4]$ em isopropanol. ...                                                                                                                                                                       | 24 |
| <b>Tabela 10</b> Descrição das principais bandas de absorção no infravermelho comparando do ligante nicotina com o complexo $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{Nic})_4]$ .....                                                                                                                                                                                         | 28 |
| <b>Tabela 11</b> Demonstra os dados referentes à análise elementar para carbono, nitrogênio e oxigênio e os compostos analisados. ....                                                                                                                                                                                                                              | 30 |
| <b>Tabela 12</b> Resultado do bioensaio com larvas de <i>Aedes aegypti</i> de final de 3º estágio e começo de 4º, submetidas aos compostos: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ , $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4$ . Concentrações, percentagem de mortalidade com desvio padrão, e a $\text{CL}_{50}$ . .... | 33 |
| <b>Tabela 13</b> Resultado do bioensaio com larvas de <i>Aedes aegypti</i> de final de 3º estágio e começo de 4º, com informações sobre o cluster testado, concentrações, percentagem de mortalidade com desvio padrão, e a $\text{CL}_{50}$ .....                                                                                                                  | 35 |

## Lista de Figuras

- Figura 1** Fórmula estrutural nicotina. Fonte: utilizado programa computacional gratuito ACD/ChemSketch para desenhar a estrutura..... 6
- Figura 2** Fórmula estrutural da desnitro-imidacloroprid, derivada da nicotina. Fonte: utilizado programa computacional gratuito ACD/ChemSketch para desenhar a estrutura. .... 7
- Figura 3** Foto da planta *Nicotiana Tabacum* presente no Estado do Paraná a 5 km da Cidade de Cruz Machado. Foto: Hellenicy Vitor Rezende. .... 7
- Figura 4** Imagem da síntese do cluster  $[Cu_4OCl_6(Nic)_4]$ . Foto: Hellenicy Vitor Rezende. .... 10
- Figura 5** Imagem do complexo  $[Cu_4OCl_6(Nic)_4]$  feita através de microscópio acoplado a câmera digital moticam modelo 2000 com ampliação de 4x. O tamanho desse cristal é 584,6 $\mu$ m de largura e 424,1 $\mu$ m de comprimento. Foto: Hellenicy Vitor Rezende. .... 11
- Figura 6** Projeção estrutural do cluster sintetizado e analisado por técnica de difração de raios-x..... 14
- Figura 7** Ângulo reto entre as ligações do oxigênio com os átomos de cobre..... 15
- Figura 8** Ângulos entre as ligações de cobre com os átomos de cloro, nitrogênio e oxigênio. .... 17
- Figura 9** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do ligante nicotina, foi utilizado água como solvente. .... 20
- Figura 10** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do sal de cobre  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ , o solvente utilizado foi água. .... 21
- Figura 11** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do cluster  $[Cu_4OCl_6(nic)_4]$ , o solvente utilizado foi diclorometano. .... 22
- Figura 12** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do cluster  $[Cu_4OCl_6(nic)_4]$ , o solvente utilizado foi acetonitrila. .... 23
- Figura 13** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do cluster  $[Cu_4OCl_6(nic)_4]$ , o solvente utilizado foi isopropanol. .... 24
- Figura 14** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do cluster  $[Cu_4OCl_6(nic)_4]$  solubilizado em 1 mL de DMSO mais 99 mL de água. .... 25
- Figura 15** Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante nicotina por ATR. .... 26

|                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 16</b> Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{Nic})_4]$ por pastilha de KBr.....                                                                                                            | 27 |
| <b>Figura 17</b> Curva TG para ligante nicotina, as condições de obtenção da curva foi realizada em temperatura ambiente e 900 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, atmosfera de Nitrogênio com fluxo de 60 mL/min e cadinho de Platina como suporte. 28 |    |
| <b>Figura 18</b> Curva TG para o cluster, as condições de obtenção da curva foram realizadas em temperatura ambiente e 900 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, atmosfera de Nitrogênio com fluxo de 60 mL/min e cadinho de Platina como suporte. ....   | 29 |
| <b>Figura 19</b> Estrutura do Dimetilsulfóxido. Fonte: utilizado programa computacional gratuito ACD/ChemSketch para desenhar a estrutura. ....                                                                                                            | 31 |

## **1.0 Introdução**

### **1.1 Dengue**

A dengue é uma arbovirose cujo agente etiológico é um vírus do gênero *Flavivirus* (*Flaviviridae*) classificado por sorologia em quatro tipos (Sorotipos DEN-1, 2, 3 e 4), que afeta diretamente o homem e é considerado um problema de saúde pública na maioria dos países tropicais, pois as condições climáticas e a presença de criadouros artificiais favorecem a proliferação do vetor transmissor *Aedes aegypti* que ao longo das décadas adquiriu capacidade de adaptação ao ambiente humano. A incidência de dengue tem aumento nas últimas décadas, mais de 40% da população mundial, ou seja, cerca de 2,5 bilhões de pessoas correm risco de se infectar com um dos sorotipos do vírus causador da dengue.<sup>1-7</sup>

### **1.2 O mosquito transmissor da dengue: *Aedes aegypti***

O mosquito *Aedes aegypti* é o vetor primário da doença e possui hábitos domésticos antropofílicos, os quatro sorotipos do vírus são transmitidos através das picadas de mosquitos fêmeas infectadas, com atividade hematofágica diurna. As fêmeas necessitam de sangue humano porque as proteínas contidas no sangue são necessárias para o processo bioquímico de maturação dos ovos. Os machos se alimentam de substâncias açucaradas como néctar e seiva.<sup>5,6</sup>

A incubação do vírus varia de 4 a 10 dias, um mosquito infectado é capaz de transmitir a doença pelo resto de sua vida, que dura em média 45 dias. Os humanos infectados são os principais carreadores e multiplicadores dos vírus, servindo como reservatório do vírus para mosquitos não infectados. Os pacientes infectados são reservatórios do vírus.<sup>3</sup>

O *Aedes albopictus*, é o segundo vetor da dengue na Ásia e tem-se disseminado pela América do Norte e Europa provavelmente por causa do comércio internacional de pneus (um habitat de reprodução) e tem sido o responsável pela dispersão desse mosquito para novas áreas. Embora se encontre o mosquito *Aedes albopictus* em habitat humano ele tem preferência pelo habitat natural da floresta. A sua disseminação é devido a sua tolerância a temperatura abaixo de zero, e a habilidade de proteção em microhabitats<sup>7</sup>. É importante estar vigilante quanto a sua potencial importância, porque

além de transmitir a dengue ele pode transmitir outras doenças como: febre amarela e vírus de encefalite equina venezuelana.<sup>7</sup>

### **1.3 Estratégias de Controles do vetor**

Para o controle de vetores são necessárias algumas atividades de vigilância constantes como: redução da fonte (manejo ambiental), controle biológico, controle químico com uso de inseticidas e repelentes, armadilhas e manejo da resistência a inseticidas.<sup>21</sup>

Os mecanismos de resistência e a estrutura genética são essenciais para o entendimento da população de *Aedes aegypti* e para a análise de fatores responsáveis pela resistência e adaptação ecológica do vetor e seu papel na disseminação do vírus e doença.<sup>22</sup>

A maneira mais eficaz de controlar a doença é reduzir o número de vetores através do controle mecânico, uma das estratégias é a eliminação dos criadouros que podem ser recipientes capazes de armazenar águas. O uso de proteção familiar como exemplo telas nas janelas, roupas de mangas compridas e monitoramento ativo e vigilância de vetores devem ser realizados por equipes de saúde para determinar a eficácia das intervenções. Realizar limpeza regular de terrenos baldios, aplicação de larvicidas em depósitos de água para consumo, pulverização de inseticidas para formas adultas do mosquito em concentrações ideais, leis mais severas para proprietários que se recusam receber a equipe de saúde, como também realizar delineamento preventivo de futuros criadouros artificiais, através de projetos enviados por arquitetos para aprovação nas prefeituras<sup>7, 21-23</sup>.

Segundo os especialistas, a educação em saúde ambiental das comunidades/populações com práticas cotidianas que contribuam para redução da densidade populacional do vetor *Aedes aegypti* é uma forte estratégia de controle da doença. Deve-se explicar a importância das ações e estratégias disponíveis em campanhas divulgadas nas mídias disponíveis (meios de comunicação de massa), incluindo informações da dificuldade de combater o vetor, das consequências da doença e dos transtornos causados pelo uso excessivo de inseticidas, e ainda mostrar todas as maneiras de combatê-lo nas residências para reduzir sua adaptatividade e eficiência na reprodução.<sup>7</sup>

#### **1.4 Inseticidas e Resistência**

A eficácia do controle químico está ameaçada, pois com o uso excessivo de inseticidas o inseto adquiriu resistência. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a resistência é definida como a “habilidade de uma população de insetos tolerarem uma dose de inseticida que, em condições normais, causariam sua morte”.<sup>2,3</sup>

Populações de mosquitos que sofrem pressão de inseticidas causam a resistência por exposição a dosagens que matam indivíduos susceptíveis (que ainda não possuem resistência) sobrevivendo os resistentes que transferem geneticamente para seus descendentes essa capacidade de resistência. Existem vários mecanismos (internos) de resistência que o mosquito adquire, e existe também a mecanismos comportamentais.<sup>11,14</sup>

Estudos indicam que a utilização de inseticidas em um determinado período para controle de mosquitos, mostra que a resistência a esses produtos tem surgido após um período de um ano com uso contínuo. As atividades de controle apontam que o caminho a seguir é a utilização do uso de novos inseticidas com modos de ação diferentes, utilizando métodos alternativos como os físicos, agentes biológicos durante o maior tempo possível.<sup>22</sup>

A Organização Mundial de Saúde tem divulgado o problema e as formas de retardar os processos de resistência, além de padronizar métodos de detecção e monitoramento desses processos.<sup>13</sup>

Não é possível acabar com o desenvolvimento de resistência quando indivíduos são expostos a doses altas de inseticidas, mas é possível retardar esse processo com medidas de manejo de resistência. Que deve estar contida nas estratégias para controle de vetores. Existem três fatores que podem ser considerados quando o mosquito adquire resistência: genéticos (genes que conferem resistência), biológicos (duração do ciclo biológico e dispersão) e operacionais (intensidade da exposição da população no tempo e espaço e nas várias fases do ciclo biológico).<sup>22</sup>

O bioinseticida baseado em metabólitos da bactéria *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), encontrada no solo brasileiro e isolada em laboratório é uma opção considerada de controle biológico. O inseticida biológico é uma arma contra as larvas do mosquito *Aedes aegypti*. Em trabalho publicado recentemente mostra que na cidade de Juazeiro do Norte no estado do Ceará, foi substituído o inseticida temephos por Bti



durante um período de 7 anos (2002-2009). Foi verificado que a resistência adquirida anteriormente ao inseticida temephos diminuiu em 45% usando Bti durante todo o período da pesquisa. Na cidade de Crato também no estado do Ceará durante o mesmo período (2002-2009) foi mantido o inseticida temephos, no ultimo ano da pesquisa a resistência do *Aedes aegypti* teve um aumento de 20 vezes.<sup>9,10</sup>

Existem cinco grupos de inseticidas químicos usados para o controle de mosquitos adultos e larvas: Organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretróides e os neonicotinóides.<sup>7,14-16</sup>

Os organoclorados são moléculas que contêm átomos de carbono, hidrogênio e cloro e são classificados em quatro subgrupos: difenil-alifáticos, hexaclorociclohexanos, ciclodienos e policloroterpenos. Os organofosforados incluem todos os inseticidas que contêm o átomo de fósforo em sua estrutura molecular. Os carbamatos são derivados do ácido carbâmico. Os piretróides que são sintéticos, derivados de uma substância natural, o piretro extraído de crisântemos e os neonicotinóides são substâncias derivadas da nicotina.<sup>7,14-16</sup>

### **1.5 Situação atual e dados estatística da dengue**

A mídia divulgou recentemente os dados do balanço epidemiológico do Ministério da Saúde que número de casos de dengue no Brasil sofreu redução de 42% dos casos notificados entre 2010 e 2012. A redução de 78% de pacientes graves e 62% de mortes. O Brasil registrou cerca de 500 mil casos da doença entre janeiro e novembro de 2012, contra 750 mil em 2011 e quase 1 milhão em 2010. A análise detalhada de casos graves e óbitos mostrou que em 2010 foram 17.027 casos graves, que inclui febre hemorrágica e hospitalização. Em 2012 foram 3.774, ou percentualmente uma diminuição de 78%.<sup>4</sup>

Em relação ao número de mortes, houve uma redução de 62% de 2010 em comparação a 2012. Para monitoramento da dengue tem-se utilizado a ferramenta LIRAA (Levantamento Rápido do Índice de Infestação de *Aedes aegypti*). As informações de infestação (LIRAA), que utiliza amostras aleatórias durante uma semana nas casas das pessoas à procura de larvas do inseto transmissor da dengue. Essa ferramenta ajuda a mapear os locais com altos índices de infestação do mosquito e alerta sobre os possíveis pontos de epidemia da doença.<sup>4</sup>

Os índices de infestação considerados ideais devem ficar abaixo de 1%; entre 1% e 3,9%, é sinal amarelo; e acima de quatro, vermelho, há risco de epidemia.<sup>4</sup>

Pesquisa feita pelo Ministério da Saúde em 983 cidades do país identifica que na cidade de Dourados no estado no Mato Grosso do Sul o índice de infestação está em sinal amarelo de alerta com o valor de 1,4%. A **Tabela 1** mostra os índices e infestação de todo o Estado.<sup>31</sup>

**Tabela 1** Levantamento Rápido do Índice de infestação de *Aedes aegypti* (LIRAA) no Estado de Mato Grosso do Sul.

| UF     | Cod IBGE    | Municípios           | IIP | LIRAA Janeiro 2013 - Região Centro-Oeste |              |        |       |
|--------|-------------|----------------------|-----|------------------------------------------|--------------|--------|-------|
|        |             |                      |     | UF                                       | Satisfatório | Alerta | Risco |
| MS     | 500070      | Anastácio            | 0,8 | DF                                       | 0            | 1      | 0     |
|        | 500080      | Anaurilândia         | 1,7 | GO                                       | 26           | 28     | 7     |
|        | 500110      | Aquidauana           | 1,3 | MS                                       | 7            | 15     | 5     |
|        | 500190      | Bataguassu           | 0,9 | MT                                       | 0            | 1      | 1     |
|        | 500215      | Bodoquena            | 1,4 | TOTAL                                    | 33           | 45     | 13    |
|        | 500220      | Bonito               |     |                                          |              |        |       |
|        | 500260      | Camapuã              | 0,4 |                                          |              |        |       |
|        | 500270      | Campo Grande         | 2,0 |                                          |              |        |       |
|        | 500290      | Cassilândia          | 2,5 |                                          |              |        |       |
|        | 500310      | Corguinho            |     |                                          |              |        |       |
|        | 500320      | Corumbá              | 9,4 |                                          |              |        |       |
|        | 500330      | Coxim                | 4,5 |                                          |              |        |       |
|        | 500370      | Dourados             | 1,4 |                                          |              |        |       |
|        | 500410      | Guia Lopes da Laguna | 0,5 |                                          |              |        |       |
|        | 500450      | Itaporã              | 1,6 |                                          |              |        |       |
|        | 500470      | Ivinhema             | 2,2 |                                          |              |        |       |
|        | 500500      | Jardim               | 1,9 |                                          |              |        |       |
|        | 500570      | Naviraí              |     |                                          |              |        |       |
|        | 500580      | Nioaque              | 0,0 |                                          |              |        |       |
|        | 500600      | Nova Alvorada do Sul | 1,6 |                                          |              |        |       |
|        | 500620      | Nova Andradina       |     |                                          |              |        |       |
|        | 500630      | Paranaíba            | 4,9 |                                          |              |        |       |
|        | 500640      | Pedro Gomes          | 3,1 |                                          |              |        |       |
|        | 500660      | Ponta Porã           | 4,5 |                                          |              |        |       |
|        | 500690      | Porto Murtinho       | 3,2 |                                          |              |        |       |
|        | 500710      | Ribas do Rio Pardo   |     |                                          |              |        |       |
|        | 500720      | Rio Brilhante        | 1,3 |                                          |              |        |       |
|        | 500740      | Rio Verde de MT      | 0,6 |                                          |              |        |       |
|        | 500769      | São Gabriel do Oeste | 3,3 |                                          |              |        |       |
|        | 500790      | Sidrolândia          | 1,3 |                                          |              |        |       |
| 500793 | Sonora      | 0,6                  |     |                                          |              |        |       |
| 500830 | Três Lagoas | 4,1                  |     |                                          |              |        |       |

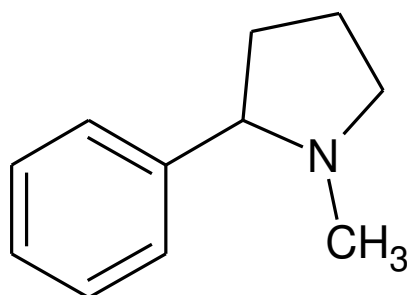
Fonte: Ministério da Saúde.

<[http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/26/Dados\\_LIRAA\\_JAN\\_FEV\\_2013\\_centro\\_oeste.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/26/Dados_LIRAA_JAN_FEV_2013_centro_oeste.pdf)>. Acessado em março, 2013.

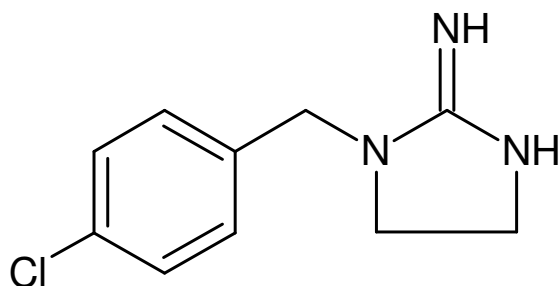
## 1.6 Metalo - Inseticidas

De acordo com Dearborn (1941) a nicotina é um alcaloide proveniente da folha de tabaco **Figura 3** (*Nicotiana Tabacum*) com fórmula molecular ( $C_{10}H_{14}N_2$ ) e estrutura química mostrada na **Figura 1**. A molécula pode ser degradada pela luz solar que por este motivo a tornaria ineficaz, pois seriam necessárias várias aplicações do inseticida no solo em tempos curtos a fim de controlar insetos. <sup>24</sup>

Porém esta dificuldade pode ser atenuada. O aumento da rigidez estrutural e sua utilização como ligante na complexação com metais tóxicos aos insetos que possa atuar no sistema nervoso central (SNC), periférico (SNP) e enzimático (SE), além do sistema digestório (SD) pode ser uma estratégia interessante. A toxicidade dos alcalóides é relativamente maior, por exemplo, quando ocorre reação química entre o alcalóide e um sal metálico formando metalo-inseticida. Esta formação é vantajosa, pois além de indispor o íon metálico e reduzir sua reatividade para humanos e para o meio ambiente, pode haver ainda aumento da toxicidade para os insetos. Neste sentido, o íon Cu(II) pode dar rigidez estrutural (aumento da estabilidade térmica e fotoquímica) para o aumento da estabilidade e redução da (bio)degradabilidade da molécula da nicotina. Os complexos a base de cobre e nicotina podem atuar como inseticida multifuncional para vários sítios de toxicidade do inseto, como os sistemas nervosos (SNC e SNP), sistema enzimático (SE) e sistema digestório (SD). Os neonicotinóides (Erro! Fonte de referência não encontrada.) são estruturas análogas à nicotina e possuem intensa atividade inseticida. <sup>24</sup>



**Figura 1** Fórmula estrutural nicotina. Fonte: utilizado programa computacional gratuito ACD/ChemSketch para desenhar a estrutura.



**Figura 2** Fórmula estrutural da desnitro-imidacloroprid, derivada da nicotina. Fonte: utilizado programa computacional gratuito ACD/ChemSketch para desenhar a estrutura.



**Figura 3** Foto da planta Nicotiana Tabacum presente no Estado do Paraná a 5 km da Cidade de Cruz Machado. Foto: Hellenicy Vitor Rezende.

### 1.7 A Importância do íon cobre (II)

O íon Cu(II) é conhecido como agente bactericida e fungicida. A reação de complexação (coordenação) entre a molécula do alcalóide (nicotina) com sal de Cu(II) torna o produto final (complexo metálico) com outras ações além de inseticidas (metalo-inseticida), como fungicida e bactericida, o metal pode bloquear os raios do sol, tornando o complexo mais estável a luz solar e ocorre diminuição da degradação fotoquímica e térmica devido a rigidez estrutural.<sup>24</sup>

O Cu(II) está presente no corpo humano e desempenha atividades biológicas/metabólicas importantes. Podem-se encontrar concentrações de Cu(II) na escala de microgramas ( $\mu\text{g}$ ) no soro, plasma, eritrócitos, fluído espinhal, saliva, fluídos

digestivos e ainda em tecidos como: cérebro, pulmão, coração, músculos, baço, rim e fígado. Pode-se notar que este elemento químico está disponível em todo o corpo humano e em diferentes concentrações o que indica o seu papel funcional. A fonte de ingestão do metal pode ser proveniente de carnes (bovinas, suínas e aves), frutos do mar, muitos vegetais, cereais e nozes.<sup>25</sup>

A principal função das biomoléculas contendo cobre é o transporte de elétrons e oxigênio. Os íons Cu(II) estão presentes nas estruturas de varias enzimas que são capazes de catalisar várias reações enzimáticas no metabolismo.<sup>25</sup>

Os metais do grupo do cobre têm as maiores condutividades térmicas e elétricas que se conhecem. Eles possuem 10 elétrons d na penúltima camada e um elétron s no nível mais externo, tendo por isso baixo efeito de blindagem, pequeno tamanho e as maiores energias de ionização. O cobre metálico é inerte frente a ácidos não oxidantes. Reage também frente a oxigênio, o estado de oxidação II é o mais estável e mais importante para o cobre. Neste estado o cobre possui configuração  $d^9$  e, portanto um elétron desemparelhado. Assim, seus compostos são coloridos e paramagneticos. São mais freqüentes as estruturas quadrado-planar, octaédricas e tetraédricas distorcidas.<sup>26</sup>

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivos gerais**

O objetivo geral desse trabalho é a síntese de um novo composto a base de nicotina e Cu (II) para verificar sua atividade em larvas de *Aedes aegypti*.

### **2.2 Objetivos específicos**

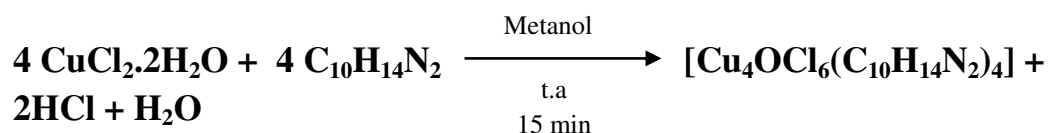
- Síntese do cluster de nicotina-Cu(II).
- Bioensaios com larvas de *Aedes aegypti*, para verificar a atividade biológica do cluster sintetizado de acordo com as normas regulamentadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS).
- Caracterização Espectroscópica vibracional de absorção na região do infravermelho (IV) do complexo sintetizado.
- Caracterização Espectroscópica de absorção na região do ultravioleta – visível (UV-Vis.) do complexo sintetizado.
- Caracterização por técnica de Difração de Raios-x.
- Caracterização por Análise Termogravimétrica (TGA)
- Caracterização por Análise Elementar
- Teste de Condutivimetria

### 3. Parte Experimental

#### 3.1 Síntese do cluster $\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2)_4$

A síntese do complexo foi realizada como mostra a **Equação 1**, foi colocado em um balão de fundo redondo, 20 mL de metanol e adicionou 1mmol de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,170g) e em seguida foi adicionado gota a gota 1 mmol de nicotina  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$  (162 $\mu\text{L}$ ) a reação foi mantida sob agitação leve e em temperatura ambiente por 15 minutos.

**Equação 1** Reação química realizada para síntese do complexo  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2)_4]$

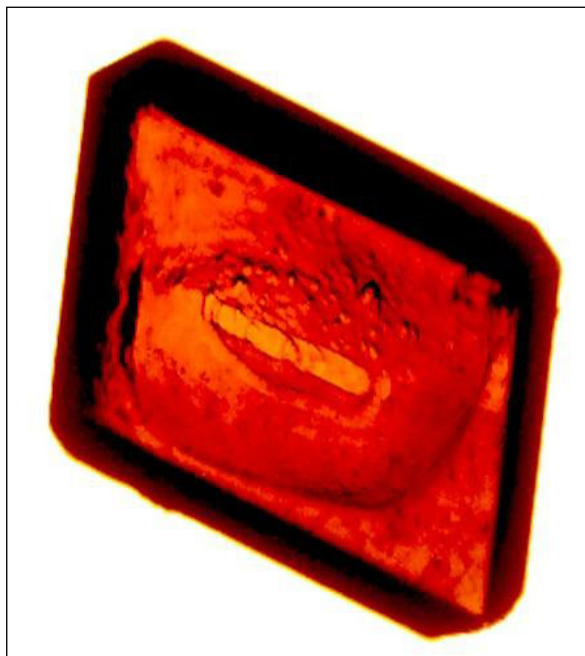


Ao adicionar a nicotina ocorre precipitação de um pó com coloração amarela, em seguida no mesmo recipiente (balão) que foi realizada esta reação química, adiciona-se solvente diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) até solubilizar todo pó e a mesma tornar-se límpida, posteriormente realiza-se uma filtração e fraciona-se em diversos béqueres de 25 mL tampando com papel contendo vários furos para que o solvente evapore lentamente.



**Figura 4** Imagem da síntese do cluster  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{Nic})_4]$ . Foto: Hellenicy Vitor Rezende.

Cerca de vinte e quatro horas após fracionar em diversos béqueres, ocorre à formação de cristais marrom brilhantes com rendimento de 37% (**Figura 5**).



**Figura 5** Imagem do complexo  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{Nic})_4]$  feita através de microscópio acoplado a câmera digital moticam modelo 2000 com ampliação de 4x. O tamanho desse cristal é 584,6 $\mu\text{m}$  de largura e 424,1 $\mu\text{m}$  de comprimento. Foto: Hellenicy Vitor Rezende.

A reação mostrada na **Equação 1** foi feita em diferentes solventes como acetonitrila, isopropanol e metanol em estequiometria molar de metal ligante (1:1) e (1:2). Essas reações em diferentes solventes foram realizadas para identificar a fonte do oxigênio presente no cluster.



### **3.2 Bioensaios de toxicidade para larvas de 3º estágio de *Aedes aegypti***

Primeiramente foram colocados os ovos para eclodir, os mesmos estavam em papel filtro que foram colocados em bandejas brancas contendo água e ração de peixe (Alcon) macerada, após aproximadamente 4 dias as larvas chegaram ao início do 3º estágio.

Para avaliar a atividade biológica foram testadas em larvas de *Aedes aegypti* de final do 3º estágio e começo de 4º estágio (instar, em inglês) quatro concentrações (0.5ppm, 2ppm, 8ppm, 16ppm) para o cluster, para o ligante (nicotina), para o metal Cu (II) e para solução de 1% de dimetilsulfóxido (DMSO).

Foram feitas oito repetições de cada concentração para cada composto testado, usando 15 larvas em cada béquer, contendo 20 mL de água mais a solução do produto testado. Foram coletados dados de mortalidade após 24 e 48 horas.

Foi realizado mais um bioensaio utilizando o cluster como inseticida nas concentrações: 4ppm, 8ppm, 20ppm e 30ppm. O bioensaio foi feito com 15 larvas por béquer em 20 mL de água mais a solução do produto testado. Foram realizadas oito repetições para cada concentração.

As larvas utilizadas nestes bioensaios de linhagem Rockefeller a estirpe padrão para teste de susceptibilidade de inseticida foram cedidas pelo Departamento de Zoologia – Instituto de Biologia da UNICAMP/IB-UNICAMP, Campinas-SP.

### **3.3 Equipamentos utilizados**

#### **3.3.1 Espectroscopia Vibracional de Absorção na Região do Infravermelho (IV)**

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos em pastilhas de brometo de potássio (KBr) para os sólidos, já para a nicotina que é líquida foi utilizado o método de Refletância Total Atenuada (ATR), utilizando-se um espectrofotômetro FTIR 4100 – Jasco. As medidas dos complexos foram realizadas na faixa de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ .

### **3.3.2 Espectroscopia de absorção na Região do Ultravioleta – Visível (UV/Vis)**

Os espectros de absorção eletrônica foram obtidos na região do UV-Vis. Utilizando espectrofotômetro de absorção UV-Vis Cary 50 (Varian). Os solventes utilizados para as medidas de absorção molecular dos compostos (nicotina, cloreto de cobre e cluster) foram diclorometano e água na faixa de varredura entre 200 e 1000 nm.

### **3.3.3 Caracterização por técnica de Difração de Raios-x com monocristal**

Esta caracterização foi realizada com a colaboração e parceria do Prof. Dr. Victor Deflon da Universidade de São Paulo (USP) e o refinamento dos dados coletados foram realizados com a colaboração do Prof. Dr. Gleison Antonio Casagrande da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD)/ e Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Para realizar coletar as medidas foi utilizado um difratômetro de raios-x Bruker com detector APEX II CCD. A estrutura cristalina do cluster foi resolvida por método direto utilizando o pacote SHELXS.

### **3.3.4 Caracterização por análise termogravimétrica (TGA)**

Esta caracterização foi realizada na Universidade Federal do Mato Grosso do sul pelo Prof. Dr. Lincoln Carlos Silva de Oliveira. O equipamento utilizado para as análises foi Sistema Termoanalisador da marca TA instruments e modelo TGA-Q50. As Condições de obtenção da curva foram realizadas em temperatura ambiente e 900 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, atmosfera de Nitrogênio com fluxo de 60 mL/min e cadinho de Platina como suporte.

O experimento consiste, basicamente, em depositar a amostra em cadinho de platina suspenso por um fio metálico de platina conectado a uma balança. Este conjunto é inserido em um forno. A curva de aquecimento é programada e as medidas de tempo, temperatura e massa da amostra são efetuadas automaticamente.

### **3.3.5 Caracterização por Análise Elementar**

Caracterização foi realizada com a colaboração do Prof. Carlos Alberto da Silva Bento do Instituto de Química de São Carlos na Universidade De São Paulo. A

análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas no Analisador Elementar da marca CEInstruments, modelo EA 1110 CNHS-O.

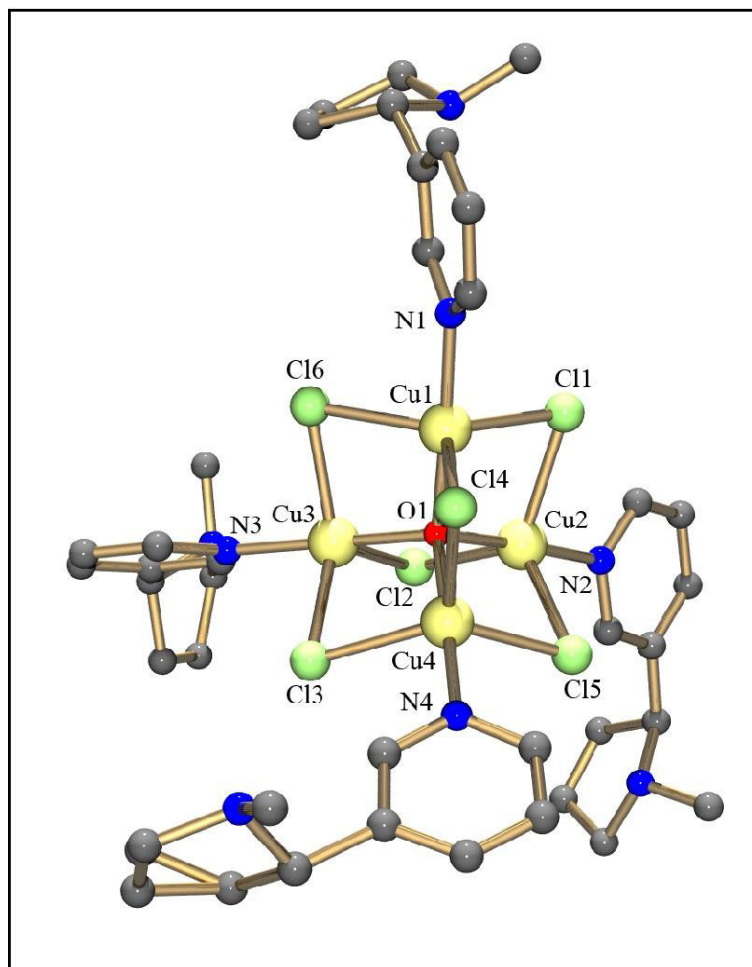
### 3.3.6 Teste de Condutivimetria

O teste foi realizado em um condutivímetro da marca Instrutemp, modelo MCA 150.

## 4. Resultados e discussões

### 4.1 Resultados da síntese do complexo

Uma das técnicas utilizadas para caracterizar o cluster foi a difração de raios-x, que sugeriu a estrutura cristalina e molecular do cluster  $[\text{Cu}_4\text{Cl}_6(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2)_4]$ , os números de coordenação e a simetria. A geometria e o número de coordenação do cluster podem ser vistos na **Figura 6** que possui fórmula empírica  $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{Cl}_6\text{Cu}_4\text{N}_8\text{O}$ .

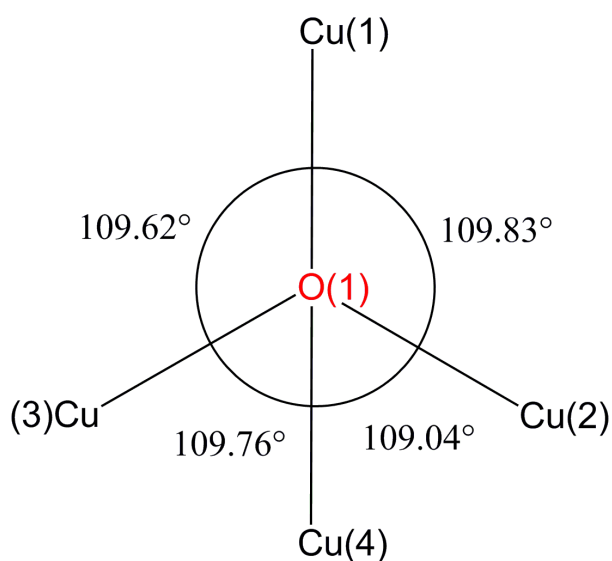


**Figura 6** Projeção estrutural do cluster sintetizado e analisado por técnica de difração de raios-x.

O átomo central deste cluster é o oxigênio com número de coordenação igual a 4, ou seja, está coordenado com quatro átomos de cobre, a geometria sugerida através de resultados obtidos na difração de raios-x como os ângulos de ligações e comprimento das ligações sugerem que a geometria seja tetraédrica distorcida. Pois os ângulos de um tetraédrico são de  $109,5^\circ$ . Esses dados estão descritos na **Tabela 2**.

**Tabela 2** Ilustra os ângulos entre as ligações do oxigênio com os átomos de cobre.

| Ligação       | Ângulo ( $^\circ$ ) |
|---------------|---------------------|
| Cu1 - O - Cu3 | 109.62              |
| Cu3 - O - Cu4 | 109.76              |
| Cu4 - O - Cu2 | 109.04              |
| Cu2 - O - Cu1 | 109.83              |



**Figura 7** Ângulo reto entre as ligações do oxigênio com os átomos de cobre.

Na estrutura cristalina do cluster existem quatro átomos de cobre. Cada átomo de cobre possui número de coordenação igual a cinco e os ligantes são: oxigênio, nicotina e três átomos de cloro. A **Tabela 4** e

**Figura 8** ilustram que as ligações entre o átomo de cobre com os átomos de cloro possuem comprimento de ligações maiores e formam ângulos de aproximadamente  $120^\circ$ . As ligações formadas entre o cobre e o nitrogênio do anel aromático da nicotina e

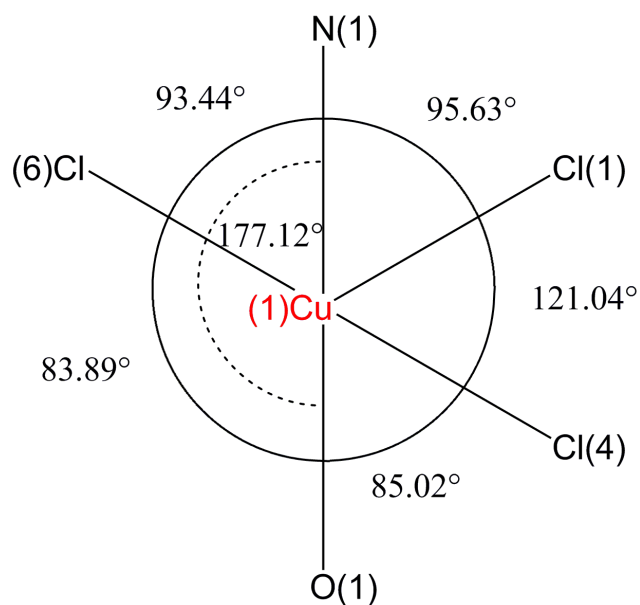
entre cobre e oxigênio possuem comprimentos de ligação menores e formam ângulos de aproximadamente 180°. Esses dados sugerem que a geometria de cada átomo de cobre é bipirâmide trigonal distorcida. Esses dados foram retirados apenas do cobre número 1 como pode ser visto na **Figura 6**, sendo que os dados para os outros três átomos de cobre são semelhantes.

**Tabela 3** Comprimento de ligações entre todos os átomos do cluster.

| <b>Cu1</b> |              | <b>Cu2</b> |              | <b>Cu3</b> |              | <b>Cu4</b> |              |
|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| Átomo      | Distância(Å) | Átomo(Å)   | Distância(Å) | Átomo      | Distância(Å) | Átomo      | Distância(Å) |
| <b>O1</b>  | 1.9010       | <b>O1</b>  | 1.9082       | <b>O1</b>  | 1.9150       | <b>O1</b>  | 1.9050       |
| <b>N1</b>  | 1.9850       | <b>N2</b>  | 1.983        | <b>N3</b>  | 1.983        | <b>N4</b>  | 1.988        |
| <b>Cl1</b> | 2.4161       | <b>Cl1</b> | 2.4009       | <b>Cl3</b> | 2.3946       | <b>Cl3</b> | 2.4015       |
| <b>Cl6</b> | 2.4396       | <b>Cl5</b> | 2.4012       | <b>Cl6</b> | 2.3698       | <b>Cl5</b> | 2.3850       |

**Tabela 4** Ilustra os ângulos entre as ligações do cobre com os átomos de cloro, nitrogênio e oxigênio.

| Ligação         | Ângulo (°) |
|-----------------|------------|
| O - Cu1 - N1    | 177.12     |
| Cl4 - Cu1 - Cl1 | 121.04     |
| Cl4 - Cu1 - Cl6 | 119.72     |
| Cl6 - Cu1 - Cl1 | 116.53     |
| Cl6 - Cu1 - O   | 83,89      |
| Cl6 - Cu1 - N1  | 93.44      |
| Cl1 - Cu1 - O   | 84.62      |
| Cl1 - Cu1 - N1  | 95,63      |



**Figura 8** Ângulos entre as ligações de cobre com os átomos de cloro, nitrogênio e oxigênio.

Os átomos de cloro possuem número de coordenação 2. Estão formando ligações com dois átomos de cobre. O comprimento das ligações entre (Cu1 – Cl1 – Cu2) são 2.4161Å e 2.4009Å e o ângulo formado é 80.5°.

A **Tabela 5** demonstra que o cluster sintetizado é neutro, pois o oxigênio exerce papel fundamental nessa reação química: de estabilizar eletronicamente o cluster.

O cluster possui ponto de fusão em 155°C.

Na **Tabela 6** segue os dados referentes à cristalografia e ao refinamento da estrutura cristalina do complexo [Cu<sub>4</sub>OCl<sub>6</sub>(Nic)<sub>4</sub>]. O índice de discordância em negrito afirma que a probabilidade da estrutura estar errada é menor de 2%.

**Tabela 5** Tabela referente ao número de cargas presente no complexo sintetizado.

| Átomo        | Número de átomos | Carga | Total    |
|--------------|------------------|-------|----------|
| Oxigênio     | 1                | 2-    | 2-       |
| Cloro        | 6                | 1-    | 6-       |
| Cobre        | 4                | 2+    | 8+       |
| <b>Total</b> | <b>11</b>        |       | <b>0</b> |

**Tabela 6** Dados do refinamento da estrutura obtidos por cristalografia.

| <b>Dados de refinamento</b>               | <b>Complexo [Cu<sub>4</sub>OCl<sub>6</sub>(Nic)<sub>4</sub>]</b>                                   |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fórmula empírica                          | C <sub>40</sub> H <sub>56</sub> Cl <sub>6</sub> Cu <sub>4</sub> N <sub>8</sub> O                   |
| Massa molar                               | 1131.79 g.mol <sup>-1</sup>                                                                        |
| Temperatura                               | 293(K)                                                                                             |
| Comprimento de onda                       | 0.71073 Å                                                                                          |
| Sistema Cristalino                        | Monoclínico                                                                                        |
| Grupo espacial                            | P2(1)                                                                                              |
| Dimensões da cela unitária                | a = 13.1091(3) Å    α = 90°<br>b = 13.0409(2) Å    β = 92.4660(10)°<br>c = 14.0790(2) Å    γ = 90° |
| Volume                                    | 2404.64(7) Å <sup>3</sup>                                                                          |
| Z                                         | 2                                                                                                  |
| Densidade Calculada                       | 1.563 Mg/m <sup>3</sup>                                                                            |
| Coefficiente de absorção                  | 2.119 mm <sup>-1</sup>                                                                             |
| F (000)                                   | 1156                                                                                               |
| Tamanho do cristal                        | 0.76 x 0.59 x 0.31 mm <sup>3</sup>                                                                 |
| Intervalo para coleta de dados            | 2.08 - 25.11°                                                                                      |
| Índice de variação                        | -15<=h<=12, -15<=k<=12, -16<=l<=16                                                                 |
| Reflexões coletadas                       | 14973                                                                                              |
| Reflexões independentes                   | 7561 [R(int) = 0.0170]                                                                             |
| Integralidade para teta = 25.11°          | 99,4%                                                                                              |
| Transmissão máxima e mínima               | 0.5596 and 0.2958                                                                                  |
| Método de refinamento                     | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>                                                        |
| Dados / restrições / parâmetros           | 7561 / 3 / 529                                                                                     |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>         | 1.011                                                                                              |
| <b>Final R índices [ I&gt;2sigma(I) ]</b> | <b>R1 = 0.0212, wR2 = 0.0560</b>                                                                   |
| <b>R índices</b>                          | <b>R1 = 0.0225, wR2 = 0.0566</b>                                                                   |
| Parâmetro absoluto da estrutura           | -0.006(7)                                                                                          |

#### 4.2 Resultados da técnica de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta – visível (UV-Vis)

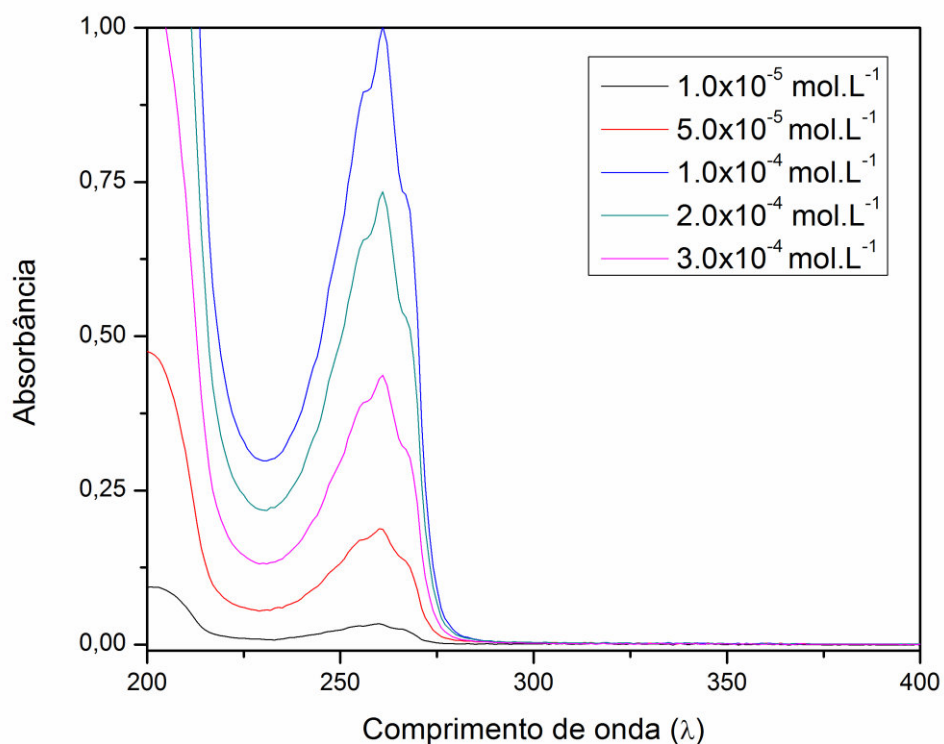
Os métodos de espectroscopia de absorção utilizam a absorção da radiação eletromagnética, absorvida por uma molécula, em uma frequência característica, correspondendo à energia de uma transição entre níveis de energia vibracional ou eletrônica. A intensidade de absorção está relacionada com a probabilidade de a transição ocorrer.<sup>29</sup>

Um gráfico da absorbância de luz em função da energia da luz, para um determinado complexo, produz seu espectro eletrônico. Esse espectro contém uma série de bandas de absorção, cujas energias correspondem às energias de transição eletrônicas entre OMs (orbitais moleculares) específicos da molécula. Outra característica importante dos elementos do bloco d é seu magnetismo. Alguns complexos são atraídos por um campo magnético, ao passo que, outros ao contrário, são repelidos pelo campo magnético. Esses efeitos magnéticos diferentes ocorrem porque contêm números de elétrons desemparelhados ou emparelhados.<sup>33</sup>

O espectro eletrônico de um complexo fornece uma medida das diferenças de energia entre orbitais moleculares de onde se originam e para onde se destinam os elétrons excitados associados a cada transição eletrônica. Quatro tipos diferentes de transições eletrônicas são possíveis em um complexo metálico: transições intraligantes, transferência de carga do metal para o ligante, transferência de carga do ligante para o metal e transições eletrônicas localizadas no metal.<sup>33</sup>

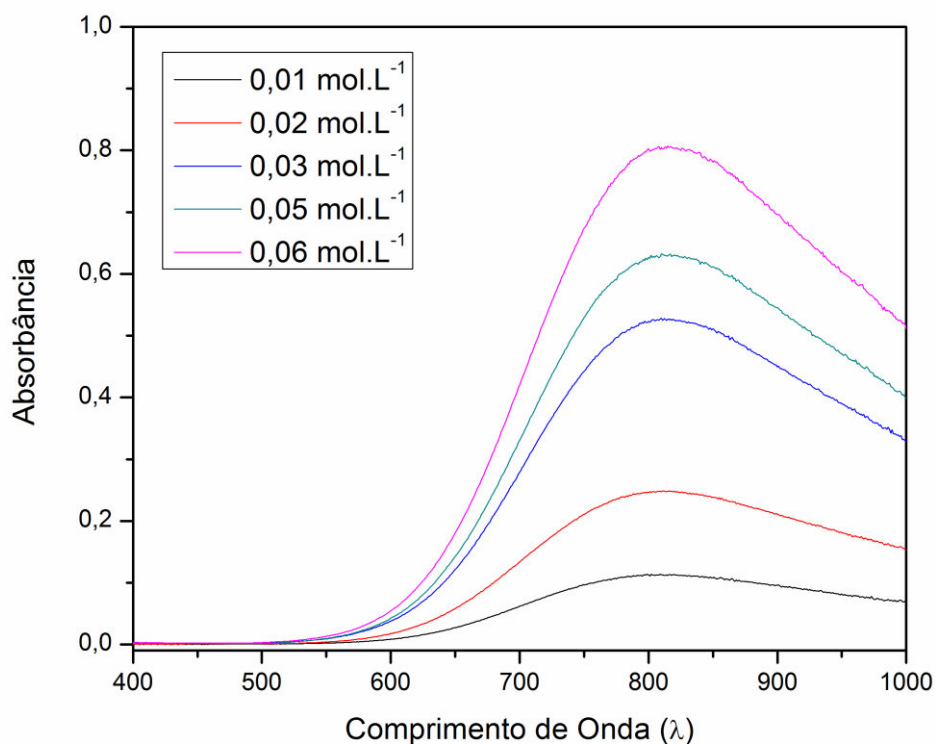
Para as medidas espectroscópicas utilizou amostra contendo nicotina Merck 99% em água, foram realizadas cinco varreduras com diferentes concentrações **Figura 9**. Utilizando uma cubeta de quartzo com caminho óptico de 1 cm. Para a solução aquosa de nicotina a absorbância obtida foi em 260nm. Nestas concentrações não houve violação da lei de Lambert-Beer. Esse resultado mostra que o espectro está em acordo com a literatura.<sup>30</sup>





**Figura 9** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do ligante nicotina, foi utilizado água como solvente.

Para realizar a varredura do composto  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  foi utilizado o comercial (Vetec). Foram feitas cinco varreduras com diferentes concentrações e o solvente utilizado para o preparo da amostra foi água. Para solução aquosa do sal de cobre a absorbância foi em 815 nm (**Figura 10**). Nessas concentrações não houve violação da Lei de Lambert-Beer.



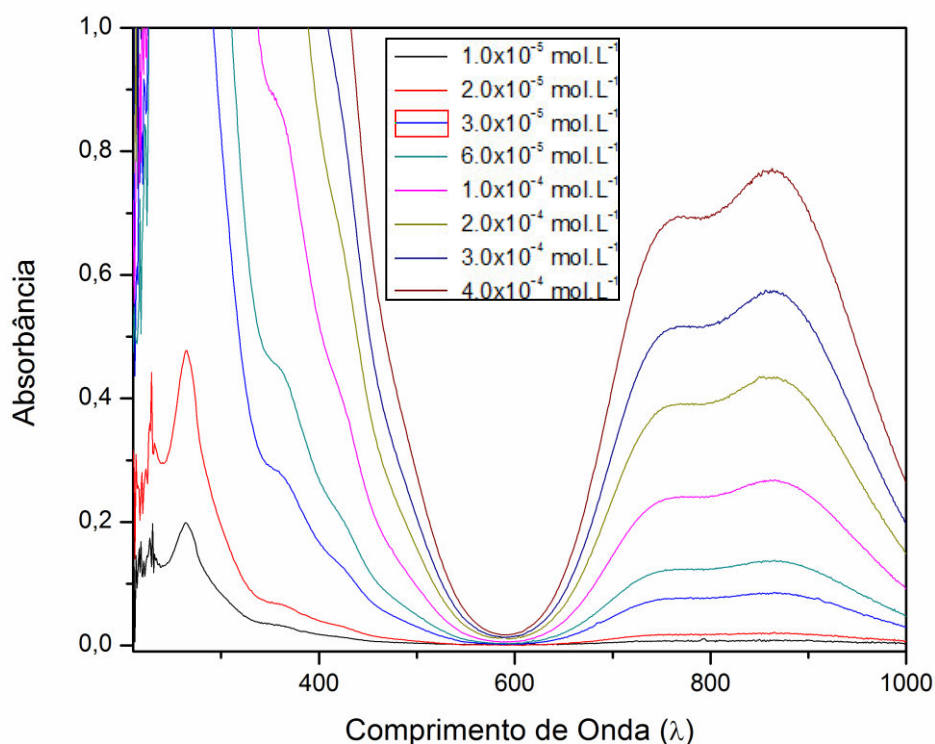
**Figura 10** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do sal de cobre  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , o solvente utilizado foi água.

Para realizar a varredura do Complexo sintetizado  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{Nic})_4]$  descrito na **Equação 1**, foram feitas oito varreduras com diferentes concentrações, o solvente utilizado para o preparo da amostra foi diclorometano, porque em água o mesmo não é solúvel. Analisando os espectros do ligante nicotina e sal metálico de cobre, verifica-se que houve formação do complexo, pois existem bandas na **Figura 11** características de cobre (760-860nm) e também existe banda característica do ligante nicotina (260nm).

De acordo com a equação da Lei de Lambert- Beer pode-se calcular a absorbitividade molar ( $\epsilon$ ) através do espectro eletrônico. A **Tabela 7** mostra as transições eletrônicas ocorridas.

**Tabela 7** Tipos de transições, coeficientes de extinção molar e o comprimento de onda das absorções do complexo  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4]$  em diclorometano.

| Tipo de Transição | Absorbidividade molar ( $\epsilon$ )              | Comprimento de onda ( $\lambda$ ) |
|-------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|
| d-d               | $1.900 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  | 860nm                             |
| d-d               | $1.725 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  | 760nm                             |
| TCLM              | $23.500 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ | 260nm                             |

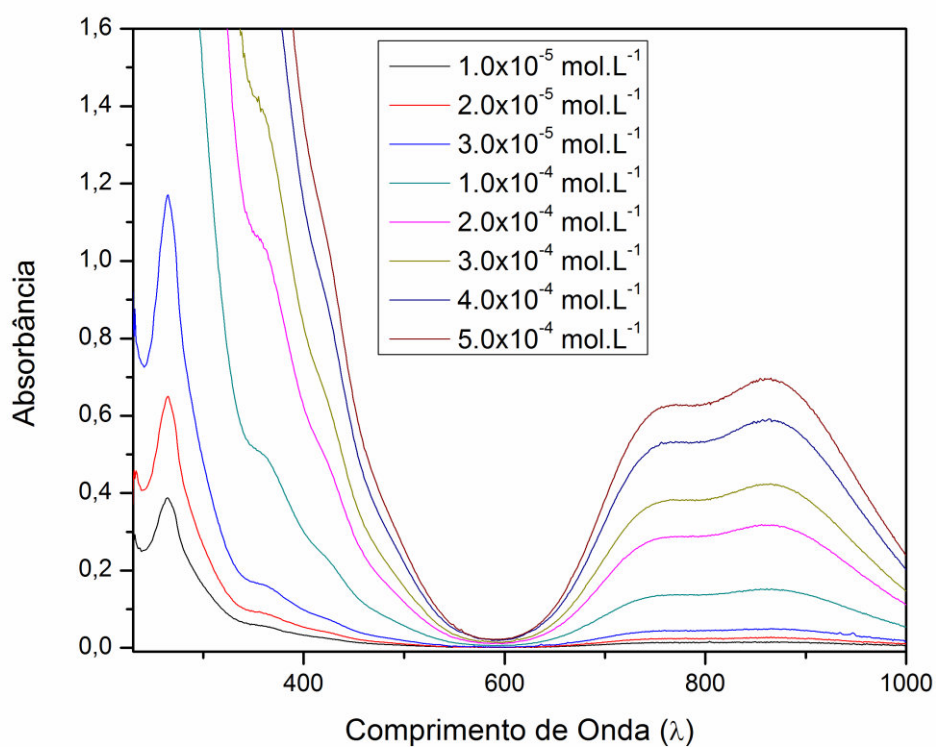


**Figura 11** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do cluster  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4]$ , o solvente utilizado foi diclorometano.

Para verificar se a procedência do oxigênio na estrutura cristalina do cluster é do solvente utilizado na síntese, foram realizadas outras sínteses com dois diferentes solventes: acetonitrila e isopropanol. De acordo com os espectros (**Figura 12** e **Figura 13**) sugere que na síntese feita com os dois solventes ocorreram formação do mesmo cluster. Visto que o comportamento é semelhante o mostrado anteriormente na **Figura 11**. Porém não se pode afirmar, pois essa é apenas uma das técnicas de caracterização.

**Tabela 8** Contém os tipos de transições, coeficientes de extinção molar e o comprimento de onda das absorções do complexo  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4]$  em acetonitrila.

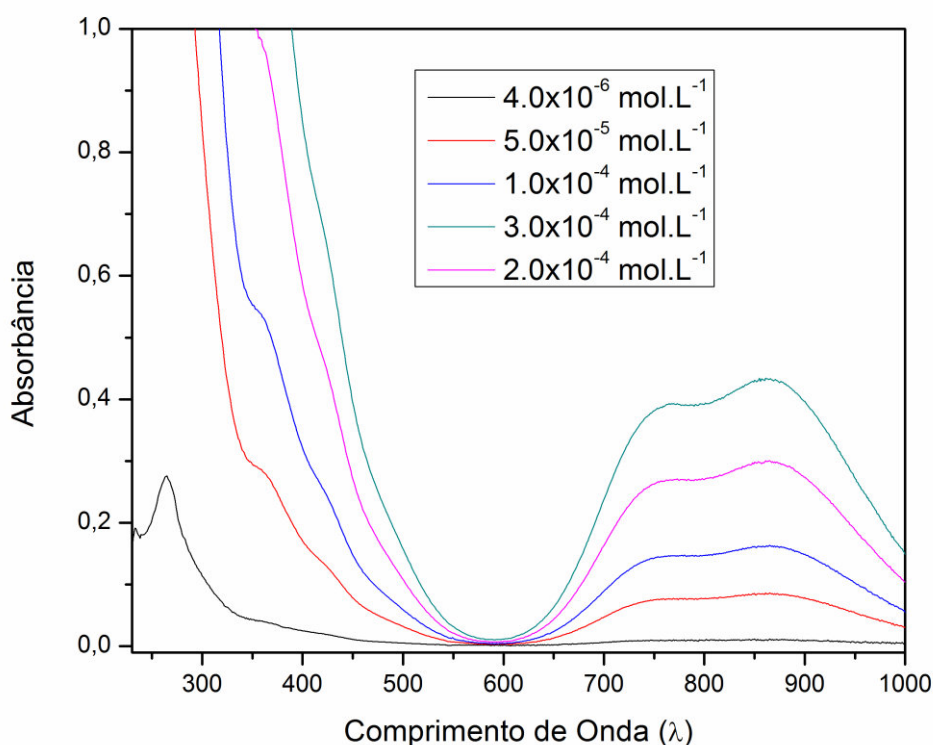
| Tipo de Transição | Absorbidividade molar ( $\epsilon$ )        | Comprimento de onda ( $\lambda$ ) |
|-------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|
| d-d               | $1.360 \text{ mol. L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$  | 860nm                             |
| d-d               | $1.220 \text{ mol. L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$  | 760nm                             |
| TCLM              | $31.500 \text{ mol. L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ | 260nm                             |



**Figura 12** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do cluster  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4]$ , o solvente utilizado foi acetonitrila.

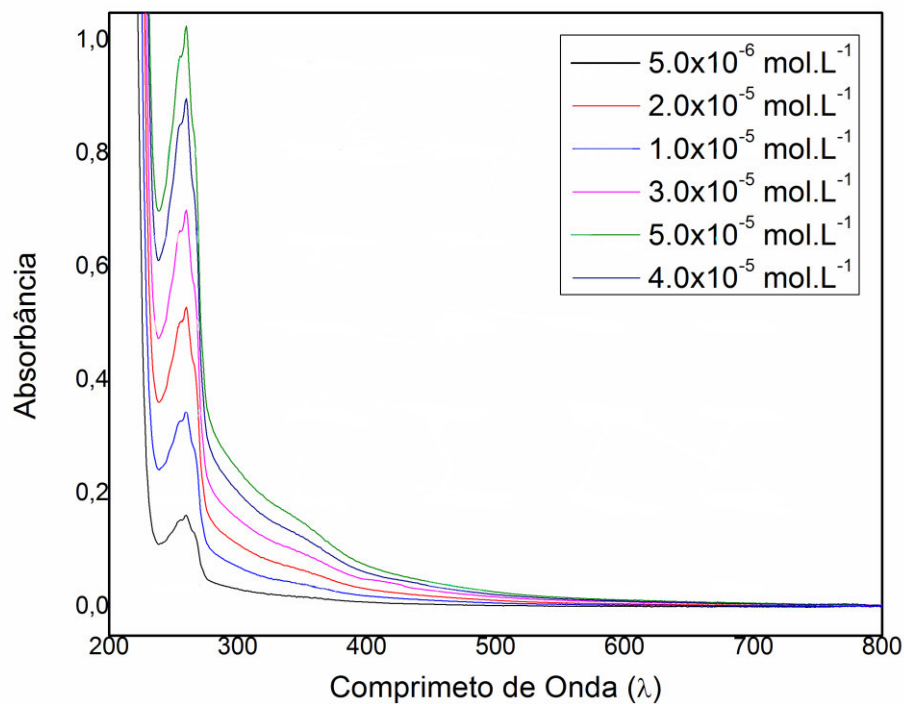
**Tabela 9** Contém os tipos de transições, coeficientes de extinção molar e o comprimento de onda das absorções do complexo  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4]$  em isopropanol.

| Tipo de Transição | Absorbitividade molar ( $\epsilon$ )              | Comprimento de onda ( $\lambda$ ) |
|-------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|
| d-d               | $1.430 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  | 860nm                             |
| d-d               | $1.300 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  | 760nm                             |
| TCLM              | $65.000 \text{ mol. L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ | 260nm                             |



**Figura 13** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do cluster  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4]$ , o solvente utilizado foi isopropanol.

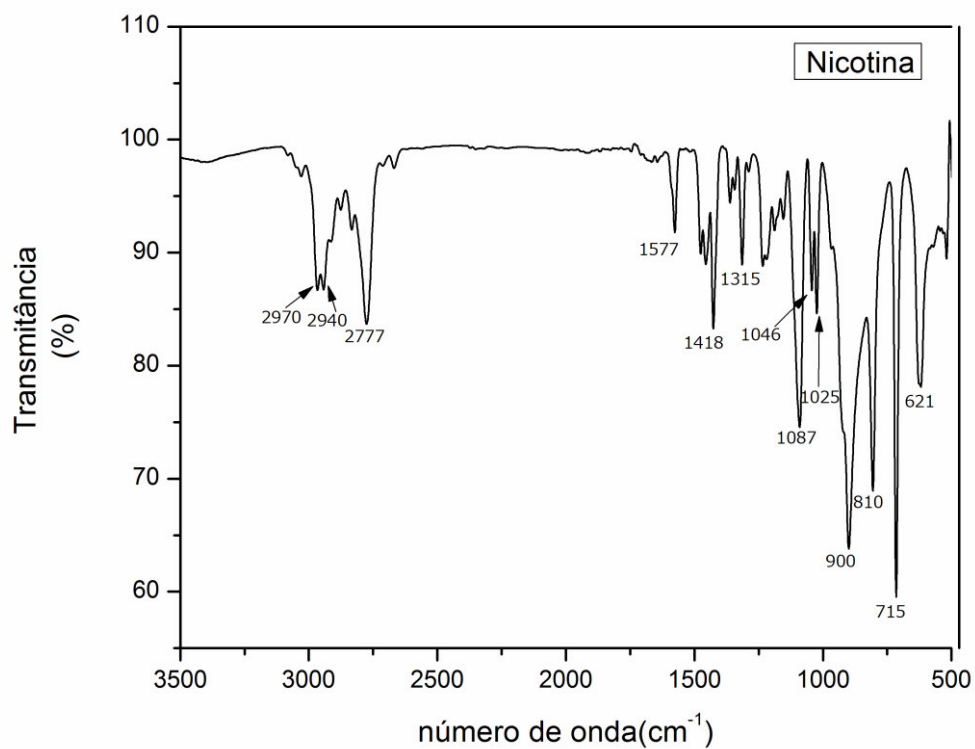
Nos bioensaios realizados com larvas de *Aedes aegypti* de 3º estadio foi utilizado o produto da **Equação 1** solubilizado em 1 mL de DMSO a quente e 99 mL de água destilada. Visando saber se houve mudança na estrutura cristalina, foi realizada a espectroscopia de absorção na região do UV-Vis para essa solução (**Figura 14**). O espectro mostra que a banda característica do cobre na região de 800nm não apresentou absorbância, presumindo assim que houve alterações químicas no cluster.



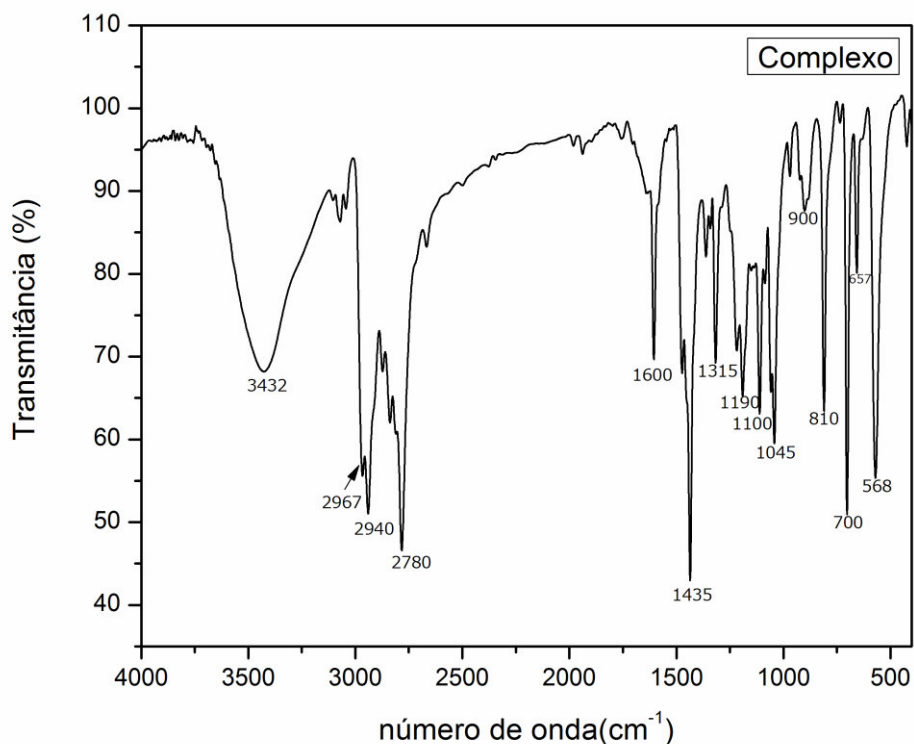
**Figura 14** Espectro de absorção na região do ultravioleta - visível do cluster  $[Cu_4OCl_6(nic)_4]$  solubilizado em 1 mL de DMSO mais 99 mL de água.

#### **4.3 Resultados da técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)**

Os espectros de FTIR do ligante foi usado acessório de ATR (refletância total atenuada) e para o complexo utilizado pastilha de KBr. A resolução para as medidas foi de  $2,0 \text{ cm}^{-1}$  e leitura entre  $400\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 15** Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante nicotina por ATR.



**Figura 16** Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{Nic})_4]$  por pastilha de KBr.

As bandas mais importantes a serem analisadas nesses espectros (**Figura 15 e Figura 16**) são as vibrações (C—N) do grupo pirrol, a (C=N e C=C) do anel aromático. De acordo com os espectros a banda (C—N) do grupo pirrol não mostra qualquer deslocamento significativo, quando se compara separadamente o espectro do ligante e do complexo, isso indica que este grupo funcional não participou efetivamente ligação química do metal - ligante. Na banda (C = N) a vibração do anel da piridina é aumentado para frequências mais elevadas, indicando que a complexação ocorreu entre o nitrogênio do anel aromático pertencente a nicotina. A (C = C) deslocou-se para frequências mais altas, que é mais uma indicação da complexação pelo átomo de nitrogênio do anel aromático com o metal **Tabela 10.**<sup>27-29,31</sup>



**Tabela 10** Descrição das principais bandas de absorção no infravermelho comparando do ligante nicotina com o complexo  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{Nic})_4]$ .

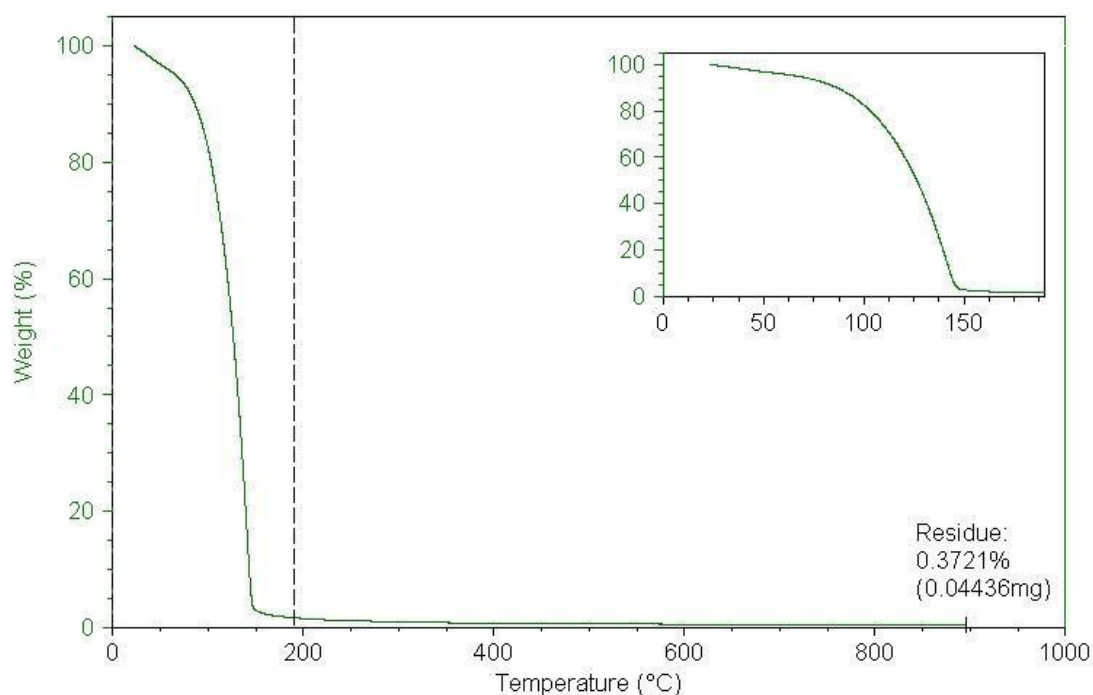
\* Sinal de bandas provenientes do anel aromático da Piridina e \*\* Bandas provenientes do pirrol.

| Banda Características      | Nicotina                        | Complexo                        |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                            | Região Abs ( $\text{Cm}^{-1}$ ) | Região Abs ( $\text{Cm}^{-1}$ ) |
| $\nu(\text{C}=\text{C})^*$ | 1577(f)                         | 1600(M)                         |
| $\nu(\text{C}=\text{N})^*$ | 1418(M)                         | 1435(F)                         |
| $\text{C}-\text{N}^{**}$   | 1315(f)                         | 1315(f)                         |
| $\text{Cu}-\text{N}^*$     | --                              | 568 (F)                         |

Intensidades: f= fraca; M= média; F= forte.

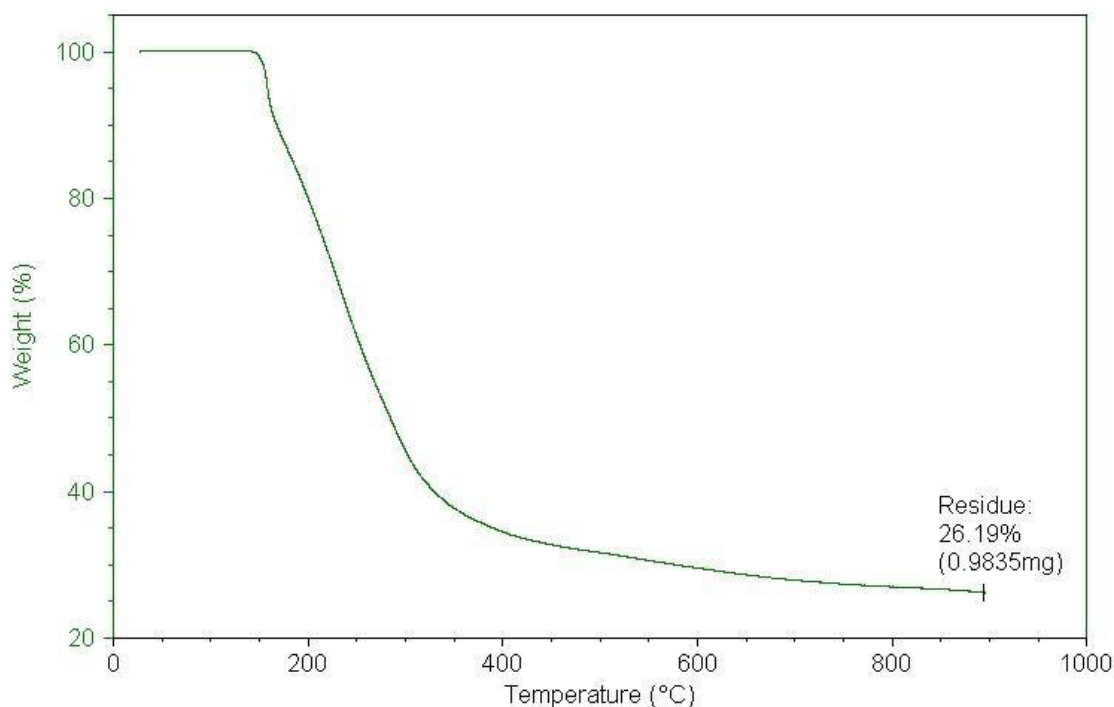
#### 4.4 Resultados da análise termogravimétrica (TG)

A curva obtida através da análise termogravimétrica é percentagem de massa por temperatura. Foi realizada duas curvas, uma para a nicotina (ligante) como pode ser visto na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** e outra para o cluster **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Na curva TG do ligante mostra que ocorreu degradação de quase toda sua massa restando somente 0,37%, ou seja, menos de 1% que é um valor insignificante.



**Figura 17** Curva TG para ligante nicotina, as condições de obtenção da curva foi realizada em temperatura ambiente e 900 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, atmosfera de Nitrogênio com fluxo<sup>18</sup> de 60 mL/min e cadinho de Platina como suporte.

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** mostra a curva TG do cluster, em aproximadamente 180°C começa a degradação dos ligantes nicotinas e dos cloretos existentes na estrutura cristalina do cluster, ocorrendo uma grande perda de massa até aproximadamente 300°C, posteriormente verifica-se uma perda de massa pequena até 900°C, restando resíduo de 26,19%.



**Figura 18** Curva TG para o cluster, as condições de obtenção da curva foram realizadas em temperatura ambiente e 900 °C, razão de aquecimento de 10 °C/min, atmosfera de Nitrogênio com fluxo de 60 mL/min e cadinho de Platina como suporte.

O resíduo corresponde a dois mol de óxido de cobre ( $2\text{Cu}_2\text{O}$ ) que possui massa molar de  $143\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  como restou 2 mol a massa é  $286\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . A massa molar do cluster é  $1.131,79\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , realizando a razão entre a massa molar do resíduo ( $2\text{Cu}_2\text{O}$ ) por a massa molar do cluster verifica-se a percentagem de 25,27%, este é o valor teórico, o valor experimental mostrado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** é 26,19%. Esse resultado é aceitável, pois o erro entre o valor teórico e o valor experimental é menor que 1%. A estrutura proposta para o cluster é correta, contento quatro átomos de cobre, mostrando que a estequiometria da reação é 1:1.

#### 4.5 Resultados da Análise Elementar

A **Tabela 11** mostra o resultado da análise elementar feita para carbono, Nitrogênio e Hidrogênio para o cluster em diferentes solventes e estequiometria.

Para realizar os cálculos utilizou a análise de raios-x para saber a percentagem de massa do oxigênio, pois ele é a que contém menor percentagem na estrutura do cluster de 1,41%, visto que a análise elementar para oxigênio não foi realizada. A fórmula molecular do cluster sugerida pela análise de raios-x é  $C_{40}H_{56}Cl_6Cu_4N_8O$ .

Podem ser considerados satisfatórios os resultados da análise elementar chegando ao resultado bem próximo ao sugerido pela análise de raios-x. Esses resultados mostram que o cluster é formado em diferentes proporções de metal/ligante e diferentes solventes que possuem ou não oxigênio na fórmula molecular do solvente.

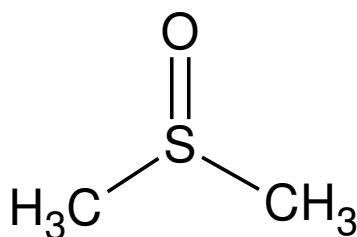
**Tabela 11** Demonstra os dados referentes à análise elementar para carbono, nitrogênio e oxigênio e os compostos analisados.

| Estequiometria<br>metal: ligante<br>/Solvente | Massa (mg) | Nitrogênio (%) | Carbono (%) | Hidrogênio (%) |
|-----------------------------------------------|------------|----------------|-------------|----------------|
| 1:2 / metanol                                 | 2,05       | 9,7180958      | 41,721466   | 4,7490931      |
| 1:2 / isopropanol                             | 2,038      | 9,8746853      | 42,168591   | 5,0912347      |
| 1:2 / acetonitrila                            | 2,033      | 9,8125076      | 41,941196   | 5,1880641      |
| 1:1 / acetonitrila                            | 2,199      | 9,8226328      | 41,35997    | 5,0028825      |
| 1:2/ etanol                                   | 2,289      | 9,7381201      | 41,750027   | 5,1598296      |

#### 4.6 Teste de condutivimetria

A condutivimetria mede a condutividade elétrica de soluções iônicas, ou seja, a capacidade de íons conduzirem corrente elétrica. A condução da eletricidade através das soluções iônicas acontece através da migração de íons positivos e negativos com a aplicação de campo elétrico. A condutividade de uma solução iônica depende da natureza dos íons (tamanho, carga, mobilidade e concentração) e movimento deles em determinados solventes (temperatura e viscosidade). Se a temperatura for alta os íons irão se movimentar mais rapidamente e conduzir mais corrente elétrica, e se o solvente for muito viscoso os íons se movimentarão mais lentamente diminuindo a condução de corrente elétrica.<sup>34</sup>

Foram realizadas as medidas de condutividade do cluster na concentração de  $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$  em dois solventes: diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), dimetilsulfóxido (DMSO) 1% em temperatura de  $28,3^\circ\text{C}$ . O valor da condutividade para o cluster solubilizado em diclorometano foi  $0,54 \mu\text{S.cm}^{-1}$ , e o valor da condutividade para o cluster solubilizado em solução de dimetilsulfóxido 1% foi de  $342,9 \mu\text{S.com}^{-1}$ . Nota-se que para a primeira solução o valor da condutividade é muito baixo quando comparado com a segunda solução, isso pode ser explicado, pois o DMSO tem a capacidade de coordenação como ligante monodentado ocorrendo ligação através do átomo de oxigênio (Erro! Fonte de referência não encontrada.) e então sugere-se que ocorreu substituição do ligante da camada mais externa do cluster nicotina pelo DMSO.<sup>35,37</sup>



**Figura 19** Estrutura do Dimetilsulfóxido. Fonte: utilizado programa computacional gratuito ACD/ChemSketch para desenhar a estrutura.

A constante dielétrica é uma medida da polarização de um solvente e representa sua habilidade em separar suas cargas e orientar seus dipolos. A energia de solvatação dos íons aumenta quanto maior for a constante dielétrica do solvente. A constante

dielétrica do DMSO é 46 e a do diclorometano é 8,4. Esses dados evidenciam a substituição do ligante e a diferença dos valores de condutividade na solução de diclorometano e na solução de DMSO 1%.<sup>34</sup>

Outra importante medida química da polaridade do solvente é o número doador., sendo este o poder doador da base de Lewis. De acordo com Chipperfield,1999 o DMSO possui um número doador 29,8 Kcal.mol<sup>-1</sup> e o diclorometano 1 Kcal.mol<sup>-1</sup>. Quanto maior for o número doador maior a probabilidade de o solvente complexar com o metal.<sup>36</sup>

Na espectroscopia de absorção no UV-Vis para esta solução de 1% DMSO também mostrou alterações na estrutura cristalina do cluster, pois a banda característica do cobre não apareceu no espectro (**Figura 14**) isso pode ser explicado por esta substituição da nicotina pelo DMSO, deslocando a banda para regiões que não podem ser detectadas pelo UV-Vis.<sup>35,37</sup>

#### 4.7 Resultados do teste biológico com Larvas de 3° estágio de *Aedes aegypti*

Todas as soluções foram preparadas em água, exceto para o complexo  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{Nic})_4]$  que não é solúvel em água, somente em DMSO (dimetilsulfóxido) a 1% quente, por este motivo foram feitas duas testemunhas, uma com água e outra com DMSO a 1%. Esse controle foi feito para saber se as larvas submetidas a essas soluções estavam morrendo devido a toxicidade do solvente ou se realmente era devido a toxicidade do cluster.

Na realização do bioensaio foram utilizadas quatro concentrações dos compostos ilustrados e para cada composto foram feitas cinco repetições.

**Tabela 12** Resultado do bioensaio com larvas de *Aedes aegypti* de final de 3° estágio e começo de 4°, submetidas aos compostos:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ ,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4$ . Concentrações, percentagem de mortalidade com desvio padrão, e a  $\text{CL}_{50}$ .

| Produto                                   | Concentrações<br>(ppm) | Mortalidade<br>24h (% ± DP) | Mortalidade<br>48h (% ± DP) | $\text{CL}_{50}$<br>48h |
|-------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$    | 0.5                    | 0                           | 0                           |                         |
| $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$    | 2.0                    | 0                           | 0                           |                         |
| $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$    | 8.0                    | 0                           | 0                           |                         |
| $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$    | 16                     | 0                           | 0                           |                         |
| $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 0.5                    | -                           | -                           |                         |
| $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2.0                    | 10 ± 3,15                   | 24 ± 7,06                   |                         |
| $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 8.0                    | 30 ± 5,07                   | 86 ± 4,08                   | 4,67 ppm                |
| $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 16                     | 23 ± 1,81                   | 75 ± 5,20                   |                         |
| $\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4$   | 0.5                    | -                           | -                           |                         |
| $\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4$   | 2.0                    | 8 ± 0,81                    | 20 ± 2,0                    |                         |
| $\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4$   | 8.0                    | 27 ± 2,50                   | 92 ± 2,30                   | 3,50 ppm                |
| $\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4$   | 16                     | 47 ± 3,70                   | 97 ± 0,64                   |                         |

DP= desvio padrão

Não ocorreu mortalidade das larvas que serviram de testemunhas submetidas à água e a solução de DMSO 1%, por este motivo não foi necessário fazer a correção de mortalidade.

As larvas testadas com nicotina nas concentrações descritas na **Tabela 12** também não morreram, este bioensaio foi um teste de linha base para saber qual concentração tem atividade inseticida, porém desse pequeno bioensaio verifica-se que o metal complexado com nicotina intensifica a ação inseticida, pois quando as larvas de *Aedes aegypti* são submetidas só ao ligante nicotina não ocorre ação nas concentrações indicadas. A  $Cl_{50}$  do metal foi maior que a do cluster, indicando que a ação do complexo é melhor, pois é preciso de uma concentração menor para matar o mesmo número de larvas.

Os dados da **Tabela 13** são referentes ao segundo bioensaio realizado, no qual testou somente o cluster, em quatro diferentes concentrações com oito repetições.

Quando se compara os dados obtidos na **Tabela 12** com os dados da **Tabela 13**, verifica-se que os resultados não se comportaram de forma linear como o esperado, pois no segundo bioensaio aumentou-se a concentração do cluster em relação ao primeiro e a percentagem de mortalidade não aumentou, ao contrario, ela diminuiu. Como exemplo, no primeiro bioensaio utilizando uma concentração de 16 ppm ocorreu mortalidade de 47% das larvas em 24 horas, e no segundo bioensaio utilizando o mesmo produto com concentração de 30 ppm ocorreu mortalidade de 32% em 24 horas. Essa diminuição de mortalidade é devido ao tempo residual do cluster que é pequeno. Com esses resultados pode-se sugerir que o cluster seja foto sensível e sofra degradação na presença de luz. Os dois bioensaios foram realizados com o produto químico (cluster) da mesma síntese. E o tempo de estocagem do cluster entre o primeiro e o segundo bioensaio foram de quatro meses.

**Tabela 13** Resultado do bioensaio com larvas de *Aedes aegypti* de final de 3° estágio e começo de 4°, com informações sobre o cluster testado, concentrações, percentagem de mortalidade com desvio padrão, e a CL<sub>50</sub>.

| Produto                                             | Concentrações<br>(ppm) | Mortalidade<br>24h (% ± DP) | Mortalidade<br>48h (% ± DP) | CL <sub>50</sub><br>48h |
|-----------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Cu <sub>4</sub> OCl <sub>6</sub> (nic) <sub>4</sub> | 4.0                    | 0                           | 0                           |                         |
| Cu <sub>4</sub> OCl <sub>6</sub> (nic) <sub>4</sub> | 8.0                    | 0                           | 0                           |                         |
| Cu <sub>4</sub> OCl <sub>6</sub> (nic) <sub>4</sub> | 20                     | 15 ± 0,5                    | 48 ± 0,96                   | 20,88 ppm               |
| Cu <sub>4</sub> OCl <sub>6</sub> (nic) <sub>4</sub> | 30                     | 32 ± 0,95                   | 82 ± 1,25                   |                         |



## 5.0 Considerações Finais

Neste trabalho foi sintetizado um complexo inédito a base de Cu(II) e nicotina em condições reacionais brandas com ação inseticida. O complexo metálico foi caracterizado por técnicas espectroscópicas na região infravermelho (IV), ultravioleta e visível (UV-Vis.), Difração de raios-x, análise elementar, teste de condutivimetria e análise termogravimétrica.

O complexo metálico  $[\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{Nic.})_4]$  foi utilizado nos bioensaios de toxicidade com larvas de *Aedes aegypti* do 3º estágio para início de 4º estágio, para verificar a existência de ação larvicida. Os resultados mostraram que o cluster sofre fotodegradação e pode ocorrer substituição do ligante quando é solubilizado em solução de DMSO 1%.

Na continuidade da pesquisa espera-se testar a atividade biológica do cluster  $(\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4)$  em fungos e bactérias, pois estes fazem parte da cadeia alimentar do inseto. É importante ressaltar que é importante realizar bioensaios com o larvicida sintetizado  $(\text{Cu}_4\text{OCl}_6(\text{nic})_4)$  com mosquitos *Aedes aegypti* adultos.

Estudo de degradação do cluster, ou seja, o tempo residual que o mesmo permanece no ambiente com atividade biológica em larvas de *Aedes aegypti*.

E por fim estudo da origem do oxigênio coordenado no cluster, estudar se o mesmo é proveniente do sal metálico  $(\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O})$ , do solvente (metanol), ou do oxigênio atmosférico. Para esses testes, seria necessário primeiramente secar o sal metálico e realizar a síntese, se houver formação do cristal, continuar modificando os outros parâmetros. Posteriormente realizar a síntese em atmosfera inerte e também com solvente que não tenha oxigênio na sua fórmula molecular.

## 6.0 Referências Bibliográficas

1. Instituto Fiocruz. Disponível em: <<http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/index.html>>. Acessado em novembro, **2012**.
2. World Health Organization. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44188/1/9789241547871\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44188/1/9789241547871_eng.pdf)>. Acessado em novembro, **2012**.
3. World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>. Acessado em novembro, **2012**.
4. Presidencia da República Federativa do Brasil. Disponível em: <<http://www2.planalto.gov.br/imprensa/noticias-de-governo/acao-integrada-de-overnos-e-sociedade-reduz-em-64-numero-de-casos-graves-de-dengue-em-2012>>. Acessado em novembro, **2012**.
5. Tauil, P. L. Aspects of Dengue Control in Brazil. Caderno de Saúde Pública, v. 18, p. 867-71, **2002**.
6. Tauil, P. L. Urbanization and Dengue Ecology. Cadernos de Saúde Pública, v. 17, p. 99-102, **2001**.
7. Valle, D.; Braga, I. A. Aedes Aegypti: Inseticidas, Mecanismos De Ação E Resistência. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 16, p. 179-293, **2007**.
8. Guedes, M. L. P. Culicidae (Diptera) No Brasil: Relações Entre Diversidade, Distribuição E Enfermidades. Ecologia Australis, v. 16, p. 283-96, **2012**.
9. Paiva, M. H. S.; Lima, P. E.; Araújo, P. A.; et al. Insecticide Resistance in Aedes Aegypti Populations from Ceará Brazil. Parasit Vectors, v. 4, p. 1-12, **2011**.
10. Polanczyk, A. R.; Garcia, M. O.; Alves, B. S. Potential of Bacillus Thuringiensis Israelensis Berliner for Controlling Aedes Aegypti. Revista de Saúde Pública, v. 37, p. 813-16, **2003**.
11. Organización Mundial de La Salud. Serie de Informes Técnicos, nº 585. Resistencia de vectores y reservorios de enfermedades a los plaguicidas (22º Informe del Comité de Expertos de la OMS em Insecticidas), **1976**.
12. Organización Mundial de La Salud. Serie de Informes Técnicos, nº 737. Resistencia de los vectores y reservorios de enfermedades a los plaguicidas (10º Informe del Comité de Expertos de la OMS em Biología de los Vectores y Lucha Antivectorial), **1986**.

13. Organización Mundial de La Salud. Serie de Informes Técnicos, nº 818. Resistencia de vectores de enfermedades a los plaguicidas (15º Informe del Comité de Expertos de la OMS en Biología de los Vectores y Lucha Antivectorial), **1992**.
14. Georgioui, G. P.; Taylor, C. E. Pesticide resistance as an evolutionary phenomenon. Proceedings of XV International Congress Entomology, p. 759-85, **1976**.
15. Fukuto, R. Mechanism of Action of Organophosphorus and Carbamate Insecticides. Environ Health Perspect, v. 87, p. 245, **1990**.
16. Macoris, M. L.; Andrighetti, M. T.; Otrera, V. C. Association of Insecticide Use and Alteration on Aedes Aegypti Susceptibility Status. Memorial Instituto Oswaldo Cruz, v. 102, n. 8, p. 895-900, **2007**.
17. Arreola, A. E. G.; Bello, L. R.; Moreno, R. K. D.; et al. Laboratory and field evaluation of the effects of the neonicotinoid imidacloprid on the oviposition response of Aedes (Stegomyia) aegypti Linnaeus (Diptera: Culicidae). Memorial Instituto Oswaldo Cruz, v. 106, n. 8, p. 997-1001, **2011**.
18. Faria. A. B. C. Revisão sobre alguns grupos de inseticidas utilizados no manejo integrado de pragas florestais. Ambiciência, v.5, n. 2, p. 346-357, **2009**.
19. Yamamoto, I.; Casida, J. E. Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine receptor. Editora Springer-Verlag, Tokyo, p. 3-8, **1999**.
20. Tomizawa, M. Neonicotinoids and derivatives: effects in mammalian cells and mice. Journal of Pesticide Science, v. 29, n. 3, p. 177-183, **2004**.
21. Andrade, S. F. C.; Campos, J. Susceptibilidade Larval De Duas Populações De Aedes Aegypti a Inseticidas Químicos. Revista de Saúde Pública, v. 35, p. 232-36, **2001**.
22. Donalísio, M. R.; Glasser, C. M. Vigilância Entomológica e Controle de Vetores do Dengue. Revista Brasileira Epidemiologica, v. 5, n. 3, p. 259-272, **2002**.
23. Andrade, S. F. C. Dengue: controle da enfermidade pelo controle social, para o controle dos vetores. Control de Plagas, v. 2, p. 1-7, **1999**.
24. Dearborn, D.; Nicotine-Basic Metallic Salt Insecticides and Process of Making Them. United States Patent Office, número de registro da patente 2,360,042, **1941**.
25. Sargentelli, V.; Mauro, E. A.; Massabni, C. A. Aspectos Do Metabolismo Do Cobre No Homem. Química Nova, v. 19, p. 290-93, **1996**.
26. Sousa, J. R. Síntese de um Novo Complexo de Cobre Modelo para o Sitio Ativo da Galactose Oxidase. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 26p, **2002**.

27. Knnup, F. V.; Nicesio, C. I.; Queiroz, M. F.; et al. Síntese E Caracterização Estrutural De Complexos Mono E Bimetalicos De Paládio E Plantina Com Ligantes Contendo Nitrogênio E Enxofre. *Química Nova*, v. 20, n. 4, p. 382-87, **1997**.
28. Yan, E.; Zhong, C.; Yu, Z.; et al. Synthesis and Luminescent Properties of Novel Cu (II), Zn (II) Polymeric Complexes Based on 1,10-Phenanthroline and Biphenyl Groups. *The Journal of Chemical*, v. 121, p. 407-12, **2009**.
29. Shriver, D. F. *Química Inorgânica*, 4ª edição, Porto Alegre, Editora Bookmam, p. 195-197, **2008**.
30. Estrada, J.; Pumachagua, R. Determinación de nicotina en cigarrillos aplicando la técnica de la segunda derivada. *Revista da Sociedade de Química do Perú*, v. 73, n. 2, p. 94-103, **2007**.
31. Silverstin, R. M. *Spectrometric identification of organic compounds*, 7ª edição, Editora Wiley, United States of American, p. 108-126, **2005**.
32. Ministério da Saúde:  
<[http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/26/Dados\\_LIRAA\\_JAN\\_FEV\\_2013\\_centro\\_oeste.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/26/Dados_LIRAA_JAN_FEV_2013_centro_oeste.pdf)>. Acessado em março, 2013.
33. CHRIS, J. *A química dos elementos dos blocos d e f*, 1ª edição, Editora Bookman, p. 139, **2002**.
35. Velho, G. R. *Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 170 p, **2006**.
36. Krishna, M. P.; Reddy, K. H.; Krishna, G. P.; et al. DNA interactions of mixed ligand copper(II) complexes with sulphur containing ligands. *Indian Journal of Chemistry*, v. 46, n. A, p. 904-908, **2007**.
37. Chipperfield, J. R. *Non-aqueous solvents*. Oxford University Press, **1999**.
38. Silva, R. R. *Síntese e estudo da condutividade em hexaazomacrocíclicos de cobalto (II) com ligantes aromáticos*. *Centro Científico Conhecer*, v. 6, n. 9, p. 1-8, **2010**.
39. Ducan, C. M. P.; Goodgame, M. L. D.; Hitchman, A. M.; et al. Structural and spectroscopic studies on 36-membered ring arrays formed by copper(II) halides with 1-(4-picolyl)pyrrolidin-2-one. *Journal Chemistry Society*, v. Dalton trans, p. 4245-4248, **1996**.