

Lej
91



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA**

“PESTICIDAS DEL TIPO PIRETROIDE”

**TRABAJO MONOGRAFICO
MANCOMUNADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
JUDITH PACHECO VILLASEÑOR

MEXICO, D. F.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
I.- INTRODUCCION	5
II.- NATURALEZA, SINTESIS Y RELACION	
ESTRUCTURA - ACTIVIDAD DE PIRETROIDES	11
III.- MODO DE ACCION Y METABOLISMO	47
IV.- ASPECTOS ANALITICOS DE PIRETROIDES	71
ACTIVIDAD	
TOXICIDAD	
DEGRADABILIDAD	
ESPECIFICIDAD INSECTICIDA.	
V.- CONCLUSIONES	151
VI.- BIBLIOGRAFIA	159

I) INTRODUCCION

El crecimiento acelerado de la población constituye un reto a la producción de alimentos, obligando al hombre a usar métodos cada vez más efectivos para asegurar las cosechas; de plagas que constantemente las atacan y disminuyen su rendimiento. Desde cualquier punto de vista es innegable la importancia que representa para un país la producción de alimentos y en general de productos agrícolas que constituyen materias primas para una gran variedad de industrias.

Existen plagas tan voraces (Mosca doméstica, Phaedon cochleariae, Anopheles stephensi, etc.), que llegan a afectar el rendimiento de la producción tan notoriamente que repercute hasta en la economía de un país, sobre todo cuando éste depende en gran proporción de algún o algunos productos agrícolas.

Un mecanismo que el hombre ha utilizado como forma de control de insectos ha sido la aplicación de insecticidas en los cultivos, mecanismo que si bien no se ha inventado en los últimos años, si se ha mejorado y difundido como método de control y prevención. Como cualquier técnica no natural a los fenómenos biológicos, trae consigo aspectos negativos, como es el deterioro de las cosechas y lo que es más grave, la contaminación.

Creemos que la introducción de cualquier insecticida a escala comercial debe estar fundamentada por una base experimental muy sólida que garantice su efectividad y sobre todo disminuya los efectos negativos hasta un grado mínimo.

Existen diversos criterios para clasificar a los insecticidas, entre los que se encuentran, su naturaleza (tabla 1.1.) y el tipo de plaga contra la que actúan (tabla 1.2.)⁽¹⁾ Los que tienen mayor uso en la actualidad son los organoclorados, organofosforados y carbámicos; de -

estos tres, con mayor frecuencia se utilizan los insecticidas del tipo organoclorado en aplicaciones agrícolas, sanitarias y domésticas. Esto se debe a su bajo costo, eficiencia y gran amplitud de acción. Entre los plaguicidas del tipo organoclorados más conocidos son: DDT, parathion, dieldrin, aldrin, clordano, etc.; entre los del tipo organofosforado el malathion y los carbámicos el baygon. El aspecto considerado como negativo de estos insecticidas es su persistencia, es decir, su lenta degradabilidad, lo que ha contribuido a agravar uno de los problemas más serios de nuestra época, "La Contaminación", debido a que su uso es abundante e indiscriminado ha traído daños y efectos no deseados en la ecología y en los mismos productos de consumo.

Tabla 1.1. Clasificación de insecticidas en cuanto a su naturaleza.

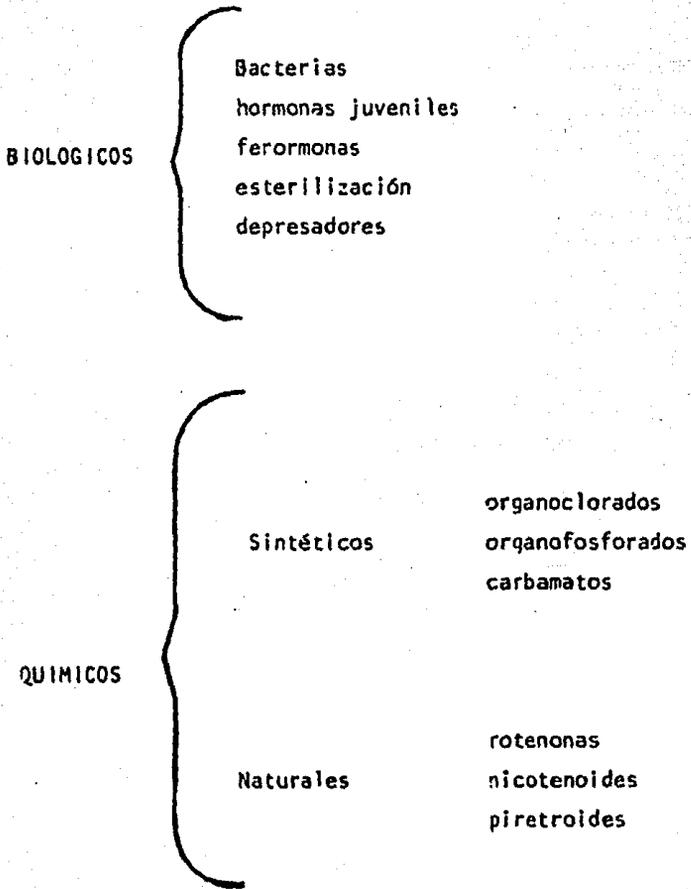


Tabla 1.2. Clasificación de insecticidas en cuanto al tipo de plagas contra la que actúan.

PLAGUICIDAS	INSECTICIDAS	Inorgánicos naturales clorados carbamatos diversos
	HERBICIDAS	Inorgánicos carbamatos compuestos nitrogenados compuestos de la Urea compuestos organo metá- licos diversos
	FUNGICIDAS	Inorgánicos tiocarbanatos clorados diversos
	NEMATICIDAS RODENTICIDAS	Hidroxycumarina metilpirimidina otros
	DIVERSOS	Acaricidas
		larvicidas
fumigantes		
desinfectantes		
molusquicidas		
	repelentes	
	atrayentes	
	defoliantes	
	reguladores de creci- miento	

Muchos trabajos de investigación se han realizado con los insecticidas del tipo piretróide, sobre todo en Japón y Estados Unidos, los cuales han aclarado muchos aspectos acerca de su comportamiento⁽²⁾, como: su alta actividad insecticida, su rápida degradabilidad y su baja toxicidad para aves y mamíferos. Por medio del presente trabajo pretendemos dar una visión más general sobre las posibilidades de uso de este tipo de insecticidas, basándonos en los experimentos analíticos realizados en los últimos años y enfocándolo principalmente a los insecticidas sintéticos, que apenas se comienzan a introducir en México y que son mejores que los usados actualmente.

1;) NATURALEZA, SINTESIS Y RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

Antecedentes históricos de los piretrofides.

A principios del siglo XVIII un señor llamado Juntikoff, de Armeria, descubrió que ciertas tribus caucásicas utilizaban flores molidas de ciertas plantas como insecticidas. (3) En 1828 su hijo comenzó a producir y vender en grandes cantidades "piretrum", sustancia que extraíde algunas especies de Crisantemo (Chysantemum).

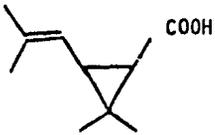
En 1840 se descubre que la planta Chysantemum cinerafolium era más efectiva como insecticida, desplazando desde entonces a otras especies. Yugoslavia fue por muchos años el principal productor del extracto; después en 1915, Japón y en 1940 la mayor producción pasa a Kenia. (3) Posteriormente las flores se producen en varias ciudades de Africa como Tanzania, Kenia, Izguanda y otros países como: Ecuador, Brasil y Japón, procesándose casi íntegramente en los Estados Unidos.

El piretrum es una mezcla activa formada por compuestos denominados piretrinas y la forma más común de obtenerlo es por extracción con disolventes orgánicos a partir de las flores molidas, las que pueden contener del 0.7 al 3.0% de piretrinas, dependiendo de la variedad.

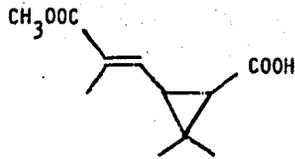
En 1924 se encontró que el extracto de piretrum contenía seis ésteres derivados de los ácidos crisantémico y pirétrico, en ambos ácidos existe cierta similitud puesto que los dos poseen un anillo de ciclopropano y un grupo carboxílico libre, pero el ácido pirétrico contiene un grupo carboxílico esterificado. (fig. 2.1).

Al unirse estos ácidos con alcoholes se obtienen los seis ésteres que se indican en la tabla II.1 (4)

Figura 2.1 Estructura de los ácidos crisantémico y pirétrico formadores de los ésteres básicos del piretrum.

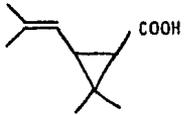
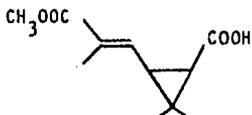
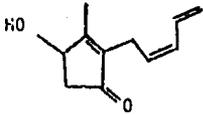
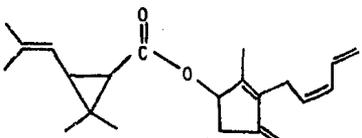
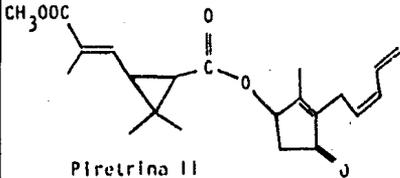
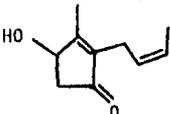
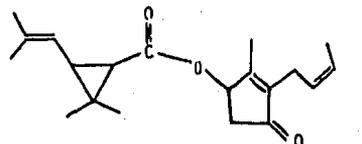
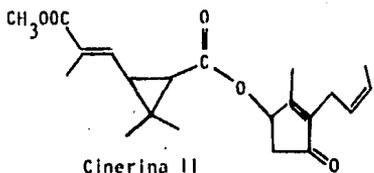
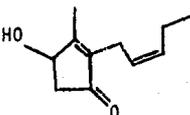
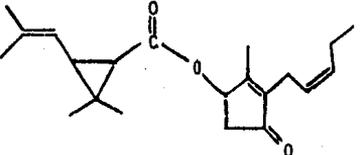
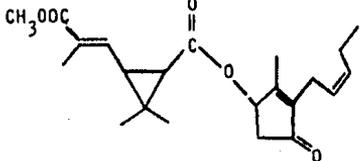


Acido crisantémico



Acido pirétrico

TABLA 11.1 Estructura de los seis constituyentes insecticidas del extracto de las flores.

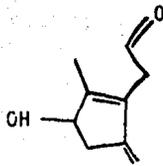
<p>Acidos</p> <p>Alcoholes</p>	 <p>Ac. crisantémico</p>	 <p>Ac. pirétrico</p>
 <p>Piretrolona</p>	 <p>Piretrina I</p>	 <p>Piretrina II</p>
 <p>Cinerolona</p>	 <p>Cinerina I</p>	 <p>Cinerina II</p>
 <p>Jasmolina</p>	 <p>Jasmolina I</p>	 <p>Jasmolina II</p>

Las estructuras estéricas (Piretrina I, Piretrina II, Cinerina I, Cinerina II, Jasmolina I y Jasmolina II) son los constituyentes básicos del extracto de piretrum.

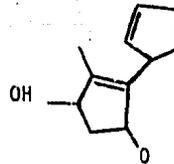
Ninguna de estas entidades están totalmente caracterizadas debido a la gran cantidad de isómeros posibles.

Alrededor de 1950 se prepararon por primera vez dos ésteres sintéticos muy semejantes a las piretrinas partiendo de los alcoholes - Aletrolona y Cicletrolona (Fig. 2.2.) por esterificación con el ácido crisantémico se obtuvieron dos piretroides, la Aletrina y la Cicletrina⁽³⁾ -- (Fig. 2.2.).

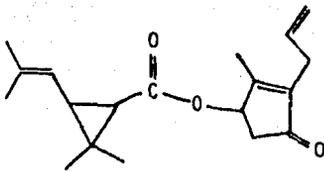
Figura 2.2.



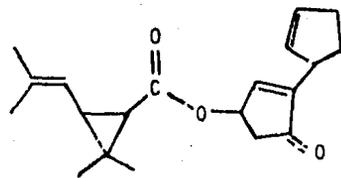
Aletrolona



Cicletrolona



Aletrina

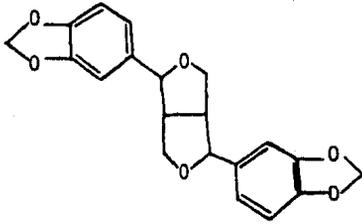


Cicletrina

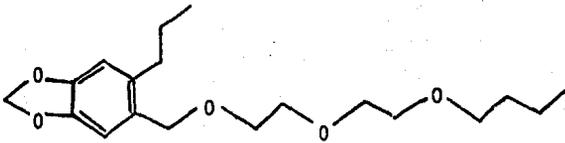
Los compuestos sintéticos presentaron ciertas ventajas en comparación con las piretrinas naturales: Son más estables para almacenarse, tienen mayor potencia insecticida que los naturales; en especial la aletrina es más potente cuando se utiliza sola, pero la ciclotrina es mejor cuando se utiliza con compuestos sinérgicos manteniendo su degradabilidad. (5,6)

Un sinérgico es un compuesto que por sí solo es virtualmente inactivo, pero con otro compuesto como un piretroide aumenta su eficacia como insecticida, es decir, la toxicidad de los compuestos juntos es mayor que cuando se presentan en forma aislada. Existen excelentes compuestos sinérgicos para los piretroides como el aceite de sésamo (introducido en 1940), que debe su efectividad al contenido de sesamina. Algunos años después se encontraron compuestos análogos al piperonal, los cuales funcionan también como buenos sinérgicos, tal es el caso del butóxido de piperonilo y el ciclodelopiperonilo. Todos estos compuestos sinérgicos contienen al grupo metileno dioxifenilo⁽³⁾ (figura 2.3).

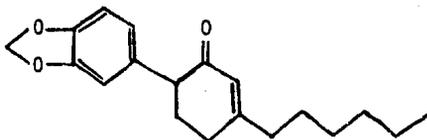
Figura 2.3. Algunos sinérgicos comunes de los piretroides.



Sesamina



Butóxido de piperonilo



Ciclonelopiperonilo (componente abundante)

ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE PIRETROIDES.

La evolución de los piretroides puede ser valorada apropiadamente, relacionando su actividad con la de la piretrina I, la cual posee una dosis letal ⁽⁷⁾ 50 (LD₅₀) de 0.33 μ g. para la hembra de la Mosca doméstica siendo así, un prototipo conveniente y estandar. En las figuras de este reporte los recuadros sombreados muestran cambios en la actividad relativa a piretrina I, los compuestos menos activos se sitúan a la izquierda y aquellos que son más activos, 10, 100 y hasta 1000 veces se muestran a la derecha. Así, la piretrina II ^(8,9,10) y la decametrina con valores -- LD₅₀ para la Mosca doméstica de 0.2 μ g. ⁽¹¹⁾ y 0.0003 μ g. ⁽¹²⁾ respectivamente son representadas en la figura 2.4.

Las estructuras de la piretrina I (especialmente para matar) ⁽¹³⁾, de la piretrina II (agente de abatimiento) y de la decametrina tienen características requeridas para mayor actividad. Los tres son ésteres del ácido ciclopropanocarboxílico con dos grupos metilo en el carbono 2 y una cadena lateral insaturada en el carbono 3, posición trans al grupo carboxílico en los ésteres naturales y posición cis en los compuestos sintéticos.

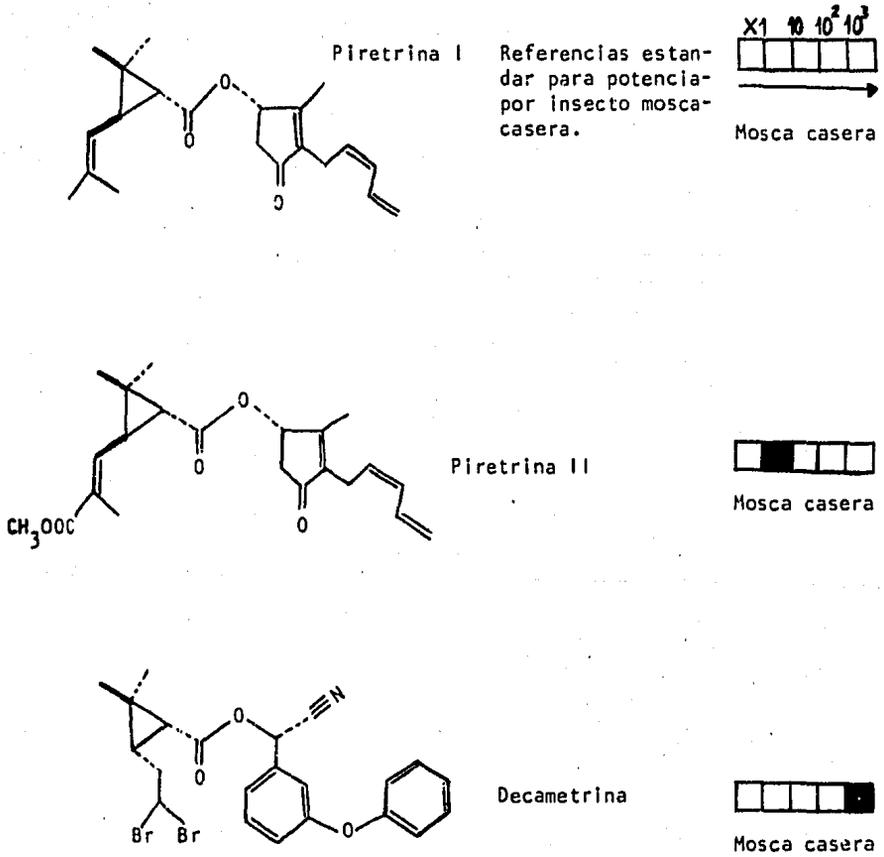
La disposición relativa en el espacio de sustituyentes -- en el centro del grupo carboxílico C-1, es importante. ^(14,15)

El ácido de cada éster es combinado con un alcohol secundario, del cual el grupo hidróxido está unido a un anillo plano de ciclo--pentenolona; tal es el caso del alcohol que origina la piretrina I y II; en el caso del alcohol que forma la decametrina el grupo hidroxilo está -- unido a un anillo aromático. Un centro de insaturación (cis-butadienilo o fenilo) es unido por medio de un metileno a un puente de oxígeno y un car--

bono 3 ó 4 espacial al centro que lleva el grupo hidroxilo. Los constituyentes ácido y alcohol sólo son activos cuando se combinan formando un éster al cual se debe la actividad insecticida. (16,17,18,19)

El grupo gem-dimetilo en el anillo de ciclopropano también es requerido para la actividad, la cual disminuye si las cadenas laterales en los componentes ácido y alcohol se saturan.

Figura 2.4. Las piretrinas naturales comparadas con un éster sintético.



La investigación en los requerimientos estructurales para lograr mayor actividad insecticida de los piretroides, condujo a los siguientes compuestos:

S-BIOALETRINA⁽²²⁾, tiene todas las características naturales de la piretrina I, excepto una cadena lateral alilo que sustituye al sistema cis-pentadienilo, además es más polar⁽²³⁾, por lo que tiene un mayor poder de abatimiento; pero un menor poder exterminador para la mayoría de los insectos⁽²⁴⁾, excepto para la Mosca doméstica (fig. 2.5)

BIORESMETRINA,^(25,26) tiene un anillo furano que sustituye a la ciclopentanolona y sus cadenas laterales insaturadas son sustituidas por grupos aromáticos. Es el primer piretroide sintético que muestra una actividad exterminadora igual o mayor que los compuestos naturales contra varias especies de insectos⁽²⁷⁾ y tiene la propiedad de ser menos tóxico para los mamíferos⁽²⁸⁾ (fig. 2.5).

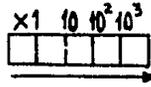
K-OTHRIN (Ru 11,679)^(29,30,31), es un compuesto que continúa con el anillo furánico, pero los metilos de la cadena lateral son sustituidos por el ácido etano crisantémico. Martel y colaboradores lograron aumentar la actividad insecticida⁽¹³⁾, aunque a expensas de una mayor toxicidad para los mamíferos (fig. 2.5).

BIOPERMETRINA. La actividad insecticida de los ciclopropanocarboxilatos -- fue incrementada por otra modificación en el mismo sitio de la molécula: sustituyendo a los grupos metilo del isobutenilo por cloruros^(32,33,34). Esta transformación tuvo también la importante consecuencia de eliminar el principal centro fotosensitivo en el ácido. Reemplazando además la unidad fotolábil 5-bencil-3-furilmetilo por el 3-fenoxibencilo.^(35,36)

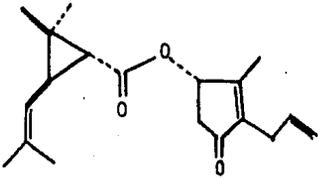
A este compuesto se le encontró una estabilidad adecuada para uso en el campo; la actividad insecticida se mantenía durante semanas

o más a la luz del sol sin permanencia excesiva en la tierra (37,38). Además la biopermetrina, tiene baja toxicidad para los mamíferos (38) (fig. - 2.5).

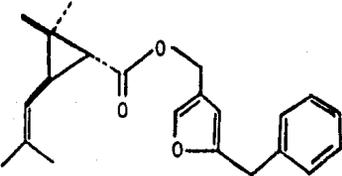
Figura. 2.5 Estructuras de piretroides con mayor actividad insecticida.



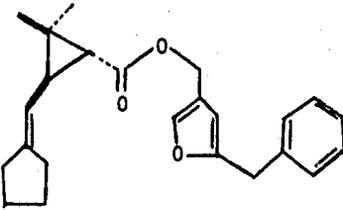
Actividad insecticida



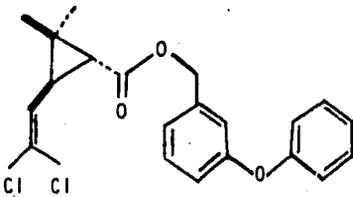
S-Bioaletrina
Actividad de abatimiento



Bioresmetrina
Actividad insecticida y baja toxicidad para mamíferos.

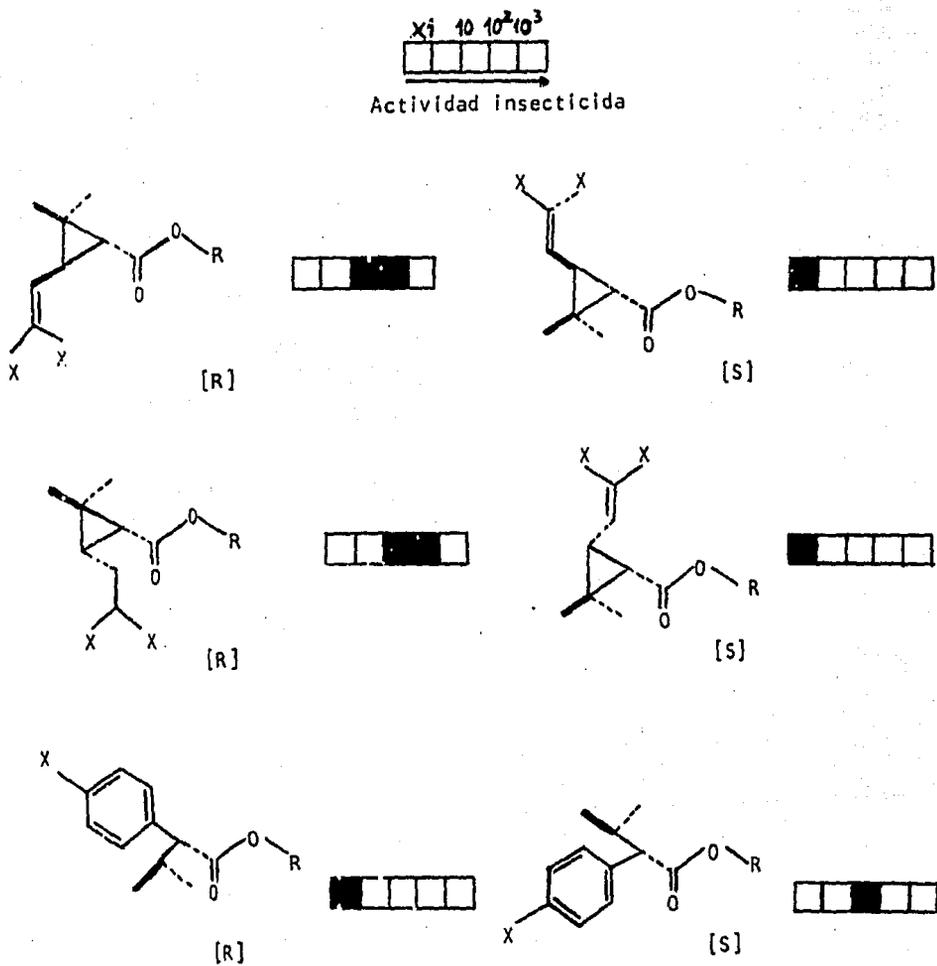


K-Otrin IRU (1679)
Actividad insecticida alta



Biopermetrina
Actividad con fotoestabilidad.

Figura. 2.6 Potencia de ésteres con orientación [R]- y [S] de ácidos ciclopropano y fenilacético.



CONFORMACION Y ACTIVIDAD DE LOS PIRETROIDES

Las piretrinas naturales y los compuestos sintéticos - tienen la propiedad de que se les pueda modificar algunos sustituyentes- en ciertos sitios importantes de su estructura, dependiendo del tipo de receptor, es decir, que los cambios deben ser orientados de acuerdo a -- los requerimientos estructurales del receptor; esto hace que los piretro| des tengan mayor potencia o acción insecticida. Las indicaciones valora| bles de estas características del receptor y las conformaciones para una actividad insecticida óptima, pueden ser valoradas siguiendo detalladamen| te el análisis de la posición sensitiva de la molécula.

Uno de los sitios importantes es el centro del compo-- nente ácido, donde, los ésteres del ácido ciclopropanocarboxílico con sus| tituyentes en la configuración (R), ya sea con la cadena lateral trans o cis al grupo carboxílico, son activos; en tanto, que los ésteres de los- epímeros (s) son menos activos. Similarmente los acetatos de (s)-isopro| pil-anilo, que corresponden a los (1R)-crisantematos en su arreglo de - sustituyentes ^{20,21,39}, son mucho más activos que sus epímeros (R). (Fig. 2.5).

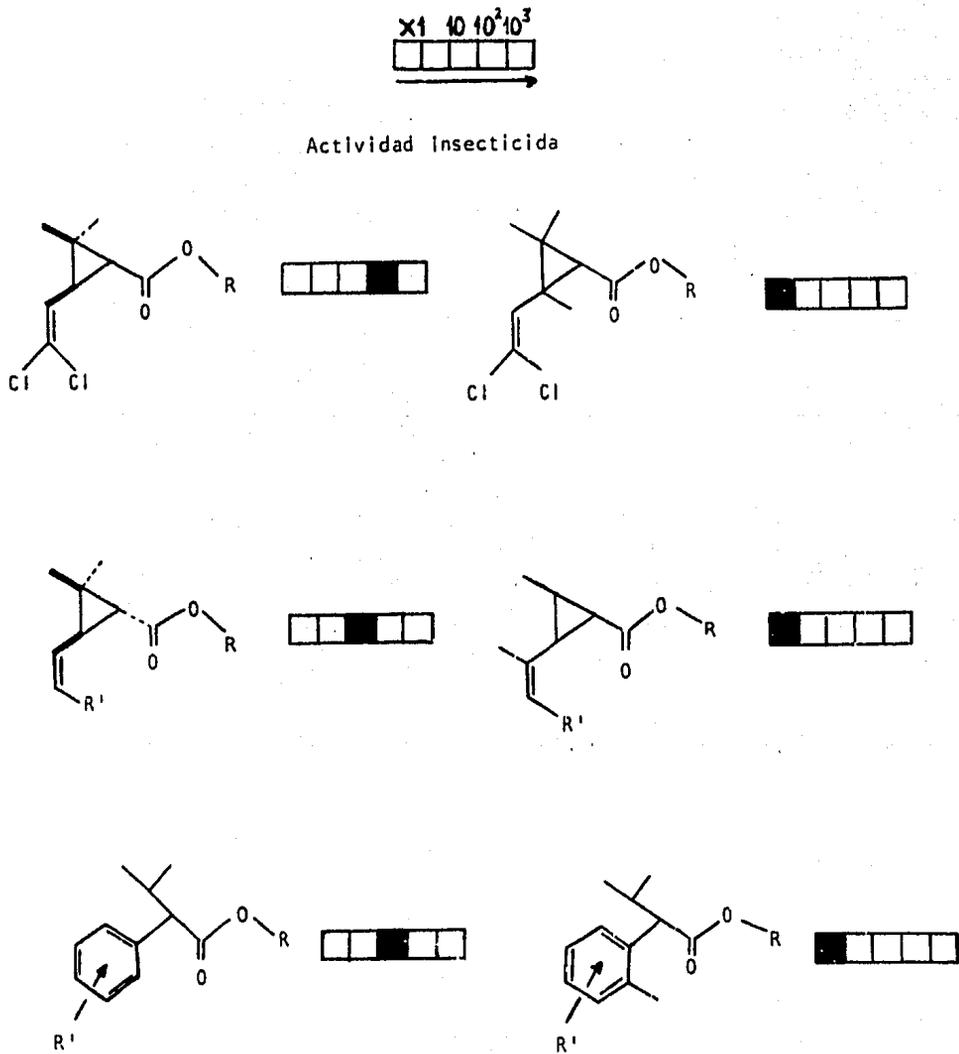
La potencia de los ésteres de los ácidos ciclopropanocarboxílicos es también sensible a la sustitución sobre la cadena lateral -- del carbono 3 (figura 2.7); así, algunos compuestos con un sustituyente -- trans-diclorovinilo son insecticidas poderosos. Mientras que con un sustituyente adicional metilo disminuye grandemente su potencia. La actividad de los ciclopropanocarboxilatos adquiridos (figura 2.6) ^(40,41) es también disminuida por un sustituyente β -metilo.

Una disminución similar de la actividad por sustitución de un metilo, ocurre con los α -acetatos de isopropilarios ^(20,21), donde los compuestos orto sustituidos son mucho menos activos. En las tres series de compuestos de la figura 2.7, los grupos metilo están en sitios de la -- molécula donde pueden alterar las conformaciones preferentes o pueden bloquear el acceso a una posición esencial al sitio del receptor.

Estos ejemplos muestran que la cadena lateral ácida en -- el carbono 3 del anillo ciclopropano es una posición donde los cambios estructurales influyen grandemente en la actividad insecticida. En las variaciones mostradas (fig. 2.8), la actividad depende de la naturaleza del sustituyente. Así, si no hay grupos metileno en el carbono 3 o el carbono-1 (fig. 2.7), se obtiene una actividad insecticida extremadamente alta; con sustituyentes: trans-pentadienilo, 3-dihalovinilo y eteroximino. ^(32,33,42) Los ésteres cis son generalmente más activos que los trans.

La rapidez de abatimiento es menos importante que la actividad para el exterminio y está determinada también por los sustituyentes en el carbono 3. En la figura 2.9, se indica una eficiencia relativa más de abatimiento que mortal, para los compuestos ahí indicados. Los compuestos NRDC173, piretrato y bioresmetrina son buenos agentes de abatimiento y su actividad disminuye en orden decreciente de izquierda a derecha. La Kadetrina, también es un buen agente, que tiene un sustituyente tiolac-

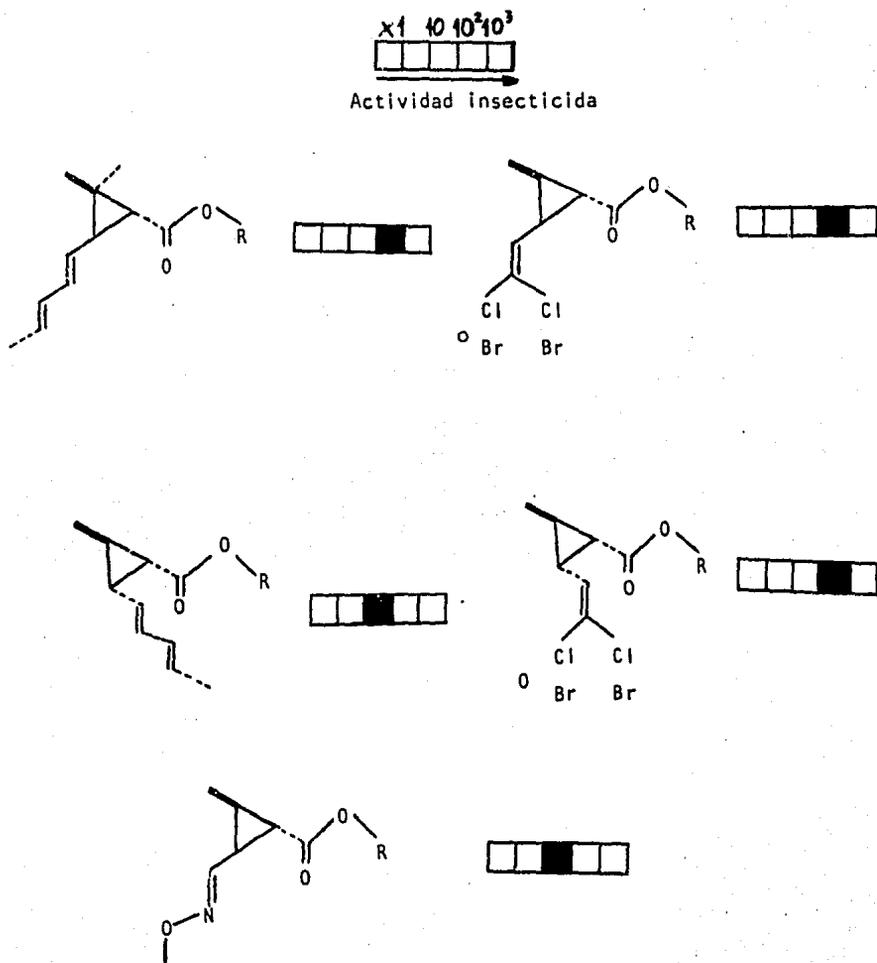
Figura 2.7 Influencia de sustituyentes metilo en el grupo ácido de varios ésteres.



R' = CH₃ -

R = 3-fenoxibencilo

FIGURA. 2.8 Diversas uniones laterales de ésteres formados por -- el alcohol 5-bencil-3-furil metílico que son eficientes para aniquilar.



R = 5-bencil-3-furilmetílico

tona y actua más rápidamente contra moscas caseras que los agentes anteriores (43). La presencia del 3-fenoxibencilo incrementa la actividad del compuesto, lo cual demuestra la importancia de la relación estructura-actividad (40).

Ohno y colaboradores (20,21) demostraron que los compuestos con sustituyentes etilo tenfan sólo actividad insecticida ligeramente menor - que los derivados con isopropilo (fig. 2.10). Sin embargo los compuestos relacionados con el sustituyente dietilo y monometoxi mostraron ser inactivos. (40)

En otras series de variaciones, el centro aromático fue desplazado por un oxígeno o un puente metileno y los compuestos resultaron inactivos (fig. 2.11). Tales ejemplos ilustran que la actividad insecticida es influida por pequeños cambios en la estructura de los componentes acídicos y alcohólicos. (fig. 2.12), R es un ciclopropanocarboxilato con R' = H, CH₃-O-CN).

Los ésteres del alcohol 5-bencil-furilmetílico (R'=H) son generalmente dos o tres veces más potentes que aquellos del alcohol-3- fenoxibencilico y cerca de 10 veces más potente que aquellos del alcohol-5-bencil-furfurílico. Un sustituyente metilo (R'=CH₃) así elimina la actividad del éster furano 3,5 - disustituido y disminuye la de los derivados del 3-fenoxibencilo.

El sustituyente cianuro posee poca influencia en la actividad de los derivados furano 2,5-disustituidos, disminuye la de los 3,5 e incrementa la actividad de los ésteres 3-fenoxibencilicos para producir un constituyente (34,44,47) alcohólico más efectivo. Otros sustituyentes en el mismo sitio de la estructura pueden eliminar la actividad. (44)

Figura 2.9 Modificaciones en el grupo ácido que afectan a la actividad insecticida de abatiminto.

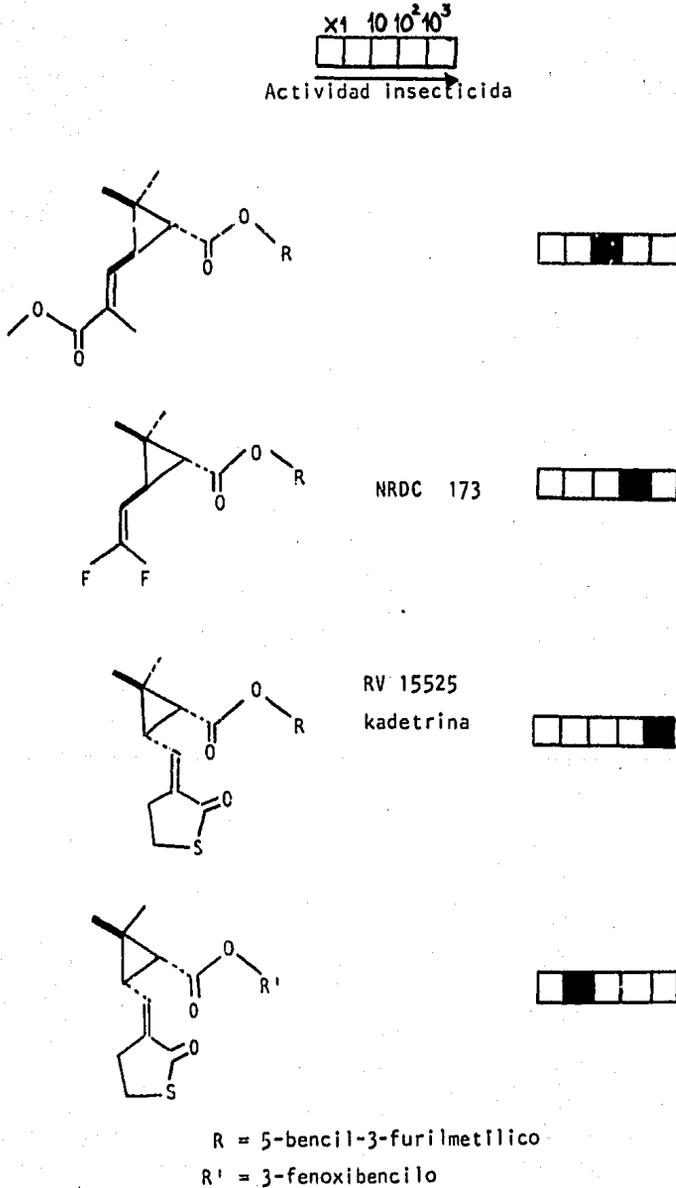


Figura 2.10 Compuestos derivados del acetato α -isopropilfenilo

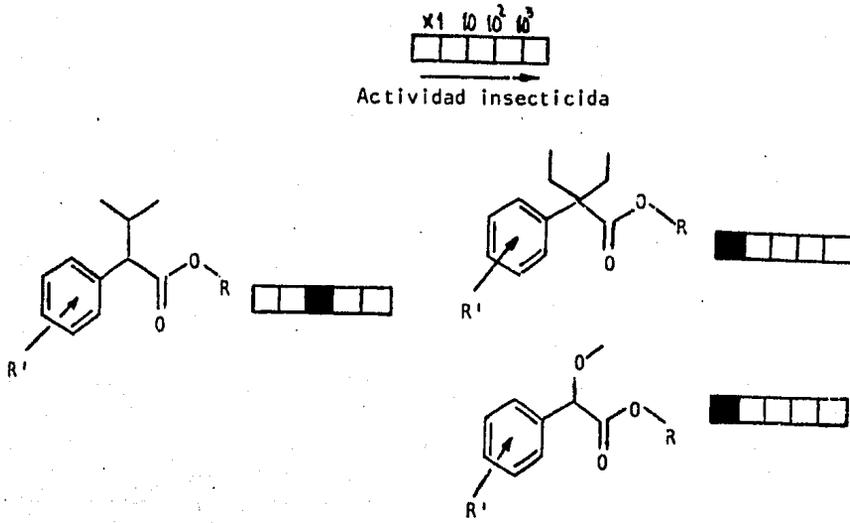


Figura 2.11 Compuestos derivados del acetato α -isopropilfenilo.

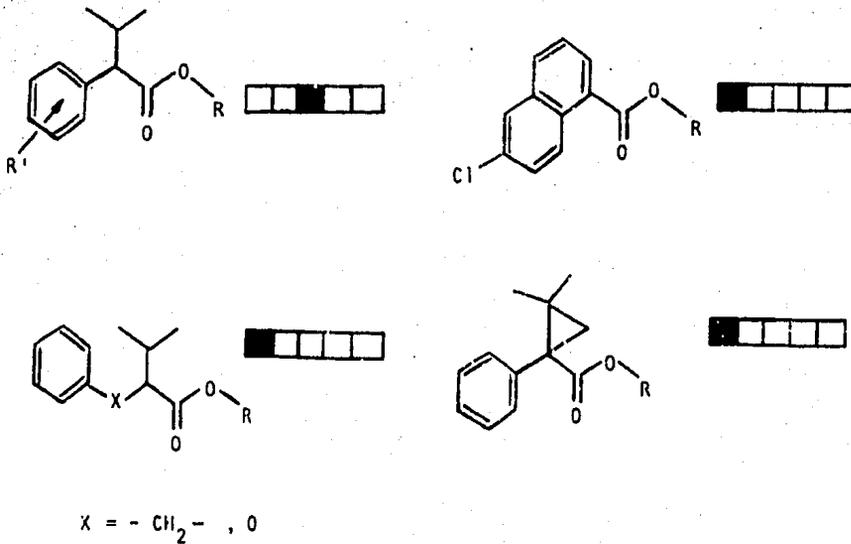


Figura 2.12 Influencia de sustituyentes en el grupo α -metileno.

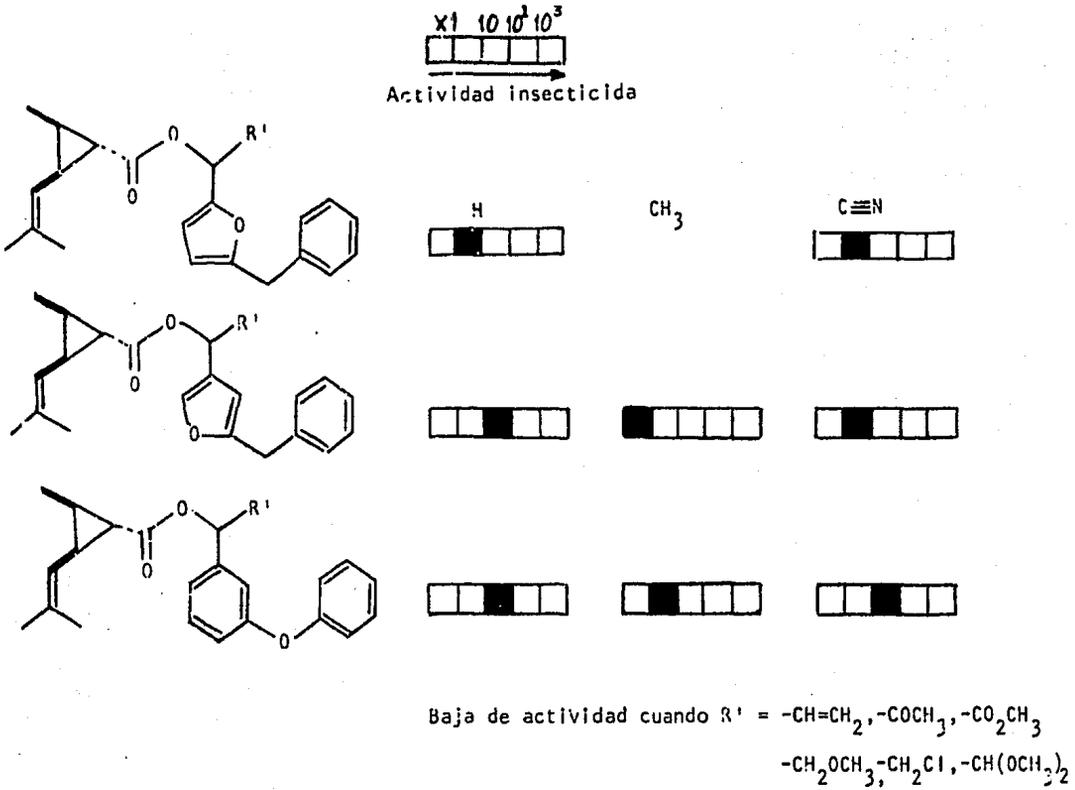
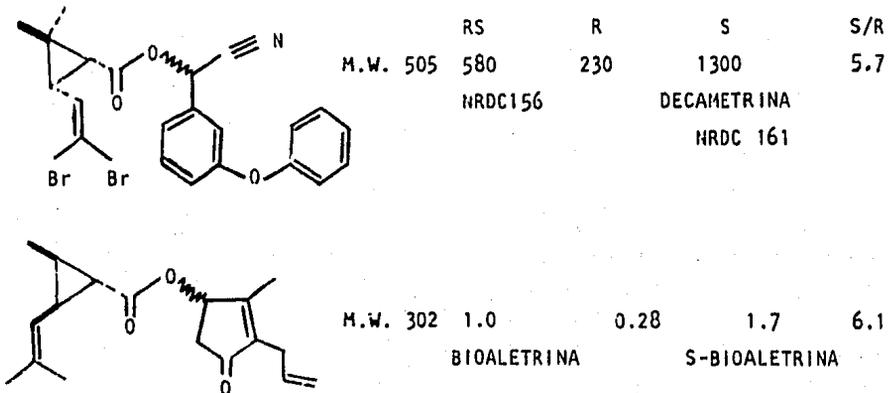


Figura 2.13 Potencias relativas de ésteres de alcoholes cíclicos.



La potencia de los ésteres formados por el alcohol \pm - ∞ ciano-3-fenoxibencilico estimularon los intentos para aislar los isómeros puros. Encontrándose que el isómero cristalino era seis veces más tóxico que el líquido, y por si mismo un poco más activo que el éster 3-fenoxibencilico⁽¹⁴⁾. Ya sea, significativo o incidental, es notable que los ésteres de dos formas ópticas de aletrolona, también diferían en actividad en relación sextuple (fig. 2.13)^(45,46) aunque a un nivel de potencia para la mosca doméstica aproximadamente 600 veces más baja. El enlace éster es otro sitio donde los cambios pequeños en la estructura influyen grandemente en la actividad (Fig. 2.14).

El éster fenil sustituido (fig. 2.13) el cual pierde el grupo metileno de los ésteres bencilo es inactivo⁽⁴⁰⁾ y aunque, algunos ésteres cianhidrina son potentes, las correspondientes ciano-amidas no lo son.

Todos los piretroides poderosos presentan en la cadena lateral insaturación en la parte alcohólica, pero nuevamente los cambios pequeños - modifican la actividad (fig. 2.15). La isomerización de la piretrina I a un compuesto con la Cistena trans/cis-diénico conjugado con el anillo⁽⁴⁸⁾ casi elimina la actividad, y aunque el bencil furano bioresmetrina es insecticida, el correspondiente fenil furano es casi inactivo^(47,49). El crisantemato 4-propenil bencilico es mucho menos activo que el correspondiente 4-aillico^(50,51). La localización de la insaturación con respecto al núcleo es por tanto importante, mostrando también algo de inactividad de los compuestos ésteres 3-fenoxibencilicos (fig. 2.16).

El campo de los compuestos sintéticos con estructuras relacionadas a las piretrinas naturales se está desarrollando muy rápidamente y quizá puede ser considerado como en el caso de los organofosforados y carbamatos hace unos 20 años. La modificación de alguna parte de la estructura de los principios activos puede proporcionar conocimientos nuevos.

Figura 2.14 Modificaciones en los enlaces de ester.

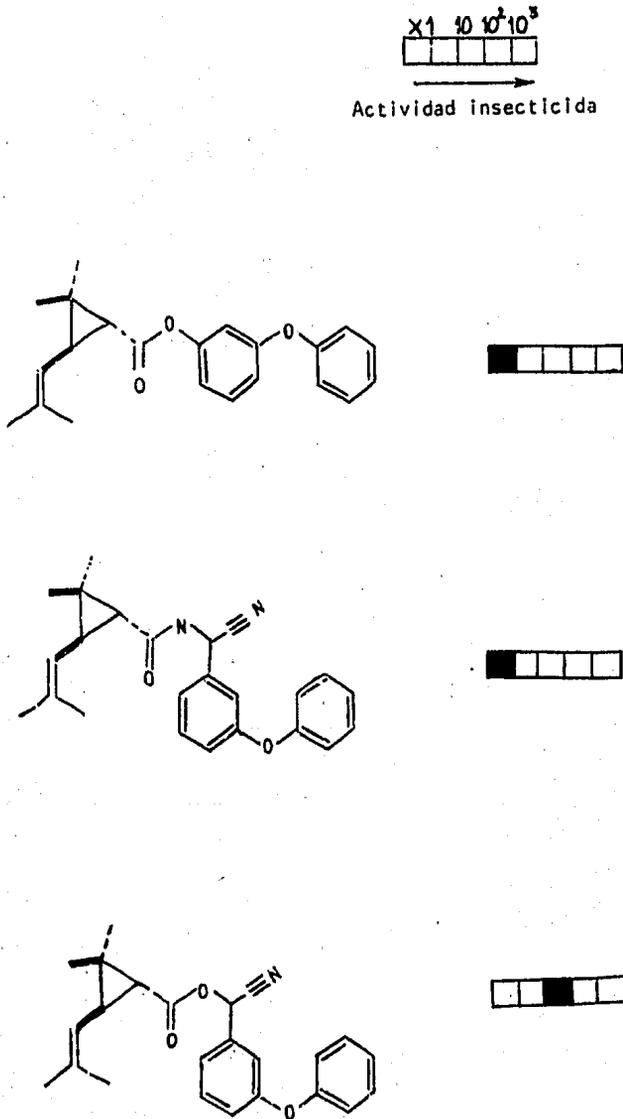
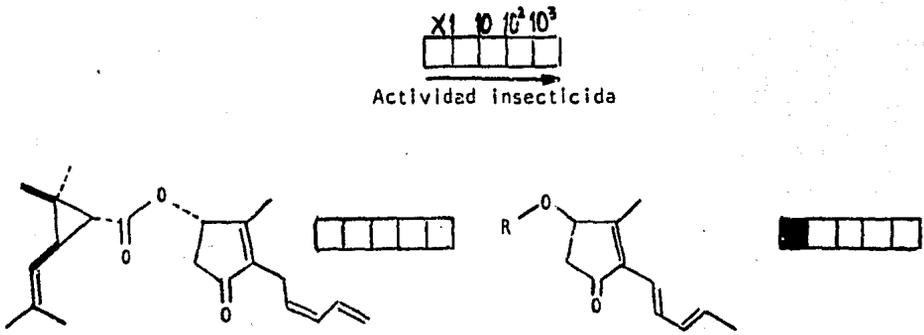
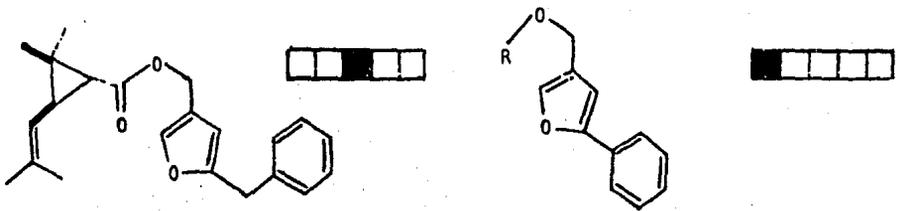


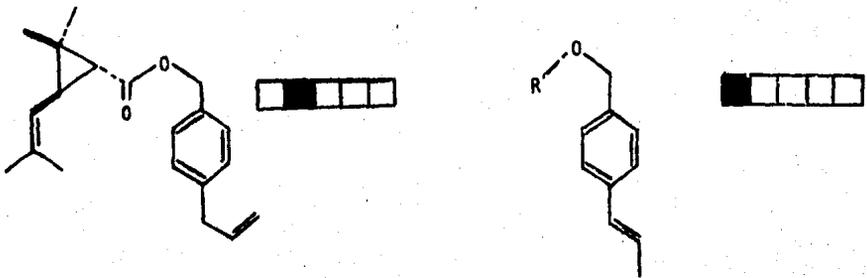
Figura 2.15 Esteres de alcoholes con varios anillos.



Piretrina I

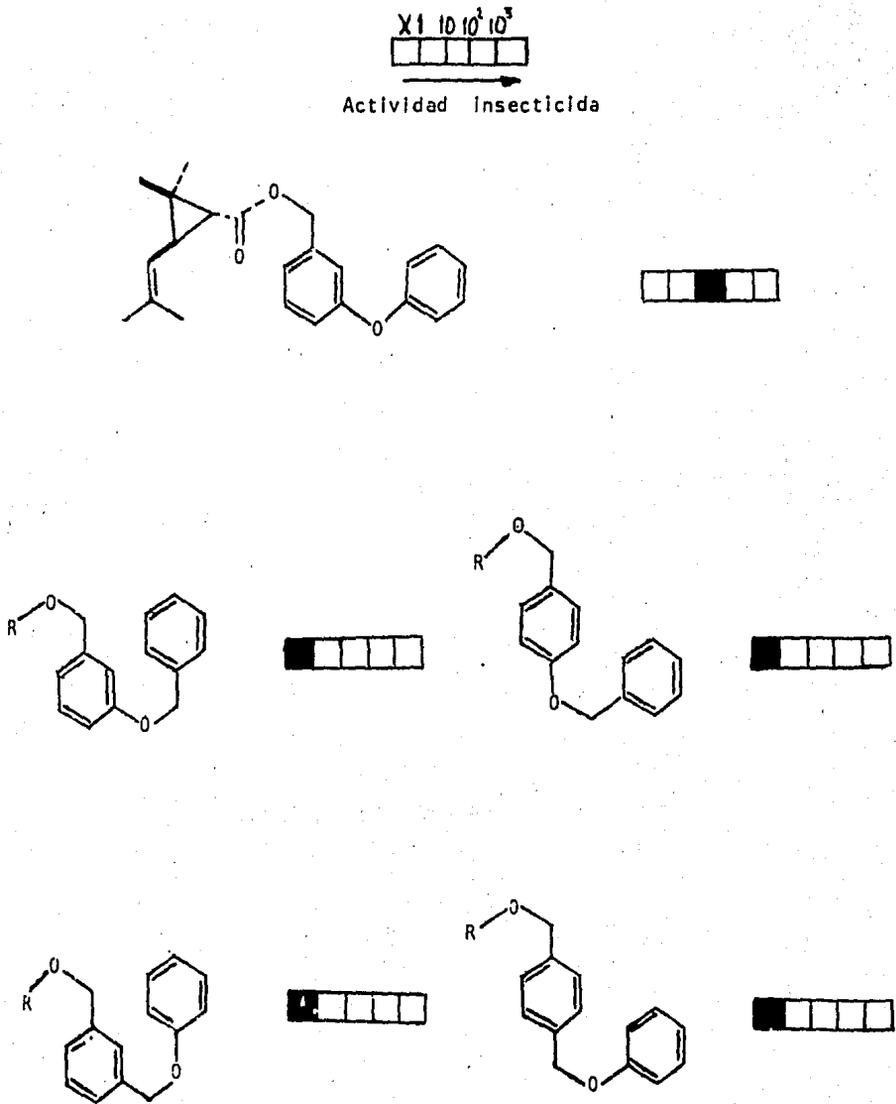


Bioresmetrina



R = Ciclopropanocarboxilato

FIGURA 2.16 Esteres del 3-fenoxibencilo y derivados alcohólicos.



R = Ciclopropanocarboxilato

Tales conceptos proveen una interpretación razonable de la sensibilidad en la acción insecticida de los piretroides para pequeños cambios de los sustituyentes en ciertos centros; esto implica que su acción letal incluye las moléculas intactas, a diferencia de los organofosfatos y carbamatos donde la colinesterasa es fosforilada o carbamolata^(52,53) en una reacción bioquímica, en la cual la naturaleza del grupo que sale no es crítica.

INSECTICIDAS PIRETROIDES DERIVADOS DE ACIDOS
CICLOPROPANCARBOXILICOS.

El desarrollo histórico de la síntesis de piretroides-
se puede resumir en tres etapas:

Inicialmente existió tendencia a la reproducción estruc-
tural de las piretrinas naturales tanto en el grupo ácido como en el gru-
po alcohólico, posteriormente las investigaciones se dirigieron a la bús-
queda de grupos alcohólicos más simples para los ésteres de los ácidos -
naturales, en la última década se ha dedicado considerable atención a ex-
pandir la variedad de ácidos que pueden producir los ésteres piretroides
de actividad insecticida significativa. El éxito de este trabajo es de-
mostrado por la selección de estructuras ácidas que se señalan en la fi-
gura 2.17.

La relación estructura actividad derivada de los compo-
nentes ácidos, puede ser sintetizada brevemente como sigue:

- a) El anillo ciclopropano no es esencial para la actividad.
- b) Los ácidos de ciclopropanos trisustituídos que contienen
sustituyentes insaturados producen alta actividad. Los-
tetrasustituídos por lo general no presentan actividad.
- c) En los ácidos asimétricos, la actividad es altamente de-
pendiente de la capacidad de cambiar el plano de polari-
zación (la única excepción es el ácido 2,2-dimetil ciclo-
propanocarboxílico).

- d) Los grupos gem-dimetilo, son un requerimiento estructural esencial para la actividad insecticida.

Cuando varios de estas observaciones fueron aceptadas, se sintetizaron algunos piretroides estables, los cuales podían ser utilizados en el control de plagas agrícolas.

Figura 2.17 Algunos ácidos que dan ésteres piretroides activos.

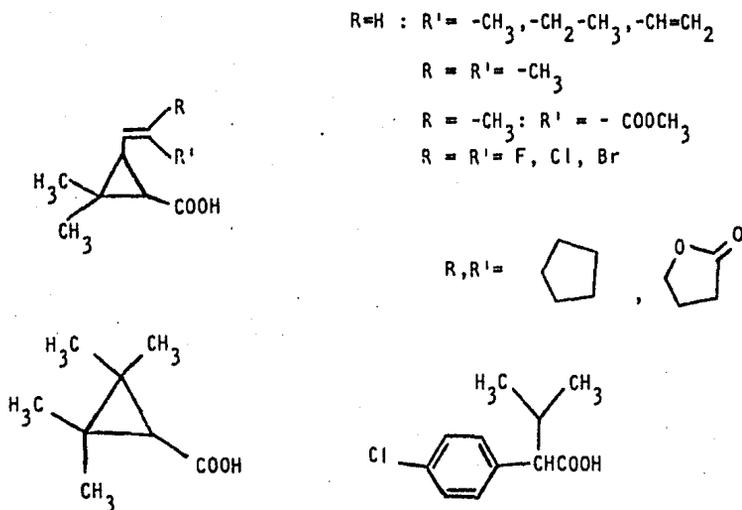
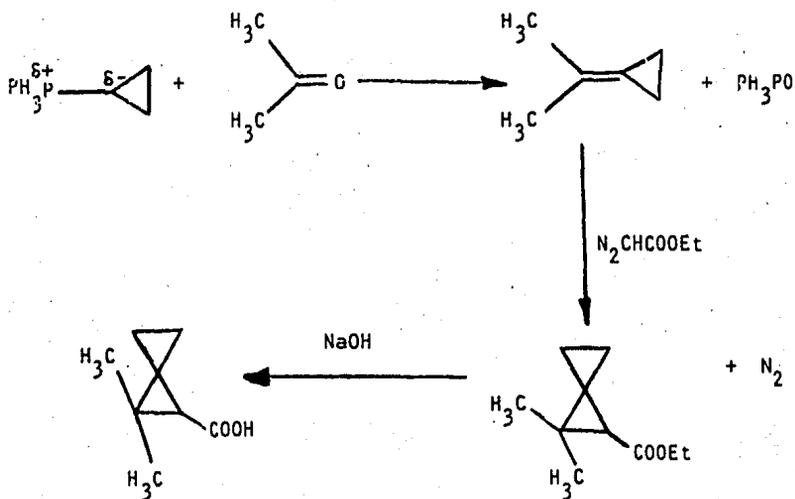


Figura 2.18 Síntesis a partir de adición diazoester-olefina.



Entre los ácidos tetrasustituídos que primeramente fueron sintetizados están los ésteres aletronil y piretronil del ácido 2,2,3,3-tetrametil ciclopropancarboxílico, los cuales resultaron demasiado inestables para uso agronómico; pero más tarde se mostró que varios ésteres bencil sustituidos de este mismo ácido eran más activos y además fotoestables (54,55), lo que los hacía más convenientes que los anteriores. En vista de estos resultados fue estudiado sistemáticamente los efectos de reemplazar los grupos gem-dimetilo en el ácido tetrametilciclopropancarboxílico por anillos espirofusionados, para producir otros ácidos con estabilidad adecuada. (56,57)

La síntesis de los ácidos requeridos fue alcanzada mediante tres métodos interrelacionados. En el primero de éstos (Figura 2.18) se utilizó una olefina con etil diazoacetato para la ciclopropanación. En el segundo la misma olefina fue activa con cloroceteno para producir una α -clorociclobutanona, la cual se sometió a una formación del anillo al tratarse con una base acuosa (K_2CO_3) (Figura 2.19). En el tercer caso se utilizó metilenciclobutano y dimetilceteno como reactivos iniciales, produciendo en este caso una α -ciclobutanona, la cual es isómera del caso anterior, por último fue halogenada anteriormente a la formación del ácido ciclopropancarboxílico, como en el segundo método (figura 2.20).

En la preparación de los ácidos ciclopropancarboxílicos interviene un mecanismo asimétrico para la formación del anillo de los α -halociclobutanonas. En éste, el ión hidróxido se une al átomo de carbono, carbonílico, seguido por un desplazamiento coincidente del ión haluro por la migración 1,2 de la unión al carbono carbonílico (figura 2.21). La evidencia de un mecanismo asimétrico es proporcionado por el 2-bromo-2,3,3,4,4-pentametil ciclobutanona, que se transforma rápidamente al --

Figura 2.19 Síntesis a partir de cicloadición cloroceteno-olefina

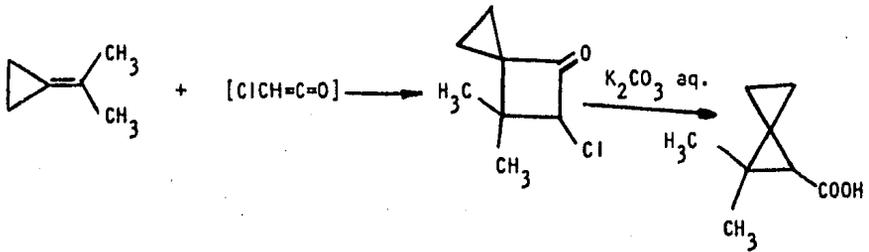


Figura 2.20 Síntesis a partir de la cicloadición dimetiliceteno-olefina.

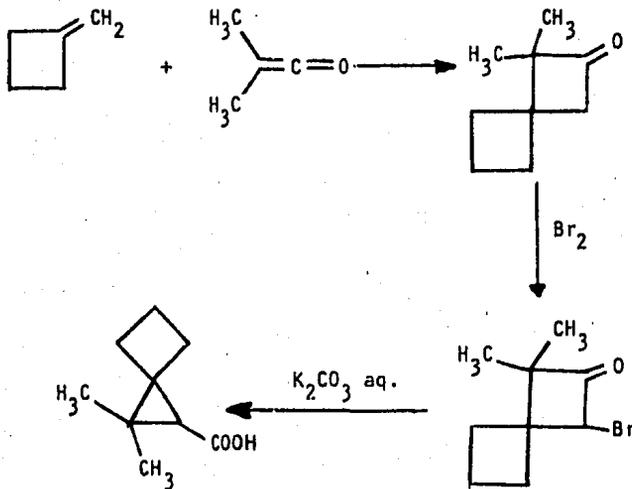
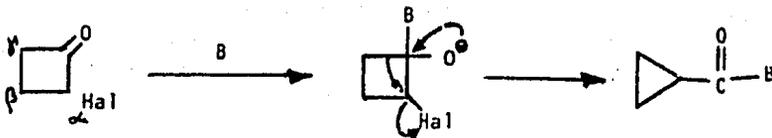
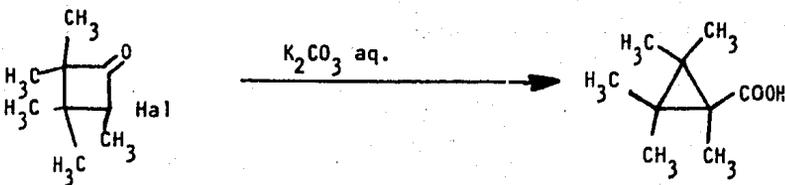


Figura 2.21 Contracción del anillo de las α - halociclobutanonas.

MECANISMO GENERAL.



EJEMPLO ESPECIFICO



correspondiente ácido pentametil ciclopropancarboxílico.

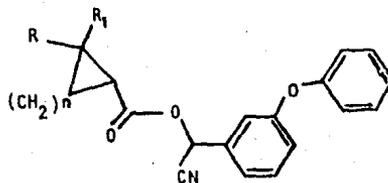
El mecanismo de formación del anillo implica que sean preparados ácidos, mono, di, tri, treta y penta sustituidos del ácido ciclopropancarboxílico (Figura 2.22).

Varios compuestos, particularmente aquéllos derivados del alcohol α -ciano-3-fenoxibencílico, han demostrado tener buena actividad sobre la mosca doméstica (m.d.) el gusano de las hojas de algodón (s.l.) y las garrapatas de ganado (b.m.), en comparación con piretroides comerciales existentes, tales como bioaletrina y la resmetrina.

El efecto de abatimiento (Knockdown) sobre la mosca doméstica, también es comparable con estadísticas comerciales, particularmente con el compuesto I y es característica significativa de varios de los espiroácidos estudiados.

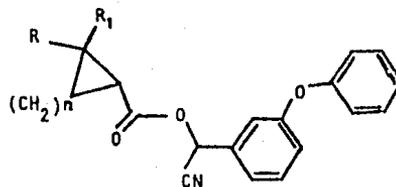
Aunque en comparación con el compuesto tetrametilo -- (compuesto V II) los espiro compuestos análogos fueron menos tóxicos a los insectos, no obstante fue significante desde un punto de vista estructura actividad que estos compuestos, algunos de los cuales aunque pierden los grupos gem-dimetilo esenciales, aún retienen su toxicidad. Fue de interés científico para sintetizar otros tipos de ácidos en donde los grupos gem-dimetilo en estructuras activas conocidas fueron sustituidos por anillos espiroalcanos. Hasta aquí algunos análogos del ácido dihalo vinil ciclopropancarboxílico han sido preparados (Figura 2.24). Enelejem pto mostrado la condensación del cloral con metilenciclobutano produjo una mezcla de olefinas internas y externas que fue separada por cromatografía en columna y convertida finalmente en una mezcla 1:1 de ácidos cis y trans. Estos fueron distinguibles por el protón vinílico que apareció en el espectro n.r.m.

Figura 2.22 Actividades comparativas de algunos espiralcano-ciclopropanocarboxilatos.



Compuesto No.	R	R ₁	n	Indice de toxicidad: Parathion=100				Actividad de derribo		
				M.d.	S.l.	T.u.	B.m.	% Concentración	KD ₅₀ min.	KD ₉₀ min.
I	CH ₃	CH ₃	2	49	600	24	45	0.025	3.8	5.2
II	CH ₃	CH ₃	3	44	430	10	68	0.05	4.8	6.8
III	CH ₃	CH ₃	4	41	170	3	76	0.1	6.4	8.9
IV	CH ₃	CH ₃	5	8	80	<1		0.4	9.5	13.5
V			3	38	290	<1	14	0.025	5.2	6.5
VI			4	12	330	<1	1	0.1	5.7	10.0
VII				100	1500	24	620	0.025	2.8	3.9
	S-Bioaletrina			23	16	15	245	0.025	2.1	4.2
	Neopinamina			5	<7	4	6	0.025	2.6	5.3
	Resmétrina			55	230	5	118	0.1	4.6	7.6

Figura 2.2 Actividades comparativas de algunos espiroalcano-ciclopropanocarboxilatos.



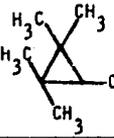
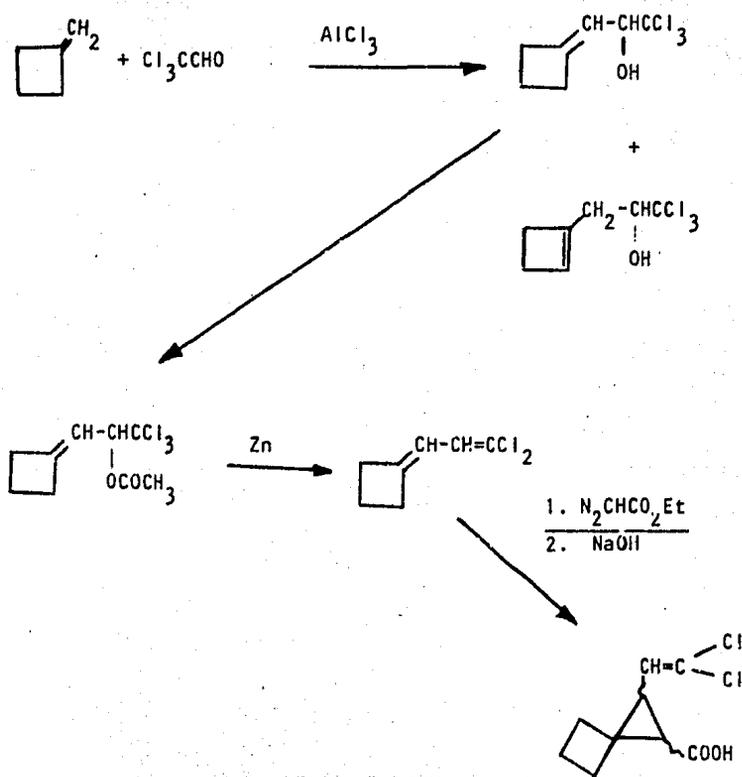
Compuesto No.	R	R ₁	n	Indice de toxicidad: Parathion=100				Actividad de derriboamiento		
				M.d.	S.l.	T.u.	B.m.	% Concentración	KD ₅₀ min.	KD ₉₀ min.
I	CH ₃	CH ₃	2	49	600	24	45	0.025	3.8	5.2
II	CH ₃	CH ₃	3	44	430	18	68	0.05	4.8	6.8
III	CH ₃	CH ₃	4	41	170	3	76	0.1	6.4	8.9
IV	CH ₃	CH ₃	5	8	80	<1		0.4	9.5	13.5
V			3	38	290	<1	14	0.025	5.2	6.5
VI			4	12	330	<1	1	0.1	5.7	10.0
VII				100	1500	24	620	0.025	2.8	3.9
	S-Bioaletrina			23	16	15	245	0.025	2.1	4.2
	Neopinamina			5	<7	4	6	0.025	2.6	5.3
	Resmétrina			55	230	5	118	0.1	4.6	7.6

Fig. 2.23 Ruta sintética para un espiroanálogo de los dihalovinil ciclopropanocarboxilatos.



III) MODO DE ACCION Y METABOLISMO

Mucha información se puede obtener de la relación entre estructura - actividad de varios grupos de insecticidas, incluyendo el DDT y sus derivados organofosforados, carbamatos y piretroides⁽⁵⁷⁾. El proceso de la acción insecticida se ilustra en la Figura 3.1 y las etapas deben ser reconocidas en los insectos tratados.^(58,59)

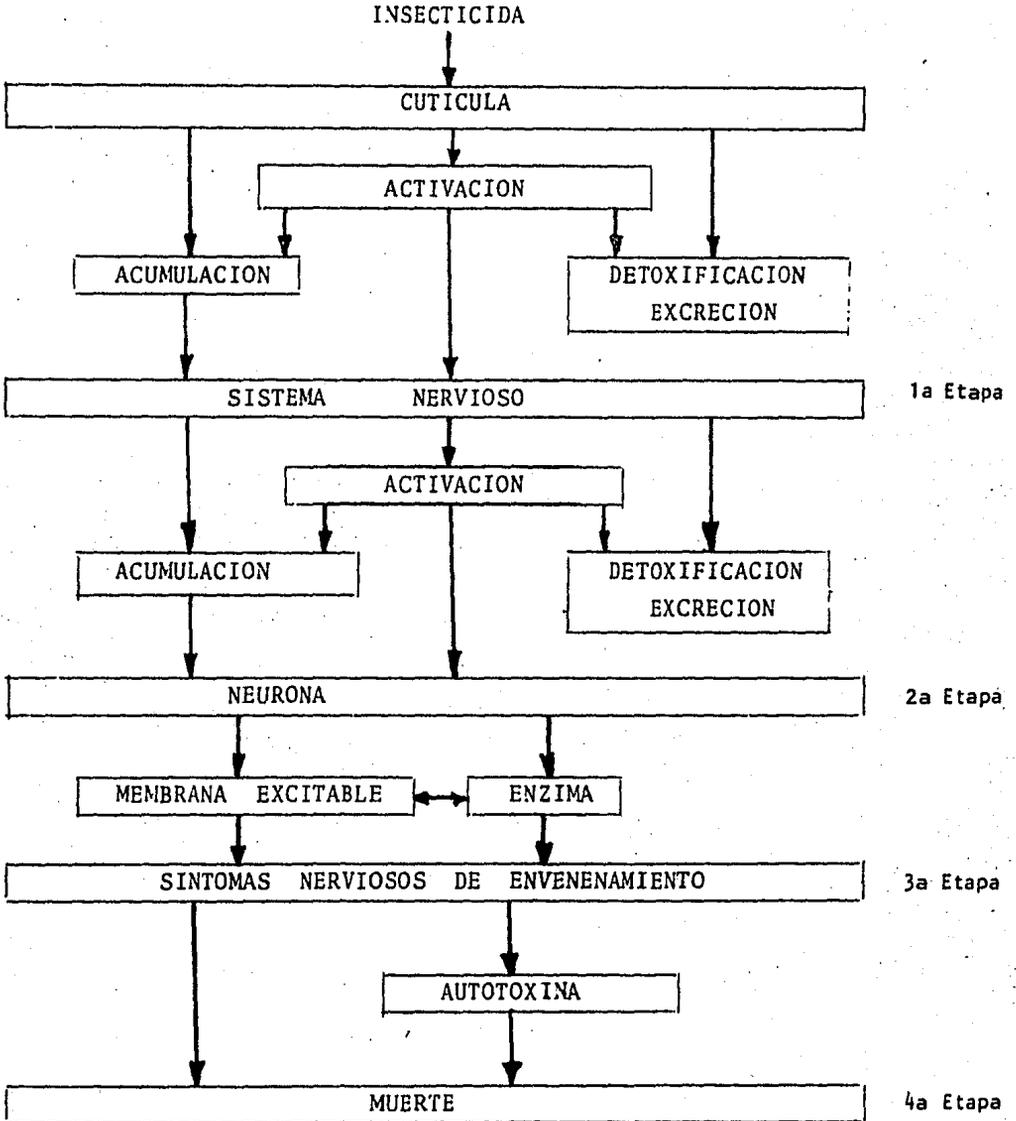
La primer etapa en la acción de un insecticida es la penetración dentro del cuerpo del insecto a través de la cutícula, de la boca o del sistema respiratorio. El insecticida que entra, migrará a varios tejidos a través del sistema circulatorio abierto.

Algunos insecticidas pueden ser detoxificados antes de alcanzar el sitio del blanco; las oxidasas de función mixta por ejemplo, se conoce que están involucradas en la degradación metabólica de una variedad de organofosforados, carbamatos y análogos del DDT, con algunos-compuestos los productos metabólicos son más tóxicos que los insecticidas originales; su formación es denominada activación.

Eventualmente tanto el insecticida original como los insecticidas modificados alcanzan e influyen el sitio del blanco, normalmente en el sistema nervioso. Los síntomas de envenenamiento son una variedad de disturbios secundarios y terciarios en el insecto y finalmente la muerte ocurre a partir de estas acciones tóxicas integradas. A diferencia de los mamíferos los insectos no mueren por una disfunción simple de un órgano clave. Los mamíferos, por ejemplo, sufren falla respiratoria o paro cardiaco después de la intoxicación con un insecticida, mientras que la muerte de los insectos involucra una serie compleja de reacciones en varios órganos, tales como agotamiento metabólico y parálisis del sistema nervioso completo.

Estos lineamientos de la acción insecticida indican -- que la actividad insecticida relativa de diferentes compuestos es el

Figura 3.1 Proceso de la acción de un Insecticida.



resultado de una serie compleja de procesos que interactúan entre sí.

La comparación de las potencias totales, por lo tanto no puede aclarar completamente la relación estructura-actividad. Pero debe ser complementada mediante estudios de actividades primarias.

Esta investigación ha sido (59,60) utilizada ampliamente en estudios de organofosforados y carbamatos, los cuales inhiben la colinesterasa. Con estos grupos, tales experimentos pueden ser confiables técnicamente, dado que las colinesterasas pueden ser manejadas in vitro. Sin embargo para los insecticidas que no inhiben la colinesterasa la situación es más complicada; es necesaria una preparación del sitio del blanco que permita varios experimentos en un corto tiempo con un mínimo de costo. Como se ha discutido la mayoría de los insecticidas afectan al sistema nervioso, de modo que el mejor modelo sería una preparación nerviosa. Existen pocos estudios con preparaciones nerviosas.

ESTRUCTURA - ACTIVIDAD DE ROTENOIDES

Al intentar definir la relación estructura actividad para los rotenoides Fukami⁽⁶¹⁾ y colaboradores compararon los derivados de la rotenona en su potencia contra los insectos y su habilidad para inhibir la deshidrogenasa glutámica y bloquear la conducción nerviosa.

Una efectividad relativa fue similar para unos pocos derivados, los cuales mostraron acción insecticida débil, a pesar de una fuerte inhibición de la zona enzimática y un bloqueo de la conducción nerviosa.

Para los cinco piretroides sintéticos Bertheom⁽⁶²⁾ y-

colaboradores encontraron una buena relación entre la potencia insecticida, la toxicidad para los mamíferos y el bloqueo de la conducción nerviosa.

Recientemente Burt y Goodchild^(63,64,65) utilizando una técnica de sacarosa, probaron los efectos de un gran número de piretroides sintéticos sobre las fibras gigantes nerviosas y las sinapsis servicales de la cucaracha Periplaneta americana. Compararon la neurotoxicidad con la acción de los compuestos en los insectos vivos, concluyendo que aunque un patrón racional de las relaciones era aparente para la toxicidad total, no se podía discernir una conexión comparable para la neurotoxicidad, excepto que la neurotoxicidad tendía a incrementar la polaridad. Tampoco el sitio de acción parecía contener un sitio crítico de acción para los piretroides.

Se ha desarrollado un método simple de un gran número de compuestos en forma comparativa⁽⁶⁸⁾ a través del cuál la potencia -- afecta al sistema nervioso. Se conoce que los piretroides naturales y la aletrina estimulan y paralizan algunos centros nerviosos.^(69,70,71,72,73,74,75,76,77,78)

Los compuestos utilizados en este trabajo fueron preparados como se describió previamente^(32,33,35,75) o mediante procedimientos estandar³⁴, como se muestra la tabla III.1. Las actividades -- insecticidas fueron determinadas mediante aplicación tópica de gotas de solución en adultos de la mosca doméstica (Musca doméstica L.)¹⁵

EXPERIMENTO CON FIBRA NERVIOSA DE CANGREJO Y ALETRINA

De varias preparaciones nerviosas examinadas, la fibra nerviosa aislada del cangrejo fue más sensitiva a varios insecticidas y mucho más fácil de manejar.⁽⁶⁸⁾ La fibra nerviosa descarga impulsos -

Tabla III.1 Los piretroides sintéticos usados experimentalmente.

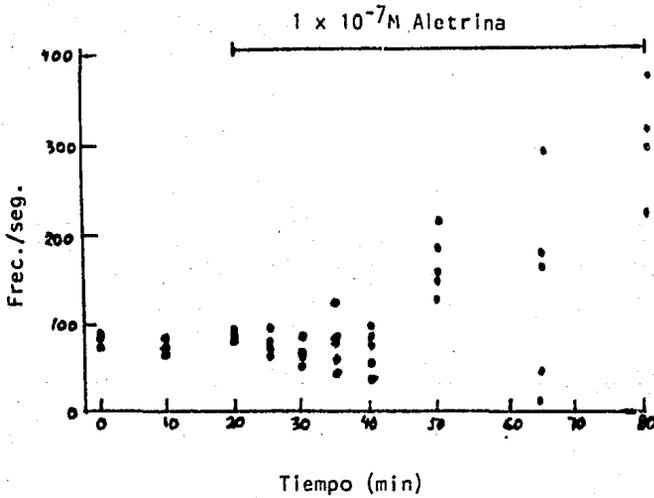
Compuesto No.	Componentes Alcohólico	Componente Acido.
1	3-fenoxibencilo	[1R,trans] -crisantemato
2	6-ciano-3-fenoxibencilo	[1R,trans] -crisantemato
3	6-cloro-3-fenoxibencilo	[1R,trans] -crisantemato
4	4-benzoi loxibencilo	[1R,trans] -crisantemato
5	3-fenoximetilbencilo	[1R,trans] -crisantemato
6	3-fenoxi-4-metilbencilo	[1R,trans] -crisantemato
7	7-fenoxi-tetrahidronaf-1-ilo	[1R,trans] -crisantemato
8	α -ciano-3-fenoxibencilamida	[1R,trans]-ácido crisantémico
9	3-fenoxibencilo	[1R,cis] -ácido crisantémico
10	5-bencil-3-furilmetilo	[1R,trans] -2,2-dimetil-3-(2,2-diclorovinil) ciclopropan-carboxilato.
11	5-bencil-3-furilmetilo	[1R,cis] -2,2-dimetil-3-(2,2-diclorovinil) ciclopropan-carboxilato.
12	3,4,5,6-tetrahidroftalimidometilo	[1R,cis] -2,2-dimetil-3-(2,2-diclorovinil) ciclopropan-carboxilato.
13	(+)- α -ciano-3-fenoxibencilo	[1R,trans]-2,2-dimetil-3-(2,2-diclorovinil) ciclopropan-carboxilato.
14	3-fenoxibencilo	[1S,trans]-2,2-dimetil-3-(2,2-diclorovinil) ciclopropan-carboxilato.
15	5-bencil-3- furilmetilo	[1RS,cis] -2,2-dimetil-3-(2,2-diclorovinil) ciclopropan-carboxilato.
16	α -cianopiperonilo	[1RS,cis, trans]
17	5-bencil-3- furilmetilo	[1RS,cis, trans]-2,2-dimetil-3- (2,2-diclorovinil) ciclopropan-carboxilato.
18	5-bencil-3-furilmetilo	(+)- α -isopropil-2-fluorofenilacetato
19	5-bencil-3-furilmetilo	(+)- α -isopropil-4-isopropilfenilacetato
20	5-bencil-3-furilmetilo	2-naftoato
21	5-bencil-3-furilmetilo	4-tertiaributilbenzoato
22	α -ciano-3-metoxibencilo	[1R,trans] -crisantemato
23	3-fenoxibencilo	α , α -dietil-4-clorofenilacetato
24	3-fenoxibencilo	(+)- α -isopropil-3,5-dimetilfenilacetato
25	3-fenoxibencilo	(+)- α -isopropil-3-4-dimetilfenilacetato
26	3-fenoxibencilo	(+)- α -isopropil-4-etilfenilacetato

Compuesto No.	Componente Alcohólico	Componente Acido
27	3-fenoxibencilo	(+) - α - isopropil -2-fluorofenilacetato
28	3-fenoxibencilo	(+) - α - isopropil -3-metilfenilacetato
29	3-fenoxibencilo	(+) - α - metil - α - isopropil -4-clorofenilacetato
30	3-fenoxibencilo	(+) - α - ciclohexil -4-clorofenilacetato
31	3-fenoxibencilo	(+) - indan-1-carboxilato
32	3-fenoxibencilo	3-metil-3-(4-metilfenil)-butirato
33	3-fenoxibencilo	(+) -6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftoato
34	3-fenoxibencilo	(+) - α - ciclopentil-4-clorofenilacetato
35	3-fenoxibencilo	(+) -2,2-dicloro-3,3-dimetilciclopropacarboxilato
36	3-fenoxibencilo	(+) - α - dimetilamino-4-clorofenilacetato
37	3-fenoxibencilo	fenil-isopropilcarbamato

espontáneamente, a una frecuencia incrementada a través de una baja concentración de piretrofófos. La figura 3.2 ilustra un experimento con la aletrina.

El nervio abdominal fue aislado del cangrejo (Pilocambarus clarki o Orcoustes virilies) y se colocó en una cámara plexiglass equipada con un par de electrodos de alambre, se utilizó la solución Van Harreveld (207.3 mM NaCl, 5.4mM KCl, 13.0mM CaCl₂ · 2H₂O, 2.6.mM MgCl₂ · 6H₂O y buffer con un pH ajustado finalmente a 7.55) como medio de baño y la preparación nerviosa fue colgada en los electrodos y las descargas espontáneas de impulsos se registraron. Se utilizaron simultáneamente cuatro preparaciones de fibras nerviosas montadas en cámaras separadas y cada una fue conectada electrónicamente a través de un preamplificador a un osciloscopio, un audiomonitor y un contador electrónico. El contador mostraba las frecuencias de las descargas de los impulsos en una forma digital, en algunos experimentos, las salidas del contador fueron alimentadas dentro de un convertidor digital, en este caso conectado a un registrador gráfico de cinta para obtener la forma de la frecuencia como una función del tiempo.

Figura 3.2 Frecuencia de las descargas de impulsos de la fibra nerviosa abdominal del cangrejo de río antes y durante la aplicación de aletrina a una concentración de $1 \times 10^{-7} M$.



Para cada una de las cuatro preparaciones de fibras -- nerviosas el número de descargas fue contado quince veces durante un período de un segundo e intervalos de 1 a 2 segundos. Este procedimiento fue repetido 3 veces cada 10 minutos. Y el promedio total fue calculado a partir de 45 medidas. Así la concentración más baja de un compuesto -- de prueba (usualmente $1 \times 10^{-8} M$) preparado a partir de una solución matriz-- de etanol, fue aplicada a las fibras nerviosas. Las cuentas de la frecuencia fueron hechas a 10, 20 y 30 minutos después de aplicar el compues-- to de prueba. Después de la última cuenta la concentración del compues-- to de prueba fue incrementada en 10 veces y las tres series de cuentas -- fueron hechas cada 10 minutos. Estos procedimientos fueron repetidos -- hasta que la concentración del compuesto de prueba alcanzó $1 \times 10^{-5} M$, el -- valor de prueba más alto. La concentración de etanol en la solución de-- prueba era de 0.1% (V/V) en la concentración del compuesto más alto de-- prueba de $1 \times 10^{-5} M$, y no tuvo efecto sobre las descargas espontáneas de la fibra nerviosa.

Las curvas dosis-respuesta fueron construidas grafican-- do los valores promedio totales de 45 cuentas en el control y en cada -- concentración del compuesto de prueba contra el logaritmo de la concen-- tración. La frecuencia de las descargas de impulsos pasaron a través de un máximo con concentración creciente. Conectando cada medida mediante una línea recta, la concentración a la que la frecuencia incrementó a -- 200% del control fue estudiada y se le designó como NS 200 (estimula-- ción nerviosa a 200%). Algunos compuestos no estimularon al nervio -- para que incrementara la frecuencia de los impulsos a 200% del control -- a $1 \times 10^{-5} M$.

Burt y Goodchild⁽⁷³⁾ examinaron la sensibilidad del --

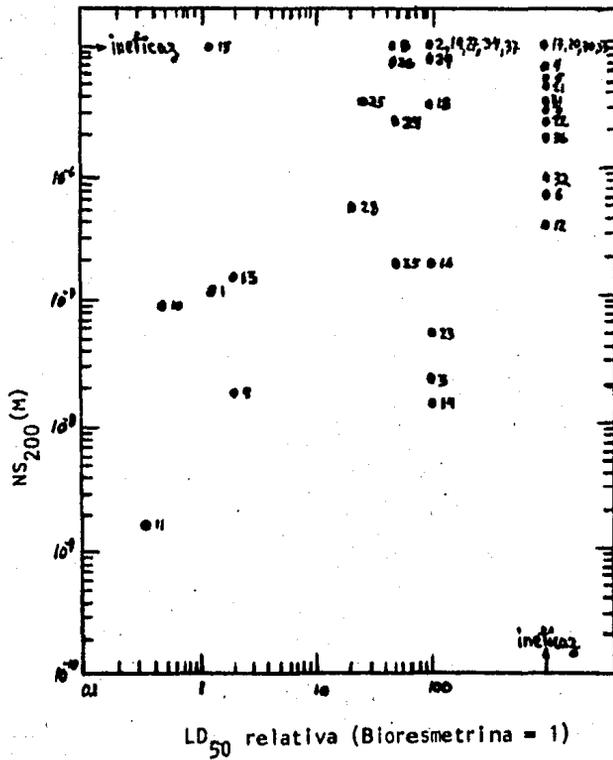
ganglio terminal de la fibra nerviosa abdominal de Periplaneta americana para la Piretrina I, mediante un método similar en principio, y obtuvieron resultados comparables.

ACCION NERVIOSA CONTRA ACCION INSECTICIDA

Los piretroides sintéticos difirieron grandemente en su habilidad para estimular las descargas de impulsos espontáneos de la fibra nerviosa abdominal del cangrejo. El valor de NS_{200} es graficado contra la dosis letal 50 (LD_{50}) relativa a la bioresmetrina (0.005mg./insecto). (Figura 3.3.). Si la potencia nerviosa sola determinó la actividad insecticida, todas las medidas caerían en una línea con un declive definido. Sin embargo varios de los compuestos se desviaron grandemente de tal relación simple. Por ejemplo, los compuestos 1,9,13 y 15 (Tabla III:1) fueron aproximadamente igual de tóxicos para los insectos, aunque su potencia de estimulación nerviosa era notablemente diferente, la proporción NS_{200} del compuesto 15 a 9 eran mayores de 10^3 . Las variaciones de la potencia nerviosa en los compuestos con actividad insecticida similar fueron observados con el compuesto 14, el cual tenía un alto NS_{200} de $1.5 \times 10^{-8} M$. El compuesto 37 y otros compuestos, no estimularon al nervio a $1 \times 10^{-5} M$. Así la diferencia de potencia nerviosa de estos grupos es de cerca de 600.

Algunos compuestos tenían aproximadamente la misma potencia nerviosa, aunque diferían considerablemente en su potencia insecticida. Por ejemplo: Los compuestos 10 y 23 tenían valores NS_{200} comparables, pero el primero era 200 veces más efectivo como insecticida. Similarmente el compuesto 9 era casi igual al compuesto 14 con respecto a la acción nerviosa, aunque el primero era aproximadamente 50 veces más efectivo como insecticida. El compuesto 23 era un décimo de potente so-

Figura 3.3 Relación entre la concentración para estimular la frecuencia de impulsos de la fibra nerviosa abdominal del cangrejo al 200% del control (NS_{200}) y la dosis letal 50 (LD_{50}) contra la mosca doméstica de los piretroides sintéticos.



bre el nervio que el compuesto 14 y era más efectivo 50 veces como insecticida.

COMPARACION DE LOS ISOMEROS Y ANALOGOS

Diferencias muy interesantes en la actividad fueron -- descubiertas comparando los isómeros y los análogos en sus efectos sobre el nervio. Por ejemplo el éster 5-bencil-3-furilmetil (+)-cis-fluorovinílico (compuesto 11), era altamente potente sobre el nervio con un valor de NS 200 de $1.75 \times 10^{-9} M$, mientras que el isómero correspondiente (+)-trans (compuesto 10), era 53 veces menos efectivo con un valor NS200 de $9.2 \times 10^{-8} M$. Sin embargo las potencias insecticidas no fueron drásticamente diferentes, la forma (+)-cis fue más potente que la forma (+)-trans por un factor de solo 1.5 (tabla III-2). Nuevamente el 5-bencil-3-furilmetil (+)-trans-crisantemato (bioresmetrina) mostró potencias nerviosas e insecticidas altas, pero el compuesto 15 igualmente activo, que es un éster en la forma racémica cis del ácido con cloro reemplazando los grupos metilo, no estimula los nervios (tabla III.2) aunque retiene poder - bloqueador nervioso.

El 3-fenoxibencil (+) trans-crisantemato, (compuesto 1) es 6.3 veces más potente sobre el nervio que su forma cis, (compuesto 9), aunque 1.6 veces más potente como insecticida (tabla III.3). La biopermetrina fue mucho más potente sobre el nervio que su forma (-)-trans, -- (compuesto 14), aunque 167 veces más activo como insecticida (tabla III.3). La α -ciano-3-fenoxibencil (+)-cis-dicloro vinil éster, (compuesto 13), fue 10 veces menos potente sobre el nervio que el 3-fenoxibencil (-)-trans éster (compuesto 14), pero 50 veces más potente como insecticida (tabla III.3).

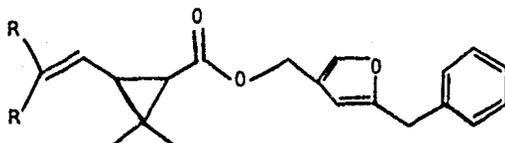
La mayoría de los piretroides activos como insecticidas estimularon la fibra nerviosa abdominal aislada de cangrejo, incremen--

tando la frecuencia de las descargas de los impulsos. Tal acción estimulante es paralela a la habilidad para matar a los insectos con alguno de los compuestos, pero otros aunque son potentes sobre el nervio, fueron débiles como insecticidas y viceversa. Algunas de estas discrepancias pueden ser debidas a la penetración diferencial de la cutícula y la detoxificación, pero estos factores no explican adecuadamente todas las diferencias [por ejemplo, aquellas entre los isómeros 5-bencil-3-furilmetil (+) - trans - y (+) - cis-difluorovinílico, (10 y 11)] y las anomalías [tales como la pérdida de la actividad estimulante nerviosa del insecticida 5-bencil-3-furilmetil(+)-cisdiclorovinil éster, (15)] y la inversión en la actividad (+)- y (-) trans isómeros de la permetrina .

COMPORTAMIENTO NEURAL RELACIONADO CON EL ENVENENAMIENTO DE PIRETROIDES Y D.D.T. EN LA MOSCA DOMESTICA

Las moscas domésticas intactas fueron observadas al --tratamiento con diversos piretroides y con insecticidas del tipo DDT. Las dos clases de insecticidas pueden ser generalmente distinguidas una de otra, en base a las diferencias en síntomas y comportamientos fisiológicos, ambos tipos de insecticidas causan una repetición en la reacción motora, pero el desarrollo temporal y la estabilidad de la repetición, son totalmente diferentes. La repetición a la reacción siempre desapareció a una baja temperatura, pero la reacción con insecticida D.D.T. --desapareció a una temperatura más baja que los piretroides. Los piretroides causan un desfaseamiento del comportamiento del vuelo motor, en tanto que el D.D.T. no lo hizo. La trans-bartin, un piretroide metilendioxifenílico fue el único en causar síntomas y aberraciones fisiológicas que se acercan más a aquellas del D.D.T. que a los piretroides. (76)

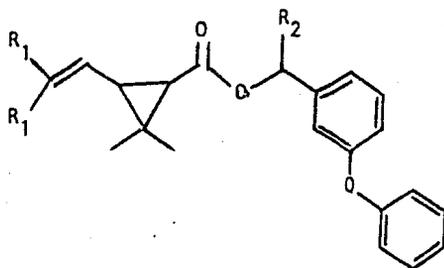
Tabla III.2 Comparación de piretroides 5-bencil-3- furilmetilo con sus estructuras de valores NS_{200} y LD_{50}



Compuesto No.	Estereoquímica	R	NS_{200} *	LD_{50} *
			($\times 10^{-8}$ M)	Relativa
11	[1R, <u>cis</u>]	F	0.175	0.33
10	[1R, <u>trans</u>]	F	9.2	0.5
15	[1R, <u>cis</u>]	Cl	-----+	1.25
Bioresmetrina	[1R, <u>trans</u>]	CH ₃	5	1

* Los valores más bajos corresponden a los de mayor potencia
 + Efectos no estimulantes a concentración 1×10^{-5} M.

Tabla III.3 Comparación de piretroides 3-fenoxibencilo con sus estructuras de valores NS_{200} y LD_{50}



Compuesto No.	Estereoquímica R ₁	R ₂	Ns _{200-8M} (X 10 ⁻⁸ M)	Ld ₅₀ * Relativa
1	[1R, <u>trans</u>] CH ₃	--	12	1.25
9	[1r, <u>cis</u>] CH ₃	--	1.9	2
β-permetrina				
(NRDC 147)	[1R, <u>trans</u>] Cl	--	-- ⁺	0.6
14	[1S, <u>trans</u>] Cl	--	1.5	100
13				
(NRDC 168)	[1R, <u>cis</u>] Cl	CN	15	2

* Los valores más bajos corresponden a los de mayor potencia

+ Efectos no estimulantes a concentración 1X10⁻⁵M

Los piretroides y los insecticidas del tipo D.D.T. son sustancias químicas estructurales distintas que envenenan a los insectos en formas sorprendentemente similares, ambos muestran un coeficiente negativo de temperatura, esto es, la toxicidad así como todos los síntomas de envenenamiento son más intensos a baja temperatura y pueden aún revertirse al calentamiento de los insectos envenenados. (77,78)

Las dos clases han sido consideradas como venenos de tipo axonal, (79,80) y ambos muestran a través de un análisis del voltaje intercelular que perturban la conductancia de sodio y potasio en las axonas gigantes. (81,82,83) La tendencia de estos insecticidas para causar descargas repetidas en algunos casos o bloquearlos ha sido atribuida a ciertas alteraciones de estas conductancias de membrana. Finalmente -- ciertas variedades seleccionadas de moscas muestran una resistencia tanto a los piretroides como al D.D.T., que aparentemente está relacionada con la insensibilidad de los nervios. (84,85,86)

ESTEREOSPECIFICIDAD DEL METABOLISMO PIRETROIDE EN MAMIFEROS

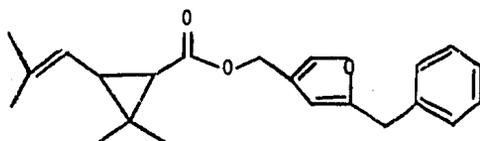
Para una actividad insecticida alta, los piretroides deben tener una relación precisa estérica entre un centro insaturado en la fracción alcohol y el grupo gem-dimetilo o un sustituyente equivalente en la fracción ácida.¹⁴ Esto generalmente requiere una configuración 1.R en el ácido ciclopropancarboxílico y una configuración α -S en el alcohol. Las inversiones en estos centros ópticos alteran drásticamente la potencia, sin cambiar grandemente las propiedades físicas. Los insecticidas piretroides son comúnmente utilizados como mezclas isoméricas o si se involucra un simple isómero, los residuos a veces se someten a isomerización fotoquímica y epimerización. Los estudios de mezclas isoméricas pueden no reflejar los valores y sitios de ataque de la mayoría de los componentes bioactivos si la estereoselectividad metabólica es encontrada. Es por tanto importante definir la estereoespecificidad en el metabolismo de los antipodos ópticos y su relevancia en la toxicología piretroide y persistencia residual.

Previamente revisamos la influencia de los sustituyentes trans y cis sobre el metabolismo de los ciclopropancarboxilatos.^(87, 88, 89) Este estudio considera la estereoselectividad in vitro e in vivo de varios isómeros de la resmetrina, permetrina, S-5439 y S-5602 en el metabolismo de los mamíferos (figura 3.4).

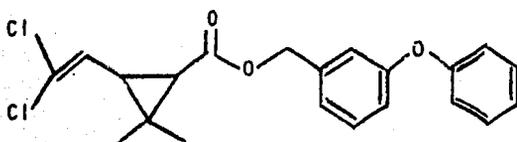
LA RESMETRINA Y LA PREFERENCIA DE SITIO PARA LA HIDROXILACION DE LOS GRUPOS ISOBUTENILMETILO.

Los microsomas del hígado de ratón oxidan los isómeros [1R] - [1S] de la resmetrina tanto cis como trans esencialmente a los-

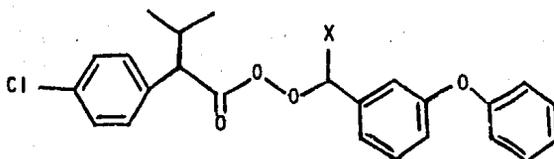
Fig. 3.4 Estructura de compuestos examinados.



BIORESMETRINA



BIOPERMETRINA



S-5439 (X=H)

S-5602 (X=CN)

mismos valores, pero hidrolizan la resmetrina (1R, trans] 1.7 veces más rápidos que el isómero [1S, trans] (tabla III.4). Esta diferencia en la hidrólisis se refleja en la mayor biodegradabilidad total (esterasa-más oxidasa) de la resmetrina [1R, trans.].

La preferencia del sitio para la hidroxilación del -- grupo isobutenilmetilo varía con el isómero del crisantemato y la especie (figura 3.5).

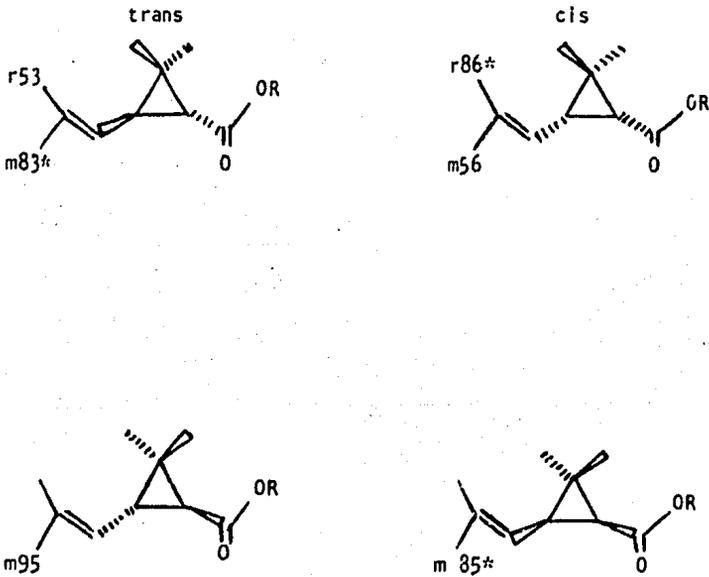
Con la enzima de ratón la hidroxilación del grupo -- trans-(E)-metilo es preferente con ambos isómeros el [1R, trans] y [1S, trans] mientras que la posición cis (**Z**) metilo es fuertemente preferente con isómero [1S, cis] pero sólo ligeramente preferente con el isómero [1R, cis]. Al obtener de la enzima de la rata, la preferencia de sitio es opuesta a la de las preparaciones de ratón. In vivo los datos para la rata ⁽⁹¹⁾ son consistentes con los resultados in vitro para el isómero [1R, cis] pero no para el isómero [1R, trans].

Ha sido propuesto que una ruptura oxidativa éster ocurre en la serie de isómeros resmetrina y es más importante con la resmetrina [1S, cis]. ⁽⁹⁰⁾ Esta ruptura puede resultar de la formación de ésteres hidroxilados inestables mediante oxidación del grupo metileno y a la función éster o a partir de otros mecanismos no definidos.

LA PERMETRINA Y EL SITIO DE PREFERENCIA PARA LA HIDROXILACION DE LOS GRUPOS GEM-DIMETILO.

Los microsomas de ratón oxidan la permetrina (1R, trans] 1.8 veces más rápidamente que la permetrina [1S, trans] pero hay

Figura 3.5 Estereoselectividad en la hidroxilación de los grupos isobutenilmetilo de los isómeros de la resmetrina por los microsomas del ratón (m) y la rata (r). El porcentaje metabólico en un grupo metilodado es relativo a la suma de ambos grupos metilo calculado por la suma de los metabolitos identificados por la fracción ácida.



muy poca diferencia entre los isómeros cis (tabla III.4). Estas diferencias de valores para la oxidación de los isómeros trans, también son evidentes con una condición de ensayo diferente (el nivel de sustrato - 10 veces más alto que 100 n moles, involucrado en el experimento de la tabla III.4. (45 minutos de incubación) lo cuál da un metabolismo 51% para el isómero [1R, trans] y 20, 37 y 34 % para los isómeros [1S, trans], [1R cis] y [1S, cis], respectivamente. Las preparaciones de hígado de rata equivalente son menos activas y en este caso los isómeros cis son metabolizados más ampliamente (1R,cis-31%; 1S, cis -27%) que los isómeros trans (1R, trans, 19%; 1S, trans-10%).

La especificidad de las esterasa con los isómeros de permetrina es opuesta a la de la resmetrina de modo que el isómero [1S, trans] es hidrolizado 1.4 veces más rápidamente que el isómero [1R, trans] (tabla III.4). La mayor hidrólisis de la permetrina [1S,trans]-además es suficiente para dar a este isómero una biodegradación más grande que la [1R, trans].

La proporción esterasa-oxidasa (1R, trans=2.6;1S, trans = 6.4) ilustra la diferencia entre los enantiómeros en la importancia relativa de la hidrólisis y la hidroxilación como etapas en el metabolismo.

La hidrólisis del piretroide mediante las esterasas microsomales del ratón es grandemente facilitada mediante un trans-isobutenilo o un sustituyente equivalente en el ciclopropano C-3 pero es afectada en un grado menor por la configuración óptica en el ciclopropano C-1. Los p-clorofenil- α -isopropilacetatos con sólo uno de los centros ópticos en la fracción ácida muestran diferencias mucho mayores en los enantiómeros dependientes en los valores de hidrólisis.

Grados variables de estereoespecificidad están involucrados en la hidroxilación de los piretroides por oxidasas microsomales

Tabla III.4 Intervalos comparativos del metabolismo de enantiómeros de piretroides con enzimas microsómicas de ratón.

Intervalos comparativos del metabolismo						
Piretroides	Esterasas		Oxidasa		Esterasas + Oxidasas	
	Ciclopropanocarboxilatos					
	<u>1R</u>	<u>1S</u>	<u>1R</u>	<u>1S</u>	<u>1R</u>	<u>1S</u>
trans - Resmetrina	79 [±] 8	47 [±] 2	20 [±] 3	20 [±] 4	100 [±] 26	69 [±] 5
cis - Resmetrina	3	4	29 [±] 4	26 [±] 3	29 [±] 7	26 [±] 5
trans-Permetrina	77 [±] 4	109 [±] 9	30 [±] 5	17 [±] 4	112 [±] 2	123 [±] 4
cis- Permetrina	2	4	26 [±] 6	22 [±] 2	29 [±] 8	26 [±] 3
	p-Clorofenil- α - isopropilacetatos					
	<u>S(+)</u>	<u>R(-)</u>	<u>S(+)</u>	<u>R(-)</u>	<u>S(+)</u>	<u>R(-)</u>
S-5439	3	9 [±] 1	23 [±] 1	13 [±] 2	28 [±] 2	23 [±] 2
α -RS-S-5602	2	4 [±] 1	11 [±] 3	6 [±] 1	15 [±] 1	11 [±] 1

de ratón. Con la resmetrina la configuración geométrica del ácido trans o cis es más importante al determinar la preferencia entre los grupos - isobutenilmetilo, mientras que las diferencias de enantiómeros [1R] y [1S] son menores. El sitio preferente para la hidroxilación de los isómeros de la permetrina es dependiente de la configuración en el C-1; así los isómeros (1R) muestran preferencia para la hidroxilación 2-cis-metilo y los isómeros [1S] para la 2-trans-metilo.

Con los isómeros trans-permetrina la estereoespecificidad de hidroxilación del gem-dimetilo es absoluta y existen marcadas diferencias de valor entre los enantiómeros.

Los microsomas de ratón y rata a veces difieren en la preparación de sitio para la hidroxilación metilo (por ejemplo los grupos isobutenilo del [1R, trans] y [1R, cis] resmetrina y los grupos gem-dimetilo de [1R, cis] y [1S, cis] - permetrina y en la significación de la hidroxilación arilo, por ejemplo [1R,trans] y [1S, trans] - permetrina).

IV) ASPECTOS ANALITICOS:

ACTIVIDAD

TOXICIDAD

DEGRADABILIDAD

ESPECIFICIDAD INSECTICIDA

ACTIVIDAD INSECTICIDA DE LOS PIRETROIDES SINTETICOS

Los piretroides (naturales y sintéticos) se están haciendo poco a poco más importantes como agentes de control de insectos ya que poseen una combinación única de propiedades deseables, incluyendo actividad insecticida suficientemente buena, baja toxicidad para mamíferos y rápida biodegradación. Estas características combinadas con su amplio espectro de actividad insecticida, los han hecho exitosamente comerciales e incluso ambientalmente.

Se han deseado insecticidas sintéticos que poseen una toxicidad mayor para los insectos, de bajo costo, baja toxicidad para los mamíferos y algunas propiedades únicas para usos actuales.

En general, los usos de los piretroides están principalmente limitados por el alto costo y por su inestabilidad para ciertos usos posibles.

Fue reconocido por Nakada y colaboradores,⁽⁹²⁾ que -- varios compuestos fueron aislados por pirólisis de la aletrina calentada a 400°C. Dos de los compuestos obtenidos de la pirólisis fueron derivados de la indanona (figura 4.1). Estas indanonas mostraron por sí mismas, actividades insecticidas.

La actividad fue medida utilizando primero, ninfas de cucaracha americana como primer insecto de elección. De acuerdo a este método cada compuesto disuelto en acetona fue depositado en un frasco de vidrio de 20 ml. Después de evaporarse el disolvente se introdujeron 10 ninfas de cucaracha dentro del frasco y se tapó.

Figura 4.1 Pirólisis de la aletrina

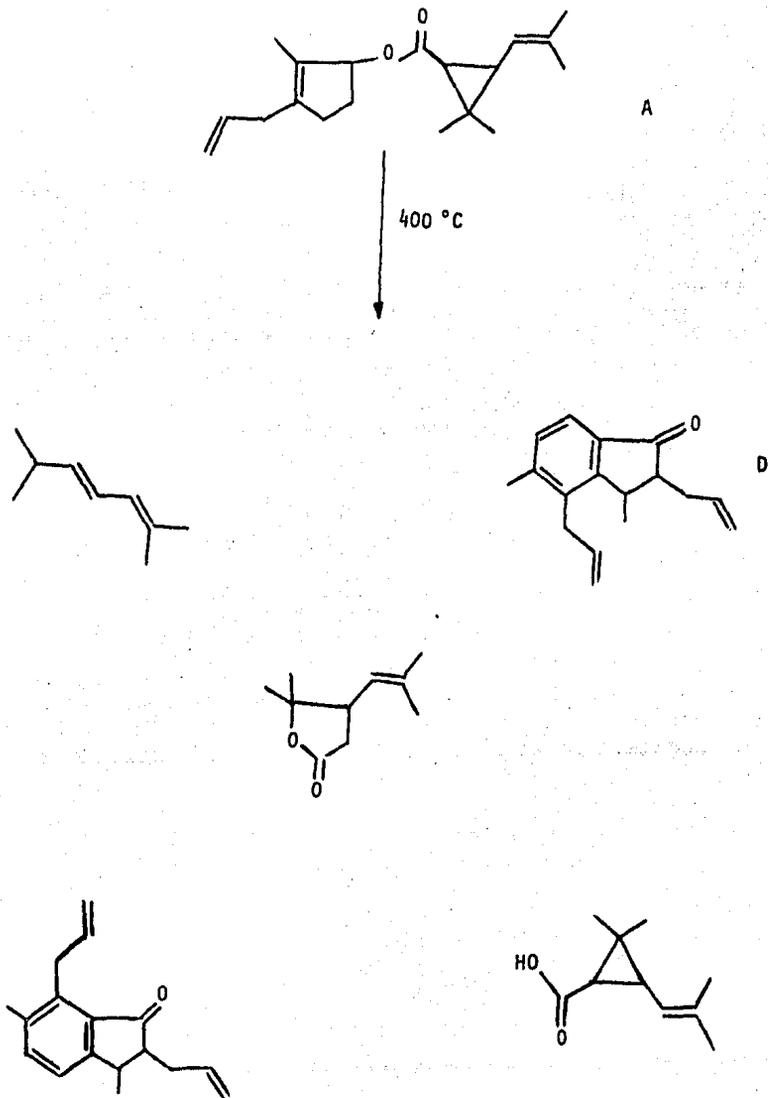
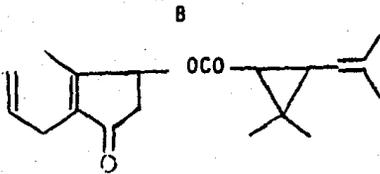
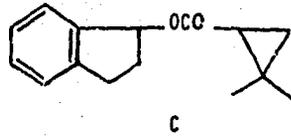
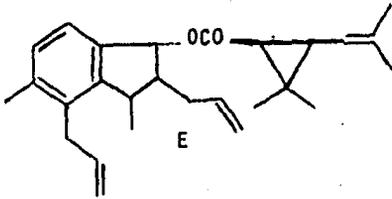


Figura 4.2 Grados de eficiencia



Grados de eficiencia	Efecto insecticida
A	1 mg : 100% mortalidad
B	10 mg : 100% mortalidad
C	100 ng : 100% mortalidad
D	1000 mg : 100% mortalidad
E	1000 mg : 0%

Dosis: ~~mg~~ /vial

Insecto de prueba: Primeras ninfas
Cucaracha americana

La mortalidad de las ninfas fue medida después de 24-horas.

Como se muestra en la figura 4.2 el grado de efectividad contra las ninfas de cucaracha, fue presentado utilizando una marca de la A a la E. En el caso de A, se registró un 100% de mortalidad de las ninfas de cucaracha utilizando 1 mg. del compuesto.

Estas indanonas obtenidas por pirólisis poseen una estructura similar a la aletrólona. Así el indonol, éster del ácido crisantémico fue sintetizado.

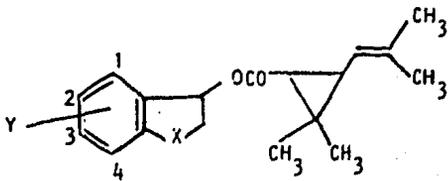
Como resultado, el 1-indanil crisantemato, indicó actividad insecticida a pesar de que la actividad fue menor que la aletrina.

Por lo tanto fueron llevadas a cabo modificaciones del indanil y los compuestos relacionados con el benzofuranilo o el benzotiofenilo. La estructura química y su actividad insecticida se muestran en la figura 4.3. La adición del grupo metilo en la posición 4 fue efectiva; pero no así, la adición de más grupos metilo, así como del sustituyente bencilo y cloruro. El 2,3-dihidro-7metil-3-benzofuranil, crisantemato, al que llamamos ES-56, mostró actividad.

La ruta sintética del ES-56 se muestra en la figura 4.4. De acuerdo a nuestra ruta sintética, la primer etapa es la formación con o-cresol y ácido cloroacético.

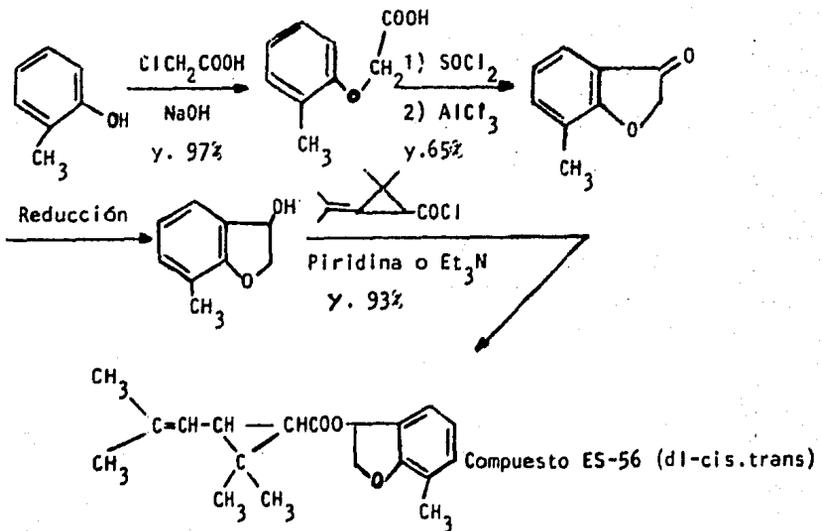
La conversión con cloruro de tionilo a cloruro de ácido seguida por la ciclización Friedel-Craft con cloruro de aluminio produjo 7-metil-2,3-dihidrobenzofuranona. La reducción de la cetona condu

Figura 4.3 Modificaciones del indanilo y compuestos relacionados con el benzotiofenilo.



X	Sustituyentes (Y)					
	Ninguno	1-CH ₃	2-CH ₃	3-CH ₃	4-CH ₃	4CH ₂ C ₆ H ₅
CH ₂	C	C	C	C	B	C
O	B	-	C	B	A	B
S	B	C	D	B	B	-

Figura 4.4. Síntesis del 7-metil-2,3-dihidro-3-benzofurilcrisantemato (di-cis, trans-mezcla)



Reducción: NaBH₄ en MeOH-i-Propil éter y. 87%

H₂/5% Rh-C en EtOH y. 90%

ce al 7-metil-2,3-dihidrobencofurano. La esterificación del benzofurano con cloruro de ácido crisantémico da el producto final.

Actividades del ES-56 fueron comparadas con piretroides conocidos.

Las actividades insecticidas de los piretroides contra las ninfas de la cucaracha y las termitas se muestran en la tabla IV.1.

Usando el método de la película seca 0.1 mg. de permetrina, mataron el 10% de las cucarachas y al 85% de las termitas. La permetrina fue más efectiva.

La cantidad de 0.1 mg. de d-trans de ES-56 mataron al 20% de cucarachas.

La tabla IV.2, muestra el resultado de la actividad insecticida de los piretroides contra la mosca doméstica común, mediante aplicación tópica. La dosis letal 50 (LD₅₀) del ES-56 fue de 0.41 mg. por mosca. La fenotrina d-trans y la resmetrina mostraron actividad insecticida mayor.

La tabla IV.3, muestra que la actividad insecticida de los piretroides en contra de tres especies de cucaracha fue examinada mediante el método de aplicación tópica. Solamente la fenotrina d-trans y la resmetrina fueron más efectivas que la ES-56.

La persistencia del ES-56 y la resmetrina se muestran en la tabla IV.4, utilizando la termita, Coptotermes formosanus. Se colocaron cantidades de 0.1 mg. y 1 mg. de piretroides en un frasco de vidrio, y la mortalidad fue medida después de 1 a 128 días. En el caso de 1 mg. de ES-56, el efecto de matar al 100% de las termitas continuó durante 64 --

Tabla IV.1 Efecto insecticida de los piretroides contra ninfas de la cucaracha y la termita mediante el método de película seca.

Piretroides	Mortalidad (%)									
	100 mg		10. mg		1 mg		0.1 mg		0.01 mg	
	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T
ES-56	100	100	100	100	100	100	0	0	0	0
353 (trans de 56)	100	100	100	100	100	100	20	0	0	0
Aletrina	100	100	100	100	60	85	0	0	0	0
Ftaltrina	100	100	30	25	0	0	0	0	0	0
Resmetrina	100	100	100	100	100	100	0	30	0	0
Fenotrina (d-trans)	100	100	100	100	100	100	5	10	0	0
Permetrina (di-cis,trans=1:1)	100	100	100	100	100	100	10	85	0	0

C: Cucaracha (primeras ninfas de Periplaneta americana)

T: Termita (Coptotermes formosanus)

días. Mientras que el efecto correspondiente de la resmetrina fue solamente de 14 días.

Una prueba de laboratorio con termitas fue llevada a cabo utilizando Coptotermes formosanus. El bloque de prueba fue cedro-japones y el tamaño del bloque fue de 1 cm³. El bloque tratado con solución de metanol de cada compuesto y el volumen de solución absorbida fue de 300 ml. por metro cuadrado. La exposición a las termitas fue llevada a cabo durante 15 días sin exposición a la intemperie. Entonces las pérdidas de peso del bloque y la sobrevivencia de las termitas fueron medidos y los resultados se muestran en la tabla IV.5. La permetrina mostró los efectos más fuertes en contra de las termitas, al igual que la ES-56.

Se diseñó un nuevo aparato en forma de caja para fumigación y pruebas de rocío fino.

El tamaño de la caja fue 30 cm.³ Los insectos de prueba fueron introducidos en la caja después de fumigación o del rocío, -- sin pérdida del insecticida. El diagrama se muestra en la figura 4.5.

El efecto de abatimiento (Knockdown) basado en la acción de vapor de los piretroides fué medido utilizando a la mosca doméstica común.

Un mg. de cada compuesto fue calentado arriba de 142°C, durante 7 minutos. Entonces los insectos de prueba fueron introducidos dentro de la caja y se determinó el porcentaje de insectos derribados. Los resultados se muestran en la tabla IV.6. El ES-56 mostró mejor resultado que la aletrina, ftaltrina y resmetrina.

Tabla IV .2 Actividad insecticida del ES-56 y otros piretroides
En la mosca casera por el método de aplicación tópica.

Compuestos	LD ₅₀ (g mosca)
ES-56	0.41
Aletrina	1.44
Ftaltrina	1.55
Resmetrina	0.10
Fenotrina	0.09
Furametrina	0.55
Propartrina	0.59
Butetrina	0.33

Figura 4.5 Diagrama del nuevo aparato de prueba tipo caja.

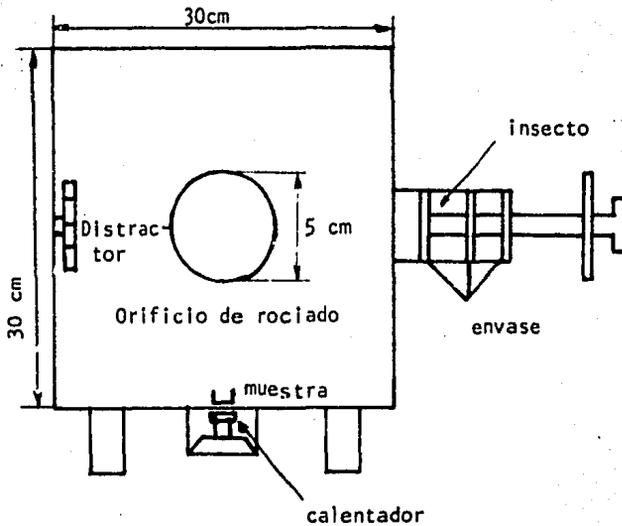


Tabla IV.3 Actividad insecticida del ES-56 y otros piretroides sobre 3 especies de cucaracha por el método de aplicación tópica.

COMPUESTOS	LD ₅₀ (µg/cucaracha)		
	<u>B.germanica</u>	<u>P.fuliginosa</u>	<u>P.Americana</u>
ES-56	2.32	20.9	18.9
Aletrina	4.75	49.0	31.1
Ftaltrina	10.70	100µg=10%	100µg=0%
Resmetrina	1.20	15.5	7.6
Fenotrina (d-trans)	1.23	14.4	3.5
Furametrina	6.90	21.9	63.0
Propartrina	4.11	24.5	49.0
Butetrina	11.20	55.9	49.0

Tabla IV.4 Persistencia de la efectividad contra la termita

COMPUESTOS	Dosis µg	MORTALIDAD (%)						
		1 día	7	14	28	56	64	128
ES-56	0.1	100	100	100	100	100	5	0
	1.0	100	100	100	100	100	100	0
Resmetrina	0.1	100	55	0	0	0	0	0
	1.0	100	100	100	0	0	0	0

Método de película seca

La actividad insecticida del ES-56 se incrementó cuando se combinó con safroxano ó 1-dodecilimidazol.

Usando el aparato tipo caja antes mencionado, el efecto del rocío fino en la mosca común fue probado usando solución al 4% de acetona. Los resultados se muestran en la tabla IV.7 . El efecto derruidador fue incrementado cuando se agregó 1-dodecilimidazol. Los efectos insecticidas de safroxano fueron mayores que en el caso del 1-dodecilimidazol.

En el caso de la mezcla en proporción 1 a 5, se observaron mejores efectos sinérgicos.

La actividad insecticida de la madera delgada tratada con piretroides conteniendo sinergistas fue probada después de exponerla a la luz ultravioleta. En este experimento se utilizó un climatómetro con lámpara de arco voltaico de carbón. El tiempo de irradiación fue de 3 a 12 horas, después de la irradiación, las primeras ninfas de cucaracha americana se pusieron en contacto con la superficie de la madera delgada y la mortalidad fue medida. Los resultados se muestran en la tabla IV.8 .

El ES-56 fue bien protegido de la luz ultravioleta mediante la adición de sinergistas.

Como parte de los estudios de toxicidad del ES-56 se examinó la LD 50 (mg/kg).

Los resultados se muestran en la tabla IV.9 . La toxicidad del compuesto ES-56 debería ser menor que la de la aletrina.

Tabla IV.5 Resultados de pruebas con termitas.

Efectos del ataque Concentración (%)	Peso perdido (%)			Sobrevivencia		
	0.2	0.02	0.002	0.2	0.02	0.002
Piretroides						
ES-56	0	9.4	13.1	0	26	100
Permetrina (dl-cis,dl-trans,1:1)	0	0	13.1	0	22	100
Resmetrina	0	7.8	9.9	0	28	100
Fenotrina (d-trans)	0	4.4	14.4	0	30	100
Aletrina	0	18.2	23.6	0	100	100
Ftaltrina	10.4	20.6	20.6	100	100	100
No Tratadas	26.6			100		

Pieza de madera: Cedro japonés (*Cryptomeria japonica*) 10X10X10 mm.
 Termita: *Coptotermes formosanus*, Tiempo de exposición: 15 días.
 Disolvente: metanol, dosis de tratamiento: 300 ml/m²

Tabla IV.6 Efecto de derribamiento por vapores de piretroides en la mosca doméstica.

Compuestos	Derribamientos (%)					
	10 min.	20	30	40	50	60
Es-56	0	23.3	36.7	46.7	60.0	70.0
Aletrina	0	0	0	0	0	0
Ftaltrina	0	0	0	0	0	0
Resmetrina	0	0	0	0	0	3.3

Tiempos (segundos)	60	120	180	240	300	360	420
Temperatura (°C)	93	112	132	136	138	140	142

Tabla IV.7 Pruebas de rocío fino contra mosca doméstica utilizando un nuevo aparato de caja.

Compuestos	Concentración (%)	KT ₅₀ (min.)	Mortalidad (%)
Aletrina	0.4	55.2	2.5
ES-56	0.4	39.8	5.0
ES-56 + Safroxano	0.4 + 2	32.8	50.0
ES-56 + 1-Dodecilimidazol	0.4 + 2	29.1	37.5

Disolvente: acetona

Cantidad rociada: 0.65 ml/30X30X30 cm.

Tabla IV.8 Actividad insecticida de madera tratada con piretroides, después de exponerla a la luz ultravioleta.

Piretroides	Sinergista	Mortalidad (%)				
		1 hora	3	6	9	12
ES-56	_____	100	80	30	0	0
	Safroxano	100	100	100	25	0
	1-Dodecilimidazol	100	100	100	60	0
Resmetrina	_____	100	0	0	0	0
	Safroxano	100	0	0	0	0
	1-Dodecilimidazol	100	0	0	0	0

*Tiempo de irradiación

Concentración: 0.2% solución de acetona

Proporción de la mezcla. 1:1

Tabla IV.9 Toxicidad del compuesto ES-56

Animal de prueba	sexo	LD ₅₀ (mg/kg)		
		Oral	Subcutánea	Cutanea
Ratón	macho	692	326	3000 ~ 4000
	hembra	661	334	3524
Rata	macho	3590	1863	> 3 ml
	hembra	3412	1758	> 3 ml

Aletrina: ratón, macho 513, hembra 416 (Oral)
rata, macho 1084, hembra 1217

FOTOESTABILIDAD Y TOXICIDAD EN MAMIFEROS

Dos factores importantes contribuyen a una buena aplicación de los insecticidas en el campo, estos son, las relaciones de la estructura a la fotoestabilidad y a la toxicidad para mamíferos.

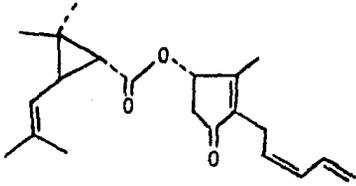
Durante muchos años se reconoció que las piretrinas naturales y la aletrina podían ser inducidas para que persistieran en la superficie de las hojas en presencia de la luz del sol, podrían ser conesto muy valiosas para controlar en los cultivos agrícolas, especialmente si sus características favorables podían ser retenidas. Sin embargo, las piretrinas naturales son notoriamente inestables y los intentos para protegerlos de la luz ultravioleta con filtro⁽⁹³⁾, como la inclusión de compuestos⁽⁹⁴⁾ y otras formas fueron sólo parcialmente exitosas. Recientemente, se han desarrollado piretroides fotoestables⁽⁹⁵⁾, los cuales pueden adquirir un importante papel en el control de insectos.

La Figura 4.6 muestra los compuestos que se han detectado como estables e inestables. Las cifras entre paréntesis son potencias insecticidas contra Anófeles estefensi en relación al DDT⁽⁹⁶⁾. Los asteriscos muestran sitios fotolábiles en las moléculas.

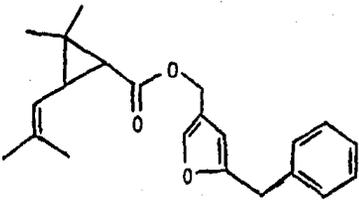
En la piretrina I pura⁽⁹⁷⁾ y compuestos relacionados se identificaron centros sensibles al ataque, en las estructuras fotosensibilizadas por oxígeno, las más importantes van de la cadena del ácido crisántemico y la cadena lateral del cis-pentadienilo. La síntesis y prueba sistemática de una serie de compuestos relacionados con la piretrina I condujo a la resmetrina, un insecticida más poderoso en el cual una cadena aromática estable ha sido sustituida por la cadena lateral --

Figura 4.6 Descubrimiento de piretroides fotoestables.

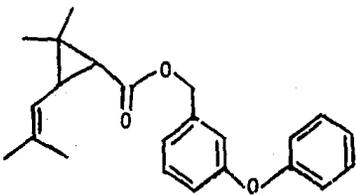
INESTABLES



piretrina I (5.3)



Resmetrina (18)



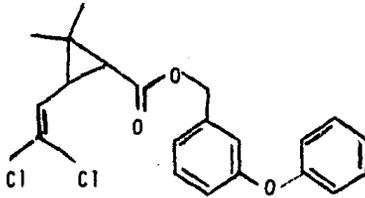
Fenotrina (6.8)

Actividad contra *A. stephensi*
(DDT = 1.0)

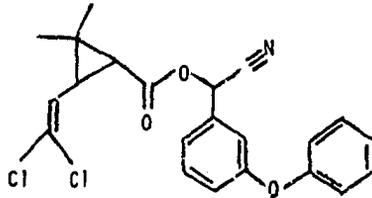
Datos de Barlow y Hadaway

Componente insuficientemente
Estable para uso agrícola.

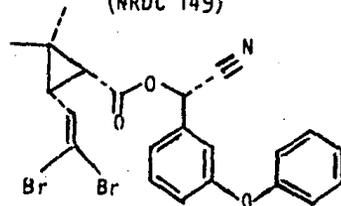
ESTABLES



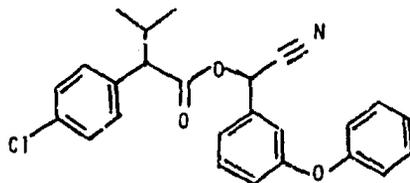
Permetrina (18)
(NRDC 143)



Cipermetrina (38)
(NRDC 149)



Decametrina (630)
(NRDC 161)



S 5602

diénica fotosensitiva, la cual posee un anillo furano fotolábil.⁽⁹⁸⁾

Una etapa posterior fue el reconocimiento de un anillo bencénico meta-sustituido que equivale en algunos aspectos al 3-5 furano en la resmetrina y al compuesto fenotrína, donde el puente metilo es también reemplazado por un enlace oxígeno, el componente alcohólico es fotoestable. Sin embargo, la fenotrína no es suficientemente estable para la mayoría de las aplicaciones agrícolas y además es menos activo que la resmetrina.

En la permetrina una cadena lateral diclorovinilo reemplaza la unidad isobutenilo del ácido crisantémico con mejora de la actividad insecticida y con todos los centros fotolábiles eliminados por consecuencia éste compuesto es más estable sobre la superficie de las hojas que varios organofosforados y carbamatos. Sin embargo cuando se expone al sistema activo del metabolismo de compuestos orgánicos (por ejemplo, microorganismos en el suelo) es degradada lo suficientemente rápido como para no tener problemas por acumulación excesiva.

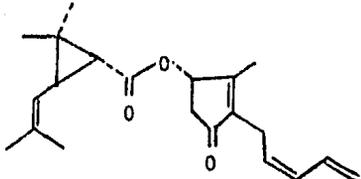
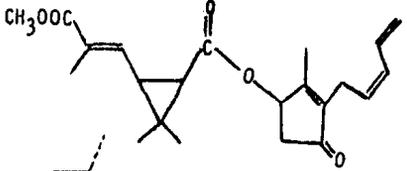
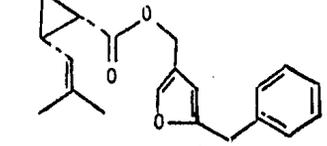
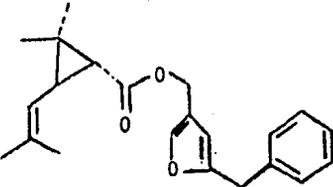
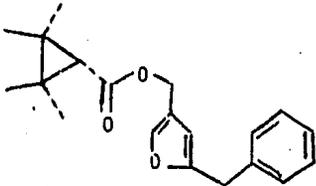
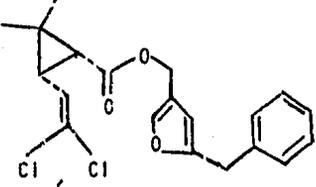
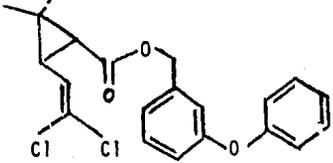
El grupo α -ciano en la cipermetrina aún da una actividad insecticida mayor con algo de toxicidad incrementada para mamíferos. Como se ha descrito ya antes, las investigaciones de las combinaciones de isómeros ópticos y geométricos de los ácidos dihalovinilo con las cianhidrinas condujeron al descubrimiento del compuesto notablemente potente, decametrina (NRDC 151), el cual aparentemente posee en cada centro la óptima configuración para la actividad. La decametrina posee también una adecuada estabilidad^(99,100) para uso de campo^(96,101) y es 16 veces más activa que la cipermetrina y 600 veces más activa que el DDT - al Anopheles stephensi⁽⁹⁶⁾ y es el insecticida más poderoso lipofílico que se haya sintetizado. Una etapa más reciente en la evaluación de los piretroides para uso agrícola fue el descubrimiento de la actividad de és-

teres formados por el alcohol ω -ciano-3fenoxibencilico con ácidos no ciclopropánicos tal como el ácido ω -isopropil-4-clorofenilacético.

Las toxicidades orales para los mamíferos de varios piretroides sintéticos son tan bajas (8000-10000 mg/kg por rata hembra) que comparándolas nos dan una gufa muy pobre para visualizar la forma en que los factores estructurales influyen en la toxicidad para los mamíferos. La toxicidad intravenosa para la rata hembra, usualmente 10 veces mayor que cualquier otro valor es más útil. Las piretrinas I y II, ésteres de alcoholes secundarios poseen toxicidades intravenosas inesperadamente altas (figura 4.7). En contraste, la bioresmetrina, un éster del mismo ácido Trans-ciclopropancarboxílico con un alcohol primario resultó ser algo así como 60 veces menos tóxico por esta vía. El mismo alcohol-furano esterificado con un ácido ciclopropancarboxílico poseyendo dos sustituyentes (grupos metilo) cis para la unión carboxílica (NRDC 108) también es tóxico por vía intravenosa, probablemente debido al impedimento estérico de la ruptura éster. La toxicidad de la cismetrina (NRDC 119)⁽¹⁰²⁾, con grupos isobutenilo y metilo en posición cis en la función éster es similar, y está algo incrementada (en NRDC 142)⁽¹⁰³⁾ por sustitución del cloro por metilo. Sin embargo, un compuesto derivado del NRDC 142 por cambio del componente alcohólico a alcohol 3-fenoxibencilico ha disminuido la toxicidad, probablemente porque otro sitio, en la posición 4 del anillo fenoxilo se obtiene por detoxificación oxidativa. El alcohol 3-fenoxibencilico, por tanto, es un componente particularmente favorable en los piretroides, dado que no es fotolábil y produce ésteres de baja toxicidad para los mamíferos, ya que puede ser detoxificado por ataque oxidativo en varios sitios.^(90,104,105,106)

Esta clase de insecticidas también combinan la potencia para los insectos más que otros tipos de insecticidas con la baja toxicidad para los mamíferos; limitada persistencia en suelos y estabili

Figura 4.7 Toxicidad intravenosa en ratas hembras⁶⁰

	mg/kg de solvente, glicerol	
	Pyretrina I	5
	Pyretrina II	1
	Cismetrina (NRDC 119)	7
	Bioresmetrina	300
	NRDE 106	5
	NRDC 142	3
	Cipermetrina	> 200

dad adecuada para el control de plagas de insectos en los cultivos. La figura 4.8, compara la actividad de la piretrina I con la de la decametrina, uno de los más potentes insecticidas que se han sintetizado hasta ahora. Para algunas especies de insectos la decametrina puede ser tan activa cientos de veces más que el compuesto natural. La decametrina -- tiene entre sus propiedades el ser un sólido blanco cristalino, con un punto de fusión de 100°C y una estructura completamente confirmada por análisis de rayos X ⁽¹⁰⁷⁾; estas propiedades contrastan notoriamente con las de la piretrina I, la cual aún en su forma más pura ⁽⁹⁷⁾ es inestable, en forma de líquido viscoso. La figura 4.8 reporta los resultados de las pruebas de laboratorio, pero las de campo son igual de impresionantes como se indica por los resultados de Hadawag y Barlow ⁽¹⁰⁶⁾ en un experimento para detectar el potencial de la permetrina y la decametrina contra la mosca Tsetse (Tabla IV-10).

En una superficie de hoja cerosa, la involatibilidad, fotoestabilidad y gran actividad insecticida de estos compuestos, resultan en depósitos aún tóxicos para las moscas de 6 semanas y en intervalos de aplicación de $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{100}$ y aún $\frac{1}{500}$ partes de aquellas del endosulfano y el dieldrin.

Estos resultados, con compuestos que se degradan en semanas en diferentes tipos de suelos, indican el gran potencial de este grupo de compuestos para aplicaciones prácticas. Las características importantes son las posibles variaciones estructurales que proporcionan un intervalo de útiles combinaciones de actividad insecticida, especificidad para especies de insectos, toxicidad en mamíferos y estabilidad ambiental que se conjuntan para los requerimientos óptimos.

Figura 4.8 Comparación entre la Piretrina I y la Decametrina.

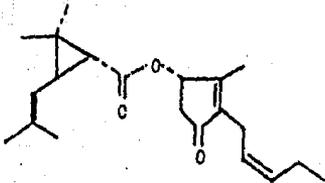
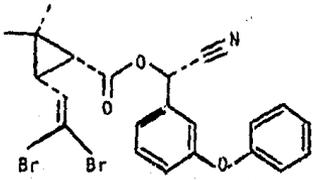
	Dosis letal media (mg/kg)				
	<u>Phaedon cochleariae</u>	<u>Periplaneta americana</u>	<u>Musca domestica</u>	<u>Anopheles stephensi</u>	<u>Glossina austeni</u>
 <p>Piretrina I Líquido viscoso, inestable</p>	0.25	0.33	16	2.4	0.37
 <p>Decametrina Forma cristalina, estable (Pto. de fusión 100°C)</p>	0.032	0.056	0.03	0.02	0.004

Tabla IV.10 Análisis toxicológicos a moscas Tsetse (*Glossina austeni*)
expuestas a depósitos de diversos insecticidas sobre hojas secas.

COMPUESTO	DOSIS g/Ha	% MORTALIDAD DE MOSCAS EXPUESTAS DURANTE UN MINUTO A DEPOSITOS (EDAD EN SEMANAS)					
		0	1	2	3	5	6
ENDOSULTANO	500	100	92	50	17	-	-
DIELDRIN	500	100	88	54	4	-	-
PERMETRINA	500	100	100	100	100	100	100
	25	96	96	-	-	100	69
DECAMETRINA	22	100	100	100	-	100	100
	4.7	100	100	100	-	100	100
	1.0	94	-	88	-	79	-

EVALUACION TOXICOLOGIA DEL INSECTICIDA PIRETROIDE (5-BENCIL-3-FURIL) METIL-2,2-DIMETIL -3-(2-METIL PROPENIL) CICLOPROPAN CARBOXILATO (RESMETRINA).

Una evaluación de toxicidad del insecticida piretroide Resmetrina fue realizada con ratas, conejos, cerdos de guinea y perros.

El compuesto no produjo irritación de la piel, cuando se aplicó a la piel intacta, a la piel de conejo o a la piel de cerdos de guinea, en aplicaciones subsecuentes no produjo reacción de sensibilidad, ni una reacción de irritación dérmica en los conejos.

Aplicaciones repetidas en las orejas de los conejos no produjeron una reacción dermatítica. La aplicación del compuesto sobre la piel, así como, la impregnación de ropa de algodón provocó sólo ligera irritación en una prueba de 24 días en los conejos. Los datos indican que el compuesto no es teratogénico, ni mutagénico.

(Teratogénico quiere decir, que no produce malformaciones a nivel gestación y no mutagénico no produce alteraciones a nivel gen).

Existe poco riesgo de toxicidad en la ingestión de resmetrina basado en estudios de alimentación en los cuales diariamente se dieron 1,500 mg/kg, ingeridos para producir mortalidad en ratas. Dosis intravenosa diarias de 25 a 10mg/kg; en perros durante 15 días no produjeron signos tóxicos, ni anomalías aparentes, ni los compuestos relacionados produjeron cambios en los sistemas enzimáticos selectos. Los datos en estos estudios indican que no debería existir riesgo tóxico para los humanos, a partir de la expansión tópica de la resmetrina, ni de

berfa la resmetrina impregnarse en la ropa a una concentración de uso limitado de 0.25 mg/cm^2 y que un uno por ciento de la resmetrina en polvo puede causar reacciones adversas en la piel.

Al 3-27474, SBR-1382, son designaciones para la resmetrina. El compuesto en un porcentaje de 88%, es un sólido amorfo ceroso amarillo. Es soluble en acetona y etanol e insoluble en agua.

La aplicación dérmica de 1% del compuesto en forma de polvo (10g. de compuesto), así como, la impregnación de la ropa del algodón (0.247 mg/cm^2) provocó sólo ligera irritación en un periodo de pruebas de 24 días, en los conejos. La mutagenicidad con la resmetrina utilizando levadura seleccionada y cultivos de bacteria demostraron que este compuesto era no mutagénico en un sistema in vitro. La toxicidad prenatal se observó en ratas con 1500 mg/kg/día sin embargo, la toxicidad maternal fué observada en éste nivel de dosis. Este compuesto no es teratogénico aún a dosis de 1500 mg/kg/día.

Estudios de alimentación demostraron que la dosis dietética mínima que produce un efecto en la resmetrina en ratas Long-Evans era de 240 mg/kg/día, basándose en la proporción del hígado con respecto al cuerpo, los estudios de alimentación también demostraron que la resmetrina es más letal entre las ratas macho que entre las rata hembra. La administración intravenosa de resmetrina en varios perro (25 y 10 mg/kg), durante 15 días no produjeron signos tóxicos, anomalías aparentes, ni los compuestos relacionados produjeron cambios en los sistemas enzimáticos.

Los resultados de las pruebas llevados a cabo en la USAEHA indican que la resmetrina tiene una toxicidad potencial dada y que existe poco riesgo para el hombre de ingestión accidental o contacto

con el compuesto y de la impregnación de la ropa con el mismo.

a).- Los resultados de los estudios de toxicidad llevados a cabo en la - USAEHA mostraron que se necesitan dosis altas de resmetrina para provo-- car respuestas tóxicas en los animales, los hallazgos indican que la - resmetrina en realidad no tiene un riesgo de salud potencial significan-- te para el hombre como consecuencia de un contacto accidental o inevita-- ble con el compuesto.

b).- Una sola aplicación no produjo irritación en la piel de los cone-- jos en este estudio, pero la aplicación de una solución de acetona al - 33% produjo irritación primaria de la piel intacta y circundante de las zonas. Debería esperarse poca irritación a partir de una sola aplica--- ción tópica del compuesto, dado que sólo existió una ligera diferencia-- entre la irritación de la piel de los conejos expuestos y de los contro-- les durante el periodo de prueba de 24 días en los cuales, el conejo fue expuesto a aplicaciones respectivas de ropa impregnada con resmetrina -- (0.247 mg/kg), resmetrina grado térmico (10g,) y uno por ciento de res-- metrina en forma de polvo.

c).- Los datos de los animales sobre la sensibilidad de la piel indican que la resmetrina no debe sensibilizar la piel del hombre a subsecuentes exposiciones con el compuesto, ni debe causar reacción de irritación fo-- toquímica a la exposición de la luz solar.

d).- La toxicidad prenatal en las ratas las cuales consumieron resmetri-- na en el alimento se observó solamente una dosis de 1500 mg/kg/día lo -- cual fué suficiente para matar a las ratas adultas.

e).- Estos estudios muestran que la resmetrina no es teratogénica en ra-- tas y tampoco es mutagénica en un sistema de prueba in vitro e indica --

que probablemente no sería nocivo para el hombre.

f).- Un nivel de dosis de 1500 mg/kg/día fue necesario para producir -- mortalidad en ratas las cuales ingirieron el compuesto en la alimentación durante 14 a 90 días, aun los signos tóxicos tales como temores fueron - observados hasta los 375 mg/kg/día.

REACCIONES FOTOQUIMICAS DE LOS INSECTICIDAS PIRETROIDES.

Los piretroides naturales y varios crisantematos sintéticos altamente insecticidas no son adecuados para el control de insectos agrícolas, debido a su estabilidad insuficiente en presencia de luz y -- aire, ⁽¹⁰⁸⁾ se ha hecho considerable progreso al mejorar la fotoestabilidad de los piretroides mediante formulación adecuada (por ejemplo, la -- micro-encapsulación e inclusión de complejos), con la adición de antioxidantes y protectores de la luz ultravioleta, etc. Sin embargo, la estabilización más efectiva es alcanzada sustituyendo los grupos fotolábiles por otros que dan estabilidad a la molécula con una actividad insecticida -- igual o mayor. ^(35,109)

El conocimiento de las reacciones fotoquímicas en los primeros piretroides, contribuyó al desarrollo de esta nueva generalización de piretroides fotoestables. Fue necesario definir la fotoquímica de estos nuevos compuestos y el significado de sus fotoproductos como residuos y contaminantes ambientales.

Esta revisión considera los tipos de reacción fotolíticos de piretroides con énfasis en la permetrina, ⁽³⁵⁾ NRDC-161¹² y S5602. ⁽¹¹⁰⁾

ISOMERIZACION DEL ANILLO CICLOPROPANO Y DE LOS SUSTITUYENTES ALQUENILO.

La epimerización de los insecticidas [IR], ciclopropanocarboxilatos reduce grandemente o destruye su actividad insecticida, como colorario, la epimerización de los compuestos adecuados [IS]-produce con-

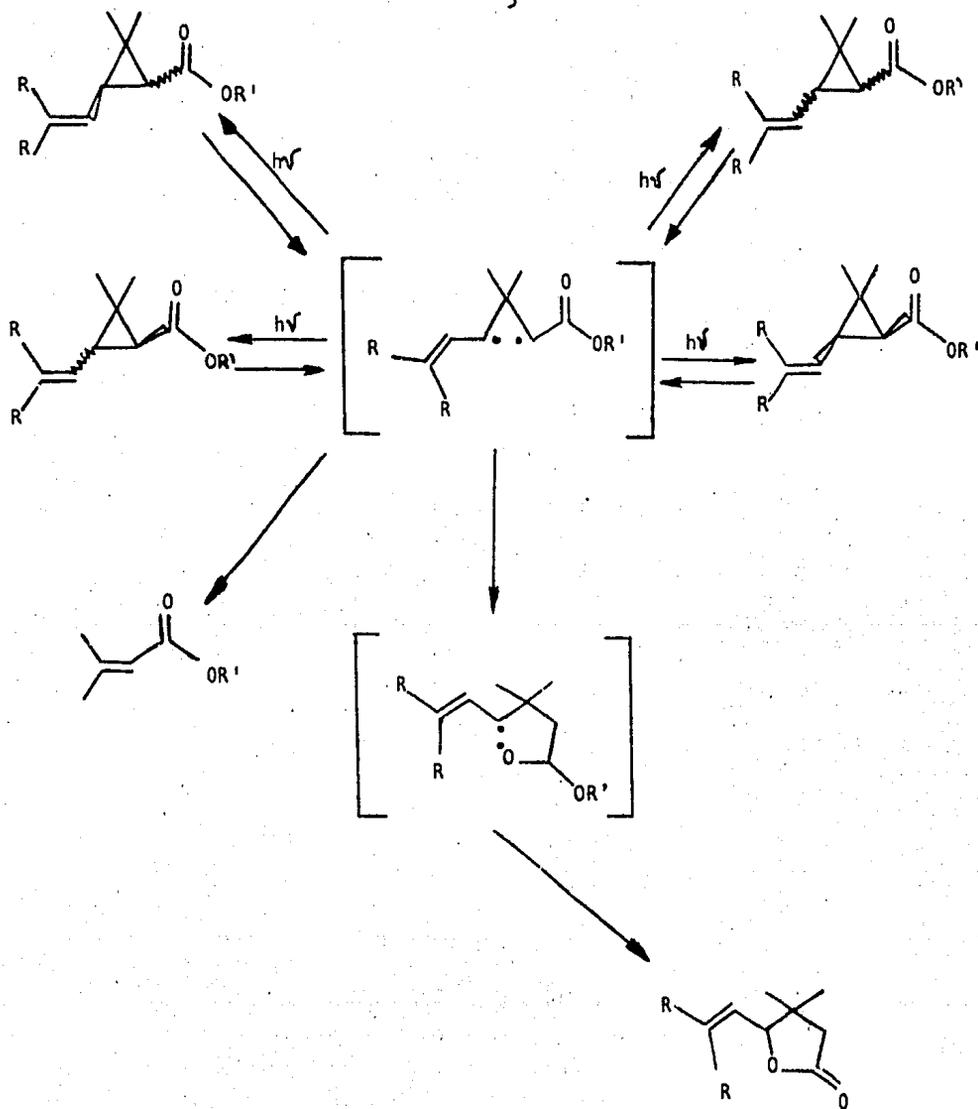
formación insecticida. Los isómeros trans y cis también difieren en potencia y persistencia. La fotoisomerización del anillo ciclopropano - por lo tanto tiene una consecuencia importante.

La irradiación ($\lambda > 200$ nm.) de ác. crisantémico de [IR] o [IRS] - trans-o-cis o sus ésteres alquilo simples en benceno con isobutirofenona o sensibilizadores relacionados produce una mezcla en equilibrio de los correspondientes compuestos [IR, trans]-, [IS, trans], [IR, cis] y [IS, cis] en una proporción aproximada 32:32:18:18⁽¹³⁷⁾ (Fig. 4.9). El mismo postulado involucra la ruptura de la unión de C-1 a C-3 del anillo ciclopropano para formar un diradical el cual puede reformar la unión del C-1 al C-3 para producir cualquiera de los cuatro posibles isómeros. Alternativamente, el diradical puede fragmentarse por ruptura de la unión de C-2 al C-3 para producir el senecioate ó puede reordenarse en una lactona.^(112,114)

Estudios de 4 crisantematos insecticidas [IR, trans] -- (piretrina I, aletrina, dimetrina y tetrametrina), no revelaron productos isomerizados aún después de 24 hrs. de irradiación con lámparas de cuarzo sobre vidrio.⁽¹¹⁵⁾ Así ni el ácido cis-crisantémico, ni el ácido mesocis-carónico fueron recuperados de la hidrólisis de los ésteres fotodescompuestos. La ausencia de isomerización en el anillo ciclopropano fue confirmada con trans-resmetrina irradiada en sílica gel, con luz de sol y lámpara de cuarzo.⁽⁹⁸⁾ Estos crisantematos son relativamente inestables-

FIGURA. 4.9

R = CH₃, Cl, Br



a la luz y al aire de modo que en estudios a plazo corto otras reacciones pueden tener preferencia sobre la isomerización del anillo ciclopropano.

Los piretroides fotoestabilizados en la fracción ácida sustituyendo el grupo isobutenilo por un dihalovinilo experimenta una ciclopropano isomerización^(99,116,117). La irradiación ($\lambda > 290\text{nm.}$) de -- cualquiera de las formas de la permetrina trans o cis producen una mezcla en equilibrio de ésteres trans y cis, ocurriendo la isomerización más rápida en hexano o como películas delgadas sobre vidrio, que en el metanol o como depósito de sílica/gel o sobre superficies de suelo.⁽¹¹⁶⁾ La fotoisomerización de la permetrina también ocurre en películas delgadas expuestas a la luz del sol. En soluciones acuosas diluidas la fotoisomerización ($\lambda > 290\text{nm.}$) de la permetrina ya sea trans o cis ocurre rápidamente con la mezcla resultante experimentando fotodescomposición posterior. Bajo la irradiación ($\lambda > 290 \text{ nm.}$) de soluciones NRDC 161, ocurre un -- pequeño grado de isomerización en metanol⁽⁹⁹⁾ y considerablemente más en 2-propanol bajo exposición de películas delgadas sobre vidrio; a la luz del sol se obtiene 30% de isomero-trans después de seis días de irradiación.⁽¹¹⁷⁾ Los derivados del senecioate también son detectados al exponer la permetrina y el NRDC 161 como películas delgadas a la luz del sol y de la permetrina en agua a la luz del sol.^(99,116,117)

La isomerización trans-cis para el ácido crisantémico y sus ésteres ocurre a través del estado excitado de un triplete, dado que el valor de isomerización es notablemente aumentado con la isobutirofenona y otros sensibilizadores.^(111,113) Este también es el caso con la fracción ácida del NRDC 161 en donde la isomerización es la única reacción observada bajo irradiación ($\lambda > 290 \text{ nm.}$) en hexano en presencia de los sensibilizadores del triplete pero la fotobromación es la reacción principal sin sensibilizador.⁽⁹⁹⁾ Los sustituyentes alqueno en la frac

ción retronilo también experimentan fuerte isomerización por ejemplo, el grupo alilo de la aletrina es convertido a sustituyentes ciclopropilo y - el grupo Σ (cis) pent-2-enilo de la jasmolina I nos da isómero E(trans).¹¹⁸ (Figura 4.10).

OXIDACION DE GRUPOS FUNCIONALES EN LA FRACCION ACIDA Y ALCOHOLICA

La fotooxidación del sustituyente isobutenilo en los -- crisantematos y de varios grupos funcionales en la fracción alcohol de - los primeros piretroides limita grandemente la persistencia residual. La fotodescomposición de la piretrina I, aletrina, dimetrina y tetrametrina como películas delgadas sobre vidrio produce de 11 a 15 subproductos en - cada caso.⁽¹³⁰⁾ La saponificación de la mezcla de productos esterifica-- dos de cada piretroide libera de 12 a 16 ácidos, de los cuales los com--- puestos identificados se originan por oxidación del grupo trans-metilo o doble unión de sustituyente isobutenilo. Posibles pasos que explican estos compuestos se muestran en la (Figura 4.11), aunque los subproductos de rivados de la fracción alcohólica no son examinados; la alta labilidad de la piretrina I y aletrina en relación con otros compuestos indica que los grupos pentadienilo y alilo son muy susceptibles a la fotooxidación.⁽¹³⁰⁾

FIGURA 4.10

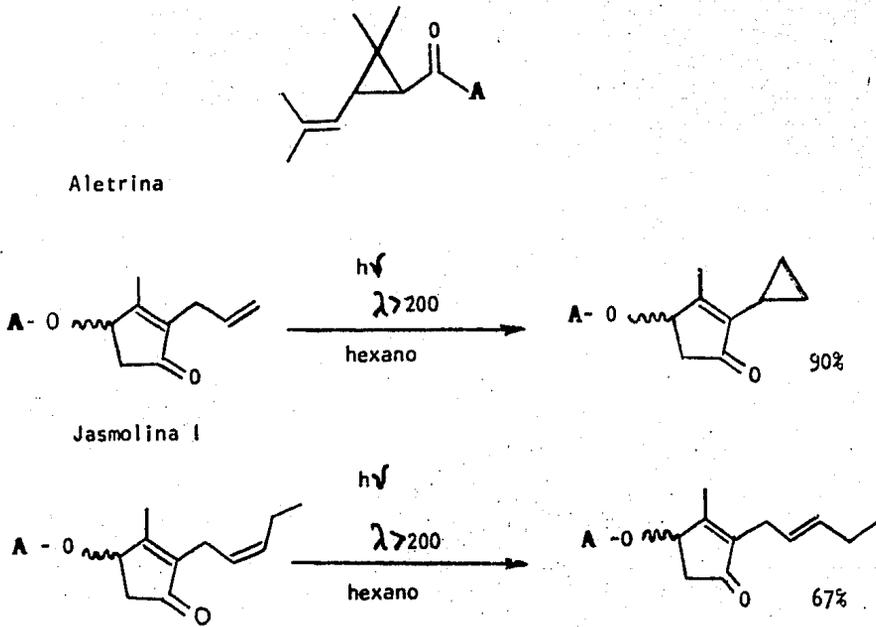
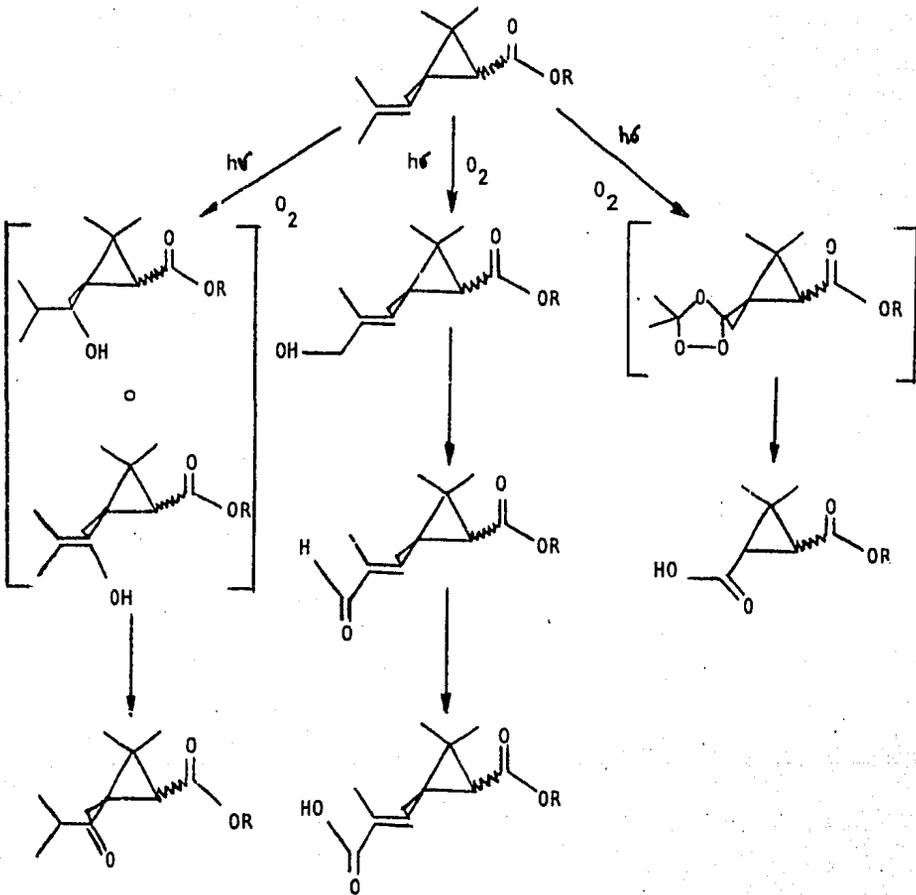


FIGURA 4.11



La resmetrina y otros piretroides con el grupo 5-bencil-3-furilmetilo experimentan oxidación rápida cuando se exponen a la luz del sol, a irradiación de lámparas de cuarzo en medio acuoso, como películas delgadas sobre vidrio, o como depósitos sobre gel de sílice.⁽⁹⁸⁾ (Figura 4.12). Una ruta de fotodescomposición principal involucra la epoxidación en el sustituyente isobutenilo para dar epóxidos R y S. La formación de los otros fotoproductos principales se inicia mediante la oxidación del anillo furano en un peróxido cíclico tipo ozónido el cual se descomponea través de los siguientes pasos: reducción a un diol seguido de reordenamiento a ciclopentenolona (I) el cual también es detectado como su derivado epóxido (II); migración de un protón o un radical hidrógeno desde la posición simétrica al grupo bencilo para dar la hidroxilactona (III); migración de catión ó radical bencilo para dar benziloxilactona (IV).⁽⁹⁸⁾

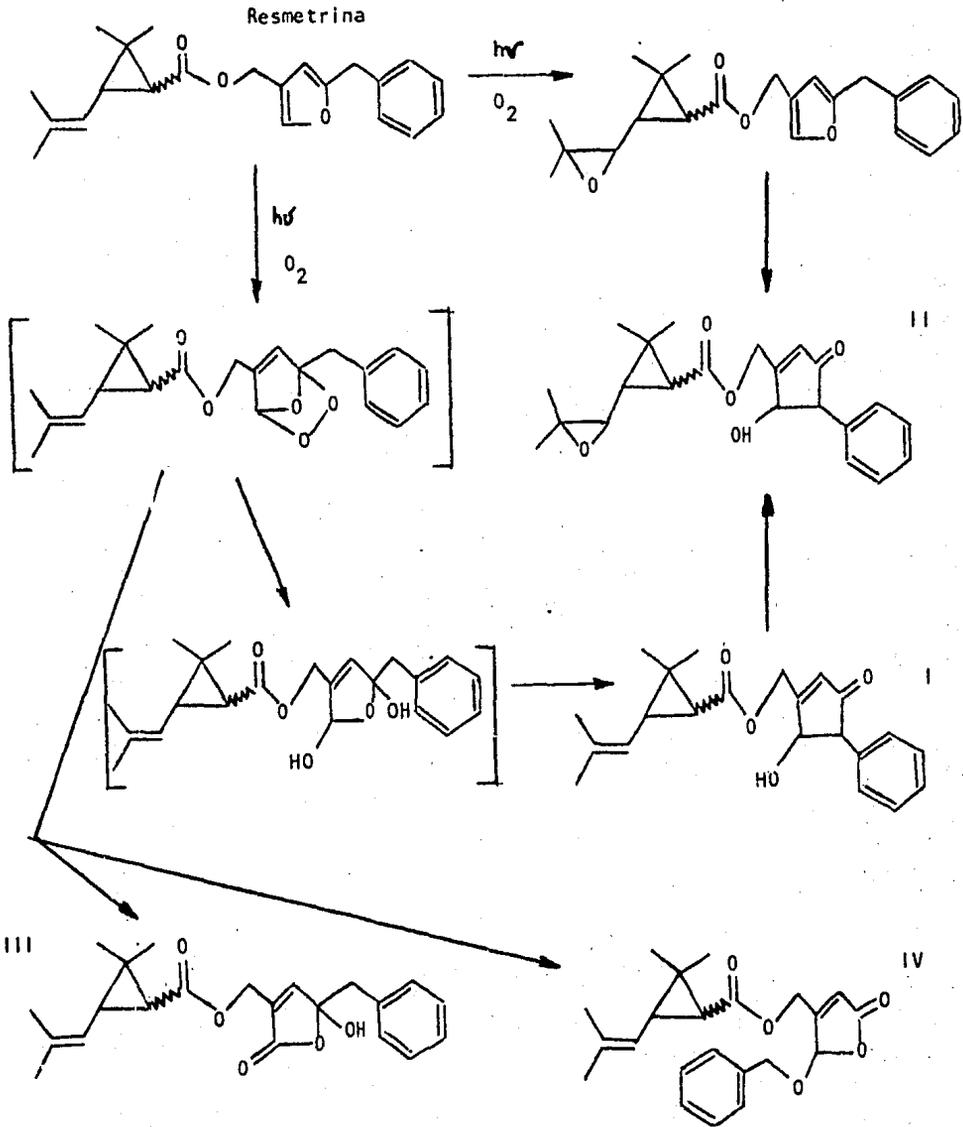
Ningún derivado fotooxidado conteniendo el grupo ésteres identificado a la fecha en los estudios de la permetrina,⁽¹¹⁶⁾ el --NRDC 161⁽¹¹⁷⁾ y el S5602.⁽¹¹⁶⁾ El doble enlace sustituido por halógenos de la fracción ácida y el grupo 3-fenoxibencilo parecen ser bastantes resistentes a la fotooxidación.

DESHALOGENACION REDUCTIVA DE SUSTITUYENTE DIHALOVINILO

La sustitución dihalovinilo para la función lábil isobutenilo estabiliza el grupo ácido de la fotooxidación pero introduce la posibilidad de una fotodeshalogenación reductiva hacia vinil haluro. Se espera una deshalogenación menos extensiva con la permetrina que con el NRDC 161 debido a las fuerzas de unión carbono-halógeno.

La permetrina irradiada ($\lambda > 290\text{nm.}$) en agua produce el derivado monodesclorado del éster original y de la fracción ácida, pero --

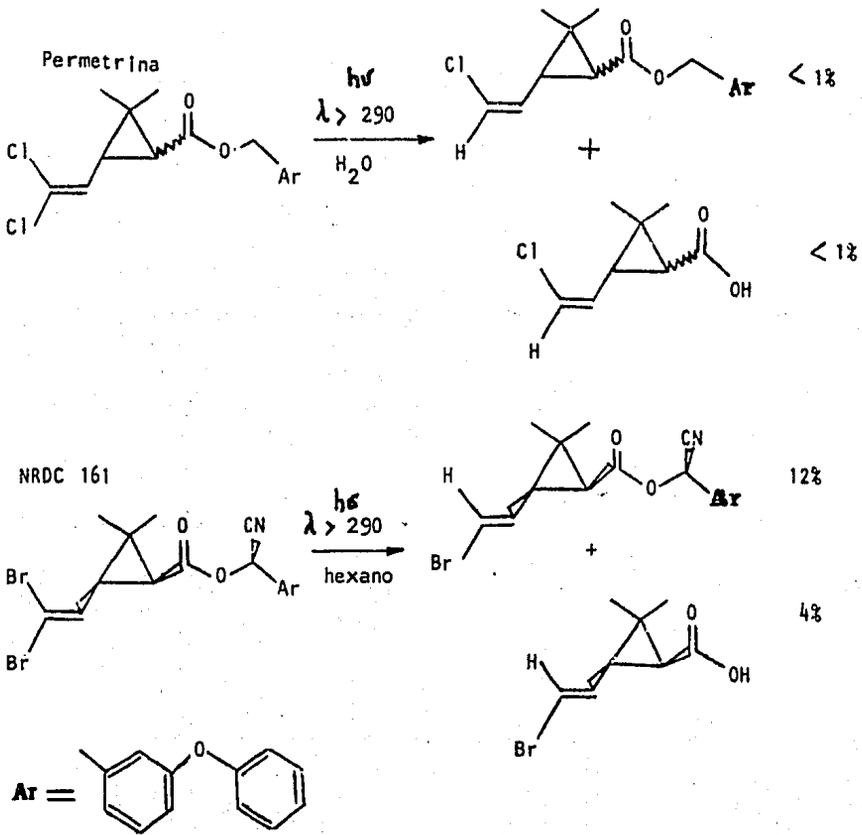
FIGURA 4.12



siempre en menores cantidades (Figura 4.13) y con longitudes de onda más cortas (p.ej; $\lambda = 220\text{nm.}$) se obtienen estos productos en cantidades mayores. Aunque la estereoquímica de la permetrina monodesclorada no está determinada, es probable que sea el producto trans-deshalogenado por analogía con los hallazgos en el NRDC 161. Así, la desbromación del NRDC 161 en hexano ocurre con preferencia estérica de modo que un producto trans desbromado (Figura 4.13) represente aprox. el 80% de los derivados-totales monodesbromados; bajo irradiación prolongada, se forma una pequeña cantidad de di-desbromo-NRDC 161. Esta preferencia estérica no es evidente iniciando con la fracción ácida del NRDC 161, p. ej. la proporción de desbromación trans/cis es aproximada a la unidad. La presencia de un donador de hidrógeno es necesaria para la fotodesbromación del NRDC 161 dado que el material desbromado no se forma bajo irradiación ni de soluciones ^(116,117) de benceno ni de películas delgadas. ⁽¹¹⁷⁾ En los estudios realizados a la fecha no se han observado productos de oxidación secundaria de la monodescloro-permetrina del monodesbromo-NRDC 161.

La descloración reductiva del grupo clorofenilo del S 5602 es evidente en hexano con fuentes de luz conteniendo longitudes de onda cortas. ⁽¹¹⁶⁾

FIGURA 4.13



FOTOELIMINACION DE DIOXIDO DE CARBONO

La importancia de la fotodescarboxilación en la esterfotólisis, generalmente depende de la estructura del ácido y de las condiciones de irradiación. La fotoeliminación del dióxido de carbono es una reacción prominente en ciertos piretroides y compuestos relacionados que contienen un α -ciano u otro radical libre estabilizando el grupo α en la unión éster.⁽¹¹⁹⁾ Este tipo de reacción es despreciable en los ésteres no sustituidos como la permetrina,⁽¹¹⁶⁾ pero es el principal paso para el S5602 bajo irradiación ($\lambda > 290\text{nm}$), en metanol (Fig. 4.14) y en hexano, acetonitrilo-agua y otros disolventes.⁽¹¹⁶⁾ El derivado descarboxilado es el fotoproducto principal en la exposición del S5602 sobre gel de sílice a la luz solar durante 28 días.⁽¹¹⁶⁾ En el caso de NRDC 161 el producto de descarboxilación se forma en metanol (Figura 4.14), hexano, pero en cantidad mucho menor⁽⁹⁹⁾ que S5602. Esta diferencia probablemente se debe a la combinación de la estabilidad del radical bencílico formado a partir de la porción ácida del S 5602 y la variedad de otras reacciones posibles para el NRDC 161.

RUPTURA DE LA UNION ESTER

La fotólisis de la unión éster es una reacción significativa para la resmetrina *trans* y *cis*,⁽⁹⁸⁾ pero no es aparentemente para la piretrina I, la aletrina, la dimetrina y la tetrametrina.⁽¹¹⁵⁾ Constituye una reacción principal para los piretroides más nuevos que contienen átomos de halógeno en la fracción ácida y un grupo ciano en el carbón bencílico. Así, la irradiación de *trans*-permetrina en agua o hexano da como productos principales los ácidos *trans*- y *cis*-diclorovinilo y alcohol 3-fenoxibencílico, mientras que la fotólisis en metanol bajo condiciones similares da los metil-ésteres de éstos ácidos y el metil-éter del alco-

hol 3-fenoxibencílico⁽¹¹⁶⁾ (Figura 4.15). La cis-permetrina experimenta reacciones análogas.⁽¹¹⁶⁾ Similarmente, el NRDC 161 da ácidos trans- y - cis dibromovinilos en hexano y acetonitrilo-agua y sus metil-ésteres en metanol.⁽⁹⁹⁾ Conforme la viscosidad del disolvente aumenta (metanol, etanol y 2-propanol) hay un decremento relativo en la extensión de la ruptura éster con NRDC 161, y en la fase sólida, con luz solar, esto deja de ser el principal paso de la reacción.⁽¹¹⁷⁾

DIMERIZACION DE RADICALES LIBRES

La irradiación ($\lambda > 290\text{nm.}$) de NRDC 161 en hexano⁽⁹⁹⁾ y de S 5602 en varios disolventes⁽¹¹⁶⁾ nos conduce a los dímeros de radicales libres generados durante el proceso de fotólisis (Figura 4.16). Los dímeros que contienen el grupo ciano supuestamente son formados por el acoplamiento de los radicales libres generados de la ruptura homolítica de la unión oxígeno-carbono de la porción alcohólica del piretroide. El principal producto dimérico de S 5602 se forma de la recombinación del radical α -isopropil-p-clorobencilo resultante de la reacción de descarboxilación discutida anteriormente. Este dímero se observa en glc como 2 picos con espectro de masa idéntico y probablemente corresponde a la mezcla d,l y a la forma meso. La fotólisis directa del α -isopropil-p-clorobencilo cloruro también genera el mismo dímero.

DESCOMPOSICION. POSTERIOR DE LOS PRODUCTOS DE LA RUPTURA ESTER

Los piretroides generalmente dan un buen número y gran variedad de fotoproductos, la mayoría de los cuales se originan de reacciones posteriores a los productos de la ruptura primaria. p. ej; la fracción alcohol liberada en la fotólisis de la resmetrina se degrada después en alcohol bencílico, benzaldehído, ácido benzoico y ácido fenilacético, -

siendo éste último el que contribuye al desagradable olor de la resmetrina fotodescompuesta.⁽⁹⁸⁾ La fotólisis de la permetrina ($\lambda > 290\text{nm.}$) en agua produce alcohol 3-hidroxibencílico y 3-hidroxibenzaldehído.⁽¹¹⁶⁾ Varios productos obtenidos en cantidades variables de la fotólisis de los α -ciano piretroides NRDC 161 y S 5602⁽⁹⁹⁾ se muestran en la figura 4.17. Se observan pequeñas cantidades de cianhidrina libre en la fotólisis del NRDC 161 en hexano, metanol y agua, y se forman grandes cantidades de 3-fenoxibenzaldehído con ambos piretroides en hexano y metanol. El cianuro de bencilo es un producto principal en el hexano mientras que en el metanol reacciona después para dar metil-3-fenoxibenzoato; el auténtico cianuro de bencilo en metanol es convertido rápidamente en metil éster por calentamiento a 50°C o por fotólisis.⁽⁹⁹⁾ Otros productos incluyen el aldehído del ácido dibromovinilo (el cuál da una gran variedad de productos adicionales por fotólisis posterior) y el derivado dibromovinilciclopropano o su isómero "de anillo abierto. Reacciones análogas ocurren en la fracción ácida en la fotólisis del S 5602.⁽¹²⁰⁾

FIGURA 4.14

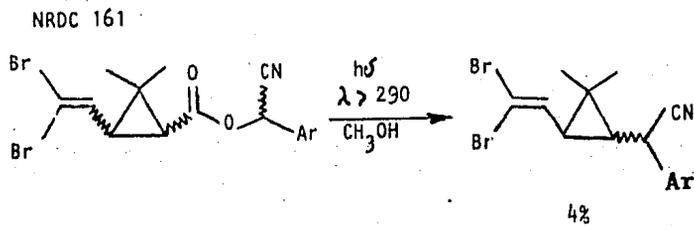
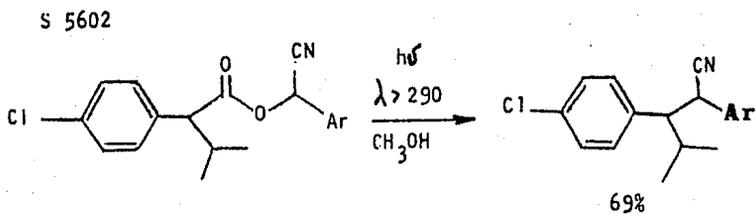


FIGURA 4.15

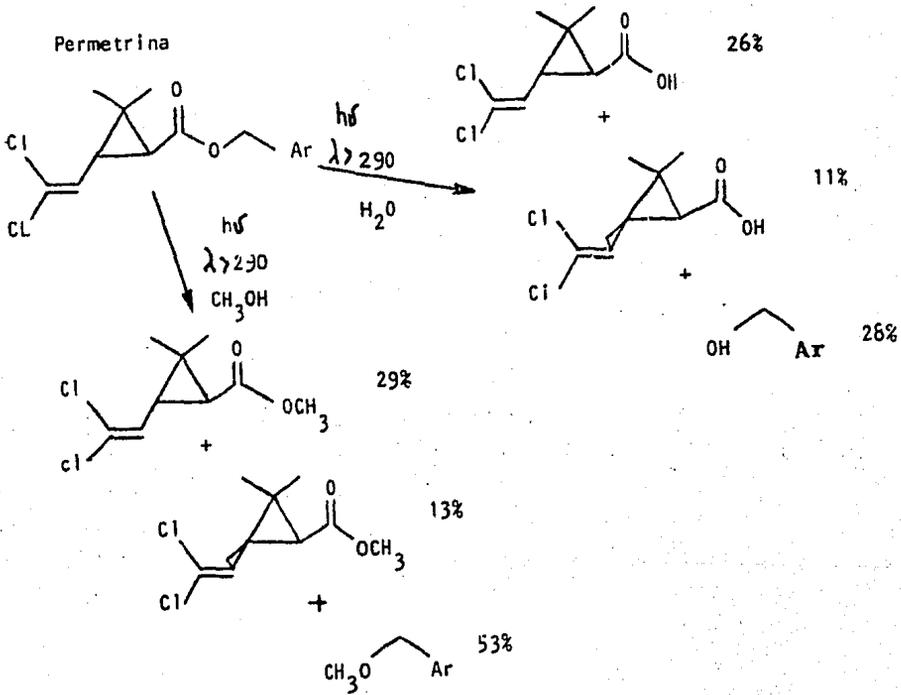


FIGURA.. 4.16

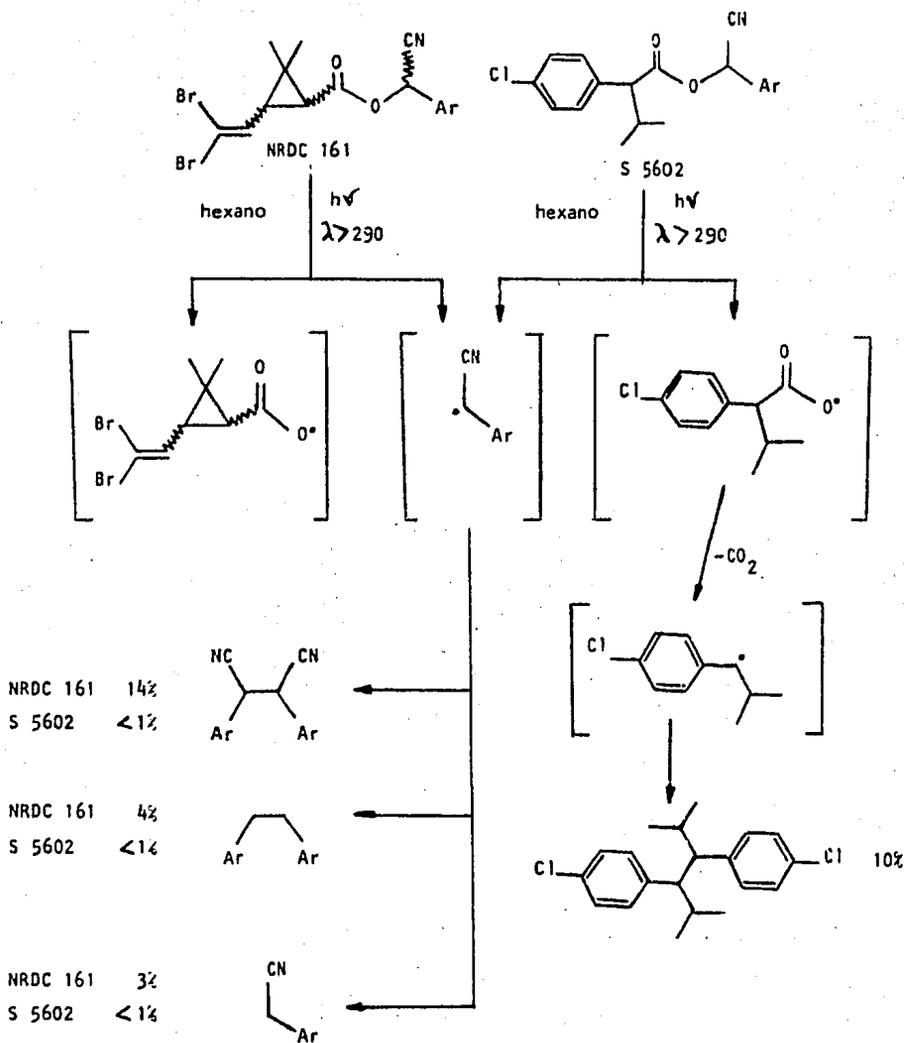
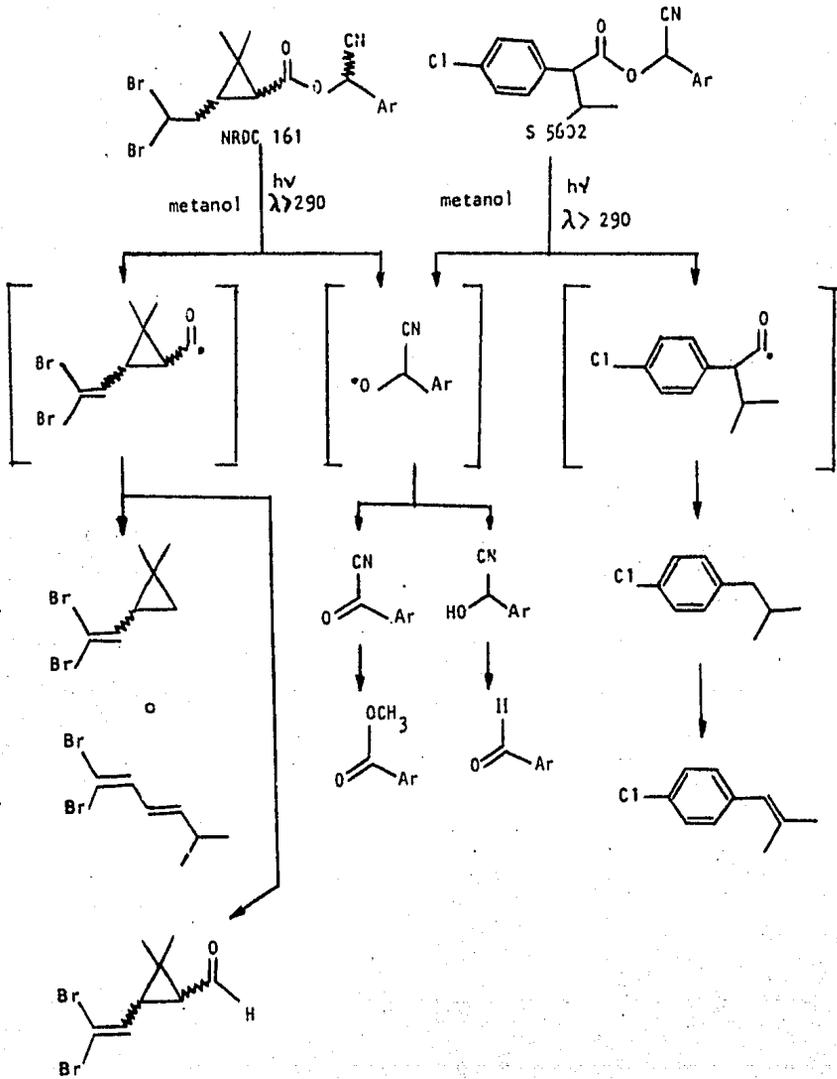


FIGURA 4.17



METABOLISMO Y DEGRADACION AMBIENTAL DE LOS INSECTICIDAS PIRETROIDES.

El valor potencial de los piretroides fotoestabilizados para el control de plagas agrícolas ha estimulado una enorme cantidad de trabajo que ha conducido rápidamente a un entendimiento de los pasos del metabolismo y degradación en varios sistemas biológicos tales como animales, plantas, enzimas aisladas, suelo y luz solar; usualmente la ruptura éster es la primera etapa principal, pero la degradación vfa oxidación -- también ocurre, tanto en la molécula intacta como en los modelos de la ruptura éster.

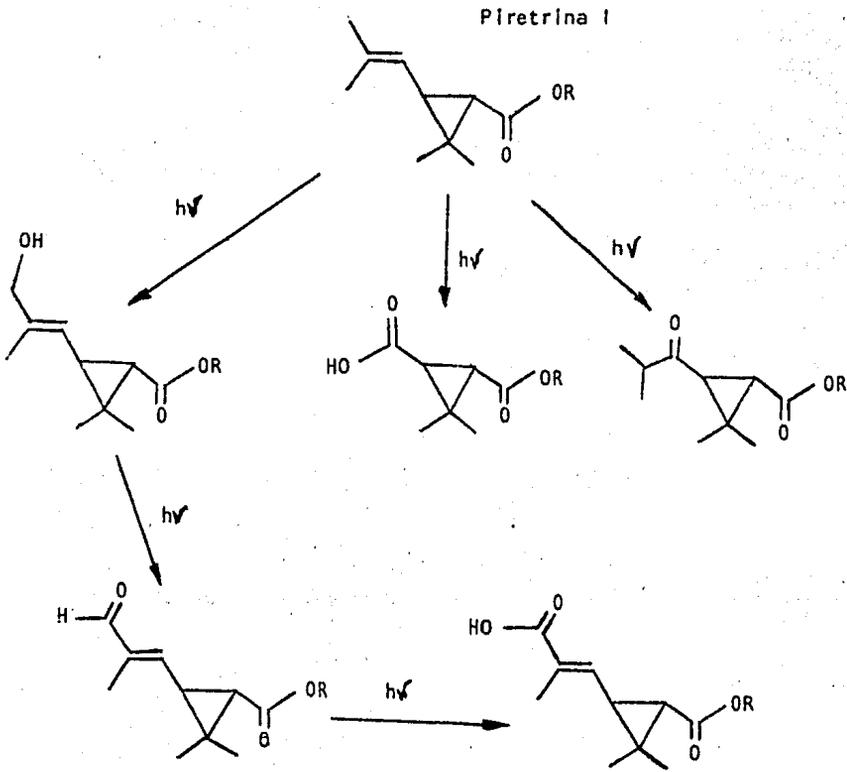
Los piretroides sintéticos son insecticidas que han sido descubiertos modificando la estructura química de los insecticidas naturales. Tanto los piretroides naturales como los primeros piretroides sintéticos son compuestos altamente activos pero también son rápidamente foto degradados, de aquí que no sean lo suficientemente persistentes para el control de plagas, sin embargo, los estudios sobre la degradación de estos compuestos han ayudado en el desarrollo de un número de piretroides más fotoestables, los cuales rápidamente se están haciendo importantes como insecticidas. Se han llevado a cabo varios estudios detallados sobre el metabolismo y degradación de estos piretroides fotoestabilizados, así como de la evaluación de su seguridad. (120)

PIRETRINAS NATURALES

El dato exacto del descubrimiento de las actividades insecticida de las flores del piretro no es conocido, pero probablemente la explotación comercial de esta actividad se originó hace pocos años. De los seis compuestos naturales más abundantes, en dos de ellos (piretrina I y II) se han llevado a cabo todos los estudios relacionados con la degradación. Los resultados obtenidos en estos estudios indican que las rutas del metabolismo en las piretrinas naturales son de tipo oxidativos - sin degradación virtual vía hidrólisis de la unión éster. En la Mosca do méstica la piretrina I se oxida en el grupo trans-metilo para dar el correspondiente alcohol, después el aldehído y finalmente el ácido carboxílico. Este ácido también se forma en la piretrina II por la hidrólisis del metil-éster. Este ácido es producido por oxidación en la cadena lateral dienil piretrolona.

Las piretrinas son muy susceptibles a la fotodegradación, aunque la fotolabilidad en las piretrinas naturales fue descubierta pronto, la naturaleza de la fotodescomposición no ha sido bien caracterizada. Los estudios con compuestos modelo: especialmente el ácido crisantémico, han sido llevados a cabo pero los resultados obtenidos no parecen ser relevantes. En otros estudios la piretrina I fue irradiada con luz solar y cuando menos siete fotoproductos fueron obtenidos al cabo de ocho horas. La caracterización de algunos ácidos liberados en la saponificación de los fotoproductos mostraron que había ocurrido una extensa fotooxidación en la parte ácida de la molécula, (Figura 4.18) con los grupos metilo de la cadena lateral isobutenilo, siendo el principal grupo de ataque. Además de las estructuras mostradas en la figura 4.18, también se formaron numerosos compuestos acídicos no identificados. La porción alcohol liberada de la saponificación no fué caracterizada.

FIGURA 4.18 Productos de fotooxidación de la parte ácida de la Piretrina I.



R = Alcohol piretrolona o alcohol piretrolona
fotoquímicamente modificado

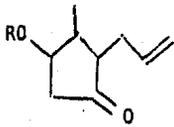
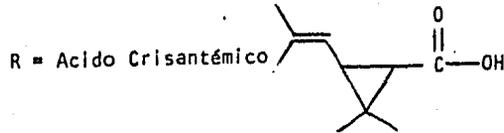
PIRETROIDES SINTETICOS FOTOLABILES

La actividad insecticida de las piretrinas naturales ha inspirado varios intentos para producir análogos sintéticos de igual o mayor actividad. Numerosas insecticidas han sido descubiertas en este camino, pero los primeros piretroides sintéticos fueron derivados principalmente de la esterificación del ácido crisantémico (la fracción ácida de la piretrina) con una serie de diferentes alcoholes donde el más importante de estos compuestos ácido-derivados se muestra en la figura 4.19, sin embargo, la presencia del ácido crisantémico en todas estas moléculas significa que cuando menos un centro de fotoinestabilidad está presente, de aquí que el potencial de estos compuestos como insecticidas agrícolas sea tan limitado como sus precursores naturales.

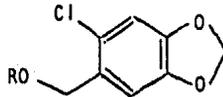
En las piretrinas naturales el ácido crisantémico está presente como el (+) trans-isómero, sin embargo, con los derivados sintéticos el ácido está usualmente presente como una mezcla racémica cis-trans y los estudios del metabolismo se han llevado a cabo con muestras que están en una serie de racematos cis/trans a isómeros ópticamente puros cis o trans. La mayoría de los estudios de metabolismo en mamíferos e insectos aún son revisados. También una comparación de los valores relativos del metabolismo de estos compuestos en sistemas microsomales aislados se ha hecho. Las siguientes generalizaciones del metabolismo de los piretroides fotolábiles pueden ser hechas del trabajo que se ha reportado.⁽¹²⁰⁾

Con la excepción de la aletrina, la hidrólisis del grupo éster es la etapa principal inicial de la degradación para los ésteres ácido trans-crisantémico. En el caso de la aletrina la fracción alcohol es muy similar a la de la piretrina I y II y con estas dos piretrinas naturales la hidrólisis del éster no es paso metabólico importante.

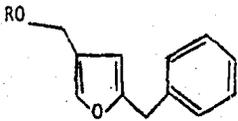
FIGURA 4.19 Piretroides sintéticos derivados del ácido crisantémico.



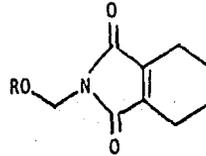
Aletrina



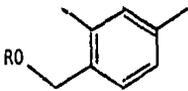
Bartrina



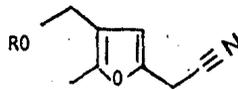
Resmetrina



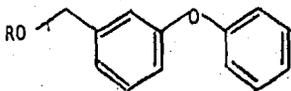
Tetrametrina



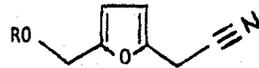
Dimetrina



Propartrina



Fenotrina



Furametrina

"In vitro" las pruebas han demostrado que los ésteres del ácido cis-crisantémico son mucho menos rápidamente hidrolizados por el hígado en los mamíferos que los ésteres trans-isómero. "In vivo", los estudios, también muestran que la ruptura ocurre menos rápidamente que el cis isómero, aunque la diferencia no es tan marcada como los estudios "In vitro".

La oxidación de los grupos metilo de la cadena lateral isobutenilo de la fracción del ácido crisantémico ocurre para dar sucesivamente un alcohol, aldehído y ácido carboxílico. La configuración del ácido crisantémico afecta a la oxidación en ratas, en las que el ácido -- crisantémico (+) trans es sólo oxidado en el grupo trans-metilo, mientras que el ácido cis-crisantémico (+) y (-) cis es oxidado en grupos cis y - trans metilo. La oxidación de uno de los grupos gem dimetilo sobre el -- anillo ciclopropano para dar un alcohol también puede ocurrir.

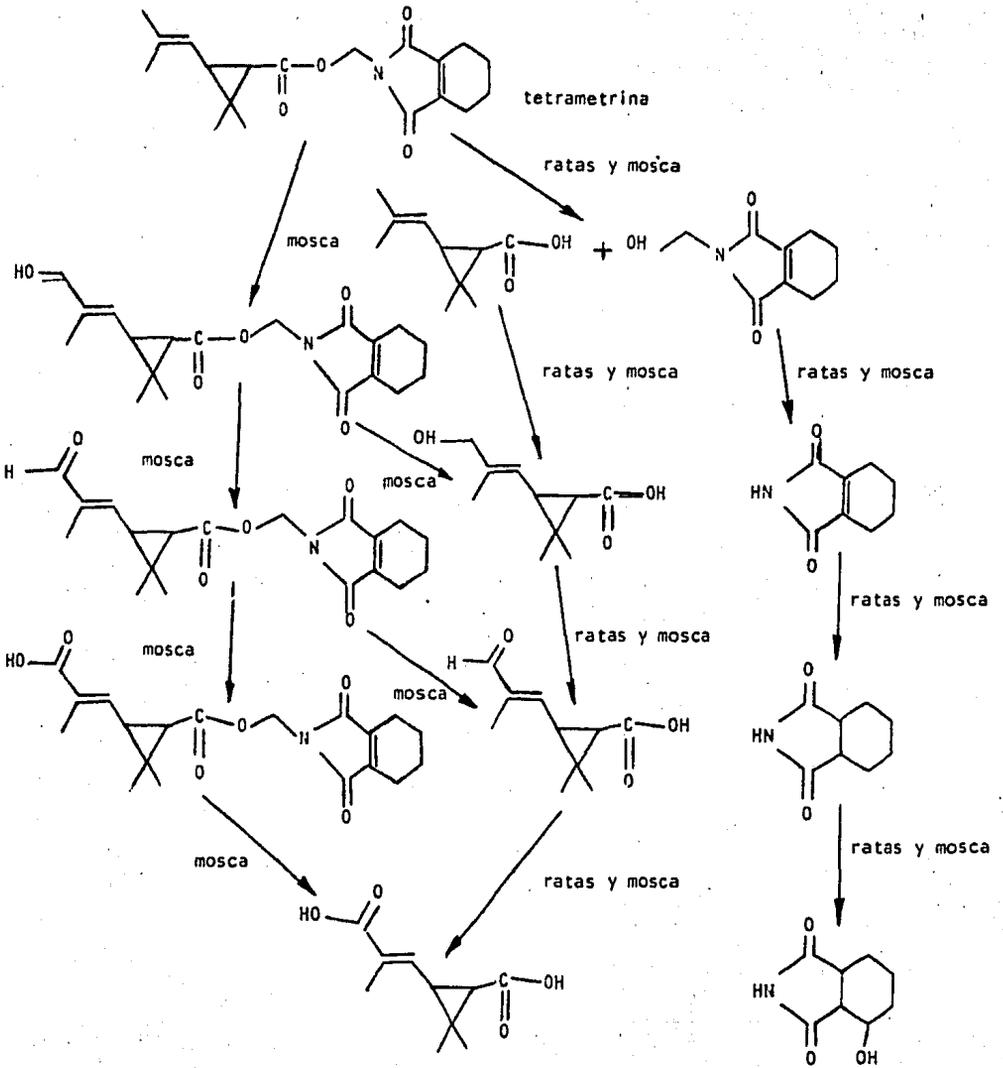
Las fracciones alcohol de estos piretroides también es es tan sujetas a modificaciones oxidativas. Con la aletrina la cadena lateral alilo es atacada para dar alcoholes mono y dihidricos. En el caso de la resmetrina y la fenotrina los anillos aromáticos son oxidados en las - posiciones para, dando fenoles, y el grupo bencílico de la resmetrina es - también oxidado al correspondiente alcohol y entonces da una cetona.

Después de una ruptura éster los alcoholes liberados - de la resmetrina, fenotrina, batrina, dimetrina y propartina, pueden sufrir todos oxidación posterior al correspondiente ácido carboxílico. En la tetrametrina (el 3,4,5,6 tetrahidroftalimidometanol) liberada por ruptura del éster es convertido a 3,4,5,6-tetrahidrotalimida, posiblemente - por acción del alcohol liberado a un ácido carboxílico inestable, el cual se descarboxila rápidamente. Este compuesto es entonces reducido por las ratas a ciclohexano -1,2-dicarboximida, seguido por oxidación a 3-hidroxi ciclohexano-1,2-dicarboximida.

Las combinaciones de los procesos metabólicos anteriores resultan para estos piretroides. Los pasos que han sido propuestos para la resmetrina y la tetrametrina (Figura 4.20), siguen una buena ilustración de la mayoría de los tipos de conversiones metabólicas que pueden ocurrir a este tipo de compuestos.

Como con las piretrinas naturales, la fotoquímica de los piretroides sintéticos fotolábiles, no ha sido investigada en detalle, sin embargo la fotodegradación de aletrina, tetrametrina y dimetrina sobre placas de vidrio ha sido estudiada por Chen y Casida(1969),⁽¹²¹⁾ quienes concluyeron que la ruptura del éster no era un paso importante para cualquiera de estos compuestos. La fotooxidación de la fracción ácido crisantémica ocurrió como se esperaba en la misma forma como se detectó para la piretrina I. La modificación de la fracción alcohol también ocurrió, pero la naturaleza de los compuestos formados no fué determinada, la única fotodegradación detallada ha sido llevada a cabo sobre la resmetrina. En este estudio la resmetrina fue irradiada en varias superficies y en agua tanto con luz solar como con lámpara solar. Los pasos de fotodescomposición de este estudio se sintetizan en la figura 4.21. La oxidación en varias posiciones sobre el éster intacto y el reordenamiento subsecuente fue la principal ruta de degradación. Además algo de la fragmentación de la fracción alcohol ocurrió para dar alcohol bencilico y también ácido fenil acético.

El trabajo que ha sido llevado a cabo sobre la degradación de estos piretroides sintéticos fotolábiles es ciertamente mucho más detallado que para precursores naturales, sin embargo la variedad de sistemas degradativos estudiados (ratas, mosca doméstica, radiación con luz ultravioleta), es igualmente limitada. Esta limitación del estudio es de esperarse dado que la fotoinestabilidad de tales compuestos preincluyen -



su uso como insecticidas agrícolas y de aquí la necesidad de conocimiento de su degradación en una variedad más amplia de sistemas biológicos.

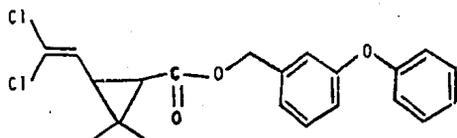
PIRETROIDES SINTÉTICOS FOTOESTABILIZADOS

La extrema fotoinestabilidad de los piretroides naturales y los primeros sintéticos fue superada eventualmente cuando Elliott y colaboradores⁽³²⁾ combinaron un análogo fotoestabilizado del ácido crisánémico (ácido-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico) - con el alcohol 3-fenoxibencílico. El compuesto resultante, permetrina no se oxidaba rápidamente, dado que los grupos metilo de la cadena lateral - isobutenil habían sido sustituidos con átomos de cloro. La sustitución de estos grupos altamente fotosensibles dió un compuesto con una vida media a la luz solar en días, más que en horas.

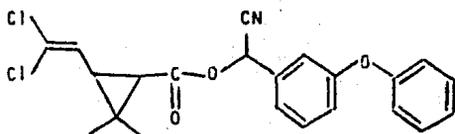
El descubrimiento de este piretroide fotoestabilizado - significó que los piretroides podían ser ahora considerados para el control de plagas agrícolas. Desde el descubrimiento de la permetrina otros piretroides numerosos fotoestabilizados han sido sintetizados, de los más importantes de estos compuestos se enlistan en la Tabla IV.11.

El valor potencial de estos piretroides fotoestabilizados para uso agrícola ha estimulado una gran cantidad de trabajos sobre su degradación en un gran número de sistemas biológicos y ambientales, insectos, ratas, ratones, ganado, cabras, pollos, enzimas aisladas, plantas, suelo y luz solar. Hasta ahora el más estudiado es la permetrina y las rutas de metabolismo que han sido establecidas para este compuesto con sus rutas relevantes (Figura 4.22). En la mayoría de los sistemas biológicos la ruptura éster es la principal etapa inicial y esta ruptura es más fácil para el isómero trans que para el cis. La degradación vía oxí-

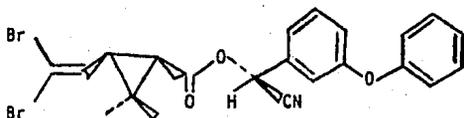
TABLA. IV.11 Estructuras de los más importantes piretroides fotoestabilizados.



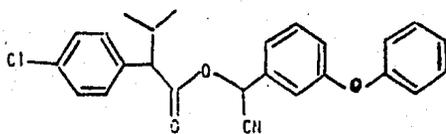
Permetrina (3 fenoxibencil,cis, trans \pm)
-3-(2,2-diclorovinil)- α , α
dimetilciclopropanocarboxilato



Cipermetrina (\pm)- α -ciano-3-fenoxibencil
(\pm)-cis,trans-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclo
propanocarboxilato).

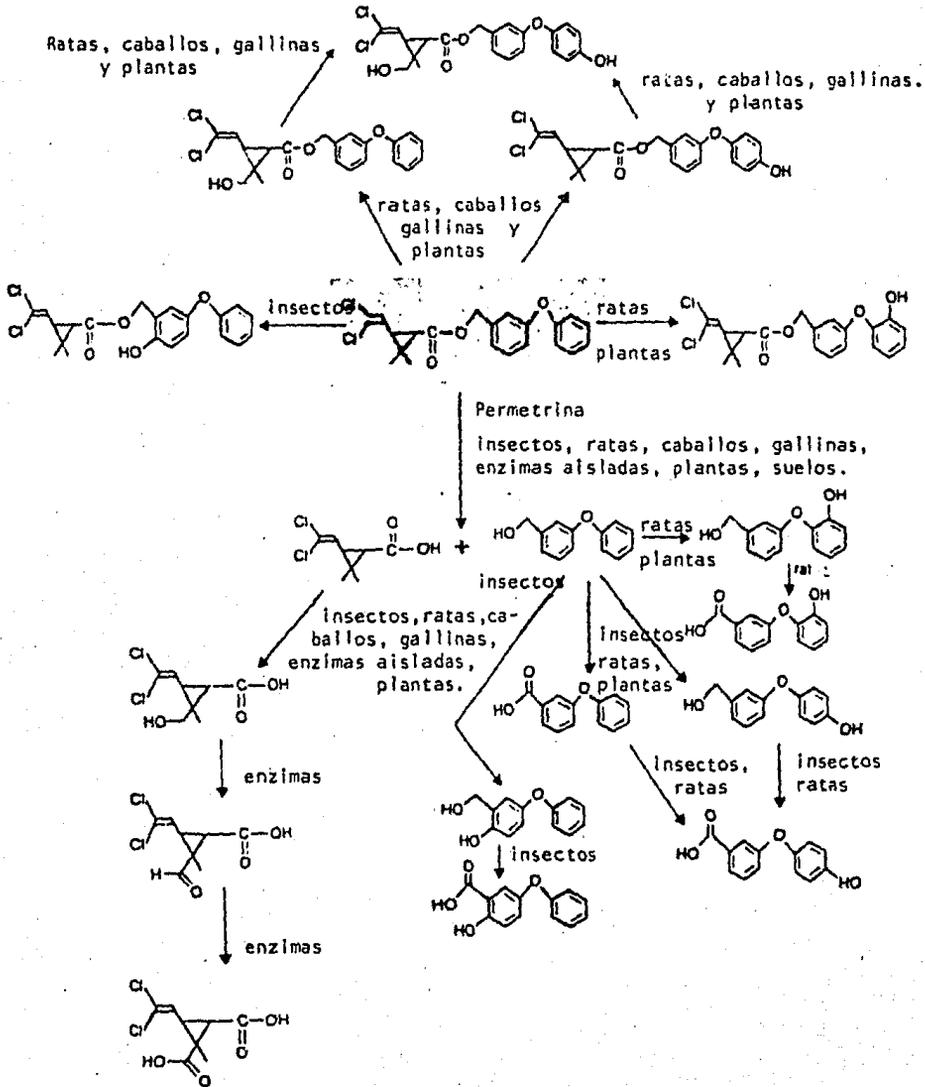


Decametrina ((S)- α -ciano-3-fenoxibencil
(1R,3R-(1R, 3R))-3-(2,2 dibromo-
vinil)-2,2-dimetil-ciclopropano
carboxilato



Fenvalerato (\pm)- α -ciano-3-fenoxibencil
(\pm)- α -(4-clorofenil) isovalerato)

FIGURA 4.22 Rutas del metabolismo de la permetrina en varios sistemas biológicos. Estas rutas han sido descritas en varios trabajos, entre los que se encuentran: Insects-Bigley and Plapp 1978, Shono et al. 1978.



dativa también ocurre, tanto en la molécula intacta como en los productos formados por la ruptura éster. Las rutas principales del ataque oxidativo involucran la oxidación del grupo alcohol bencílico a ácido carboxílico, la hidroxilación en la posición 4 del fragmento 3 alcohol-3-fenoxibencílico y la oxidación del grupo dimetilo del anillo ciclopropano a un alcohol. En el suelo la oxidación de todas las partes de la molécula, para dar una mineralización completa de dióxido de carbono es también un paso principal. Posiciones menos importantes de la oxidación están en las posiciones 2 y 6 de la fracción alcohol. Además de la oxidación posterior del alcohol formado en el grupo dimetilo del anillo ciclopropano, ha sido demostrado que ocurre con microsomas del hígado de ratones y ratas para el correspondiente aldehído y ácido carboxílico. Este último compuesto ha sido detectado como un producto menor en el suelo, en plantas en crecimiento, en suelos tratados con permetrina y como un producto muy menor en ratas.

La fotoquímica de la permetrina ha sido extensamente estudiada en solución y en superficie del suelo. En solución, la fotoisomerización sobre la unión 1,3 sobre el anillo ciclopropano y la ruptura éster son las principales reacciones involucradas. Pasos menores son la sustitución de un átomo de cloro por hidrógeno, la fusión del anillo ciclopropano para producir 3-fenoxibencil, dimetil acrilato, la oxidación del alcohol 3-fenoxibencílico hasta aldehído y ácido carboxílico, y la ruptura de la unión éter.

Pasos similares de la fotodegradación fueron detectados en las superficies del suelo pero la degradación fue mucho más lenta y la fotoisomerización no fué un paso principal.

Menos información se ha publicado sobre los insecticidas piretroides cipermetrina, y decametrina, los cuales están muy relacio

nados con la permetrina. En mamíferos la ruptura éster y la hidroxilación en la posición 4' de la fracción alcohol son como en la permetrina, las principales rutas del metabolismo.

Además la hidroxilación en las posiciones 2' y 5 del -- fragmento alcohol y sobre los grupos dimetilo del anillo ciclopropano han sido detectados como pasos menores del metabolismo con la decametrina. Después de la ruptura éster el alcohol α -ciano-3-fenoxibencílico liberado - (ó sus metabolitos hidroxilados), o inestables y es rápidamente convertido a ácido benzoico con la liberación del ión cianuro. Este ión cianuro es entonces detoxificado principalmente por conversión a ión tiocianato y también a una pequeña cantidad de ácido 2-imino-tiazolidina-4-carboxílico.

Además de estos estudios en sistemas de mamíferos, la degradación de la cipermetrina ha sido estudiada en el suelo y la fotodegradación de la decametrina ha sido estudiada en solución y sobre superficies. En el suelo como con los estudios de los mamíferos la oxidación en la posición 4' de la fracción alcohol, la ruptura éster y la conversión rápida de alcohol α -ciano-3-fenoxibencílico liberado a ácido 3-fenoxibenzoico fueron mostrados que eran los principales pasos de degradación. Como podría predecirse de los estudios de la permetrina en el suelo, todos estos fragmentos son degradados posteriormente ha dióxido de carbono liberado.

Estudios de la fotodegradación de la decametrina han deducido una serie compleja de reacciones e interconversiones de isómeros, los más importantes de los cuales se muestran en la figura 4.23.

El fenvalerato, otro piretroide fotoestabilizado y comercialmente importante es como la cipermetrina y la decametrina, un éster del alcohol α -ciano-3-fenoxibencílico. Sin embargo con este compuesto la --

parte ácida de la molécula no está basada en un anillo ciclopropano sino que consiste de ácido 2-(4-clorofenil) isovalérico. En la actualidad tres estudios, el metabolismo en ratas, la degradación en el suelo y la degradación fotoquímica han sido realizados para este compuesto. (122,123,124)

En las ratas la ruptura éster y la oxidación en la posición 4' de la fracción alcohol son los principales compuestos metabólicos. La oxidación en la posición 2' de la fracción alcohol también ocurre. Además el grupo -dimetilo y la posición α de la fracción ácida se sujetan a un ataque oxidativo para dar una variedad de ácidos hidrocarboxílicos, formando en su totalidad lactonas. También se forma un anhídrido ácido dicarboxílico.

En el suelo la hidrólisis éster es con todos los otros piretroides fotoestabilizados la principal ruta de degradación. Después de la hidrólisis el fragmento alcohol liberado es idéntico al fragmento -alcohol presente en la cipermetrina y de aquí que sería degradado posteriormente en la misma forma. Sin embargo la degradación en la fracción -alcohol en la molécula intacta es inesperadamente diferente de cipermetrina en que la ruptura éster es una ruta principal de la degradación, mientras que la ruptura éster no ha sido detectada con la cipermetrina. Además la hidrólisis del grupo ciano a una amida es importante con el fenvalerato, mientras que con la cipermetrina sólo es un paso de degradación -menor. Como con todos los otros piretroides que han sido estudiados, los productos de degradación formados en el suelo son posteriormente degradados para producir dióxido de carbono.

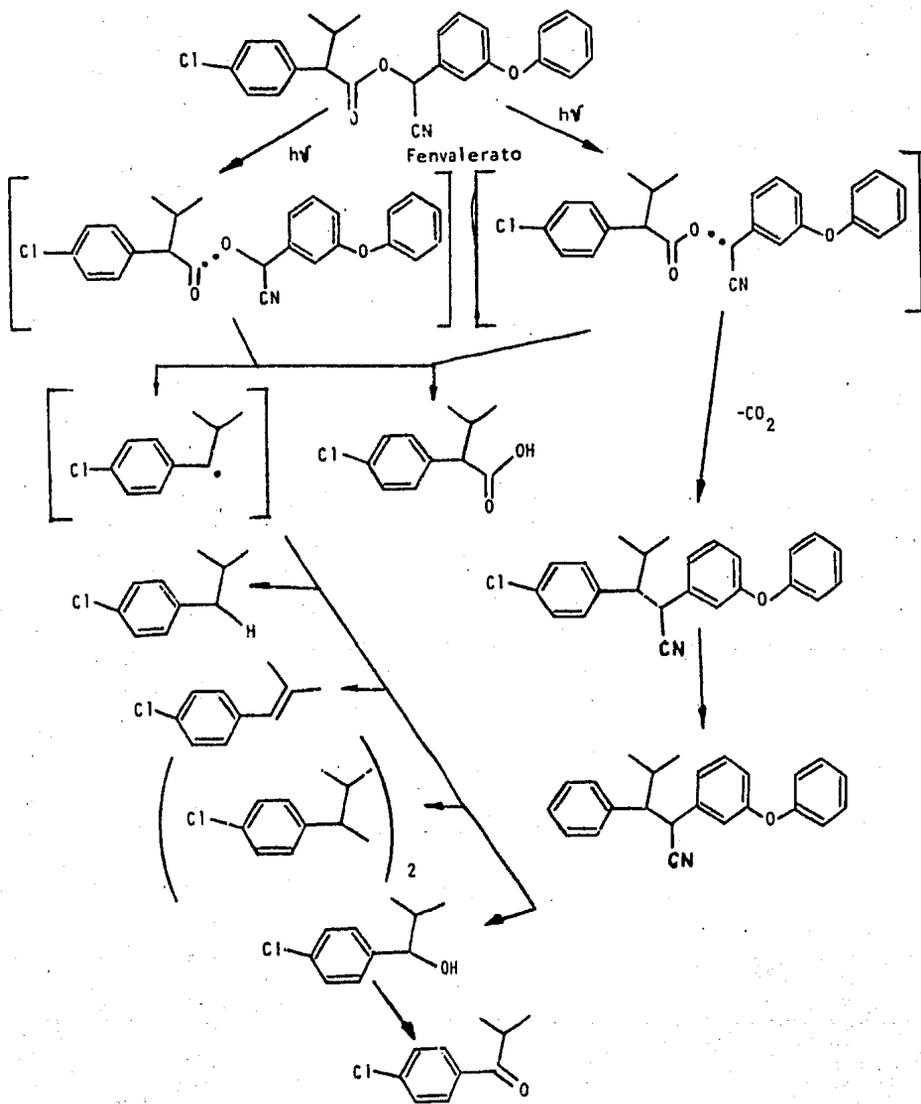
Los pasos de la degradación fotoquímica deducida del fenvalerato son resumidos en la figura 4.24.

Debido a la mitad ácida de la molécula de fenvalerato, la ruptura fotolítica produce como podría esperarse, ácido α -(4-clorofenil) isovalérico. Además se forma un radical α -isopropil-4-cloroben

cilo intermediario a partir del cual hasta 5 productos no acídicos pueden ser generados, dependiendo de las condiciones de irradiación utilizadas -- (por ejemplo sobre la superficie o en una variedad de solventes).

La actual comprensión de la degradación de los piretroides sintéticos fotoestabilizados, especialmente la permetrina es ahora extremadamente detallada. Esta comprensión fue motivada dada la importancia tan grande que tienen como insecticidas agrícolas.

Figura 4.24 Mecanismo de la fotodegradación del fenvalerato.



DEGRADACION DE LA PERMETRINA EN SUELOS Y CULTIVOS MICROBIANOS

Como se ha comentado los piretroides son una de las clases de insecticidas más antiguamente conocidos. Aunque los piretroides - tanto naturales como sintéticos son excelentes insecticidas, su inestabilidad en la luz y en el aire ha limitado su uso para proteger las cosechas agrícolas. Trabajos recientes⁽³²⁾ han demostrado sin embargo que la mayoría de los grupos lábiles en los piretroides pueden ser sustituidos con otros, lo cual provee mayor estabilidad e incrementa la actividad insecticida. El conocimiento de los pasos por lo que los piretroides naturales y sintéticos son metabolizados en los mamíferos^(87,90,91,104,106, 125,129) o degradados fotoquímicamente se ha desarrollado rápidamente en los últimos años.^(32,98,108,130) Este estudio describe los resultados de una investigación sumaria de la degradación y persistencia de la permetrina -- (m-fenoxibencil cis, trans - (+) -3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato) (FMC 33/297, NDC - 143) en suelos.⁽¹³¹⁾

Degradación en suelo aeróbico: Los estudios del metabolismo en suelo son llevados a cabo con suelos colocados en un sistema simple de flujo, el cual permite simultáneamente la medida de la pérdida por volatilización y la evolución metabólica del CO₂ en el suelo.⁽¹³²⁾ Las características físicas y químicas de los suelos utilizados se enlistan en la tabla IV.12. La permetrina ¹⁴C-carbonilo(ácido) y ¹⁴C-metileno(alcohol) (Figura 4.25), fueron utilizadas en estas investigaciones. Las aplicaciones materiales fueron hechas en 0.1 ml. de benceno a una concentración final de 0.2 lb./acre de la mezcla cis/trans, después de lo cual cada mezcla fue homogenizada vigorosamente y ajustada a 75% de humedad e incubada a 25°C. La azida de sodio fue utilizada como inhibidor microbiano en los suelos, para evitar la contribución de la actividad microbiana en la degradación de la permetrina. A las condiciones requeridas de -

Incubación, los suelos fueron muestreados y procesados como se indica en la figura 4.26.

La degradación con subsecuente evolución de $^{14}\text{CO}_2$ a partir de permetrina ^{14}C -carbonilo y ^{14}C -metileno ocurrió rápidamente según se muestra en la figura 4.27. En un experimento inicial el 62% de ^{14}C del metileno y el 52% del carbonil-permetrina marcado se había desarrollado como $^{14}\text{CO}_2$ (figura 4.27-A), después de 27 días de incubación. Estas diferencias finales fueron opuestas en otro experimento (figura 4.27-B) en el que 64.5% del ^{14}C -carbonilo y el 58.7% del ^{14}C -metileno se había desarrollado como $^{14}\text{CO}_2$ después de 34 días de incubación. En ambos experimentos la evolución del $^{14}\text{CO}_2$ fue inicialmente más rápido a partir del material marcado ^{14}C -metileno que de la permetrina ^{14}C -carbonilo.

La influencia de altas concentraciones del inhibidor microbiano (azida de sodio) sobre la evolución de $^{14}\text{CO}_2$ a partir de la permetrina tratada en suelo, también fue examinada. Menos del 0.3% del ^{14}C -permetrina fue desarrollada a partir de los suelos tratados con azida de sodio. Estos resultados indican que la actividad microbiana del suelo está involucrada en la degradación y últimamente en la evolución del $^{14}\text{CO}_2$ a partir de ambas formas de ^{14}C -permetrina.

Menos del 1% de la actividad ^{14}C inicialmente presente, fue recuperado como productos volátiles atrapados por el empaste de poliuretano. Estos resultados indican que las pérdidas insignificantes tanto de permetrina como de productos de degradación que contienen cualquier marcador ocurrirían por volatilización cuando la permetrina se incorpora al suelo.

Ligeras diferencias se observaron en la distribución de-

la actividad ^{14}C en el suelo con fracciones de materia orgánica (ácidos - fúlvico, húmico y húmico). Estos resultados indican la importancia de la actividad microbiana en el suelo en la degradación de los pesticidas - y la asociación de varios productos con varias fracciones de materia orgánica del suelo.

FIGURA 4.25 Posición del ^{14}C -marcado del ^{14}C -permetrina
Indicadas para el carbonilo (constituyente-
ácido y metileno (constituyente alcohol).

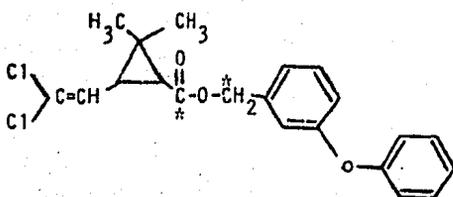


FIGURA 4.26 Procedimiento de extracción de compuestos para la muestra de suelo.

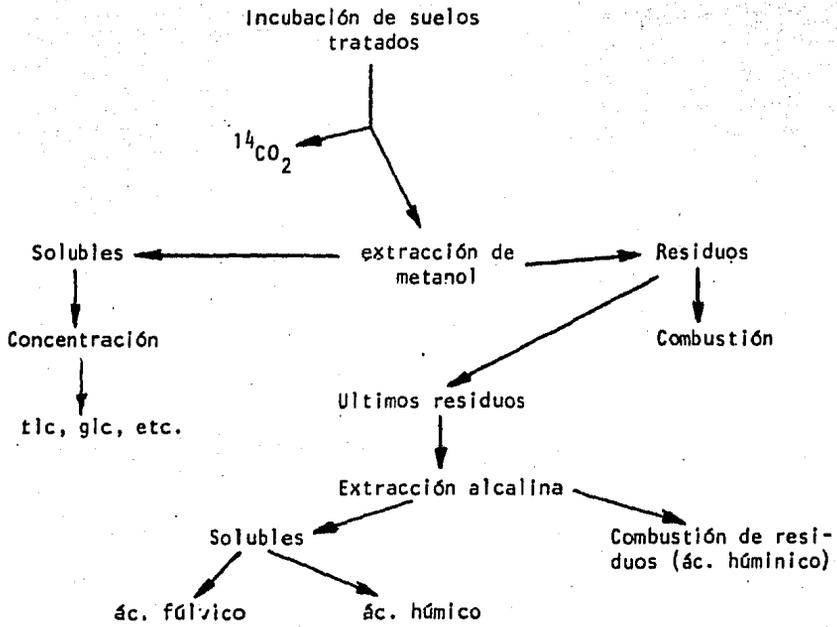


FIGURA 4.27 Degradación del ^{14}C -carbonilo (ácido) y ^{14}C -metileno (alcohol) de la permetrina.

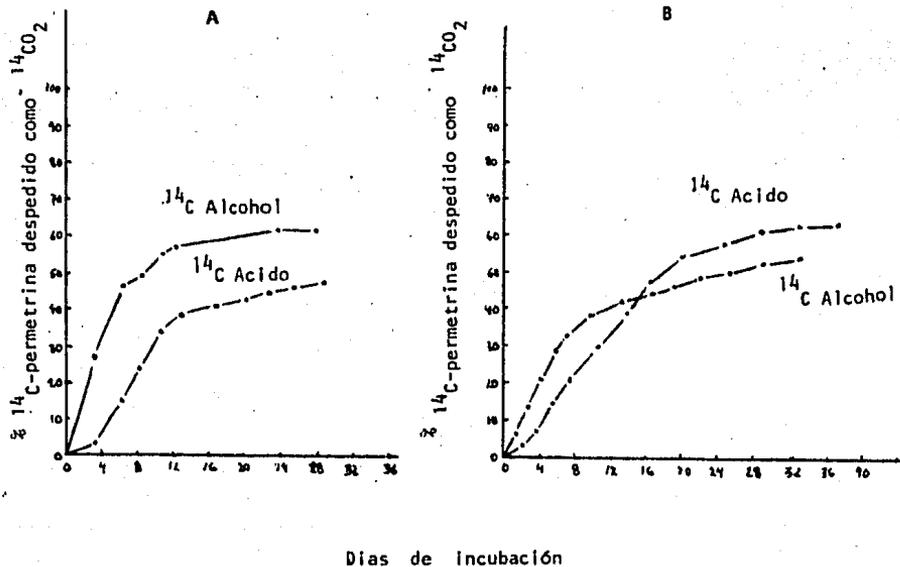


FIGURA 4.28 Degradación del ^{14}C -carbonilo de la permetrina en cinco suelos diferentes.

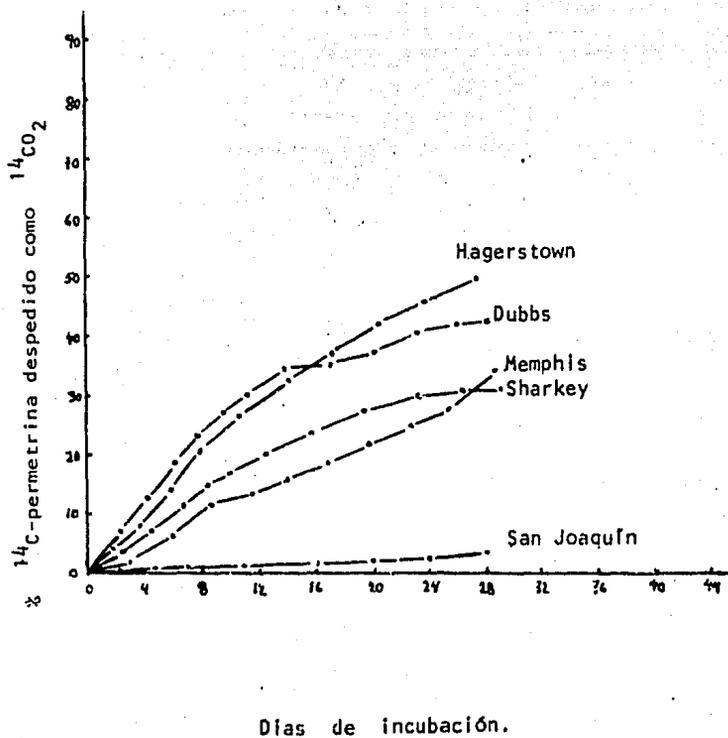


TABLA IV. 12 Características físicas y químicas de los suelos en experimentación.

TIPO DE SUELO	C E C meq 100 g	%			O.M.	P H	% de humedad a 1/3 atm. de presión.
		arena	sedimento	arcilla			
Sedimento Memphis	16.3	20.8	254.0	25.2	20.7	5.8	37.6
Sedimentos Dubbs.	8.5	48.8	44.0	7.2	1.0	5.9	23.7
Arcilla Sharkey.	33.6	20.8	32.0	47.2	6.1	5.9	45.5
Sedimento de Arcilla Hagerstown.	8.8	17.0	50.6	32.4	2.3	7.5	32.6
Sedimento arenosa Sn. Joaquín.	----	48.0	42.0	9.7	1.2	7.2	22.4

TABLA IV. 13 Relación de ^{14}C en ^{14}C -permetrina del suelo tratado del tipo Hagerstown.

Posición del ^{14}C - Marcado	% de ^{14}C recuperado como:				Total
	volátiles		Extraíble	Residual	
	CO_2	en la etapa			
Carbonilo	64.5	0.2	18.8	27.3	110.8
Carbonilo + NaN_3	0.3	0.4	71.5	22.9	95.1
Metileno	58.7	0.1	14.5	25.4	98.7
Metileno + NaN_3	0.1	0.1	67.7	32.6	100.5

Diferencias significativas en los valores de degradación del ^{14}C -carbonilopermetrina se observaron en experimentos con diferentes tipos de suelo (figura 4.28).

Degradación de suelos anaeróbicos: Los suelos tratados (tabla IV.12) fueron contenidos en frascos biométricos ⁽¹³³⁾, conteniendo una atmósfera de nitrógeno. En contraste a los suelos aeróbicos menos 1% del ^{14}C introducido en el sistema fue atrapado como $^{14}\text{CO}_2$ a partir del suelo incubado anaeróbicamente.

Varios contrastes adicionales también son de interés. El extracto total de productos ^{14}C fue mucho mayor a partir de suelos incubados anaeróbicamente tabla IV.16 que de suelos incubados aeróbicamente Tabla IV.13 y IV.15.

También pareció existir una actividad residual creciente en la fase acuosa a los 30 días de incubación y a los 60 días de incubación (tabla IV. 16). Esto sugeriría una tendencia a la formación de productos más polares. También en el suelo incubado aeróbicamente la mayor parte del ^{14}C residual en el suelo anaeróbico esta asociado con las fracciones ácido fúlvico y humínico (tabla IV.17).

Identificación de productos del suelo: El análisis cromatográfico de capa delgada de extractos del suelo a partir de suelos tratados con ^{14}C -permetrina reveló que el material original es rápidamente degradado en el suelo a varios productos. La identificación tentativa de tres productos fue establecida mediante el mismo método; estos son ácido-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico, alcohol 3-fenoxibencílico y ácido 3-fenoxibenzoico.

TABLA IV 14 Distribución de ^{14}C en suelos de materia orgánica.

Posición del ^{14}C marcado.	Muestra de material de suelo orgánico.			
	Fúlvico	Húmico.	Humínico	
Carbonilo.	48.6	9.7	41.6	
Carbonilo + NaN_3	70.5	3.4	26.1	
Metileno	32.3	15.7	52.1	
Metileno + - NaN_3	54.3	13.8	31.9	

TABLA IV 15 Balance de ^{14}C en ^{14}C - carbonil - permetrina tratado en suelos.

TIPOS DE SUELO	% de ^{14}C recuperado como:				
	volátiles.		Extraíble	Residual	Total
	$^{14}\text{CO}_2$	en la tapa			
Sedimento arenoso Sn. Joaquín.	2.2	0.6	86.7	10.6	100.1
Sedimento arena - fina Dubbs.	46.0	0.7	17.1	38.7	102.5
Sedimento memphis	31.5	2.4	18.6	45.0	97.5
Sedimento de arcilla Hagerstown.	51.0	0.4	22.5	26.0	99.9
Arcilla sharkey.	31.1	0.3	40.7	28.5	100.6

TABLA IV 16 Distribución de ^{14}C del ^{14}C -permetrina en suelos anaeróbicos del tipo Hagerstown.

Posición del ^{14}C - marcado.	% de ^{14}C recuperado como:					
	^{14}CO	Extraíble		Acuoso.	Residual	Total.
		Hexano	Cloroformo/meta- nol.			
30 días de incubación						
Carbonilo.	0.2	8.2	58.2	n.d*	27.2	93.8
Metileno.	0.1	12.4	81.0	3.7	12.2	109.4
60 días de incubación						
Carbonilo.	0.3	6.8	64.4	23.2	2.9	97.6
Metileno.	0.1	12.6	48.4	11.6	12.6	85.3

* n.d.= no determinado.

TABLA IV 17 Distribución de ^{14}C en suelos de materia orgánica con fracciones de suelos incubados anaeróbicamente.

Posición del ^{14}C - marcado	% ^{14}C en muestra de suelos orgánicos.		
	Fúlvico.	Húmico.	Humínico.
30 días de incubación.			
Carbonilo.	24.7	4.3	71.0
Metileno.	33.4	11.2	55.4
60 días de incubación.			
Carbonilo.	68.5	10.6	20.9
Metileno.	55.9	19.9	24.3

Estos productos y los materiales originales generalmente se presentaron como productos predominantes en las placas de TLC. Otros productos numerosos ^{14}C también fueron detectados, estos productos, sin embargo, se encontraron en cantidades menores al 1% del total de productos aislados.

Dado que todos los extractos fueron concentrados a un volumen conocido a una cantidad estándar, utilizado para el trabajo TLC, fue posible hacer la cuantificación aproximada de la permetrina residual presente en los suelos al tiempo de extracción. Estos datos se presentan en la tabla IV. 18 para los experimentos del metabolismo del suelo. Una buena concordancia entre los patrones de marcación fue obtenida en los experimentos empleando ambas formas de permetrina. Estos datos indican que con la excepción del suelo tipo San Joaquín, la vida media de la permetrina en el suelo parece ser relativamente corta, digamos menos de 28 días.

También se determinó que no existen mayores diferencias en las características adsorptivas o en la extractividad por cromatografía de los isómeros cis y trans de la permetrina.

Degradación microbiana: Una comparación de los resultados obtenidos no estériles y tratados con azida de sodio tabla IV.13 IV.14 indican que los microorganismos del suelo juegan un papel importante en la degradación de la permetrina en el suelo. Dos experimentos complementarios fueron realizados para intentar observar la degradación microbiana de la permetrina en soluciones de cultivo y para aislar en cultivo puro los microorganismos del suelo capaces de metabolizar la permetrina como fuente de carbono o energía. Aunque es concebible que las concentraciones de permetrina utilizadas en estas investigaciones fueron tóxicas para los microorganismos que degradan la permetrina, la solución del cultivo soportó crecimiento exagerado de una gran variedad de microorganismos en las concentraciones

TABLA IV. 18 Por ciento de isómeros sobrantes de cis, trans-permetrina después del período de incubación indicado.

EXPERIMENTO.	Incubación (días)	% ¹⁴ C-permetrina residual.	
		Carbonilo	Metileno.
Aeróbico I	27	7.3	7.6
Aeróbico II (no estéril)	34	11.4	11.3
Aeróbico II (estéril).	34	65.3	57.7
Anaeróbico I	30	38	25.5
Anaeróbico II	60	16	10.7
Cinco suelos			
Sed. de arena- fina Dubbs.	28	6.9	----
Sed. arenoso. Sn. Joaquín.	28	58.0	----
Sed. Memphis.	28	15.1	----
Sed. de arcilla Hagerstown.	28	15.5	----
Arcilla Sharkey	28	27.7	----

utilizadas. La mayor porción de la actividad ^{14}C fue encontrada asociada con el residuo del suelo o con los desechos celulares Tabla IV 19.

El examen de los extractos del cultivo mediante TLC revelaron que alguna degradación microbiana había ocurrido necesariamente, sin embargo, esencialmente no ocurren cambios en la proporción cis/trans de la permetrina en las soluciones de cultivos.

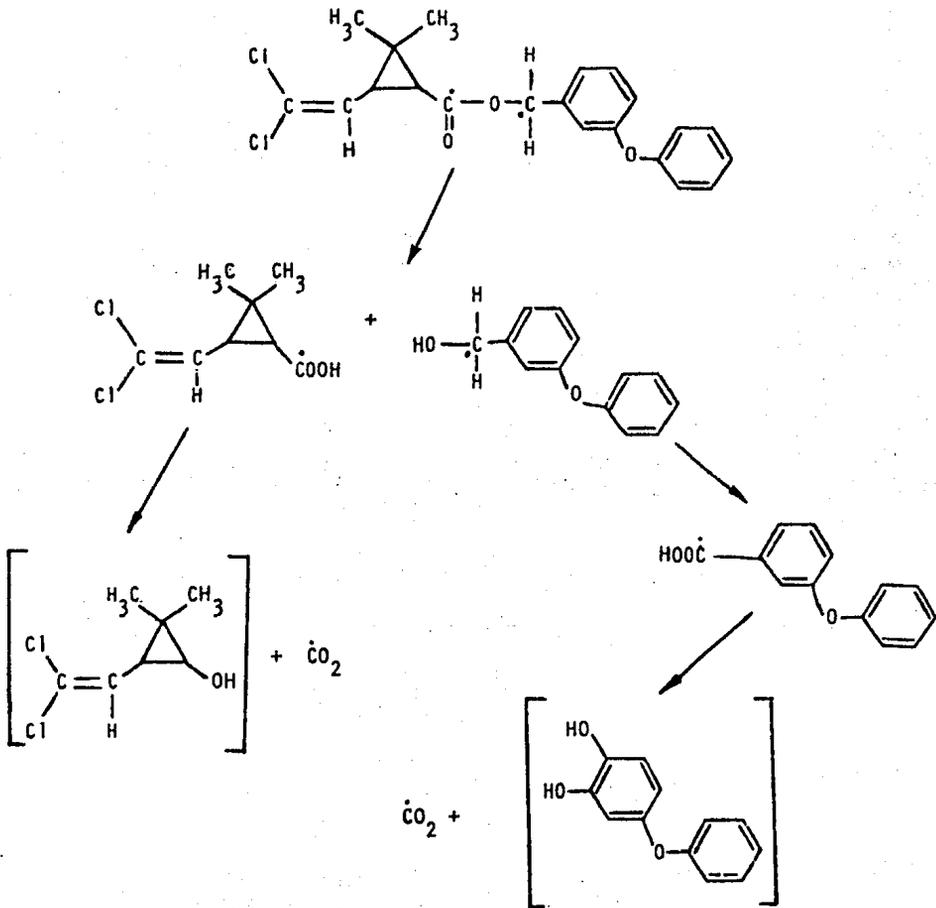
Esto sugeriría que bajo condiciones de estos experimentos microbianos existió muy poco efecto del isómero y que los isómeros fueron hidrolizados aproximadamente en la misma proporción.

Basándose en los resultados obtenidos por identificación de los productos de degradación, el que se puede considerar mejor mecanismo para este proceso de la permetrina es una hidrólisis, obteniéndose las fracciones correspondientes al ácido diclorovinílico y alcohol 3-fenoxibenílico (Figura 29).

TABLA IV. 19 Balance de ^{14}C en ^{14}C -permetrina del metabolismo microbiano

APLICACION	Compuesto Marcado.	volátiles		^{14}C recuperado a partir de:				Total.
		CO_2	en la tapa	Extraí- bles.	Residuos acuosos.	Extraíbles (filtrado)	Residuos de combus- tión.	
Abono								
5g. en suelo.	Carbonillo	0.4	2.8	6.0	0.4	66.5	0.9	77.0
5g. en suelo	Metileno	2.1	0.0	2.4	0.1	67.8	2.2	74.6
5 ml. en suelo (Extracto).	Carbonillo	1.1	0.1	---	13.7	51.3	2.9	69.1
5 ml. en suelo (Extracto).	Metileno	1.2	0.1	---	22.7	39.7	5.0	68.7
Cultivo puro								
F. oxisporum.	Carbonillo	0.2	0.2	0.9	1.6	79.6	1.7	84.2
F. oxisporum.	Metileno	0.2	0.0	1.1	6.2	78.2	0.9	86.6

FIGURA 4.29 Mecanismo tentativo de la degradación de la permetrina en suelos.



V) CONCLUSIONES

A través del estudio analítico de varios piretroides en diferentes especies de plagas agrícolas, se han detectado ciertas ventajas en actividad y fotoestabilidad para algunos de ellos.

Los piretroides naturales tienen varias características estructurales sensitivas químicamente y por conveniencia se examina la química independiente de las moléculas de varios ácidos crisantémicos, de los cuales se obtienen los ésteres.

En cuanto a estructura se refiere, se ha encontrado que la actividad de muchos piretroides depende del éster intacto y que los derivados tanto alcohólicos como acídicos son inactivos.

La modificación del componente de la cadena isobutenílica del ácido también ha aumentado la potencia insecticida e incluso la fotoestabilidad. Algunas veces también el tipo de sustituyentes como el grupo ciano o haluro incrementan la actividad más que el grupo alquílico a pesar de que algunas veces existe semejanza estereoquímica.

Se pensaba hasta hace poco tiempo que el anillo de ciclopropano era totalmente responsable de la acción insecticida, pero se encontró que no necesariamente, así piretroides como el fenvalerato fueron sintetizados, explicando esto más bien que las características estructurales comunes son responsables de la acción insecticida sin quedar determinada por una sola de ellas. Estos hallazgos han contribuido a sintetizar insecticidas piretroides altamente activos y estables con posibilidades de producción a gran escala.

Generalmente los piretroides son empleados en combinación con un sinergista (como butóxido de piperonilo o sesamex) el cual aumenta

su actividad, pero aún sin sinergistas los piretroides son más potentes -- que los insecticidas convencionales.

Los piretroides naturales fueron evaluados por su acción letal, contra una gran variedad de insectos y resultaron mejores que varios insecticidas de uso corriente.

A pesar de sus cualidades ambientales superiores la inestabilidad general de los piretroides naturales ha restringido considerablemente su desarrollo como agentes protectores de cultivos.

La producción de piretroides sintéticos sobre una base comercial empezó con la aletrina y la ciclotrina. Estos primeros compuestos sin embargo perdían estabilidad y eran menos efectivos contra varias especies de insectos que el producto natural. En el último decenio se ha hecho un gran progreso en el desarrollo de piretroides más estables y altamente activos y en un futuro próximo se espera una aplicación más amplia de estos compuestos.

Las primeras etapas de análisis han comprendido la fotoquímica de los piretroides, un campo que indudablemente experimentará un crecimiento tremendo dentro de pocos años. Este conocimiento es útil para la estabilización y fotodescomposición posterior de los piretroides, pero también señala ciertos problemas periféricos. Los primeros piretroides eran demasiado inestables a la luz y al aire para su uso en la agricultura, mientras que los piretroides disponibles en la actualidad son lo suficiente estables para proveer un excelente control de plagas de insectos mediante aplicaciones semanales o bisemanales, pero la estabilidad puede incrementar el riesgo de una persistencia ambiental desfavorable.

Datos de estructura-actividad muestran que la potencia de los piretroides naturales es críticamente sensitiva a los cambios químicos y estereoquímicos. Los cambios en la constitución estructural y detalle estereoquímico de los piretroides ocurre rápidamente cuando se exponen a la luz, al calor, a los ácidos, a las bases y a la actividad microbiana. Estas condiciones se encuentran cuando los insecticidas son utilizados en el control de insectos y también durante el proceso que conduce a la producción de los productos comerciales.

El gran número y variedad de fotoproductos constituyen un desafío para químicos analíticos y toxicólogos para diseñar métodos de análisis de residuos que evalúen la seguridad en el uso de estos insecticidas altamente efectivos.

Los piretroides poseen varias características como clase de insecticidas agrícolas. Poseen actividad insecticida muy alta por lo que se aplican en cantidades muy pequeñas.

Si se efectúa una ingestión de residuo por los mamíferos o las aves, se degradan rápidamente formando metabolitos conjugados que son excretados del organismo. De aquí, que no exista acumulación en los animales silvestres y agrícolas, ni en los humanos. Es importante recomendar que la empresa que los produzca a escala comercial, debe asegurarse de proporcionar o informar los riesgos, procedimientos y antídotos que se deben aplicar en el caso de una ingestión abundante del insecticida. Son lo bastante persistentes en los cultivos de modo que tienen una actividad residual suficiente para dar un buen control de insectos, pero en el suelo son rápidamente degradados de modo que la acumulación no existe.

Concretando podemos señalar ventajas y desventajas de los insecticidas del tipo piretroide:

Ventajas:

Alta actividad insecticida en comparación con otros.

Rápida acción, dependiendo de la dosis óptima.

Marcada inestabilidad.

Degradación rápida en el organismo de aves y mamíferos que los ingieren para posterior excreción.

Desventajas:

Marcada inestabilidad.

Alto costo de manufactura.

Requiere mucha investigación para determinar las estructuras más adecuadas con características insecticidas.

PRODUCTOS INTERMEDIOS		PRODUCTOS FINALES
$I + II \rightarrow III \xrightarrow{A} IV \xrightarrow{V} VI$ $VII \xrightarrow{B} VIII \xrightarrow{C} IX$		Permetrina
$I + II \rightarrow III \xrightarrow{A} IV \xrightarrow{V} VI$ $VII \xrightarrow{B} VIII \xrightarrow{X} XI$		Cipermetrina
$XII + II \rightarrow XIII \xrightarrow{A} XIV \xrightarrow{V} XV$ $VII \xrightarrow{B} VIII \xrightarrow{X} XI$		Decametrina
$VII \xrightarrow{D} VIII \xrightarrow{X} XVI \xrightarrow{E} XVII$		Fenvalerato
$XVIII + XIX \rightarrow XXIII \xrightarrow{XX} XXIV \xrightarrow{XXI} XXV \xrightarrow{XXII}$		Resmetrina
$XXVI + XXVII \rightarrow XXVIII \xrightarrow{XXII}$		Tetrametrina

APENDICE A . Cuadro que indica los reactivos y productos intermedios para obtención de algunos piretroides sintéticos.

COMPUESTOS CORRESPONDIENTES A LAS CLAVES DEL APENDICE A

- I) 1,1 dicloro-4-metil-1,3-pentadieno
- II) diazoacetato de etilo
- III) etil-2,2-dimetil-3(2,2diclorovinil) ciclopropano
- IV) ácido 2,2-dimetil-3(2,2diclovinil) propanocarboxílico
- V) cloruro de tionilo
- VI) cloruro del ácido 2,2-dimetil-3(2,2diclorovinil)ciclopropanocarboxílico
- VII) 3-fenoxitolueno
- VIII) 3-fenoxibenzaldehído
- IX) alcohol 3-fenoxibencílico
- X) ácido cianhídrico
- XI) alcohol α -ciano-3-fenoxibencílico
- XII) 1,1-dibromo-4-metil-1,3-pentadieno
- XIII) etil-2,2-dimetil-3(2,2-dibromoetenil)ciclopropano
- XIV) ácido 2,2-dimetil-3(2,2-dibromoetenil)ciclopropanocarboxílico
- XV) cloruro del ácido 2,2-dimetil-3(2,2-dibromoetenil)ciclopropanocarboxílico
- XVI) fenoximandelonitrilo
- XVII) 4-cloro- α (1-metil)etil,bencenoacetato
- XVIII) metil-3-furoato
- XIX) formaldehído + cloruro de zinc
- XX) benceno + cloruro de aluminio
- XXI) hidruro de litio + aluminio
- XXII) cloruro de ácido crisantemum monocarboxílico
- XXIII) metil-9-clorometil-3-furoato
- XXIV) metil-5-bencil-3-furilmetílico
- XXV) alcohol 5-bencil-3-furilmetílico
- XXVI) 1-ciclohexano-1,2-dicarboximida
- XXVII) formaldehído + hidróxido de sodio
- XXVIII) 4(hidroxi metil-1-ciclohexano-1,2-dicarboximida.

REACCIONES CORRESPONDIENTES A LAS CLAVES DEL APENDICE A

A - Acidificación

B - Oxidación

C - Hidrogenación

D - Oxidación homogénea por medio de catalizador y solvente

E - Esterificación con catalizador

BIBLIOGRAFIA

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Fertilizantes Mexicanos, S.A.
Gerencia de Planeación.
- 2.- ACS Symposium Series
Synthetic Pyrethroids
Ed..Robert F. Goud, 1976
- 3.- O'Brien
Insecticides, Action and Metabolism.
Ed. Academic Press, New York and London
Pags. 1-31 y 164-172
- 4.- E.J. Kormondy
Conceptos de Ecología
Alianza Editorial.. Madrid, 1978
Cap. 6
- 5.- Leahry J.P.
Metabolism and Evironmental Degradation of Pyrethroid
Insecticides
Outlook Agric
1979, V. 10, Pags. 135-142
- 6.- Loretta C. Gaughan, Tadaaki Unai and John E. Casida
Permethrin Metabolism in Rats and Cows and Bean and
Cotton
ACS Symp. Ser.
1977, V. 42, Pags. 186-193

- 7.- Farnham, A.W. Postic. Sci. (1973) 4, 513.
- 8.- Crombie, L. and Elliott, M. Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe (1961), 19, 120.
- 9.- Elliott, M. and Janes, N.F. in "Pyrethrum, the Natural Insecticide" (J.E. Casida, Ed.), Chap. 4. 65. Academic Press. New York, 1975.
- 10.- Sawicki, R.M., Elliott, M., Gower, J.C., Snarey, M. and Thain, R.M. J.Sci. Food Agric. (1962) 13, 172.
- 11.- Sawicki, R.M. and Elliott, M.J. Sci. Food Agric. (1965) 16, 85.
- 12.- Elliott, M., Farnham, A.W., Janes, N.F., Needham, P.H. and Pulman, D.A., Nature (1974) 248, 710.
- 13.- Elliott, M. Bull. Wild. Hita. Org. (1971) 44, 315.
- 14.- Elliott, M. Farnham, A.W. Janes N.F. Needham. P.H. and Pulman, D.A. ACS Symp. Ser. (1974) 2, 80.
- 15.- Elliott, M., Janes, N.F. and Pulman, D.A., J.C.S. Perkin 1, (1974) 246, 2470.
- 16.- Staudinger, H. and Ruzicka, L., Helv. Chem. Acta (1924), 7, 177.
- 17.- Yamamoto, R., J.Tokyo Chem Soc. (1919, 40, 126
- 18.- Yamamoto, R. J. Chem.Soc.Japan. (1923), 44, 311.
- 19.- Yamamoto, R. and Sumi, M. J. Chem. Soc.Japan, (1923), 44, 1080.

- 20.- Ohno, N., Fujimoto, K., Okuno, Y., Mizutani, T., Hirano, M., Itaya, N., Honda, T. and Yoshioka, H. Agric. Biol. Chem. (1974) 38, 881.
- 21.- Ohno, N., Fujimoto, K., Okuno, Y., Mizutani, T., Hirano, M., Itaya, N., Honda, T. and Yoshioka, H. Pestic. Sci. (1976) 7, 241.
- 22.- Rauch, F., Lhoste, J. and Birg, M.L. Mededeeling Fakulteit Landbouw Wetenschappen Gent (1972), 37, 755.
- 23.- Brigg, F.G., Elliott, M., Farnham, A.W. and Janes, N.F. Pestic Sci (1974) 5, 643.
- 24.- Elliott, M., Needham, P.H. and Potter, C., Ann. Appl. Biol. (1950) 37, 490.
- 25.- Elliott, M., Farnham, A.W., Janes, N.F., Needham, P.H. and Pearson, B.C. Nature (1967), 213, 493.
- 26.- Elliott, M., N.F. and Graham-Bryce, I.J., Proc. Eighth. Br. Insec. Fung. Conf. (Brighton) (1975). 373.
- 27.- Elliott, M., in "The Future for Insecticides - Needs and Prospects" (metcalf, R.L. and Mckelvey, J.J.Jr., Eds), 163, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1976.
- 28.- Verschoyle, R.D. and Barnes, J.M., Pestic. Biol. chem. Physiol. (1972) 2, 308.

- 29.- Lhoste, J. and Rauch, F. C.R Acad. Sci. (Paris) 1969) 268, 3218.
- 30.- Velluz, L., Martel, J. and Nomine, G. C.R. Acad. Sci. (Paris) (1969) 268, 2199
- 31.- Lhoste, J., Martel, J. and Rauch, F. Proceedings of the 5th British Insecticide and Fungicide Conference (1969) 554.
- 32.- Elliott, M. Farnham, A.W., Janes, N.F., Needham, P.H. and Pulman, D.A. Nature (10973) 244, 456.
- 33.- Byrt, P. E., Elliott, M., Farnham, A.W., Janes, N.F., Needham, P. "H". and Pulman, D.A. Pestic. Sci. (1974) 5, 791.
- 34.- Elliott, M., Farnham, A.W. Janes, N.F. Needham, P.H. and Pulman, D.A. Pestic. Sci. (1975) 6. 537.
- 35.- Elliott, M., Farnham, A.W., Janes., N. F., Needham, P.H., Pulman, D.A. and Stevenson, J.H. Nature (1973) 246, 169.
- 36.- Chen, Y-L and Casida, J.E., J. Agric. Food Chem. (1969) 17, 208.
- 37.- Barlow, F., Hadaway, A.B., Flowe, L.S., Grose, J.E.H. and Turner, C.R., Pestic. Sci. (1977) 8. (in the press).

- 38.- Miyamoto, J. Environ Health Perspec. (1976) 14, 15.
- 39.- Miyakado, M., Ohno, N., Okuno, Y., Hirano, M., Fujimoto, J. and Yoshioka, H. Agric. Biol. Chem. (1975) 39, 267.
- 40.- Elliott, M. Farnham, A.W., Janes, N.F. and Pulman, D.A. Unpublished results.
- 41.- Elliott, M. and Janes, N.F., ACS SYMP. SER. (1977) this volume.
- 42.- Elliott, M. Farnham, A.W., Janes, N.F., Needham, P.H. and Pulman, D.A. Pestic. Sci. (1976), 7, 492, y 99
- 43.- Lhoste, J. and Rauch, F., Pestic. Sci. (1976), 7, 247.
- 44.- Matsuo, T., Itaya, N., Izutani, T., Ohno, N., Fujimoto, K. Okuno, Y., Yoshioka, H. Agric. Biol. Chem. (1976) 40, 247.
- 45.- Rauch, F., Lhoste, J. and Martel, J. Pestic. Sci. (1974) 5, 651.
- 46.- Wickham, J. C. Pestic. Sci. (1976) 7, 273
- 47.- Elliott, M. Janes, N.F. and Pearson, B.C. Pestic. Sci. (1971) 2, 243.
- 48.- Elliott, M.J. Chem. Soc. (1964) 1864, 888, 5225.
- 49.- Elliott, M., Farnham, A.W., Janes, N. F. and Needham, P.H. Pestic. Sci. (1974) 5, 491.

- 50.- Elliott, M., Janes, N.F., Jeffs., Needham, P.H. and Sawicki, R.M. Nature (1976) 207, 938.
- 51.- Elliott, M., Janes, F.F. and Pearson, B.C. J. Sci. Food Agric. (1967) 18, 325.
- 52.- Spencer, E.V. in "The Future for Insecticides: Needs and Prospects" (Metcalf, R.L. and Mckelvey, J.J., Jr. Eds) 295, John Wiley and Sons Inc., New York, 1976.
- 53.- Fukuto, T.R. in "The Future for Insecticides: Needs and Prospects" (Metcalf, R.L. and Mckelvey, J.J., Jr. Eds) 313, John Wiley and Sons Inc. New York, 1976.
- 54.- Matsui, M. and Kitahara, T. Agric. Biol. Chem. (1967) 31. 1143.
- 55.- Searle, R.J.G. and Woodall, R.E. Unpublished results.
- 56.- U.S. Patent. 3,823,177 To Procter Gamble.
- 57.- Metcalf, R.L. and Mckelvey, J.J., Jr. "The Future for insecticides. Needs and Prospects, 524 pp. John Wiley & Sons. New York, 1976.
- 58.- Narahashi, T., Effects of insecticides on excitable tissues. In Beament, J, E. L., Treherner, J, E. and Wigglesworth, V. B., "Advances in insect Physiology", Vol. 8, p. 1-93, Academic Press, London and New York, 1971.

- 59.- Fukuto, T.R., Bull. World Health Org. (1971), 44, 31
- 60.- Metcalf, R.L., Bull World Health Org. (1971), 44, 43.
- 61.- Fukami, J., Nakatsugawa, T. and Narahashi, T., Jap. J. Appl. Entom. Zool. (1959), 3, 259.
- 62.- Berteau, P.E., Casida, J.E. and Narahashi, T., Science (1968), 161, 1151.
- 63.- Burt, P. E. and Goodchild, R.E. Rothamsted Experimental Station, Ann. Rep. (1975) (Part I), 155.
- 64.- Burt, P.E. and Goodchild, R.E. Tothamsted Experimental Station, Ann. Rep. (1976), in press.
- 65.- Birt, P.E. and Goodchild, R.E. Pesticide Sci, (1977), in press.
- 66.- Yamada, M. and Narahashi, T., Bul. Entom. Soc. Amer. (1968) 14, 208.
- 67.- Wu, C.H., van den Bercken, J. and narahashi, T., Pesticide Biochem, Physiol. (1975). 5, 142.
- 68.- Metcalf, R.L. and Fukuto, T. R., Bull. World Health O: (1968), 38, 633.
- 69.- Narahashi, T., Environmental Health Effects Research (1976), (EPA-600/1-76-005), EPA, Research Triangle Park, R.C.
- 70.- Lowenstein, O., Nature (1972), 150, 760.

- 71.- Welsh, J. H. and Gordon, H. T., J. Cell, Comp. Physiol. (1947), 30, 147.
- 72.- Yamasaki, T and Ishii, T., Oyo-Kontyu (J. Nippon Soc. Appl. (Entom.) 7, 157.
- 73.- Burt, P.E. and Goodchild, R.E. Entomol. Exp. Appl. (1971), 14, 179.
- 74.- Camougis, G. and Davis, W. M., Pyrethrum Post (1971), 11, 7.
- 75.- Camougis, G., Mode of action of pyrethrum on arthropod nerves. In Casida, J. E., "Pyrethrum", 211-222, Academic Press. New York and London, (1973).
- 76.- Michel E. Adams and T. A. Miller
Neural and Behavioral Correlates of Pyrethroid and DDT Type Poisoning in the House Fly, *Musca Domestica* L.
Pesticide Biochemistry and Physiology
1980, V. 13, Pags. 137-147.
- 77.- M.S. Blum and C.W. Kearns. Temperature and the action of pyrethrum in the American cockroach, J. Econ. Entomol. 49, 862 (1956).
- 78.- E.B. Vinson and C.W. Kearns, Temperature and the action of DDT on the American roach. J. Econ. Entomol., 45 484 (1952).
- 79.- R.D.O'Brien. "Insecticides. Action and Metabolism". Academic Press. New York. (1967).

- 80.- R.D. O'Brien The biochemistry of toxic action of insecticides, in "Biochemistry of Insects" (M. Rockstein. Ed.). Academic Press. New York.
- 81.- T. Narahashi, Effects of insecticides on excitable tissues, in "Advances in insect Physiology." (J.W.L. Deament. J.E. Treherne. and V.B. Wigglesworth, Eds.). Vol. 8, p.1. Academic Press, New York. 1971.
- 82.- T. Narahashi, Effects of insecticides on nervous conduction and synaptic transmission, in "Insect Biochemistry and Physiology," (C.F. Wilkinson. Ed.). pp. 327-352. Plenum. New. York 1976
- 83.- C.M. Wang. T. Narahashi and M. Seuka. Mechanism of negative temperature coefficient of nerve blocking action of allethrin. J. Pharmacol, Exp. Ther. 182, 443, (1972).
- 84.- F.W. Plapp, Biochemical genetics of insecticide resistance. Annu-Rev. Entomol. 21, 179 (1976).
- 85.- M. Tsukamoto, T. Narahashi, and I. Yamasaki. Genetic control of low nerve sensitivity to DDT in insecticide resistant houseflies, Botyukavak 30, 128 (1965)
- 86.- T. Miller, J.M. Kennedy, and C. Collins, CNS insensitivity to pyrethroids in the resistant KDR Strain of houseflies Pestic. Biochem. Physiol. 12, 224 (1979).

- 87.- Casida, J.E., Ueda, K., Gaughan, L. C., Jas, L. T.,
Soderlund, D. M., Arch. Environ. Contam. Toxicol.
(1975/76) 3. 491.
- 88.- Soderlund, D.M., Casida, J. E., ACS Symp. Ser. (1977)
this volume.
- 89.- Soderlund, D.M., Casida J. E., Pestic. Biochem. Physio
(1977) accepted for publication.
- 90.- Ueda, K., Gaughan, L. C., Casida, J.E., Pestic, Biochem
Physiol, (1975 b), 5, 280.
- 91.- Ueda, K., Gaughan, L.C., Casida, J. E., Agr. Food Ch.
(1975 a), 2, 23, 106.
- 92.- Nakada, Yura and Murayama K.
Bull. Chem. Soc.
Jap. (1971)
pp. 44, 1724.
- 93.- Miskus. R. P. and Andrews, T.L. J. Agric. Food
Chem. (1972) 20, 313.
- 94.- Katsuda, Y. and Yamamoto, S. Chem. Abs. (1976)
85, 138639.
- 95.- Elliott, M., Environmental Health Perspectives
(1976) 14, 3.

- 96.- Hadaway, A.B., Barlow, F., Turner, C.R. and, Flower, L. S. Pestic. Sci. (1976) 7, in the press.
- 97.- Elliott, M. and Jones, N.F. Chem. Ind. (1969) 270.
- 98.- Ueda, K., Gaughan, L. C. and Casida, J. E. J. Agric. Food Chem. (1974) 22, 212.
- 99.- Ruzo, L.O., Holmstead, R.L. and Casida, J.E. Tet. Lett. (1976) 35, 3045.
- 100.- Holmstead, R.L. Casida, J. E. and Ruzo, L.O. ACS Symp. Ser. (1977) this volume.
- 101.- Martel, J. and Colas, R. Proceedings of the Belt-wide Cotton Research Conference, Las Vegas. 1976 In the press.
- 102.- White, I.N.H., Verschoyle, R.D., Moradian, M.H. And Barnes, J. M. Pestic. Biochem. Physiol. (1976) 6, 491.
- 103.- Barnes, J. M., and Verschoyle, R.D. (personal communication).
- 104.- Abernathy, C O., Ueda, K., Engel, J. E., Gaughan, L.C. and Casida, J. E. Pestic. Biochem, Physiol. (1973) 3, 300.
- 105.- Casida, J.E., Ueda, K., Gaughan, L.C., Jao, L. T. and Soderlund, D. M. Arch. Environ. Contam.

- 106.- Elliott, M., Janes, N. F., Pulman, D.A., Gaughan, L.C.
Unai, T. and Casida, J. E.
J. Agric. Food Chem, (1976)
p.p. 24, 270.
- 107.- Owen, J.D.
J.C.S. Perkin I (1975)
p.p. 1865.
- 108.- Elliott, M., Jones, N.F., in "Pyrethrum the Natural Insecticide"
Casida, J.E., Ed., Academic Press, New York,
(1973), p. 55, 86.
- 109.- Elliott, M., Farnham, A.W., Janes, N.F., Needham, P.H.
Pulman, D.A., Stevenson, J.H., Proc. Seventh Br.
Insec. Fung. Conf. (Brighton) (1973) 721.
- 110.- Matsuo, T., Itaya, N. Mizutani, T., Ohno, N., Fujimoto,
Okuno, Y., Yoshioka, H., Agric. Biol. Chem. (1976) 40,
247.
- 111.- Sasaki, T., Eguchi, S., Ohno, M., J. Org. Chem. (1968)
33, 676
- 112.- Sasaki, T., Eguchi, S., Ohno, M., J. Org. Chem. (1970)
35. 790
- 113.- Ueda. K., Matzui, M. Tetrahedron (1971) 27, 2771.
- 114.- Bullivant, M.J., Pattenden. G., Pyrethrum Post (1971)
11 (2), 72.

- 115.- Chen, Y-L., Casida, J. E., Agric. Food Chem. (1969) 17, 208.
- 116.- Holmstead, R. L., unpublished results.
- 117.- Ruzo, L. O., unpublished results.
- 118.- Bullivant, M. J., Pattenden, G., J. Chem. Soc. (1976) 249.
- 119.- Holmstead, R. L., Fullmer, D.G., J. Agric. Food Agr. Chem. (1976) accepted for publication.
- 120.- Leahry J.P.
Metabolism and Environmental Degradation of Pyrethroid insecticides
Outlook Agric. (1979)
V. 10, p.p. 135-142.
- 121.- Chen Y.L., Casida J. E.
J. Agric. Fd. Chem. (1969)
V. 17, (2) p.p. 208.
- 122.- Ohkawa H., Kaneko H., Tsuji H., Miyamoto J.
J. Pestic. Sci. (1979)
V-4, p.p. 143.
- 123.- Ohkawa H., Nambo K., Inuih., Miyamoto J.
J. Pestic. Sci. (1978)
V-3, p.p. 305.
- 124.- Holmstead R. L., Casida S.E., Ruzo L. O., Fulmer D.G.
J. Agric. Fd. Chem. (1978)
V-26 p.p. 954

- 125.- Casida, J. E., in "Pyrethrum the Natural Insecticide".
Casida, J. E., Ed. Academic Press, New York, N.Y., (1975)
p.p. 101-120.
- 126.- Elliot, N., Janes N. F., Kimmel, E. C., Casida, J. E., J.
Agric. Food Chem. (1972), 20, 300.
- 127.- Miyamoto, J., Nishida, T., Veda. K., Pestic. Biochem. Physiol
(1971), 1, 293.
- 128.- Miyamoto, J., Suzuki, T., Nakae, C., Pestic. Biochem. Physiol
(1974), 4, 438.
- 129.- Suzuki, T., Miyamoto, J., Pestic. Biochem, Physiol., (1974)
4. 86.
- 130.- Chen, Y-L., Casida, J. E., J. Agric. Food Chem., (1969), 17
208.
- 131.- Kaufman, D.D., Jordan, Eg., Abst. 172 nd ACS Mtg. Pestic.
Chem. Div., (1976), No. 33 (San Francisco, Calif.).
- 132.- Kearneg, P.C., Konston, A.J.
Agric. Food Chem. (1976).
p.p. 24, 424.
- 133.- Bartha, R. Pramer, D.
Soil Sci. (1976).
p.p. 100,68.