

TOXICIDAD DEL FOSFATO DE DIISOPROPILO 1,2,2,2-TETRACLOROETILO Y SU ANALOGO VINILICO PARA MOSCAS DOMESTICAS RESISTENTES*

R. L. METCALF y T. R. FUKUTO

Del Departamento de Entomología de la Universidad de California, Riverside, California, Estados Unidos

El descubrimiento de sustancias insecticidas, en apreciable medida más tóxicas para las cepas de insectos resistentes a otros insecticidas que para las susceptibles, es decir, con una pauta de resistencia cruzada negativamente correlativa, podría constituir un progreso importante del control de dichos insectos resistentes.¹ Por ello despertó en nosotros gran interés el averiguar que una preparación cruda de fosfato de diisopropilo 1,2,2,2-tetracloroetilo resultó ser de dos a seis veces más tóxica para una cepa de moscas domésticas resistentes al DDT (Orlando-Beltsville), que para una cepa susceptible (NAIDM).² Además, según información preliminar, se ha afirmado que la selección, con otro preparado crudo de este compuesto, durante tres generaciones, de una cepa resistente al DDT que comprendía un 5% de individuos susceptibles, la transformó en una cepa susceptible al DDT.³

A fin de comprobar si la actividad diferencial notificada estaba asociada específicamente con el compuesto de diisopropilo, y fundándonos en que este compuesto no estaba purificado y no se habían observado resultados similares con los ésteres correspondientes de metilo, etilo, propilo y butilo, se repitió la preparación de fosfato de diisopropilo 1,2,2,2-tetracloroetilo a partir, tanto del producto inicial purificado, como del crudo, es decir, fosfato de diisopropilo 2,2-

diclorovinilo,⁴ y se caracterizó el compuesto puro. La acción insecticida de ambas preparaciones, la pura y la cruda, se evaluó con respecto a una cepa susceptible de *Musca domestica* (NAIDM), de una cepa resistente a los hidrocarburos clorados (Super Pollard) y una cepa resistente al clorotión y malatión (Stauffer Chlorthion), mediante aplicación tópica de gotas de 1 microlitro de soluciones de acetona, y se determinó la mortalidad después de 24 horas a 60° F (15,6° C). La curva de mortalidad en función de la dosificación se repitió tres veces utilizando en cada punto 20 moscas hembra de dos a cuatro días de edad.

El fosfato de diisopropilo 2,2-diclorovinilo (compuesto I) se preparó de acuerdo con Perkow⁵ y se obtuvo en forma de aceite incoloro, p.e. (punto de ebullición) 78–80° C a 0,5 mm., n_D^{20} 1,4366. El fosfato de diisopropilo 1,2,2,2-tetracloroetilo (compuesto II) fue preparado a partir del compuesto I mediante la cloración con cloro seco durante 3 horas y media en tetracloruro de carbono. Se extrajo el disolvente y el producto se destiló al vacío para obtener un aceite de color amarillo verdoso pálido, p.e. 122°–126° C. a 0,6 mm., n_D^{27} 1,4539. Análisis: En teoría, C = 27,72%, H = 4,34%; hallado en realidad, C = 27,71%, H = 4,60%. La espectrofotometría infrarroja con un Modelo 21 Perkin Elmer indicó las siguientes absorciones de significación:

Compuesto I: P = O, 1275 cm.⁻¹; POC, 1015 cm.⁻¹; C = C, 980 cm.⁻¹, 1650 cm.⁻¹.

Compuesto II: P = O, 1280 cm.⁻¹; POC, 1020 cm.⁻¹; no hubo absorción en las regiones de vinilo. Por consiguiente, quedó plena-

⁴ Babers, F. H. y Mitlin, N.: *Jour. Econ. Ent.*, 48:430, 1955.

⁵ Perkow, W.: *Chem. Ber.*, 87:755, 1954.

* Publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 24, No. 4–5, 1961.

¹ Ascher, K. R. S.: *Bull. World Health Org.*, 18: 675, 1958.

² Mitlin, N.; Babers, F. H., y Barthel, W. F.; *Jour. Econ. Ent.*, 49:544, 1956.

³ Brown, A. W. A.: *Resistencia de los artrópodos a los insecticidas, Serie de Monografías No. 38 de la Organización Mundial de la Salud*, Ginebra, 1958, p. 152.

TOXICIDAD DE LOS FOSFATOS PARA MOSCAS DOMESTICAS SUSCEPTIBLES Y RESISTENTES

Compuesto	I ₅₀ para la colinesterasa de la mosca (moles)	Toxicidad tóxica (γ por mosca)					
		S(NAIDM)		R(Super Pollard)		R'(Stauffer Clorotión)	
		DL ₅₀	DL ₉₅	DL ₅₀	DL ₉₅	DL ₅₀	DL ₉₅
I. Fosfato de diisopropilo 2,2-diclorovinilo (puro)	$3,9 \times 10^{-8}$	0,37	0,85	1,2	3,4	>10	—
II. Fosfato de diisopropilo 1,2,2,2-tetracloroetilo (puro)	$1,2 \times 10^{-7}$	1,4	3,1	>10	—	>10	—
III. Compuesto I puro, clorado y sin destilar	—	2,1	5,3	>10	—	>10	—
IV. Compuesto I impuro, clorado y sin destilar...	—	0,64	1,5	4,0	7,0	7,6	15

mente confirmada la identidad del compuesto II.

En el cuadro se ofrece un resumen de los datos de toxicidad obtenidos. No se observó nada en pro de una correlación negativa entre las formas pura o impura del fosfato de diisopropilo 1,2,2,2-tetracloroetilo (compuestos II, III y IV) o su análogo vinílico, fosfato de diisopropilo 2,2-diclorovinilo (I), y las cepas resistentes a los hidrocarburos clorados o a los fosfatos. El compuesto I fue aproximadamente cuatro veces más tóxico que el compuesto II para cepas de moscas susceptibles, y los valores DL₅₀ correspondientes al compuesto I con respecto a las cepas susceptibles (0,37 γ por mosca), y resistentes a los hidrocarburos clorados (1,2 γ por mosca), resultaron muy coincidentes con los valores correspondientes de 0,30 y 0,90 obtenidos por Babers y Mitlin.³

Sin embargo, con el compuesto II puro, la DL₅₀ para las moscas susceptibles (1,4 γ por mosca) fue considerablemente más alto que el de la preparación cruda de Mitlin, Babers y Barthel² (0,77 γ por mosca); en nuestras pruebas, este producto no mató ninguna cepa de moscas resistentes a los niveles más altos probados (10 γ por mosca). Además, descubrimos que el compuesto II resulta un buen inhibidor de la colinesterasa de la mosca (dosis I₅₀ de inhibición media: $1,2 \times 10^{-7}$ M), mientras que Mitlin *et al.*² hallaron

una I₅₀ para la colinesterasa de glóbulos rojos de $7,0 \times 10^{-2}$ M. Esto, unido a que estos autores no purificaron su compuesto, sugiere que el caso de la correlación negativa no puede atribuirse al fosfato puro de diisopropilo 2,1,1,1-tetracloroetilo.

Para determinar si los resultados obtenidos por Mitlin *et al.* se debieron a una impureza formada durante la reacción, se volvió a sintetizar el fosfato de diisopropilo 2,1,1,1-tetracloroetilo a partir de una muestra del compuesto I preparada según describe Perkow, pero sin destilar. Se cloró el producto crudo de la reacción y el resultado fue aislado como compuesto IV. Se preparó una fracción adicional (compuesto III) mediante la cloración del compuesto I puro, pero no se destiló el producto final. Estas dos fracciones debían contener todas las posibles impurezas formadas durante la síntesis del compuesto II. Las pruebas de toxicidad tóxica indicaron que el compuesto III era menos tóxico para las moscas susceptibles que el compuesto II, como era de esperar teniendo en cuenta que no estaba destilado. En cambio, el compuesto IV resultó substancialmente más tóxico, con una DL₅₀ de 0,64 γ por mosca, y aproximadamente de la misma actividad que el producto crudo de Mitlin *et al.* Los compuestos III y IV resultaron, empero, mucho menos eficaces lo mismo con respecto a las dos cepas resistentes que con relación a la cepa susceptible.

Los espectros infrarrojos de absorción de los compuestos III y IV no mostraron ningún indicio de absorción en las regiones vinílicas, lo que indica que no contenían compuesto I no clorado. El espectro de los compuestos III y IV sólo difirió del espectro del compuesto II por la presencia de una ancha banda de absorción desde 1500 a 1625 cm^{-1} .

Las fracciones I, II, III y IV se examinaron en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear (Modelo Varian 4330-C), utilizando tanto pruebas de hidrógeno (56,4 mc.) como fósforo (24,3 mc.). Los espectros de fósforo e hidrógeno de los compuestos I y II indicaron que estos compuestos eran enteramente puros. El espectro de fósforo del compuesto III indicó que éste era, predominantemente, una mezcla del compuesto II y de un compuesto distinto del compuesto I. La razón máxima del compuesto II al compuesto desconocido era aproximadamente de 3:1. El espectro de fósforo del compuesto

IV indicó que éste consistía principalmente de los compuestos I y II en cantidades aproximadamente iguales. Los espectros de hidrógeno de los compuestos III y IV confirmaron los resultados obtenidos mediante la prueba de fósforo.

En conclusión, los datos sugieren la presencia de una impureza tóxica en la fracción III, que no es el compuesto I inicial. Sin embargo, esta impureza fue de actividad relativamente baja y no se pudo descubrir ninguna prueba de correlación negativa con la resistencia. Desde luego, es posible que el examen de la toxicidad de estos productos para a otras cepas resistentes proporcione datos del valor complementario. Sin embargo, el bajo grado general de toxicidad para las moscas mostrado por los compuestos de esta serie y la falta de correlación negativa demostrada, no parecen justificar el laborioso esfuerzo que requiere la determinación de la impureza.