An. Real. Acad. Farm. 1990, 56: 211-222.

Estudio fisicoquímico de pesticidas organoclorados por cromatografía de gases

JIMENEZ, M., QUINTERO, B., TALAVERA, E. M., ALVAREZ, J.M.

Departamento de Química Física. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Resumen

Se han sintetizado y caracterizado el p-clorofenilacetato de etilo (I), el p-fluorofenilacetato de etilo (II), y el 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo (III) de acuerdo con técnicas convencionales de esterificación. Se ha realizado el estudio, por cromatografía de gases, de las condiciones idóneas de análisis de estos tres compuestos y otros pesticidas organoclorados con los que se comparan. Utilizando esta técnica se ha establecido correlaciones entre su solubilidad en disolventes de distinta polaridad y propiedades moleculares como el volumen molar.

Palabras clave: Pesticidas organoclorados-Cromatografía de gases-Solubilidad-propiedades moleculares.

Summary

Physichochemical studied of organochlorated pesticides by gas chromatography.

Etyl p-chlorophenylacetate (I), etyl p-fluorophenylacetate (II) and 1-(4-chlorophenyl)-1-cyclopropenetylcarboxylate (III) has been obtained in accordance with conventional sterification techniques. Under suitable conditions, gas chromatography studies of these three compounds and other organochloride pesticides wich, they have been compared has been realized. With this method the solubility relationship in different solvents of differents polarities and molecular properties so also the molar volume has been established.

Key words: Organochlorinated pesticides-Gas chromatography-Solubility-Molecular properties.

Introduccion

Dada la importancia tanto sanitaria como económica del uso de pesticidas químicos, son numerosos los trabajos realizados con objeto de mejorar su actividad y reducir los problemas que de su uso se deriven.

Los pesticidas organoclorados actúan por contacto siendo el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y sus derivados los más usados. El γ-hexaclorociclohexano o lindane ha sido muy utilizado, especialmente cuando aparecieron las primeras resistencias al DDT. También se han usado los ésteres simples del ácido benzoico y fenilacético, como el benzoato de bencilo (1). La actuación por contacto de estos pesticidas hace interesante el estudio de

su solubilidad, por ser éste un factor que en buena parte determina su penetración y actuación en los lípidos del tejido nervioso neuronal (2). Así son numerosos los trabajos donde se ponen de manifiesto las relaciones entre la actividad biológica de los insecticidas y algunas propiedases fisicoqímicas especialmente la solubilidad (3), (4), así como los estudios de correlación entre ésta y propiedades moleculares como la masa molecular (5), el volumen molar (6), el volumen y área de van der Waals (7), el área y cavidad superficial (8), o la refractividad molar (9). Todas estas correlaciones han demostrado que las propiedades aditivas-constitutivas de los pesticidas tienen interés para la predicción de la actividad biológica y sirven para el diseño racional de nuevos pesticidas.

Material y Metodos

1.– *Reactivos*

Se han usado el 1,1-bis(p-clorofenil)-2,2,2,-tricloroetano (IV) y el γ-hexaclorociclohexano (V) de la casa Sigma. Los siguientes reactivos: ácido 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxílico, 2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetileno (VI), 2,2-diclorociclopropilbenceno (VII), 2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetano (VIII), p-clorofenilacético y p-fluorofenilacético, fueron adquiridos de la casa Aldrich. Los demás reactivos y disolventes empleados fueron de la marca Merck.

2.– *Aparatos*

Los análisis cromatográficos se han realizado con un cromatógrafo de gases Perkin-Elmer modelo 8300. Se utilizaron tres tipos de columnas, dependiendo de las características fisicoquímicas de cada molécula: 10% Apiezon L sobre Chromosorb WHP 80/100, 10% Carbowax 20 sobre Chromosorb WHP 80/100 y 3% SE 30 sobre Chromosorb WHP 80/100. Como gas portador se ha usado nitrógeno a 40 ml/min de flujo. El programa de temperaturas varió de 50 a 300°C dependiendo del compuesto analizado. La temperatura del detector e inyector fue de 300°C. Asimismo se han utilizado los siguientes instrumentos en los distintos análisis realizados: Analizador elemental Perkin-Elmer modelo 240C, Espectrómetro de masas Hewlett-Packard modelo 5988-A, Espectrómetro RMN Bruker AM-300, Espectrofótometro Perkin-Elmer Lambda 5 UV-Vis.

3.– *Procedimiento de síntesis de estéres benzohalogendos*

El p-clorofenilacetato de etilo (1), p-fluorofenilacetato de etilo (II) y 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo (III), se han obtenido por técnicas convencionales de esterificación directa, de acuerdo con las indicaciones de Brewster y Vanderwenf (10).

RESULTADOS y DISCUSION

Caracterización de los productos obtenidos

a) Cromatografía en capa fina

En la Tabla I se indican los valores de Rf calculados para cada fase móvil empleada, obtenidos mediante desarrollos de 10 cm.

TABLA I

Valores de Rf obtenidos con las distintas fases móviles y mediante desarrollos de 10 cm, en placas de Silicagel G para los productos (I), (II), y (III).

Fase móvil	Rf (I)	Rf (II)	Rf (III)
cloroformo	0,90	0,67	0,66
benceno	0,46	0,35	0,54
éter etílico:hexano (9:1)	0,87	0,78	1,00
éter etílico:hexano (5:5)	0,75	0,63	0,72
éter etílico:hexano (1:9)	0,57	0,52	0,50

b) Cromatografía de gases

En la figura 1 se muestra, como ejemplo, el cromatograma correspondiente al 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo. Los tiempos de retención, relativos al hexano, en minutos, para cada compuesto fueron: tr (I) = 2,53; tr (II) = 3,02; tr (III) = 3,55.

c) Punto de fusión

Los valores del punto de fusión obtenidos para cada compuesto fueron los siguientes: (I) 36°C, (II) 32°C. El compuesto III es una aceite amarillento con punto de ebullición de 88-92°C (0,03 mm).

Los resultados cromatográficos y de punto de fusión son indicativos de la pureza de los compuestos obtenidos.

d) Análisis elemental:

Se obtuvieron los siguientes porcentajes para cada compuesto:

Compuesto I: calculado para $C_{10}H_{11}O_2$ Cl, %: C, 60,42; H, 5,58; O, 16,11; Cl, 17,84. Hallado: C, 59,86; H, 5,57; O, 17,12.

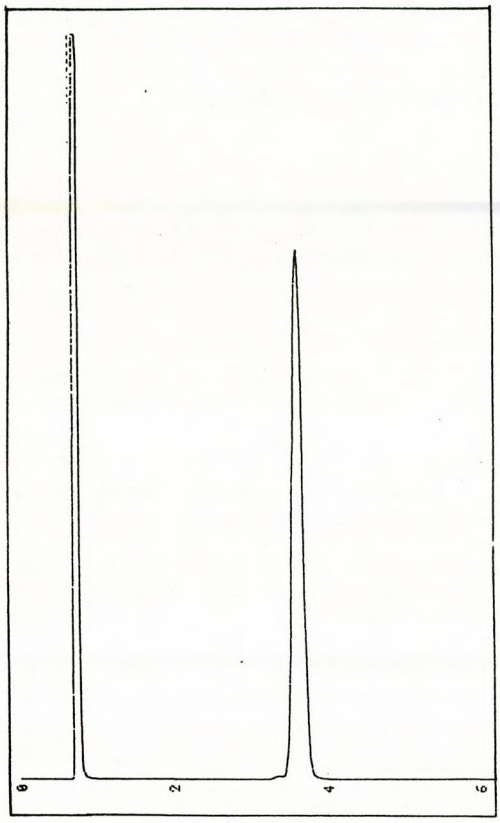


Figura 1.– Cromatograma correspondiente al 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo

Compuesto II: calculado para C_{10} H_{11} O_2 F, %: C, 65,92; H, 6,08; O, 17,56; F, 10,42. Hallado: C, 65,62; H, 5,87; O, 18,08.

Compuesto III: calculado para C_{12} H_{13} O_2 Cl, %: C, 64,14; H, 5,83; O, 14,24; Cl, 15,78. Hallado: C, 64,43; H, 5,89; O, 14,09

Los valores experimentales coinciden con los calculados de las fórmulas empíricas de las sustancias obtenidas.

e) *Espectroscopía IR:*

En la figura 2, que se muestra como ejemplo, se puede observar el espectro IR del p-fluorofenilacetato de etilo en BrK. Los aspectos más destacados en todos los espectros IR son la banda típica del grupo C=O a 1700 cm^{-1}, la banda del enlace C–O a 1300 cm^{-1}, así como las bandas de deformación de los anillos bencénicos a 1100 cm^{-1}.

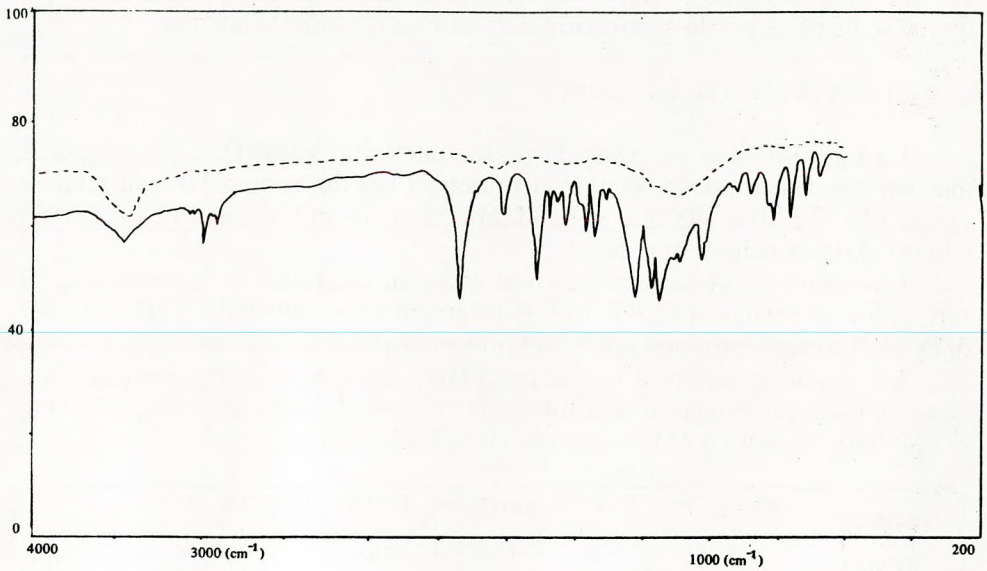


Figura 2.– Espectro IR del p-fluorofenilacetato de etilo.

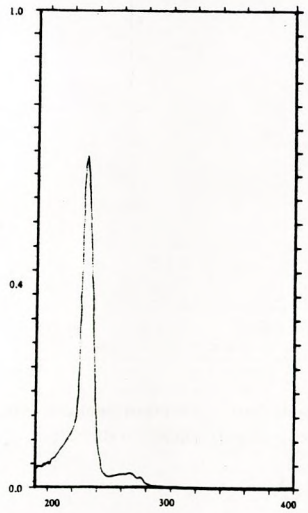


Figura 3.– Espectro de absorción UV-Vis del p-clorofenilacetato de etilo.

f) Espectrofotometría UV-Vis:

En los espectros de absorción obtenidos con las disoluciones de los compuestos en diclorometano (fig. 3) se observan bandas sobre 230 y 270 nm que se atribuyen a grupos halobencénicos y que presentan transiciones

$\pi \rightarrow \pi^*$. En el compuesto (II) no aparece la banda a 230 nm y si una a 260 nm lo que se justifica por la sustitución del flúor en el anillo bencénico.

g) Espectrometría de masas:

La figura 4 es el espectro de masas del compuesto (I). Como aspectos más destacados se puede señalar la presencia del ión molecular a la relación m/e = 198, el pico a 125 que se ha identificado con el fragmento clorobencilo y la señal del bencilo a m/e de 89.

Las señales más destacadas en el espectro de masas de la sustancia (II) son: el ión molecular a m/e = 182, el fragmento fluorobencilo a 109 y la pérdida del flúor que provoca una señal intensa a 167.

En lo que se refiere a la sustancia (III), cabe notar como aspectos más destacados la presencia del ión molecular a 224, el anillo ciclopropánico con el resto clorobencilo a 151 y el grupo clorofenilo a 115.

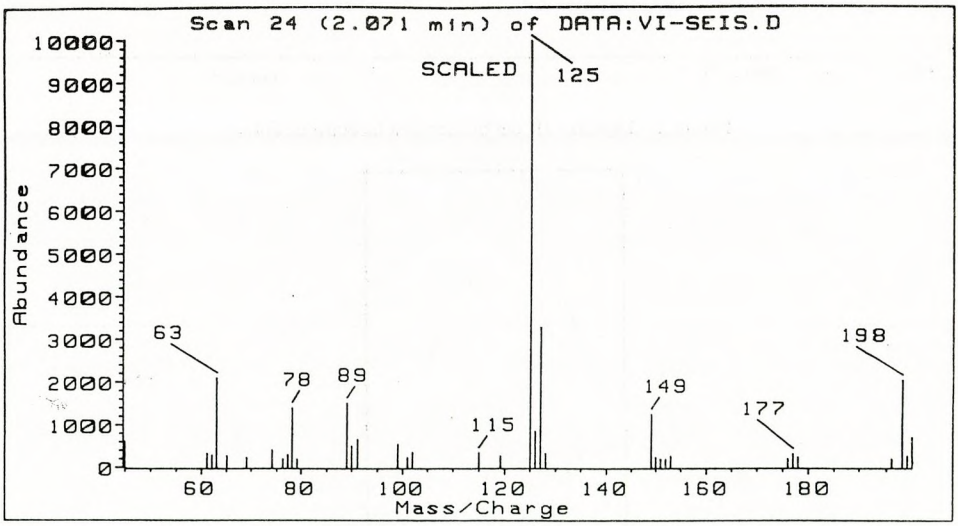


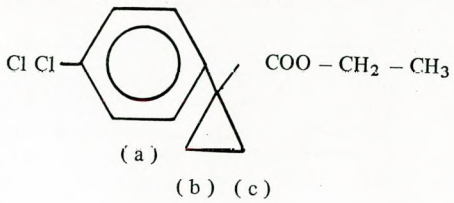
Figura 4.– Diagrama de barras correspondiente al espectro de masas del p-clorofenilacetato de etilo.

h) Espectroscopía de RMN:

En la figura 5 se indica como ejemplo el espectro RMN del 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo. En las Tablas II, III y IV se recogen los desplazamientos químicos (ppm) de las señales obtenidas en el espectro RMN de los compuestos (I), (II), (III) respectivamente, en CCl_3D. Así mismo se indican las asignaciones realizadas, la multiplicidad (m) y el número de protones.

TABLA II

Características más relevantes del espectro RMN del compuesto (I).

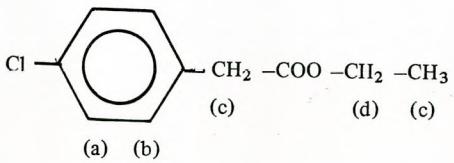


(ppm)	Asignación	m	nº de protones
1,15	C–CH_3 (e), –CH_2 –(b)	M	5
1,60	–CH_2– (c)	M	2
4,10	–CH_2– (d)	C	2
7,25	Ar (a)	M	4

C = Cuadruplete; M = Multiplete

TABLA III

Características más relevantes del espectro RMN del compuesto (II).



(ppm)	Asignación	m	nº de protones
1,2	–CH_3 (e)	T	3
3,6	–CH_2– (c)	S	2
4,2	–CH_2– (d)	C	2
7,2	Ar (a, b)	M	4

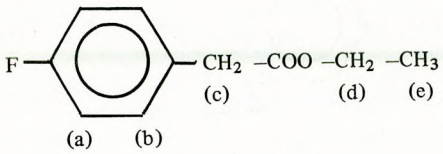
T = triplete; S = singlete; C = cuadruplete; M = multiplete

Determinación cuantitativa de pesticidas por cromatografía de gases

Se han llevado cabo una serie de ensayos preliminares para determinar el tipo de columna y las condiciones cromatográficas óptimas para cada pesticida, las cuales se han reseñado en el apartado correspondiente. Se ha uti-

TABLA IV

Características más relevantes del espectro RMN del compuesto (III).



(ppm)	Asignación	m	nº de protones
1,1	$-CH_3$ (e)	T	3
3,6	$-CH_2-$ (c)	S	2
4,1	$-CH_2-$ (d)	C	2
7,0	Ar (b)	M	2
7,2	Ar (a)	M	2

T = Triplete; S = Singlete; C = Cuadruplete; M = Multiplete.

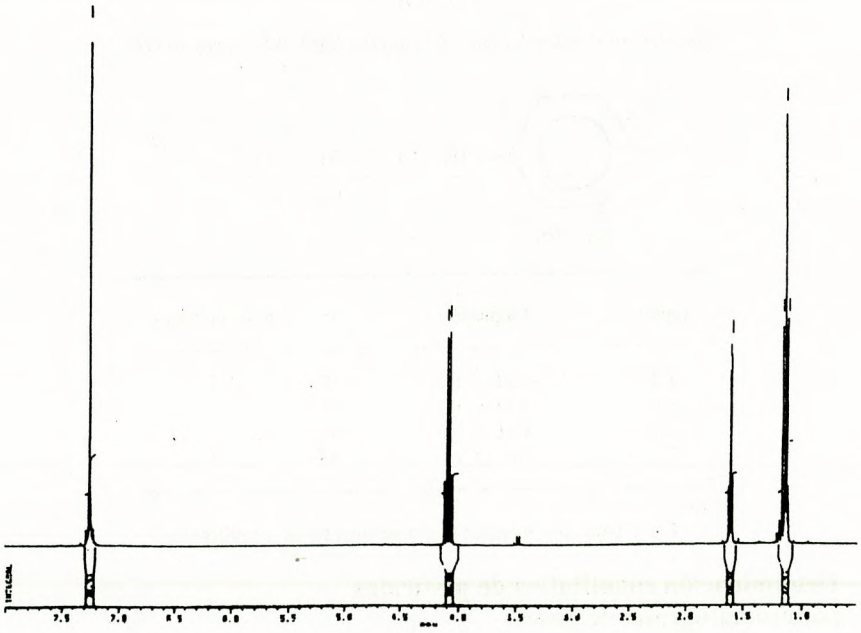


Figura 5.– Espectro RMN del 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo.

lizado la técnica de calibración absoluta, para lo que se ha representado el área de pico frente a la concentración de una serie de disoluciones patrón de la sustancia analizada, posteriormente se calcula la concentración de la disolución problema por interpolación (11). Para la construcción de las curvas de calibrado se inyectaron 5 μl de disolución patrón de pesticida en hexano.

En la figura 6 se muestra una curva de calibrado y en la Tabla V se recogen las ecuaciones de las rectas obtenidas para los pesticidas analizados.

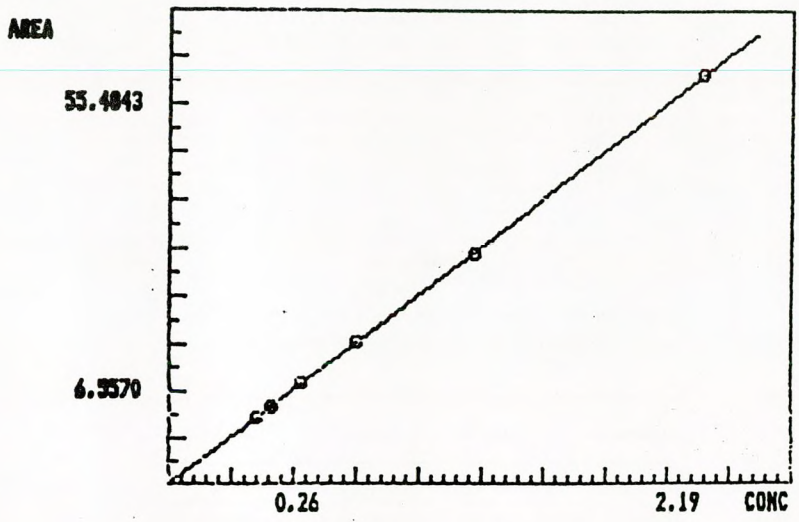


Figura 6.– Representación gráfica de las áreas obtenidas por integración del pico encontrado en cromatografía de gases con diferentes concentraciones del compuesto (I).

Los valores de r^2 obtenidos son en todos los casos próximos a la unidad (0,99–0,98) lo que el indica que el análisis cuantitativo por este método cromatográfico resulta apropiado.

La solubilidad se ha medido siguiendo el método de Miller y Stanley (12). Para ello se han preparado disoluciones saturadas de cada pesticida en 1-octanol y n-hexano, sometiéndose a ultrasonidos un exceso de compuesto en 2 ml de disolvente durante 60 minutos, a continuación se centrifugó a 4000 rpm durante 30 minutos y después de reposar durante 24 horas se filtró y se procedió a realizar el análisis cromatográfico. El mismo procemieento se usó para calcular la solubilidad en agua, pero al final se extrajo con n-hexano y el extracto obtenido se concentró para su análisis. En la Tabla VI se relacionan los valores de los logarítmos de las solubilidades obtenidas.

TABLA V

Parámetro de las rectas de calibrado por cromatografía de gases para los pesticidas analizados.

Compuesto	y = a + b x
I	y = –0,0001 + 10,24 x
II	y = –0,0003 + 12,73 x
III	y = 0,0782 + 1,961 x
IV	y = 0,0118 + 15,22 x
V	y = 0,0021 + 25,27 x
VI	y = –0,0005 + 40,27 x
VII	y = 0,0000 + 42,27 x
VIII	y = 0,0028 + 9,893 x

TABLA VI

Logarítmo de la solubilidad en agua (Sa), n-hexano (Sh), y 1-octanol (So) de los pesticidas analizados.

Compuesto	Log Sa	Log Sh	Log So
I	–5,72	–0,51	–0,32
II	–5,47	–0,43	–0,23
IV	–7,73	–1,32	–1,08
V	–6,03	–0,48	–0,37
VI	–7,56	–1,12	–0,72
VII	–7,68	–0,91	–1,18
VIII	–7,72	–0,87	–1,08

Los volúmenes molares de los pesticidas se han determinado por el método de Le Bas (13). En la Tabla VII se indican los valores de volumen molar (Vm) calculados para cada compuesto.

En la figura 7 se observan las correlaciones lineales entre los logarítmos de la solubilidad y el volumen molar.

De los datos obtenidos se deduce que este grupo de pesticidas es más soluble en medios muy apolares como n-hexano y 1-octanol siendo poco soluble en agua. De las correlaciones entre los valores del logarítmo de solubilidad y el volumen molar se deduce que existe una relación lineal; asimismo se produce una disminución en la solubilidad con el aumento del volumen molar.

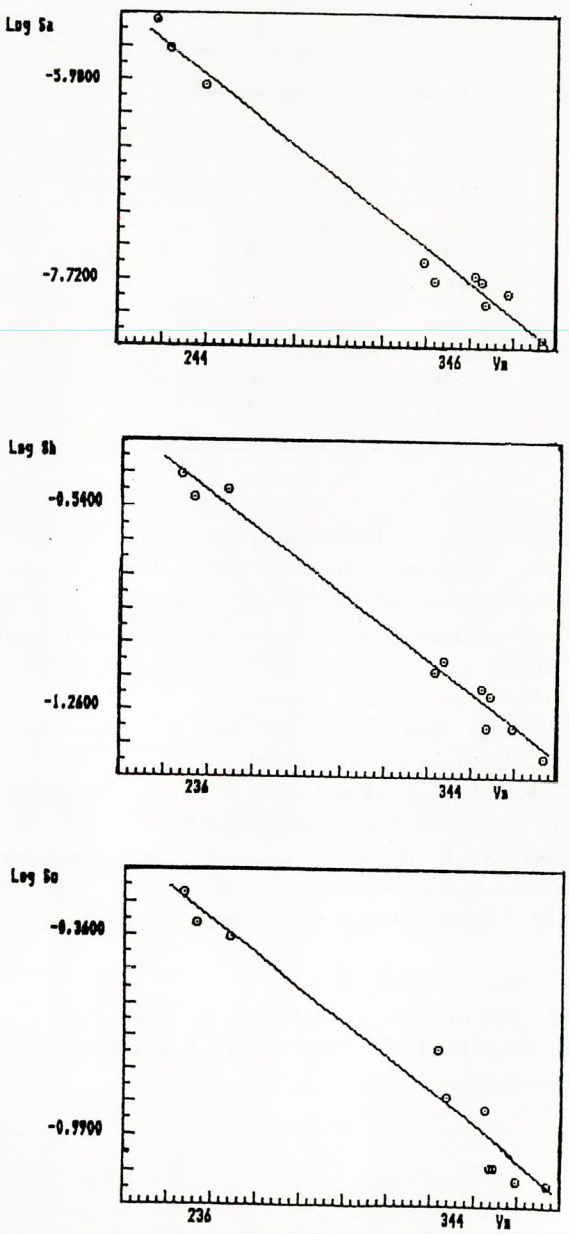


Figura 7.– Correlaciones obtenidas entre el logarítmo de la solubilidad en agua (Log Sa), en n-hexano (Log Sh) y en 1-octanol (Log So) y el volumen molar.

TABLA VII

Compuesto	Vm (cm^3 /mol)
I	230,2
II	224,8
III	267,2
IV	351,0
V	243,6
VI	328,9
VII	207,0
VIII	332,6

BIBLIOGRAFIA

(1) PIDROLA GIL, G. y col. Medicina preventiva y social.– Higiene y Sanidad ambiental. (1983) Ediciones Amaro, 5ª edic. Tomo 1. Madrid.

(2) Council on Pharmacy and Chemistry. Toxic effects of tecnical benzene hexaclorine and its isomers. (1978), J.A.M.A., 147,571.

(3) NERNST, W. (1974), *J. Physic. Chem.*, 8, 110-139.

(4) RICHET, C. (1978) *Compt. Rend. Soc. Biol.* 5:774-776.

(5) LIEN, E.J. (1982), *J. Clin. Hosp. Pharm.*, 7:101-106.

(6) MORIGUCHI, I., KANADA, Y. y KOMATSU., (1976) *Chem. Pharm. Bull.*, 24:1799-1806.

(7) MORUGUCHI, I., (1975) *Chem. Pharm. Bull.*, 23:247-257.

(8) FRANKE, R., y KUHNE, R., (1983). J.C. Dearden, Ed. Elsevier, Amsterdam.

(9) HANSCH, C., (1976) *J. Med. Chem.*, 19:1-6.

(10) BREWSTER, R.Q. y VANDERWENF, C.A. (1981) Curso práctico de Química Orgánica. Ed. Alhambra, España.

(11) Handbook of Chromatography, (1980), vol. I, 18.

(12) MILLER, M. M. y STANLEY, P., (1984) *Environ. Sci. Technol.* 18.

(13) REID, R.C., PRAUSNITZ, J.M. y SHERWOOD, T.K. (1977) The properties of gases and liquids. McGraw Hill. New York.

Recibido: 24, noviembre, 1989.