

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA  
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

RELACIONES ENTRE PROPIEDADES FISICOQUIMICAS  
Y MOLECULARES DE PESTICIDAS

Jiménez, M., Quintero, B., Talavera, E.M., Alvarez, J.M.

RESUMEN

Mediante el uso de la cromatografía de gases como técnica analítica cuantitativa, se ha calculado la solubilidad de 12 pesticidas organoclorados en medios de diversa polaridad, así como la constante de reparto en medios homogéneos y en medios organizados (vesículas). Los resultados obtenidos se han podido correlacionar con el volumen de van der Waals.

SUMMARY

Using gas chromatography as a quantitative analysis method, the solubility of 12 organochlor pesticides have been calculated in media of various polarities. Also the partition coefficients in homogeneous and organized media (vesicles) has been calculated. The results obtained has been related its the van der Waals volume.

INTRODUCCION

Los pesticidas organoclorados actúan por contacto, penetrando a través de la epicutícula por su solubilidad en los lípidos que la constituyen, ésto permite el acceso y la interacción con los receptores causando la parálisis y muerte del insecto (1). A causa de esta necesidad en su mecanismo de acción, la liposolubilidad de los pesticidas organoclorados es de gran interés, ya que determina un buen grado su penetración y actuación (2) (3). Hansch (4) ha demostrado que el sistema octanol-agua es altamente recomendable para la obtención de valores del coeficiente de reparto que resulten comparativos a los que se

alcanza en la distribución de solutos entre membrana y agua, a causa de la semejanza del alcohol con los lípidos de membrana. En base a estas ideas Briggs (5) ha demostrado que las propiedades de absorción de herbicidas y pesticidas están relacionadas con su coeficiente de reparto en octanol-agua. Asimismo se han realizado numerosos estudios con vesículas (6) (7), que han permitido un mejor conocimiento de la conducta experimental de pesticidas en su paso a través de estas membranas sintéticas, así como su extrapolación al comportamiento en sistemas biológicos.

En este trabajo se han relacionado los coeficientes de distribución en medios homogéneos y en medios organizados con el volumen de van der Waals ya que este tipo de relaciones están siendo usadas en la actualidad, con el fin de obtener conclusiones del receptor sobre el que actúan estos pesticidas, así como para el diseño racional de nuevas moléculas (8) (9).

## MATERIAL Y METODOS

### *Reactivos.*

Se han usado los siguientes reactivos suministrados por la casa Sigma: 1,1-bis(p-clorofenil)-2,2,2-tricloroetanol (I),  $\gamma$ -hexaclorociclohexano (II) y dimiristoil-1-fosfatidilcolina (DMPC). Los reactivos: 2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetano (V), fueron de la casa Aldrich. Los siguientes productos han sido sintetizados por nosotros: p-fluorobencilacetato de etilo (VI), p-clorobencilacetato de etilo (VII), diclorodifenilacetato de etilo (VIII), 1-(4-clorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etilo (IX), de bencilo (X), de 3-fluorobencilo (XI) y de 3,5-difluorobencilo (XII). Todos los demás reactivos fueron de grado analítico.

### *Instrumentación.*

Los análisis cromatográficos se han realizado con un cromatógrafo de gases Perkin-Elmer modelo 8300. En los ensayos previos realizados se determinaron las condiciones óptimas de análisis para cada pesticida. En todos los casos se usó como gas portador nitrógeno con un flujo de 40 ml/min. La temperatura del detector e inyector fue de 300°C. El programa de temperatura varió de 50 a 275°C según el compuesto analizado. Las columnas utilizadas dependiendo de las propiedades fisicoquímicas, fueron: 10% Apiezon L sobre Chromosorb WHP 8/100, 10% Carbowax 20 sobre Chromosorb WHP 80/100 y 3% SE-30 sobre Chromosorb WHP 80/100. La técnica de análisis cromatográfico usada fue la denominada de calibración absoluta (10). La solubilidad se midió siguiendo el método de Miller y Stanley (11). Los coeficientes de reparto se calcularon por el método de Gobas y col. (12) en el que cada pesticida disuelto en la capa orgánica (n-hexano y 1-octanol) se puso en contacto con la capa acuosa, el sistema se agitó durante 3 días en una vasija cerrada a 25°C procediéndose posteriormente a su análisis cromatográfico. Los valores del coefi-

ciente de reparto se obtuvieron dividiendo la concentración de la capa orgánica por la de la capa acuosa.

Para realizar el cálculo del volumen de van der Waals se utilizó el método de Bondii (13).

Las vesículas de DMPC fueron obtenidas por el método descrito por Banghan y col. (14) en el que el fosfolípido disuelto en agua fue sometido a ultrasonidos con un sonicador Sonifier B-12 Branson Sonic bajo atmósfera de nitrógeno. La comprobación de las vesículas obtenidas se realizó por un Microscopio Electrónico de Transmisión Analítico (TEM-ESI-EELS) EM 10C, usando una tensión de aceleración de 89 KV.

## RESULTADOS Y DISCUSION

En las figuras 1 y 2 se muestran como ejemplo el cromatograma correspondiente al 2,2-bis (4-clorofenil)-1,1-dicloroetileno y la representación gráfica

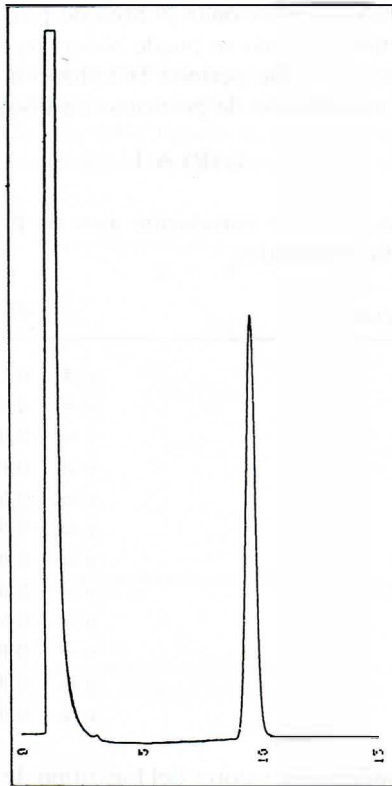


Figura 1.- Cromatograma del 2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetileno en n-hexano.

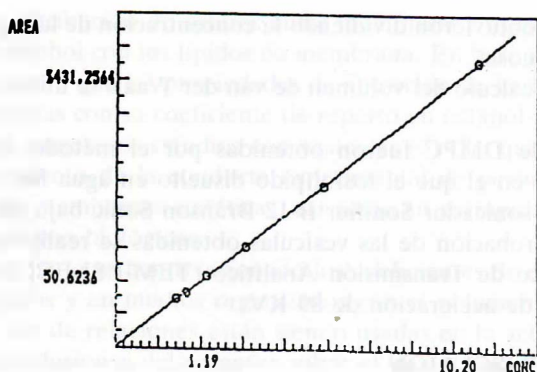


Figura 2.- Representación gráfica del área del pico frente a la concentración de disoluciones del 2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetileno en n-hexano.

del área de pico frente a la concentración. En la tabla I se han reunido las ecuaciones de las rectas que relacionan el área de pico cromatográfico con la concentración de pesticida. Como se puede observar, de los valores de  $r^2$ , la linealidad es muy buena, lo que permite la utilización de tales calibraciones en la medida de la concentración de pesticidas en disolución.

TABLA I

Ecuaciones de las rectas de correlación área de pico frente a concentración, para los pesticidas analizados.

Compuesto	$y = a + bx$
I	$y = 0,0118 + 15,22 x$
II	$y = 0,0002 + 25,27 x$
III	$y = -0,0004 + 40,96 x$
IV	$y = 0,0000 + 42,27 x$
V	$y = 0,0028 + 9,893 x$
VI	$y = -0,0003 + 12,73 x$
VII	$y = -0,0001 + 10,24 x$
VIII	$y = 0,0000 + 4,327 x$
IX	$y = 0,0742 + 1,961 x$
X	$y = -0,0003 + 2,113 x$
XI	$y = 0,0000 + 3,127 x$
XII	$y = 0,0000 + 1,642 x$

En la tabla II se indican los valores del logaritmo de la solubilidad en n-hexano (Log Sh) y 1-octanol (Log So) de las distintas sustancias estudiadas, medidas según el método de Miller y Stanley (11).

TABLA II

Compuesto	Log Sh	Log So
I	-1,32	-1,08
II	-0,48	-0,37
III	-1,12	-0,72
V	-1,08	-0,87
VI	-0,43	-0,23
VII	-0,51	-0,32
VIII	-1,21	-1,08
X	-1,18	-0,91
XI	-1,32	-1,12
XII	-1,43	-1,13

Los datos obtenidos nos indican la alta solubilidad de éste grupo de pesticidas en los disolventes orgánicos empleados, así como su baja solubilidad en agua.

En las figuras 3 y 4 se muestra la relación encontrada entre los valores de logaritmo de la solubilidad y el volumen de van der Waals calculado por el método de Bondii (13). En estas figuras se puede observar la disminución de la solubilidad de los compuestos con el aumento del volumen.

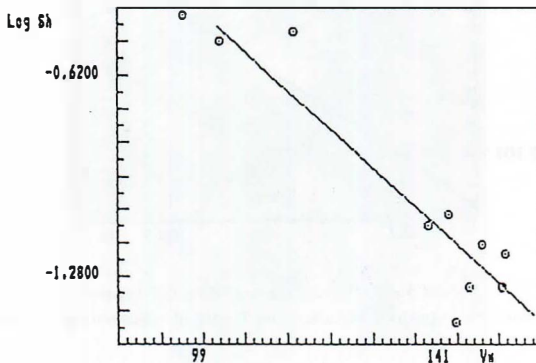


Figura 3.- Representación gráfica de los valores del logaritmo de la solubilidad en n-hexano frente al volumen de van der Waals.

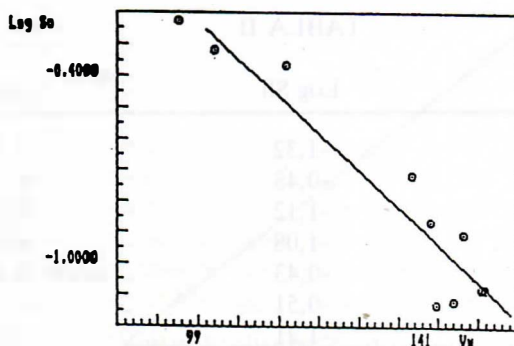


Figura 4.- Representación de los valores del logaritmo de la solubilidad en 1-octanol frente al volumen de van der Waals.

En las figuras 5 y 6 se representan las relaciones existentes entre los volúmenes de van der Waals y los del coeficiente de reparto en los sistemas agua-hexano y agua-1-octanol, calculados según el método de Gobas y col. (12).

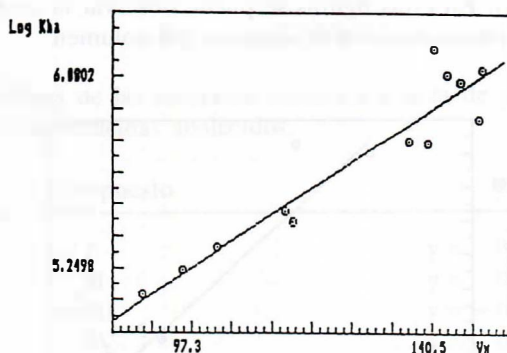


Figura 5.- Representación gráfica del logaritmo del coeficiente de reparto n-hexano-agua frente al volumen de van der Waals.

De la observación de las correlaciones obtenidas se deduce que el coeficiente de penetración de estos pesticidas es función lineal del volumen de van der Waals. Los datos experimentales encontrados en los sistemas 1-octanol-agua y n-hexano-agua, se ajustan a las siguientes expresiones:

$$\text{Log } K_{o-a} = 1,74 + 0,037 Vw$$

$$\text{Log } K_{h-a} = 2,20 + 0,032 Vw$$

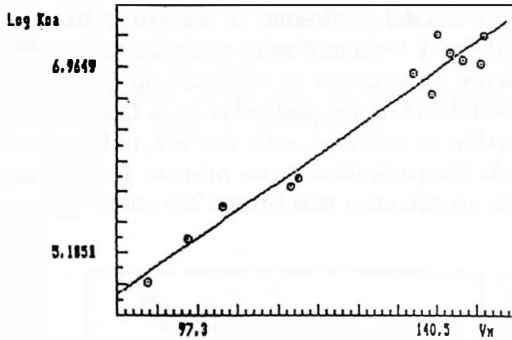


Figura 6.- Representación gráfica del logaritmo del coeficiente de reparto 1-octanol-agua frente al volumen de van der Waals.

Se han calculado también los coeficientes de participación de los mismos sistemas pero adicionados de vesículas de DMPC, que fueron obtenidos siguiendo el método de Banghan y col. (14). La comprobación experimental de la homogeneidad y tamaño de las vesículas se realizó por microscopía electrónica. En la figura 7 se muestra una fotografía de las vesículas obtenidas.



Figura 7.- Vesículas unilaminares de DMPC.

Los valores obtenidos del coeficiente de reparto en los sistemas n-hexano-agua-vesículas de DMPC y 1-octanol-agua-vesículas de DMPC, son inferiores a los que se obtuvieron en ausencia de vesículas, lo que se puede interpretar como una mayor solubilidad de los pesticidas en la fase acuosa cuando en ella se agrega una dispersión de vesículas, ésto a su vez, indica la buena solubilidad de los pesticidas en la bicapa lipídica de las mismas. Para las moléculas de alto volumen, se observa un descenso más brusco del coeficiente de reparto.

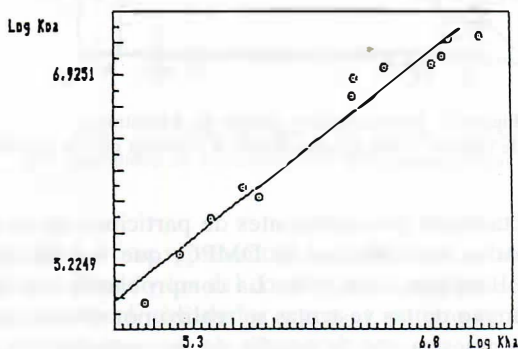


Figura 8.- Representación gráfica del  $\text{Log } K_{o-a}$  frente al  $\text{Log } K_{h-a}$ .

En la figura 8 se muestra la correlación lineal encontrada entre el logaritmo del coeficiente de reparto n-hexano-agua y el del 1-octanol-agua. Esta es del tipo de las relaciones encontradas por Collander (15) entre coeficientes de distribución de sistemas agua y distintas fases orgánicas.

#### BIBLIOGRAFIA .

- (1) Piedrola Gil, G. y Col., Medicina preventiva y social. Higiene y sanidad ambiental. Edic. Amaro. 5 Edic., Madrid. (1983).
- (2) Discher, C.A., Modern Organic Pharmaceutical Chem. J. Wiley & Sons Inc., New York, (1975).
- (3) Wasserman, M., Nagueira, D.P., Bull. Environm. Contam. Toxicol., 20, 544-553, (1979).
- (4) Hansch, C., Manoney, P.D., Fujita, T., Nature, 194, 178-180 (1962).
- (5) Briggs, G.G., J. Agric. Food Chem., 29, 1050-1059, (1981).
- (6) Fendler, J.H., Membrane Mimetic Chemistry, Ed. John Wiley & Sons, (1987).
- (7) Johnson, K.A., Westermann, G.B., J. Pharm. Sci., 76, (1987).
- (8) Murray, W.J., Hall, L.H., J. Pharm. Sci., 64, 1978-1981, (1975).
- (9) Fujita, T., J. Pharm. Sci., 72, 285-289 (1983).
- (10) Hanbook of Chromatography, vol. I, 18, (1980).



- (11) Miller, M.M., Stanley, P., *Environ. Sci. Technol.*, 18, (1984).
- (12) Gobas, F., Lahittete, J.M., Garofalo, G., *J. Pharm. Sci.*, 77, (1988).
- (13) Bondii, A., *J. Physic. Chem.*, 68, (1964).
- (14) Banchan, A.D., Standish, M.M., *J. Mol. Biol.*, 13, 238-252, (1965).
- (15) Collander, R., *Acta Chem. Scand.*, 5, 774-780, (1951).