

CELIA FUERTES POLO

SÍNTESIS Y ACCIÓN INSECTICIDA DE LOS FENIL
N-METIL CARBAMATOS CLORADOS EN EL NÚCLEO

A mi madre

Este trabajo es el resumen de la Tesis Doctoral que, leída en Valencia, ante el Tribunal formado por los doctores:

- D. Antonio González González
- D. José Viña Giner
- D. José María Viguera Lobo
- D. José Ignacio Fernández Alonso
- D. Enrique Costa Novella

durante el mes de octubre de 1963, mereció la calificación de Sobresaliente «cum laudem».

La publicación de esta Tesis Doctoral en extracto está autorizada en virtud del acuerdo tomado en Junta de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de Valencia, con fecha 18 de septiembre de 1962, a efectos de expedición del Título de Doctor, según decreto del 25 de junio de 1954, publicado en el «Boletín Oficial del Estado» del 12 de julio de 1954.

Quiero dejar patente mi agradecimiento al doctor R. L. Metcalf, Chairman del Departamento de Entomología de la Universidad de California, en Riverside, bajo cuya dirección y consejos se ha realizado el presente trabajo; al profesor doctor don José María Viguera Lobo, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, en cuyos Laboratorios y bajo cuya dirección me formé teórica y prácticamente, por dignarse aceptar la ponencia de esta tesis; al doctor Fukuto, Marianne Winton y demás miembros de la Estación de Riverside, por las facilidades que en todo momento encontré en ellos.

A la Comisión de Relaciones Culturales entre España y los Estados Unidos «Fulbright», por la beca recibida; a Monsanto Chemical Company, que con las becas concedidas al Departamento de Entomología ayudó al desarrollo de estas investigaciones; a todos ellos mi profunda gratitud.

INTRODUCCIÓN

Desde los tiempos más remotos la lucha contra los insectos ha constituido uno de los problemas más serios que se le ha planteado al hombre, ya que las actividades de los mismos son la causa de infinidad de enfermedades y molestias, produciendo en el resto de los animales y plantas, pérdidas incalculables.

Los agentes químicos insecticidas, de los que primeramente se tuvo noticias, fueron los de origen natural. Más tarde, cuando la producción de éstos ya no fue suficiente para colmar las necesidades del mercado, se desarrollaron dos tendencias con vistas a sustituirlos, a saber: a) la de comprobar si alguno de los compuestos sintéticos conocidos ya, manifestaba poder insecticida, y b) la de obtener en el laboratorio los compuestos naturales dotados de esta actividad. En uno y otro caso, una vez determinada la toxicidad, se intentará incrementarla, introduciendo nuevos radicales o sustituyendo los ya existentes, para estudiar posteriormente, en el producto así obtenido, su comportamiento frente a distintos tipos de insectos.

Metcalf (1) abordó el estudio y utilización, como insecticidas, de los ésteres del ácido carbámico que tienen una marcada acción tóxica para los animales en general y los insectos en particular, propiedad derivada de su gran poder anticolinesterásico. Uno de los que se conocieron primeramente, el alcaloide fisostigmina, se encuentra contenido en la semilla seca del «*Physostigma venenosum*», conocida vulgarmente con el nombre de «Haba Calabar», y tiene por una parte, una fuerte acción inhibitoria sobre la colinesterasa (2) y por otra, una constitución que recuerda a la de los p-aminofeniluretanos. Estos dos hechos sirvieron como punto de partida para transformar potentes inhibidores de enzimas en insecticidas de contacto de gran actividad.

Las primeras noticias sobre la actividad anticolinesterásica de los aminofeniluretanos sintéticos se deben a Stedman (3) quien en 1926 puso de manifiesto que los m-aminoderivados daban valores más altos que los correspondientes derivados orto y para.

Los trabajos de Steven en 1941 (4), Haworth y col., en 1947 (5) y otros (6), tuvieron por objeto relacionar la estructura de estos compuestos con su

toxicidad y efectos fisiológicos. Sin embargo, como quiera que todos ellos se utilizaron en forma de sales cuaternarias, solubles en agua, su actividad insecticida dejó mucho que desear.

La casa Geigy desarrolló y patentó una serie de compuestos como el Dime-tan (7), Pirolan (8), Isolan (9) y Pyreman, que son excelentes insecticidas, aunque desgraciadamente tóxicos para los animales de sangre caliente. Más tarde la Unión Carbamide Chemical Co., presentó el Sevin (10), potente insecticida, cuyo empleo está ampliamente difundido en los Estados Unidos ya que es prácticamente inocuo para los mamíferos.

PARTE EXPERIMENTAL

Se sintetizaron 20 fenil N-metil carbamatos clorados en el núcleo, haciendo reaccionar los correspondientes derivados fenólicos clorados con isocianato de metilo, según la reacción (1).



en baño maría, a presión y durante un período de 16 horas. El producto, en la mayoría de los casos, cristaliza al enfriar y se purifica por repetidas recristalizaciones en Skellysolve B* hasta la obtención de un punto de fusión constante:

Se obtuvieron los siguientes compuestos:

Diclorofenil N-metil carbamatos

- I. 2,3 - diclorofenil N-metil carbamato
- II. 2,4 - » » »
- III. 2,5 - » » »
- IV. 2,6 - » » »
- V. 3,4 - » » »
- VI. 3,5 - » » »

Metil-monocloro y dimetil monoclorofenil N-metil carbamato

- VII. 2 — cloro 4 — metil fenil N-metil carbamato
- VIII. 2 — cloro 6 — metil » » »
- IX. 4 — cloro 2 — metil » » »
- X. 4 — cloro 3 — metil » » »

* Fracción de hexano del éter de petróleo.

- XI. 2 — cloro 4,5 — dimetil fenil N-metil carbamato
- XII. 4 — cloro 2,3 — dimetil » » »
- XIII. 4 — cloro 2,5 — dimetil » » »
- XIV. 4 — cloro 2,6 — dimetil » » »

Metil-dicloro y trimetil-diclorofenil N-metil carbamatos

- XV. 2,4 — dicloro 5 — metil fenil N-metil carbamato
- XVI. 2,4 — dicloro 6 — metil » » »
- XVII. 2,6 — dicloro 4 — metil » » »
- XVIII. 2,4 — dicloro 3,5,6 — trimetil fenil N-metil carbamato

Metil-triclorofenil y dimetil-triclorofenil N-metil carbamato

- XIX. 3,4,6 — tricloro 2 — metil fenil N-metil carbamato
- XX. 2,4,6 — tricloro 3,5 — dimetil fenil N-metil carbamato

Se determinó, en cada uno de ellos, su solubilidad en agua, punto de fusión, análisis y pesos moleculares, cuyos resultados se dan en las tablas V-VIII.

TABLA V

SOLUBILIDAD, PUNTO DE FUSIÓN, ANÁLISIS, PESO MOLECULAR Y FÓRMULA EMPÍRICA:
DICLOROFENIL N-METIL CARBAMATOS

COMPUESTO INSECTICIDA	SOLUBILIDAD 27-30°C P.P.M.	PUNTO DE FUSIÓN °C	ANÁLISIS		PESO MO- LECULAR TEÓRICO	FÓRMULA EMPÍRICA
			CALCULADO	ENCONTRADO		
I. 2,3-diclorofenil N-metil carbamato	166	95-96	C, 43.66 H, 3.20	C, 43.37 H, 3.13	220.05	$C_8H_7NO_2Cl_2$
II. 2,4-diclorofenil N-metil carbamato	76	130-131	C, 43.66 H, 3.20	C, 43.34 H, 3.30	220.05	$C_8H_7NO_2Cl_2$
III. 2,5-diclorofenil N-metil carbamato	62	128-129	C, 43.66 H, 3.20	C, 43.43 H, 3.25	220.05	$C_8H_7NO_2Cl_2$
IV. 2,6-diclorofenil N-metil carbamato	100	114-115	C, 43.66 H, 3.20	C, 43.45 H, 3.11	220.05	$C_8H_7NO_2Cl_2$
V. 3,4-diclorofenil N-metil carbamato	76	103-104	C, 43.66 H, 3.20	C, 43.53 H, 3.10	220.05	$C_8H_7NO_2Cl_2$
VI. 3,5-diclorofenil N-metil carbamato	83	108.5-109	C, 43.66 H, 3.20	C, 43.87 H, 3.34	220.05	$C_8H_7NO_2Cl_2$

TABLA VI
 SOLUBILIDAD, PUNTO DE FUSIÓN, ANÁLISIS, PESO MOLECULAR Y FÓRMULA EMPÍRICA:
 METIL-MONOCLORO Y DIMETIL-MONOCLOROFENIL N-METIL CARBAMATOS

COMPUESTO INSECTICIDA	SOLUBILIDAD 27-30°C P.P.M.	PUNTO DE FUSIÓN °C	ANÁLISIS		PESO MO- LECULAR TEÓRICO	FÓRMULA EMPÍRICA
			CALCULADO	ENCONTRADO		
VII. 2-cloro 4-metil fenil N-metil carbamato	66	104-105	C, 54.14 H, 5.04	C, 54.08 H, 5.34	199.63	C ₉ H ₁₀ NO ₂ Cl
VIII. 2-cloro 6-metil fenil N-metil carbamato	135	103-104	C, 54.14 H, 5.04	C, 54.21 H, 5.27	199.63	C ₉ H ₁₀ NO ₂ Cl
IX. 4-cloro 2-metil fenil N-metil carbamato	92	100-101	C, 54.14 H, 5.04	C, 54.20 H, 5.34	199.63	C ₉ H ₁₀ NO ₂ Cl
X. 4-cloro 3-metil fenil N-metil carbamato	142	110-111	C, 54.14 H, 5.04	C, 54.58 H, 5.67	199.63	C ₉ H ₁₀ NO ₂ Cl
XI. 2-cloro 4,5-dimetil fenil N-metil carbamato	33.3	131.5-133	C, 56.21 H, 5.66	C, 56.41 H, 5.54	213.66	C ₁₀ H ₁₂ NO ₂ Cl
XII. 4-cloro 2,3-dimetil fenil N-metil carbamato	55	134-135	C, 56.21 H, 5.66	C, 55.81 H, 5.65	213.66	C ₁₀ H ₁₂ NO ₂ Cl
XIII. 4-cloro 2,5-dimetil fenil N-metil carbamato	37	121-122	C, 56.21 H, 5.66	C, 56.09 H, 5.67	213.66	C ₁₀ H ₁₂ NO ₂ Cl
XIV. 4-cloro 2,6-dimetil fenil N-metil carbamato	71	136-137	C, 56.21 H, 5.66	C, 56.39 H, 5.56	213.66	C ₁₀ H ₁₂ NO ₂ Cl

SOLUBILIDAD, PUNTO DE FUSIÓN, ANÁLISIS, PESO MOLECULAR Y FÓRMULA EMPÍRICA:
METIL-DICLORO Y TRIMETIL-DICLOROFENIL N-METIL CARBAMATOS

COMPUESTO INSECTICIDA	SOLUBILIDAD 27-30°C P.P.M.	PUNTO DE FUSIÓN °C	ANÁLISIS		PESO MO- LECULAR TEÓRICO	FÓRMULA EMPÍRICA
			CALCULADO	ENCENTRADO		
XV. 2,4-dicloro 5-metil fenil N-metil carbamato	43	132-133	C, 46.17 H, 3.87	C, 45.98 H, 3.51	234.08	$C_9H_9NO_2Cl_2$
XVI. 2,4-dicloro 6-metil fenil N-metil carbamato	69	147.5-148.5	C, 46.17 H, 3.87	C, 46.36 H, 3.49	234.08	$C_9H_9NO_2Cl_2$
XVII. 2,6-dicloro 4-metil fenil N-metil carbamato	—	161-162	C, 46.17 H, 3.87	C, 46.57 H, 3.83	234.08	$C_9H_9NO_2Cl_2$
XVIII. 2,4-dicloro 3,5,6-trimetil fenil N-metil carbamato	33.3	209-210	C, 50.39 H, 4.99	C, 50.60 H, 4.88	262.13	$C_{11}H_{13}NO_2Cl_2$

TABLA VIII

SOLUBILIDAD, PUNTO DE FUSIÓN, ANÁLISIS, PESO MOLECULAR Y FÓRMULA EMPÍRICA:
METIL-TRICLORO Y DIMETIL-TRICLOROFENIL N-METIL CARBAMATOS

COMPUESTO INSECTICIDA	SOLUBILIDAD 27-30°C P.P.M.	PUNTO DE FUSIÓN °C	ANÁLISIS		PESO MO- LECULAR TEÓRICO	FÓRMULA EMPÍRICA
			CALCULADO	ENCENTRADO		
XIX. 3,4,6-tricloro 2-metil fe- nil N-metil carbamato	—	179-180	C, 40.25 H, 3.00	C, 40.08 H, 3.32	268.53	$C_9H_9NO_2Cl_3$
XX. 2,4,6-tricloro 3,5 dimetil fenil N-metil carbamato	33.3	218-219	C, 42.50 H, 3.56	C, 42.33 H, 3.54	282.55	$C_{10}H_{10}NO_2Cl_3$

EXPERIENCIAS EFECTUADAS

Para determinar las propiedades insecticidas de los fenil N-metil carbamatos clorados en el núcleo se realizaron las siguientes experiencias:

1. Determinación de la actividad anticolinesterasa.
 2. Reacción frente a «*Musca domestica*».
 3. Toxicidad frente a larvas de mosquito «*Culex quinque fasciatus*».
 4. Actividad sobre ácaro «*Pararatetranychus citri* McGregor».
 5. Actividad frente a larvas de «*Estigmene acroa* Drury» (Salt March Carterpillars).
1. *Determinación de la actividad anticolinesterasa de los clorofenil y metil-clorofenil N-metil carbamatos.*

Esta determinación se funda en el hecho de que la colinesterasa en presencia de acetil-colina se hidroliza, desprendiendo en última instancia ácido acético que en contacto con la solución tampón desprende anhídrido carbónico cuyas variaciones se pueden medir.

Se utilizó para ello el método manométrico de Warbourg, empleando cabezas de «*Musca domestica*», maceradas en disolución tampón de bicarbonato sódico, cloruro sódico y cloruro magnésico, hasta conseguir una perfecta homogeneización separando por centrifugación los residuos. Se ponen en los matraces Warbourg porciones iguales del extracto centrifugado, junto con disolución de bromuro de acetil-colina, usando uno de ellos como control o prueba en blanco, y en los cuales se añaden, además, concentraciones crecientes del insecticida.

La colinesterasa del extracto en contacto con la solución de bromuro de acetil-colina, libera, como ya se ha dicho, ácido acético, que en contacto con la solución tampón desprende anhídrido carbónico en cantidades proporcionales al acético liberado. El volumen de gas desprendido en el blanco corresponderá a la actividad completa de la colinesterasa y en los matraces que contiene, además, la disolución insecticida, representará también la actividad de la enzima, pero será tanto menor cuanto mayor sea la inactivación de la colinesterasa por

CELIA FUERTES POLO

el carbamato. Tomando como actividad enzimática 100 % el valor del blanco, la inactividad por el insecticida vendrá expresada por la diferencia entre este valor y cada una de las actividades parciales de cada concentración a ensayar. La construcción de la gráfica se hace sobre papel semilogarítmico, No 911-48, representando los porcentajes de inhibición frente a las distintas concentraciones molares del carbamato y en ellas se determina la concentración que produce una inhibición del 50 %.

INHIBICION DE LA COLINESTERASA

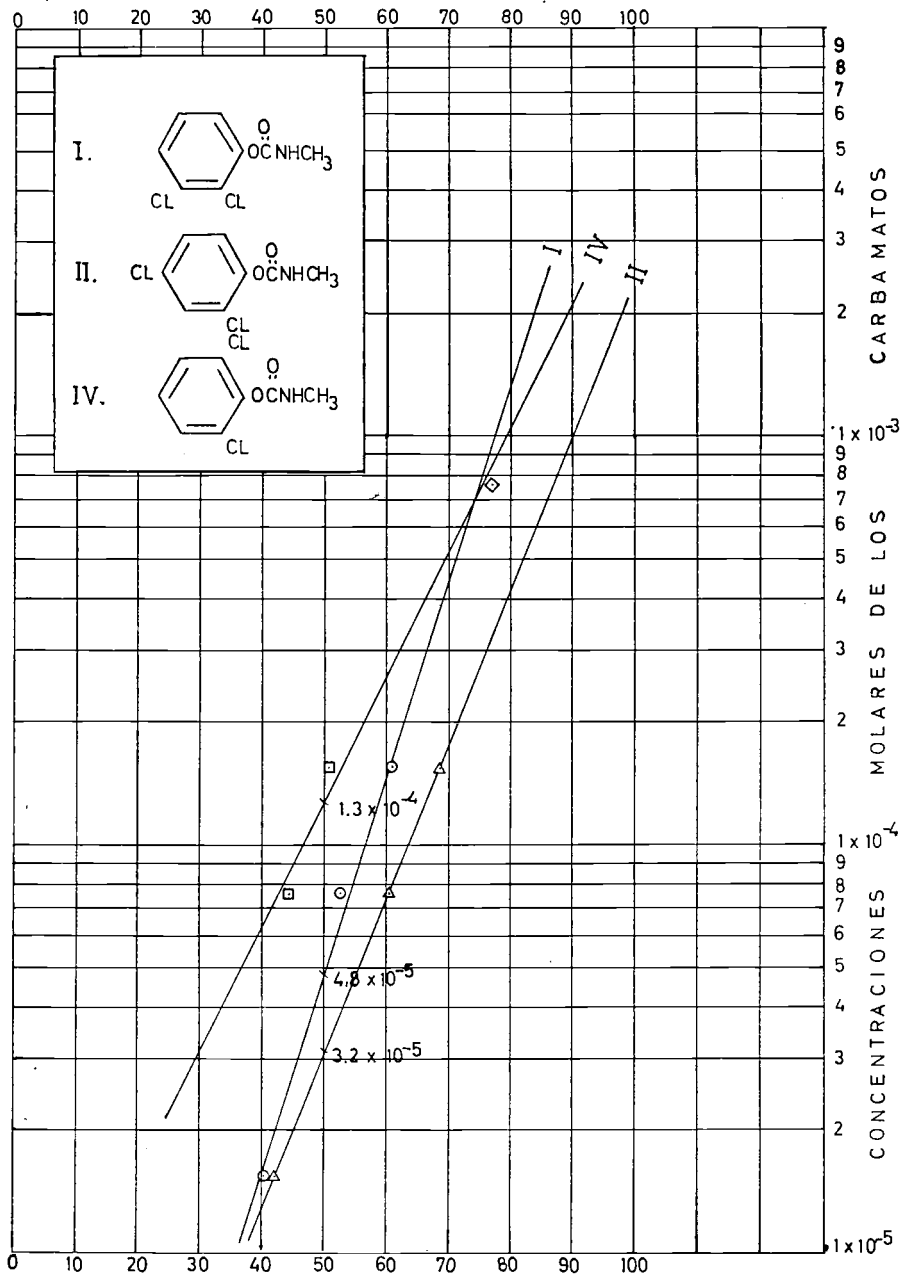


FIG. 1

INHIBICION DE LA COLINESTERASA

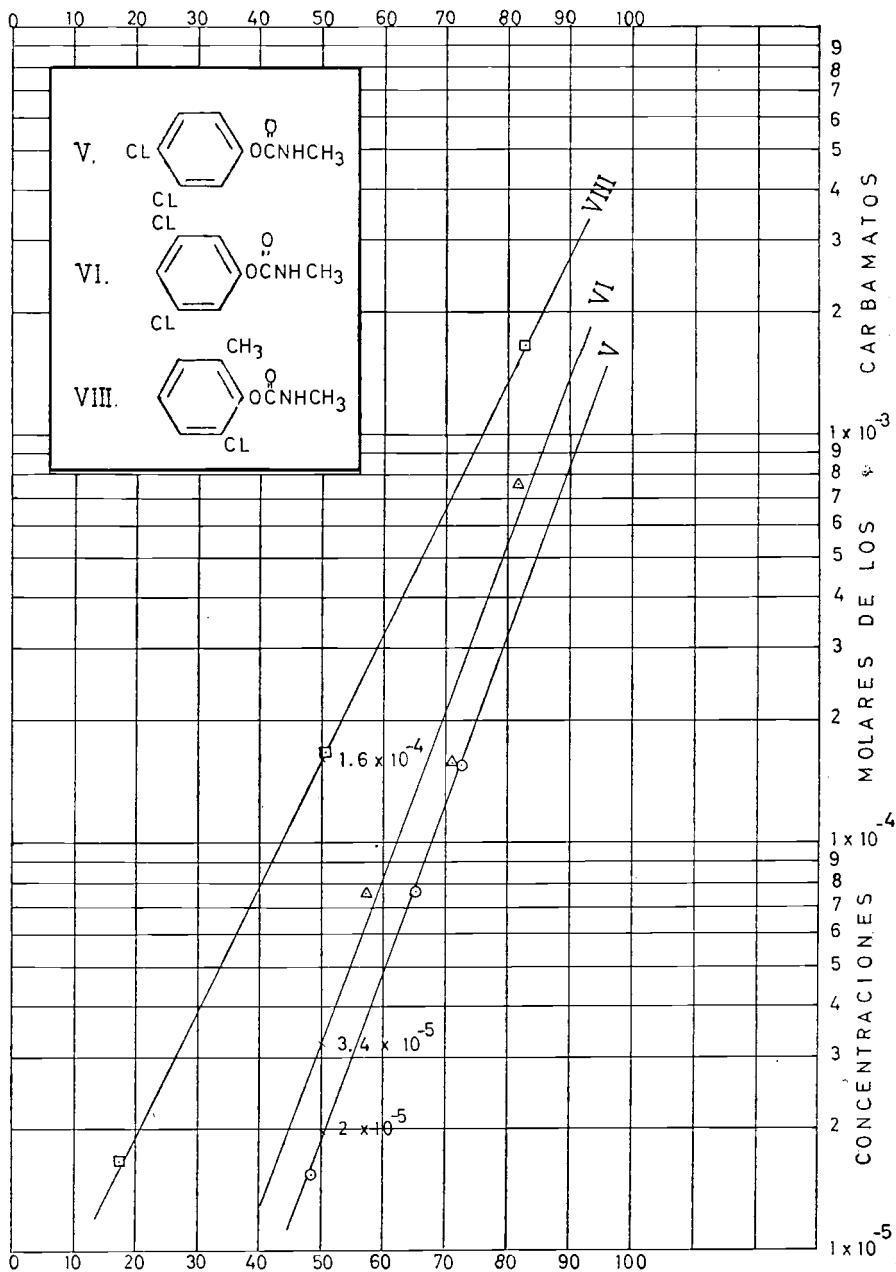


FIG. 2

INHIBICION DE LA COLINESTERASA

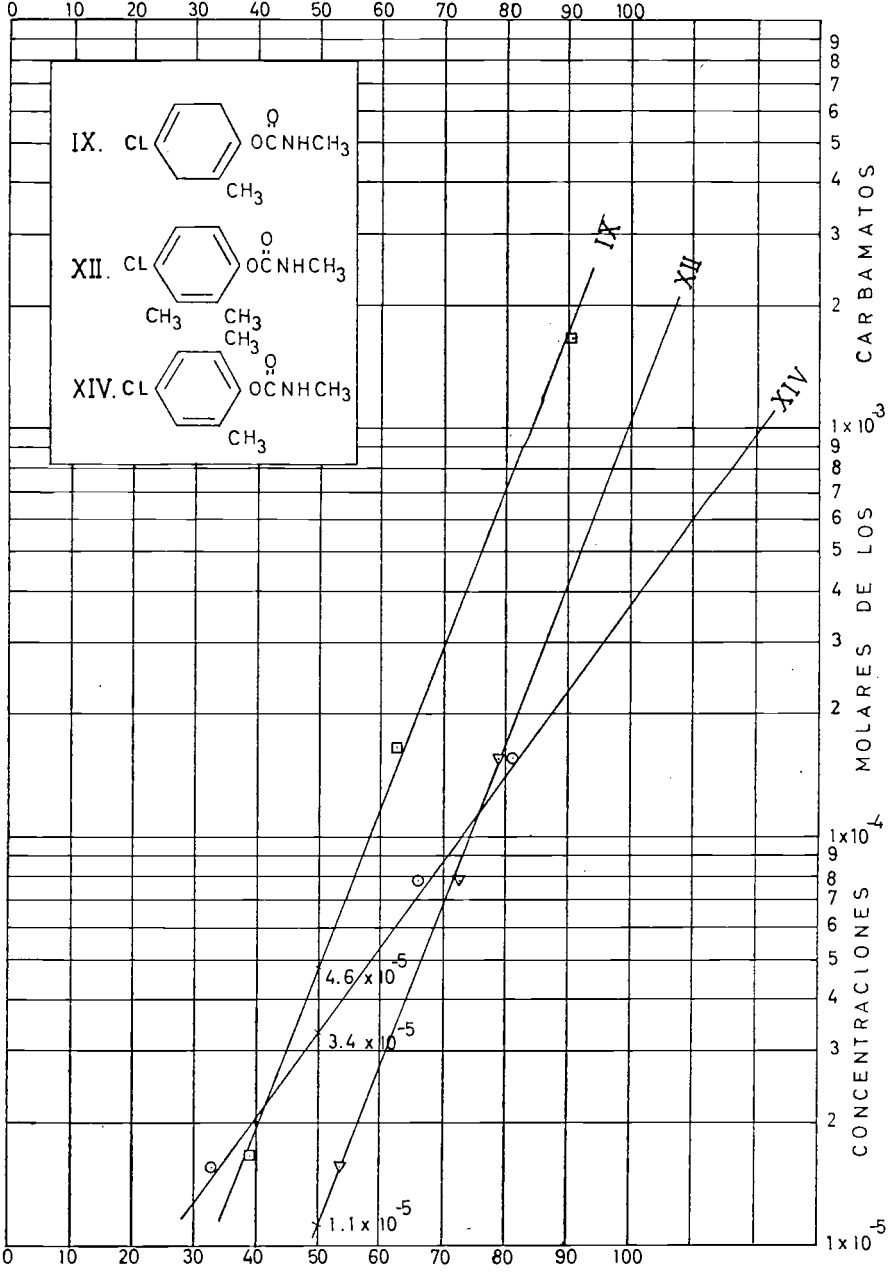


FIG. 3

INHIBICION DE LA COLINESTERASA

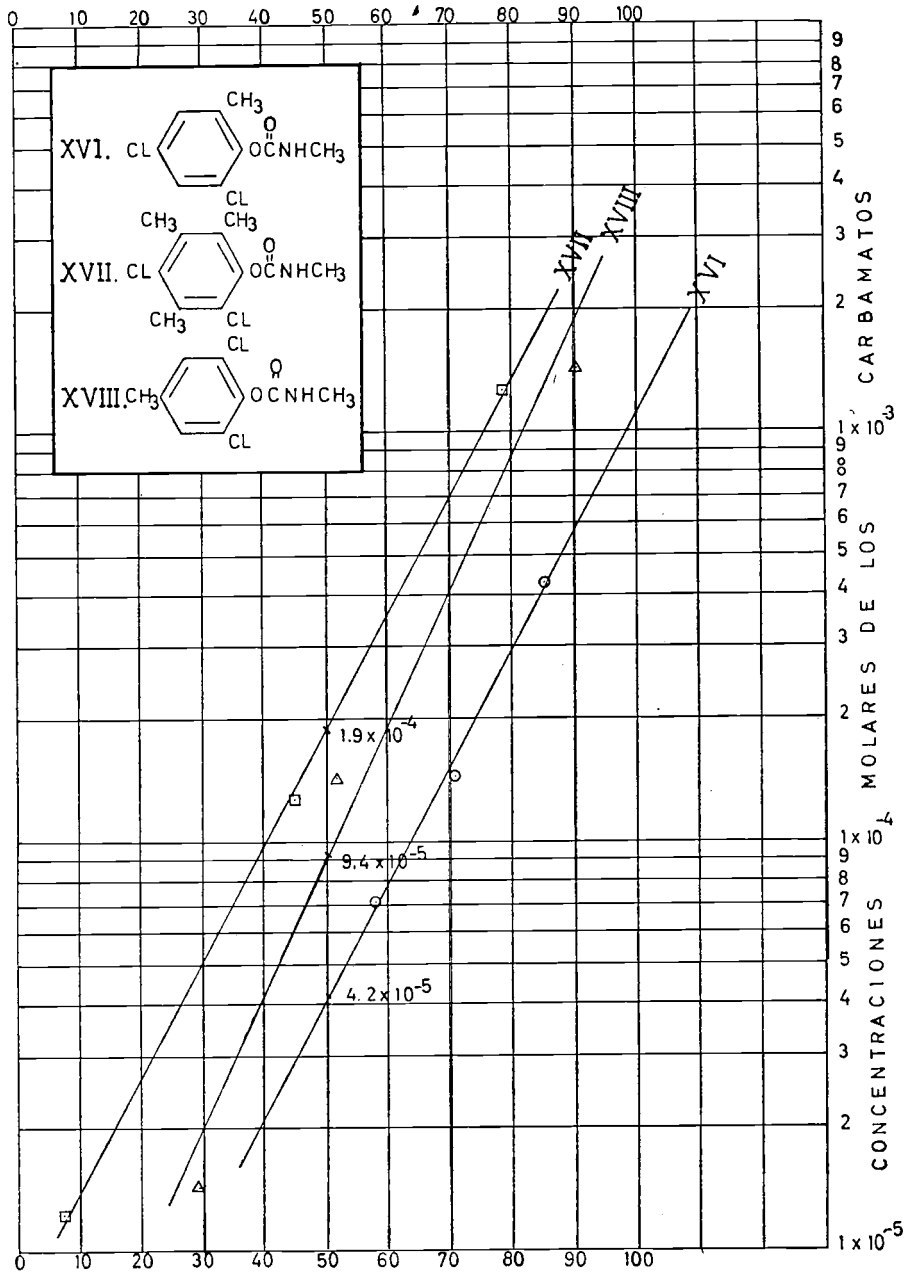


FIG. 4

INHIBICION DE LA COLINESTERASA

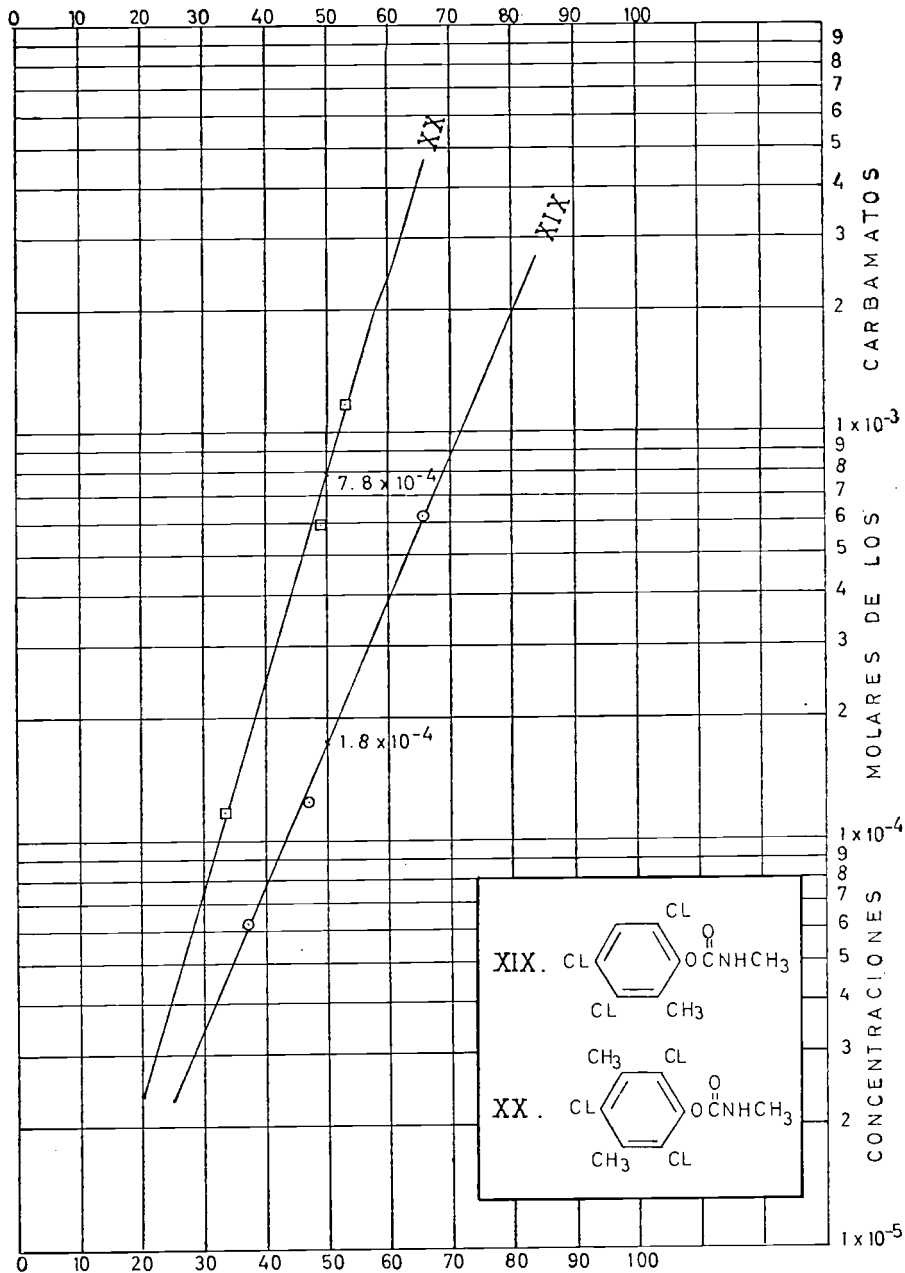


FIG. 5

INHIBICION DE LA COLINESTERASA

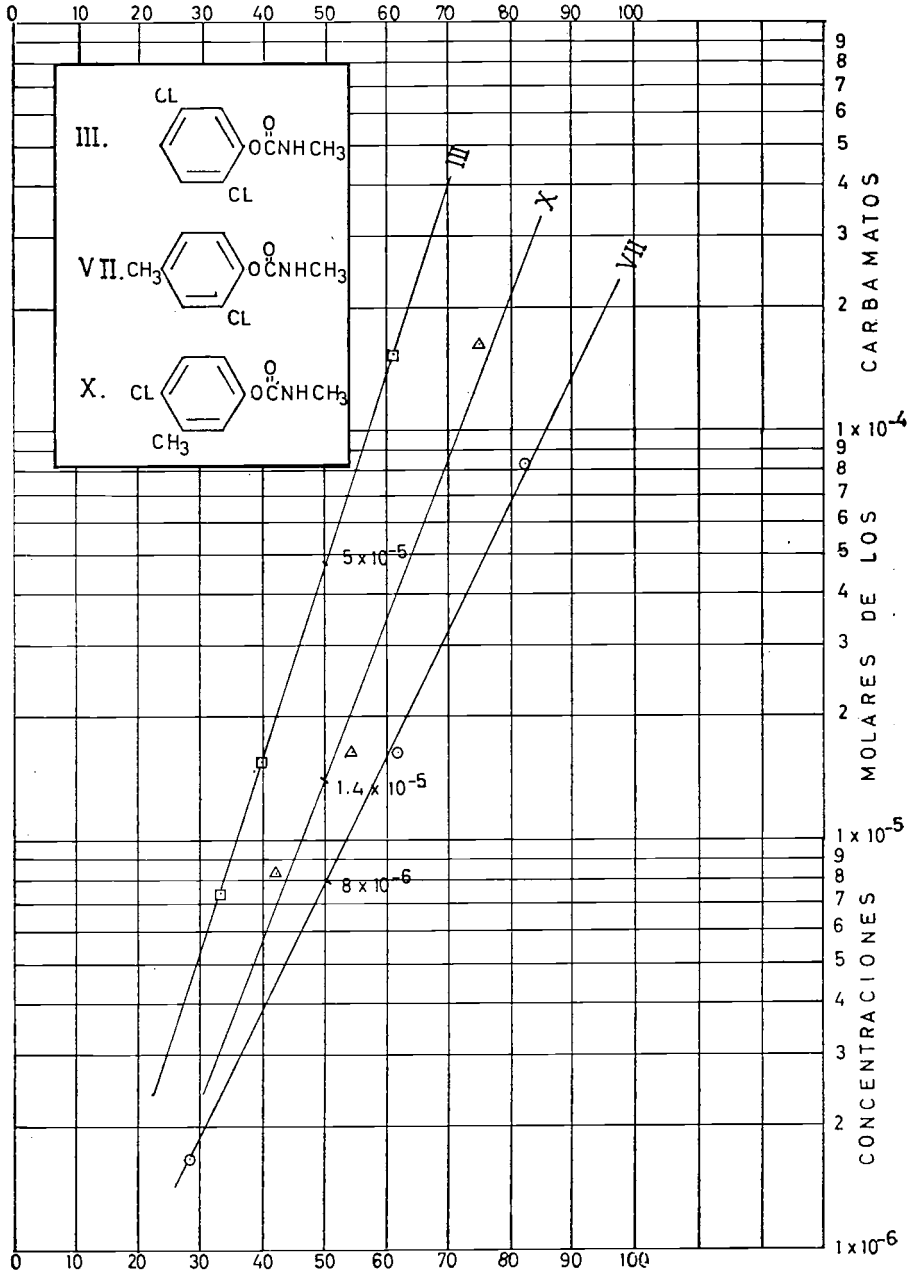


FIG. 6

INHIBICION DE LA COLINESTERASA

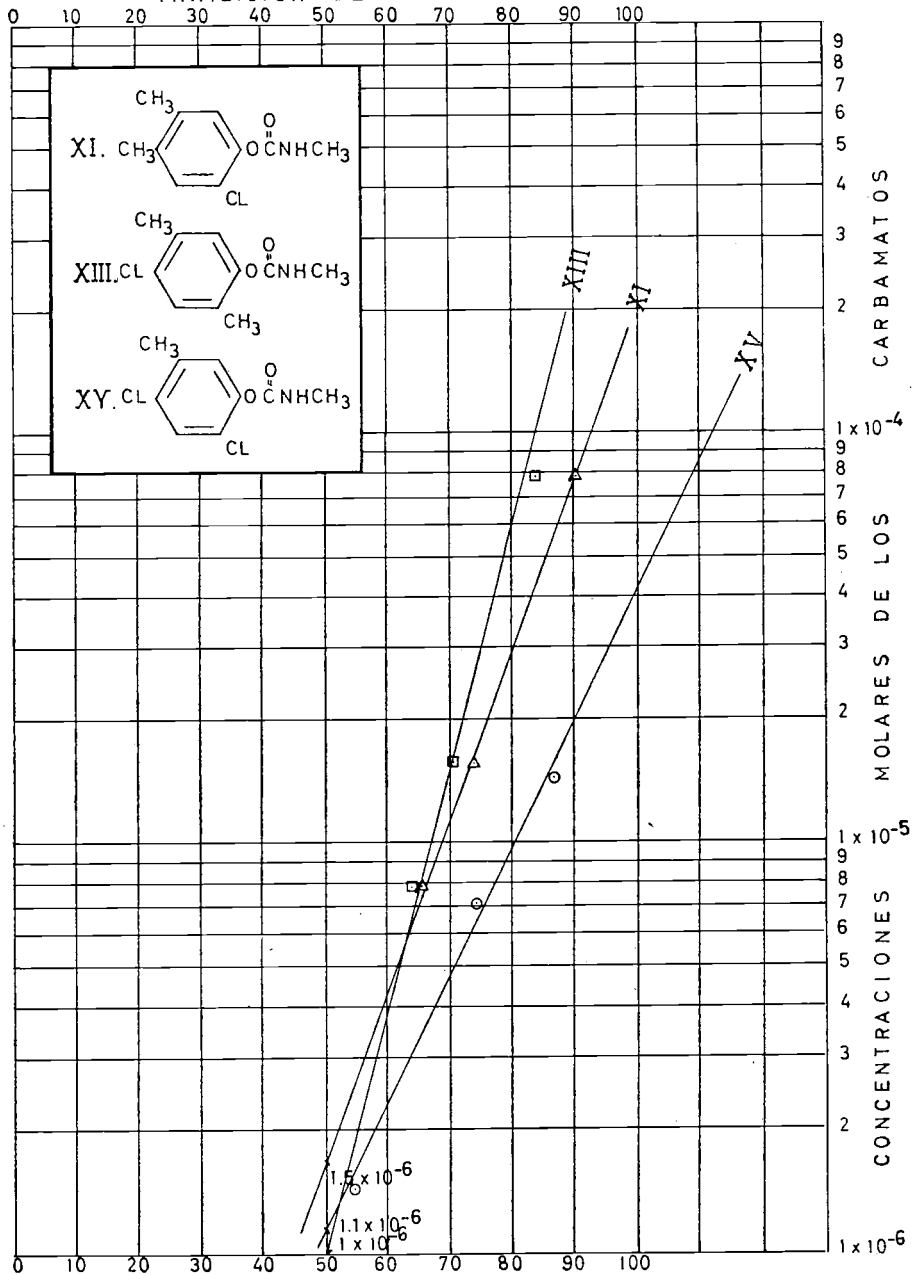


FIG. 7

2. *Determinación de la actividad de los clorofenil y metil clorofenil N-metil carbamatos frente a «Musca domestica».*

Las pruebas experimentales para valorar la actividad de los carbamatos se efectuaron sobre lotes de moscas hembras de 3 días y consistieron en determinar la concentración que produce una mortandad del 50 %. Debido a la baja actividad insecticida de estos compuestos frente a «Musca domestica», las pruebas se realizaron con soluciones al 1 % por aplicación de 1 λ /mosca sobre el tórax. Cuando a la citada concentración tiene lugar una mortandad superior al 100 % se preparan otras disoluciones, a concentraciones decrecientes, de forma que el 50 % de mortandad se encuentre dentro de ellas. Cada experiencia se repitió por tres veces y se tomó la media de los tres valores. Representando entonces sobre papel semi-logarítmico las concentraciones en función de los tanto por ciento, de mortandad, se construye la gráfica, sobre la que se determina la concentración para la cual muere el 50 %, que se conoce con el nombre de Dosis media Letal, DL_{50} .

Los resultados de las experiencias se dan en las tablas generales XLV-XLVIII.

MUSCA DOMESTICA

RELACION ENTRE
CONCENTRACIONES % DEL CARBAMATO
Y
MORTANDAD

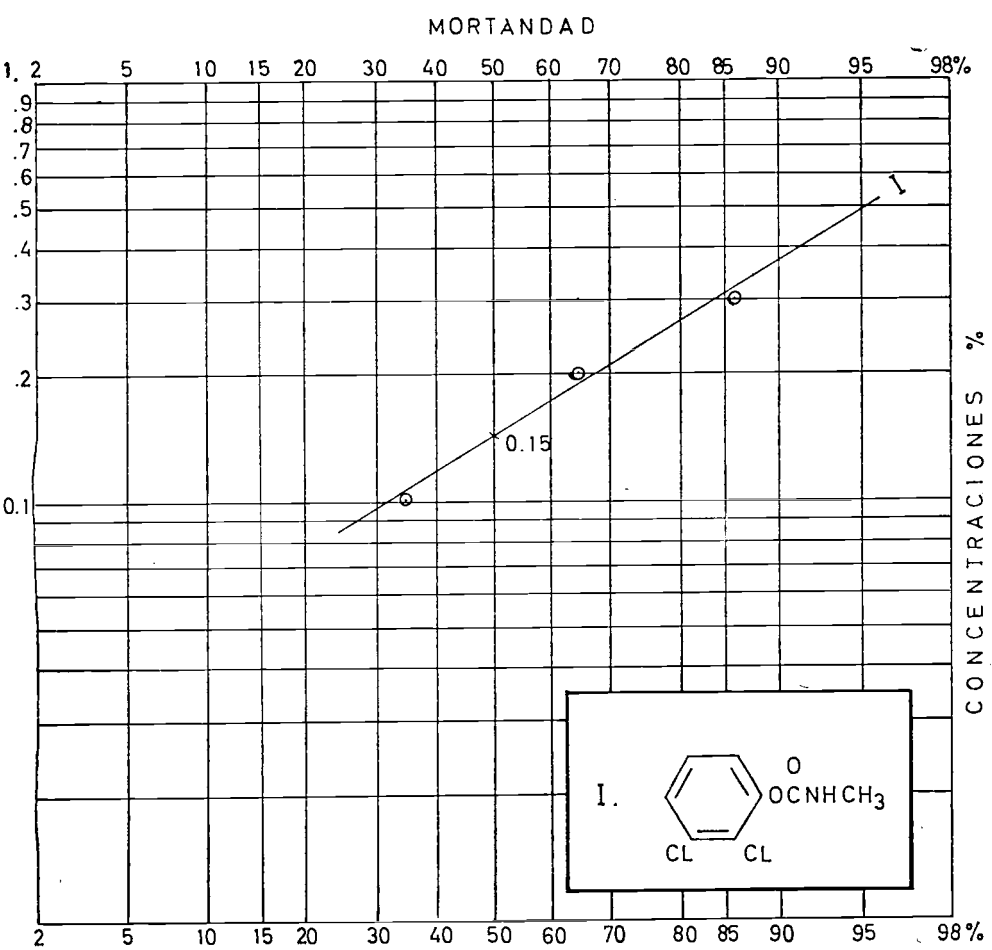


FIG. 8

3. *Determinación de la actividad de los clorofenil y metil fenil N-metil carbamatos frente al mosquito común «Culex quinquefasciatus».*

La actividad se valoró determinando la concentración para la cual un centímetro cúbico de solución produce una mortandad del 50 %, cuando se añade sobre 20 larvas de mosquitos contenidas en 99 c. c. Se prepararon disoluciones, del producto a valorar, a concentraciones 1, 0.1 y 0.01 %, con el fin de determinar entre que intervalos de concentración se produce el 100 % de mortandad. Posteriormente se repite la experiencia hasta conseguir un intervalo de concentraciones más estrecho, de forma que el 50 % de mortandad caiga dentro del intervalo de concentraciones empleadas.

Las experiencias se repiten por tres veces y los valores medios de mortandad se llevan frente a concentraciones sobre papel semi-logarítmico No 359-22G; sobre la gráfica se determinó la concentración para la cual produce una mortandad del 50 %, conocida con el nombre de concentración media letal, CL_{50} y se expresa en p.p.m.

Los resultados de las experiencias se dan en las tablas generales XLV-XLVIII.

MORTANDAD

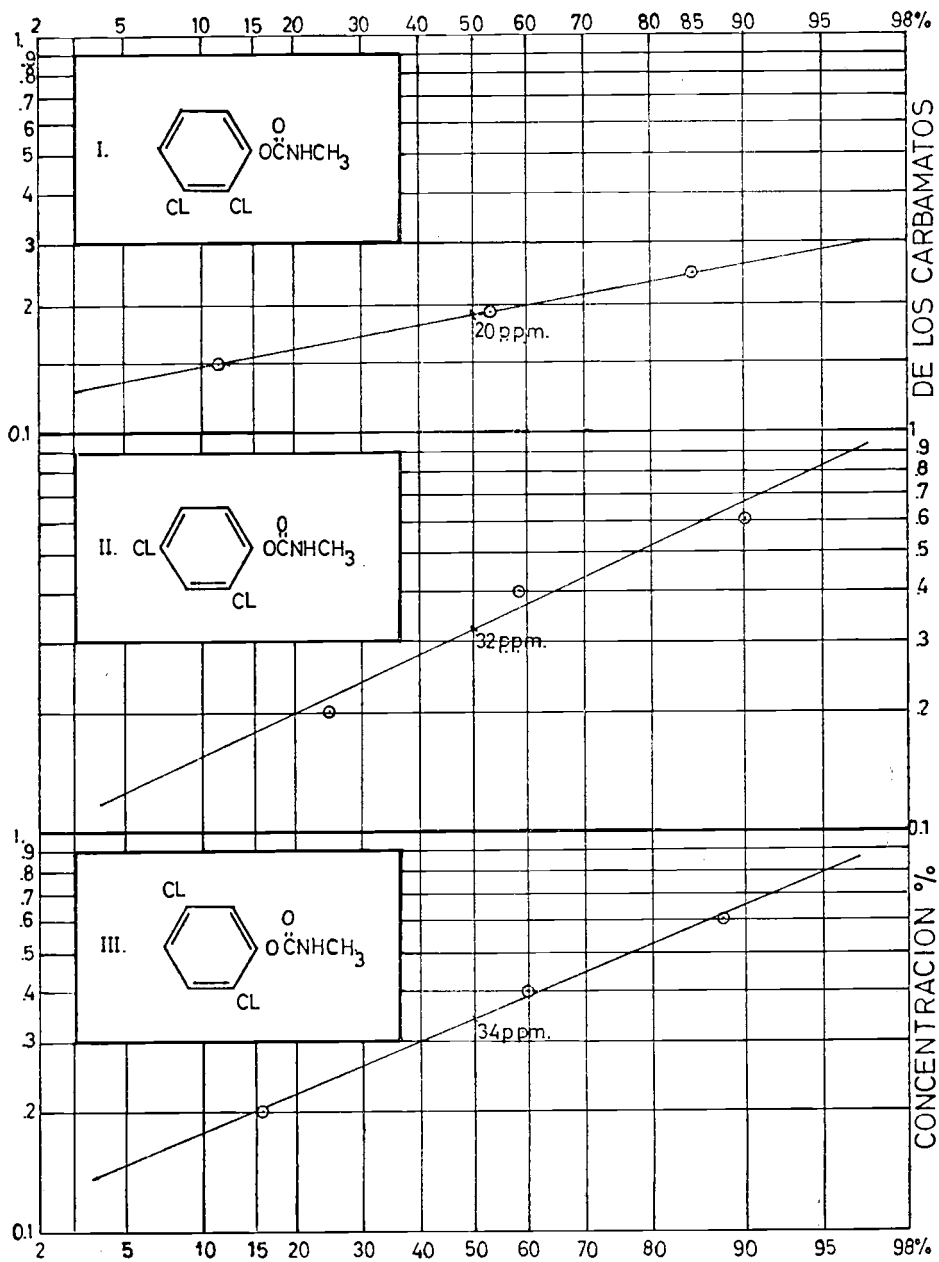


FIG. 9

MORTANDAD

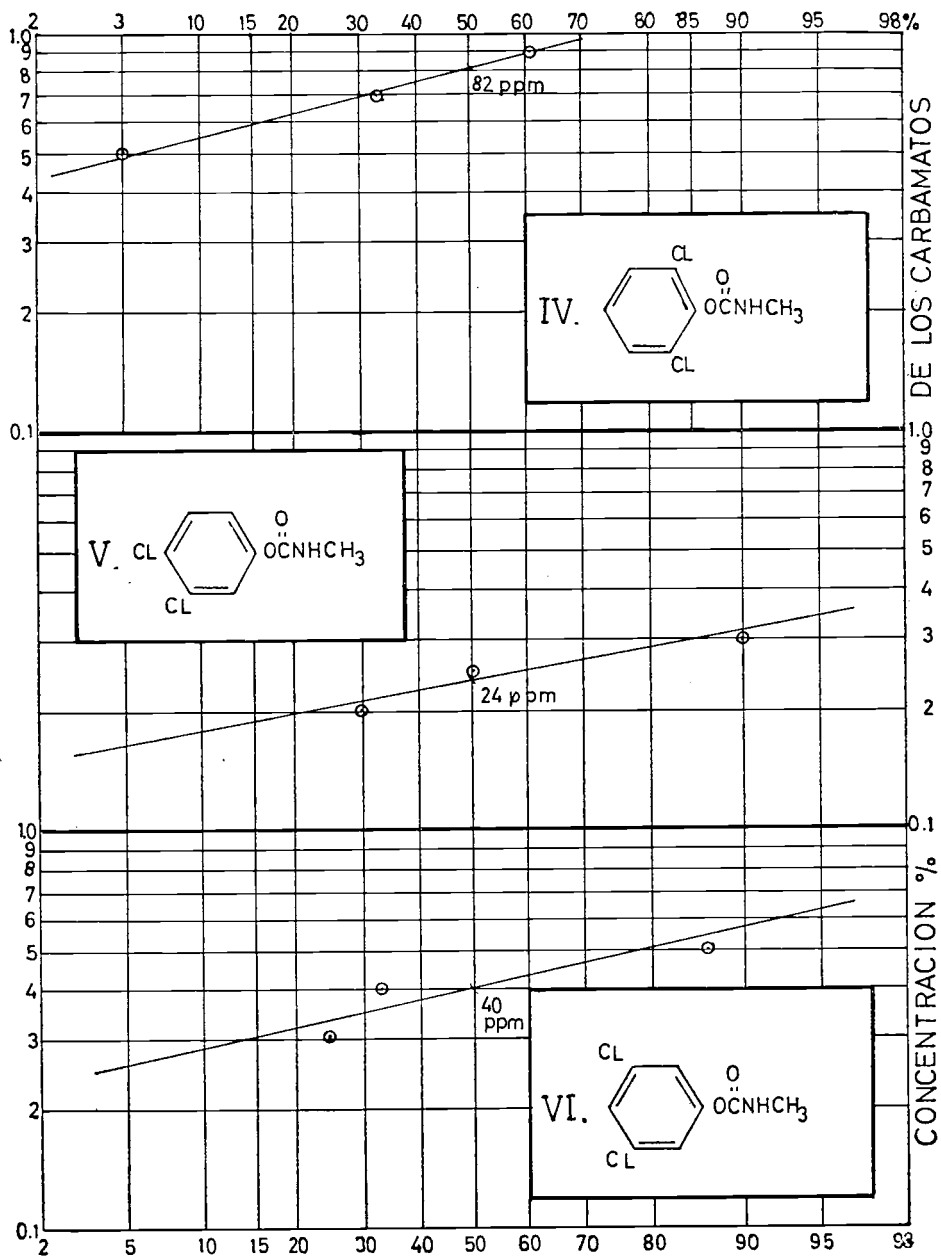


FIG. 10

MORTANDAD

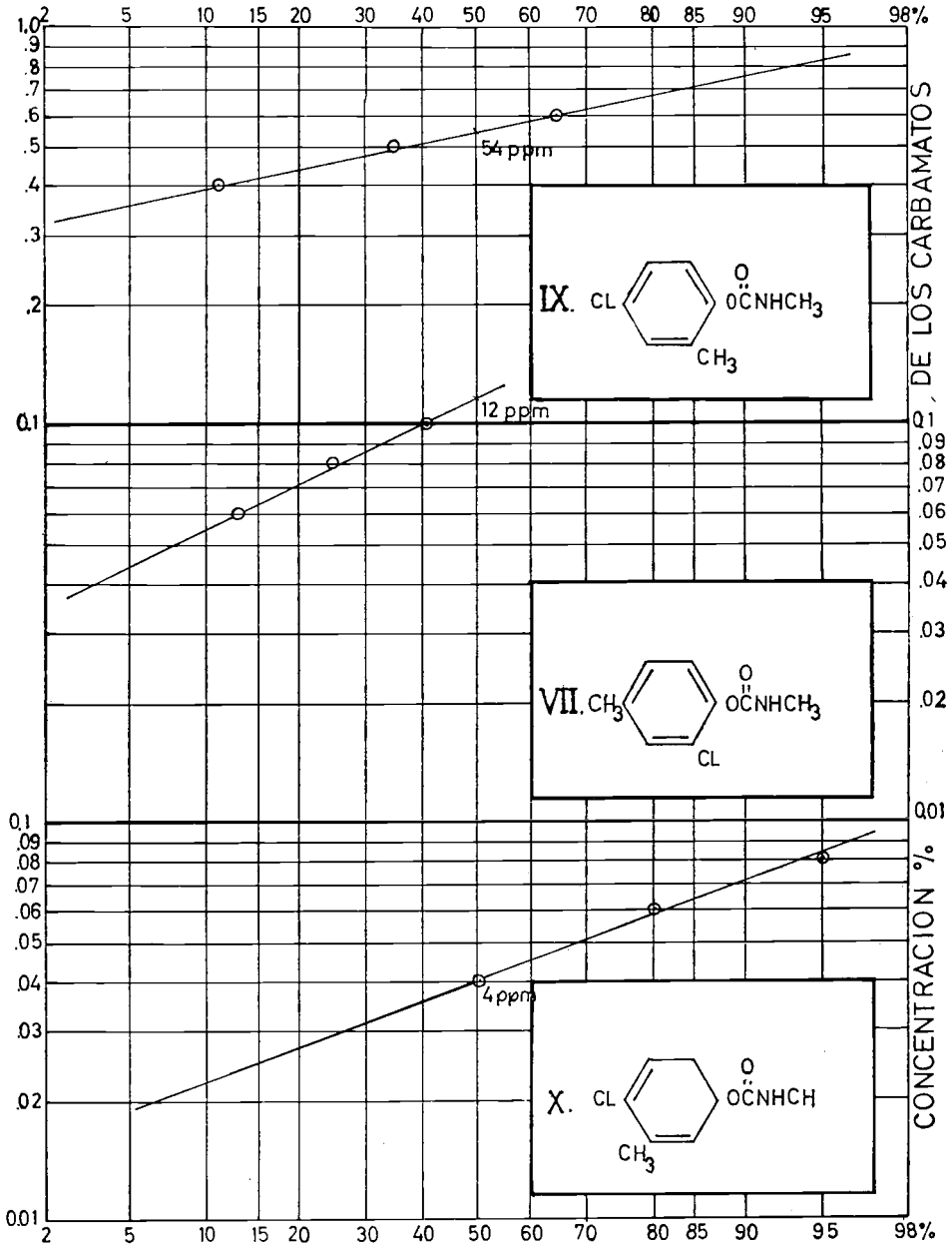


FIG. 11

MORTANDAD

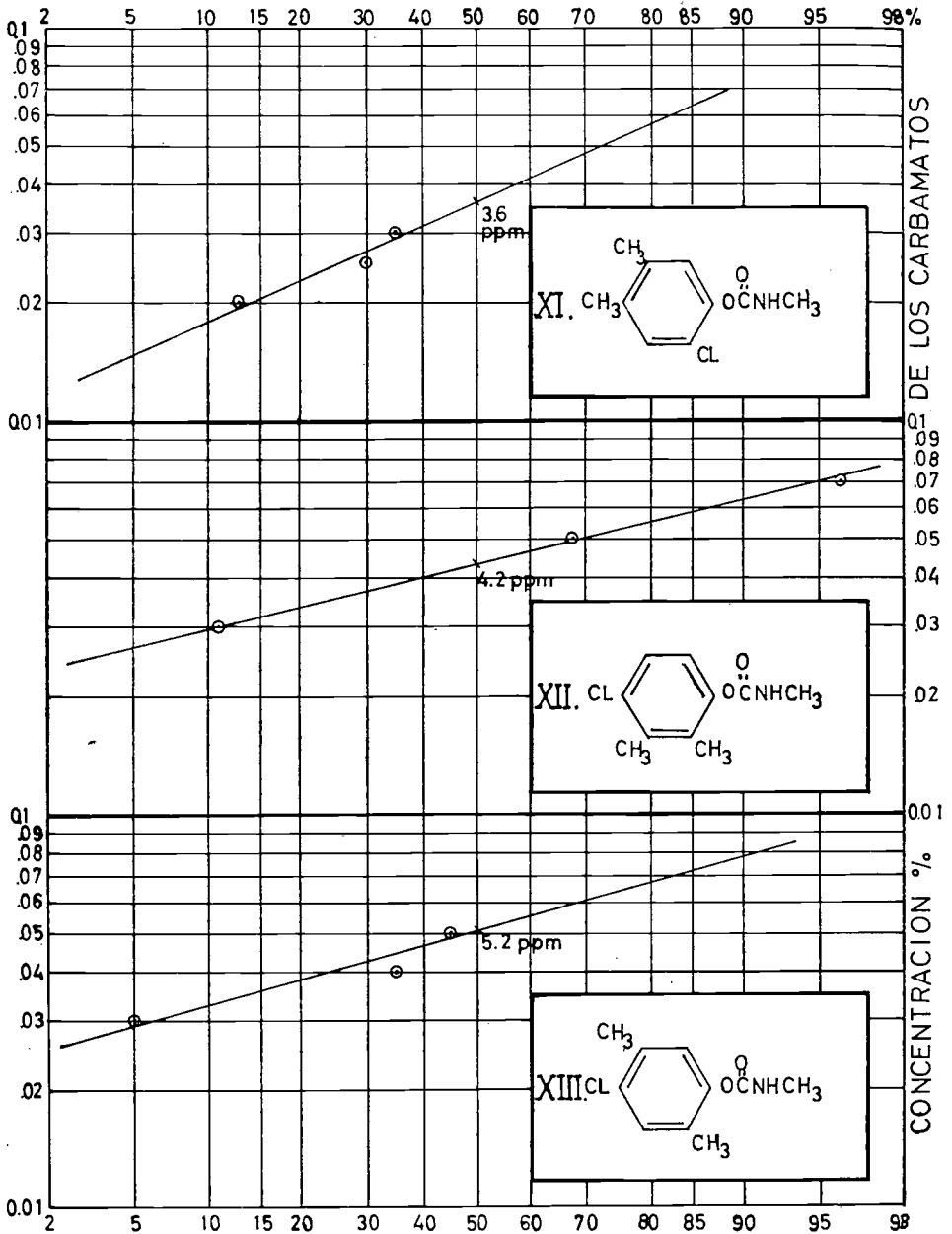


FIG. 12

MORTANDAD

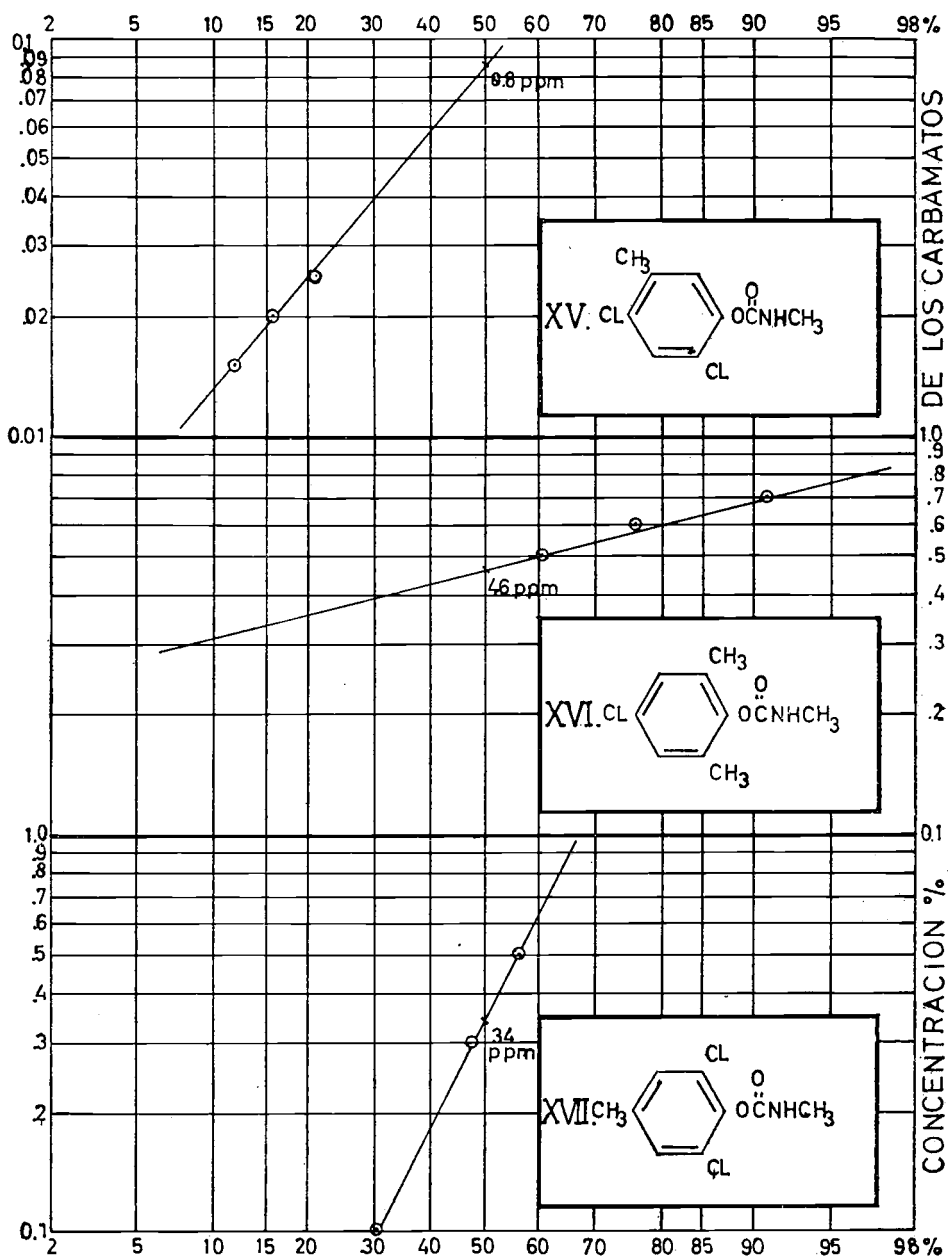


FIG. 13

MORTANDAD

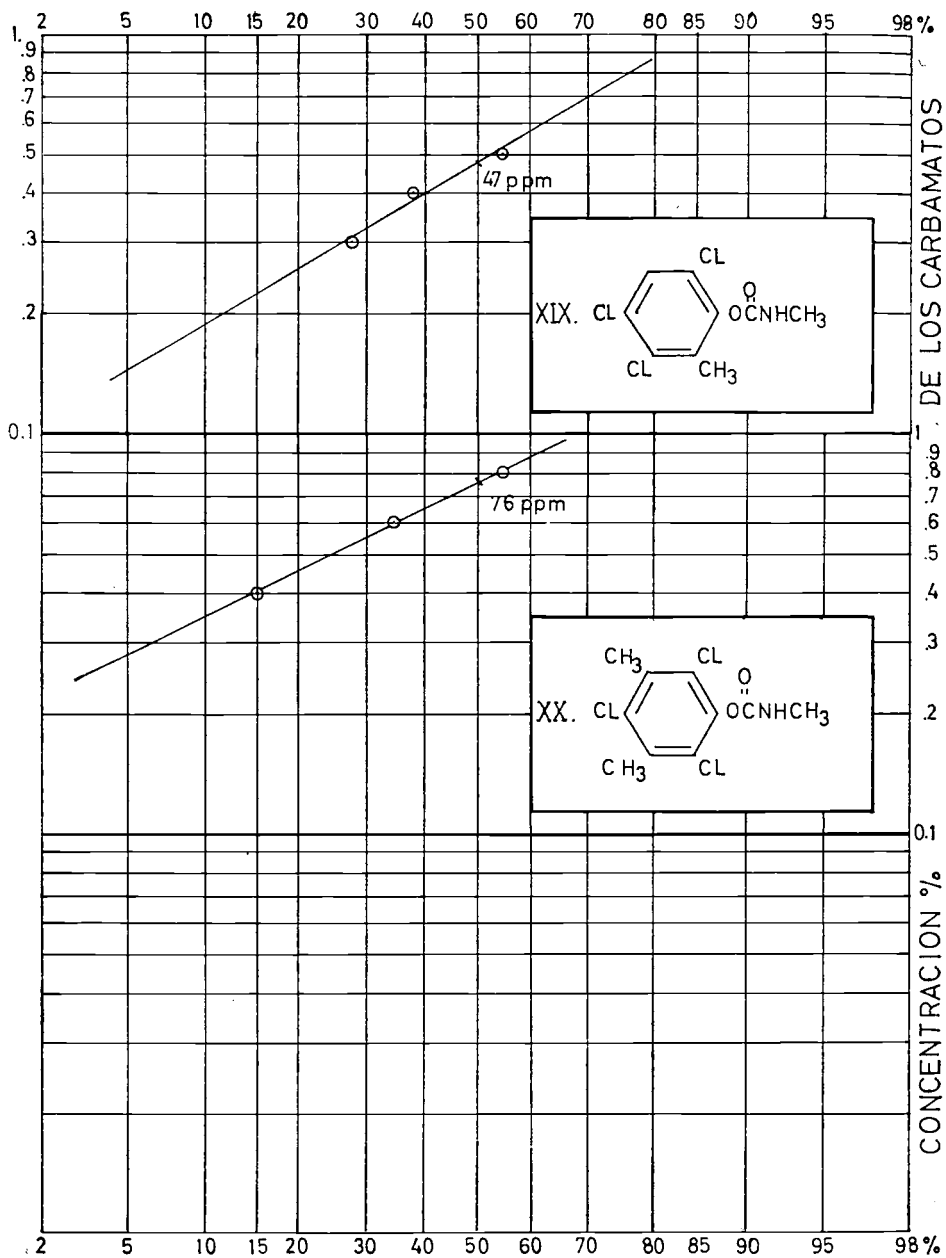


FIG. 14

4. *Determinación de la actividad de los clorofenil N-metil carbamatos frente a «Paratetranychus Mc Gregor».*

Para la determinación de la actividad insecticida se utilizaron 4 naranjas, previamente sumergidas cada una de ellas en solución acetónica al 1 % del carbamato objeto de estudio. Después de evaporada la acetona, las naranjas se introducen en un vaso con agua de tal forma que se recubra un poco más de la mitad de la fruta. Sobre la parte no sumergida se depositan 25 de estos ácaros y se abandonan a la temperatura ambiente durante 24 horas, al cabo de las cuales se hace el recuento de ácaros muertos, deduciendo así el tanto por cien de mortandad.

Cuando el insecticida objeto de estudio da el 100 % de mortandad en concentraciones al 1 % se repite la experiencia utilizando concentraciones del 0.1 % o inferiores.

Los resultados de las experiencias se dan en las tablas generales XLV-XLVIII.

5. *Determinación de la actividad de los clorofenil y metil clorofenil N-metil carbamatos frente a «Estigmene acraea Drury».*

Las pruebas de actividad se realizaron sobre orugas de «Estigmene acraea Drury», cuando éstas tienen de 10 a 12 días. Consisten en determinar la cantidad de insecticida, expresada en mgrs., que produce una mortandad del 50 %, es decir, la concentración media letal CL_{50} .

Los ensayos para cada insecticida, se hicieron sobre hojas de planta de algodón que contienen 10, 3 y 1 mgr. respectivamente, del carbamato uniformemente repartido y extendido por todo el haz de la hoja con la ayuda de la adición de 1 c. c. de acetona. Se dejaron, a temperatura ambiente, durante 24 horas al cabo de las cuales se hizo el recuento de orugas muertas y se determinó su mortandad en función de los miligramos del carbamato y hoja comida.

En las tablas generales XLV-XLVIII se expresa sólo si la concentración media letal es mayor o menor a 10 mgr./disco.

ACTIVIDAD ANTICOLINESTERASA Y TOXICIDAD: DICLOROFENIL N-METIL CARBAMATOS

TABLA XLV

COMPUESTO INSECTICIDA	COLIN- ESTERASA I ₅₀ M.	"MUSCA DOMESTICA" LC ₅₀ /GR	"CULEX QUINQUEFAS- CIATUS" LC ₅₀ , P. P. m.	"PARATETRANICHUS CTRI MCGREGOR" CONC. MORTANDAD % 24 H.	"ESTIGMENE ACRAEA DRURY" LC ₅₀ , mgI/DISCO
I. 2,3-diclorofenil N-metil carbamato	4.8 × 10 ⁻⁵	75	20	1 0.1	100 45
II. 2,4-diclorofenil N-metil carbamato	3.2 × 10 ⁻⁵	500	32	1	29 > 10
III. 2,5-diclorofenil N-metil carbamato	5 × 10 ⁻⁵	500	34	1	29 > 10
IV. 2,6-diclorofenil N-metil carbamato	1.3 × 10 ⁻⁴	500	82	1	42 > 10
V. 3,4-diclorofenil N-metil carbamato	2 × 10 ⁻⁵	500	24	1	40 > 10
VI. 3,5-diclorofenil N-metil carbamato	3.5 × 10 ⁻⁵	500	40	1	57 < 10

TABLA XLVI
 ACTIVIDAD ANTICOLINESTERASA Y TOXICIDAD: METIL-MONOCLORO Y
 DIMETIL-MONOCLOROFENIL N-METIL CARBAMATOS

COMPUESTO INSECTICIDA	COLIN- ESTERASA I ₅₀ M.	"MUSCA DOMESTICA" LC ₅₀ /GR	"CULEX QUINQUEFAS- CIATUS" LC ₅₀ P. m.	"PARATETRANICHUS CITRI MCGREGOR" CONC. MORTANDAD % % 24 H.	"ESTIGMENE ACRAEA DRURY" LC ₅₀ mgf/DISCO
VII. 2-cloro 4-metil fenil N-metil carbamato	8×10^{-6}	500	12	1	16
VIII. 2-cloro 6-metil fenil N-metil carbamato	1.6×10^{-4}	500	100	1	66
IX. 4-cloro 2-metil fenil N-metil carbamato	4.6×10^{-5}	500	54	1	100
X. 4-cloro 3-metil fenil N-metil carbamato	1.4×10^{-5}	500	4	0.1	49
XI. 2-cloro 4,5-dimetil fenil N-metil carbamato	1.5×10^{-6}	500	3.6	1	100
XII. 4-cloro 2,3-dimetil fenil N-metil carbamato	1.1×10^{-5}	500	4.2	0.1	59
XIII. 4-cloro 2,5-dimetil fenil N-metil carbamato	1×10^{-6}	500	5.2	1	14
XIV. 4-cloro 2,6-dimetil fenil N-metil carbamato	3.4×10^{-5}	500	100	1	30
					30

TABLA XLVII
 ACTIVIDAD ANTICOLINESTERASA Y TOXICIDAD: METIL-DICLORO Y
 TRIMETIL-DICLOROFENIL N-METIL CARBAMATOS

COMPUESTO INSECTICIDA	COLIN- ESTERASA I ₅₀ M.	"MUSCA DOMESTICA" LC ₅₀ /GR	"CULEX QUINQUEFAS- CIATUS" LC ₅₀ , p. p. m.	"PARATETRANICHUS CITRI MCGREGOR" CONC. MORTANDAD % % 24 H.	"ESTIGMENE ACRAEA DRURY" LC ₅₀ , mg/dISCO
XV. 2,4-dicloro 5-metil fenil N-metil carbamato	1.1 × 10 ⁻⁶	500	8.8	1 100 0.1 65	> 10
XVI. 2,4-dicloro 6-metil fenil N-metil carbamato	4.2 × 10 ⁻⁵	500	46	1 17	> 10
XVII. 2,6-dicloro 4-metil fenil N-metil carbamato	9.4 × 10 ⁻⁵	500	34	— —	> 10
XVIII. 2,4-dicloro 3,5,6-trimetil fenil N-metil carbamato.	1.9 × 10 ⁻⁴	500	100	1 10	> 10

TABLA XLVIII
 ACTIVIDAD ANTICOLINESTERASA Y TOXICIDAD: METIL-TRICLORO Y
 DIMETIL-TRICLOROFENIL N-METIL CARBAMATOS

COMUESTO INSECTICIDA	COLIN- ESTERASA I ₅₀ M.	"MUSCA DOMESTICA" LC ₅₀ /GR	"CULEX QUINQUEFAS- CIATUS" LC ₅₀ , P. P. M.	"PARATETRANICHUS CITRI MCGREGOR" CONC. MORTANDAD % % 24 H.	"ESTIGMENE ACRAEA DRURY" LC ₅₀ , mgr/DISCO
XIX. 3,4,6-tricloro 2-metil fe- nil N-metil carbamato	1.8 × 10 ⁻⁴	500	47	1	0 > 10
XX. 2,4,6-tricloro 3,5-dimetil fenil N-metil carbamato	7.8 × 10 ⁻⁴	500	76	1	68 < 10

CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron por primera vez 20 clorofenil N-metil carbamatos, de los cuales fueron: 6 diclorofenil N-metil carbamatos, 8 metil y dimetil monoclorofenil N-metil carbamatos, 4 metil y trimetil diclorofenil N-metil carbamatos y 2 metil y dimetil triclorofenil N-metil carbamatos. Se determinó en ellos punto de fusión y solubilidad en agua y se hizo el correspondiente análisis elemental.

2. Se estudió experimentalmente el comportamiento «in vitro» frente a la colinesterasa de la «Musca domestica», observándose que, a concentraciones molares que oscilan entre 10^{-6} y 10^{-4} , produce una inhibición de la colinesterasa del 50 %. Presentaron la máxima actividad, del orden de 10^{-6} , los compuestos números VII, XI, XIII y XV.

3. En el estudio por contacto efectuado «in vivo» frente a «Musca domestica», se determinó que la concentración media letal LC_{50} , a excepción del compuesto número I, es inferior 500 8/gramo, lo que demuestra su pequeña actividad frente a este tipo de insecto.

4. En pruebas biológicas realizadas sobre larvas de mosquito «Culex quinquefasciatus», la concentración media letal, LC_{50} , osciló entre superior a 100 p.p.m. y 3,5 p.p.m. Presentaron buena actividad, a concentraciones inferiores a 12 p.p.m., los compuestos números VII, X, XI, XII, XIII y XV.

5. Sobre el ácaro «Paratetranychus citri Mc Gregor» se pudo constatar que la mayor mortandad la presentaron los compuestos números I, IX, XI y XV, a concentraciones del 0.1 %.

6. Los compuestos ensayados frente a larvas de «Estigmene acraea Drury» presentaron una concentración media letal, inferior a 10 mgr./hoja, los correspondientes a los números I, VI, VII, XI y XX.

7. De los resultados experimentales obtenidos «in vitro» e «in vivo» se deduce que, los disustituyentes en posición 2,6 (IV y VIII), disminuyen las propiedades insecticidas, propiedad de desactivación que concuerda con los resultados obtenidos por Metcalf en el caso de los dioxiálquil fenil N-metil carbamatos.

8. Las posiciones 2,4 reforzadas por sustituyentes en posición 5, son las que dan una mayor actividad anticolinesterásica e insecticida (XI, XIII y XV).

9. De los resultados experimentales se deduce también que la actividad de estos insecticidas estudiados depende, de una parte, de la posición de los sustituyentes en el núcleo, que favorecen o dificultan la hidrólisis del ester, y de otra, de la naturaleza intrínseca del insecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. METCALF, R. L.: "*Organic Insecticides. Their Chemistry and Mode of Action*" (1955).
2. METCALF, R. L. Y MARCH, R.: *Jour. Econ. Entomol.*, 41, 875 (1949).
3. STEDMAN, E.: *Biochem. Journ.*, 20, 719 (1926).
4. STEVENS, J. Y BENTEL, R.: *Journ. Am. Chem. Soc.*, 63, 308 (1941).
5. HAWORTH, R., LAMERTON, A. Y WOODCOCK, D.: *J. Chem. Soc.* 176 (1947).
6. AESCHLIMANN, J. Y STEMPEL, A.: *Jubilee Vol., Emil Borell*, 306 (1946).
7. GEIGY, J.: *Swiss Pat.* 279.553 (1952).
8. GEIGY, J.: *Ibid* 282.655 (1952).
9. GYSIN, H.: *3rd Intern. Cong. Crop Protection, Paris* (1952); *Chimia (Switz.)*, 8, 205 (1954).
10. UNION CARBIDE CORPORATION: *U. S. Pat.* 2.903.478.
11. METCALF, R. L., FUKUTO, T. R. Y WINTON, M. Y.: *J. Econ. Entomol.*, 53 (5), 828 (1960).

ACABÓSE DE IMPRIMIR ESTE LIBRO
EN ARTES GRÁFICAS SOLER, S. A.,
DE LA CIUDAD DE VALENCIA,
EL DÍA 18 DE MAYO DE
1966, FESTIVIDAD DE
SAN VENANCIO

LAUS  DEO