

20/1 65



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAO. DE QUIMICA

PARATION METILICO, PROCESOS DE  
OBTENCION Y EFECTOS  
POSTAPLICATIVOS

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
INGENIERO QUIMICO  
P R E S E N T A :  
SERGIO GERMAN RAMOS ESTRADA

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

## CONTEXTO

|                                     | Pag. |
|-------------------------------------|------|
| INTRODUCCION                        | 1    |
| 1 GENERALIDADES                     | 2    |
| 1.1 Bosquejo histórico.             |      |
| 1.2 Nombres químicos y comerciales. |      |
| 1.3 Fórmulas.                       |      |
| 1.4 Propiedades.                    |      |
| 1.5 Mercado nacional.               |      |
| 2 TOXICIDAD                         | 14   |
| 2.1 Factores.                       |      |
| 2.2 Rutas de entrada.               |      |
| 2.3 Biotransformación.              |      |
| 2.4 Inhibición de la colinesterasa. |      |
| 2.5 Efectos perjudiciales.          |      |
| 2.6 Diagnóstico.                    |      |
| 2.7 Tratamiento.                    |      |
| 2.8 Recomendaciones para su manejo. |      |
| 3 USOS                              | 43   |
| 3.1 Formulaciones.                  |      |
| 3.2 Degradación.                    |      |
| 3.3 Límites de tolerancia.          |      |
| 3.4 Pestes controladas.             |      |
| 3.5 Protección de cultivos.         |      |

|  |     |
|--|-----|
| 4 PROCESO DE OBTENCION                     | 67  |
| 4.1 Síntesis.                              |     |
| 4.2 Manufactura industrial.                |     |
| 4.3 Aspectos de mantenimiento y seguridad. |     |
| 4.4 Criterios para el diseño del reactor.  |     |
| 4.5 Materiales de diseño y construcción.   |     |
| 4.6 Tratamiento de efluentes.              |     |
| 5 DISCUSION                                | 93  |
| 6 RESUMEN                                  | 98  |
| 7 CONCLUSIONES                             | 99  |
| BIBLIOGRAFIA                               | 101 |

## INTRODUCCION

Existe una variedad de insecticidas producidos y utilizados en México, los insecticidas organofosforados forman parte de ellos, siendo de los más representativos los paratiónes.

Los insecticidas organofosforados se originaron en Alemania durante la segunda guerra mundial.

El paratión etílico no se produce en nuestro país desde hace varios años, dejando sus instalaciones para la fabricación del paratión metílico, siendo éste, el insecticida de mayor producción nacional debido a su eficacia e importancia.

El paratión metílico es un insecticida que tiene como actividad la inhibición de la acetilcolinesterasa; es potencialmente tóxico al insecto, pero también lo es para el hombre. Además produce otros efectos en ecosistemas.

El presente trabajo tiene como objetivo principal establecer las rutas químicas para la obtención del paratión metílico, analizando en forma comparativa sus variantes y parámetros relevantes de los mismos. Recopilar y clasificar la información existente desde su aparición a la fecha, haciendo resaltar su importancia y los riesgos que implican su obtención, manejo y efectos postaplicativos.

## CAPITULO I GENERALIDADES

## 1.1 bosquejo histórico.

Cuando el hombre apareció sobre la Tierra, los insectos tenían ya una antigüedad de unos 250 millones de años. Desde las primeras civilizaciones surgió la necesidad de liberarse del ataque de los insectos. El verdadero desarrollo de la lucha contra los mismos se inicia hacia 1850, cuando en E.U.A. se empiezan a utilizar de modo sistemático los insecticidas químicos en la lucha contra el escarabajo de la patata (1).

La primera síntesis de un compuesto biológico de alta potencia de la serie de las anticolinesterasas organofosfóricas, el pirofosfato de tetraetilo, fué publicada por Clermont en 1854 (2).

Las investigaciones modernas acerca de la toxicidad de los ésteres organofosforados empieza en 1932 con la observación de una exposición casual a vapores de fosforofluorhidrato de dietilo, la cual produjo fuertes efectos colinérgicos en humanos (3).

El desarrollo de estos compuestos como insecticidas se deriva de un trabajo en 1937 con el "bladan" que tiene como principio activo el pirofosfato de tetraetilo (Tetr), el cual fué utilizado como sustituto de la nicotina, durante la segunda guerra mundial (3, 4).

El pionero en este nuevo grupo de insecticidas orgánicos fué Gerhard Schrader, un químico alemán de "Elberfeld laboratories de la I.G. Farbenindustrie", quien durante la segunda guerra mundial estaba contratado en el estudio de agentes químicos de guerra (5).

Los alemanes investigaban gases tóxicos que fueran letales dañando el sistema nervioso de los organismos vivientes (6).

Estos compuestos extremadamente tóxicos fueron llamados "gases neurotóxicos" ("nerve gas") como agentes químicos de guerra (4, 6, 7).

Nunca se usaron durante la guerra, pues estaba por finalizar (6, 7). Las experiencias anteriores de Schrader en el campo de insecticidas lo condu-

jeron a realizar pruebas de esos compuestos contra los áfidos (insectos), dichas pruebas revelaron que pequeñas dosis de los compuestos examinados poseían una gran toxicidad a los insectos, algunos compuestos daban 100% de mortalidad incluso diluidos a una concentración de 0.002%. Schrader sintetizó más de 300 compuestos conteniendo fósforo (5).

Los científicos alemanes trabajaron a partir de sus extremadamente letales gases neurotóxicos para obtener muchos niveles bajos de toxicidad para uso comercial como insecticidas, los cuales dieron buenos resultados (6).

El paratión metílico es uno de los insecticidas sintetizados por Gerhard Schrader en 1944 (5, 8).

La fabricación de esos ésteres la efectuó Farbenfabriken Bayer en 1949 (8).

Los insecticidas organofosforados tienen una química básica similar así como un mecanismo de acción en común. Su acción básica es la inhibición de la enzima colinesterasa (7).

El número de compuestos tóxicos que hipotéticamente pueden sintetizarse de acuerdo con el agente fosforilante clásico:



no tiene límites. R y R' son cadenas cortas como alquilo, alcoxi, tialquilo, o grupo amida y X es un grupo fácilmente saliente o un grupo que pueda ser metabolizado in vivo en una entidad lábil. Un cálculo basado en 50 diferentes grupos R y R' y 10,000 diferentes grupos para X (estimación conservadora) sugiere que existen mínimo 25,000,000 de diferentes compuestos fosforados tóxicos (3), lo cual apoya noticias como la de Chadwick en 1963 en el sentido del número de síntesis y estudio como insecticidas de 50,000 organofosforados, de los cuales más de tres docenas se fabricaban en esa fecha con fines comerciales (2).

Los insecticidas fosforados se empezaron a fabricar en México en 1967, con la elaboración del DDVP (0,0-dimetil-0-(2,2-diclorovinil) fosfato), producto que fué comercializado mundialmente en 1960. Este tipo de productos empezó a tener relevancia en 1972, cuando se produjeron en nuestro país los "parationes" (introducidos a nivel mundial en 1952). La producción del grupo

de los insecticidas fosforados ha mostrado un crecimiento dinámico en los últimos años (9).

### 1.2 Nombres químicos y comerciales (10, 11, 12, 13).

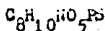
Metil paratión; dimetil paratión; paratión metílico; análogo metílico del paratión; homólogo metílico del paratión; éster O,O-dimetil-O-(4-nitrofenilo) del ácido fosforotioico; tiofosfato de O,O-dimetil O-p-nitrofenilo; tionofosfato de O,O-dimetil O-p-nitrofenilo; fosforotionato de O,O-dimetil O-p-nitrofenilo; fosforotioato de O,O-dimetil O-p-nitrofenilo.

Número de registro (Chemical Abstracts); CAS RN [298-00-0].

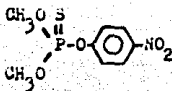
Comercialmente se ha registrado con los nombres: Bladan M, Dalf, E-601, ENT-17292, Folidol-M, Metacide, Metafos, Metil Niran, Metron, Nitrox 80, Parton-M, Penncap-M, Tekwalsa, Wofatox.

### 1.3 Fórmulas (10).

Condensada:



Desarrollada:



Peso molecular:

263.23

### 1.4 Propiedades

#### 1.4.1 Propiedades físicas (5,9,10,11,12,14,15).

Estado físico a 21°C: sólido (puro) y líquido (técnico) (15). Puro es un sólido blanco cristalino. Se forman cristales con metanol frío. Cristaliza en grado técnico a 29°C de un líquido de color marrón a café.

Tiene olor picante.



|  |           |
|--|-----------|
| Composición: C 36.5%, H 3.83%, N 5.32%, O 30.39%, F 11.77%, S 12.18% . |           |
| Temperatura de fusión:   | 37-38°C   |
| Temperatura de ebullición (a 0.05 mm Hg)                               | 109°C     |
| Densidad (25. gr. 20/4°C)  | 1.358     |
| Índice de refracción a 25°C  | 1.5367    |
| Índice de refracción a 35°C  | 1.5515    |
| Presión de vapor (109°C)   | 0,5 mm Hg |

#### Solubilidad.

El paratión metílico es ligeramente soluble en agua (50 ppm a 25°C). Es soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, miscible con ácidos orgánicos, alcoholes, ésteres y cetonas (10, 14).

Es soluble en etanol, acetona, benceno, xileno, hidrocarburos clorados y es poco soluble en hexano (15).

#### 1.4.2 Propiedades de manejo.

|                              |                        |
|------------------------------|------------------------|
| Temperatura de autolignición | 120°C                  |
| Volatilidad (20°C)           | 0.14 mg/m <sup>3</sup> |

#### Volatilidad.

Los insecticidas organofosforados son bastante volátiles. La volatilidad crea una atmósfera letal para los insectos facilitando la lucha en lugares poco accesibles, como los pulgones que se rodean de masas algodonosas. La volatilidad disminuye la persistencia, sobre todo en los climas cálidos, y obliga a elegir para los tratamientos, las horas más adecuadas del día (15).

#### 1.4.3 Propiedades químicas.

El paratión metílico es un derivado del ácido tiosulfónico. Es un poderoso agente alquilante para metilación de sulfuros, aminas, tiourea y otros compuestos. Estas reacciones se llevan a cabo químicamente en ciertos sistemas biológicos (16).

Tiene poca o no existe acción corrosiva (12).

#### Hidrólisis.

Debido a su estructura molecular la unión P-OAr es la más fácilmente hidrolizable (15). Químicamente es estable por varios días en suspensiones a-

cuosas neutras (5, 12).

Se hidroliza e isomeriza más fácilmente que el paratión por lo que es menos estable en almacenamiento (3).

Se hidroliza rápidamente en medio alcalino (5, 12, 16; con una constante de velocidad  $k=9.25 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$  a  $15^\circ\text{C}$  (4.3 veces más rápido que el paratión) (12).

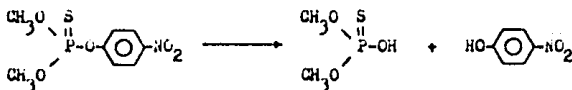
El tiempo de vida media en alcali  $1/10$  a  $30^\circ\text{C}$  es aproximadamente 2.5 minutos (5).

El tiempo de vida media a  $\text{pH}=11$  es 5 minutos, a  $\text{pH}=3$  y  $20^\circ\text{C}$  es 175 días, y a  $\text{pH}=3$  y  $70^\circ\text{C}$  es 11 horas (15).

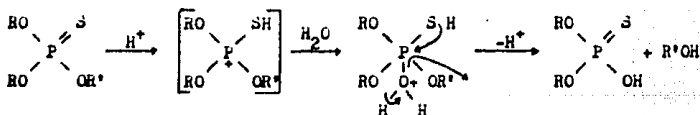
A una temperatura dada, la velocidad de hidrólisis es más alta a un  $\text{pH}=8.94$  que en  $\text{pH}=3.04$ . En este intervalo de  $\text{pH}$  la velocidad de hidrólisis aumenta cuando aumenta la temperatura. A  $\text{pH} 3.04$  y  $25^\circ\text{C}$ , el tiempo de vida media de la hidrólisis es 2772 horas (17).

La actividad del paratión metílico en agua de desecho de su manufactura es detoxificada por hidrólisis (18).

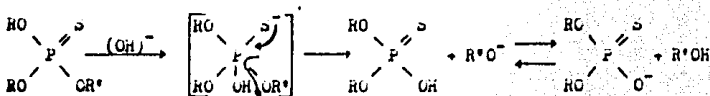
Los productos de su hidrólisis son tiosfosfato ácido de dimetilo y p-nitrofenol (15).



En medio ácido el mecanismo de hidrólisis es:



La hidrólisis en medio alcalino se realiza por un ataque nucleofílico del ión  $\text{OH}^-$  sobre el fósforo, según el mecanismo siguiente:



Donde  $n = -CH_3$  y  $n' = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$  (15).

Los sustituyentes electroatrayentes aumentan el carácter electrofílico del átomo de fósforo, con lo que éste adicionará mejor al grupo  $(OH)^-$  hidrolizante y la molécula será menos estable (15).

#### Oxidación.

El más fácilmente oxidable es el azufre del grupo tiono ( $P=S$ ). El paratión metílico se oxida a "metil paraoxón" (fosfato de dimetil p-nitrofenilo (3)), desplazando al sulfuro tiono (16).

En organismos de sangre caliente existe una oxidación enzimática (8).

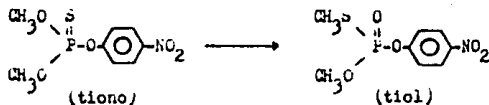


#### Isomerización.

Existen dos formas isómeras de los tiofosfatos; los fosfotionatos y los fosfotiolatos, ambos pueden transformarse entre sí por acción de la luz o la temperatura. Los fosfotiolatos son más estables que los fosfotionatos, por lo que el equilibrio está desplazado hacia la formación de aquellos (15).

El paratión metílico es termolábil, cuando se calienta se convierte en seguida al isómero tiol, algunas veces explosivo (16).

Por calentamiento a 140-160°C isomeriza a fosfato de O,S-dimetil-O-p nitrofenilo con una conversión al isómero de 83% (8):



Isomeriza a fosforotioato de O,S-dimetil O-p-nitrofenilo (3). (El isómero del paratión es menos estable y menos efectivo como insecticida) (3).

A 150°C la isomerización es más del 90% en 6 horas, isomeriza más rápido que el paratión (12).

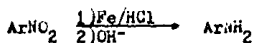
Al calentarlo a 125°C por 7 horas, el producto dominante fue el isómero  $\rightarrow$  (~50%), además de producirse metil paraoxón (~25%) (19).

El paratión metílico sufre la isomerización a 150°C o al calentarlo durante varias horas a 100°C, en solución alcohólica. A mayor temperatura se transforma, acompañado de explosión, formando una masa porosa de carbón (15).

#### Reducción.

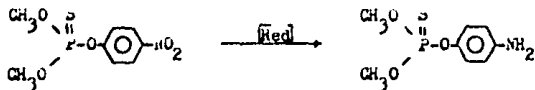
En condiciones suaves el grupo funcional  $\text{NO}_2$  es el más fácilmente reducible por las vías clásicas generales para los nitrocompuestos: hidrogenación catalítica ( $\text{H}_2/\text{Ni}, \text{rt}, \text{Pd}, \text{etc}$ ) y reducción química (metal ( $\text{Sn}, \text{Zn}, \text{Fe}$ ) + ácido ( $\text{HCl}$ )).

Normalmente el nitrocompuesto se disuelve en alcohol y se reduce a la amina respectiva; en la reducción química ésta se encuentra en la solución ácida en forma de sal y se libera con bases (20, 21):



En ambos casos la separación se efectúa por destilación. Generalmente la amina cruda está contaminada con la materia prima que no se redujo y se purifica aprovechando su propiedad de ser soluble en ácidos minerales acuosos ya que el nitrocompuesto no lo es (20, 21).

El paratión metílico se reduce al fosforotioato de O,O dimetil-O-p-aminofenilo, llamado comunamente "aminometil paratión" (C.A.S. No: [13244-86-5]). esta amina no es tóxica (3, 16):



La reducción del paratión metílico en el suelo es catalizada por la presencia de zinc en polvo acidificado. Los productos son aminometil paratión, su N,N-dimetil derivado y los productos azo y azoxi (22).

#### Alquilación y sustitución nucleofílica.

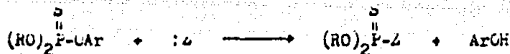
Los tioésteres muestran reacciones como la hidrólisis en forma similar

a los ésteres comunes. También actúan como agentes alquilantes.

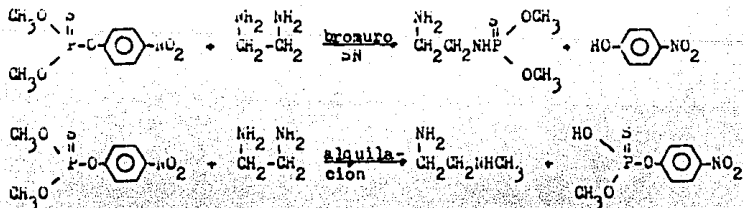
Los ésteres sufren la sustitución nucleofílica característica de los derivados de los ácidos carboxílicos en el carbono base del carbonilo deficiente en electrones dando como resultado el reemplazo del grupo  $OR'$  por  $Z = OH, -OR''$  o  $-NH_2$  (20, 21):



En los tiofosfatos el fósforo base del grupo tiono ( $P=S$ ) actúa en forma equivalente:



La cinética y mecanismo de reacción del  $p(\text{MeC})_2\text{F}(\text{S})\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$  con  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  en presencia de bromuro de cetiltrimetilamonio en un medio acuoso procede de dos maneras: alquilación de la amina (para dar  $\text{MeNCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) y sustitución nucleofílica en el átomo de P (para dar  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHP}(\text{S})(\text{CMe})_2$ ). En ausencia de bromuro la alquilación de la amina predomina, mientras que en soluciones con bromuro la alquilación es inhibida y la sustitución en el P es catalizada (23).



#### Fotólisis

El tiempo de vida media de una película de paratión metílico en cuarzo con luz del día es aproximadamente de 6 horas (24).

### 1.5 Mercado nacional.

El paratión metílico es el segundo insecticida orgánico sintético más importante, solo superado por el grupo "Aldrin-Toxafeno".

El aumento de su producción en E.U.A. va de menos de un millón de Kg. en 1957 a más de 22 millones en 1973 hasta cerca de 50 millones de Kg. en 1986. Es usado casi exclusivamente como insecticida para el algodón. Los parationes son muy tóxicos, pero no del mismo alcance del toxafeno, no son persistentes en la naturaleza. Fueron beneficiados cuando prohibieron el DDT. No es probable que el gobierno restrinja su uso, sin embargo su aplicación requiere de permiso (14).

A pesar de las nuevas fibras sintéticas, el consumo del algodón por la industria textil permanece estable con un crecimiento del 3-5% por año hasta la fecha, mismo correlacionable al paratión metílico por su uso en dicho campo.

En el país se produce por "Fertilizantes Mexicanos S.A.". "Montrose Mexicana, S.A." cambió de razón social a "Juanos y Fertilizantes de México, S.A." el 17-III-71, éste a su vez cambió de razón social a Fertilizantes Mexicanos S.A. en enero de 1973.

En 1972 se produjeron en México los parationes, introducidos a nivel mundial en 1952. La capacidad instalada para el paratión metílico de 1974 a 1980 fue de 5,500 tons/año. A partir de 1981 la capacidad instalada de 2,500 tons/año para el paratión etílico se ha utilizado para producir paratión metílico. Por lo que de 1981 a la fecha la capacidad instalada es de 8,000 tons/año.

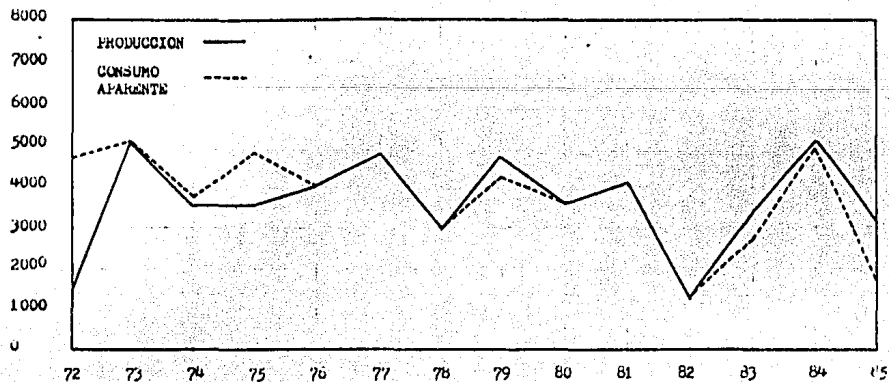
El paratión metílico es el compuesto de mayor producción y capacidad instalada de los insecticidas más importantes producidos en México. Su obtención requiere permiso petroquímico (25).

En México su producción actual es del orden de 5,000 tons/año (Fig. 1.1) la cual desde 1976 satisface la demanda. Las últimas importaciones registradas datan de 1975 con una influencia mínima (103 ton) respecto al promedio observado hasta antes de 1972 (4000 tons).

Las exportaciones son esporádicas, del orden de 10% de la producción por lo que en varios años ésta es coincidente con el consumo aparente cuyo valor calculado representa 23,000 millones de pesos N.S. (precio: 2 U.S.Doll/Kg,

FIG. 1.1 FANATION METILICO (TONS) (25).

|                     | 1972  | 1973 | 1974   | 1975 | 1976   | 1977 | 1978   | 1979 | 1980   | 1981 | 1982   | 1983  | 1984 | 1985   |
|---------------------|-------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|-------|------|--------|
| Producción          | 1540  | 5064 | 3584   | 3570 | 3995   | 4764 | 2970   | 4692 | 3579   | 4049 | 1259   | 3429  | 5074 | 3135   |
| Importación         | 3176  | ---- | 101    | 163  | ----   | ---- | ----   | ---- | ----   | ---- | ----   | ----  | ---- | ----   |
| Exportación         | ----  | ---- | ----   | ---- | ----   | ---- | ----   | 461  | ----   | ---- | ----   | 460   | 173  | 1354   |
| Consumo aparente    | 4716  | 5064 | 3685   | 4837 | 3995   | 4764 | 2970   | 4231 | 3579   | 4049 | 1259   | 2969  | 4901 | 1781   |
| Crecimiento C.A.%   | 298.3 | 7.4  | (27.2) | 31.3 | (17.5) | 19.2 | (37.6) | 42.4 | (15.4) | 13.1 | (68.9) | 135.8 | 65.1 | (63.7) |
| Capacidad instalada | ----  | ---- | 5500   | 5500 | 5500   | 5500 | 5500   | 5500 | 5500   | 8000 | 8000   | 8000  | 8000 | 8000   |



1 U.S. \$11= \$2300 .00 r.m.).

La evolución del mercado y fusión de compañías por Fertimex en el campo de los insecticidas se muestra en la tabla 1.1 misma en la que se incluyen los productos autorizados según decreto en el diario oficial, capacidad instalada, así como la localización de las plantas y las principales materias primas utilizadas (25).



TABLA 1.1 CAPACIDAD PRODUCTIVA DE INSECTICIDAS FOSFORADOS (25).

| EMPRESA                                  | DIARIO OFICIAL | PRODUCTOS AUTORIZADOS                   | CAPACIDAD EN ESA FECHA (TON/AÑO)        | CAPACIDAD TOTAL (TON/AÑO) | LOCALIZACIÓN            | MATERIAS PRIMAS PRINCIPALES                                | OBSERVACIONES   |
|--|----------------|---|---|---------------------------|-------------------------|--|---|
| Química Fotosí S.A. de C.V.              | 6-XI-68        | p-nitrofenolato de sodio                | 4500                                    | 4500                      | San Luis Potosí, S.L.P. | amoníaco, metanol, clorobenceno, tolueno, benceno, xileno. | en operación parcial  |
|  |                | paratiónes (metílico y etílico)         | 6000                                    | 6000                      |                         |  |   |
|  |                | malation y demetox phorato              | 3500                                    | 3500                      |                         |  |   |
|  |                | otros productos mono y ditiofosfatados  |   |                           |                         |  |   |
| Montrose Mexicana, S.A.                  | 6-XII-68       | p-nitrofenol                            | 3500                                    | 3500                      | Salamanca, Gto.         | metanol, fenol, xileno.                                    | cambió de razón social a Guanos y Fertilizantes de México S.A. el 17-XII-71   |
|  |                | paratión metílico                       | 6000                                    | 6000                      |                         |  |   |
|  |                | paratión etílico                        | 2000                                    | 2000                      |                         |  |   |
|  |                | otros pesticidas mono y ditiofosfatados |   |                           |                         |  |   |
|  |                | agentes de flotación                    |   |                           |                         |  |   |
| Fertilizantes Mexicanos, S.A.            | 17-XII-71      | paratiónes (metílico y etílico)         | 6000                                    | 6000                      | Salamanca, Gto.         | metanol, fenol, xileno.                                    | adquiere la titularidad del permiso fecha 6-III-68 a Montrose Mexicana, S.A. autoriza aumento en la inversión. En Operación |
|  |                | p-nitrofenol                            | 3500                                    | 3500                      |                         |  |   |
|  |                |   | otros pesticidas (agentes de flotación) | 2000                      | 2000                    |  |   |
|  |                | 29-I-76                                 | p-nitrofenol                            | 4000                      | 10000                   | Salamanca, Gto.  | metanol, fenol, xileno.   |
|  |                | paratión (metílico y etílico)           | 2000                                    | 2000                      |                         |  |   |
|  |                | pesticidas y reactivos de flotación     |   |                           |                         |  |   |
| (Guanos y Fertilizantes de México, S.A.) |                |   |   |                           |                         |  | (en enero de 1978 cambió de razón social a fertilizantes Mexicanos, S.A.)   |

## CAPITULO 2 TOXICIDAD

## 2.1 Factores.

El mecanismo de acción de los insecticidas organofosfóricos es la inhibición de la colinesterasa (4).

Los trabajos de Schrader indicaron que la mayoría de los compuestos organofosforados son altamente tóxicos a los insectos así como a los animales de sangre caliente. Para éstos el paratión metílico está reportado ligeramente menos tóxico que el paratión (5).

En los estudios experimentales sobre toxicidad de pesticidas en animales se toman en cuenta varios factores para determinar su efecto tóxico, como son: las diferencias fisiológicas del animal (especie, edad, sexo, nutrición, enfermedad), las diferencias en el medio ambiente (temperatura, luz), las rutas de exposición y su formulación (7).

Por ejemplo, el paratión metílico vía oral es más tóxico en machos que en hembras (14 y 24 mg/kg respectivamente), por vía dermal es igualmente tóxico para ambos (67 mg/kg) (10). La luz UV puede catalizar la oxidación de pesticidas organofosforados como el paratión que se convierte a paraoxón su análogo más tóxico (7).

2.1.1 Dosis letal LD<sub>50</sub>.

Es la cantidad de sustancia que matará alrededor del 50% de un grupo de animales.

A fin de estimar la gravedad del envenenamiento por exposición a sustancias para las cuales no hay datos clínicos de dosis peligrosa para humanos, se toman en cuenta las dosis letales experimentales para animales como una indicación de riesgo para el humano. A menos que se indique en otra forma, éstas constituyen la dosis letal más pequeña que se haya informado en cualquier animal ya sea por administración oral o aplicación cutánea. La do-

sis peligrosa para el hombre puede ser de 1/10-1/100 o menos de la dosis letal señalada.

La siguiente tabla es útil para clasificación de pesticidas por su toxicidad (16, 26):

| <u>Estimación relativa de toxicidad.</u> | <u>LD<sub>50</sub> en ratas, mg/Kg</u> |               |
|--|--|---------------|
|  | <u>oral</u>                            | <u>dermal</u> |
| extremadamente tóxico                    | <5                                     | <5            |
| muy tóxico                               | 5-50                                   | 5-50          |
| moderadamente tóxico                     | 50-500                                 | 50-350        |
| ligeramente tóxico                       | 500-5000                               | 350-3000      |
| practicamente no tóxico                  | 5000-15000                             | 3000-25000    |
| inofensivo                               | >15000                                 | >25000        |

Esta estimación es aplicable para productos puros o técnicos, en el caso de formulaciones o soluciones, la severidad de la estimación depende de la dilución del producto.

Los insecticidas se han clasificado de diferentes formas, la mas conveniente es por su naturaleza química (3, 16).

En la tabla 2.1 se indica la clasificación de algunos insecticidas organofosforados en orden decreciente de toxicidad (4), a fin de apreciar en que rango cae el paratión metílico y estimar el peligro que representa su manejo.

## 2.2 Rutas de entrada.

Un insecticida puede ser venenoso por varias vías de entrada, la toxicidad no es necesariamente del mismo grado por diferentes rutas. Para ser letal, la penetración por un camino puede requerir una mayor cantidad que por otro. Por eso en las pruebas de toxicidad es necesario precisar por cual ruta de entrada fue aplicado el veneno al organismo de prueba (12).

El paratión metílico no irrita o quema la piel pero es rapidamente absorbido por la misma, por membranas mucosas y ojos, presentando un peligro potencial para estos canales de introducción. Es importante enfatizar que el gran peligro para los empleados expuestos al paratión metílico es por contac

TABLA 2.1 TOXICOLOGIA DE INSECTICIDAS ORGANOFOSFORICOS.

| COMPUESTO      | LD <sub>50</sub> EN RATAS<br>MACHOS (mg/kg) |           | NIVELES DE<br>INEFECTIVIDAD<br>(mg/Kg/día)<br>FAO/WHO 1965 | CONSUMO DIARIO<br>ACEPTABLE<br>(mg/kg)<br>WHO 1973 |
|----------------|---|-----------|--|--|
|                | GRAL  | DEBIL     |  |  |
| T&PP           | 1.1   | 2.4       | -  | -  |
| Paraoxor.      | 3.5   | -         | -  | -  |
| Mevinfos       | 6.1   | 4.7       | -  | -  |
| Disulfoton     | 6.8   | 15        | -  | -  |
| Azinfosmetil   | 13  | 220       | rata 0.125<br>perro 0.125                                  | 0.0025   |
| paratión       | 13  | 21        | rata 0.05<br>hombre 0.05                                   | 0.005  |
| Metil paratión | 14  | 67        | -  | -  |
| Clorfenvinfos  | 15  | 31        | rata 0.05<br>perro 0.05                                    | 0.002  |
| Diclorvos      | 80  | 107       | rata 0.5<br>perro 0.37<br>hombre 0.033                     | 0.004  |
| Diazinón       | 108   | 200       | rata 0.1<br>mono 0.05<br>perro 0.02<br>hombre 0.02         | 0.002  |
| Dimetoato      | 215   | 260       | rata 0.4<br>hombre 0.04                                    | 0.02   |
| Triclorfón     | 630   | >2000     | rata 2.5<br>perro 1.25                                     | 0.01   |
| Clortión       | 880   | 1500-4500 | -  | -  |
| Malatión       | 1375  | >4444     | rata 0.5<br>hombre 0.2                                     | 0.02   |
| Ronnel         | 1250  | >5000     | rata 0.5<br>perro 1.0                                      | 0.01   |
| Abate          | 8000  | >4000     | -  | -  |

to con la piel, según lo indican las evidencias (27).

Los compuestos organofosfóricos se absorben rápida y eficazmente por el conducto gastrointestinal, la piel y las membranas mucosas cuando están en forma líquida y por los pulmones cuando se inhalan los vapores, polvos finamente dispersos o aerosoles.

Absorbidos por cualquier vía de administración o por cualquiera de los órganos, la mayoría de los compuestos organofosforados se excretan en la orina casi por completo en forma de productos de desintegración metabólica (p-nitrofenol, ácido tiofosfórico y  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(=\text{O})\text{OH}$  en el caso del paratión metílico)(2).

En la tabla 2.2 se resume la toxicidad del paratión metílico para animales superiores, letalidad de formulaciones comerciales ("Metacide"), aspectos farmacológicos, fisiológicos, fitotoxicidad, poder insecticida en diferentes sustratos, etc. (12).

### 2.3 Biotransformación (2, 4).

En el metabolismo de los compuestos organofosforados se involucran básicamente dos tipos de reacciones enzimáticas: oxidación (I) e hidrólisis, ésta ocurre en las uniones P-O-C tanto alifático (II y IV) como aromático (III y V), el esquema general se puede representar como:

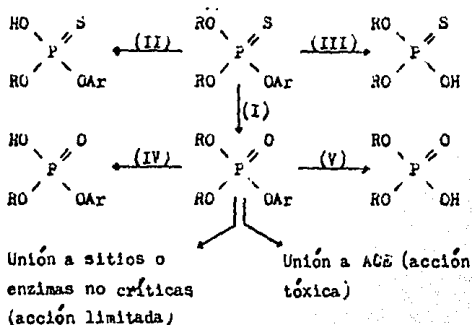


TABLA 2.2 TOXICIDAD DEL PARATIÓN METÍLICO.

## 1) TOXICIDAD PARA ANIMALES SUPERIORES.

(Una impureza del producto técnico es más tóxica que el paratión metílico mismo).

| animal | ruta | Dosis            | Dosificación<br>(mg/kg) | Observaciones                                   |
|--------|------|------------------|-------------------------|---|
| rata   | or   | LD <sub>50</sub> | 14-42                   |   |
| rata   | or   | LD               | 15.2                    | cercara a LD <sub>50</sub>                      |
| rata   | or   | LD               | 9-25                    | cercana a LD <sub>50</sub>                      |
| ratón  | or   | LD <sub>50</sub> | 100-200                 |   |
| ratón  | sc   | LD               | 50-100                  |   |
| conejo | or   | LD               | 1270                    | substancia pura, administrada como tal.         |
| conejo | cr   | LD               | 420                     | substancia pura, en solución de aceite de maíz. |
| conejo | ct   | LD <sub>50</sub> | 300-400                 | una sola exposición aguda.                      |
| rata   | ip   | LD <sub>50</sub> | 3.5                     | como Metacide <sup>®</sup>                      |
| rata   | or   | LD <sub>50</sub> | 12.7                    | como Metacide <sup>®</sup>                      |

Toxicidad crónica: las dosis subletales disminuyen la actividad de la colinesterasa; la cual se recupera al término de la exposición.

Comparación de toxicidad vía intraperitoneal para ratas y la inhibición de la actividad de la colinesterasa (ACE) in vivo.

| Compuesto                               | LD <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>1/2</sup> | LD <sub>50</sub> para ACE in vivo<br>concentración molar |
|---|---|--|
| Metil paratión (Metacide <sup>®</sup> ) | 3.5                                     | $1 \times 10^{-4}$                                       |
| paratión                                | 5.5                                     | $1.2 \times 10^{-6}$                                     |
| paratión (técnico)                      | 750.0                                   | $1 \times 10^{-4}$                                       |

## 2) FITOTOXICIDAD

Con dosis recomendadas, bajo procedimientos y condiciones adecuados, el riesgo fitotóxico es muy apreciado.

CONTINUA

## 3) TOXICIDAD PARA INSECTOS.

Toxicidad comparativa contra Locusta migratoria migratorioides; aplicación tópica en aceite de tractor vaporizado/ ciclohexanona (9/1):

| Insecticida    | LD <sub>50</sub> 96 h<br>(µg/langosta) | LD <sub>50</sub> 96 h<br>(µg/g) | LD <sub>95</sub><br>(µg/langosta) | LD <sub>95</sub><br>(µg/g) |
|----------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Metil paratión | 0.94 ± 0.1                             | 0.89                            | 2.3 ± 0.52                        | 2.2                        |
| Toxafeno       | 40.2 ± 2.88                            | 38.1                            | 123.0 ± 16.9                      | 116.0                      |
| DDT            | 140.0 ± 7.6                            | 133.0                           | 258.0 ± 18.6                      | 245.0                      |

Contra Musca domestica; aplicación tópica:

| Insecticida    | LD <sub>50</sub> 24 h (µg/g) |
|----------------|------------------------------|
| Metil paratión | 1.3                          |
| Paratión       | 1.4                          |
| Malatión       | 27.0                         |

Contra Musca domestica (adulto), aspersion de contacto aplicada por el método de disco modificado de Feest-Grady:

| Insecticida    | LC <sub>50</sub> 24 h (mg/cc) |
|----------------|-------------------------------|
| Metil paratión | 0.025                         |
| Paratión       | 0.02                          |
| DDT            | 0.35                          |
| Malatión       | 0.48                          |
| Toxafeno       | 0.68                          |

Contra larva de Anopheles quadrimaculatus (tóxicos aplicados en laboratorio como suspensiones acetona-agua):

| Insecticida    | % Mortalidad en 48 h a (ppm): |      |       |      |       |        |       |        |
|----------------|-------------------------------|------|-------|------|-------|--------|-------|--------|
|                | 0.1                           | 0.05 | 0.025 | 0.01 | 0.005 | 0.0025 | 0.001 | 0.0005 |
| Metil paratión | 100                           | 100  | 100   | 100  | 100   | 67     | -     | -      |
| Paratión       | 100                           | 100  | 100   | 100  | 100   | 96     | 56    | 34     |
| Malatión       | 100                           | 100  | 96    | 80   | 80    | 60     | 40    | 24     |
| DDT            | -                             | -    | -     | 100  | 94    | 49     | 24    | -      |

La sustitución de  $\text{=S}$  por  $\text{=O}$  (I) modifica las propiedades tóxicas, algunos factores que alteran la toxicidad del paratión en ratas no afectan la toxicidad del paraoxón, ambos inhiben la acetilcolinesterasa y producen efectos similares de envenenamiento. El paratión altamente purificado no inhibe la colinesterasa in vitro, la actividad inhibidora de muestras impuras se atribuye a los isómeros  $\beta$ -etil y  $\beta$ -fenil del paratión o paraoxón. Subsecuente mente se demostró que este último fué el activo en la acción anticolinesterasa, ya que la actividad del paratión como tal es extremadamente baja, pero se metaboliza y se convierte en paraoxón al cual se deben la mayoría de sus efectos farmacológicos, lo mismo ocurre con otros fosforotioatos como el EPN.

El paratión metílico es convertido en el medio ambiente y en el cuerpo a metil paraoxón, potente inactivador de la enzima acetilcolinesterasa (27). En él las reacciones II, III, IV y V son reacciones enzimáticas desintoxicantes en las que se obtienen productos que no inhiben la acetilcolinesterasa.

Para su adición con la enzima la reactividad de los compuestos organofosforados depende del carácter electrofílico del átomo de fósforo y es función de los grupos unidos a él. Cuanto mayor sea la carga positiva del átomo de fósforo, más se favorece la unión con la acetilcolinesterasa.

La diferencia en electronegatividad entre el fósforo y el azufre de los grupo tiono es pequeña por ello el átomo de fósforo de los tiofosfatos posee una carga positiva menor que en los fosfatos, debido a esto los tiofosfatos (metil paratión) son inhibidores más débiles que los fosfatos (metil paraoxón) (15).

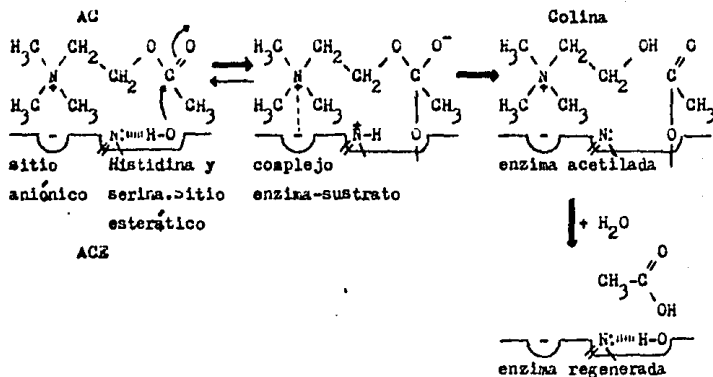
La efectividad totalmente desproporcionada en relación a su poder de inhibición de colinesterasa in vitro de algunos insecticidas organofosforados se debe a la existencia de procesos metabólicos que los convierten en sustancias de distinta actividad. Por ejemplo el paratión que es un débil inhibidor de colinesterasa, como corresponde a los tiofosfatos, es un insecticida efectivo y de gran importancia comercial debido a que es metabolizado por los insectos a productos más activos. Según se ha comprobado, la incubación del metil paratión con cordones nerviosos intactos de insectos en presencia de oxígeno, da lugar al metil paraoxón (15).

### 2.3.1 Hidrólisis de acetilcolina.

La hidrólisis de acetilcolina (AC) por acetilcolinesterasa (ACE) consta



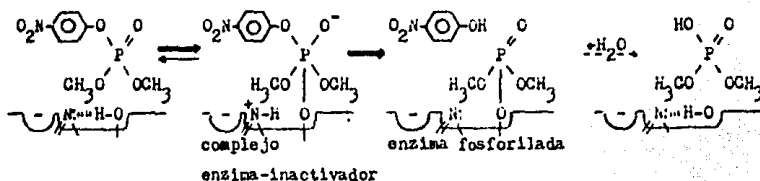
de tres etapas cuyo esquema es:



El sustrato (AC) se combina con una unidad activa de la enzima para formar un complejo, por atracción electrostática entre el N<sup>+</sup> cuaternario de la fracción de colina y el sitio aniónico de la enzima y por interacción entre el carbono electrofílico del carbonilo y el grupo hidroxilo de la serina (cuya nucleofilicidad aumenta por el grupo histidina-imidazol). Después la colina se desdobra, quedando la enzima acetilada. Esta reacción rápidamente con agua para producir ácido acético y enzima activa regenerada.

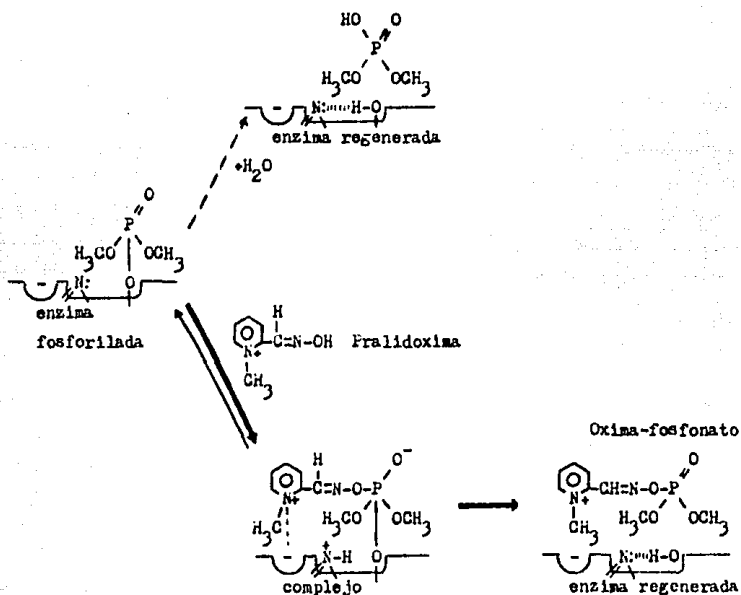
### 2.3.2 Acción del insecticida organofosforado.

La inhibición de AChE por el paraoxón metílico obedece al mismo esquema produciendo p-nitrofenol y fosfato ácido de dimetilo:



Todos los inhibidores organofosfóricos semejantes reaccionan unicamente en el sitio esterático para formar una enzima fosforilada.

### 2.3.3 Reactivación de la ACE inhibida.



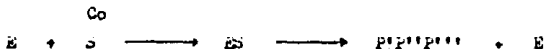
Después de la alquilfosforilación de la ACE, ocurre una reactivación espontánea por hidrólisis con rapidez insignificante (reacción superior). La pralidoxima (reacción inferior) se combina con el sitio aniónico por atracción electrostática del N<sup>+</sup> y esto orienta al grupo oxima hacia el electrófilo favoreciendo su adición al P, del complejo se desprende oxima-fosfonato y queda la enzima regenerada.

Las flechas gruesas, delgadas y de guiones representan velocidad de reacción muy rápida, intermedia y muy lenta, respectivamente.

## 2.4 Inhibición de la colinesterasa.

### 2.4.1 Función.

Las enzimas son proteínas cuya función es dirigir y acelerar una reacción química en el organismo; en este trabajo con frecuencia colabora un segundo factor, la coenzima que contiene en su molécula alguna de las vitaminas conocidas como indispensables. Si se reúnen las condiciones necesarias, la enzima (E) se une al sustrato (S) dando un compuesto transitorio sustrato enzima (ES); de esta combinación se van desprendiendo los diversos productos de la reacción (P', P'', P''', etc.), quedando al final de la misma la molécula enzimática reconstituída como estaba al inicio. Lo anterior se puede simplificar como (28):



Los neurotransmisores mejor conocidos son bases nitrogenadas sintetizadas in situ por la neurona, las aminas activas no cruzan la barrera hematoencefálica, los aminoácidos sí (29).

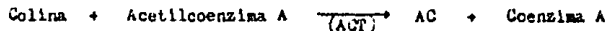
El neurotransmisor acetilcolina (AC) se halla en diversos nervios periféricos y en terminaciones nerviosas del cerebro (sinaptomas) (29).

La AC es el transmisor neurohumoral en una amplia variedad de uniones neuroefectoras y sitios sinápticos (2), actúa como un mediador químico de los impulsos nerviosos a través de las uniones sinápticas (5).

La transmisión colinérgica varía sus caracteres específicos en el sistema nervioso central, los músculos esqueléticos, efectores y ganglios autónomos.

En íntima relación con el transmisor hay dos enzimas; la acetilcolina transferasa (ACT) y la acetilcolinesterasa (ACE) que participan en la síntesis e hidrólisis respectivamente del transmisor (2).

La acetilcolina (AC) es sintetizada por la ACT, según el esquema:

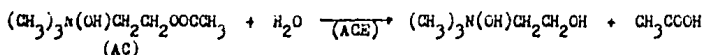


Durante la estimulación nerviosa la acetilcolina recién sintetizada puede ser liberada en forma preferente.

Para que la AC sirva como agente neurohumoral de transmisión en las uniones periféricas, el éster debe ser eliminado o inactivado en un límite de tiempo impuesto por las respuestas de las uniones neuroefectoras viscerales, las placas motoras terminales y los diversos tipos de neuronas. Estos límites varían de más de un segundo a menos de un milisegundo. En ese intervalo el mediador AC liberada por un impulso nervioso debe ser destruída casi inmediatamente ( $<10^{-3}$ s) para que el impulso siguiente pueda actuar en una membrana postsináptica repolarizada (29).

La destrucción del sustrato se logra por la ACE, también denominada colinesterasa específica o verdadera.

La colinesterasa hidroliza rápidamente la acetilcolina para convertirla en colina y ácido acético (5).



La acetilcolinesterasa se encuentra en las neuronas, en la unión neuromuscular y en algunos otros tejidos, actúa en la unión de las terminaciones nerviosas colinérgicas con sus órganos efectoros o sitios postsinápticos, para terminar la acción transmisora de la acetilcolina (2, 27).

Un veneno es cualquier sustancia capaz de interferir el trabajo de las enzimas en un ciclo metabólico vital, hacen imposible o dificultan la reacción enzimática destruyendo o bloqueando competitivamente la enzima, el sustrato, la coenzima, el activador mineral o bien cambiando el pH del medio y alternando la acción enzimática (28).

Los insecticidas son productos con actividad biológica capaz de alterar profundamente algún proceso vital de los insectos y producir su muerte en último término. El mecanismo de acción varía en función de su naturaleza pero en general está basado en la inhibición de un sistema enzimático que interviene en la transmisión del impulso nervioso (1).

Los insecticidas organofosfóricos provocan en los insectos una profunda alteración del sistema nervioso y concretamente inhiben la acción de la colinesterasa (30). Estos insecticidas actúan combinándose con la enzima ACE e

inactivandola (26).

Las anticolinesterasas son las sustancias que inhiben o inactivan la acetilcolinesterasa.

En la mayor parte de los tejidos hay ACE en cantidad mayor a la necesaria para la función normal, en consecuencia, para tener efecto importante in vivo, una anticolinesterasa debe inhibir de 50 a 90% de la ACE en un sitio determinado (2).

Esta inhibición en eritrocitos de conejo, se muestra en la tabla 2.3 para el metil paratión y otros compuestos administrados in vivo e incubado in vitro (12).

La inhibición de la acetilcolinesterasa da lugar a la acumulación de grandes cantidades de acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas, misma que produce efectos equivalentes a la estimulación continua.

Los insectos afectados por compuestos organofosfóricos manifiestan excitación motora, violentas convulsiones y postración seguida de muerte. La actividad anticolinesterásica también se presenta pero magnificada en los animales de sangre caliente (2, 4, 28, 30).

#### 2.4.2 Receptores de los órganos efectoros (31).

Secretada por el sistema nervioso autónomo, estimula los órganos efectoros reaccionando primero con sustancias receptoras en las células efectoras. El receptor se encuentra en la membrana celular y probablemente sea una proteína o una lipoproteína. El mecanismo postulado para su acción es que la sustancia transmisora se fije primero al receptor y esto origina un cambio básico en la estructura molecular del mismo.

Como el receptor es parte integral de la membrana celular, este cambio estructural suele alterar la permeabilidad de la misma para diversos iones. Estos cambios iónicos alteran el potencial de membrana, desencadenando ya sea potenciales de acción (células del músculo liso) o efectos electrotrónicos (como ocurre con las células glandulares) para producir respuestas. Los iones mismos tienen efectos directos sobre las células y receptores.

Además de cambiar la permeabilidad de la membrana el receptor funciona activando una enzima en la membrana celular la cual provoca reacciones químicas

TABLA 2.3 INHIBICION DE ACETILCOLINESTERASA EN ERITROCITOS DE SANGRE DE CONEJO.

| DOSIS<br>(mg/kg) | COMPUESTO               | RUTA | MINUTOS DESPUES<br>DE ADMINISTRACION | % INHIBICION DE ACE |         |
|------------------|-------------------------|------|--------------------------------------|---------------------|---------|
|                  |                         |      |                                      | IN VITRO            | IN VIVO |
| 10               | metil paratión          | iv   | 10                                   | -                   | 67      |
| 10               | metil paratión          | iv   | 40                                   | 8                   | 64      |
| 15               | metil paratión          | iv   | 10                                   | 6                   | 80      |
| 15               | metil paratión          | iv   | 40                                   | 5                   | 65      |
| 10               | paratión                | iv   | 10                                   | 8                   | 83      |
| 10               | paratión                | ip   | 11                                   | 9                   | 66      |
| 10               | paratión                | ip   | 40                                   | 20                  | 81      |
| 15               | potasan <sup>®</sup>    | iv   | 20                                   | 26                  | 94      |
| 15               | potasan <sup>®</sup>    | iv   | 30                                   | -                   | 97      |
| 15               | diisopropil<br>paratión | iv   | 10                                   | 21                  | 34      |

iv=intravenosa, ip=intraperitoneal.

cas dentro de la célula.

#### Receptores muscarínicos y nicotínicos.

La acetilcolina activa por lo menos dos tipos diferentes de receptores llamados muscarínicos y nicotínicos.

La muscarina, veneno de los hongos, activa los receptores muscarínicos, pero no a los nicotínicos, mientras que la nicotina activará a los demás; la acetilcolina los activa todos.

Los receptores muscarínicos se descubren en todas las células efectoras estimuladas por neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático, así como en las estimuladas por terminaciones nerviosas colinérgicas del sistema simpático.

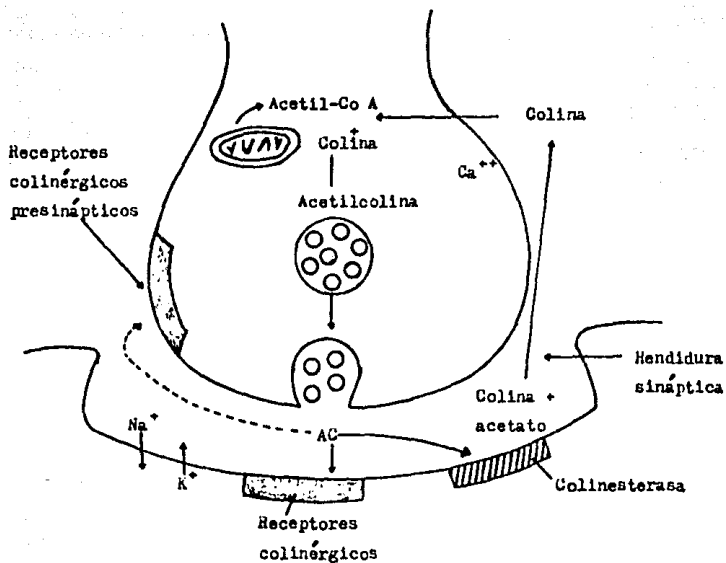
Los receptores nicotínicos se descubren en las membranas de las neuronas posganglionares simpáticas, parasimpáticas y en las membranas de las fibras musculares esqueléticas a nivel de la unión neuromuscular.

#### Sinapsis y uniones neuromusculares (29).

La sinapsis es el lugar de transmisión del impulso nervioso entre dos neuronas. La terminal del axón está separada de la membrana postsináptica por una hendidura sináptica de unos 200 Å de ancho. El elemento presináptico contiene gran número de vesículas, que almacenan al transmisor y algunas mitocondrias.

La transmisión unidireccional del impulso nervioso a través de la sinapsis es diferente de la conducción en el axón, en cuya parte terminal están las vesículas que contienen acetilcolina. La estimulación nerviosa libera acetilcolina, que, difundíendose a través de la hendidura, provoca un cambio en la permeabilidad de la membrana después de la unión, para  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . El proceso de liberación requiere  $\text{Ca}^{++}$  y es inhibido por  $\text{Mg}^{++}$ . La toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina; el hemicolinio, medicamento experimental, bloquea la síntesis de acetilcolina, probablemente interfiriendo con la captación de colina por el axón. En la figura 2.1 se muestra una terminal nerviosa colinérgica indicando la síntesis del almacenamiento y la liberación de acetilcolina (AC), su hidrólisis por la colinesterasa y su acción sobre receptores colinérgicos en la célula efectora y los receptores presinápticos.

FIG. 2.1 ACCION DE LA ACETILCOLINA EN RECEPTORES COLINERGICOS.





## 2.5 efectos perjudiciales.

### 2.5.1 Inhibición enzimática.

#### efectos locales.

Los efectos localizados se deben a: la acción de vapores, polvos o aerosoles en el sitio de contacto con los ojos y vías respiratorias o a la absorción por contacto de contaminantes líquidos con la piel o las mucosas, incluyendo las del conducto digestivo.

Estos efectos pueden desarrollarse en ausencia de signos y síntomas obvios de absorción, afectan los músculos lisos de los ojos y vías respiratorias, evolucionando rápidamente en miosis (constricción de las pupilas) y visión borrosa debido a espasmos en el primer caso y en broncoconstricción en el segundo (4).

Por exposición local a vapores, aerosoles o inhalación, primero aparecen efectos oculares y respiratorios. Los oculares son miosis acentuada, congestión conjuntival, espasmo ciliar y dolor en la frente; hay además secreción nasal acuosa, los efectos respiratorios son: sensación de "tensión" en el pecho, jadeo, broncoconstricción y aumento de la secreción bronquial. Por ingestión los síntomas gastrointestinales son los primeros en aparecer, comprenden: anorexia, náuseas y vómitos, dolores abdominales y diarrea. La absorción percutánea produce primero sudación localizada y fasciculación muscular en la cercanía del sitio afectado (2).

#### Efectos generales.

Después de la absorción aparecen rápidamente los efectos generales; casi siempre son más rápidos cuando se inhalan vapores o aerosoles, apareciendo en unos cuantos minutos; por absorción cutánea o gastrointestinal los síntomas tardan más en declararse.

La inhibición de la ACE permite la acumulación de grandes cantidades de acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas, causando los efectos generales (26, 28):

a) Potenciación de la actividad parasimpática postganglionar con afección de: pupilas (mióticas), musculatura intestinal (estimulada), glándulas salivales y sudoríparas (estimuladas), musculatura bronquial (contraída), vejiga urina

ria (contraída), nodo sinusal del corazón (desacelerado) y nodo auriculoventricular (bloqueado), que se manifiestan como: miosis, aumento en las secreciones (lagrimeo, salivación, diaforesis), broncoespasmo, contracción vesical, bradicardia.

- b) Despolarización persistente de la musculatura esquelética, lo cual trae como resultado fasciculaciones iniciales seguidas de bloqueo neuromuscular, temblores y parálisis (26).
- c) Depresión del sistema nervioso central, dando por resultado inhibición respiratoria y convulsiones de origen central.
- d) Estimulación o bloqueo ganglionar de intensidad variable con aumento o descenso de la presión arterial con tendencia a la hipotensión tardía y dilatación o constricción pupilar.

#### 2.5.2 signos de envenenamiento (26, 28, 32).

Las manifestaciones principales del envenenamiento son: trastornos visuales, dificultad respiratoria e hiperactividad gastrointestinal.

Por envenenamiento agudo los signos y síntomas aparecen dentro de los primeros 30 a 60 minutos y alcanzan su máxima intensidad de 2 a 8 horas. Su orden de aparición es:

- 1.- Ligeros: anorexia, cefalea, desvanecimiento, debilidad, ansiedad, temblores de lengua y párpados, miosis y disminución de la agudeza visual.
- 2.- Moderados: náusea, salivación, lagrimeo, calambres abdominales, vómito, sudación, pulso lento y fasciculaciones musculares.
- 3.- Graves: diarrea, pupilas puntiformes y pérdida de reflejo pupilar, dificultad respiratoria, edema pulmonar, cianosis, pérdida del control de esfínteres, convulsiones, coma y muerte por bloqueo cardíaco.

En los envenenamientos crónicos la inhibición de la colinesterasa en ocasiones persiste de 2 a 6 semanas. De esta forma, una exposición baja que no produciría síntomas graves en una persona normal, los magnifica en otra expuesta constante y previamente a cantidades mas pequeñas del tóxico.

#### 2.5.3 Estimulación de receptores y del sistema nervioso central (2,4,29).

Cuando el envenenamiento por anticolinesterasas ocurre, el cuadro clínico

co que aparece es una combinación de efectos colinérgicos periféricos y participación del sistema nervioso central.

Las dosis excesivas de anticolinesterasa producen crisis colinérgica que tiene efectos muscarínicos y nicotínicos.

Los receptores muscarínicos de la acetilcolina se encuentran principalmente en músculos lisos, corazón y glándulas exocrinas. Los síntomas de envenenamiento de su estimulación incluyen: respiración dificultosa debido a la broncoconstricción, aumento de secreciones bronquiales, de salivación, de lagrimeo, de sudor, del tono gastrointestinal y peristalsis con el consecuente desarrollo de náuseas, vómito, calambres abdominales, diarrea, pujos y defecación involuntaria, bradicardia que puede progresar a bloqueo de corazón; involuntaria y frecuente urinación debido a la contracción de los músculos lisos de la vejiga, miosis, hipotensión y visión borrosa.

Los signos y síntomas nicotínicos resultan de la acumulación de acetilcolina en uniones neuromusculares, terminales de nervios motores de músculos esqueléticos y ganglios autónomos. Los efectos musculares incluyen fatiga y debilidad seguida de contracciones, fasciculación muscular y calambres con progresiva generalización, debilidad muscular que afecta a los músculos respiratorios y contribuye a la disnea y cianosis. La acción nicotínica en los ganglios autónomos encubre en intoxicaciones severas algunos de los efectos muscarínicos. La taquicardia puede evolucionar de la estimulación simpática a bradicardia, debido a la acción muscarínica sobre el corazón. La elevación de la presión sanguínea (hipertensión) y la hiperglicemia reflejan la acción nicotínica.

La consecuencia más grave de las acciones neuromusculares es la parálisis de los músculos respiratorios.

La acumulación de acetilcolina en el sistema nervioso central es responsable de: tensión, ansiedad, impaciencia, inquietud, insomnio, dolor de cabeza, inestabilidad emocional y neurosis, sueño excesivo y pesadillas, indiferencia y confusión, dificultad al hablar (farfullante), temblores, debilidad generalizada, ataxia (trastorno de la coordinación muscular), convulsiones, depresión de centros respiratorios, colapso circulatorio, coma y otros efectos del sistema nervioso central.

#### 2.5.4 muerte.

En caso de exposición aguda el tiempo para la muerte varía de menos de 5

minutos a casi 24 horas, según la dosis, vía y otros factores. Para el tratamiento eficaz hay que comenzar lo más pronto posible.

La causa inmediata de muerte por envenenamiento es la asfixia como resultado de la falla respiratoria, generalmente acompañada de un componente cardiovascular secundario. En la dificultad para respirar intervienen las acciones muscarínica, nicotínica y central que incluyen laringospasmo, broncoconstricción, aumento de las secreciones traqueobronquial y salival, parálisis respiratoria periférica y central.

Los factores contributivos son: acciones muscarínicas de broncoconstricción y aumento de secreciones bronquiales, acción nicotínica paralizante de músculos respiratorios y las acciones del sistema nervioso central de depresión y parálisis del centro respiratorio (4).

Aunque la presión sanguínea puede disminuir a cifras alarmantes y hay irregularidades cardíacas, estos efectos dependen tanto de la hipoxia como de las acciones específicas mencionadas, con frecuencia se hacen reversibles al establecer ventilación pulmonar suficiente (2).

Los hallazgos usuales "post mortem" son: edema pulmonar y dilatación capilar, así como hiperemia de los pulmones, cerebro y otros órganos (26).

#### 2.5.5 Otros efectos.

Otros daños causados por los pesticidas y varios agentes químicos son: mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis. La mutagénesis es la producción de mutaciones por cambios hereditarios en el material genético de un organismo. Los daños genéticos son irreversibles. La teratología es el estudio de las malformaciones congénitas (7).

Un estudio citogenético de trabajadores brasileños expuestos crónicamente a pequeñas dosis de paratión metílico mostró que la frecuencia de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos no aumentó a pesar de que el metil paratión incrementa las aberraciones cromosómicas en casos de intoxicación (33).

Dependiendo de la dosis los efectos citogenéticos del metil paratión en cultivos de linfocitos humanos muestran un incremento en el intercambio de cromátidas y un retraso definido en el ciclo de división celular (34).

El efecto genético y citogenético se estudió en ratón macho con una in-

diagnóstico.

Las cifras de colinesterasa en eritrocitos y en el plasma, determinadas por técnicas especiales, se encuentran considerablemente reducidas. Valores de 30 a 50% de las cantidades normales indican exposición, aunque los síntomas pueden no aparecer sino hasta que la actividad de esta enzima se ha reducido a 20% o menos. La amplia variación normalmente observada de la cifra de colinesterasa requiere que se hagan determinaciones semanales en todos los individuos tanto antes como durante la exposición (26).

El p-nitrofenol urinario puede también ser utilizado como indicador de exposición a parationes ya que la mayoría de los compuestos organofosfóricos se excretan en la orina casi por completo en forma de productos de desintegración metabólica.

Las cifras de colinesterasa del plasma y los eritrocitos varían mucho en la población, generalmente descienden por debajo del intervalo normal antes de manifestarse los síntomas de intoxicación general por anticolinesterásas. Tales cifras son de indudable utilidad diagnóstica, y reflejan con precisión las concentraciones de las enzimas correspondientes en los tejidos, la depresión de las cuales es la base de los efectos tóxicos (2).

## 2.7 Tratamiento.

Los insecticidas inhibidores de la colinesterasa comprenden dos grupos químicos; derivados organofosforados y carbamatos. Su diferencia es de interés ya que los antídotos útiles para tratar envenenamientos por sustancias organofosforadas pueden no servir o estar contraindicados para los carbamatos o viceversa (26).

Un antídoto es toda sustancia capaz de hacer íntegramente reversible el daño producido por un veneno. Al combinarse con éste, impide su acción sobre la enzima, coenzima, coenzima o activador, con lo que puede reanudarse el trabajo enzimático. Contrariamente a lo que se piensa el número de antídotos es muy pequeño, en la gran mayoría de los casos se emplean antagonicos, nombre que se da a los fármacos que tienen acciones farmacológicas contrarias a las del veneno, pero cuya acción no implica el desplazarlo del mismo (28).

## 2.7.1 Envenenamiento agudo (2, 4, 26, 28, 32).

## Medidas de urgencia.

a) Mantener la vía aérea permeable y dar respiración artificial (preferible a métodos mecánicos), las convulsiones y la dificultad respiratoria se tratan con respiración boca a boca. Cuando existe equipo disponible, este tipo de ventilación se puede llevar a cabo aplicando compresión intermitente a una bolsa de respiración conectada a una mascarilla ajustada, semejante a las que se utilizan en anestesia. El aire u oxígeno debe ser administrado en forma continua. También se puede usar un reanimador, un respirador de fuelle o una mascarilla con regulador de flujo. Todo este equipo debe tener adaptada una válvula de seguridad que limite a 20 mm Hg la presión máxima desarrollada.

El paciente debe ser vigilado en forma constante para que la respiración artificial pueda ser suministrada cuando sea necesario o mantenerla por períodos prolongados.

El equipo necesario se debe tener a la mano durante las primeras 48 horas después del envenenamiento.

b) Suministrar una dosis inicial de 2 a 4 mg de sulfato de atropina por vía intravenosa (preferible) o intramuscular, repetir la dosis a intervalos de 3 a 10 minutos hasta que aparezcan los signos de atropinización (cara ruborosa, boca seca, pupilas muy dilatadas, pulso rápido). Esta dosis es mayor que la normalmente usada para otros propósitos, pero las personas envenenadas con compuestos anticolinesterasa aumentan la tolerancia. Se han llegado a administrarse hasta 12 mg de atropina en las primeras 2 horas sin ningún peligro, se necesitan unos 50 mg el primer día. La interrupción de la terapéutica con atropina puede ser seguida rápidamente por edema pulmonar mortal o insuficiencia respiratoria.

Después de la atropinización completa se administra pralidoxima (2-PAM, Protopan) en solución acuosa la dosis aconsejada para adulto es de 1 g por vía intravenosa aplicada lentamente en un lapso no menor de dos minutos. Si la respiración no mejora se repite la dosis después de 30 minutos no más de dos veces por cada período de 24 horas.

c) Antes que los síntomas aparezcan o después que hayan sido controlados con atropina, la piel y mucosas se descontaminan lavando con agua y jabón en abun-

dancia. la piel debe ser lavada con un jabón alcalino, que no solo elimina, sino que ayuda a hidrolizar el éster fosforado. Los ojos y estómago se lavan clínicamente. El personal de urgencias debe usar guantes y evitar la contaminación.

El tratamiento anterior se lleva a cabo para casos moderados o graves, en casos usuales y menos severos se administran 1 a 2 mg de sulfato de atropina en cuanto aparecen los síntomas. Si ocurren secreciones excesivas mantener el paciente atropinizado dándole sulfato de atropina cada hora, 25 a 50 mg en un día. Proceder con la descontaminación de la piel, lavado de estómago y ojos. la administración del 2-PAM puede no administrarse si el paciente responde satisfactoriamente a la atropina, dándole enseguida un tratamiento sintomático.

#### Medidas generales.

Las secreciones pulmonares se eliminan por drenaje postural o por succión mediante catéter. Evitar la administración de morfina, aminofilina, barbitúricos, fenotiazinas y otros depresores respiratorios. Tratar las convulsiones persistentes con trimetadiona (1 g por vía venosa cada 15 minutos hasta un máximo de 5 g) o tiopental sódico (solución al 2.5% por vía venosa), el diazepam requiere ensayo clínico para dominar las convulsiones.

#### 2.7.2 Envenenamiento crónico.

La absorción de ésteres fosfatados detectada por una disminución de las cifras sanguíneas de colinesterasa indica la necesidad de evitar mas exposiciones hasta que la colinesterasa se normalice.

Las primeras 4 a 6 horas son las más críticas en el envenenamiento agudo. la mejoría de los síntomas después de las medidas aplicadas significa que el paciente sobrevivirá si se continúa con el tratamiento adecuado. la terapéutica combinada con atropina y respiración artificial, teóricamente es capaz de proteger al paciente contra una cantidad de 50 a 100 veces la dosis, que sería letal sin ningún tratamiento (26).

El tratamiento es específico y efectivo, la atropina en dosis suficiente, antagoniza totalmente los efectos muscarínicos, incluso el aumento de secreciones traqueobronquial y salival, la broncoconstricción, el estímulo gar

gionar autónomo y hasta cierto grado la parálisis respiratoria y otras acciones centrales; en cambio es ineficaz contra la parálisis neuromuscular periférica, éstos y los otros efectos periféricos de la intoxicación ceden por la pralidoxima, reactivador de la colinesterasa (2).

El uso del 2-FAM está contraindicado para los carbamatos, ya que puede ser dañino.

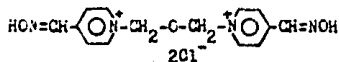
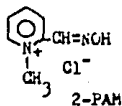
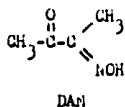
### 2.7.3 Reactivadores de colinesterasa (2, 4, 28, 29).

#### Pralidoxima.

La acción reversible en la inhibición de la enzima depende de la hidrólisis de la colinesterasa fosforilada, el sitio esterático fosforilado de la ACE experimenta degeneración por hidrólisis con velocidad lenta o insignificante.

Existen productos químicos que aumentan la velocidad de hidrólisis de la enzima fosforilada y por lo tanto aceleran la regeneración de la acetilcolinesterasa por desfosforilación del inhibidor activo (4).

Wilson en 1951 advirtió que la hidroxilamina ( $H_2NOH$ ) puede reactivar la enzima rápidamente. Posteriormente se comprobó esta propiedad en muchos ácidos hidroxámicos ( $RCONHOH$ ) y oximas ( $RCHNOH$ ), por ejemplo la diacetilmonoxima (DAM). De los datos obtenidos se predijo una reactivación eficaz por una molécula que poseyera un átomo de N cuaternario y un grupo oxima separados por la distancia adecuada. Esta meta se logró en 1955 por Wilson y Ginsburg con la pralidoxima (cloruro de N-metil piridonio-2-aldoxima, cloruro de 2-formil-1-metilpiridonio oxima, cloruro de metil-2-piridin aldoxima). Heilbronn y Wikström demostraron en 1965 que la reactivación con este compuesto ocurre un millón de veces más rápido que con la hidroxilamina. Después, se comprobó (Hobbiger y Vojvodic, 1966) que algunas oximas bis-cuaternarias eran más potentes como reactivadores; un ejemplo es el cloruro de obidoxima (dicloruro de 1,1'-[oxidimetil] bis [4-formilpiridonio] dioxima):



Diacetilmonoxima

cloruro de pralidoxima

cloruro de obidoxima





actúa en músculos lisos, cardíacos y diversas células glandulares, la eficacia de esta competencia es máxima contra los efectos muscarínicos incluyendo los periféricos y acción tónica del vago sobre el corazón, protege contra la participación del SNC, es menos eficaz para bloquear las acciones de los nervios parasimpáticos sobre el tubo digestivo y la vejiga urinaria y no ejerce efecto protector contra las fasciculaciones musculares ni la debilidad de los músculos esqueléticos.

La atropina bloquea las acciones de las anticolinesterasas en las células efectoras autónomas y en los sitios corticales y subcorticales del SNC donde los receptores son en gran medida de tipo muscarínico, así como los ganglios autónomos en los cuales activan predominante o exclusivamente a los receptores muscarínicos de las células ganglionares sobre los receptores nicotínicos implicados en la transmisión sináptica ganglionar.

El tratamiento previo o simultáneo con 16 ppm de atropina disminuye la toxicidad del metil paratión mostrada en experimentos con ratas. El yoduro de isopropamida tiene una moderada actividad de antídoto para el paratión metílico (42).

#### 2.7.4 Sinergismo.

La acción protectora del 2-PAM y otras oximas contra el envenenamiento por insecticidas organofosfóricos es limitada cuando se usan solas.

El tratamiento de un ratón con 2-PAM lo protegió contra el doble de la dosis letal de un potente inhibidor. La combinación de 2-PAM y atropina dió como resultado una acción sinergista. Por ejemplo; el 2-PAM solo, protege contra 2 a 4 veces la dosis letal de paraoxón. La atropina sola, aproximadamente 2 LD<sub>50</sub>. Pero la combinación del 2-PAM y atropina protege contra envenenamiento por suministro de 128 veces la dosis letal.

Una combinación de antagonistas farmacológicos (atropina) y bioquímicos (oximas) es potencialmente un antídoto activo.

La administración a perros de metil paratión (15 mg/kg vía intravenosa) causa inhibición de la colinesterasa y síntomas muscarínicos y nicotínicos de intoxicación. El tratamiento con yoduro de pralidoxima (50 mg/kg vía intravenosa) y sulfato de atropina detienen la inhibición de la colinesterasa así como los síntomas muscarínicos y nicotínicos. 75 o 100 mg/kg de yoduro de prali

doxina tienen los mismos efectos, sin embargo esas dosis causan bloqueo neuromuscular. La dosis óptima de tratamiento con yoduro de pralidoxina vía intravenosa aparece a 50 ppm (43).

El efecto protector de la atropina en animales fué: perro > gato > conejo > cobayo o conejillo de Indias > rata > ratón. El efecto antitóxico fué potenciado por isonitrosoacetofenona (44).

Precedidas por una administración oral de 5 a 10 ppm de paratión metílico, 5 inyecciones intraperitoneales diarias de 1 mg/Kg de "xylazine" o 5 administraciones orales diarias de 3 mg/Kg de "disopyramide", retrasan la aparición de convulsiones en ratas y acortan su duración. La administración combinada de ambos antagonistas previene totalmente la inhibición de la colinesterasa del plasma por el metil paratión y protege la carboxiesterasa del hígado en ratas tratadas con 5 ppm de metil paratión. El efecto protector de estos reactivadores aparece debido al incremento del metabolismo del paratión metílico (45).

El pretratamiento de mosca doméstica con "fenobarbital" les da protección contra la toxicidad del metil paratión, metil paraoxón y otros insecticidas (46).

El sinergismo se basa y cuantifica como un tipo de antagonismo competitivo en el que uno de los componentes reacciona con mayor velocidad con la enzima fosforilada, bloqueando la acción del insecticida y dejando libres los sitios activos de la enzima, el efecto es el de magnificar la reactivación (respuesta) sin aumentar la dosis y se observa como un desplazamiento asintótico de la curva logarítmica típica de dosis-respuesta, fig. 2.2 .

## 2.8 Recomendaciones para su manejo.

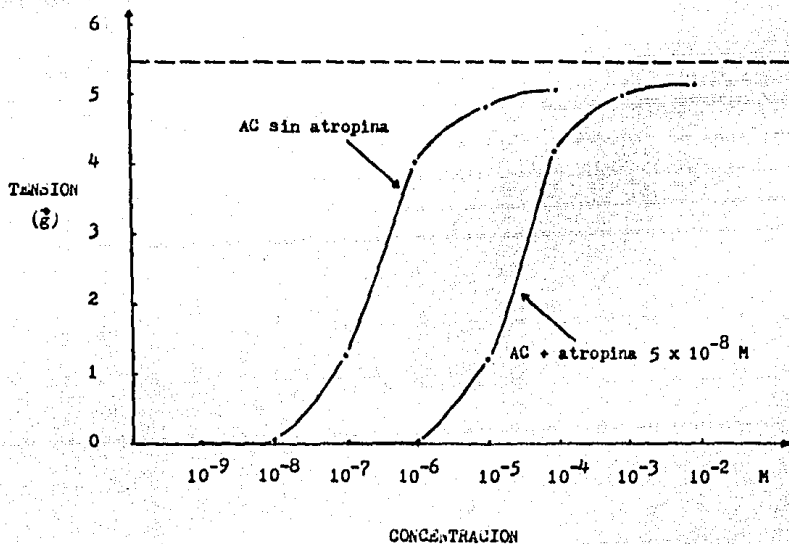
Para el trabajador expuesto al paratión metílico se recomienda el uso de ropa apropiada y equipo protector, ambos de carácter personal.

La ropa utilizada en el trabajo no debe tener otro uso y debe lavarse con frecuencia.

Después de laborar el operario debe bañarse y vestirse con ropas distintas (27).

Manos y brazos deben estar protegidos por guantes apropiados, los más

FIG. 2.2 CURVA DOSIS-RESPUESTA EN LA TENSION DEL ILBON DE COBAYO PARA EL SISTEMA ACETILCOLINA-ATROPINA.



recomendables son los de caucho o plástico.

Las aplicaciones o tratamientos tienen que realizarse con mascarillas protectoras.

Debe tenerse especial cuidado en el manejo de concentrados.

Durante los tratamientos no se debe fumar, comer ni beber.

Después de un tratamiento de campo con paratión metílico, los trabajadores sin protección no deben entrar al área por un período de 48 horas. Otros autores consideran que no se debe entrar hasta los veintiun días (13).

Toda superficie corporal que haya estado en contacto con productos plaguicidas ha de lavarse cuidadosamente.

Los líquidos emulsionables no han de permanecer cerca de las llamas pues los disolventes utilizados son inflamables (15).

Es indispensable la realización periódica de análisis de nivel sanguíneo de colinesterasa, para la detección temprana de sobreexposiciones (3).

Es necesario iniciar el adiestramiento de los trabajadores agrícolas mediante métodos seguros de aplicación y controles estrictos del uso de insecticidas (47).

## CAPITULO 3 USOS.

## 3.1 Formulaciones.

El producto activo metil paratión, se obtiene industrialmente como un líquido con un grado de pureza variable  $\geq 80\%$ , siendo el resto impurezas de su fabricación.

Este producto llamado técnicamente puro o de grado técnico, generalmente no es apropiado para su uso directo, de acuerdo a sus características debe ser formulado en un producto elaborado antes de su aplicación (15, 16).

El objetivo de la formulación es convertir el agente activo grado técnico en un producto que facilite su aplicación sobre el área a tratar en el control de plagas, que pueda ser aplicado uniformemente y con bajas dosis. El insecticida puede mostrar variación en su toxicidad y rapidez de acción dependiendo de la formulación (1, 12).

Las formulaciones más comunes incluyen: soluciones simples, concentrados emulsionables (EC), polvos humectables (WF), polvos concentrados (CP), polvos diluidos (DP), cubiertas protectoras (seed dressing), gránulos y aerosoles. Las menos comunes incluyen: cebos, pinturas pesticidas, jabones, pastas, ceras, papeles y crayones.

El paratión metílico es un insecticida efectivo como veneno de contacto y estomacal, sus primeras formulaciones fueron aerosol y polvos (12). Después las formulaciones comunes eran EC 2 (1b/gal) y DP al 1 y 2.5% (48, 49). Sus formulaciones recientes son: EC 2, 4, 6 y 8, WP 20-40%, solución líquida calidad técnica 80%, y DP 2.5 y 5% (9, 13, 16).

Todas las formulaciones deben ser estables a temperatura ambiente por un tiempo razonable, almacenables en recipientes comerciales y mantener su forma, potencia y características durante el almacenamiento.

El metil paratión es compatible con arsenato de plomo, rotenona, piretrinas, sulfato de nicotina, aceites repelentes, DDT, BHC, clordano, toxafe-no, quinonas, compuestos organocúpricos, azufre humectable y ditiocarbamatos.

Tiene compatibilidad cuestionable con arsenato de zinc, arsenato de calcio, verde de París y es incompatible con mezcla (caldo) bordelés, cal, sulfuro de calcio, etc. En general no debe ser combinado con pesticidas o compuestos alcalinos (12, 13).

El metacide es una mezcla de metil paratión y paratión en relación de 4 a 1, su composición típica es; 24.5% de metil paratión, 6.2% de paratión y 66.6% de emulsificante (5).

Las formulaciones contienen además del agente activo y el disolvente otros productos que actúan como agentes coadyuvantes, modificadores, extendedores, conservadores, adhesivos, sinergistas, estabilizadores, protectores, emulsificantes, tensoactivos, detergentes, portadores, humectantes, desodorantes, etc, si algunas de estas propiedades fuesen requeridas (1, 3, 12, 16).

El sinergista se añade a la formulación para potenciar su actividad, normalmente suelen ser estructuras químicas análogas a la de los propios agentes activos, con ello se consigue además vencer la resistencia que desarrollan los insectos por la frecuencia de uso.

El paratión metílico tiene mayor actividad insecticida que su isómero orto. Sin embargo en mezclas de ambos con menos de 20% del orto se observó efecto sinergista, esto permite usar las mezclas técnicas de o y p-nitrofenol en la manufactura de este insecticida (50).

El fertilizante mineral  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  con "metafos" aumenta la toxicidad oral contra las ratas, el superfosfato también potencia la toxicidad (51).

La mezcla "lindano-metil paratión" tiene efecto sinergista contra la mosca doméstica (52).

La toxicidad del metil paratión fué apreciablemente aumentada por algunas formamidas y formamidas (53, 54).

El metil paratión usado con "benzodioxoles" exhibe sinergismo en la toxicidad a insectos en general (55).

Las diversas formas de aplicación, requieren distintos tipos de formulación.

### 3.1.1 Soluciones.

Son simplemente el insecticida disuelto en un disolvente análogo o compatible, los disolventes más comunes son keroseno, xileno y cetomas (3,12,16).

Las formulaciones de líquidos organofosforados conteniendo ácidos orgánicos muestran una mejor estabilidad a altas y bajas temperaturas (56).

### 3.1.2 Concentrados emulsionables (EC).

Un insecticida líquido o sólido puede disolverse en un disolvente apropiado que sea insoluble en agua pero que pueda ser emulsionado en ésta como una suspensión de finas gotitas mas o menos estable. Estas soluciones son los concentrados emulsionables. La emulsión puede ser estabilizada por el uso de diversos materiales (3, 12, 16).

El proceso fundamental en la fabricación de los EC consiste en mezclar la sustancia activa con el disolvente y los emulgentes, suele realizarse en un tanque dotado de paletas agitadoras. En la figura 3.1 se muestra un esquema de instalación para la fabricación de concentrados emulsionables (15).

Cuando el malatión se usa como soporte, la adición del emulsificante o surfactante generalmente disminuye ligeramente la actividad total obtenida sin el aditivo. La composición con malatión tiene una mayor acción residual que la formulación clásica (57).

El metil paratión EC 50% mostró una pérdida máxima de ingrediente activo de 3.32% durante 16 meses de almacenamiento (58).

Las sulfamidas parafíricas de 12-18 átomos de carbono son estabilizadores físicos para mezclas en tanques conteniendo insecticidas fosforotioato y aceites minerales (59).

La trietilamina se usó como estabilizador en una formulación EC de "metafos" con un disolvente y un surfactante (60).

Varias dispersiones de insecticidas acuosos conteniendo metil paratión como agente activo fueron estabilizados adicionándoles 0.1-0.5% de goma hidrosoluble de guar (Cyamopsis tetragonolobus) o de "Lanthan" (polisacárido de alto peso molecular producto de la fermentación por Xanthomonas campestris del nabo "rutabaga") agitando la mezcla 30 min. a 800-1000 rpm, después de almacenarlas por 8 meses esas dispersiones fueron estables y asperjables (61).

Las emulsiones acuosas son estabilizadas por proteínas animales hidratadas (62).

Para preparar emulsiones concentradas de metafos, se usan como disolventes: la fracción de  $\alpha$ -pineno del aguarrás (o trementina) o combustible Diesel



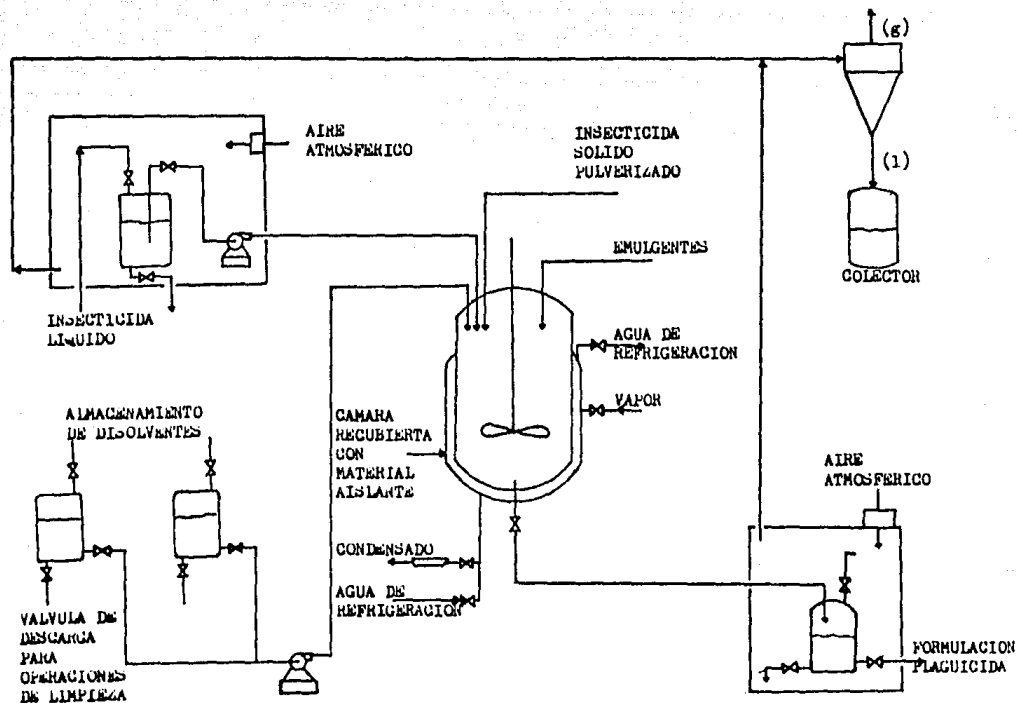


FIG. 3.1 PROCESO PARA FABRICACION DE CONCENTRADOS EMULSIONABLES EC.

y como emulsificantes; Or-7, Cr-10, sulfonatos o su mezcla, en cantidad mínima (63).

Los EC conteniendo de 5 a 25% de insecticida organofosforado se preparan usando el producto de condensación de una mol de octilfenol con 9 moles de óxido de etileno, en una cantidad igual de 60-95% del peso del insecticida. Los organofosfatos sólidos insolubles en el emulsificante (octilfenol etoxilado), se disuelven primero en un disolvente apropiado, de preferencia *N*-metilpirrolidona (64).

Los emulsificantes para pesticidas fosforados contienen un agente surfactante no iónico p. eji éteres poli(oxipropileno) o poli(oxietileno) y un agente surfactante aniónico como octadecilbencenosulfonato de magnesio o *dg* decilbencenosulfonato de calcio; de esta manera se preparó una mezcla con 10 partes de emulsificante, el disolvente (xileno) en 40 partes y el insecticida en 50 partes. La mezcla fué diluída mil veces para dar una suspensión estable (65).

### 3.1.3 Aerosoles.

Representan finas partículas suspendidas en aire como neblina. Sin embargo el término es usado comunmente para designar un insecticida químico disuelto en un gas licuado el cual es mantenido líquido bajo presión en un recipiente apropiado. Los aerosoles pueden ser creados de otras maneras como: atomización mecánica, vaporización, etc. (3, 12, 16).

### 3.1.4 Granulados.

Los granulados son productos preparados con materiales inertes, en forma de granos de pequeño tamaño (1 a 5 mm) que se aplican directamente al suelo.

Los gránulos plaguicidas se obtienen impregnando el material portador con el insecticida o una solución del mismo, de forma que quede con una consistencia pastosa que se granula y se seca. Como portador para granular, se utiliza ampliamente la vermiculita. Existen gránulos porosos los cuales se impregnan con el plaguicida deseado (15).

Por su peso y tamaño se usan en tratamiento de áreas como; pastizales, bosques y zonas pantanosas y en algunos cultivos donde los gránulos se alojan en las espiras de las plantas, se usan también como larvicidas de mosquito (3,16).

Un pesticida granular de liberación lenta fué preparado por la reacción de una solución acuosa de alcohol polivinílico (FVA), el pesticida deseado, carga opcional y borato, el gel una vez formado se seca y se pulveriza al tamaño deseado. En esta formulación 20 g de FVA (Gelvatol 9000) se disolvieron en 180 g de  $H_2O$  para dar 200 g de solución al 10% en ella se dispersaron 10 g de paratión metílico grado técnico seguido por la adición de 21 g de solución de borax al 10%. El gel FVA-metil paratión se secó a  $50-55^{\circ}C$  por 16 h dando 29.7 g de producto conteniendo 25.1% de ingrediente activo. Este producto granulado fué mas efectivo contra la larva de la mosca doméstica que la formulación comercial de concentrado emulsionable EC 2 (24% p/v) (66,67).

El paratión metílico y el paratión en microcápsulas de polímero poliámida-poliurea, se usan como insecticidas con efectos de larga duración. Una solución conteniendo 200 g de metil paratión, 29 g de cloruro de sebacilo y 10.5 g de polimetilen-poli(fenil isocianato)(Papi) se mezcló con otra solución conteniendo 14.6 g de  $H_2N-CH_2-CH_2-NH_2$ , 16.6 g de  $(H_2NCH_2CH_2)_2NH$ , 25.6g de  $Na_2CO_3$  y 200 ml de agua, a continuación se adicionó 0.5% de FVA acuoso para dar microcápsulas conteniendo alrededor de 70% del insecticida (68).

Los insecticidas a base de ésteres fosforados tienen una alta presión de vapor cuando se incorporan en polímeros como poliolefinas o cloruro de polivinilo. Tales preparaciones fueron estables y de liberación lenta, por lo que el agente activo prolonga el período de liberación (69).

### 3.1.5 Polvos.

Se entienden como tales las mezclas de un insecticida en un diluyente sólido finamente pulverizado. Los polvos son productos divididos muy finamente, que en general están constituidos por un material inerte mezclado con el insecticida. El mezclado puede efectuarse por operaciones tales como molienda, impregnación de disolvente, fusión y pulverizado (3, 12, 15).

El caso de absorción del insecticida líquido sobre un portador sólido que actúa a la vez de diluyente es muy común, en la figura 3.2 se muestra un esquema de preparación para este tipo de formulaciones. El portador para el metil paratión puede ser: talco, caolín, pirofilita, atapulgita, bentonita, montmorillonita, otras arcillas, etc. (15).

El paratión metílico pulverizado se estabiliza con cloruros de sulfonilo,

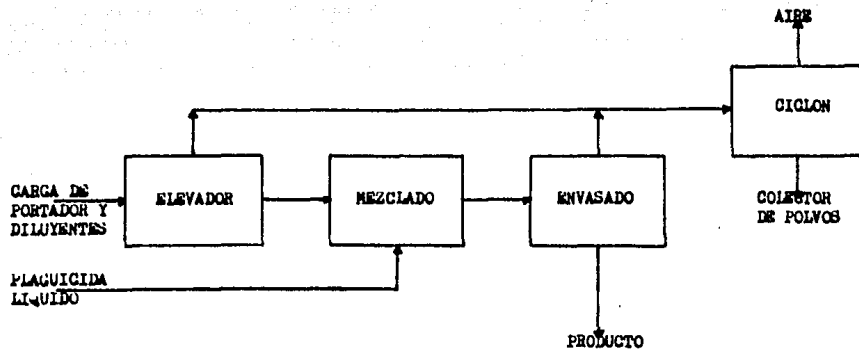


FIG. 3.2 DIAGRAMA SIMPLIFICADO PARA FABRICACION DE FORMULACIONES DE INSECTICIDAS EN POLVO.

p. ej:  $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ , o cloruro de parafinsulfonilo (Mersol). Una mezcla de 75.7 g de la Laja caliza, 60%  $\text{PbCl}_2$  conteniendo 2.5 g de metil paratión, 0.6 g de Mersol y 0.2 g de ácidos carboxílicos ( $\text{C}_{4-6}$ ), se almacenó a  $54^\circ\text{C}$  y retuvo 98.5% del metil paratión original después de 45 días (70).

La estabilidad al almacenamiento también se logra incorporando a la mezcla metil paratión/arcilla, 0.8-1.2% de un ácido monocarboxílico alifático ( $\text{C}_{2-18}$ ) con pKa de 4-6 (p. ej: ác. acético) o  $\text{AcOEt}$  o una mezcla de mono- y poli-oxialquilen-difosfatos que contenga 69-71% de monoéster y 24-26% del diéster. Los oxialquilenfosfatos son productos de la reacción de  $\text{P}_2\text{O}_5$  o  $\text{POCl}_3$  con a)  $\text{H}(\text{OCn}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$  ó  $\text{H}[\text{OCn}(\text{CH}_3)\text{CH}_2]_n\text{OH}$ , b) alcoholes grasos ( $\text{C}_{12-18}$ ) ó c) alquifenoles (71).

La descomposición del metil paratión en formulaciones de polvos parece deberse a la hidrólisis provocada por el ataque de la base o centros de carga negativa en la superficie del portador, al átomo de P del metil paratión (72).

Con polvos minerales de arcilla pura tales como: arcilla ácida, pirofilita, sericita y caolinita, la velocidad de descomposición es de tipo lineal, con soportes minerales comerciales la descomposición del ingrediente activo decrece conforme transcurre el tiempo (73).

Para prevenir la descomposición durante el almacenamiento de pesticidas tiosforícos por los minerales incorporados (preferentemente vermiculita) se agrega alcohol diacetona  $[(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COCH}_3]$  el cual contrarresta la acción del portador en dosificaciones igual al 10-20% del peso de éste. P. Ej: un pesticida al 5% en arcilla mineral (vermiculita, atapulgita, montmorillonita) es estabilizado por adición de 15% de alcohol diacetona (74, 75).

El  $(\text{Et})_3\text{PO}_4$ , acetales, metilbutinol, alcohol furfurílico o mezcla de ellos también han sido informados como estabilizadores incorporados en 1-10% del peso de metil paratión. La atapulgita y montmorillonita son tipos de arcilla preferentes como portadores de polvo. El  $\text{CaCO}_3$ , silicatos de Ca sintéticos, varios talcos y la pirofilita son mejores como diluyentes inertes (76).

Otra preparación estable de metil paratión en polvo contiene 0.5-1.0% de  $\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_3$  o azúcar, solas o mezcladas (77).

Las formulaciones conteniendo paratión metílico y caolín, arcilla o tierra de diatomáceas, son estabilizadas por adición de 0.5-12% de un glicol como etilen, propilen o di o trietilenglicol (78).

Una mezcla de polvo estable al almacenamiento se prepara por adición de

un extendedor inorgánico como arcilla tratada con anhídridos ácidos ( $\text{CO}_2$  o  $\text{SO}_2$ ) y un éster orgánico fosfatado que posea actividad insecticida, este tratamiento aumenta la estabilidad del ingrediente activo de la muestra (79).

### 3.1.6 Polvos humectables (WP).

Representan pulverizados superfinos preparados de tal manera que puedan ser dispersados como una fina suspensión en agua.

Los polvos humectables o dispersables en agua están formados por el plaguicida, los diluyentes y los agentes tensoactivos necesarios para asegurar la humectación y la suspensión. La capacidad de humectación del polvo (de mojarse) y dispersarse en agua, es mayor a medida que disminuye su tensión interfacial; para este fin se utilizan los agentes tensoactivos (humectantes) que bajan la tensión superficial del agua en la que se disuelven. El papel del humectante en estas formulaciones es doble; además de favorecer la dispersabilidad del producto en agua, debe contribuir a que la dispersión moje la hoja del vegetal y el producto se extienda sobre ella. Es necesario además estabilizar la suspensión, evitando la floculación y sedimentación, para lo cual se utilizan agentes dispersantes, los más usados son polímeros de alquilaryl-sulfonatos, principalmente ligninas sulfonadas (12, 15).

En las formulaciones de WP se usan como agentes dispersantes policondensados hechos de dimetilolacetona[1,3-bis(hidroximetil) acetona], ácido acetot-1,3-disulfónico (ADA), bisulfito de sodio y formaldehído. El policondensado se prepara por calentamiento de ADA acuoso con  $\text{H}_2\text{CO}$  y dimetilolacetona a  $\text{pH}=9$ . Un polvo humectable preparado por la mezcla de 71 partes de caolín, 26 partes de metil paratión (al 70%) y 3 partes de policondensado, muestra una capacidad de suspensión de 72% cuando se suspende por 30 min. a concentración de 0.1% (80).

Para prevenir la aglomeración del insecticida en productos concentrados durante su almacenamiento, la solución concentrada de paratión metílico se absorbe en un polvo y se mantiene en un envase impermeable al disolvente. Así 40 g de metil paratión se disuelven en 15 g de xileno comercial, 3 g de aceite de castor y condensado de óxido de etileno ( $>40$  moles). Se adicionan 5 g de lignosulfonato y la mezcla se dispersa en 37 g de silicoaluminato. La dispersión se mantiene en una bolsa sellada de 0.02 mm de espesor de celulosa

regenerada o de 0.04 mm de "Nylon 11" (ácido 11-aminoundecanoico polimerizado). El producto puede ser protegido contra acciones mecánicas mediante cajas de madera, metal o cartón (81).

La estabilidad del paratión metílico almacenado en una suspensión formulada con caolín, 0.1 a 20% de una sal inorgánica de amonio y 2 a 10% de urea o nitrato de guanidina mezclada a 2-20% de lignin sulfonato de calcio y/o 2-15% del producto de condensación del ácido naftalen sulfónico y formaldehído, fué 60-70% después de 180 días a 54°C comparada con 42% con caolín solamente (82).

Las dispersiones acuosas estables se preparan con el ingrediente activo fluidizado con disolventes tales como; Solvesso 100 (ó 50), metiltilbenceno, dimetilbenceno, trimetilbenceno, tetraetilbenceno o hexahidrocumeno. De esta manera se preparó una mezcla conteniendo 55 partes de metil paratión al 72% en xileno, 10 partes de emulsificante y lignosulfonato de alquilfenol etoxilado, más 35% de silicoaluminato para dar el polvo A, que fué tratado evaporando el disolvente a temperatura ambiente para dar el polvo B. Este fué tratado con un disolvente pesado para reemplazar el xileno eliminado y dió el polvo C. Los polvos se suspendieron por separado en agua con sales de Ca y Mg, agitando, dejando reposar 10-30 min. y eliminando por aspiración 9/10 de la solución. Las humectancias de los polvos A, B y C fueron 61.65, 50.65 y 67% respectivamente (83).

### 3.2 Degradación.

Tras su aplicación los plaguicidas van desapareciendo por; volatilización, lavado o se degradan por efecto de la luz, el aire, la humedad, la actividad metabólica de las plantas, etc. La descomposición del plaguicida en la formulación depende de la humedad del portador y de la temperatura de almacenaje; aumenta con el tiempo y por ello la estabilidad de la formulación se expresa en términos de su "vida media", que es el tiempo requerido para que una formulación se descomponga en un 50% a una temperatura dada.

Cuando la velocidad de descomposición es independiente del porcentaje del insecticida en la mezcla con arcilla, se trata de una reacción de orden cero.

El metil paratión tiene una velocidad de hidrólisis tal que en medio alcalino ( $\text{pH}=11$ ) su vida media es de 5 minutos, en medio ácido a  $\text{pH}=3$  y  $20^{\circ}\text{C}$  es de 175 días y a  $\text{pH}=3$  y  $70^{\circ}\text{C}$  es de 11 horas (15).

Dado que las cadenas biológicas de los predadores comienzan con los organismos mas pequeños y terminan en los animales mayores, en estos últimos se encuentran cantidades elevadas de los plaguicidas, produciéndose una multiplicación de concentraciones en la escala biológica de las especies que se alimentan de otras. Los residuos tienden a acumularse en los animales de la parte superior de la cadena alimenticia. El hombre, como carnívoro y herbívoro, se encuentra en la parte más alta de la cadena, figura 3.3, (47).

### 3.2.1 En agua.

El paratión metílico es químicamente estable por varios días en agua a  $\text{pH} \neq 7$ , en soluciones alcalinas su hidrólisis es considerablemente más rápida que la del paratión. La vida media en álcali  $\text{N}/10$  a  $30^{\circ}\text{C}$  es aproximadamente 2.5 min. (5, 16).

El metil paratión en concentraciones  $\leq 550$  ppm es biodegradable en agua a  $\text{pH}=7-9$  y  $20-25^{\circ}\text{C}$ , en un 9.6-46%. La biodegradabilidad aumenta en 9-28% a  $\text{pH}=9$  comparada con  $\text{pH}=7$  (84). Es más rápida en agua de río que de mar y se favorece por la luz, mientras que la temperatura influye ligeramente en la estabilidad. Ésta no fué afectada por la presencia de sólidos suspendidos. La descomposición en agua de río fue casi detenida cuando ésta se hirvió o se le adicionó agua de mar, indicando degradación por microorganismos (85).

### 3.2.2 En suelos.

La persistencia del "metafos" en suelo va de 1 a 24 meses (86), sus residuos se encontraron después de 1 año de aplicado. La máxima profundidad de penetración en el suelo fué de 70 cm, su absorción por el mismo fué de 30% (87).

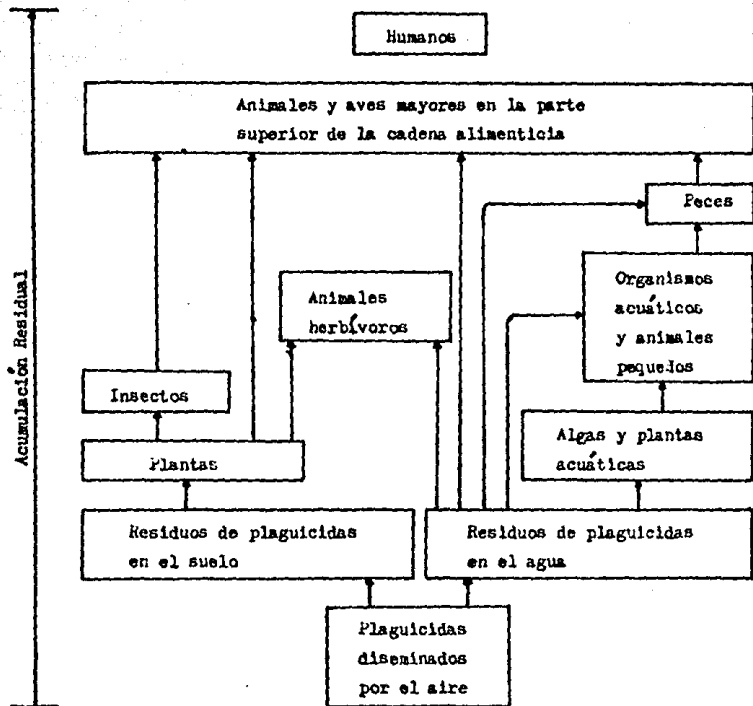
Los residuos de insecticidas fosforados fueron retenidos en un 63% de 0 a 20 cm de la superficie del suelo, su migración de 10 a 20 cm ocurre dentro de los 30 días después del tratamiento (88).

### 3.2.3 En alimentos.

Los productos alimenticios pueden ser contaminados de varias formas:



Fig. 3.3 Cadena alimenticia y acumulación residual.



aplicación directa a la planta, por operaciones como asperjado o espolvoreo, residuos en el suelo de aplicaciones anteriores y durante el transporte o almacenamiento (7).

La determinación de residuos de pesticidas fosforados en alimentos mexicanos de origen vegetal, por cromatografía en capa fina, se ha realizado en aguacate, fresa, jitomate, lechuga y arroz. El criterio de selección de los 4 primeros fué el tratarse de alimentos que habitualmente se ingieren sin cocinar, por lo que los residuos pueden llegar directa y fácilmente al consumidor. El arroz se eligió por su elevado consumo en México y porque durante su cultivo y almacenamiento se emplean diversas clases de plaguicidas (89).

Se encontraron residuos de insecticidas organofosforados en el 82% de las muestras analizadas, el 32% excedió los límites de máxima tolerancia y el 50% mostró niveles solo ligeramente menores a las especificaciones recomendadas por la Organización Mundial de la Salud WHO (World Health Organization).

El número de plaguicidas por muestra varió en el alimento estudiado, pero en aquellos que presentaron residuos, el mínimo fue de 2 y el máximo de 5 plaguicidas por muestra. Los compuestos de mayor incidencia fueron: paratión, metil paratión, malatión y gutión, en menor frecuencia se encontraron residuos de diazinón, etión y forate.

Los resultados directos se muestran en la tabla 3.1 .

### 3.3 Límites de tolerancia.

#### 3.3.1 En alimentos.

El tratamiento de cultivos y cosechas con insecticidas supone un riesgo de contaminación para los alimentos y como consecuencia, una posible intoxicación de los consumidores. Por ello, se han establecido, tolerancias de residuos de plaguicidas en las que se especifica la cantidad máxima en ppm (mg/Kg) que pueden admitirse en los alimentos. Estas tolerancias se especifican en base a la toxicidad del producto activo y a la proporción del alimento en la dieta usual. Para evitar la presencia de residuos en una cantidad superior a la tolerable se determinan también los tiempos mínimos que deben



TABLA 3.1 CONTINUACION:

Residuos de plaguicidas organofosforados. Análisis cualitativo (muestras con residuos-frecuencia).

| <u>Plaguicida</u> | <u>Aguacate</u> | <u>Arroz</u> | <u>Fresa</u> | <u>Jitomate</u> | <u>Lechuga</u> |
|-------------------|-----------------|--------------|--------------|-----------------|----------------|
| Forate            | -               | 70%          | -            | 60%             | -              |
| Malatión          | 80%             | 70%          | -            | 70%             | 70%            |
| Paratión          | 80%             | 50%          | 70%          | 70%             | 20%            |
| Metil paratión    | 60%             | 40%          | 30%          | 50%             | -              |
| Gutiión           | 50%             | 40%          | 50%          | 10%             | 70%            |
| Diazinón          | 20%             | -            | -            | -               | 30%            |
| Etión             | -               | -            | -            | 10%             | -              |

Residuos de plaguicidas organofosforados. Análisis cuantitativo.

| <u>Plaguicida</u> | <u>Aguacate</u> | <u>Arroz</u>    | <u>Fresa</u>    | <u>Jitomate</u> | <u>Lechuga</u>  |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Forate            | -               | 1.4<br>(nd-3)   | -               | 0.2<br>(nd-0.3) | -               |
| Malatión          | 0.4<br>(nd-1)   | 1.4<br>(nd-2.5) | -               | 0.4<br>(nd-1)   | 0.3<br>(nd-0.8) |
| Paratión          | 0.4<br>(nd-1)   | 0.7<br>(nd-1.5) | 0.3<br>(nd-0.8) | 0.3<br>(nd-0.8) | 0.1<br>(nd-0.2) |
| Metil paratión    | 0.3<br>(nd-0.4) | 0.8<br>(nd-2)   | 0.5<br>(nd-0.8) | 0.5<br>(nd-1)   | -               |
| Gutiión           | 0.3<br>(nd-0.5) | 0.9<br>(nd-1.5) | 0.2<br>(nd-0.4) | -               | 0.3<br>(nd-0.8) |
| Diazinón          | 0.2<br>(nd-0.3) | -               | -               | -               | 0.1<br>(nd-0.1) |

Concentraciones en mg/Kg,  $\bar{x} \pm$  intervalo.

nd: no detectable.

transcurrir entre la aplicación y recolección de la cosecha (15).

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) y la OMS, han establecido conjuntamente límites de tolerancia para algunos plaguicidas organofosforados en algunos alimentos (90, 91) Tabla 3.2, éstas se refieren en general, a los productos agrícolas inmediatamente después de la cosecha, antes de ser comercializados o procesados.

### 3.3.2 En aire atmosférico.

En el curso de la manufactura, formulación, manejo y aplicación del pesticida, los trabajadores están expuestos de recibir cantidades significativas del mismo (7).

La NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) recomienda un límite ambiental de 0.2 mg de metil paratión por m<sup>3</sup> de aire para 10 horas diarias o 40 horas por semana de trabajo (27).

Otros autores consideran como máximo tolerable 0.1 mg/m<sup>3</sup> (9).

### 3.3.3 Otros límites.

El valor límite de metil paratión en la piel es de 0.2 mg/m<sup>3</sup> (14).

La concentración crítica máxima permisible de metafos fué establecida a 0.1 mg de sustancia activa/kg de suelo seco (92).

### 3.4 Pestes controladas.

Los insecticidas fosforados se aplican ampliamente para combatir numerosas especies de insectos. El metil paratión es eficaz contra toda clase de pulgones. Las plagas contra las que se recomienda son: la pulga saltona, pulgones, mosquito verde, roquilla negra, gusano rosado, heliothis del algodón, cochinillas y psila del peral, piojo de San José, ácaros; huevos, larvas y formas adultas de pulgones, pulgón lanífero en frutales; cochinillas, melazo, erinosis y larvas de piral en la vid (15).

Contra los áfidos, gusano armado, escarabajos, barrenadores, acno en la

TABLA 3.2 LÍMITES DE TOLERANCIA RECOMENDADOS EN ALIMENTOS (90,91).

| <u>Plaguicida</u> | <u>Alimento</u>   | <u>Tolerancia en mg/Kg. (ppm)</u> |
|-------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Diazinón          | Frutos            | 0.5                               |
|                   | Vegetales de hoja | 0.7                               |
|                   | Otros vegetales   | 0.5                               |
|                   | Arroz             | 0.1                               |
| Etión             | Fresas, jitomate  | 2                                 |
| Gutión            | Frutos            | 1                                 |
|                   | Vegetales         | 0.5                               |
| Malatión          | Cereales, lechuga | 8                                 |
|                   | Jitomate          | 3                                 |
|                   | Fresa             | 7                                 |
| Paratión          | Frutos            | 0.5                               |
|                   | Vegetales         | 0.7                               |
| Metil paratión    | Frutos            | 0.2                               |
|                   | Vegetales         | 1                                 |

jas, acáridos, coleópteros, gusanos florales y muchos más, especialmente efectivo en gorgojos.

El paratión metílico es más efectivo que el paratión contra áfidos y es carabajos y menos tóxico a los mamíferos, también se usa en programas de destrucción como larvicida de mosquito.

No es deseable pero es tóxico a las abejas (3, 13).

Un Kg de metafos/Ha en polvo fué efectivo en el control de la langosta (93). El metafos al 20% también fué altamente tóxico a las especies de langosta (94).

#### 3.4.1 Resistencia.

Los parásitos desarrollan mecanismos bioquímicos de defensa frente a los plaguicidas, dando lugar a razas resistentes a los mismos. En China la larva del mosquito (Culex pipiens pallens Coquillett) mostró una resistencia al metil paratión 51 veces más alta que el valor promedio normal de la especie no tratada (95).

Para disminuir la resistencia se puede realizar una rotación de insecticidas empleando sucesivamente productos de distinta naturaleza química, otra posibilidad es practicar una rotación de cultivos que implique el desarrollo de plagas distintas, o emplear sinergistas.

#### 3.4.2 Selectividad.

La selectividad de los insecticidas organofosforados se explica gracias a las diferencias existentes entre el metabolismo de los insectos y el de los mamíferos; el hombre y los mamíferos debido a la existencia en sus tejidos de abundantes hidrolasas, descomponen los insecticidas hidrolizándolos a productos menos tóxicos; los insectos los oxidan formando productos más tóxicos. La existencia en los mamíferos de un sistema enzimático más complejo favorece la degradación de los insecticidas en mayor proporción que en los insectos. Generalmente, los fosfotonatos (al cual pertenece el metil paratión) son más selectivos que los correspondientes fosfatos (metil paraoxón), ya que los primeros para ser activos tienen que ser oxidados y pueden sufrir un proceso de degradación antes de formar productos fuertemente inhibidores (15).

### 3.5 Protección de cultivos.

El paratión metílico se usa exclusivamente como un insecticida de acción rápida, principalmente para el algodón (9, 14).

No es fitotóxico cuando se usa en la dosis recomendada de 269 a 2153 g/Ha (1/4 a 2 lb/acre). El metil paratión tiene aplicación en: alfalfa, manzana, almendra, guisantes, calabaza, chayote, berenjena, melón, nectarina (variedad de durazno), albaricoque, alcachofa, cebada, frijol, remolacha, coles de Bruselas, brécol, col, zanahoria, coliflor, apio, cereza, bulbos, maíz, algodón, pepino, grosella, uva, pasto, lúpulo, col rizada, colinabo, lechuga, mostaza, avena, papa, durazno, cacahuete, pera, pimienta, ciruela, cebolla, ciruela pasada, arroz, centeno, azafrán, sorgo, soya, espinaca, fresa, remolacha azucarera, girasol, camote, tabaco, jitomate, nabo, arveja y arvejon, trigo, pasturas y plantas ornamentales, también en pino forestal para control de insectos (13).

#### Alfalfa.

Asperjando la semilla de alfalfa con 1.5 Kg/Ha de metafos, se controló el 98-99.9% de áfidos (96).

Al usar 1 Kg de metafos/Ha contra algunas pestes de alfalfa, se controló el 98.3% de los insectos y el rendimiento de semilla plantada aumentó 4 veces (97).

En forma similar rociando los plantíos de alfalfa con metafos (1.5-2 Kg/Ha en 200 l H<sub>2</sub>O) al empezar los brotes y 3 días después, se controlan los insectos y aumenta el rendimiento de la semilla. La adición de 0.8 Kg/Ha de H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> al metafos mejora la calidad de la semilla (98).

En la etapa de crecimiento de alfalfa se aplicó 1-2 Kg/Ha de metafos (20% de ingrediente activo) disminuyendo la población de Phytonomus en ± 80%. Al disminuir la población del insecto aumenta el rendimiento de alfalfa en un 32% (99).

Rociando la alfalfa al tercer año de su cultivo con 1.8 kg/Ha de metafos controló la larva Phytonomus en un 91.1% y aumentó el forraje verde en un 33.3% (100).

El metafos en aerosol controla los insectos y el gorgojo de la alfalfa en 100%; Phytonomus 98% y la palomilla de la alfalfa en un 77% (101).



## Algodón.

La dosis a incorporar de paratión metílico en algodón se aplica a partir de que la planta tenga 50 cm de altura (15).

Una formulación microencapsulada de metil paratión; Penncap M (480 g de ingrediente activo/Ha) se utilizó para el control de gusano rosado y se obtuvo un 13% de aumento con un promedio de 4.5 tratamientos, en intervalos de 14.4 días (102).

La formulación encapsulada fue más tóxica a la larva de Heliothis virescens de algodón (gusano de tabaco), 4 y 7 días después de su aplicación en hojas que la formulación no encapsulada, la formulación no encapsulada fue más tóxica el día de su aplicación (103).

En Carolina del Sur se encontró una alta resistencia de H. virescens al metil paratión (104).

La persistencia del paratión metílico (1.12 Kg/Ha) en algodón aumenta cuando se combina con toxafeno (1.12-2.24 Kg/Ha) y en menor grado con camfeno o aceite de cedro (105).

La combinación 2:1 de toxafeno y metil paratión no mostró sinergismo contra insectos de algodón y alfalfa en Arizona (106).

El paratión metílico después de 72 h del tratamiento controla 84.8% de la oruga pelirroja (Amsacta roosei butler) (107).

## Arroz.

De varios tratamientos el más efectivo se obtuvo con 2.0 l del herbicida "propanil" más 144 ml de metil paratión/Ha. Esta mezcla controla eficientemente la hierba mala pero daña el arroz cuando el propanil es mayor de 2 l/Ha (108).

El metil paratión aplicado en arrozales fue tóxico contra la larva de los mosquitos Culex tritaeniorhynchus y C. pipiens pallens (109).

Dió un excelente control de insectos en hojas de arroz (110).

El paratión metílico disuelto separadamente en tolueno y benceno fue respectivamente 10.97 y 1.65 veces más tóxico contra el gorgojo adulto del arroz (Sitophilus oryzae), que cuando se usa acetona. El disolvente menos volátil fue más efectivo en aumentar la toxicidad que los que poseen alta volatilidad (111).

## Azafrán.

El paratión metílico aplicado al cultivo con 0.50 Kg/Ha de ingrediente

activo mostró después de 7 días como mínimo, 1 ppm en el brin, valor determinado como nivel de tolerancia (112).

Remolacha azucarera y caña de azúcar.

Rociando 1.5 l/Ha de metafos al 40% se obtuvo un control efectivo del gorgojo de la remolacha (113).

En campos experimentales el metil paratión 0.5 lb/acre controló el acarido blanco (Schizotetranychus) en caña de azúcar (114).

Café.

Las concentraciones emulsionables de 0.02, 0.04 y 0.06% de metacide son efectivas en los tres niveles para café infestado de Eupterote canariica (115).

El paratión metílico (0.075-0.1%) disminuye la población de Planococcus lilacinus en plántulos infestados en 74-76% (116).

Camote.

El metil paratión (0.45 Kg/Ha) fué efectivo contra el gorgojo Cylas formicarius elegantulus en los primeros 14 días (117).

Cítricos.

El control de plagas en árboles cítricos, mostró que 2 aspersiones sucesivas en Junio y Septiembre con 0.15-0.20% de metil paratión solo o en combinación con aceite mineral (2%) fueron más efectivas que una sola en cualquiera de las dos fechas (118).

Al tratar limoneros con 0.06% de metil paratión como una formulación en emulsión o microencapsulada, la formulación microencapsulada fué más persistente que la formulación en emulsión. En el fruto la cáscara contiene mucho más paratión metílico que la pulpa (119).

En naranjas la cáscara algunas veces contiene más insecticida que la pulpa, la cual está libre de insecticida 60 días después del tratamiento (120).

Col.

La cosecha de col requiere un período de espera de 18 días después del tratamiento con 1 Kg/Ha para que desaparezcan los residuos de metafos y 28 días con 2 Kg/Ha (121).

La polilla de la col fué controlada en un 64% por metafos en aerosol durante la época de apareamiento (101).

#### Durazno.

Al aplicar el metil paratión en una concentración de 0.05% al durazno, el intervalo de seguridad entre el tratamiento y consumo de frutos es de 9 días. Los residuos se encuentran dentro de los límites aceptables al tiempo de cosecharlos (122).

Aplicado en la misma proporción (400 g/Ha) fué muy tóxico contra la larva de Dacus cucurbitae Coquillett y su persistencia es de 7 días. Los residuos se encuentran dentro de los límites aceptables al tiempo de la cosecha (123).

#### Jitomate.

El paratión metílico EC(60%) en una concentración de 0.09%, muestra casi total control contra Aculops lycopersici (124).

El metil paratión, 125 ml al 60%/100 l, fué aplicado al jitomate al empezar a madurar, observándose una vida media para el metil paratión de 4 días y residuos menores a los límites de tolerancia 3 días después de su aplicación (125).

#### Lechuga.

El residuo de paratión metílico en hojas de lechuga fué de 0.42 ppm cuando la planta se cosechó 33 días después del tratamiento con 100 l/Ha de una solución conteniendo 75 ml del ingrediente activo al 40%/Hl. A los 47 días el residuo fué 0.05 ppm. El residuo en toda la lechuga fué 0.29 ppm a los 12 días y 0.084 ppm al 33avo. día (126).

El metil paratión (1.08 y 2.15 Kg/Ha) afecta el grado de transpiración y fotosíntesis de las hojas de lechuga 1 y 8 días después del tratamiento (127).

#### Maíz.

El metafos desaparece rápidamente de la planta de maíz después de su aplicación y no se encontraron residuos en el grano después de la cosecha (128).

El metil paratión reduce a 1/3 el daño causado por Diatraea lineolata en maíz cuando se aplica después de jilotear (129).

El gusano del maíz fué controlado en elote con difotax al 50% (1.2-2.0

1/ha), eventualmente seguido de una segunda aplicación (130).

#### Mango.

El metil paratión (0.05%) fué efectivo en el control de gusano barrenador del mango (larva de la mosca de la fruta), (131).

El insecto Drosicha mangiferae fué controlado por asperjado con paratión metílico al 0.05 ó 0.1% (1 l/árbol) al tronco del árbol y nebulizado fogliar (132).

#### Manzana.

El metil paratión 0.05% (400 g/ha) fué tóxico para O. perniciosus, el depósito formado fué relativamente persistente pero se le da de 14 a 18 días de protección a los frutos. Estos son seguros para su uso después de 9 a 11 días de la aplicación. Los residuos se encontraron dentro de los límites aceptables en el tiempo de la cosecha (133).

Los residuos de formulaciones EC de metil paratión rociados en el follaje de manzanos un día después de su aplicación fueron aproximadamente iguales a los residuos de 5 días después de la aplicación de formulaciones microencapsuladas (134).

Rociando los manzanos con una solución conteniendo 0.5% de superfosfato doble y una suspensión de metafos al 0.05%, se controló el 67-100% de orugas de la polilla gitana (135).

Asperjando metafos al 0.3% disminuye la mortalidad del áfido lanudo del manzano Eriosoma lanigerum en un 98.1%, solo mueren cerca del 2% debido al externinio del parásito de los mismos: Apheleinus (136).

#### Rábano.

El paratión metílico, 20 Kg/ha, controla 100% el escarabajo saltón aplicado 25 días después de sembrar el rábano (137).

#### Soya.

El metil paratión (0.0016%) conteniendo un derivado ferroxibencílico tiene efecto sinergista. Controló totalmente el Heliothis virescens en soya (138).

La dosificación de 200 g/ha dió un total control contra la oruga de soya (Anticarsia gemmatalis) 2 días después de su aplicación en el campo (139).

El microencapsulado remcap 14 conteniendo 0.07-0.25% de gelatina (Swift 2226) muestra gran persistencia para el control de grillos en soya (140).

#### Trigo.

El metil paratión (0.05%) rociado en la primera semana de Enero controló el áfido Rhopalosiphum maidis F. en un 90% (141).

El metafos (0.2 Kg/Ha) aplicado contra Eurygaster integriceps fué efectivo controlando esta peste en un 90-100% (142).

En forma de aerosol (0.055 Kg/Ha) como tratamiento al trigo disminuyó a 1/4-1/5 el uso de insecticida comparándolo con el método de aspersión, sin afectar el control de insectos y el rendimiento del grano aumentó de 13.7 a 14.8 quintales/Ha (3%), (143).

#### Uva.

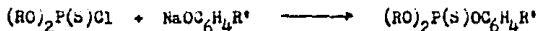
Asperjando la vid durante el crecimiento del brote con 0.3 Kg de Wofatox al 35% ó 0.3 Kg de metafos al 20%/Ha, se observó una letalidad de 91.6 y 89.6% respectivamente del gorgojo de Crimea (144).

La oruga de la polilla enrolladora (se alimenta y se forma su capullo con las hojas) y los ácaros fueron casi exterminados en los viñedos al empezar la floración (15-20°C), aplicando 0.2% de metafos (145).

## CAPITULO 4 PROCESOS DE OBTENCION.

## 4.1 Síntesis.

El esquema general fué propuesto inicialmente por los químicos alemanes, involucra la reacción entre un clorotiofosfato de dialquilo con el fenóxido correspondiente para dar una estructura en particular y aún se usa ventajosamente con ciertas modificaciones:



En el caso del paratión (R=Et, R'= p-NO<sub>2</sub>) esta reacción se propuso inicialmente a 125°C en clorobenceno, dando 79% de rendimiento después de 51 h de reflujo y fué la base de numerosas modificaciones que se diferencian entre sí principalmente en: el disolvente usado como medio, tiempo y temperatura de reacción (reflujo), aislamiento y el uso de ciertos catalizadores para fines específicos en función del compuesto a obtener; razón por la cual se presenta su análisis en la tabla 4.1 misma en la que se resumen las diferencias comparativas más relevantes, así como el autor de la contribución, las mejoras obtenidas (η, pureza, simplificaciones, observaciones) y la referencia original consultada. Las tres últimas síntesis presentadas, se apartan del esquema anterior según se indica en las observaciones.

c.c.= cromatografía en columna.

## 4.1.1 Obtención de intermediarios.

El material de alimentación para la manufactura del metil paratión es: O,O-dimetil clorotiofosfato y p-nitrofenóxido de sodio. Estos materiales reaccionan de acuerdo a la ecuación:



Tabla 4.1 Síntesis de p-nitrofosfatos de O,O-dialquilo (RO)<sub>2</sub>P(S)OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>.

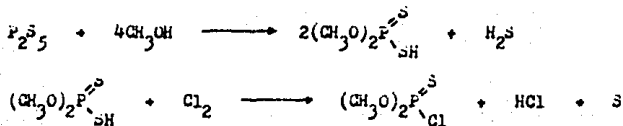
| AUTOR  | n             | n (%)    | MEDIO                                 | REFLUJO             | OBSERVACIONES   | REF.        |
|--|---------------|----------|---------------------------------------|---------------------|---|-------------|
| Fletcher y col.<br>(Am. Cyanamid)                  | Et            | 75<br>64 | EtOH<br>H <sub>2</sub> O              | 1h.<br>2h, 95-100°C | líq. amarillo pálido.<br>líq. café. Elimina extracción.   | 146         |
| Toy & beck<br>(Victor Chem. N.)                    | Et            | -        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl      | 2h, 100-110°C       | Et <sub>2</sub> O como catalizador, lavado<br>con H <sub>2</sub> O, dest. de C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl.  | 147         |
| Mall   | Me            | 70       | MeCOEt                                | 2.5h.               | extracción del residuo con éter y<br>percolación por c.c., crist. con<br>MeOH, recrist. MeOH/éter de petr.  | 148         |
| Fletcher y col.<br>(Am. Cyanamid)                  | Me            | 73       | acetona                               | 3-5 h.              | Filtrado conc. a vacío. Residuo puri-<br>ficado por crist. o dest. a vacío.   | 149,<br>150 |
|  | n             | 90       | MeCOEt                                |                     | p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> producido "in situ".  |             |
| Luther & Calvin                                    | Et            | 80       | Et <sub>2</sub> O                     | 1h, 80-90°C         | extracciones con H <sub>2</sub> O y CHCl <sub>3</sub> .   | 151         |
| Schrader<br>(F. Bayer)                             | Et<br>Me      | 90<br>85 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl<br>" | 5h, 85-90°C<br>"    | Uno de fenoles o fenóxidos y Cu<br>metálico como cat. y KBr como cocat.   | 152         |
| Round<br>(Test Control Ltd.)                       | Et            | -        | H <sub>2</sub> O                      | 4h, 70°C            | Formación del fenóxido con NaOH.  | 153         |
| Jvornikoff & Young<br>(Monsanto Chem.<br>Co.)      | Et            | -        | EtOH                                  | 18h, -10*10°C       | Rendimiento bueno, a partir de PCl <sub>3</sub><br>y EtOH. Se destila el EtOH y el<br>residuo se diluye con H <sub>2</sub> O, se dest.<br>con vapor y se seca al vacío.   | 154,<br>155 |
| Urochena<br>(Pittsburgh Coke &<br>Chem. Co.)       | Et            | 90       | tolueno                               | 4h, 85-90°C         | Uso de fenol y Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> + (EtO) <sub>2</sub> P(S)Cl<br>crudo y Cu en polvo. El paration<br>obtenido tiene pureza ≈ 90%   | 156         |
| Young & Hensel<br>(Pittsburgh Coke<br>& Chem. Co.) | Et<br>Me<br>n | 86<br>73 | H <sub>2</sub> O                      | 2h, 70-75°C         | (HO) <sub>2</sub> P(S)Cl (preparado a partir de<br>HCl y PCl <sub>3</sub> ) + p-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH, NaOH,<br>Cu <sup>0</sup> (o Cu <sub>2</sub> O, 5H <sub>2</sub> O) + Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> . | 157         |

| AUTOR                                     | R                                    | $\eta$<br>( $\lambda$ ) | MEDIO                 | REFLUJO   | OBSERVACIONES  | REF. |
|---|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|---|--|------|
| Hanna<br>(Velsicol Chem.<br>Co.)          | Me                                   | 90                      | tolueno               | 8h.   | Uso de insoluto de sodio hidratado<br>$\text{Et}_3\text{N}$ (cat.) y eliminacion azeotrópica<br>de $\text{H}_2\text{O}$ .  | 158  |
| Willard & Durertuis<br>(Kerr-McGee Corp.) | Et<br>Me                             | 95                      | $\text{H}_2\text{O}$  | 0.5h, 30°C<br>pH= 11.5  | Uso de $\text{Me}_3\text{N}$ y temp. moderada para<br>evitar hidrolisis de $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ .<br>$\text{R}^1=\text{CH}_3$ .  | 159  |
| Weisener<br>(Wehr. Lorchers)              | Et                                   | -                       | xileno                | 6h, 140°C   | A partir de $\text{POCl}_3$ , $\text{EtOH}$ y<br>$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{ONa}$ .   | 160  |
| Fauske & Marshall<br>(U.S. Rubber Co.)    | Et,<br>Me,<br>$\text{R}_2\text{H}^+$ | 86 a<br>94              | benceno               | 6h.   | $\text{POCl}_3/\text{OH}$ (a partir de $\text{POCl}_3$ + $\text{ROH}$ )<br>+ $\text{R}^1\text{ONa}$ . $\text{R}^1\text{H}^+$ o iguales.  | 161  |
| Okada et al.<br>(Nippon Soda Co.)         | Et                                   | 50                      | benceno               | 2h, 70°C  | A partir de $\text{POCl}_3$ y $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0.5-1h<br>agitac. 0.5-1h refl. Filtracion).<br>Lavado con $\text{Na}_2\text{CO}_3$ al 5%. Recuperacion<br>a partir del mono enter  | 162  |
|   | Et                                   | 62 a<br>70              | $\text{EtOH}$ abs. 1h |   | $\text{EtO}(\text{HO})\text{P}(\text{O})(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{H}_2\text{O}_2$ .<br>$(p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{OEt}$ (o<br>$(p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O})_2\text{P}(\text{O}) + \text{EtONa}$ . Apit. 0.5h<br>extraccion con benceno, lavado con<br>agua y deshidratado con $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .<br>$p\text{-nitrofenolato}$ de sodio como sub-<br>producto. | 163  |
| Lell & Brannock<br>(Eastman Kodak Co.)    | Et<br>H                              | -                       | $\text{H}_2\text{O}$  | 1-4h, 70-100°C  | Calentamiento de $\text{P}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ y el<br>fenol + 2h de refluxo.  | 164  |
| Mandelbaum et al                          | Et                                   | 78<br>40                | benceno               | 3h, 55°C<br>(6h, 65°C de<br>subyod. $(\text{EtO})_2\text{P}$<br>y $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}^-$ ). | Arildiolrotiofosfatos (I) + exceso<br>de $(\text{EtO})_2\text{P}$ . (con exceso de (I) se<br>obtiene 61% de $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OP}(\text{O})\text{Cl}$<br>en 1.5h a 40°C).  | 165  |

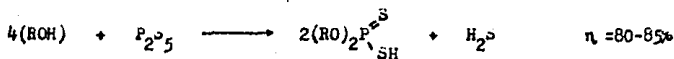


El primero puede ser preparado por varias rutas:

1.- Por la reacción de pentasulfuro de fósforo con metanol para dar un éster el cual es clorado al producto deseado (49).

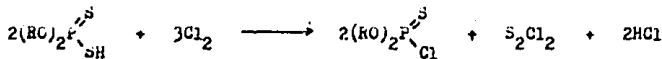


Fletcher y col. (American Cyanamid Co.) mostraron que la primera reacción de pentasulfuro de fósforo con alcoholes o fenoles procede como se indica:

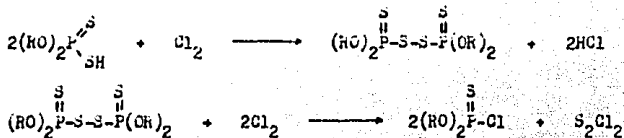


El  $P_2S_5$  se suspendió en un disolvente inerte, se calentó a la temperatura de reacción apropiada y después es añadido gradualmente. El rendimiento es de 80-85%.

Hechenbleikner descubrió que la cloración del ácido O,O-dialquil-ditiofosfórico produce el correspondiente éster monoclorotiofosfórico en buen rendimiento.



Esta reacción se puede desglosar en pasos, de la siguiente manera:



La halogenación se lleva a cabo con  $Cl_2(g)$  dentro de una solución del éster dialquílico del ácido ditiofosfórico en un disolvente inerte. El rendi

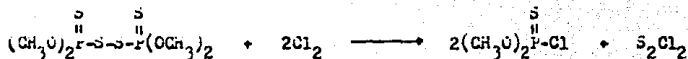
nerto basado en  $r_{25}$  varía de 53 a 64%. Los dialquilelorotiofosfatos son estables al agua y soluciones acuosas a temperaturas ordinarias, a varios pH. Se encontró que la mezcla de reacción después de la cloración puede ser tratada con agua a 20-40°C para dar un producto crudo el cual se purifica por destilación a un nivel de alta calidad. De esta manera se preparó el O,O-dimetil-clorotiofosfato con  $\eta = 53\%$ .

El procedimiento general involucra el uso de benceno como disolvente, calentamiento a 65-80°C, dosificación en 1.5 a 2.5 h del alcohol y 2 h de rg flujo antes de burbujear el cloro a 25-30°C, (149).

Luther y Calvin (Univ. de Kansas, Lawrence) sintetizaron comercialmente el paratión basandose en las reacciones generales de Fletcher y col. El  $(EtO)_2P(S)OH$  crudo, se preparó en 97.4% de rendimiento a partir de  $P_2S_5$  y  $EtOH$  (puro  $\eta = 75.5\%$ ), el cual tratado con cloro a menos de 90°C dió 81% de  $(EtO)_2P(S)Cl$  (151).

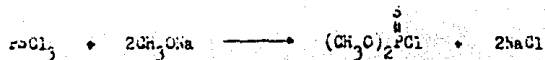
El pentasulfuro de fósforo se obtiene por reacción directa del fósforo con azufre.

2.- Preparación de O,O-dimetil clorotiofosfato, por la reacción de dimetil-tio fósforo-disulfuro y cloro:



Hechenbleikner (American Cyanamid Co.) preparó varios compuestos del tipo  $RO(R'O)P(S)Cl$ ; donde R y R' son radicales alquil, arilalquil ó arilo, a partir de la reacción de compuestos de fórmula  $[R(R'O)P(S)]_2S_n$  con  $S_2Cl_2$  y  $Cl_2$  (166).

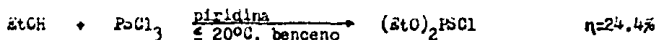
3.- Otra ruta explotada es la reacción de tiorcloruro de fósforo con metóxido de sodio (49), de acuerdo a la ecuación:



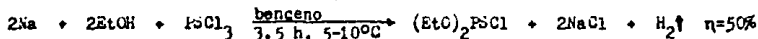
El tiorcloruro de fósforo se obtiene haciendo reaccionar vapores de  $PCl_3$  (proveniente de la reacción directa de  $Cl_2$  con P) con azufre fundido (15).

Hastin y col. (The Lubri-Col Corp.) prepararon O,O-dietilclorotiofosfato

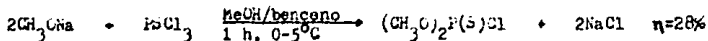
por reacción a  $\pm 20^{\circ}\text{C}$  de etanol absoluto con tricloruro tiofosfórico en benceno y presencia de piridina con un rendimiento de 24.4%. Se filtra para eliminar el clorhidrato de piridina, se lava con benceno seco y se fracciona en una columna empacada con hélices de vidrio a 25 mm Hg y  $96-99^{\circ}\text{C}$ , (167):



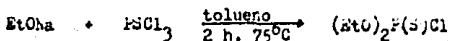
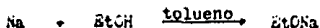
Fletcher y col. (American Cyanamid Co.) duplicaron este rendimiento usando etóxido de sodio (a partir de sodio en etanol) agregado durante 3.5 horas a una solución agitada de  $\text{PbCl}_3$  en benceno a  $5-10^{\circ}\text{C}$ . Se deja reposar por varias horas y se concentra al vacío, se agrega agua, se agita y se separan las fases, la capa acuosa fué extraída con benceno, obteniendo 50% de rendimiento de  $(\text{EtO})_2\text{PbCl}$  (146).



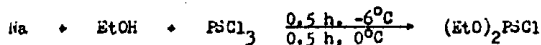
Hall preparó O,O-dimetil clorotiofosfato con metilato de sodio en polvo disuelto en metanol absoluto y agregado en 1 h con agitación a  $\text{PbCl}_3$  destilado recientemente y disuelto en benceno, manteniendo la reacción a  $0-5^{\circ}\text{C}$  con un baño de hielo-sal. Después de 1.5 h de reposo se concentra con baño de agua tibia bajo un vacío de 100 mm Hg y se adiciona agua fría y benceno. Se extrae la fase orgánica, se lava en frío con agua y solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra. El disolvente fué eliminado en baño a  $75^{\circ}\text{C}$  y el aceite residual se destiló dando un producto incoloro con rendimiento de 28% (148).



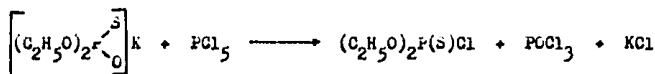
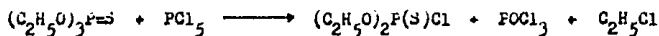
Orochena (Pittsburgh Coke & Chemical Co.) parte de una suspensión de  $\text{EtONa}$  preparada con  $\text{Na}$  y  $\text{EtOH}$  absoluto en  $\text{MePh}$ , ésta se agrega al  $\text{PbCl}_3$  en  $\text{MePh}$ , la mezcla es calentada 2 h a  $75^{\circ}\text{C}$ , la solución resultante cruda es  $(\text{EtO})_2\text{PbCl}$  (156).



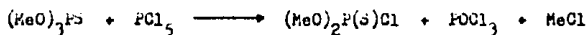
Young y Hensel (Fittsburgh Coke & Chemical Co.) variaron las condiciones de operación, en el procedimiento el Na en EtOH seco se agrega al  $\text{PbCl}_3$  por 0.5 h a  $-6^\circ\text{C}$ , se mantiene 0.5 h a  $0^\circ\text{C}$  y a la solución resultante se le agrega agua, separando la capa de  $(\text{EtO})_2\text{PbCl}$  (157).



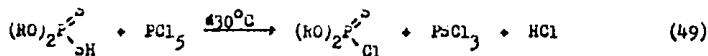
4.- A partir de  $\text{PCl}_5$ . En 1861 Carius reportó las siguientes reacciones sin detalles experimentales:



Delépine usó el método de Carius (primera reacción) para preparar O,O-di metil clorotiofosfato partiendo de O,O,O-trimetil tiofosfato, no se informa otro compuesto dialquílico, (149).



Toy y McDonald (Victor Chemical Works) patentaron la preparación simultánea de  $\text{PbCl}_3$  y  $(\text{RO})_2\text{P}^{\ominus}\text{Cl}$  a partir de  $\text{PCl}_5$  con  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{S})\text{SH}$  o su sal de un metal alcalino, en un disolvente inerte a temperaturas menores de  $30^\circ\text{C}$ ;  $\text{R}=\text{C}_1-4$ :



El  $\text{PbCl}_3$  se suspende en  $\text{C}_6\text{H}_6$ , se trata con  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{S})\text{Na}$  (1 h,  $20-25^\circ\text{C}$ ) se filtra y se destila para dar 75% de rendimiento de  $(\text{EtO})_2\text{PbCl}$  (pureza = 98.5%). El  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{S})\text{SH}$  tratado similarmente da 87% del producto 99% puro. El  $\text{PbCl}_5$  puede ser formado in situ por cloración de  $\text{PbCl}_3$  en  $\text{PbCl}_3$ , la suspensión de  $\text{PbCl}_5/\text{PbCl}_3$  tratada por 2 h a  $0-5^\circ\text{C}$  con  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{S})\text{SH}$  y burbujeo de aire a través de la mezcla para remover el HCl permite obtener en forma convergente  $(\text{EtO})_2\text{PbCl}$  (168).

En forma similar se prepara: K=Bu (91.9%), Ir (88.6%), no se menciona R=Me.

#### 4.1.2 Purificación.

La tecnología del proceso de obtención se basa en una misma reacción con variantes en las etapas de aislamiento y purificación, siendo esta última la de mayor repercusión tanto en eficiencia como económica.

Hall por ejemplo purificó el metil paratión crudo por disolución en éter de petróleo ("okellysolve A"), extracción con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y lavado con agua-sal, seguido de percolación por c.c. Después de eliminar el disolvente en baño de agua a  $75^\circ\text{C}$  y corriente de  $\text{N}_2$ , se recrystaliza de metanol/éter de petr. 40/60 a  $0^\circ\text{C}$ . También se indica la recuperación de aproximadamente 40% del aceite crudo por concentración y extracción de las aguas madres (148).

En otra variante de Edwards y Hall, el paratión es purificado solubilizándolo en hexano (inmiscible con agua) y se lava con una solución alcalina acuosa (pH menor de 11) para eliminar el color. La solución se seca y se filtra a través de un adsorbente (como las arcillas; atapulgita, bentonita o montmorilonita) para eliminar olores e impurezas. También se puede purificar por cristalización a baja temperatura. El proceso elimina el p-nitrofenol, principal causante de daño a la planta (159).

Scheibe y Alenke (Humboldt Univ., Berlin). Aislan el metil paratión de soluciones acuosas. Para propósitos analíticos, las altas temperaturas deben evitarse debido a la pérdida de componente activo. Sin embargo la solución de metil paratión en  $\text{Me}_2\text{CO}$  puede ser concentrada a la temperatura de ebullición del disolvente. La evaporación a sequedad debe evitarse debido a que el paratión metílico es volátil. En extracciones del medio acuoso con disolventes orgánicos se debe mantener un pH=3-9. A altas temperaturas puede ocurrir la saponificación del éster (170).

Devine (American Cyanamid Co.) indica que los compuestos C,O-dialquiltiofosforil-cloruro y los tiofosfatos formados a partir de los primeros, son purificados y decolorados por tratamientos sucesivos con  $\text{NaHCO}_3$  y un sulfuro de metal alcalino, por ejemplo  $\text{Na}_2\text{S}$  (171).

#### 4.1.3 Catalizador.

Toy y Beck (Victor Chemical Works) mencionaron inicialmente que la reac-

ción entre el dietil clorotiofosfato y el p-nitrofenóxido fué catalizada con una amina terciaria alifática ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) en clorobenceno a  $100-110^\circ\text{C}$  (147), encontrando que tal catalizador no es necesario si se usa acetona o metiletil cetona como disolvente, la reacción es completa en 3 a 5 horas. El paratión fué obtenido en esos disolventes sin destilar el producto (149).

Anteriormente estos autores usaron fosfinas como catalizadores en la preparación de paratión por reacción de dietil clorotiofosfato y p-nitrofenolato de sodio anhidro en clorobenceno a  $130^\circ\text{C}$  y en  $\text{EtOH}$  o por la reacción de dietil clorotiofosfato con una solución acuosa de p-nitrofenolato de sodio (146). El proceso en clorobenceno tiene la ventaja relativa de un alto rendimiento, el inconveniente es el tiempo en este medio.

Cassaday encontró que esta reacción da 79% después de 51 horas a  $125^\circ\text{C}$ . El proceso con alcohol da 75% de rendimiento y en solución acuosa da 64% en menos tiempo.

Sin diluyente, el dietil clorotiofosfato y el p-nitrofenolato de sodio anhidro experimentan una ligera reacción exotérmica a  $150-160^\circ\text{C}$ , sin embargo el proceso se dificulta para su control y el producto es contaminado con impurezas. El uso de la sal dihidratada en lugar de la sal anhidra en esta reacción, da por resultado una vigorosa hidrólisis del cloruro y no se forma el paratión. Si el clorobenceno está presente en la proporción de 250 ml por mol de la sal de sodio anhidra es posible refluir esta mezcla de  $150$  a  $155^\circ\text{C}$  y completar la reacción en tres horas, aunque puede ocurrir isomerización parcial del producto. Debido a la posible isomerización y a la inconveniencia de operar a esta temperatura, es deseable acelerar la reacción a baja temperatura.

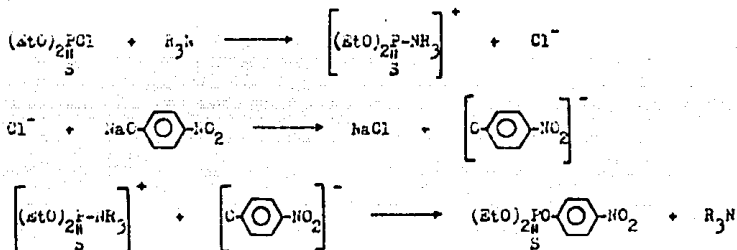
El estudio ha sido extendido cubriendo varios tipos de aminas y compuestos relacionados, los resultados se muestran en la tabla 4.2, e indican que la máxima actividad catalítica es limitada a las aminas terciarias y fosfinas. La inefectividad de dietilamina (17.3% rend.) es sin duda el resultado de su inmediata conversión a amida. El resultado pobre con trietanolamina (55.4% rend.) puede explicarse por la presencia de la función alcohol capaz de reaccionar con el clorotiofosfato, mientras que la hexametilentetramina (92.7% rend.) contiene un átomo de nitrógeno terciario. En general los mejores resultados fueron obtenidos con trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N-etilnorfolina y fenildiamilfosfina, se obtuvieron resultados poco sa-

TABLA 4.2 UTILIZACION DE AMINAS Y FOSFINAS COMO CATALIZADOR.

| CATALIZADOR          | MOL | TEMP. | TIEMPO | RENDIMIENTO |                   | OBSERVACIONES  |
|----------------------|-----|-------|--------|-------------|-------------------|--|
|                      | %   | °C    | hr     | %           | n <sup>25</sup> D |  |
| sin catalizador      |     | 105   | 2      | 2.0         | 1.5461            | Producto altamente impuro.                                       |
| trietilamina         | 1.4 | 105   | 2      | 87.7        | 1.5387            |  |
| trietilamina         | 0.7 | 105   | 2      | 89.3        | 1.5377            | Reacción ligeramente menos vigorosa que la anterior.             |
| dielamina            | 1.4 | 105   | 2      | 17.3        | 1.5389            |  |
| tri-n-butilamina     | 0.8 | 115   | 2      | 92.3        | -                 | Identificado por análisis elemental.                             |
| N-etilmorfolina      | 1.0 | 110   | 2      | 88.1        | -                 | Identificado por análisis elemental.                             |
| trietanolamina       | 1.4 | 105   | 2      | 55.4        | 1.5371            | Reacción lenta.  |
| hexametilentetramina | 1.4 | 130   | 2.5    | 92.7        | -                 | No existe reacción a 110°C. Identificado por análisis elemental. |
| dimetilnilina        | 1.4 | 105   | 4      | 88.4        | 1.5379            | Reacción muy lenta.  |
| trimetilamina        | 1.4 | 105   | 2      | 87.0        | 1.5374            |  |
| piridina             | 1.4 | 105   | 2      | 85.8        | 1.5380            |  |
| benzildimetilamina   | 1.4 | 105   | 2      | 82.8        | 1.5377            | Reacción muy rápida.   |
| fenildiamilfosfina   | 1.4 | 105   | 2      | 89.3        | 1.5382            |  |
| trietilfosfite       | 1.4 | 105   | 2      | 10.8        | 1.5381            |  |

insatisfactorios con dietilammina, la trietanolamina fué inferior, y tanto la dietilamina como el trietilfosfito fueron los más inefectivos.

El catalizador promueve una reacción de competencia que consume un 10% de reactantes. La actividad catalítica de estos compuestos depende de su tendencia a formar sales cuaternarias, se sugieren compuestos de esta índole como posible intermediario (172):



El procedimiento estándar usado para medir la actividad de los catalizadores consiste en agitar una mezcla de clorobenceno, p-nitrofenolato de sodio anhidro, dietil clorotiofosfato, el catalizador a probar y calentar a 90°C. Se produce una ligera reacción exotérmica y la temperatura aumenta a 105°C sin calor adicional. La mezcla se agita a 105-115°C por dos horas; la mayoría del p-nitrofenolato de sodio rojo desaparece durante la primera hora. Se enfría, el producto se lava y se purifica lavando con HCl 5% después del tratamiento con NaOH. El rendimiento es el principal parámetro para fines de comparación.

La eficacia del catalizador usando la sal hidratada es notoria, p. ej: una mezcla de p-nitrofenolato dihidratado, clorobenceno, dietil clorotiofosfato y trietilamina (3 h, 105°C) muestra que la reacción se lleva a cabo más despacio que con la sal anhidra, pero con un rendimiento de 79.6% después de la purificación siguiendo el proceso estándar. En cambio el efecto de las aminas (1.4% molar) en alcohol como medio, no produce aumentos significativos en el rendimiento.

La inefectividad de  $\text{Et}_3\text{N}$  en EtOH es probablemente debida a su conversión en clorhidrato por el HCl subproducto de la formación de trietilclorotiofosfato.

En 1953 se informó por primera vez el uso de cobre como catalizador en



la obtención de metil paratión, como resultado de la tendencia de llevar a cabo la reacción en condiciones mas favorables. La reacción fué realizada a 85-90°C por Schrader a partir de  $(\text{AcO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$  y p-nitrofenóxido de sodio en clorobenceno con  $\text{As}_2\text{S}_3$  como cocatalizador (152).

Después de esta fecha las investigaciones muestran variaciones mínimas, basándose todas ellas o en la reacción de Schrader o el trabajo de Toy y Beck, p. ej; el trabajo de Orochena (156), es muy semejante al de Schrader. Young y Mensel (157) variaron a medio acuoso básico y 70-75°C.

Bittig menciona que la reacción simplemente puede conducirse en un recipiente de cobre, reduciendo el tiempo apreciablemente (49) y optimizó el uso de aminas como catalizadores hasta cantidades del orden de 0.25%.

Hanna (158) usó  $\text{Et}_3\text{N}$  en tolueno a reflujo. Millard y DuPertuis (159) emplearon  $\text{Me}_3\text{N}$ .

#### 4.1.4 Otros parámetros de reacción.

##### Medio.

La reacción es conducida en fase líquida en presencia de uno o varios disolventes orgánicos. Se han informado: clorobenceno, acetona, metiletilcetona, agua, alcohol, tolueno, etc. Dvornikoff (154) especifica un medio alcohólico, sin embargo, un disolvente inerte como benceno o clorobenceno es preferido por Schrader (152).

##### Presión.

La condensación en la manufactura del metil paratión se lleva a cabo a presión atmosférica, no se encontraron referencias que indiquen otro valor diferente.

##### Temperatura.

La temperatura de reflujo depende del medio seleccionado.

La reacción exotérmica puede ser conducida a 70-100°C, sin embargo es preferible operar a temperatura mucho mas baja de  $0 \pm 10^\circ\text{C}$ .

Nunca calentar soluciones de metil paratión por más de 40°C (16).

##### Tiempo de reacción.

En función de la temperatura, se requieren aproximadamente 5 horas a

60-95°C y 18 horas cuando se opera a temperaturas cerca de 0°C.

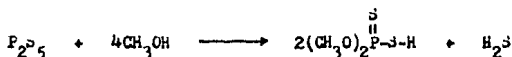
#### Recuperación de producto.

El rendimiento de metil paratión es  $\geq 90\%$ . La mezcla de reacción puede bombearse a través de un filtro precubierto para eliminar impurezas tipo gel. El filtrado se separa en dos fases una acuosa y otra aceitosa. La capa aceitosa se lava con una solución diluida de carbonato de sodio y enseguida con agua; puede destilarse a vapor para eliminar trimetilfosfato. Después de separar el agua arrastrada, la capa orgánica se seca por calentamiento al vacío para dar el producto (49), todos estos pasos son susceptibles de optimizarse.

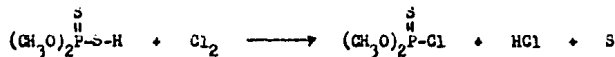
#### 4.2 Manufactura industrial.

##### Reacción.

La manufactura del metil paratión (6, 14) involucra tres reacciones fundamentales, en la primera de ellas el pentasulfuro de fósforo reacciona con metanol para producir un éster y sulfuro de hidrógeno:

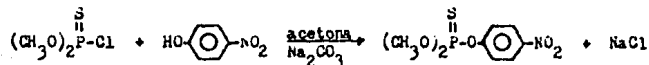


Luego el éster es clorado para producir el cloruro de fosforotionato de dialquilo:



El cloruro de hidrógeno es producido en la cloración y el azufre se obtiene como subproducto.

Este intermediario reacciona con p-nitrofenolato de sodio para dar metil paratión:



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El material requerido para obtener una tonelada métrica de metil paratión es:

|                         | <u>Teórico(14)</u> | <u><math>\eta = 85\%</math></u> |
|-------------------------|--------------------|---------------------------------|
| pentasulfuro de fósforo | 422 Kg             | 496.8 Kg                        |
| metanol                 | 243 kg             | 286.4 Kg                        |
| cloro                   | 270 Kg             | 317.0 Kg                        |
| p-nitrofenol            | 528 Kg             | 444.3 Kg                        |

#### Proceso.

El metanol se agrega gradualmente a la suspensión precalentada de pentasulfuro de fósforo en un disolvente inerte, produciendo ácido O,O-dimetilditiofosfórico en un 80 a 85% de rendimiento. El sulfuro de hidrógeno es quemado por una flama en una chimenea.

El ácido O,O-dimetilditiofosfórico sin purificar se alimenta a un clorador, donde la reacción se lleva a cabo de 10 a 40°C por un período de varias horas. Para evitar el peligro de reacciones paralelas y la subsecuente pérdida de rendimiento, la temperatura y el cloro son cuidadosamente controlados.

El cloruro de dimetiltiofosforilo crudo es aislado a baja temperatura por fraccionación a presión reducida. Este es condensado con p-nitrofenol usando carbonato de sodio como agente neutralizante y acetona como disolvente además de cloruro cuproso como catalizador. La mezcla de reacción se mantiene libre de agua por destilación azeotrópica. El subproducto cloruro de sodio va a un tratamiento biológico. El metil paratión es recuperado por destilación en 97% de rendimiento. En la figura 4.1 se indica el diagrama de bloques, (14).

Los productores estadounidenses que usan este proceso son:

Kerr-McGee Chemical Corp. (Hamilton, Mass.)

Monsanto Co. (Anniston, Ala.)

Stauffer Chemical Co. (Mt. Pleasant, Tenn.)

El proceso utilizado por Fertimex para producir el paratión metílico es el de la Stauffer Chemical Co. (9).

El éster O,O-dialquilo-fosforoditióico se puede preparar independientemente bajo la primera reacción indicada entre  $P_2S_5$  y el alcohol según Goldsmith (Lubrizol Corp.), el diagrama de flujo del proceso típico se muestra en la figura 4.2 (173), éste consiste en mantener una suspensión de  $P_2S_5$

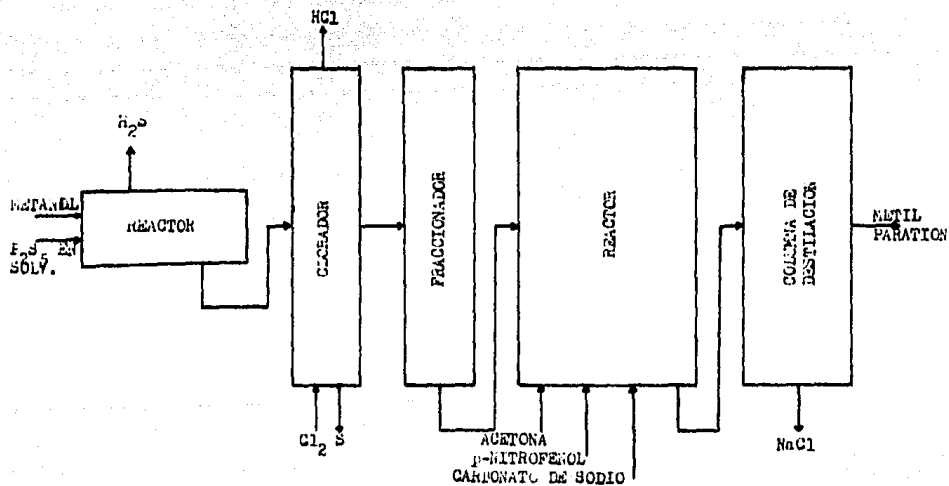


FIG. 4.1 OBTENCION DE METIL PARATION (14).

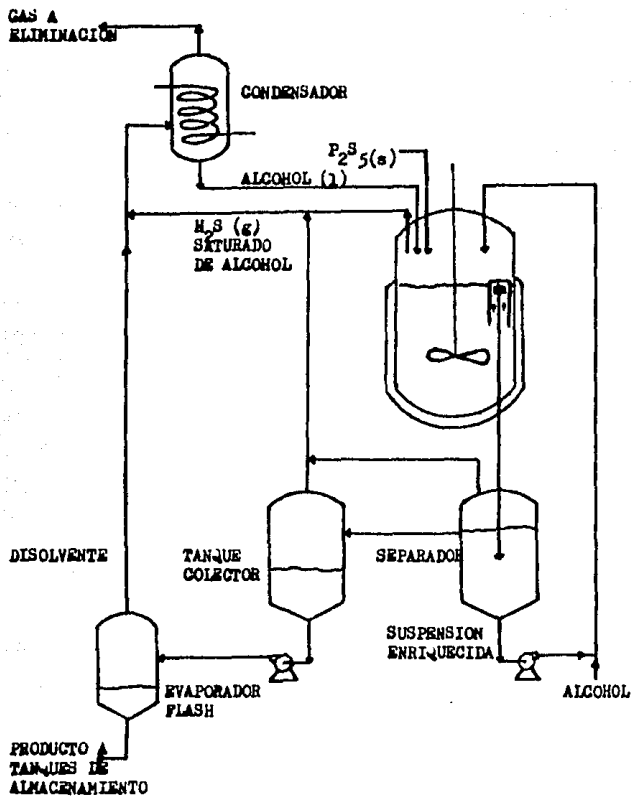


FIG. 4.2 Manufactura de ésteres O,O-dialquil-fosforoditióicos.

en una pequeña cantidad de alcohol y gran cantidad de disolvente inerte a una temperatura uniforme en el reactor. La mezcla se suspende mediante un agitador y por aspas unidas a la pared del reactor. El reactivo sólido pulverizado ( $P_2S_5$ ) se carga dentro de la tolva alimentadora localizada encima del reactor y se alimenta continuamente por medio de un tornillo vertical extendido hasta el interior del reactor. El tornillo une el tambor de la tolva y sirve de sello para gases entre estas dos unidades.

El reactivo líquido (alcohol) es continuamente alimentado a la suspensión. Los reactivos líquido y sólido forman un producto líquido con liberación de  $H_2S(g)$ .

Una porción de la suspensión fluye continuamente por el vertedero vertical y la mampara hasta un separador de sólidos localizado debajo del reactor, la fase líquida decantada de la suspensión, esencialmente libre de reactivo sólido fluye del separador al colector. El reactivo sólido enriquecido de la suspensión del separador es llevado por una bomba al reactor. La fase líquida de la suspensión es bombeada del colector a tanques de almacenamiento (no mostrados). Para separar el disolvente y el producto se emplea un evaporador flash, los vapores del disolvente se conducen al refrigerante donde es condensado y regresado a la suspensión del reactor. Es deseable para la mayoría de los propósitos utilizar como disolvente el producto líquido de la reacción.

Los subproductos gaseosos del reactor, separador y colector son recogidos en una línea común. El subproducto gaseoso liberado ( $H_2S$ ) es normalmente saturado con alcohol. El flujo de gas de la línea común se pasa al refrigerante gaseoso y el condensado del alcohol regresa al reactor. El gas enfriado pasa a un absorbedor (no mostrado) o se elimina de otra manera.

La densidad de la suspensión en el reactor se determina continuamente por 2 probetas de nitrógeno.

#### 4.2.1 Obtención de materias primas.

El pentasulfuro de fósforo (decasulfuro de tetrafósforo  $P_4S_{10}$ ) se produce en forma intermitente por unión directa de sus elementos en fase líquida, fig. 4.3 (14).

El azufre se funde en un molde de hierro. El fósforo fundido se dosifica dentro del azufre fundido a la velocidad apropiada para controlar la tempera-

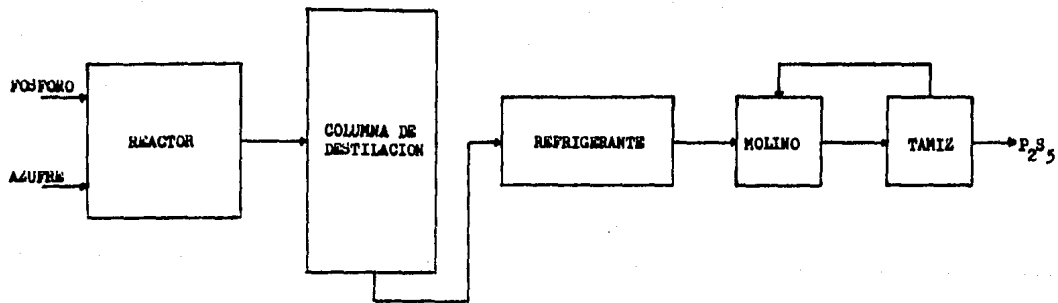


FIG. 4.3 DIAGRAMA DE BLOQUES PARA LA OBTENCION DE PENTASULFURO DE FOSFORO (14).

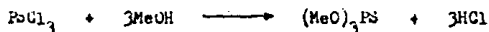
tura de la reacción exotérmica. Cuando la reacción es completa, el  $P_2S_5$  fundido es retirado a otro recipiente donde se enfría, se muele y clasifica por tamaño de partícula. Si la purificación es necesaria el producto puede ser destilado bajo presión reducida.

Para obtener una ton. métrica de  $P_2S_5$  se requieren 295 kg de fósforo y 760 kg de azufre ( $\eta = 95\%$ ). La reacción es:

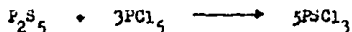


El uso de  $P_2S_5$  en la industria de los pesticidas consumió en los Estados Unidos de Norteamérica aproximadamente el 40% de su producción en la década de los 70s, misma que en 1974, fué del orden de 55,000 ton.

El tiofosfato de trimetilo  $(CH_3O)_3PS$  se obtiene mediante la reacción entre tiorcloruro de fósforo (sulfocloruro de fósforo) y metanol:

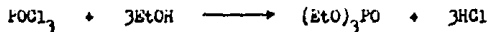


A su vez el tiorcloruro de fósforo se prepara (174):



El  $(CH_3O)_3PS$  reviste interés ya que es una ruta alternante para producir  $(MeO)_2P(S)Cl$ , intermediario en uno de los tipos de variantes para obtención del paratión metílico.

Su proceso se relaciona al de su análogo oxigenado: fosfato de trimetilo y al homólogo etilado:



cuyo licenciamiento fué otorgado a Jorstokke y col. en 1963 (Stauffer Chem. Co.). El diagrama de este proceso, (175) se incluye en la fig. 4.4 y consiste en cargar un exceso de alcohol en el reactor provisto de agitación y chaqueta de enfriamiento.



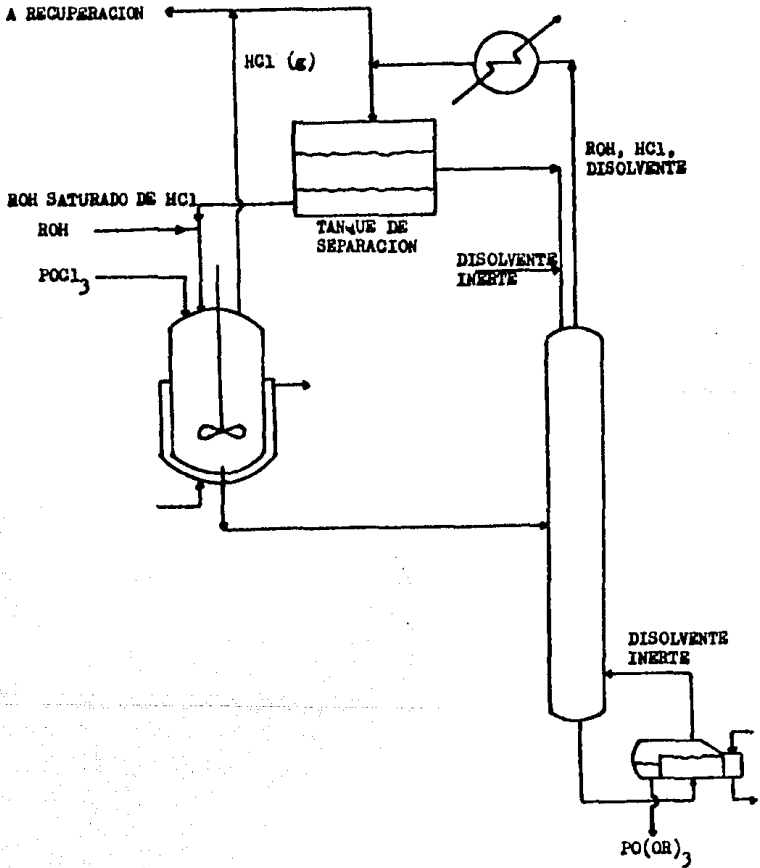


FIG. 4.4 PROCESO PARA LA MANUFACTURA DE FOSFATO DE TRIALQUILO.

La dosificación del  $\text{PCl}_3$  es controlada para tener una temperatura de reacción constante entre  $-10$  y  $60^\circ\text{C}$ , el  $\text{HCl}_{(g)}$  se envía a un sistema de recuperación o vacío.

La mezcla de reacción se fracciona en la columna en presencia de un disolvente inerte en reflujo continuo de tal manera que simultáneamente: a) el  $\text{HCl}$  se separa inmediatamente del fosfato de triálquilo, b) se elimina el exceso de alcohol del producto y c) el  $\text{PO}(\text{OR})_3$  se separa y pasa al fondo de la columna.

El exceso de alcohol,  $\text{HCl}_{(g)}$  y algo del líquido inerte de reflujo se separan por el domo de la columna al condensador enchaquetado que opera a contracorriente; el  $\text{HCl}_{(g)}$  remanente se combina con el del reactor y el alcohol junto con el vehículo inerte condensados, pasan al separador. El alcohol saturado con  $\text{HCl}$  y mayor densidad se recicla al reactor y el líquido inerte completa el reflujo a la columna.

El  $\text{PO}(\text{OR})_3$  y algo del inerte separados por fondo pasan al tanque colector el cual también actúa como rehervidor proporcionando energía a la columna mediante el disolvente inerte reevaporado y alimentado a contracorriente.

#### 4.3 Aspectos de mantenimiento y seguridad (6).

Todas las reacciones son exotérmicas, las consideraciones de ingeniería más importantes son información y control de la temperatura.

Su observación y control forman gran parte de la instrumentación de la planta.

Los subproductos gaseosos provenientes de las reacciones son tóxicos. Aunque los procesos de manufactura no operan a presión más alta que la atmosférica, se requieren recipientes cerrados en todos ellos.

Los subproductos provenientes de las reacciones son eliminados o desechados. El sulfuro de hidrógeno, los fosfatos orgánicos productos de reacciones paralelas y el azufre son quemados. Los productos de combustión son tallados para eliminar los óxidos de azufre y fósforo. El agua del proceso contiene cloruro de hidrógeno, p-nitrofenol, algunos fosfatos orgánicos y disolventes así como cloruro de sodio subproducto de la tercera mayor reacción de proceso y es manejada en un sistema de desechos acuosos (cap. 4.6).

Comunmente las plantas se diseñan por seguridad y fácil mantenimiento con el doble del número de unidades para bombas, incluyendo las de circulación de agua de las torres de enfriamiento al proceso, refrigeración y compresoras de aire; aunque normalmente trabaja una. Como la planta requiere trabajar continuamente, el equipo y material de construcción fué escogido para el mejor servicio de por vida posible (cap. 4.5). Los materiales de construcción se seleccionaron en base a la experiencia de otra planta y en estudios de corrosión.

La forma de tener un buen funcionamiento de la planta es mediante una buena medición y control de la temperatura (cap. 4.4).

Debido a que la planta produce intermediarios inestables y altamente tóxicos, los instrumentos son purgados con nitrógeno, evitando así, un área enriquecida en oxígeno y por lo tanto minimizando riesgos de explosión. Los controles están localizados fuera del área de proceso en un cuarto específico.

Para evitar posibles fugas de materiales tóxicos, todas las líneas de proceso son soldadas (6).

#### 4.4 Criterios para el diseño del reactor.

La reacción se lleva a cabo con agitación en un recipiente enchaquetado y cerrado porque los productos y subproductos gaseosos son tóxicos (49).

Debido a que la planta requiere de un estricto control de temperatura, los reactores se diseñan con un método para cambiar rápidamente de un medio caliente a frío, usando soluciones agua-etilen glicol como medio de transferencia de calor, ésta se observa libre de choque térmico independientemente del objetivo caliente o frío.

En cada reactor se usan tres diferentes termómetros, si uno de ellos difiere significativamente de los otros dos, se asume que funciona mal. Los instrumentos son revisados y reemplazados inmediatamente en caso que sean defectuosos (6).

Se debe incluir desde el diseño, un sistema interconectado ("interlock") para un control seguro; la principal función en este sistema es controlar la temperatura del reactor enchaquetado, también controla la presión en recipientes, agitadores y alimentaciones.

#### 4.5 Materiales de diseño y construcción.

Los materiales de construcción se seleccionan en función de su duración, mantenimiento y seguridad.

Gran parte de la tubería de proceso es de acero inoxidable tipo 316 o Monel excepto para mirillas de borosilicato. En casos de corrosión severa, particularmente donde se maneja HCl, se usa la tubería Karbate. El aluminio fué usado para los vapores de  $H_2O$ . Los eyectores de vacío son de porcelana con toberas de carbón y difusores.

Los cambiadores de calor usados como condensadores son de acero al carbón. Las termoceldas o termopozos en reactores son de una aleación. Por mango y mantenimiento para aislar la tubería de servicios, se usa espuma de vidrio para temperaturas bajas y fibra de vidrio para fluidos calientes.

Los materiales altamente resistentes a la corrosión ayudan a mantener un buen color en los productos, ya que pequeñas cantidades de fierro en los paratones les imparten un color café. La mayoría de las impurezas de fierro se incorporan durante el proceso, pero los paratones no son corrosivos al acero. Cuando se encuentran fríos, los paratones pueden embarcarse sin contaminación en tanques de acero.

Los ductos para aire de instrumentación se diseñan para máxima resistencia a la corrosión y goteras mínimas. La tubería consta de 3 capas, la interior de polietileno, la intermedia de asbesto para resistencia al fuego y la exterior de cloruro de polivinilo como barrera térmica y de choque.

La fuente de poder se protege con un cable de acero, cloruro de polivinilo y cubierta de acero galvanizado (6).

Randezov y col. indican que el poliéster reforzado con fibra de vidrio Vinalkyd 55 OP, fué altamente resistente a pesticidas como el Wofatox y otros, siendo apropiado para construcción de tanques de almacenamiento (176).

Al probar varios insecticidas (paratón), herbicidas, fungicidas, defoliantes y fertilizantes, Schreiber encontró que solo el acero inoxidable tipo 302 y el plástico poliéster reforzado con fibra de vidrio, muestran alta resistencia a todas las soluciones investigadas. Cualquiera de los dos materiales es muy satisfactorio para la construcción de tanques y tolvas. El acero inoxidable es el mejor material para la corrosión en sistemas de tubería y accesorios (177).

A últimas fechas se ha incluido dentro de las normas federales estadounidenses para materiales peligrosos (Federal Hazardous Material Regulation) el uso de recipientes cilíndricos sin costura (3AL) construídos a partir de aleaciones (AA6351, AA6061); para el metil paratión y otros compuestos (178). Las especificaciones para su inspección, manufactura, capacidad, configuración y pruebas oficiales fueron establecidas bajo la supervisión del Departamento de Transporte; U.S.D.T. (United States Dept. of Transportation).

#### 4.6 Tratamiento de efluentes.

En la producción de metil paratión, se obtienen desechos líquidos, gaseosos y sólidos. Las aguas de desecho contienen alcohol, P, S, cloruros, acetona, xileno, p-nitrofenol, así como productos intermediarios y finales. El problema no es solamente el agua de desecho, lo es también los lodos que resultan de los productos intermediarios, los subproductos gaseosos y la posible descarga de cualquier efluente, todos ellos nocivos en general (179).

La eliminación de desechos proporciona materiales que son potencialmente muy tóxicos, corrosivos y molestos. Afortunadamente el carbonato de sodio reacciona rápidamente con los parationes para convertirlos en sustancias no tóxicas y neutraliza muchos de los intermediarios que pueden ser tóxicos en cierto grado.

Si los gases subproducto de las reacciones paralelas son volátiles a temperatura atmosférica, son quemados en un incinerador con gran exceso de aire.

Todos los desechos líquidos de la planta (excepto agua de alcantarillado) se pasan primero a una zanja plana (trapezoidal) de paredes de concreto de 45 m de largo por 3 de ancho en el fondo, 45° de pendiente y 2 m de profundidad. La zanja contiene piedra caliza para neutralizar el HCl, al final de la misma existe una línea de concreto que lleva a los tanques de acero reforzado donde se agrega el cáustico requerido para tener un pH de 8 a 8.5. A este pH cualquier paratión presente hidroliza a una forma no tóxica, sin liberación de mercaptanos.

Las aguas pasan a un par de tanques de concreto, cada uno tiene 16 horas de reposo. El efluente final, es en su mayor parte, una solución acuosa diluida de cloruro de calcio, ésta va a una planta de aguas de alcantarillado la

cual es del tipo de lodos activados (6).

Los tiofosfatos orgánicos en efluentes de la primera etapa de reacción (preparación de dialquilo clorotiofosfato) para la manufactura de paratión y metil paratión, son convertidos en sales inorgánicas por una cloración alcalina con hipoclorito de calcio (45 kg) y 40 Kg de  $\text{NaOH}/\text{m}^3$  de efluente, a  $65-70^\circ\text{C}$  por 2-3 horas. Los efluentes de la segunda etapa de reacción, los cuales también contienen homólogos de piridina y una cantidad considerable de p-nitrofenol, requieren para una purificación satisfactoria, 50 Kg de hipoclorito de calcio y 40 Kg de  $\text{NaOH}/200$  litros de efluente, una temperatura de cloración de  $100^\circ\text{C}$  y una dilución preliminar para reducir la concentración de p-nitrofenol a 0.8-1%; bajo estas condiciones en el purificador de efluentes la concentración final de  $\text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$  no excede 0.04-0.08 g/l. El método es también aplicable para la purificación de efluentes en la manufactura de otros insecticidas fosforados similares. En experimentos de laboratorio los tiofosfatos orgánicos y el p-nitrofenol fueron eliminados de los efluentes por adsorción con carbón activado. Sin embargo, debido a la baja volatilidad del p-nitrofenol, la regeneración del adsorbente se dificulta considerablemente (180).

Mel'nikov y col. purificaron el agua de desecho proveniente de la producción de paratión por oxidación con cloro, tanto en condiciones de laboratorio como industriales. El agua de la primera reacción preparación de  $[(\text{EtO})_2\text{P}(\text{S})\text{Cl}]$  contiene  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{S})\text{Cl}$ ,  $\text{EtOP}(\text{S})\text{Cl}_2$ ,  $(\text{EtO})_3\text{P}$ ,  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{S})\text{OH}$ ,  $(\text{EtO})\text{P}(\text{S})(\text{OH})_2$ ,  $\text{SP}(\text{OH})_3$  y cantidades mínimas de sus ésteres,  $\text{MgCl}_2$  y  $\text{HCl}$ . La adición de  $\text{NaOH}$ , polvo blanqueador o el equivalente de  $\text{Cl}_2$  por  $\text{m}^3$  de  $\text{H}_2\text{O}$  en las condiciones mencionadas se estableció como el tratamiento óptimo. El agua purificada contiene  $\sim 150$  g sales/litro, no tiene compuestos orgánicos y no tiene olor desagradable; formándose una pequeña cantidad de sales insolubles. En el agua de desecho de la segunda reacción están presentes: p-nitrofenol y homólogos de piridina en adición de algunos de los contaminantes listados. El p-nitrofenol se determina colorimétricamente; el agua conteniéndolo en más de 0.8-1% debe ser diluida a esa concentración antes de purificarla. Para 200 l de  $\text{H}_2\text{O}$  se usan 40 kg  $\text{NaOH}$  y 50 kg de polvo blanqueador por 2-3 h a  $\sim 100^\circ\text{C}$ , se alcanzan concentraciones de 320 g/l de sales inorgánicas pero no se encontró ningún compuesto orgánico después de la purificación. Industrialmente,  $2 \text{ m}^3 \text{ H}_2\text{O}$  conteniendo 80-200 mg de compuestos organofosfóricos/litro y 40-60 g

de p-nitrofenol/litro, se tratan con  $\text{NaOH}$ ,  $\text{Cl}_2$  y vapor vivo, encontrándose 0.041-0.127 g/l de p-nitrofenol después del tratamiento. El método se puede usar para la purificación del agua de desecho en la producción del paratión metílico; también se lleva a cabo por tratamiento con carbón activado, la regeneración del mismo se realiza con vapor (181).

Estos métodos convencionales usados en sistemas de purificación de agua fueron inefectivos para remover los pesticidas metafos y clorofos. De los métodos estudiados por Rodzemel'nikov (coagulación, sedimentación, filtración, cloración), los más efectivos fueron coagulación y filtración. La coagulación con  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  remueve de 5-30% de metafos y 5-15% de clorofos. La efectividad para eliminar los pesticidas organofosfóricos del agua depende de su naturaleza hidroquímica y de la cantidad de  $\text{HCO}_3^-$  (182).

Schelle y col. investigaron el uso de un adsorbente polimérico macroporoso y un cambiador iónico ligeramente básico o ácido para recuperar sustancias orgánicas como p-nitroanilina y p-nitrofenol; durante la recuperación de p-nitrofenol de aguas de desecho provenientes de la manufactura de metil paratión, la acción del mismo es detoxificada por hidrólisis. De esta manera una corriente con 3.5 g de p-nitrofenol/litro y 60 mg de metil paratión/litro se pasó a través de una columna conteniendo 50 ml de cambiador aniónico macroporoso ligeramente básico y 350 ml de poliestireno de uniones cruzadas como adsorbente (superficie específica 400  $\text{m}^2/\text{g}$ ). El efluente final de la columna mostró 3 mg de p-nitrofenol/litro y no contiene metil paratión (18).

En la producción de metafos y metiletiltiofos, el tratamiento de las aguas de desecho se ha combinado con la producción de un insecticida a partir de las mismas. Por su contenido en ácidos dialquiltiofosfóricos, éstos son susceptibles de recuperarse y reaccionar con sulfuro de  $\beta$ -clorodietilo para dar en el paso final una mezcla de ésteres-ácidos, alquil-aril-tiofosforados. El procedimiento implica la modificación del tratamiento de aguas a  $\text{pH}=7.5$  (183).

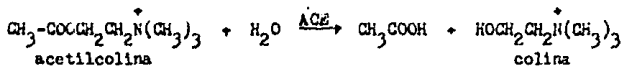
## CAPITULO 5 DISCUSION.

Las estadísticas de producción (25) del metil paratión en comparación con otros insecticidas y la evolución del mercado nacional muestran que a diferencia de los parámetros observados a nivel internacional (inciso 1.5), éste no es superado por el toxafeno en nuestro país, tabla 5.1.

De 1981 a 1984 la capacidad instalada en Fertimex del paratión etílico, se utilizó para producir paratión metílico aumentándola para éste de 5500 a 8000 ton/año. En 1985 se produjeron 1096 ton de paratión etílico informándose una capacidad instalada de 1500 ton/año para el mismo. ANIA sigue reportando 8000 ton/año de capacidad instalada para el metil paratión a partir de 1981.

La toxicidad, dosis letal, rutas de entrada y reacciones de biotransformación, señalan al paratión metílico como un insecticida poderoso, pero altamente peligroso al ser humano.

Los compuestos organofosforados inhiben la acción de la acetilcolinesterasa (ACE), cuya función fisiológica consiste en catalizar la hidrólisis de la acetilcolina:



La ACE es la enzima que cesa el efecto de la transmisión y permite la recepción de un nuevo impulso. La inhibición de la ACE da lugar a la acumulación de acetilcolina, que mantiene la unión neuromuscular de los sistemas motor y parasimpático en estado de permanente excitación, originando síntomas de intoxicación, fibrilación, mutagénesis y muerte.

Las reacciones involucradas en su acción y tratamiento con el antagonico atropina y el antidoto pralidoxima (combinados dan un efecto sinergista de protección) se resumen en la tabla 5.2.

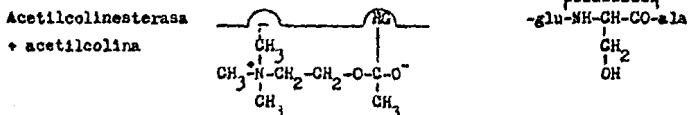
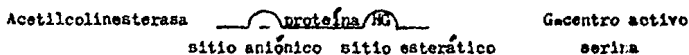
En las reacciones de biotransformación, la inhibición de ACE se indica



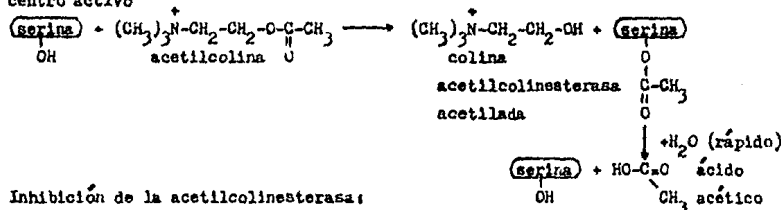
TABLA 5.1 PRODUCCION NACIONAL DE INSECTICIDAS (Ton).

|           | ABC        | 1976 | 1977 | 1978 | 1979 | 1980 | 1981 | 1982 | 1983 | 1984 | 1985 |
|-----------|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| DDT       | producción | 4464 | 4746 | 4928 | 3580 | 4470 | 3370 | 919  | 1147 | 738  | 2147 |
|           | capacidad  | 8000 | 8000 | 8000 | 8000 | 8000 | 6800 | 6800 | 6800 | 6800 | 6800 |
| BHC       | producción | 1752 | 2051 | 1889 | 2102 | 1619 | 2889 | 1967 | 1431 | 1172 | 1424 |
|           | capacidad  | 2300 | 2300 | 2300 | 2300 | 2300 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 |
| TOXAFLENO | producción | 1423 | 1579 | 2288 | 2158 | 1965 | 769  | 953  | 999  | 797  | 818  |
|           | capacidad  | 2250 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 3125 | 3125 | 3125 | 3125 | 3125 |
| PARATIO   | producción | 3995 | 4764 | 2970 | 4692 | 3579 | 4049 | 1259 | 3429 | 5074 | 3135 |
|           | capacidad  | 5500 | 5500 | 5500 | 5500 | 5500 | 8000 | 8000 | 8000 | 8000 | 8000 |

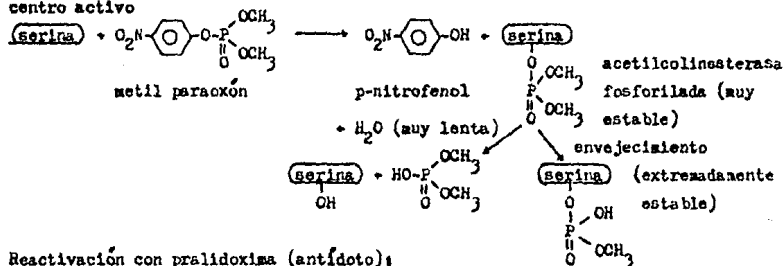
Tabla 5.2 Reacciones de biotransformación.



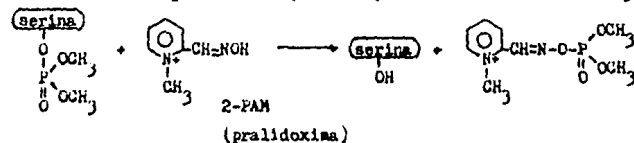
Hidrólisis de la acetilcolina:  
 centro activo



Inhibición de la acetilcolinesterasa:  
 centro activo



Reactivación con pralidoxima (antídoto):



acetilcolinesterasa fosforilada

acetilcolinesterasa reactivada

en la literatura impartida por DFP o por paraoxón, se propone la inhibición por metil paraoxón debido a que el metil paratió se convierte en éste durante las mismas.

El aumento de la concentración en las formulaciones del metil paratió se debe a la resistencia que desarrollan los insectos, ésta se puede combatir además por la combinación de insecticidas para potenciar su actividad (sinergismo).

Es probable que las formulaciones utilizadas actualmente, no sean eficientes en el futuro.

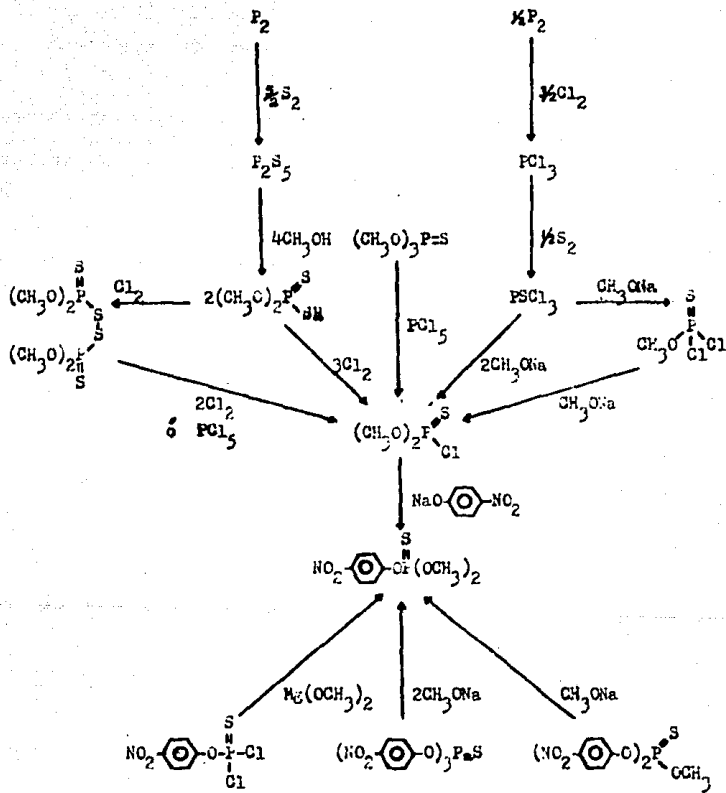
Potencialmente todos los ingredientes de una formulación pueden afectar el sistema respiratorio si se manejan incorrectamente (material inerte y vehículos en presentaciones sólidas, operación de espolvoreo, etc.) o envenenamiento (disolventes, sinergistas y el insecticida mismo).

La información técnica publicada se indica tanto para la obtención del paratió etílico como el metílico, debido al auge que tuvo el primero, sin embargo las reacciones y el equipo involucrado tanto a nivel de laboratorio como a nivel industrial son las mismas.

Prácticamente todos los procesos para obtener el paratió metílico se basan en la misma reacción, las variantes informadas hacen hincapié en el medio, condiciones de reacción, aislamiento, purificación y preparación por varias rutas del precursor  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{S})\text{Cl}$ . En dichas variantes se han investigado incluso soluciones para degasificar insecticidas fosforados disminuyendo el efecto corrosivo sobre los materiales de construcción, manteniendo un alto grado de descomposición del pesticida. P. ej: una solución conteniendo 0.032-0.2% de cloruro de cetil-trimetilamonio, 1-5% de NaOH y el agua de balance necesaria para el tratamiento (184).

El resumen esquematizado de las reacciones involucradas en las diferentes variantes del proceso de manufactura se indica en la tabla 5.3 para hacer resaltar las diferencias comparativas de las rutas sintéticas.

TABLA 5.3 RUTAS SINTETICAS DEL PARATICN METILICO.



## CAPITULO 6 RESUMEN.

Se presenta un bosquejo histórico, las propiedades y evolución en el mercado nacional del paratión metílico (cap. 1), sus efectos perjudiciales, factores, rutas de entrada y reacciones de biotransformación (cap. 2) así como formulaciones de uso final, pestes controladas, degradación y límites de tolerancia en el medio ambiente y alimentos (cap. 3).

Se incluye el perfil bibliográfico de los procesos de obtención, analizando los parámetros de los catalizadores, reactor, materiales de construcción, tratamiento de efluentes así como aspectos de mantenimiento y seguridad (cap. 4), a fin de discutir la información más relevante (cap. 5) del contenido temático.

Se presentan las conclusiones obtenidas (cap. 7) y la bibliografía consultada para la consecución de este trabajo.

## CAPITULO 7 CONCLUSIONES.

Los objetivos propuestos se cumplieron satisfactoriamente.

El uso racional de los plaguicidas exige el conocimiento de los problemas biológicos relacionados con el control de las plagas; problemas que son numerosos y, en algunos casos, de difícil solución.

Es preferible el uso de métodos naturales para el control biológico de insectos, por estar prácticamente libres de riesgos de ecocidio.

Los insectos y otros parásitos desarrollan razas resistentes e inmunes a los plaguicidas.

Los compuestos más exitosos para tratamiento en casos de intoxicación, que aceleran la regeneración de la acetilcolinesterasa, son derivados de oximas y el mejor conocido es la pralidoxima.

Es necesario iniciar el adiestramiento de los trabajadores agrícolas mediante métodos adecuados de aplicación e implantar controles estrictos para el uso de los insecticidas.

En su producción, las normas de seguridad para operación en proceso y manejo del paratión metílico, son indispensables y deben formar parte de programas permanentes de protección y capacitación del personal.

Todos los procesos de obtención del paratión metílico se basan en la reacción final de un intermediario clorotiofosforado y metóxido o p-nitrofenóxido de sodio, vía sustitución nucleofílica.

Las variantes de los mismos involucran en su mayoría el medio y los parámetros de operación.

El uso de aminas alifáticas terciarias y cobre o sus sales como catalizadores, acelera la reacción a temperaturas bajas, aumenta el rendimiento hasta  $\approx 90\%$  y favorece el control del proceso.

El principal parámetro para evaluar la efectividad de los catalizadores es el rendimiento obtenido y en menor proporción la simplificación de operaciones, para un mismo nivel de calidad.

La mayoría de las plantas a nivel internacional han incorporado a sus

procesos la producción interna de los precursores inorgánicos básicos a partir de las materias primas elementales.

El tratamiento de efluentes es necesariamente obligatorio, su omisión o ineficiencia se deben evitar y penalizar en forma objetiva, severa e indefectible.

La importancia de los insecticidas es indiscutible, son fundamentales para el sector agrícola, pero se deben tomar en cuenta los riesgos implícitos en su manufactura, uso y postaplicación.

La contribución de este trabajo incluye el perfil bibliográfico de las rutas químicas para la manufactura del metil paratión así como la información de los riesgos en su proceso, manejo y efectos postaplicativos ya que es el insecticida de mayor consumo en el mercado nacional en base a sus ventajas en cuanto a selectividad y letalidad, su producción por sí sola equivale a la sustrato del resto de insecticidas usados en México; sin embargo el uso de éste y otros insecticidas así como sinergistas cada vez mas letales y en mayor cantidad, aunados a su acción residual en el medio ambiente, representan un serio peligro para la fauna y el hombre.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Velasco V. (Ed).-"Gran Enciclopedia Rialp (GER)". Ediciones Rialp, S.A. Primera reimpression, Madrid, 1979.
- 2) Goodman L.S. y Gilman A.-"Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 5a Ed. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. México, 1978.
- 3) Othmer K.-"Encyclopedia of Chemical Technology". 3rd Ed. J. Wiley & Sons Inc. N.Y. 1978.
- 4) Casarett and Doull's.-"Toxicology. The Basic Science of Poisons". 2nd. Ed, Macmillan Publishing Co. Inc. N.Y. 1980.
- 5) Frear D.-"Chemistry of the Pesticides". 3rd. Ed. D.Van Nostrand Co. Inc. N.Y. 1955.
- 6) Ind. Eng. Chem. 51(2), 104 (1959).
- 7) Sax, I.- "Industrial Pollution".D.Van Nostrand-Reinhold Co. N.Y. 1974.
- 8) Schrader G.- "Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäure-ester". Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr., 1963.
- 9) F.v. UNAM.-"Perfiles Químicos-Tecnológicos. Cuaderno de Posgrado 18". 3a. Ed. 1986.
- 10) Lindholz M. (Ed).-"The Merck Index. An Encyclopedia of Chemical Drugs and Biologicals".10th Edition, Merck & Co. Inc. N.J., 1983.
- 11) Stevens R. (Ed).-"Dictionary of Organic Compounds". 4th. Ed. Eyre & Spottiswoode Publ. Ltd. 2nd. Supplement, London, 1966.
- 12) Negherbon W.O.-"Handbook of Toxicology. Insecticides, Vol. 3". W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1959.
- 13) Thomson W.T.-"Agricultural Chemicals-Book 1. Insecticides, Acaricides and Ovicides". Thomson publications, U.S.A. 1977 Revision.
- 14) Lowenheim F.A. & Moran H.K.-"Faith, Keyes & Clark's Industrial Chemicals". 4th. Ed. Wiley-Interscience, N.Y. 1975.
- 15) Primo Y.E. y Carrasco D.J.-"Química Agrícola II Plaguicidas y Fitorreguladores".1a Ed. Editorial Alhambra S.A.Barcelona, reimpr. 1980.
- 16) Ettre & Snell.-"Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis". Wiley-Interscience, N.Y. 1974.
- 17) Huanjing Kexue 5(6), 24 (1984).C.A. 102, 137469d(1985).



- 18) G&R. (East) DD; 155,035 (1982). C.A. 97, 218445y (1982).
- 19) Bull. Environ. Contam. Toxicol. 5(3), 207 (1970).
- 20) Morrison R.T. & Boyd R.N.-"Química Orgánica". 1a. Ed. en español, Fondo Educativo Interamericano S.A. de C.V. México, 1976.
- 21) Fessenden R.J. y Fessenden J.S.-"Química Orgánica". Grupo Editorial Iberoamérica, 2a. impresión, México, 1984.
- 22) J. Environ. Sci. Health, Part B B16(1), 49 (1981). C.A. 94, 134084e (1981).
- 23) Zh. Org. Khim 19(6), 1217 (1983). C.A. 92, 195087h (1983).
- 24) Khim. Sel'sk Khoz. (4), 39 (1982). C.A. 96, 195078u (1982).
- 25) ANI.-"Anuario de la Industria Química Mexicana". 10a. Ed. Talleres ANI. México 1985.
- 26) Dreisbach R.H.-"Manual de envenenamientos. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento". Cuarta Edición. Editorial El Manual Moderno, S.A. Mex, 1981.
- 27) Sittig M.-"Hazardous and Toxic Effects of Industrial Chemicals". Noyes Data Corporation. N.J. 1979.
- 28) Villazón S.A. y col.-"Cuidados intensivos en el enfermo grave, bases fisiológicas". 9a impresión, C.E.C.S.A. México, 1981.
- 29) Goth A.-"Farmacología Médica, Principios y Conceptos". 6a Edición. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. México, 1977.
- 30) Sansoni S.- "Hombre, Ciencia y Tecnología". Ediciones Danae S.A. Barcelona, 1980.
- 31) Guyton A.C.-"Tratado de Fisiología Médica". 5a Ed. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. México, 1977.
- 32) Krupp M.A. y Chatton M.J.-"Diagnóstico Clínico y Tratamiento". 17a Edición. Ed. El Manual Moderno S.A. México, 1982.
- 33) Mutat. Res. 103(1), 71 (1982).
- 34) Int. Arch. Occup. Environ. Health 54(3), 195 (1984). C.A. 101, 224500e (1984).
- 35) Toxicology 32(2), 177 (1984).
- 36) Arch. Toxicol. 56(1), 66 (1984). C.A. 102, 41274k (1985).
- 37) Mutat. Res. 155(3), 131 (1985).
- 38) Magy. Allatorv. Lapja 37(6), 389 (1982). C.A. 97, 139907x (1982).
- 39) Vet. Res. Commun. 8(2), 131 (1984).
- 40) Acta Vet. Acad. Sci. Hung. 30(1-3), 135 (1982). C.A. 100, 19037x (1984).
- 41) Acta Vet. Acad. Sci. Hung. 29(4), 365 (1981). C.A. 92, 117542p (1983).
- 42) Munkayedelen 23(1-3, Suppl.), 17 (1977). C.A. 87, 97021q (1977).

- 43) Acta Med. Costarric. 18(2), 95 (1975).
- 44) Farmacía (Bucharest), 15(7), 421 (1967). C.A. 67, 69283y (1967).
- 45) MTW, Dtsch. Tierärztl. wochenschr., 88(9), 376 (1981). C.A. 96, 63907d (1982).
- 46) Pestic. Biochem. Physiol. 17(2), 113 (1982).
- 47) Dickson T.R. - "Química Ambiental Ecológico". Primera Edición. Editorial Limusa S.A. México, 1980.
- 48) Gosselin R.E. et al. - "Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning". 4th. Ed. The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1976.
- 49) Sittig M. - "Pesticide Production Processes". Noyes Development Corp. N.J. 1967.
- 50) BELG. PAT: 619,804 (1963). C.A. 59, 9258f (1963).
- 51) Gig. sanit. (2), 73 (1981). C.A. 94, 133656f (1981).
- 52) Indian J. Entomol. 42(3), 361 (1980). C.A. 96, 99351g (1982).
- 53) J. Econ. Entomol. 77(4), 872 (1984).
- 54) J. Econ. Entomol. 78(2), 308 (1985).
- 55) FR. PAT: 1,545,623 (1968). C.A. 71, 122894f (1969).
- 56) GER. OFFEN: 3,016,760 (1980). C.A. 94, 42658a (1981).
- 57) FR. PAT: 1,497,297 (1967). C.A. 69, 9912f (1968).
- 58) Pesticides 7(12), 20 (1973). C.A. 80, 91991q (1974).
- 59) GER. (East) DD: 209,098 (1984). C.A. 101, 67826w (1984).
- 60) U.S.S.R. PAT: 400,299 (1973). C.A. 83, 189341q (1975).
- 61) GER. OFFEN: 2,309,983 (1973). C.A. 79, 143526t (1973).
- 62) NETH. PAT: 68 09975 (1970). C.A. 72, 99505q (1970).
- 63) U.S.S.R. PAT: 107,851 (1957). C.A. 52, 6705h (1958).
- 64) U.S. PAT: 3,903,273 (1975). C.A. 83, 189357z (1975).
- 65) GER. OFFEN: 1,917,251 (1970). C.A. 74, 3068s (1971).
- 66) U.S. PAT: 4,470,746 (1984). C.A. 100, 205012k (1984).
- 67) SWI. PAT: 110,157 (1984). C.A. 101, 67813q (1984).
- 68) GER. OFFEN: 2,226,941 (1972). C.A. 78, 54045x (1973).
- 69) BELG. PAT: 613,244 (1962). C.A. 57, 17140c (1962).
- 70) GER. OFFEN: 1,943,286 (1970). C.A. 73, 97856b (1970).
- 71) FR. PAT: 1,512,152 (1968). C.A. 70, 114167k (1969).
- 72) notyu-akaku 25, 111 (1960). C.A. 61, 8833a (1964).
- 73) Ibid 115. C.A. 61, 8833b (1964).
- 74) U.S. PAT: 3,089,807 (1963). C.A. 59, 9259b (1963).
- 75) BELG. PAT: 617,000 (1962). C.A. 58, 10680c (1963).
- 76) U.S. PAT: 3,060,083 (1962). C.A. 58, 1874c (1963).
- 77) JAPAN PAT: 2,599 (1961). C.A. 56, 10044h (1962);

- 78) U.S. PAT: 2,927,882 (1960). C.A. 54, 13532a (1960).
- 79) U.S. PAT: 2,758,954 (1956). C.A. 50, 17308d (1956).
- 80) G&K. (East) DD: 79,303 (1971). C.A. 76, 55262m (1972).
- 81) Pa. PAT: 1,465, 728 (1967). C.A. 67, 53030z (1967).
- 82) G&K. (East) DU: 71,660 (1970). C.A. 71, 76149h (1970).
- 83) Pa. PAT: 1,573,875 (1969). C.A. 72, 54070c (1970).
- 84) Huanliang Kexue Xuebao 3(1), 67 (1983). C.A. 98, 221236g (1983).
- 85) Nippon Novaku Gakkaishi 5(3), 351 (1980). C.A. 94, 78423a (1981).
- 86) Wg. sanit. (5), 16 (1981). C.A. 95, 75437t (1981).
- 87) Riz. Zaprav. Veshchestv Pochvakh Sopredel'nykh Sredakh, Tr. Vses. Soveshch., 2nd 232 (1978)(publ.1980). C.A. 95, 199016z (1981).
- 88) Riz. Zaprav. Veshchestv Pochvakh Sopredel'nykh Sredakh, Tr. Vses. Soveshch., 2nd 115 (1978)(publ. 1980). C.A. 95, 199015y (1981).
- 89) Rev. Soc. Quim. Mex. 23(4), 189 (1979).
- 90) F.A.O. - "Recommended International Tolerances for Pesticide Residues". Serie 4a, CAC/Riz 65-1974. Food and Agricultural Organization of the United Nations. Rome, 1974.
- 91) W.H.O. - "1972 Evaluations of some Pesticide Residues in Food". World Health Organization, Pesticide Residue Series No. 2, Geneva, 1973.
- 92) Khim. Sel'k. khoz. (10), 39 (1981). C.A. 96, 2096a (1982).
- 93) Zashch. Rast. (Moscow) (8), 44 (1981). C.A. 95, 163827a (1981).
- 94) Zashch. Rast. (Moscow) (2), 33 (1983). C.A. 98, 174786z (1983).
- 95) K'un Ch'ung Hsueh Pao 23(3), 276 (1980). C.A. 94, 42587t (1981).
- 96) Zashch. kormovykh kul't. Vred., Bolezn. Sornyakov 49 (1980). C.A. 94, 203798e (1981).
- 97) Zashch. kormovykh kul't. Vred., Bolezn. Sornyakov 69 (1980). C.A. 95, 1856g (1981).
- 98) Zashch. kolevykh kul't., fastblisshchenkosov Vred., Bolezn. Sornyakov 112 (1981). C.A. 98, 174807g (1983).
- 99) Vestn. S-Kh. Nauki Kaz. (12), 36 (1981). C.A. 96, 117529c (1982).
- 100) Zashch. kormovykh kul't. Vred., Bolezn. Sornyakov 102 (1980). C.A. 94, 203801a (1981).
- 101) Optim. Tekhnol. Primen. Insektits, Aerozolei 26 (1963). C.A. 101, 224767x (1984).
- 102) Sole 71(2), 29 (1979).
- 103) Southwest. Entomol. 7(2), 101 (1982). C.A. 97, 105564t (1982).
- 104) J. Econ. Entomol. 75(2), 301 (1982).
- 105) Bull. Environ. Contam. Toxicol. 27(1), 90 (1981).
- 106) Southwest. Entomol. 6(1), 44 (1981). C.A. 94, 169388j (1981).
- 107) Harvina Agric. Univ. J. Res. 13(3), 473 (1983). C.A. 101, 2290x (1984).
- 108) Glenc. Prat. 4(1), 14 (1980). C.A. 95, 75279t (1981).

- 109) Eisei Dobutsu 22(3), 193 (1981). C.A. 96, 81252r (1982).
- 110) Oryza 19(2), 109 (1982). C.A. 99, 18071c (1983).
- 111) J. Entomol. Res. 5(1), 98 (1981). C.A. 99, 135481x (1983).
- 112) Pesticides 14(11), 15 (1980). C.A. 94, 82363y (1981).
- 113) Aerzoli Kashch. Rast. 32 (1982). C.A. 98, 174814g (1983).
- 114) Pak. J. Sci. Ind. Res. 25(3), 61 (1982). C.A. 98, 193306j (1983).
- 115) J. Coffee Res. 11(2), 44 (1981). C.A. 95, 75415j (1981).
- 116) J. Coffee Res. 13(4), 98 (1983). C.A. 100, 187305b (1984).
- 117) Sweet Potato. Proc. Int. Symp., 1st 157 (1982). C.A. 101, 67741q (1984).
- 118) Crop Prot. 2(3), 317 (1983). C.A. 99, 208080c (1983).
- 119) Ind. Aliment. (Pinerolo, Italy) 23(7-8), 587 (1984). C.A. 101, 129037a (1984).
- 120) Essenze Deriv. Agrum. 53(1), 69 (1983). C.A. 101, 129040w (1984).
- 121) Vopr. Pitan. (1), 70 (1982). C.A. 96, 198024j (1982).
- 122) Indian J. Agric. Sci. 52(1), 10 (1982).
- 123) Proc. Indian Acad. Sci. (Ser.) Anim. Sci. 91(1), 45 (1982). C.A. 97, 87010c (1982).
- 124) An. Soc. Entomol. Bras. 12(2), 213 (1983). C.A. 101, 19064z (1984).
- 125) Cienc. Exat. 6(1), 63 (1982). C.A. 101, 169249c (1984).
- 126) Ann. Falsif. Expert. Chim. Toxicol. 74(801), 555 (1981). C.A. 96, 121023a (1982).
- 127) Calif. Agric. 35(11-12), 4 (1981).
- 128) Nauchn. Tr. Leningr. S. Kh Inst. 389, 15 (1980). C.A. 95, 113559u (1981).
- 129) Hedea. Landbouwhogeschool, Wageningen 61, 166 (1981). C.A. 95, 127363n (1981).
- 130) Hovenyvedelem (Budapest) 20 (8), 363 (1984). C.A. 101, 146095k (1984).
- 131) Pesticides 14(10), 10 (1980). C.A. 94, 26120e (1981).
- 132) Indian J. Entomol. 42(2), 153 (1980). C.A. 96, 99349n (1982).
- 133) Proc. Indian Acad. Sci. (Ser.) Anim. Sci. 89(6), 587 (1980). C.A. 94, 169376d (1981).
- 134) Bull. Environ. Contam. Toxicol. 27(1), 95 (1981).
- 135) Mol. Biol. (Kiev) 29, 85 (1981). C.A. 96, 117537d (1982).
- 136) Kashch. Rast. Usloviyakh Intensivn. Khim. Sel'sk Khoz. 104 (1982). C.A. 101, 67755x (1984).
- 137) Madras Agric. J. 69(9), 623 (1982).
- 138) Gen. Offic. 2, 928, 465 (1981). C.A. 94, 203847v (1981).
- 139) Resqui. Agropecu. Bras. 17(4), 513 (1982). C.A. 97, 34680q (1982).
- 140) U.S. PAT. 4, 436, 719 (1984). C.A. 100, 205013m (1984).
- 141) Madras Agric. J. 69(9), 627 (1982).
- 142) Khim. Sel'sk. Khoz. (6), 36 (1984). C.A. 101, 10574f (1984).
- 143) Optim. Tekhnol. Trinen. Insektits. Aerzolei 118(1983). C.A. 101, 224772v (1984).
- 144) Nauk. Tr. Ukr. Vses'kopsnod. Akad. 247, 22 (1960). C.A. 97, 122017j (1982).

- 145) Vinodel, Vinograd, SSSR (3), 37 (1984). C.A. 101, 105749h (1984).
- 146) J. Am. Chem. Soc. 70, 3943 (1948).
- 147) U.S. PAT: 2,471,464 (1949). C.A. 43, 66591 (1949).
- 148) J. Am. Chem. Soc. 72, 2768 (1950).
- 149) J. Am. Chem. Soc. 72, 2461 (1950).
- 150) BRIT. PAT: 644,616 (1950). C.A. 45, 38621 (1951).
- 151) Trans. Kansas Acad. Sci. 55, 131 (1952).
- 152) BRIT. PAT: 670,030 (1952). C.A. 47, 5439a (1953).
- 153) BRIT. PAT: 668,536 (1952). C.A. 47, 54381 (1953).
- 154) U.S. PAT: 2,663,721 (1953). C.A. 48, 137171 (1954).
- 155) BRIT. PAT: 684,839 (1952). C.A. 48, 1415d (1954).
- 156) U.S. PAT: 2,657,229 (1953). C.A. 48, 12805e (1954).
- 157) U.S. PAT: 2,692,891 (1954). C.A. 49, 12538a (1955).
- 158) U.S. PAT: 3,590,104 (1971). C.A. 75, 63387a (1971).
- 159) U.S. PAT: 3,607,991 (1971). C.A. 75, 129519d (1971).
- 160) GER. OFFEN: 848,041 (1952). C.A. 48, 11482e (1954).
- 161) U.S. PAT: 2,575,224 (1951). C.A. 46, 3566e (1952).
- 162) JAPAN PAT: 5,881 (1954). C.A. 50, 7133d (1956).
- 163) JAPAN PAT: 5,085 (1954). C.A. 50, 6508a (1956).
- 164) U.S. PAT: 2,571,656 (1951). C.A. 46, 30651 (1952).
- 165) Ibid 194. C.A. 54, 22321g (1960).
- 166) U.S. PAT: 2,482,063 (1949). C.A. 44, 4022a (1950).
- 167) J. Am. Chem. Soc. 67, 1662 (1945).
- 168) U.S. PAT: 2,715,136 (1955). C.A. 50, 5724c (1956).
- 169) U.S. PAT: 2,605,279 (1952). C.A. 46, 10525f (1952).
- 170) Pharmazie 13, 262 (1958). C.A. 53, 1215b (1959).
- 171) U.S. PAT: 3,098,866 (1963). C.A. 60, 408g (1964).
- 172) J. Am. Chem. Soc. 72, 3191 (1950).
- 173) U.S. PAT: 3,086,849 (April 23, 1963). Goldsmith F.C. (Lubrizol Corp.).
- 174) Inorg. Syn. 4, 73 (1953).
- 175) U.S. PAT: 3,079,419 (Feb 26, 1963). Sorstokke H. et al (Stauffer Chem. Co.).
- 176) Polim., Sb. Tr. Nauchnoissled. Inst. Kauch. Plastmassova Prom. 4, 235 (1968) (publ. 1971). C.A. 80, 4443w (1974).
- 177) Correxlon 11, 119t (1955). C.A. 49, 5254g (1955).
- 178) Fed. Regist. 46(247), 62452 (1981).
- 179) Zast Mater. 19(10-11), 381 (1971). C.A. 77, 79232y (1972).
- 180) Org. Insektofungitsidy i Gerbitsidy 60(1958). C.A. 54, 10222b (1960).

- 161) Nauchn. Inst. po Udobr. i Insektofung. (158), 60 (1958). C.A. 57, 3221c (1962).
- 182) Okbr. Tr. Okruzhayushchei Sredy 1, 74 (1977). C.A. 94, 20151u (1981).
- 183) U.S.S.R. PAT: 173,064 (1965). C.A. 64, 4202h (1966).
- 184) U.S.S.R. SU (PAT): 1,098,553 (1984). C.A. 101, 154320v (1984).