

Instituto de Fisiología — Barcelona
Prof. J. Jiménez Vargas

Sobre la toxicidad de los hexaclorociclohexanos

por J. Monche y S. Vidal-Sivilla

(Recibido para publicar el día 27 de diciembre de 1949)

Presenta el hexaclorociclohexano — llamado abreviadamente 666, bajo cuya denominación se le conoce comercialmente — varios isómeros debidos a la distinta posición en el espacio de los átomos de cloro y de los de hidrógeno, respecto al plano que determinan los átomos de carbono del anillo ciclohexánico, conforme es sabido. Y esta diferente toxicidad es tan extraordinaria como extraordinaria es, asimismo, la diferencia entre los puntos de fusión de unos y otros isómeros. De tal modo que mientras el isómero *beta* tiene un punto de fusión superior a los 200°, el isómero *gamma* lo hace entre los 108 y los 111°.

Contrasta, por lo tanto, el bajo punto de fusión del producto bruto resultante al efectuar la halogenación del benceno en las condiciones que después detallaremos, comparado con el más alto que corresponde a dicho producto bruto obtenido según la técnica corriente descrita por VAN DER LINDEN.

Sospechando que tal diferencia entre los puntos de fusión de un producto y otro obedeciera a la mayor riqueza de isómero *gamma* del producto obtenido según la técnica descrita en el trabajo de referencia (*), hemos efectuado diversos ensayos de toxicidad del mismo sobre ratas, único medio de resolver el problema. Además, la determinación de la dosis letal constituye una técnica rápida y sencilla para valorar la actividad referida a isómero *gamma* del producto obtenido por nuestro método de síntesis.

Métodos

VAN DER LINDEN (1), efectuando la cloración del benceno a la presión atmosférica con iluminación, operando del modo usual, obtiene un producto bruto que funde a 157°.

(*) Dupire (3) ha indicado precisamente que son las fracciones de 666 bruto de punto de fusión más bajo las de mayor poder insecticida, hecho este que parece corroborar las observaciones de Taylor (4).

Uno de nosotros, deseando ensayar la obtención del hexaclorociclohexano bruto, o sea de la mezcla de los hexaclorociclohexanos isómeros que resulta como consecuencia de la cloración del benceno por adición, ha efectuado la síntesis del producto operando en condiciones diferentes de las que se citan en la bibliografía. A tal fin realizamos la adición de cloro al benceno operando a presión en medio acuoso y sin iluminación (2), en cuyas condiciones se obtiene una mezcla de hexaclorociclohexanos isómeros, en forma de polvo cristalino, blanco-amarillento, de punto de fusión 146-153°. Asimismo se ha obtenido el isómero *gamma* a partir de dicho producto bruto, por cristalización fraccionada en alcohol metílico, conforme se describe en la bibliografía.

Se han efectuado diversos ensayos de toxicidad del producto bruto obtenido operando del modo que se indica, y utilizando disoluciones de 50 mgrs. por c.c. en aceite de oliva.

Se han tratado ratas jóvenes de 30 a 45 grs. de peso, seleccionando cuatro lotes de ocho cada uno, de modo que las diferencias medias de peso entre las de 30 y 45 grs. fueran aproximadamente de 5 en 5 grs., con lo que se ha dispuesto de lotes de ratas de 30, de 35, de 40 y de 45 grs.

Como consecuencia de los resultados hallados y que se exponen más adelante, se dispusieron tres lotes de ratas jóvenes idénticas, de 45 grs. de peso, inyectándoles el producto bruto obtenido según el método original expuesto, el obtenido según la técnica corriente, descrita por VAN DER LINDEN, y el isómero *gamma*; todo ello operando dentro de la mayor identidad de condiciones experimentales.

Resultados

La administración a los animales del producto bruto, rico en isómero *gamma*, resultante según el nuevo método original, se efectuó mediante inyección intramuscular. La dosis de 550 mgrs. por kilo de peso de animal, administrada a las ratas de 45 grs. de peso, la toleran de modo que todos los animales viven. La dosis de 312'5 mgrs. por kilo de peso de animal administrada a las ratas de 40 grs. determina una mortalidad del orden del 50 por 100 a partir de las 48 horas de practicada la inyección. La dosis de 125 mgrs. a las de 45 grs. es tolerada asimismo, y todos los animales viven; en cambio mediante la dosis de 71 mgrs., administrada a las ratas de 35 grs., todas mueren entre las 20 y 48 horas de practicada la inyección. La dosis de 33 mgrs. por kilo de peso de animal administrada a las ratas de 30 grs. de peso, determina que mueran todas ellas entre 20 horas y 6 días.

Ensayos análogos sobre toxicidad del producto bruto de referencia y la del isómero *gamma*, permiten apreciar una riqueza de aquel referida a isómero *gamma* que oscila alrededor del 20 por 100, siendo así que la del producto bruto obtenido por adición de cloro al benceno según la técnica corriente, oscila alrededor de un 12 a un 15 por 100.

Discusión

Las diferentes apreciaciones que se observan en la bibliografía, incluso las contradicciones sobre la toxicidad del producto deben obedecer, según el primer grupo de experiencias que hemos realizado, más que al producto en sí, a las características de tolerancia individual de cada uno de los animales de experimentación empleados en nuestros ensayos y en los de otros autores; así, pues, hemos considerado de interés estudiar en este trabajo la acción tóxica ejercida por el producto bruto, rico en isómero *gamma*, sobre lotes de animales de distinto peso; cuyos resultados, que hemos incluido detalladamente al efecto en otro lugar, corroboran lo expuesto.

A medida que aumenta el punto de fusión de los hexaclorociclohexanos, disminuye su toxicidad, desde el isómero *gamma*, el más tóxico, hasta el isómero *beta* casi inócuo. Y ello nos sugiere atribuir tales diferencias de toxicidad a diferencias de solubilidad de unos y otros isómeros en los medios biológicos, especialmente teniendo en cuenta el hecho indicado de ser el isómero *gamma* el de punto de fusión más bajo y en cambio el isómero *beta* el que lo presenta más elevado. Es lógico puesto que por regla general, deben ser los isómeros de punto de fusión más elevado los menos liposolubles. Las diferencias entre los puntos de fusión de unos y otros isómeros dependerán, naturalmente, de la configuración de sus estructuras respectivas. De su distinta configuración estructural dependerán asimismo los fenómenos tóxicos provocados en los animales por unos y otros isómeros. El mecanismo de la acción tóxica puede ser o no independiente del punto de fusión, o lo que es lo mismo de la liposolubilidad, pero es esta una cuestión no resuelta en el caso concreto de las sustancias que ensayamos y que por eso trataremos de investigar, habida cuenta de la conocida especificidad del producto sobre los centros nerviosos, ricos en lipoides.

Resumen

Se estudia la toxicidad de una mezcla de hexaclorociclohexanos isómeros, rica en isómero *gamma* y obtenida según un nuevo método que se cita, sobre ratas jóvenes de distinto peso, observando diferencias esenciales de resistencia individual en los animales que explican las divergencias entre los datos que figuran en la literatura.

Mediante ensayos comparativos de toxicidad se determina aproximadamente la riqueza en isómero *gamma* de dicha mezcla; atribuyéndose además la distinta intensidad manifiesta de los efectos tóxicos de unos y otros isómeros, a diferencias de su respectiva liposolubilidad.

Summary

The toxicity of a high insecticide power mixture of isomers of the hexachlorocyclohexane (benzene hexachloride or 666 for short), specially obtained by a new method, was tested in jung rats of distinct weights and essential differences of individual resistance were observed, which are in concordance of the divergences between the experimental data of other writers.

By means of comparative experiments of the toxicity of this above mentioned mixture, the contents of *gamma* isomer of same is nearly determinated and the great differences of the toxicity of the corresponding isomers is assumed to be dependant on differences of liposolubility in connection with melting point values.

Bibliografía

- (1) VAN DER LINDEN, Berichte der Deutsch. Chem. Ges., 45, 236 (1912).
- (2) MONCHE, J., Chimie et Industrie, 62, núm. 4 bis, 73 (1949).
- (3) DUPIRE, A. y RAUCOURT, M. C., R. Acad. agric., 470, 29 (1943).
- (4) TAYLOR, C. L., Lancet, 8, 7230 (1945).