

**INSTITUTO UNIVERSITARIO DE
BIO-ORGANICA**

Carretera Vieja de La Esperanza, 2. La Laguna (Tenerife).
Telef. (922) 259215, 252144, 250723.
Fax (922) 630099

Estudios:

- **Investigación.**
- **Cursos de Doctorado.**

Principales líneas de Investigación: "Estructura, Síntesis, Biosíntesis y Actividad biológica de moléculas bioactivas naturales o de diseño".

Areas de Investigación: Bioquímica (2302), Química Inorgánica (2303), Química Orgánica (2306), Farmacología (3209), Química Farmacéutica (2390).

Actividades Curso 1993 - 1994

QUÍMICA DE LAS SUSTANCIAS NATURALES: PASADO, PRESENTE Y PROYECCIÓN FUTURA.

La valoración de la investigación, como de cualquier otra actividad del hombre, se hace en base a los resultados que de ella se obtienen. Muchas veces, los resultados son publicaciones y las publicaciones se simplifican a un número. No es nuestro interés que la Memoria de la investigación científica del Instituto Universitario de Bio-Orgánica, caiga dentro de este tipo de estadísticas y nos gustaría, que los que se animen a analizar nuestro trabajo, lo hagan desde la perspectiva de lo que ha sido y es la química de las sustancias naturales, área en la que se enmarcan nuestros empeños y objetivos. Desde este contexto, quizás sea posible sacar conclusiones más útiles que permitan valorar con más eficacia la importancia de nuestras aportaciones en este campo particular de la Ciencia.

La investigación de los productos naturales, comúnmente se asocia al estudio químico de las sustancias que se aíslan del medio natural en aspectos relacionados con la biosíntesis, metabolismo, función ambiental, así como con actividades más convencionales de elucidación estructural y síntesis. El ámbito de actuación se vincula preferentemente a las moléculas pertenecientes al metabolismo secundario; esto es, a las generadas en rutas metabólicas aparentemente no esenciales para la supervivencia de un organismo, por lo que con frecuencia resultan particulares de la especie biológica investigada.

Aunque el destino biológico de estas moléculas es la mayor parte de las veces desconocido, el interés por su investigación no ha de minusvalorarse en base a la particularidad de su biosíntesis o al no comprendido modo de acción. Muy al contrario, la singularidad de estas sustancias particulariza en ciertas especies formas específicas de acción biológica que pueden ser del más amplio interés. Las prostaglandinas, por ejemplo, pertenecen al metabolismo secundario de los mamíferos y es bien conocido su papel como moderadores de gran número de actividades celulares. Las prostaglandinas controlan la contracción del músculo liso, la secreción glandular, la reabsorción del agua y de los electrolitos, la neurotransmisión, la agregación de plaquetas, la inducción de la fiebre y de las respuestas inflamatorias, etc.

La posible importancia fisiológica no es, sin embargo, lo que ha hecho que la investigación de las moléculas naturales formen parte de la historia de la humanidad. Observaciones más simples como el color, olor, sabor, toxicidad, acciones curativas, etc. son razones que han justificado la preparación de concentrados naturales que convertidos en ungüentos, jarabes y bálsamos se han utilizado a lo largo de la historia con las intenciones más variadas.

INFLUENCIA EN EL DESARROLLO TECNOLÓGICO

En otro sentido, la diversidad y complejidad de las estructuras de estas moléculas ha sido un motor para el desarrollo de las técnicas instrumentales que afectan a la determinación estructural, de tal manera que los avances de las técnicas espectroscópicas han ido siempre

asociados a las moléculas naturales investigadas en el momento. La información detallada de los espectros de ultravioleta coincide con el estudio de los cromóforos en esteroides y terpenos. La espectroscopía infrarroja tuvo su mayor impulso, cuando se observó su capacidad de diferenciación entre cetonas y lactonas en moléculas cíclicas naturales y su posibilidad de informar sobre el tamaño de los anillos. La espectrometría de masas se generalizó como técnica de aplicación en la determinación de estructuras, cuando demostró su habilidad de generar fragmentos comprensibles en terpenos, alcaloides y otros policiclos naturales. Finalmente, los métodos de aplicación de resonancia magnética nuclear en H y C y las correlaciones de estructura y desplazamiento químico, han de ser también asociados a los bancos de moléculas obtenidos mediante purificación de extractos naturales.

Idéntica valoración se puede hacer con las técnicas relacionadas con el aislamiento y purificación de las sustancias, donde el refinamiento de un nuevo método se justifica normalmente por la capacidad de separar diastereómeros naturales no aislables con los equipos precedentes.

EN LA QUÍMICA ORGÁNICA

Las sustancias naturales son el pasado y presente continuado de la química orgánica. Términos como carbocationes “clásicos”, “no clásicos”, “congelados”, ..., o procesos químicos definidos como “concertados”, “secuenciales”, “discretos”, ..., fueron introducidos con la intencionalidad de asociar secuencias biosintéticas observadas con la supuesta reactividad química de los intermedios precursores y tratar de comprender, bajo parámetros generalizables en química orgánica, las distintas arquitecturas moleculares que la ofrece la Naturaleza.

Los productos naturales han sido y siguen siendo, sustancias de partida útiles y objetivos finales perseguidos en la química sintética. Unas veces por su complejidad y, otras, por la importancia de su actividad, son fuente de inspiración constante de los químicos dedicados a la construcción molecular.

La maitotoxina y la palitoxina, son dos ejemplos espectaculares de lo que la investigación de las sustancias naturales puede ofrecer cuando se investiga al límite de la capacidad de resolución de las técnicas en uso. Estas moléculas, junto a las nuevas macrolactonas, poliéteres, polialcoholes, etc. extraídos de hongos y microorganismos antes no accesibles, constituyen los objetivos sintéticos de hoy, al igual que en su día, cuando las técnicas de aislamiento solo permitían separar a las bases naturales mediante extracción acuosa y cristalización, lo fueron los alcaloides.

EN LA BIOLOGÍA

En contadas ocasiones, la reacción investigada en modelos no naturales antecede al descubrimiento de las sustancias naturales capaces de ejercerla. Cuando así ha sido, la reacción no ha dejado de ser una curiosidad de laboratorio, hasta que se identifica con la forma de

actuación de un metabolito natural. Un ejemplo actual puede ser la ciclación de Bergman de endiinos a sistemas aromáticos, reacción conocida dos décadas antes del descubrimiento de los antibióticos endiínicos que desarrollando esta reactividad son capaces de romper moléculas de ADN con gran eficacia. La síntesis de modelos útiles para evitar la replicación de moléculas de ADN, y conseguir así sustancias válidas en la lucha contra el cáncer, es una investigación de máxima actualidad asociada con los antibióticos endiínicos y sus modos de acción.

El origen, evolución y destino de las moléculas bioactivas es un objetivo común de la bioorgánica y de la química de las sustancias naturales. El perfeccionamiento alcanzado en los métodos de concentración, aislamiento y purificación de los extractos biológicos, permite profundizar en esta investigación. Ayer, el químico de productos naturales encontró atractivo el uso de técnicas de difracción de rayos-X al dar una solución estructural inmediata a un metabolito cristalizado. Hoy en día, la evolución tecnológica referida, hace que esta metodología sea la solución ideal para determinar la estructura cristalina del receptor proteínico que media en la acción de un metabolito bioactivo; o mejor aún, la estructura cristalina del metabolito ligado al receptor.

La enantioselección molecular, ya sea mediante aplicación directa de sistemas enzimáticos accesibles o por la intervención de receptores generados por diseño, es una actividad química que utiliza en el primer caso, o mimetiza en el segundo, formas de actuación biológicas que están pendientes de ser comprendidas en su plenitud.

El desarrollo tecnológico obtenido permite a los químicos interesados en las moléculas naturales intervenir en campos de actuación antes inaccesibles. La posibilidad de relacionar las interacciones naturales con sustancias concretas y responsabilizar a éstas de la acción biológica observada, hace que la química del metabolismo secundario adquiera una nueva dimensión. La ecología química se presenta así como una actividad investigadora que revaloriza y hace más provechosa la intervención del químico, al tiempo que representa el primer intento serio de clasificar, entender y tratar los fenómenos naturales según un determinismo molecular. Las ventajas de la adaptación biológica por la acción de mensajeros químicos entre organismos productores y receptores de la misma especie (alomonas, feromonas) o de especies distintas (caironas), son observaciones que valoran la investigación química, no por la complejidad estructural de las moléculas, sino por la acción biológica específica que desempeñan.

Otro ejemplo de colaboración exitosa entre biólogos y químicos lo constituyen los proyectos relacionados con cultivos de tejidos celulares de plantas (ptc). Las biomásas obtenidas por esta metodología, no sólo son válidas para los estudios enzimáticos y de biosíntesis, sino para la obtención sin límite aparente y con posibilidades de comercialización de moléculas naturales de interés. Una lista de sustancias de valor biomédico y cuya producción por ptc está siendo investigada sería, por orden de interés: diosgenina, codeína, atropina, reserpina, hyosciamina, digoxina, escopolamina, digitoxina, pilocarpina, quinidina, colchicina, emetina, morfina, quinina, senósido, tubocorarina y vinblastina. A esta lista habría que añadir el taxol, los ginsenósidos y la

artemisinina, un agente antimalárico que se aísla de la *Artemisia annua* y de enorme interés potencial.

PERSPECTIVAS DE FUTURO.

La especie humana depende de los organismos vivientes para su bienestar y supervivencia. Cada especie viviente es depositaria de moléculas orgánicas como productos de su irrepetible evolución y la oportunidad de conocerlas se extingue cada vez que una especie vegetal o animal desaparece. No es sólo la biodiversidad del lugar lo que se pierde con la degradación ambiental, sino las moléculas que se esconden en cada especie que se extingue. El 90 por ciento de las 80.000 especies de vegetales superiores que habitan la cuenca del Amazonas no han sido química- o farmacológicamente evaluadas. Es éste un lugar donde el conocimiento sobre las propiedades y usos de las plantas, acumulado durante milenios por los nativos, se pierde día a día de forma irreversible junto con las especies botánicas y sus moléculas particulares.

La extraordinaria diversidad de las estructuras aisladas en los últimos años del medio marino, tanto por la variedad de los esqueletos carbonados como por sus características químicas, da idea de las nuevas moléculas que aún quedan por descubrir. La superficie de los océanos, la zona eufótica y los sedimentos son particularmente ricos en microorganismos de todas clases que esperan ser identificados y aislados, lo que requiere la intervención previa de biólogos y microbiólogos antes de que los químicos puedan desarrollar su trabajo.

Lejos de ser una ciencia “madura”, la química de las sustancias naturales tiene un largo recorrido que hacer para cubrir las necesidades de investigación que el siglo XXI va a exigir. El conocimiento de nuevas moléculas y sus formas de acción continuará siendo la fuerza motora en la química orgánica, el pilar básico en el desarrollo de la química sintética e industrial y la fuente de inspiración de nuevos fármacos, insecticidas, fertilizantes, etc.

La investigación acumulada en el presente siglo, particularmente en la segunda mitad, permite hacer dos afirmaciones de carácter general sobre las que se sustenta el desarrollo futuro:

- i) *Los avances más importantes de la química se vinculan directa o indirectamente con las moléculas de origen natural.*
- ii) *Los descubrimientos más importantes de la biología son de naturaleza química y tienen en ella su base de comprensión.*

Desde esta perspectiva, y habiendo apostado nuestra sociedad por colaborar con los países más adelantados en el desarrollo de la química ¿cuantos de nosotros podríamos contestar con el conocimiento preciso a las siguientes cuestiones?:

¿Quiénes están explorando la frontera entre la química y la biología y qué están descubriendo?.

¿Qué nuevos desarrollos de la química afectan y explican formas de acción de las moléculas biológicas?.

¿Qué nuevos desarrollos de la biología son de naturaleza química?.

Todo ello nos debe hacer reflexionar sobre cuantos de los proyectos y de los resultados hasta ahora obtenidos por nuestra comunidad científica, se encuentran dentro de este marco de acción.

La creciente colaboración entre biólogos y químicos deberá convertirse en imprescindible si de verdad queremos contribuir en la investigación de los tópicos sobre los que esta Ciencia quiere consolidar su presencia:

- Reconocimiento molecular en sistemas biológicos.
- Procesos de catálisis inducidos por moléculas del metabolismo primario y secundario.
- Diseño de fármacos.
- Biología y química de nuevas moléculas altamente reactivas.
- Control de expresión genética por parte de moléculas pequeñas (naturales o de diseño).
- Nuevos métodos de generación de ligandos.
- Nuevas vías de intercambio iónico intercelular o entrefases mediante moléculas naturales o de diseño.

En resumen, todas las áreas de interferencia entre la química y la biología y cuya investigación ya nos viene exigida en las revistas de más reciente creación como: *Chemistry and Biology*, *Contemporary Organic Synthesis*, etc., que auspiciadas por una nueva generación de químicos tales como Nicolaou, Schreiber, Pattenden, etc., recogen la inspiración de Robinson, Woodward, Barton, etc., auténticos modeladores de lo que ha sido la química de las sustancias naturales en el presente siglo.

El análisis de las actividades biológicas y el estudio de las moléculas responsables de tales actividades, es una investigación urgente, de primera línea y cuyo fin no es otro que el de crear las bases de entendimiento sobre los equilibrios que gobiernan la vida en el Planeta. Es una tarea multidisciplinar en la que al químico de productos naturales le queda mucho por decir..

A punto de doblar el milenio hemos de ser capaces, con los recursos que disponemos, de preparar a las generaciones más jóvenes. Para ello hemos de utilizar planes de estudio adecuados y proyectos de investigación eficaces, sustentados en diseños rigurosos y objetivos precisos, de tal suerte que las “perspectivas” se definan con las “limitaciones” que la metodología impone. Se hace necesaria una vertebración científica más favorable que permita plantear proyectos generales y ambiciosos alcanzando sus objetivos. Que incorpore a los criterios de excelencia reconocida, no solo la relación aislada de las publicaciones en revista de alta cualificación, sino su aportación real al desarrollo de la Ciencia.

**ORGANIGRAMA DEL
CENTRO**

DIRECCION Y SECRETARIA

**COMISIÓN
EJECUTIVA**

CONSEJO DEL I.U.B.O.

DIRECTOR

Dr. D. Julio Delgado Martín (C.U.)

SECRETARIO

Dr. D. Ricardo Pérez Afonso (T.U.)

COMISIÓN EJECUTIVA

Dr. D. Julio Delgado Martín (Presidente)

Dr. D. Ricardo Pérez Afonso (Secretario)

Dr. D. Manuel Norte Martín (Investigadores - C.U.)

Dr. D. Victor S. Martín García (Investigadores - C.U.)

Dr. D. Angel Gutiérrez Ravelo (Investigadores - T.U.)

Lcdo. D. José Manuel Padrón Carrillo (3° Ciclo - Lcdo.)

Dña. Pastora Izquierdo Herrera (P.A.S.-U.L.L. G III)

CONSEJO DEL I.U.B.O.

PERSONAL ADSCRITO	CATEGORIA	PROYECTO
Dr. D. Julio Delgado Martín (Director)	Catedrático Univ.	PB92-0487
Dr. D. Ricardo Pérez Afonso (Secretario)	Titular Universidad	PB92-0487
Excmo. Sr. Dr. D. Antonio González y González	Catedrático Univ.	Prof. Emérito
Dr. D. Antonio Galindo Brito	Catedrático Univ.	PB93-0577
Dr. D. Matías López Rodríguez	Catedrático Univ.	FAR91-0827
Dr. D. Manuel Norte Martín	Catedrático Univ.	FAR91-0827
Dr. D. Victor Sotero Martín García	Catedrático Univ.	PB92-0489
Dr. D. Rafael Estévez Reyes	Catedrático EU	SAF239/94
Dr. D. Javier Gutiérrez Luis	Titular Universidad	PB91-0763
Dr. D. Angel Gutiérrez Ravelo	Titular Universidad	SAF239/94
Dr. D. José Manuel Arteaga Darias	Titular Universidad	
Dr. D. Hermelo López Dorta	Titular Universidad	
Dra. Dña. Carmen Betancor Espino	Titular Universidad	
Dr. D. José Adrian Gavín Sazatornill	Titular Universidad	PB92-0489
Dr. D. Miguel Angel Ramírez Muñoz	Titular Universidad	PB92-0489
Dr. D. Pedro Angel González García	Titular Universidad	
Dra. Dña. Inmaculada Cabrera Suárez	Titular Universidad	
Dr. D. Daniel Melián González	Titular Universidad	
Dra. Dña. Camen Rosa Fagundo Plasencia	Titular Universidad	PB92-0487
Dr. D. Rafael Díaz Acosta	Titular Universidad	
Dr. D. Jesús M ^a Trujillo Vázquez	Titular Universidad	PB93-0559
Dr. D. José Luis Ravelo Socas	Titular Universidad	PB92-0487
Dr. D. José Antonio Palenzuela López	Titular Universidad	PB93-0577
Dr. D. Eleuterio Alvarez González	Titular Universidad	PB92-0487
Dra. Dña. Angeles Gutiérrez Martín	Profesor Ayudante	
Dr. D. José Javier Fernández Castro	Profesor Ayudante	FAR91-0827
Dr. D. José María Palazón López	Profesor Interino	PB92-0489
Dra. Dña. María del Mar Afonso Rodríguez	Profesor Ayudante	PB93-0577
Dra. Dña. Isabel López Bazzochi	Profesor Ayudante	SAF239/94
Dra. Dña. Laila Moujir Moujir	Profesor Ayudante	SAF239/94
Dra. Dña. Lucía San Andrés Tejera	Profesor Ayudante	PI 92/011
Dra. Dña. Teresa de Jesús Abad Grillo	Profesor Ayudante	PI 92/011
Dr. D. Ignacio Antonio Jiménez Díaz	Profesor Ayudante	SAF239/94
Dra. Dña. Sebastiana Mederos Molina	Profesor Asociado	PB91-0763
Dr. D. Emir Aguiar Valencia	Becario Postdoctoral	
Dra. Dña. Patricia Kishi	Becaria Postdoctoral	PI 92/011
Dra. Dña. Carmen M ^a . Rodríguez Pérez	Beca Postdoc. (G.C.)	PB92-0489
Dra. Dña. Ana Estévez Braun	Becaria F.P.I. (MEC)	SAF239/94
Dr. Liu Hanxing	Sabático	PB92-0487
Dr. D. Marcos Soler Pestano	Becario USA	
Dr. D. Ezequiel Quintana Morales	Becario USA	
Dra. Dña. Alicia Regueiro Miguélez	Becaria F.P.I. (MEC)	PB92-0487
Dr. D. Juan Ramón Herrera Arteaga	Colaborador	PB91-0763

Lcdo. D. Luis Astudillo Saavedra	Becario A.I.E.T.I.	PB89-0839
Lcda. Dña. Milagros Rico Santos	Becaria F.P.I. (MEC)	PB92-0487
Lcdo. D. José M. Padrón Carrillo	Becario F.P.I. (G.C.)	PB92-0489
Dña. Pastora Izquierdo Herrera	P.A.S. - G. III	
D. Antonio Díaz Herrera	P.A.S. - G. III	
D. Angel López Ruiz	P.A.S. - G. III	

RESTANTES MIEMBROS INVESTIGADORES DEL I.U.B.O.

PERSONAL ADSCRITO	CATEGORIA	PROYECTO
Dra. Dña. Beatriz Añorbe Díaz	Titular E.S.M.C.	PB92-0489
Lcdo. D. Armando Sánchez Yamaguchi.	Becario A.I.E.T.I.	FAR91-0827
Lcda. Dña. María Teresa Díaz Díaz	Becaria F.P.I. (MEC)	PB92-0487
Lcdo. D. Guillermo Navarro Flores	Becario I.C.I.	FAR91-0827
Lcda. Dña. Rosa M ^a Rodríguez Sarmiento	Becaria F.P.I. (G.C.)	PB92-0487
Lcdo. D. Tomás Martín Ruiz	Becario F.P.I. (G.C.)	PB92-0489
Lcda. Dña. Candelaria Suárez Rodríguez	Becaria F.P.I. (G.C.)	PB92-0487
Lcdo. D. Nelson Albarenga Sosa	Becario Paraguay	SAF239/94
Lcda. Dña. Nancy Canelo de Albarenga	Becaria Paraguay	
Lcda. Dña. Pilar Gortázar Arias.	Becaria CIT	PB93-0559
Lcdo. D. Juan Ignacio Padrón Peña	Becario Proyecto	PB92-0487
Lcda. Dña. María del Mar Trujillo Martín.	Colaborador	PB93-0559
Lcda. Dña. Teresa Mújica Fernaud	Becaria F.P.I. (G.C.)	PB93-0577
Lcdo. D. José A. Guillermo Alvarez	Colaborador	SAF239/94
Lcdo. D. Félix Rodríguez Pérez	Colaborador	
Lcda. Dña. María Luisa Souto Suárez	Colaborador	FAR91-0827
Lcdo. D. José De Vera Alventosa	Becario F.P.I. (MEC)	PB92-0487
Lcdo. D. Alberto Medinaveitia	Becario A.I.E.T.I.	
Lcdo. D. Antonio Hernández Daranas	Colaborador	FAR91-0827
Lcda. Dña. Mercedes Martín Mederos	Colaborador	PB93-0577
Lcdo. D. Juan Manuel Betancor Perdomo	Becario Proyecto	PB92-0489
Lcdo. D. Andrés Borges Rodríguez	Colaborador	PI 92/011
Lcdo. D. Hassan El Lalohu	Colaborador	PI 92/011
Lcdo. D. Manuel Ravina Pisaca	Profesor Asociado	PB93-0559
Lcda. Dña. Mercedes Delgado Mederos	Colaborador	PB92-0487
Lcdo. D. Igancio Brouard Martín	Colaborador	PB92-0487

RESTANTES MIEMBROS P.A.S. DEL I.U.B.O.

PERSONAL ADSCRITO	CATEGORIA
D. Pedro Rodríguez Zuppo	P.A.S - G. III
D. Nicolás Pérez Pérez	P.A.S. - A.A.
D. Gregorio Roig Grahal	P.A.S. - G. V

RELACION DE ALTAS

Dr. D. Juan Manuel Amaro (5-93).
Lcda. Dña. María Mercedes Martín Mederos (6-93).
Lcdo. D. Juan Manuel Betancort Perdomo (9-93).
Lcdo. D. Antonio Manuel Hernández Daranas (9-93).
Lcdo. D. Andrés Borges Rodríguez (11-93).
Lcdo. D. Hassan El Lalohu (11-93).
Lcdo. D. Manuel Ravina Pisaca (10-94).
Lcda. Dña. Mercedes Delgado Mederos (9-94).
Lcdo. D. Ignacio Brouard Martín (9-94).

RELACION DE BAJAS

Dr. D. Fernando Cataldo Droguett.
Dr. D. Agustín Padilla Luz.
Dr. D. Winston Quiñones Fletcher
Dr. D. Fernando Echeverri.
Dr. D. Juan Manuel Amaro

MIEMBROS DEL IUBO EN ESTANCIA EN OTROS CENTROS

Dr. Marcos A. Soler Pestano.
Script Institution of Oceanography. La Jolla. California. USA
Beca del Ministerio de Educación y Ciencia.
Duración: 2 años.

Dr. D. José A. Gavín Sazatornil.
Centre Biochemie Structurale, Montpellier, Francia
Beca de la Comunidad Autónoma Canaria.
Duración: 1 año.

Dr. D. Ignacio Antonio Jiménez Díaz.
Universidad de Oxford. Inglaterra.
Beca del Ministerio de Educación y Ciencia.
Duración: 1 año.

Dra. Dña. Lucía San Andrés Tejera.
Universidad de Oxford. Inglaterra.
Beca del Ministerio de Educación y Ciencia.
Duración: 1 año.

Dra. Dña. Teresa Abad Grillo.
Universidad de Montreal. Canadá.
Beca del Ministerio de Educación y Ciencia.
Duración: 1 año.

Dr. D. Angel Gutiérrez Ravelo.
Universidad de Oxford. Inglaterra.
Beca del Ministerio de Educación y Ciencia.
Duración: 4 meses.

Dr. D. Ezequiel Quintana Morales.
Universidad de San Luis. Usa.
Beca del Ministerio de Educación y Ciencia.
Duración: 2 años.

Dr. D. Victor S. Martín García
University of London. Inglaterra.
Programa Europeo: Capital Humano y Movilidad.
Duración: 1,5 meses.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CURSO

PROYECTOS FINANCIADOS POR LA D.G.I.C. Y T. CON CARGO AL PROGRAMA SECTORIAL DE PROMOCION GENERAL DEL CONOCIMIENTO.

Título: LA REACCIÓN DE HETERO DIELS-ALDER INTER E INTRAMOLECULAR. NUEVAS APLICACIONES SINTÉTICAS. N. Ref.: PB90-0839; Subvención adjudicada: 4.000.000.- Pts. **Fecha inicio:** 30.09.91; **Fecha finalización:** 30.09.94.

Intervienen en este Proyecto los Doctores Palenzuela López (**Investigador Principal**), Galindo Brito y Afonso Rodríguez.

Resumen: La reacción de hetero Diels-Alder, utilizando aldehídos como dienófilos, ha recibido una gran atención durante los últimos años, habiendo sido utilizada para preparación de compuestos de interés biológico tales como carbohidratos y polipropionatos.

Se pretende con este proyecto, ampliar la utilidad sintética de esta reacción en sus aspectos inter e intramoleculares. Desde el punto de vista intermolecular, se pretende llevar a cabo la síntesis estereoselectiva de éteres cíclicos de tamaño medio, utilizando la reacción de hetero Diels-Alder para controlar la estereoquímica de los centros quirales adyacentes al átomo de oxígeno. En la vertiente intramolecular, es objeto de nuestro interés el estudio de la regioselectividad de la reacción en función de la posición del grupo activante sobre la porción diénica de la molécula. Asimismo, se estudiará el efecto de la longitud de la cadena que conecta dieno y dienófilo y la geometría del dieno en el curso de la reacción.

Título: SÍNTESIS Y CONTROL DE LA BIOSÍNTESIS Y PRODUCCIÓN BIOTECNOLOGICA DE DITERPENOS ABIETANICOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS: ANTIOXIDANTES, ANSIOLITICOS, ANTIVIRICOS Y CISTOSTATICOS . N° Ref. PB91-0763. Subvención adjudicada: 5.000.000.- Pts. **Fecha inicio:** 01.01.92; **Fecha finalización:** 31.12.94

Intervienen en este proyecto los Doctores Gutiérrez Luis (**Investigador Principal**) San Andrés Tejera, Abad Grillo, Mederos Molina, Aguiar Castro y Quiñones Fletcher.

Resumen: En las últimas décadas la búsqueda de fármacos de origen natural con actividad específica ha adquirido renovado interés, debido fundamentalmente a los muchos efectos secundarios de los fármacos de origen sintético. Los alcaloides de la *Vinca rosa*: vincristina y vinblastina son ejemplos, entre otros, de fármacos naturales que en los últimos años han invertido la mortalidad de muchas leucemias de tres a uno por cada cuatro casos. Los objetivos de este proyecto se resumen en los siguientes puntos:

1.- Aislamiento, elucidación estructural y actividad biológica (con especial énfasis en: antivíricos, antineoplásicos y antioxidantes), de diterpenoquinonas en especies del género *Salvia* y whitanolidas con actividad inmunorreguladora de solanáceas.

2.- Síntesis de: a) diterpenos y diterpenoquinonas aisladas previamente por nosotros de especies del género *Salvia* y que han mostrado poseer, en ensayos previos, potentes actividades de los tipos indicados al principio. En particular: el rosmanol (de *Salvia canariensis*) posee una actividad antioxidante cuatro veces más potente que el -tocoferol, la 2-ceto-taxodiona (de *S. texana*) ha mostrado una interesante actividad citostática y en especial la rosmaquinona (de *S. canariensis*) ha mostrado una potente actividad antivírica frente a virus humanos y no presenta citotoxicidad. b) Síntesis de sustancias mixtas conteniendo en la misma molécula una porción con actividad antivírica (como la rosmaquinona) y una porción con actividad inmunomoduladora (como la whitajrdina A, aislada por nosotros de *Deprea orinocensis* (Solanacea)) y que ha mostrado poseer una potente actividad inmunopotenciadora.

3.- Del estudio de la actividad y no actividad dentro de la misma familia estructural de sustancias, establecer mediante técnicas informáticas, relaciones estructura-actividad y por ende

los requerimientos espaciales, de electronegatividad y de sustituyentes y de enlaces de hidrógeno para una actividad específica y que pueden llevar en su caso una aproximación a sus receptores moleculares para tales sustancias y al diseño de moléculas más sencillas con el mismo tipo de actividad.

4.- Para aquellas plantas que hayan demostrado poseer en contenido medio, de tales sustancias de interés (en particular *S. canariensis*, *S. texana* y *S. apiana*), aplicación de la Biotecnología de cultivos “in vitro” de células y tejidos vegetales, con objeto de establecer: a) las condiciones de micropropagación y b) las relaciones entre la diferenciación, la morfogénesis y la expresión de la capacidad biosintética y de las rutas biogénicas a través de las cuales se biosintetizan dichos compuestos a fin de establecer las condiciones óptimas para la producción continua de los mismos a partir de callos, tejidos diferenciados y células en suspensión.

El equipo investigador firmante, que está formado por químicos orgánicos, farmacéuticos y biólogos altamente cualificados en la biotecnología de cultivos de células vegetales, está configurado para abordar con éxito todos los aspectos del proyecto.

Título: UTILIZACIÓN DE ESTRATEGIAS SENCILLAS EN LA CONSTRUCCION DE COMPLEJOS SISTEMAS POLIETERICOS FUSIONADOS EN TRANS. SINTESIS ESTEREOCONTROLADA DEL ESQUELETO OXOCICLICO DE LA CIGUATOXINA. N. Ref. PB92-0487. Subvención adjudicada: 43.944.437.- Pts. Fecha inicio: 01.06.93; Fecha finalización: 01.06.98.

Intervienen en este Proyecto los Doctores Delgado Martín (**Investigador Principal**), Pérez Afonso, Alvarez González, Ravelo Socas, Fagundo Plasencia, Cándenas de Luján y las Lcdas. Díaz Díaz, Rico Santos, Regueiro Miguez y Rodríguez Sarmiento.

Resumen: La extremadamente baja accesibilidad de los poliéteres tóxicos de origen marino más activos impide no sólo disponer de un mejor conocimiento estructural de los mismos, sino que además hace inviable la realización de estudios farmacológicos a nivel molecular, no haciendo posible la profundización sobre las razones que justifican la actividad biológica observada. Aún cuando la síntesis particular de algunas de estas complejas moléculas es un brillante objetivo de selectos grupos de investigación, siguen siendo válidos y del mayor interés proyectos sintéticos que cumpliendo los requisitos estructurales de tamaño y flexibilidad conformacional, sean capaces de reproducir la bioactividad presente en los poliéteres naturales. Los objetivos que de manera general se persiguen en nuestro laboratorio se muestran en el Esquema 1. El objetivo reseñado como A se refiere a la expansión intramolecular de epoxi-cicloalquenos (I) para dar sistemas oxobicíclicos puentes (II) con heterosustitución trans,sin,trans. El objetivo mostrado como B resume los pasos preliminares de un proceso sintético de desarrollo en dos direcciones, y que implican las secuencias de reacciones mostradas como II - IV y II - VI, dependiendo que se ejerzan operaciones sintéticas que permitan la formación simultánea de enlaces C-O (II - IV) o de enlaces C-C (II - VI). En cualquiera de los dos casos, el resultado final de ser la creación de subunidades polietéricas tricíclicas fusionadas en trans, diferenciadas entre sí en el número de átomos de carbono en los heterociclos externos. Ambas subunidades pueden, y esto se corresponden con el objetivo C del Esquema 1, en sucesivas operaciones sintéticas, duplicar el número de heterociclos presentes, bien por procesos convergentes de acoplamiento intramolecular, o bien a través de secuencias lineales que operando en dos direcciones generen, en únicos pasos de reacción, nuevos heterociclos externos. El diseño perseguido se basa en la utilización de sustancias de partida únicas en la creación de poliéteres asimétricos mediante reiterada aplicación de la metodología sintética más adecuada (formación de enlaces C-O o de enlaces C-C), dependiendo de la bioactividad que muestren las subestructuras que se vayan generando.

Título: SINTESIS ENANTIOSELECTIVA DE SISTEMAS CICLICOS BIOLOGICAMENTE ACTIVOS: POLIETERES, γ -LACTONAS FUSIONADAS Y 2'-3'DIDEOXINUCLEOSIDOS. N. Ref. PB92-0489. Subvención adjudicada: 18.000.000.- Fecha inicio: 05.31.93; Fecha finalización: 05.31.96.

Intervienen en este Proyecto los Doctores Martín García (**Investigador Principal**), Ramírez Muñoz, Palazón López, Rodríguez Pérez y Añorbe Díaz, junto con los Lcdos. Padrón Carrilo y Martín Ruiz.

Resumen: El proyecto de investigación se centrará en la síntesis en sus formas enantioméricas de moléculas de elevada actividad biológica con estructuras cíclicas. Se realizarán las síntesis de diferentes diastereoisómeros de éteres policíclicos relacionados con toxinas marinas naturales; estudios de interacciones moleculares con cationes, aminoácidos y sales de amonio cuaternarias, y se estudiará la bio-actividad (fundamentalmente neurotoxicidad, citotoxicidad y actividad antivírica). La elección de los estereoisómeros a sintetizar se realizará de acuerdo a comparaciones con las moléculas naturales, las posibles relaciones estructura-actividad que surjan y/o mediante el uso de ordenador. Asimismo, se procederá a la síntesis de 2',3'-dideoxi nucleósidos a partir de γ -lactonas ópticamente puras y se analizarán las bioactividades de ambos tipos de sustancias (fundamentalmente citotóxica y antiviral). Se estudiará la síntesis de sistemas bicíclicos fusionados a γ -lactonas y se aplicará la metodología desarrollada a la síntesis total de sustancias naturales con dichas unidades presentes en su estructura. Se realizarán de manera general dos ensayos sencillos de detección anticancerosa basados en la letalidad de larvas del camarón *Artemia salina* e inhibición de tumores de la patata inducidos por la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*.

Título: SINTESIS ENANTIOSELECTIVA DE ETERES CICLICOS VIA REACCION DE HETERO DIELS-ALDER. N. Ref. PB93-0577. Subvención adjudicada: 3.000.000.- Pts. Fecha inicio: 07.08.94; Fecha finalización: 07.08.97.

Intervienen en este Proyecto Los Drs. Palenzuela López (Investigador Principal), Galindo Brito y Afonso Rodríguez junto con la Lcda. Mujica Fernaud.

Resumen: Este proyecto tiene como finalidad el desarrollo de una metodología para la síntesis enantioselectiva de éteres cíclicos, utilizando la reacción de hetero Diels-Alder como etapa clave. Esta reacción nos permitirá obtener compuestos intermedios con alta selectividad y los sustituyentes adecuadamente dispuestos para su posterior transformación.

La ruta sintética planteada, tiene como características importantes el permitir preparar éteres cíclicos de cualquier tamaño de anillo y con la estereoquímica relativa de las posiciones adyacentes al átomo de oxígeno de éter (α , α') controlada, pudiéndose asimismo obtener compuestos con sustituyentes en las posiciones β , β' que permitirán abordar la preparación de sistemas policíclicos como los existentes en las toxinas polietéreas de origen marino.

También se explorará la utilización de la reacción de hetero Diels-Alder intramolecular como herramienta para la formación estereoselectiva de sistemas oxigenados complejos.

Título: APLICACIONES ESPECTROSCÓPICAS: ANÁLISIS DE FÁRMACOS EN FLUÍDOS BIOLÓGICOS HUMANOS, Y ESTUDIOS ESTEREOQUÍMICOS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS. N Ref.: PB93-0559. Subvención adjudicada: 2.000.000 Pts. Fecha inicio: 07.08.94; Fecha finalización: 07.08.97.

Intervienen en este proyecto el Dr. Trujillo Vázquez (Investigador Principal) y los Lcdos. Gortázar Arias y Ravina Pisaca.

Resumen: Dos temas bien diferenciados se exponen en la presente Memoria con el fin de desarrollar nuevas aplicaciones analíticas, basadas en las técnicas espectroscópicas de Dicroísmo Circular y Resonancia Magnética Nuclear, que aporten ventajas frente a los métodos tradicionales existentes:

A) Dada la alta selectividad del Dicroísmo Circular, la determinación directa de fármacos en sangre humana mediante esta técnica, aportaría un método de análisis simple, rápido y sumamente económico. Los objetivos científico-técnicos del presente apartado del proyecto se adecúan perfectamente a las prioridades del Plan Nacional de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico en el marco de Salud y Farmacia, dentro de "Nuevas técnicas de interés en el control de calidad y detección de fármacos".

B) El estudio estereoquímico de alcoholes tetra-(*O*-benzoil)-glucosilados, mediante Dicroísmo Circular y Resonancia Magnética Nuclear, nos permitiría estudiar la dependencia conformacional del grupo hidroximetilo de la naturaleza estructural de la aglicona, así como establecer un nuevo método para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios basado únicamente en la Resonancia Magnética Nuclear Protónica.

PROYECTOS FINANCIADOS POR LA C.I.C.Y.T. EN EL MARCO DEL PLAN NACIONAL (I+D); PROGRAMA: SALUD Y FARMACIA.

Título: ESTUDIO DE LAS ESTRUCTURAS Y ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE PRODUCTOS NATURALES Y HEMI-SINTÉTICOS CON NUEVOS ESQUELETOS. N. Ref.: FAR90-0472. Subvención Adjudicada: 11.990.000.- Pts. Fecha inicio: 26.11.90; Fecha finalización: 26.11.93.

Intervienen en este Proyecto los Doctores González González (**Investigador Principal**), Gutiérrez Navarro, Estévez Reyes, Gutiérrez Ravelo, Gutiérrez Luis, López Bazzochi y Moujir Moujir, junto con el Licenciado Jiménez Díaz.

Resumen: Los vegetales son una fuente importante de metabolitos secundarios, muchos de los cuales tienen actividades biológicas que los hacen interesantes como potenciales agentes terapéuticos. En el presente proyecto se pretende, por un lado, el aislamiento de productos con nuevos esqueletos de extractos vegetales de procedencia diversa, a fin de determinar sus estructuras químicas y ensayar sus actividades antibióticas, citostáticas y antivíricas. Por otra parte, se pretende continuar los trabajos que ya se vienen realizando en nuestros laboratorios para elucidar los mecanismos de acción de productos cuya actividad biológica ya ha sido demostrada. También nos proponemos la síntesis de análogos y modificaciones estructurales de los productos originales a fin de mejorar dichas actividades.

Título: BUSQUEDA DE NUEVOS FARMACOS CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL Y ANTIVIRAL AISLADOS DE INVERTEBRADOS MARINOS Y DE DINOFLAGELADOS RELACIONADOS CON LAS MAREAS ROJAS. ORIGEN BIOSINTÉTICO DE LAS TOXINAS POLIETEREAS DEL TIPO DSP. N. Ref.: FAR91-0827; Subvención adjudicada: 10.910.000.- Pts. Fecha inicio: 01.11.91; Fecha finalización: 01.11.94.

Intervienen en este Proyecto los Doctores Norte Martín (**Investigador Principal**) López Rodríguez, Fernández Castro y Brito Bobadilla, junto a los Licenciados Padilla Luz y Sánchez Yamaguchi.

Resumen: Los invertebrados marinos son la principal fuente de nuevas sustancias con actividad antitumoral y antiviral, siendo las esponjas, tunicados y gorgonias los principales productores. Teniendo en cuenta que estos organismos pueden ser fácilmente infectados por microorganismos, existe la controversia sobre cual es el origen real de los metabolitos aislados de los mismos. Además, en algunos casos se ha observado que las estructuras de compuestos aislados de invertebrados marinos son muy semejantes a otras aisladas de dinoflagelados, los cuales son algas unicelulares constituyentes del plancton.

En este proyecto, serán estudiadas colecciones de invertebrados recolectados en áreas de gran productividad primaria. En otros casos, "blooms" de dinoflagelados causan el fenómeno

conocido como mareas rojas, que despiertan un gran interés debido al tremendo impacto que tienen no solo en las industrias marisqueras públicas o privadas sino también en el ecosistema.

En las aguas costeras europeas, especialmente en las de Galicia, las mareas rojas del tipo PSP y DSP son de interés creciente, debido en parte al hecho de que en los últimos años se ha observado que se producen más frecuentemente.

Con respecto a las toxinas DSP, análisis llevados a cabo con mejillones europeos han demostrado que la toxicidad se debe principalmente a la presencia de ácido okadaico (OA) y dinofisistoxina 1 (DTX1). Ha sido este hecho el que ha llevado a la Oficina Comunitaria de materiales de referencia (BCR) a poner en marcha el Programa de Toxinas de Marisco, con el objetivo de desarrollar materiales de referencia para las toxinas anteriormente mencionadas. Por esta razón, hemos desarrollado el cultivo del dinoflagelado productor, el Prorocentrum lima, para obtener OA. Una nueva cepa de este dinoflagelado contiene, no solo OA sino también DTX1. En este proyecto, desarrollaremos este nuevo cultivo así como un nuevo procedimiento cromatográfico para obtener DTX1 pura que pueda ser usada como material de referencia. Uno de los aspectos más interesantes de estas toxinas es su origen biosintético. Es de esperar que su biogénesis sea similar a la encontrada para las brevetoxinas, y experimentos biosintéticos usando diferentes tipos de acetato marcado serán llevados a cabo. Estos experimentos no solo tendrán que ver con el origen de la cadena policétida sino también con el mecanismo de ciclación del ácido graso precursor poliepoxidado.

Título: MODELIZACION DE LA ACTIVIDAD Y ADMINISTRACIÓN DE NUEVOS FARMACOS NATURALES Y SINTETICOS MEDIANTE EL DESARROLLO DE MEMBRANAS LIQUIDAS SOPORTADAS. N.Ref. SAF92-1028-CO2-01. Subvención adjudicada: 8.000.000.- Pts. Fecha inicio: 11.06.92; Fecha finalización: 11.06.95.

Intervienen en este Proyecto los Doctores Gutiérrez Ravelo (Investigador Principal), Estévez Reyes, López Bazzochi, Jiménez Díaz, Plasencia Núñez y Estévez Braun.

Resumen: Este subproyecto forma parte de un proyecto coordinado en el que participan los grupos de la Universidad de Barcelona Dr. Valiente, y de La Laguna Dr. Luis Galindo y Dr. Gutiérrez Ravelo.

Los objetivos principales de este estudio de dirigen a obtener nuevos fármacos de origen natural y sintético (Oxaziridinas), investigación básica fitoquímica y estudios de actividad biológica de los citados compuestos.

Otro de los objetivos principales se dirigen a modelizar la actividad de los fármacos mediante el desarrollo de membranas líquidas de transporte facilitado.

Los resultados de estos estudios contribuirán al desarrollo de nuevos agentes con actividad farmacológica así como nuevos métodos de administración. El establecimiento de una metodología de estudio será un logro.

Título: NUEVOS PRODUCTOS NATURALES BIOACTIVOS: ANTIBIOTICOS, ANTIFUNGICOS, CITOSTATICOS, ANTIVIRALES, ANTIINFLAMATORIOS Y ANALGESICOS. ESTUDIOS DE MECANISMOS DE ACCION. MODIFICACIONE SINTETICAS. RELACIONES ESTRUCTURALES. N. Ref.: SAF 239/94. Subvención Adjudicada: 11.000.000.- Pts. Fecha inicio: 11.06.94; Fecha finalización: 11.06.97.

Intervienen en este Proyecto los Doctores González González (**Investigador Principal**), Gutiérrez Navarro, Estévez Reyes, Gutiérrez Ravelo, López Bazzochi, Moujir Moujir, Jiménez Díaz, Crespo Irizar, Estévez Braun, González Pérez y los Licenciados Alvarenga Sosa y Guillermo Alvarez.

Resumen: Es objetivo del presente Proyecto aislar nuevos productos naturales con interés terapéutico como antibacterianos, antifúngicos, antivíricos, citostáticos, antiinflamatorios y analgésicos. Para ello, de los extractos vegetales bioactivos (ensayos guiados) se aislarán las

sustancias responsables de la actividad y se procederá a su determinación estructural, mediante técnicas químicas y espectroscópicas.

Aquellos productos que resulten de interés serán sometidos a estudios de determinación del mecanismo de acción, y se realizarán modificaciones apreciables en su estructura con el objeto de potenciar su acción.

PROYECTOS FINANCIADOS POR EL GOBIERNO AUTONOMO DE CANARIAS A TRAVÉS DE LA CONSEJERIA DE EDUCACION Y UNIVERSIDADES.

Título: ESTUDIO DE LA SÍNTESIS Y DE LA BIOSÍNTESIS Y SU CONTROL “IN VITRO” DE FITOALEXINAS FENENÓLONICAS INDUCIDAS POR AGENTES BIÓTICOS Y ABIÓTICOS EN VARIEDADES DE *MUSA ACUMINATA*, COLLA AAA (PEQUEÑA ENANA Y GRAN ENANA). N. Ref.: P.I. Nº 92/011. Subvención Adjudicada: 4.600.000.- Pts. Fecha inicio: 01.01.93; Fecha finalización: 31.12.95.

Intervienen en este Proyecto los Doctores Gutiérrez Luis (**Investigador Principal**), Kishi Sutto, Quiñones Fletcher, Echeverri López, Mederos Molina, San Andrés Tejera y Abad Grillo.

Resumen: 1. Estudio del grado de producción de fitoalexinas fenolónicas en cultivos celulares “in vitro” de *Musa acuminata* (Var. Gran Enana y Var. Pequeña Enana) con diversos inductores abióticos y bióticos; entre estos últimos con el hongo *Fusarium oxysporum* (causante del mal de Panamá).

2. Estudio de la respuesta de cultivos “in vitro” de *Musa acuminata* previamente elicitados con diversos inductores abióticos frente a la infección con *Fusarium oxysporum*.

3. Aislamiento y caracterización estructural de otras sustancias dentro de la nueva familia de fitoalexinas fenolónicas que no han podido ser estudiadas hasta ahora, dada la pequeñísima cantidad aislada.

4. Estudio de la reacción de cultivos “in vitro” de *Musa acuminata* infectados con *Fusarium oxysporum* frente al tratamiento con las fitoalexinas individuales previamente aisladas y caracterizadas estructuralmente.

5. Estudio de la biosíntesis de fitoalexinas fenolónicas en cultivos “in vitro” de *Musa acuminata*, por incorporación al medio de cultivo de acetato marcado.

6. Síntesis química y su posible adaptación a condiciones trasladables a escala industrial, de aquellas fitoalexinas fenolónicas que se muestren más activas frente al hongo *Fusarium oxysporum*.

7. Estudio comparativo de los extractos enzimáticos de cultivos “in vitro” de *Musa acuminata* no elicitados y elicitados abióticamente a fin de detectar y aislar los enzimas producidos “de novo” para la biosíntesis de las fitoalexinas fenolónicas.

Junto al interés puramente básico de los objetivos señalados, que suponen el acercamiento potencial al esclarecimiento de factores químicos, microbiológicos y bioquímicos que operan en la producción de fitoalexinas fenolónicas en *Musa acuminata*, así como al planteamiento y ejecución de rutas sintéticas asequibles para las mismas y que por otra parte pueden dejar una puerta abierta (objetivo 7) a otros desarrollos futuros: secuenciación de los enzimas aislados y de los genes que los codifican y estudio de los factores que disparan su expresión; existe un interés práctico inmediato en el sentido de que la consecución de dichos objetivos puede poner en nuestras manos metodologías biorracionales alternativas para evitar la infección por parte de agentes patógenos tales como el causante del mal de Panamá, de una especie tan importante para la economía canaria.

PROYECTOS FINANCIADOS POR LA COMISION CIENTIFICA DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS.

Título: PREPARATION OF PURIFIED OKADAIC ACID. N. Ref.: DSP 240990. Subvención Adjudicada: 2.800.000.- Pts.

Es **Investigador Principal** de este Proyecto el Dr. Norte Martín.

Resumen: The determination of shellfish toxins has been identified as a high priority problem for the BCR programme. This implies the need of DSP standards for a toxin intercomparison analysis between different European groups. The only DSP toxin available is the okadaic acid, which is isolated and purified from cultures of the red tide dinoflagellate Prorocentrum lima.

Título: DETERMINATION OF FULL STRUCTURES AND PARTIAL SYNTHESSES OF NEW POLYETHER TOXINS OF MARINE ORIGIN. N. Ref.: MCRC (XII-291-84E). Subvención Adjudicada: 240.000.- ECUS. Fecha inicio: 01.02.93; Fecha finalización: 01.02.96.

Es **Investigador Principal** de este Proyecto el Dr. Julio Delgado Martín.

Resumen: The relationship between cause (molecular structure) and effect (a certain activity in living organisms) is what provides the motivation when drawing up a project. Once the structure of a natural product with these characteristics has been determined, a detailed study of its different properties can begin, in an attempt to understand its behaviour in living systems from a molecular point of view as well as establishing the benefits that can be derived from the same. A study as complete as that mentioned obviously requires the participation of experts in different disciplines, working in close collaboration. The complexity of coordinating such a study has led to a majority of scientists to work in monodisciplinary projects, closer cooperation among the different scientific disciplines being a challenge to be met in the future.

Secondary metabolites of marine origin are playing an increasingly important part in natural products chemistry. The research carried out in this field has produced a great number of compounds with promising biological activities and unique structural characteristics. Chemical research directed to the identification of the molecules responsible for the poisoning in the marine area, has led to the discovery of new linear and macrocyclic compounds with polyether structures different to those of ionophores isolated from terrestrial microorganisms. The most significant chemical differences are the number and nature of the heterocyclic arrangement present.

The research plan proposed here is a new approach in which it combines: a) Isolation and structural elucidation of new polyethers from marine sources; b) synthesis of simpler model compounds; c) detailed NMR studies of these models; and d) correlation between NMR and X-ray derived conformation of acyclic as well as cyclic structures with CD exciton chirality interpretations. The basic data should make it possible to handle NMR and CD data of the more complex polyethers in a much more rational manner. The goal of the project is to develop a general method applicable to the structure determination of new marine polyether toxins.

Título: ENDOGENOUS AND SYNTHETIC INHIBITORS OF PHOSPHOLIPASES AS MEDICINAL SUBSTANCES. N. Ref.: CHRX+CT93-0288. Programa: CAPITAL HUMANO Y MOVILIDAD DE LA C.E.E. Subvención Adjudicada: 37.500.- ECU (Total: 162.500.- ECU). Fecha inicio: 1-11-93; Fecha finalización: 31-10-95.

Investigador Principal: Dr. Victor S. Martín García.

Abstract: This proposal concerns with the creation of a network based on the fact that each of the participating laboratories is highly specialized in one or more techniques or methodologies in the field of medicinal chemistry (organic synthesis, isolation of natural bioactive compounds from natural sources, pharmacology) and biochemistry. The objectives of our research program are: A, elucidate the coupling of phospholipases that cleave choline lipids to their biosynthesis; B, elucidate the mode of regulation by chemical modification (myristylation or phosphorylation); C, isolate endogenous inhibitors of these enzymes (already identified but not yet purified); D, synthesize inhibitors of these enzyme using a knowledge of modern enzymes mechanisms and rational design of inhibitors. Objectives A and B are long term and strictly biochemical; they will be given a lower emphasis than objectives C and D. The members of each team have already made substantial progress on both objectives. Thus phospholipase and lipase inhibitors have been identified and partially purified from insect and plants; extension to mammals is a major aspect of this proposal. Also, the design, synthesis and biological testing of first level phospholipase inhibitors have been completed and thus the foundation work for future successful synthesis has been laid.

The biological/biochemical strengths and the advanced equipment of the School of Pharmacy in London combined with the biochemical and predominantly chemical expertise of the Greek/Spanish groups should produce an effective multidisciplinary team. The main aim of this network concerns with the training of young scientist who should produce the academic and industrial leaders of the future especially for category 1 countries. Specific training will be given in (a) Enzymology, enzyme mechanisms and drug design (b) High technology and radiochemical assays (c) Organic drug synthesis (d) QSAR and computer graphics (e) Pharmaceutical analysis and industrial development of drug.

PUBLICACIONES REALIZADAS EN EL CURSO 1993 - 1994

1.- **Claraenone, a new meroditerpene from brown alga.** M. Norte, A. Sánchez, and A.G. González.

Abstract: A new meroditerpene, claraenone **1**, having an unprecedented carbon skeleton with a [4,3,0] bicarbocyclic nonane ring system, has been isolated from the alga *Cystoseira sp.* Its structure and relative stereochemistry have been determined by spectroscopical methods.

Tetrahedron Letters **1993**, 34(21), 3485-3486.

2.- **Spartidienedione, a new sesquiterpene with a novel carbon skeleton from *Baccharis spartioides*.** M. Norte, F. Cataldo, A. Sánchez, and A.G. González.

Abstract: Spartidienedione, a new sesquiterpene possessing a novel carbon skeleton, was isolated from the aerial part of *Baccharis spartioides* and its structure established by spectroscopical methods.

Tetrahedron Letters **1993**, 34(32), 5143-5146.

3.- **Stereocontrolled synthesis of cyclic ethers by intramolecular hetero-Michael addition. 3. Enantiomeric synthesis of highly functionalized and fused tetrahydropyrans.** J.M. Palazón, M.A. Soler, M.A. Ramírez, V.S. Martín.

Abstract: A methodology based on intramolecular hetero-Michael addition of properly functionalized alkoxy- γ -benzyloxy- α,β -unsaturated esters for the synthesis of highly substituted and fused poly-tetrahydropyrans nuclei of marine polyether toxins with absolute control of all stereocentres is described.

Tetrahedron Letters **1993**, 34 (33), 5467-5470.

4.- **Stereocontrolled synthesis of cyclic ethers by intramolecular hetero-Michael addition. 3. Enantiomeric synthesis of substituted and fused oxepanes.** J.M. Palazón, M.A. Soler, V.S. Martín.

Abstract: The use of an intramolecular hetero-Michael addition of enantiomerically enriched 7-alkoxy-4-benzyloxy-2,3-unsaturated esters for the synthesis of Z-double bond in the linear chain is required in order to achieve good yields. The synthesis of the fused oxepane-tetrahydropyran nucleus of marine polyether toxins with absolute control of all stereocentres is described.

Tetrahedron Letters **1993**, 34(32), 5471-5474.

5.- **Chemical evidences for the participation of a peroxide intermediate in the reaction of singlet oxygen with monoolefins in relationship with the biogenetic pathway to highly oxidized abietane diterpenes.** J.G. Luis, L. San Andrés, W. Quiñones.

Abstract: Chemical evidence has been obtained in two separate experiments for the participation of a peroxide intermediate in the reaction of singlet oxygen with monoolefins. The trapping of such an intermediate in the reaction of 6,7-didehydrocarnosic acid derivatives with molecular oxygen in unequivocal singlet oxygen-generating conditions to give rosmanol and isorosmanol derivatives represents conclusive proof for the cited mechanism. Furthermore, such chemical evidence support our earlier hypothesis of a biogenetic pathway to highly oxidized abietane diterpenes in which enzymatic dehydrogenation and singlet oxygen appear to play important roles.

Tetrahedron Letters **1994**, 35(1), 179-182.

6.- **Studies on the biosynthesis of the polyether marine toxin dinophysistoxin-1 (DTX-1).** M. Norte, A. Padilla and J.J. Fernández.

Abstract: The biosynthetic origin of DTX-1 is establish on the basis of the NMR spectral data of samples obtained by addition of labelled [1-¹³C₁], [2-¹³C₁] and [1,2-¹³C₂] sodium acetate to artificial cultures of the dinoflagellate *Prorocentrum lima*.

Tetrahedron Letters **1994**, 35(9), 1441-1444.

7.- **A versatile approach to cyclic ethers, synthesis of disubstituted oxepanes and oxocanes.** M.T. Mujica, M.M. Afonso, A. Galindo, J.A. Palenzuela.

Abstract: A synthetic sequence for the preparation of α,α' -disubstituted cyclic ethers of various ring sizes and either relative stereochemistry (*cis* or *trans*) is presented. It is based on the hetero Diels Alder reaction of a monoactivated diene and an aldehyde, yielding a silylenol pyrone which is transformed into a linear ether. This ether is cyclized by an intramolecular nucleophilic substitution reaction to the desired cyclic ethers. The viability of this route is demonstrated by the preparation of two examples, an oxocane and an oxolane.

Tetrahedron Letters **1994**, 35 (20), 3401-3404.

8.- **Isolation and synthesis of siphonarienal, a new polypropionate from *Siphonaria grisea*.** M. Norte, J.J. Fernández and A. Padilla.

Abstract: Siphonarienal **1**, a pentapropionate derivative, was isolated from the marine pulmonate mollusk *Siphonaria grisea*. Its structure was established on the basis of its spectroscopic data and its absolute configuration was assured by its enantioselective synthesis.

Tetrahedron Letters **1994**, 35(20), 3413-3416.

9.- **Viridianol, a rearranged sesquiterpene with a novel carbon skeleton from *Laurencia viridis*.** M. Norte, J.J. Fernández, and M.L. Souto.

Abstract: Viridianol **1**, a new rearranged sesquiterpene with a novel carbon skeleton has been isolated from the red seaweed *Laurencia viridis*. The structure was determined through the

interpretation of 2D NMR spectra as a 3,6-cycloprecapnellane carbon skeleton. The relative stereochemistry is proposed on the basis of ROESY and NOEDIFF data.

Tetrahedron Letters **1994**, 35(26), 4607-4610.

10.- **The transformations of epicandicandiol into *Gibberellin A12* isomer.** J.D. Arraez, B.M. Fraga, M.G. Hernández, J.G. Luis.

Abstract: Favorskii rearrangement of a chloro-enol-lactone (**7**), obtained in two steps from the diterpene epicandicandiol (**1**), afforded **9**, which after hydrolysis led to the gibberellin A12 isomer **10**. The stereochemistry of the affected centres has been established as 5 α -H, 6 β -H revising the previously assigned 5 β -H, 6 α -H. The structures of minor products obtained in the autoxidation of 7-oxo-ent-kaur-16-en-18-methyl ester and in the reduction of 7-oxo-ent-kaur-5,16-dien-18 \rightarrow 6-olide have also been established.

Tetrahedron Letters **1994** (en prensa).

11.- **New sesquiterpenes with antifeedant activity from *Maytenus canariensis* (Celastraceae).** A.G. González, I.A. Jiménez, A.G. Ravelo, J.A. Gavín, I.L. Bazzocchi.

Abstract: Five new sesquiterpenes with a dihydro- β -agarofuran skeleton were isolated from *Maytenus canariensis* (Celastraceae) and identified. Their structures and absolute configurations were determined by means of chemical correlations, ^1H and ^{13}C NMR studies, bidimensional ^1H - ^1H and ^1H - ^{13}C correlations, NOE experiments, selective INEPT, and CD studies. The new sesquiterpenes were assayed against *Spodoptera littoralis* in an election test and exhibited insect antifeedant activity.

Tetrahedron **1993**, 49(3), 697-702.

12.- **C-16 Hydroxylated abietane diterpenes from *Salvia mellifera*. Absolute configuration and biogenetic implications.** J.G. Luis, L. San Andrés, A. Perales.

Abstract: 16-hydroxy-abietane diterpenes are rare in *Salvia* species. Now and from the aerial part from *S. mellifera* we have isolated five new 16-hydroxy-abietatrienes, which fit in our postulated biosynthetic pathway as precursors to methidequinone type diterpenes tanshinones. The absolute configuration on C-16 was established by X-ray analysis on single crystal.

Tetrahedron **1993**, 49, 4993-5000.

13.- **New diterpenes from *Salvia munzii*: Chemical and biogenetic aspects.** J.G. Luis, T. Abad.

Abstract: The new natural diterpenes 5,6-didehydro-7-hydroxy-taxodone (**1**), 17-hydroxycryptotanshinone (**2**) and salvicanaraldehyde (**4**) plus the known compounds: taxodone, cryptotanshinone (**3**), 7 α -hydroxyroyleanone, ferruginol, 6,7-didehydro ferruginol (**6**), 6,7-didehydrosempervirrol (**7**), demethylsalvicanol, salvicanaric acid (**5**) and 11,12-didehydro-6,7-secoabieta-8,11,13-trien-6,7-dial-11,6-hemiacetals (**9**) and (**10**) were isolated from the roots of *Salvia munzii*. The structure of the new compounds were established from their spectroscopic data and by chemical correlations. The co-occurrence of some of that compounds in the one species together with the results obtained of photochemical oxidation of 5,6-didehydro-7-hydroxytaxodone supports our earlier hypothesis of a biogenetic pathway to highly oxidized abietatrienic diterpenes in which enzymatic dehydrogenations and single-state oxygen appear to play important roles.

Tetrahedron **1993**, 49, 6277-6284.

14.- **Minor sesquiterpenes from *Maytenus canariensis* with insecticidal and antifeedant activity.** A.G. González, I.A. Jiménez, A.G. Ravelo, I.L. Bazzocchi.

Abstract: One known and four new sesquiterpenes with dihydro- β -agarofuran skeletons were isolated from *Maytenus canariensis* (Celastraceae). Their structures were determined by means of ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic studies, including homo and heteronuclear correlations,

^1H and ^{13}C long range correlation spectra with inverse detection (HMBC) or selective INEPT and NOE experiments. Their absolute configurations were determined by means of CD studies. Two of the compounds which had a new basic polyhydroxylated 3,13-dideoxy-evoninol skeleton exhibited powerful insecticidal activity against *Spodoptera littoralis* and the others proved antifeedant against the same insect in an election test.

Tetrahedron **1993**, *49*, 6637-6644.

15.- Withajardins, withaniolides with a new type of skeleton structure of whitajardins A, B, C and D. Absolute configuration of whitajardin C. J.G. Luis, F. Echeverri, W. Quiñones, A.G. González, A. Perales.

Abstract: Withajardins A, B, C and D are withanolides with a new skeleton isolated from the leaves of *Deprea orinocensis*. Their structures and the absolute configuration of whitajardin C were established by spectral analysis, including 2D-NMR and X-ray diffraction. The ^{13}C NMR assignments of withajardins and acnistins were compared and biogenetic pathways to these compounds were formulated.

Tetrahedron **1994**, *50*(4), 1217-1226.

16.- Structural elucidation and conformational analysis of new lignan butenolides from the leaves of *Bupleurum salicifolium*. A. Estévez Braun, R. Estéves Reyes, A.G. González.

Abstract: From the leaves of *Bupleurum salicifolium* two new benzylidene-benzyl- γ -butyrolactone-type lignans salicifoline (**2**) and isosalicifoline (**3**) were isolated. The dibenzyl-butylolactone (-)-epinortrachelogenin (**1**) was also isolated and it is the first time than this lignan has been obtained from a natural source. Their structures were determined by means of ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic studies, including ^1H - ^{13}C heteronuclear correlation (HETCOR), long range correlation spectra with inverse detection (HMBC), and chemical evidence. A study of the conformational analysis of these lignans using Molecular Mechanics Calculations is also included.

Tetrahedron **1994**, *50*(17), 5203-5210.

17.- Structural determination and biosynthetic origin of two ester derivatives of okadaic acid isolated from *Prorocentrum Lima*. M. Norte, A. Padilla, J.J. Fernández and M.L. Souto.

Abstract: The dinoflagellate *Prorocentrum lima* is responsible for the production of the toxins involved in the red tide phenomenon known as diarrhetic shellfish poisoning (DSP). In this paper we report on the isolation, structural elucidation and biosynthetic origin of two ester derivatives of okadaic acid on the basis of their spectroscopical data. Its biosynthetic origin was established by addition of labelled sodium [$1\text{-}^{13}\text{C}_1$], [$2\text{-}^{13}\text{C}_1$] and [$1,2\text{-}^{13}\text{C}_2$] acetate to artificial cultures of the dinoflagellate.

Tetrahedron **1994**, *50*(30), 9175-9180.

18.- Phenalenone-type phytoalexins from *Musa acuminata*. Synthesis of 4-phenyl-phenalenones. J.G. Luis, W. Quiñones, F. Echeverri, T. Abad.

Abstract: Two new 4-phenyl-phenalenone-type *acuminata* phytoalexins (**2**, **3**) have been isolated from rhizomes of *Musa* infected with the fungus *Fusarium oxysporum*. The structures of the new phytoalexins were elucidated on the basis of spectroscopic evidence, chemical correlation and synthesis from commercial phenalen-1-one. The chemical shift for all of the hydrogen and carbon atoms in the substances were unambiguously established by mono- and bidimensional, homo- and heteronuclear NMR experiments (^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HMQC and HMBC). In preliminary "in vitro" assays, the new phytoalexins have shown inhibitory activity on the growth of the germinative tube of *Fusarium oxysporum* f. sp. *cubense* race 4.

Tetrahedron **1994**, *50*(37), 10963-10970.

19.- **Irenolone and enenolone: two new types of phytoalexin from *Musa paradisiaca***; J.G. Luis, F. Echeverri, W. Quiñones, I. Brito, M. López, F. Torres, G. Cardones, Z.E. Aguiar, C. Pelaez, M. Rojas

Abstract: The fungus *Mycosphaerella fidjiensis* induce on *Musa paradisiaca* the disease known as "sigatoka negra", which produce serious prejudice to the Colombia agriculture. As response to the infection the plant produce phytoalexins. We have isolated such defense substances: upenolone, irenolone and emenolone and established their structures by spectroscopic methods and X-ray diffraction as a new type of phenenolones. Biosynthetic postulate is given for their formation and ^{13}C NMR was assigned to later biosynthesis studies.

J. Org. Chem. **1993**, 58(16), 4306-4308.

20.- **Reaction of dienes with selenium dioxide. 2. Unexpected 8-oxa-3-selenabicyclo-[3.2.1]octanes from linalool.** A. San Feliciano, M. Medarde, J.L. López, M.A. SDalinerio, M.L. Rodríguez.

Abstract: Although selenium reagents promote the formation of cyclic compounds from olefins, this reaction is not usually produced by SeO_2 . The preferential formation of allylic oxidation products and complex mixtures of selenium derivatives is produced with this reagent. However, this reactivity changes in some instances, or for certain compounds such as butadiene. The presence of a hydroxyl group influences the reaction of selenium reagents, and in the treatment of linalool with SeO_2 drastically modifies the reaction course to the isolation of new selenium derivatives **2-5**.

J. Org. Chem. **1993**, 58, 7942-7944.

21.- **Simple designs for the construction of complex *trans*-fused polyether toxins frameworks. Lineal strategy based on entropically favoured oxirane ring enlargement in epoxycycloalkenes followed by Carbon-Carbon or Carbon-Oxygen bond-forming cyclizations.** E. Alvarez, M.T. Díaz, R. Pérez, J.L. Ravelo, A. Regueiro, J.A. Vera, D. Zurita, J.D. Martín.

Abstract: A successful design for the construction of *trans*-fused medium-size cyclic ethers is described. The key features of the synthesis are as follows: (y) intramolecular oxirane ring expansion in cycloalkenes to give bridged oxabicyclic systems and (ii) linear, one- or two-directional synthetic operations which generate external oxocycles in single reaction steps. The general approach involves the intramolecular addition of a stable γ -alkoxy-substituted allylstannane to an aldehyde carbonyl group, and the entire reaction is conducted in one-pot process which includes the following: (i) *vic*-diol fragmentation from the bridged oxabicyclic precursor and (ii) Lewis acid-induced cyclization of the resulting aldehyde-allylic tin system. While the present strategy was mostly developed around racemic models, the potential for adoption of enantioselective features is immediate. The versatility, scope, limitations, and potential applications of the present technology are discussed in detail.

J. Org. Chem. **1994**, 59, 2848-1876.

22.- **Stereoselective synthesis of highly substituted γ -lactones and butenolides by intramolecular Michael addition of enantiomerically enriched γ -phenylthio-acyloxy- α,β -unsaturated esters.** C.M. Rodríguez, T. Martín, M.A. Ramírez, V.S. Martín.

Abstract: The synthesis of polysubstituted γ -lactones by the base-induced cyclization of enantiomerically enriched γ -phenylthio-acyloxy- α,β -unsaturated esters obtained from 2,3-epoxyalcohols is describe. The procedure is highly stereoselective and compatible with a wide range of functionalities (ester, tetrahydropyranyl ether, silyl ether, etc.). Varying degrees of substitution, including quaternary centers, in the final γ -lactone were synthesized with excellent stereoselectivity. Useful functional interconversions were successfully demonstrated, in particular those resulting in butenolides. By the use of AM1 it was concluded that the intramolecular

Michael reaction can be described as a kinetically controlled reaction in which the relative stability of the transition states for all possible final configurations led to geometries in agreement with the experimental results.

J. Org. Chem. **1994**, *59*, 4461.

23.- **Tetra-*O*-benzoyl-glycosylation: A New ^1H Nuclear Magnetic Resonance Method for Determination of the Absolute Configuration of Secondary Alcohols.** M. Trujillo, E.Q. Morales, J.T. Vázquez.

Abstract: A new method for determination of the absolute configuration of secondary alcohols based on the anisotropic effect and glycosylation-induced ^1H NMR shifts is described. The tetra-*O*-benzoyl- β -glucosylation of secondary alcohols induces dramatic shifts in the aglycon ^1H NMR peaks. The differences between the proton chemical shifts of the D-glucosylated derivative and the free alcohol ($\Delta\delta = \delta_{\text{D}} - \delta_{\text{ROH}}$) or more significantly between their chemical shifts in the D- and L-glucosylated derivatives ($\Delta\delta = \delta_{\text{D}} - \delta_{\text{L}}$) are characteristic of the absolute configuration of the secondary chiral alcohol. Furthermore, in most cases the sign of the chemical shift difference of the carbinyl protons correlates with the absolute configuration of their carbons, namely positive or negative $\Delta\delta$ are obtained for *R*- or *S*-carbinyl carbons respectively. Moreover, this method involves the use of one enantiomer and generally a single derivatization is sufficient.

J. Org. Chem. **1994** (en prensa, JO941029M).

24.- **Thymol derivatives from *Vieraea laevigata*.** A.G. González, J. Bermejo, J. Triana, J.L. Eiroa, M.L. Sánchez.

Abstract: The aerial parts of *Vieraea laevigata* afforded, in addition to the known compounds stigmaterol and 9-acetoxy-7-isobutyryloxy-8,10-dihydro-8,10-epoxythymol-angelate, six new thymol derivatives, 7,9-di-(2-methylbutyryloxy)-8, 10-epoxythymol-angelate, 9-isobutyryloxy-7-(2-methylbutyryloxy)-8, 10-epoxythymol-angelate, 9-angeloyloxy-7, 10-di-(2-methylbutyryloxy)-8-hydroxy-thymol, 10-acetoxy-9-angeloyloxy-7-(2-methylbutyryloxy)-8-hydroxy-thymol, 9-angeloyloxy-7-(2-methylbutyryloxy)-8, 10-dihydroxy-thymol and 9-acetoxy-7-(2-methylbutyryloxy)-8, 10-dihydroxy-thymol.

Phytochemistry **1993**, *32*(1), 202-203.

25.- **Three diterpenoid alkaloids from *Delphinium cossonianum*.** G. de la Fuente, J.A. Gavín, R.D. Acosta, F. Sánchez-Ferrando.

Abstract: Three new diterpenoid alkaloids, dehydrocardiopetaline, 8-*O*-cinnamoylgraciline and cossonine, together with cardiopetaline were isolated from *Delphinium cossonianum*. The structures of the new alkaloids were determined from chemical and spectral evidence, using selective INEPT, HMQC, HMBC and ROESY NMR techniques.

Phytochemistry **1993**, *34*(2) 553-558.

26.- **Sesquiterpene esters and sesquiterpene coumarin ethers from *Ferula linkii*-TF.** A.G. González, J.G. Díaz, L. Arancibia, E. Valencia, P.P. De Paz, J. Bermejo.

Abstract: Seven new sesquiterpene esters plus other known substances were isolated from the aerial part of *Ferula linkii*-TF and characterized. Four sesquiterpene coumarin ethers (colladin, colladinin, nevskin and umbelliprenin) were also obtained for the first time from this plant. Comparison with compounds obtained from plants of *F. linkii* from Gran Canaria generated some potentially significant chemosystematic data.

Phytochemistry **1993**, *33*(4), 863- 866.

27.- **Abietane diterpenes from *Salvia munzii*.** J.G. Luis, T. Abad.

Abstract: A new aromatic diterpene has been obtained from the aerial part of *Salvia munzii* and its structure identified on the basis of spectral data as 16-hydroxy-7-methoxy-rosmanol. The

known diterpenes: carnosic acid, carnosol, 16-hydroxy-carnosol, isorosmanol, epirosmanol, rosmanol, 7-methoxy-rosmanol, 16-hydroxy-rosmanol, 16-hydroxy-isorosmanol, 16-hydroxy-carnosic acid and 16-hydroxy-epirosmanol were also isolated from the same source.

Phytochemistry **1993**, 34(3), 863-864.

28.- **Diterpenes from the aerial part of *Salvia columbariae***. J.G. Luis, W. Quiñones, T. Abad, M.P. Kishi.

Abstract: The new diterpenes 11,12-di-O-methylrosmanol and 11,12-di-O-methylcarnosol, together with the known compounds carnosic acid, carnosol, rosmanol, epirosmanol, isorosmanol, salvicanol and rosmadial were isolated from the aerial part of *Salvia columbariae*. The structure of the new diterpenes were established from their spectral data and chemical correlations. The co-occurrence of all these compounds in a single species provided further support of our previously postulated biogenetic pathway to highly oxidized abietatriene compounds involving enzymatic dehydrogenation processes and the participation of singlet oxygen.

Phytochemistry **1993**, 35(5), 1371-1374.

29.- **Structure-antimicrobial activity relationships of abietane diterpenes from *Salvia* species**. L. Moujir, A.G. Gutiérrez, L. San Andrés, J.G. Luis

Abstract: Twenty-one abietatriene diterpenes isolated from *Salvia* species were evaluated for antimicrobial activity against three strains of bacteria and one yeast. The results obtained show that the free catechol grouping is essential for antimicrobial activity against Gram-positive bacteria and that activity appears to be independent of the closing position of the lactone group in the class A compounds. If there was an extra hydroxyl group at C-6 or C-7, activity was reduced to less than a third, and a hydroxy-methylene group at C-16 also rendered the products ineffective. Compounds where the catechol grouping had been oxidized to a quinone exhibited enhanced activity.

Phytochemistry **1993**, 34(6), 1493-1495.

30.- **Tilifolidione, a cycloheptannaphthoquinone-type diterpenoid of abietanic origin from the roots of *Salvia tiliaefolia***. J.G. Luis, W. Quiñones, F. Echeverri.

Abstract: A new diterpenequinone, which possesses a hitherto unknown cycloheptanenaphthoquinone skeleton, together with the known compound ferruginol, was isolated from the roots of *Salvia tiliaefolia*. The structure of the new diterpene was established from its spectral data and by exclusive 1D and 2D NMR experiments.

Phytochemistry **1994**, 36(1), 115-117.

31.- **Structure and absolute configuration of a sesquiterpene from *Maytenus boaria***. A.G. González, I.A. Jiménez, I.L. Bazzocchi, A.G. Ravelo.

Abstract: Six dihydro- β -agarofurans (5,11-epoxy-5 β ,10 α -eudesm-4(14)-ene) sesquiterpenes were isolated from *Maytenus boaria*. One is new and its structure was elucidated by means of ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic studies, including ^1H - ^{13}C heteronuclear correlation (HETCOR), long-range correlation spectra with inverse detection (HMBC) and ROESY experiments. Its absolute configuration was determined by application of the CD exciton chirality method. The new sesquiterpene has the basic polyhydroxy skeleton of magellanol. Preparation of a derivative provided additional information.

Phytochemistry **1994**, 35(1), 187-189.

32.- **Columbaridione a diterpenequinone from *Salvia columbariae***. J.G. Luis, T. Abad, W. Quiñones, M.P. Kishi.

Abstract: The new diterpenequinone columbaridione together with the known compounds 7-methoxyrosmanol, 7-ethoxyrosmanol, 11-acetoxy carnosic acid, 20-deoxocarnosol and miltidiol

were isolated from the aerial part of *Salvia columbariae*. The structure of the new diterpenequinone was established from spectral data and chemical correlations.

Phytochemistry **1994**, 36(1), 251-252.

33.- **Acnistins F-H whitanolides from *Dunalia solanacea***. J.G. Luis, F. Echeverri, A.G. González.

Abstract: The new natural whitanolides acnistin F-H, were isolated from the leaves of *Dunalia solanacea*. Their structures were established from their spectroscopical data and chemical correlations.

Phytochemistry **1994**, 36(3), 769-772.

34.- **Acnistins C and D, whitanolides from *Dunalia solanacea***. J.G. Luis, F. Echeverri, A.G. González.

Abstract: The new natural whitanolides, acnistin C and acnistin D, plus the known compounds acnistin A, B and E, were isolated from the leaves of *Dunalia solanacea*. Their structures were established from their spectroscopic data.

Phytochemistry **1994**, 36(5), 1297-1301.

35.- **Lanosterol derivatives from *Phellinus torulosus***. A.G. González, T. Siverio, F.J. Toledo, M.J. Mediavilla, E. Beltrán, J. Bermejo.

Abstract: Three novel triterpenoids, natalic, torulosic and albertic acid, were isolated from the fungus *Phellinus torulosus*. Their structures were elucidated by ¹H, ¹³CNMR, MS and chemical methods.

Phytochemistry **1994**, 35(6), 1523-1526.

36.- **Withajardin E, a new compound isolated from *Deprea orinocensis***. J. G. Luis, F. Echeverri, A.G. González.

Abstract: The structure of withajardin E, a new bicyclic-side chain withanolide corresponding to withajrdines series was isolated from *Deprea orinocensis* leaves and its structure was assigned through 2D NMR.

Phytochemistry **1994** (en prensa).

37.- **New lignan butenolides from *Bupleurum salicifolium***. R. Estévez Reyes, A. Estévez Braun, A.G. González.

Abstract: Three new lignans were obtained from the roots of *Bupleurum salicifolium* (Umbelliferae). Two proved to be butenolides, methylchsnarolide (**1**) and chasnarolide (**3**), and the other, a γ -butyrolactone, was benchequiol (**6**). Their structures were determined by spectral and chemical means.

Journal Natural Products **1993**, 56(7), 1177-1181.

38.- **Minor sesquiterpenes from *Maytenus magellanica***. A.G. González, M.P. Núñez, I.A. Jiménez, A.G. Ravelo, I.L. Bazzocchi.

Abstract: One known (**1**) and four new dihydro- β -agarofuran sesquiterpenes (**2-5**) were isolated from *Maytenus magellanica*. Their structures were elucidated by means of ¹H and ¹³C NMR spectroscopic studies, including ¹H-¹³C heteronuclear correlation (HETCOR), long range correlation spectra with inverse detection (HMBC), and ROESY experiments. Their absolute configuration were determined by application of the cd exciton chirality method.

Journal Natural Products **1993**, 56(12), 2114-2119.

39.- **The absolute stereochemistry of senexdiolic acid at C-22**. A.G. González, T.Siverio, J. Bermejo, A.G. Castellano, F.J. Toledo.

Abstract: The absolute stereochemistry of senexdiolic acid, a triterpene isolated from *Fomes senex*, *Phellinus torulosus*, and *Phellinus pomaceus* has been determined as *S* at C-22 by double resonance experiments and chemical correlation with epi-inotodiol (**6**).

Journal of Natural Products **1993**, 56(12), 2170-2174.

40.- **4,5-Dihydroblumenol A. A new nor-isoprenoid from *Perrottetia multiflora* (Celastraceae).** A.G. González, J.A. Guillermo, A.G. Ravelo, I.A. Jiménez.

Abstract: A new carotenoid-like compound, 4,5-dihydroblumenol A (**1**), and blumenol A (**2**) were isolated from *Perrottetia multiflora* (Celastraceae). This is the first report of C-13-type metabolites from this family, and the structure of the new compound was elucidated by spectroscopic studies.

Journal Natural Products **1994**, 57(3), 400-402.

41.- **Antibiotic activity and absolute configuration of 8*S*-heptadeca-2(*Z*),9(*Z*)-diene-4,6-diyne-1,8-diol from *Bupleurum salicifolium* (Umbelliferae).** A. Estévez Braun, R. Estévez Reyes, L.M. Moujir, A.G. Ravelo, A.G. González.

Abstract: A polyacetylene has been isolated from *Bupleurum salicifolium*. Its structure and absolute configuration were determined to be 8*S*-heptadeca-2(*Z*),9(*Z*)-diene-4,6-diyne-1,8-diol (**1**) by means of ¹H and ¹³C NMR spectroscopic studies, including ¹H-¹³C heteronuclear correlation (HMQC) and long-range correlation spectra with inverse detection (HMBC). Its absolute configuration was determined by application of the Horeau method. This compound exhibited significant antibiotic activity against the Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*. Also isolated during this investigation were the known compounds: betulin, herniarin, 6,7,8-trimethoxycoumarin, *p*-hydroxyphenethyl alcohol, pluviatolide, guamaroline, bursehernin, guayadequiol, kaerophyllin, and matairesinol dimethyl ether.

Journal Natural Products **1994** (en prensa, 94045/J/M).

42.- **Sesquiterpenes from *Maytenus magellanica* (Celastraceae).** A.G. González, M.P. Núñez, I.L. Bazzocchi, A.G. Ravelo, A.J. Díaz.

Abstract: Five dihydro- β -agarofuran (5,11-epoxy-5 β ,10 α -eudesm-4(14)-ene) sesquiterpenes, three of which have a novel substitution pattern were isolated from *Maytenus magellanica* and their structures elucidated by means of ¹H and ¹³C NMR spectroscopic studies, including ¹H-¹³C heteronuclear correlation (HETCOR), long range correlation spectra with inversal detection (HMBC) and NOE experiments. Their absolute configurations were determined by application of the CD exciton chirality method while hydrolysis and preparation of derivatives provides additional information. Two of the sesquiterpenes exhibited significant antifeedant activity against *Spodoptera littoralis*.

Natural Products Letters **1993**, 2(3), 163-170.

43.- **Magellanin, a new triterpene dimer from *Maytenus magellanica*.** A.G. González, A. Crespo, A.G. Ravelo, O.M. Muñoz.

Abstract: Magellanin, a new triterpene dimer was isolated from *Maytenus magellanica*. Its structure was elucidated by spectroscopy based on a novel unit combination.

Natural Products Letters **1994**, 4, 165-169..

44.- **New phenalenone-type phytoalexins from *Musa acuminata* (Colla AAA) grand nain.** J.G. Luis, W. Quiñones, F. Echeverri, T. Abad, M.P. Kishi, A. Perales.

Abstract: Four new phenalenone-type phytoalexins (**2-5**) have been isolated from rhizomes of *Musa acuminata* (AAA) infected with the fungus *Fusarium oxysporum*. The structures of the new phytoalexins were elucidated on spectroscopic evidences, chemical correlations, synthesis, and X-ray diffraction analysis of the major one **2**. The chemical shift for all of the hydrogen and

carbon atoms in the substances were unambiguously established by mono- and bidimensional, homo- and heteronuclear NMR experiments (^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HMQC and HMBC). In preliminary "in vitro" assays, all of the four new phytoalexins have shown inhibitory activity on the germinative tube's growth of *Fusarium oxysporum* f. sp. *cubense* race 4.

Natural Products Letters **1994** (en prensa).

45.- A type proanthocyanidins from *Prunus spinosa*. Configurational studies from CD and NMR data. A.G. González, A. Crespo, J.A. Palenzuela, A.G. Ravelo.

Abstract: Two new A-type proanthocyanidins were isolated from *Prunus spinosa*. Its structures were elucidated by spectroscopy. We also included configurational studies based on CD and NMR data.

Natural Products Letters **1994** (aceptada).

46.- New angelic and tiglic dihydro- β -agarofuran ester sesquiterpenoids from *Maytenus canariensis* (Celastraceae). A.G. González, I.A. Jiménez, A.G. Ravelo, I.L. Bazzocchi.

Abstract: Tiglic and angelic ester dihydro- β -agarofuran skeleton sesquiterpenes have been isolated from *Maytenus canariensis* (Celastraceae) and their structures determined by spectroscopy. They underwent significant transformations on contact with silica gel or in solutions of CHCl_3 . The new sesquiterpenes were assayed against *Spodoptera littoralis* in an election test and exhibited antifeedant activity.

Natural Products Letters **1994** (aceptada, n° 3016).

47.- Inhibition of potato cyst nematode hatch by lignans from *Bupleurum salicifolium* (Umbelliferae). J.A. González, A. Estévez Braun, R. Estévez Reyes, A.G. Ravelo.

Abstract: A series of lignans from *Bupleurum salicifolium* Soland (Umbelliferae) were tested for nematostatic activity on the cysts and freed second-stage juvenile of the potato cyst nematodes *Globodera rostochiensis* and *G. pallida*. None of the six lignans tested -burshehnerin, matairesinol, syringaresinol, the novel product bluperol, guayarol, and a derivative, nortrachelogenin triacetate- showed nematocidal activity in an in vitro analysis with second-stage juveniles, but significant differences were noted when the lignans were assayed for nematostatic activity as cyst hatching inhibitors. Burshehnerin and matairesinol showed the greatest activity, at concentration of 50 pp. This is the first known instance of a natural product inhibiting the hatch of the nematode *G. pallida*. The HID (hatching inhibitory dose) of burshehnerin was estimated, and some conclusions were drawn about the structure-activity relationship of the lignans under study.

Journal of Chemical Ecology **1994**, 20(3), 517-524.

48.- New sesquiterpenes from *Maytenus* species (Celastraceae). Taxonomic and chemotaxonomic considerations concerning of Chilean *Maytenus*. A.G. González, I.A. Jiménez, M.P. Núñez, A.G. Ravelo, I.L. Bazzocchi, O.M. Muñoz, M.A. Aguilar.

Abstract: Three new dihydro- β -agarofuran sesquiterpenes from two species of *Maytenus* were isolated and their structures were elucidated by means of ^1H and ^{13}C NMR studies. The differences and similarities noted in the chemical content of the dihydro- β -agarofuran sesquiterpenes from the four *Maytenus* species from Chile are in line with the taxonomic characterization of these species; their geographical distribution is also given.

Journal of Chemical Ecology **1994**, 20(4), 823.

49.- An enantioselective approach to the synthesis of polycyclic ethers. V.S. Martín, J.M. Ode, J.M. Palazón, M.A. Ramírez, M.A. Soler.

Abstract: The enantioselective synthesis of some γ -lactones by an intramolecular Michael type addition on α,β -unsaturated esters is rationalized by the relative thermodynamic stabilities of the possible final products, examined by semi-empirical methods. The structure of the α -anion

obtained by basic treatment permits the remarkable diastereoselection shown by the alkylation to be understood. Free anions and chelated ones with metal sparkles or a lithium cation (MNDO) are analyzed as well as the possible solvent effects.

An. Quim. **1993**, 85, 67-72.

50.- Enantioselectividad en la síntesis y alquilación de γ -lactonas altamente sustituidas: un modelo semiempírico. V.S. Martín, M.A. Ramírez, T. Martín, C.M. Rodríguez.

Abstract: The enantiomeric synthesis by intramolecular hetero-Michael additions of polysubstituted and polycyclic ethers present in marine toxins is described. The stereoselectivity in the cyclization steps is governed by the double bond geometry of the electrophilic double bond. A silicon assistance observed in the cyclization step led to the stereocontrolled synthesis of oxepanes.

An. Quim. **1993**, 85, 85-88.

51.- Aplicación del método de la quiralidad exciton al estudio conformacional de carbohidratos. J.T. Vázquez, E. Morales, J.I. Padrón.

Abstract: La dependencia conformacional del grupo hidroximetilo de la naturaleza del sustituyente en el carbono anomérico (aglicona) queda puesta de manifiesto en el presente estudio espectroscópico, mediante DC y RMN, de sistemas glicopiranosidos de origen sintético. La perturbación creada por los sustituyentes, alcoholes secundarios quirales y aqueirales de distinto tamaño, tiene principalmente su origen en el efecto estereoelectrónico *exo*-anomérico.

An. Quim. **1993**, 89(1), 123.

52.- The structure of acnistin B and immunosuppressive effect of three acnistins. J.G. Luis, F. Echeverri, F. García, M. Rojas.

Abstract: The structure of the new whitanolide: acnistin B, isolated from *Dunalia solanaceae*, has been established by NMR experiments and the immunosuppressive effects of acnistins A, B and E on human lymphocytes have been measured.

Planta Medica **1994**, 60, 348-350.

53.- Calcium dependence of the mechanical response evoked by okadaic acid in smooth muscle. E. Arteche, M.P. Ausina, J.D. Martín, M. Norte, C. Advenier, M.L. Candenás.

Abstract: The effects of okadaic acid (OA), obtained from a culture of the marine dinoflagellate *Prorocentrum lima* were studied on isolated strips of rat myometrium.

The contractile response evoked by OA 5, 10, and 20 μ M in normal physiological solution was unaffected in the presence of tetrodotoxin (10 μ M), indomethacin (3 μ M) or a cocktail of antagonist which blocked muscarinic, adrenergic, histaminergic, serotonergic, and opioid receptors. Similarly, the response of the OA was unaffected in the presence of nifedipine at a concentration (1 μ M) which completely or highly blocked the response to KCl (60 mM), oxytocin (1 μ M) or acetylcholine (100 μ M). In a Ca^{2+} -free 1 mM EGTA-containing solution, the response to 10 and 20 μ M OA was slightly but significantly reduced whereas the response to 5 μ M OA was abolished. However, a response similar to that evoked in Ca^{2+} -containing solution was observed when OA 5 μ M was added to the bath in the presence of oxytocin 1 μ M or vanadate 160 μ M in a Ca^{2+} -depleted solution with 1 mM EGTA. These data suggest that the response of rat myometrium to OA ($\geq 5 \mu\text{M}$) is not mediated through activation of membrane receptors or neurotransmitter release nor by cyclo-oxygenase products. The response to OA (10 and 20 μ M) is highly resistant to the absence of calcium in the medium and does not seem to involve calcium entry through dihydropyridine-sensitive Ca^{2+} channels. However, our results also show that the response evoked by OA is not completely independent of extracellular calcium and/or calcium accessible to EGTA and suggest that a minimal activation of a Ca^{2+} -dependent mechanism is necessary for OA to be effective.

Planta Medica **1994** (aceptado, n° 290494).

54.- **The terpenoids of *Maytenus boaria* Mol. (Celastraceae).** O.M. Muñoz, R. Ruiz, A.G. González, M.P. Núñez, I.A. Jiménez, A.G. Ravelo.

Abstract: The known triterpenoids β -amyirin (= olean-12-en-3 β -ol; **22**), lupeol (= lup-20(29)-en-3 β -ol; **17**), betulin (= lup20(29)-ene-3 β ,28-diol; **18**), lup-20(29)-ene-3 β ,30-diol (**20**), oleanolic acid (= 3 β -hydroxyolean-12-en-28-oic acid; **21**), and betunolic acid (= 3-oxolup-20(29)-en-28-oic acid; **19**), together with epicatechol (= *cis*-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3,5,7-triol; **23**), 5'-*O*-methylgallo catechol (= *trans*-2-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3,5,7-triol; **24**), and 4-hydroxybenzaldehyde were isolated from the aerial parts of *Maytenus boaria* (MOL.). Additionally, the eight 4C4-dihydro- β -agarofuran sesquiterpenoids **1-8**, one of them a diol with a (4*R*)-configuration, and compound **9** were present in the extract. The structures of these compounds were established by spectroscopic and chemical means.

Helvetica Chim. Acta **1993**, 76, 2537-2543.

55.- **The revised structure of the norditerpenoid alkaloid peregrine.** G. de la Fuente, L. Ruiz-Mesía, M.L. Rodríguez.

Abstract: The structure of peregrine (**1**), a norditerpenoid alkaloid isolated from *Delphinium peregrinum* var. *elongatum* BOISS, was revised on the basis of the ¹H-COSY, HMQC, HMBC, and ROESY NMR spectra and of the X-ray analysis of its parent alcohol **2**. Some of the ¹³C-NMR resonances of **1** and the related alkaloids peregrine alcohol (**2**), 14-*O*-acetylperegrine (**3**), bicoloridine (**4**), bicoloridine alcohol (**5**), 6-*O*-acetylbicolorine (**6**), bicolorine (**7**), and 14-*O*-acetylbicolorine (**8**), were also reassigned.

Helvetica Chimica Acta **1994**, 77 (608).

56.- **Depsidones from *Lobaria pulmonaria* and their taxonomic importance.** A.G. González, J. Bermejo, E.M. Rodríguez, C.E. Hernández.

Abstract: Seven β -orcinol depsidones were isolated from *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm. var. *meridionalis* (Vain) Zahlbr. gathered on *Pinus canariensis*, three, methylstictic acid, hypostictic acid and cryptostictic acid, for the first time from this species. Stictic acid and constictic acid acetone condensation derivatives were formed during the extraction process. The possible chemotaxonomic implications are discussed.

Biochemical Systematic and Ecology **1994**, 22(6), 583-586.

57.- **Distribution of sesquiterpene lactones in *Cheirolophus* from Canary Islands.** A.G. González, J. Castañeda, J. Bermejo, P.P. De Paz.

Abstract: Three species of *Cheirolophus* endemic to the Canary Islands were studied and yielded eight sesquiterpene lactones: acetylagerin A (a new natural product), aguerin A, 11 β H-11,13-dihydrodeacylagerin A, 11 α H-11,13-dihydrodeacylagerin A (not previously described), 11 β H-11,13-dihydroagerin A (new as a natural product); deacylagerin A, cyanropicrin and aguerin B.

Biochemical Systematic and Ecology **1993**, 21(2), 267-270.

58.- **Lamarckinine, a new bisnorditerpenoid alkaloid from *Aconitum lamarckii* Reichenb.** G. de la Fuente, T. Orribo, J.A. Gavín, R.D. Acosta.

Abstract: A new bisnorditerpenoid alkaloid lamarckinine (**1**) containing a C(19) = N-azomethine group was isolated from *Aconitum lamarckii* Reichenb., besides neoline, 1,14-diacetylneoline, 8-*O*-ethylbenzoylaconine, columbianine, delcosine, lycocotonine, and 18-methoxygadesine. The structure of the new alkaloid was elucidated by 2D nmr spectroscopy and its conversion into deoxymethylenelycotonine.

Heterocycles **1993**, 36(7), 1455-1458.

59.- **Unambiguous ^{13}C NMR assignment of acnistins and absolute configuration of acnistin A**; J.G. Luis, F. Echeverri, W. Quiñones, A.G. González, F. Torres, G. Cardona, R. Archbold, M. Rojas, A. Perales.

Abstract: Carbon and proton atoms were fully assigned in this new type of wythanolide by HMQC and HMBC experiments. The absolute configuration of acnistin A was determined by X-ray diffraction. Proton and ^{13}C NMR measurements are particularly useful in identifying members of this group of natural products.

Steroids **1994**, 59, 299-304.

60.- **Screening of antimicrobial and cytotoxic activities of Panamanian plants**. A.G. González, L. Moujir, I.L. Bazzocchi, M.D. Correa, M.P. Gupta.

Abstract: 34 crude extracts of Panamanian plants, representing 4 species from Celastraceae and 5 species from Lamiaceae, have been screened for antimicrobial activity against thirteen bacterial strains and two yeast. The cytotoxic activity was assayed against HeLa and Hep-2 cell lines. Fifty-three percent were found to have significant antimicrobial activity against, at least, two of the organism tested and 26.5 percent showed $\text{IC}_{50} < 100$ mg/ml against one cell line.

Phytomedicine **1994**, 1, 1-5.

61.- **Triterpenos con un nuevo esqueleto friedolano transpuesto de *Schaefferia cuneifolia***. A.G. González, A.G. Ravelo, I.A. Jiménez, M.X. Domínguez

Abstract: Two new rearranged friedooleane triterpenes has been isolated from a extract of *Schaefferia cuneifolia* and its structure established as 3-oxo-25(9 \rightarrow 8)abeo-friedoolean-4(23)-en-24 \rightarrow 1-olida (**1**) and 3-oxo-25(9 \rightarrow 8)abeo-friedoolean-4(23)-en-24-al (**2**) from its spectral data.

Revista Latinoamericana de Química **1994** (aceptado, nov. 11-18).

62.- **Biological activity of secondary metabolites from *Bupleurum salicifolium* (Umbelliferae)**. J.A. González, A. Estévez Braun, R. Estévez Reyes, I.L. Bazzocchi, L.M. Moujir, I.A. Jiménez, A.G. Ravelo, A.G. González.

Abstract: Secondary metabolites isolated from *Bupleurum salicifolium* were tested against: viruses, Gram-positive and Gram-negative bacteria; the yeast *Candida albicans*; the nematodes *Globodera pallida* and *G. rostochiensis*, the insect *Spodoptera littoralis* and the crustacean *Artemia salina*. Also, these compounds were tested against tumoral and notumoral cell lines. The polyacetylene 8S-heptadeca-2(Z)-9(Z)-diene-4,6-diyne-1,8-diol exhibited toxicity for *Artemia salina* and significant antibiotic activity against Gram positive bacteria. Also nine lignans, and a coumarin showed toxicity for *Artemia salina*. And the lignans busehernin and matairesinol inhibited hatch of the nematodes being the first lignans having an effect on phytoparasitic nematodes and the first natural products ever reported to affect hatch of *G. pallida*.

Experientia **1994** (aceptado).

63.- **Effects of okadaic acid on the human isolated bronchus**. E. Naline, M.-L. Candenas, C. Palette, J. Moreau, M. Norte, J.-D. Martín, M. Pays, C. Advenier.

Abstract: The effects of okadaic acid, a polyether derivative of a 38-carbon monocarboxylic fatty acid obtained from a culture of the marine dinoflagellate, *Prorocentrum lima*, were studied on the human isolated bronchus. In low concentrations (0.01 and 0.03 μM), okadaic acid had no significant effect of its own on the human isolated bronchus, but in higher concentrations (0.1-10 μM) it induced a series of contractions and relaxations. The first contraction was of low intensity (5% of maximum response to acetylcholine 3 mM) and occurred early. The second contraction had a higher amplitude (30% of maximum response to acetylcholine 3 mM) and reached its peak with okadaic acid 0.3 μM . At higher concentrations (1-10 μM),

following a relaxation phase, a later rebound contraction occurred between 70 and 120 min and corresponded to 40% of the maximum response to acetylcholine 3 mM. In addition, okadaic acid inhibited or abolished the contractile response evoked by either KCl 60 mM or acetylcholine 3 mM with IC_{50} of 0.04 and 0.12 μ M, respectively. The second contraction evoked by 0.3 μ M okadaic acid was partially inhibited in the presence of the Ca^{2+} channel blocker, nicardipine 1 μ M, or after incubation of the human bronchus in a Ca^{2+} -free solution and it was completely abolished in the presence of $CdSO_4$ 0.1 mM. The non-specific smooth muscle relaxant, papaverine (1-15 μ M), inhibited the second contractile response to okadaic acid 0.3 μ M in the way it inhibited the KCl 60mM- or acetylcholine 3mM-induced response. In contrast, caffeine (0.1-10 mM) inhibited or almost completely abolished inhibition of the contractile responses to KCl 60 mM or acetylcholine 3mM. Okadaic acid 1 μ M did not affect the intracellular levels of phosphoinositides in the human isolated bronchus. To conclude, these results show that the okadaic acid induces complex contractile and relaxant effects on the human isolated bronchus. Its contractile effect is independent of the phosphoinositide pathway; it seems to involve, at least partially, entry of Ca^{2+} into the cell and mobilization of intracellular Ca^{2+} from a caffeine-dependent pool, but other mechanisms may also be acting.

European Journal of Pharmacology **1994**, 256, 301-309.

64.- Influence of calcium on the effects of okadaic acid and its interaction with caffeine and theophylline in rat myometrium. M.-L. Candenas, E. Arteché, M. Norte, C. Advenier, J.D. Martín.

Abstract: The effects of okadaic acid (OA), a monocarboxylic acid produced by marine dinoflagellates belonging to the genera *Dinophysis* and *Prorocentrum*, and their interactions with theophylline and caffeine were studied on the rat-isolated uterus in a calcium-containing medium and a calcium-free medium in the presence of 10^{-3} M EGTA.

Okadaic acid (5×10^{-6} to 5×10^{-5} M) induced a concentration-dependent contraction of the rat-isolated uterus corresponding, with 5×10^{-5} M, to $142.3 \pm 6.1\%$ ($n = 7$) of the contraction induced by oxytocin 10^{-6} M. The time to peak tension was inversely proportional to the maximum effect produced. The contraction was not sustained and was followed by a concentration-dependent decrease in tone. In a Ca^{2+} -free medium containing 10^{-3} M EGTA the contractile effects of OA were significantly inhibited or reduced. A 30 min pretreatment with theophylline (3×10^{-3} M) or caffeine (2×10^{-2} M) significantly reduced, in a Ca^{2+} -containing medium, the maximum contractile effect of OA 10^{-5} and/or 2×10^{-5} M and shortened the relative time to peak tension. In a Ca^{2+} -free medium containing 10^{-3} M EGTA, only the second effect was observed. With a 1 min pretreatment and in a Ca^{2+} -containing medium, theophylline 3×10^{-3} M and caffeine 10^{-2} M did not modify the maximum effect of OA 10^{-5} M but shortened the time to peak tension. The same concentrations of the xanthines potentiated the E_{max} of OA 5×10^{-6} M in the Ca^{2+} -containing medium or in a Ca^{2+} -free medium containing 10^{-3} M EGTA. Okadaic acid 10^{-6} M used as 30 min pretreatment versus OA 10^{-5} M and 2×10^{-5} M behaved like caffeine and theophylline.

These results suggest that the OA-induced contraction of the rat uterine smooth muscle is partly effected by transmembrane calcium movements which can be inhibited in an $O.Ca^{2+}$ - 10^{-3} M EGTA solution or by theophylline or caffeine. This contraction also involves mobilization of Ca^{2+} from an intracellular pool which is also xanthine-sensitive. The latter effect seems to be important in inducing the contractile effect. This study does not exclude the possibility of other mechanisms being involved in the contraction induced by OA.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol **1994** (en prensa, 349).

65.- Immonomodulatory properties of acnistins C, D, F and G. Structure-activity relationships. M. Rojas, F. Echeverri, F. García, F. Torres, J.G. Luis, A.G. González, G. Cardona, C. Pelaez.

Abstract: The immunosuppressive activity of four acnistins is reported on PBMCs-PHA stimulated lymphocytes; a relationship between structure and activity was established. The presence of an 5β , 6β epoxide group and a 2-en-1-one system in the ring A seems to be essential for this activity.

Bioorg. and Medicin. Chem. Let. **1994** (en prensa).

66.- The asymmetric synthesis of tetrahydropyran fragments of naturally occurring toxins by intramolecular hetero-Michael addition. V.S. Martín, M.A. Ramírez, J.M. Palazón, M.A. Soler.

Abstract: The intramolecular hetero-Michael addition to α,β -unsaturated esters opens a way to the synthesis of the polycyclic system of a certain number of marine toxins.

ChimicaOggi **1993**, *11*, July-August, 37-40.

67.- (Capítulo de libro) Ruthenium tetroxide. V.S. Martín, J.M. Palazón, C.M. Rodríguez.

Abstract: Ruthenium tetroxide (strong oxidant for many functional groups; can cleave double bonds, aromatic ring and diols).

Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis **1994**, 0000.

68.- Synthesis of [7,8-(PPh₂)₂-7,8-C₂B₉H₁₀]: A ligand analogous to 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane with a "Built in" negative charge. F. Teixidor, C. Viñas, M.M. Abad, M. López, J. Casabó.

Abstract: An anionic diphosphinocarbaborane derivative with two atom spacer, 7,8-bis(diphenylphosphino)-7,8-dicarba-nido-undecaborane(1-), has been prepared. Copper complexes incorporating this ligand are presented and include the crystal structure data of Cu{PPh₃}₂{Me₂CO}{7,8-[PPh₂]₂-7,8-C₂B₉H₁₀}: mol wt 885.7; space group P2₁/n; Z=4; a=11.028(1) Å; b=35.300(10) Å; c=12.300(1) Å; β =102.10(2)°; R=0.066 for 5158 reflections having I > 3 σ (I).

J. Organomet. Chem. **1993**, *12*, 3766-3768.

69.- Crystal structure of methylsulfenamide pentacarbonyl chromium(0). A complex with a short Cr-S bond. C.Díaz, V. Manriquez, G. González, I. Brito, M.L. Rodríguez.

Abstract: The crystal structure of the complex (CO)₅Cr-S(CH₃)N(CH₃)₂ has been determined by single-crystal X-ray diffraction methods. The complex crystallizes in the monoclinic space group P2₁/c (N° 14) with unit cell dimensions, a=9.798(21), b=10.453(33), c=12.367(2) Å, β =104.02(17)°, V=1228.7(5) Å³ and Z=4. The final R factor at room temperature was 0.059 for 1079 unique observed reflections and 180 parameters. The metal atom is coordinated to sulfenamide ligand via S atom and to five CO ligands in a slightly distorted octahedral arrangement. The Cr-S bond length of 2.404(5) Å is significantly shorter than those reported for sulfenamide with bulky substituents on sulfur atom.

Bol. Soc. Chil. Quim. **1993**, *38*, 83-87.

70.- Discrimination and direct determination of cephalosporins by circular dichroism. P. Gortázar, J.T. Vázquez

Abstract: The circular dichroism and ultraviolet spectra of fifteen commercial cephalosporins in common clinical use are analyzed. Distinguishing between the β -lactam antibiotics, penicillins, cephalosporins and cephamycins, on the basis of their CD spectral data has been found to be straightforward. Furthermore, sufficient CD spectral dissimilarities are observed to discriminate among the cephalosporin homologues, and to classify these antibiotics in five spectroscopic groups, based on the wavelengths of their Cotton effects. In addition, some chemical structural characteristics for these spectroscopic groups are discussed. Besides molar absorptivity and CD data, the slopes and the intercepts of the equations of the regression line are calculated for each of these antibiotics, correlation coefficients being higher than 0.9993. The validity of the proposed

model is confirmed by analysis of the variance. The results demonstrated that the proposed method is accurate and precise. The method was successfully applied to the direct determination of these drugs in commercial oral suspensions, injections and capsules. The principal advantages of this method are quickness and simplicity, no derivatization or chromatographic separation steps being needed.

Journal of Pharmaceutical Sciences **1994** 83, 1204-1208.

RELACION DE TRABAJOS ENVIADOS PARA SU PUBLICACION

1.- **Improved synthesis of chromane derivatives by sonicated prenylation of phenols.** J.G. Luis, Z.E. Aguiar.

J. Chem. Research **1994**.

2.- **Structure antimicrobial activity relationships of abietane diterpenes from *Salvia mellifera*.** L.M. Moujir, A.G. Navarro, L. San Andrés, J.G. Luis.

Phytochemistry **1994**.

3.- **New diterpenes from the roots of *Salvia mellifera*.** J.G. Luis, L. San Andrés.

Phytochemistry **1994**.

4.- **4'-O-Me-irenonolone and 2,3-dihydroxy-4'-O-Me-irenonolone, two new phytoalexin phenalenones from *Musa acuminata* infected with *Fusarium oxysporum*.** J.G. Luis, W. Quiñones, F. Echeverri, T. Abad.

Phytochemistry **1994**.

5.- **2-Hydroxy-9-(p-hydroxyphenyl)-phenalenone and 2,3-dihydroxy-9-(p-hydroxyphenyl)-phenalenone, new phytoalexins from *Musa acuminata*.** J.G. Luis, W. Quiñones, R. Echeverri, T. Abad.

Phytochemistry **1994**.

6.- **Two new phytoalexins with bisynthetic implications in the *de novo* production of phenalenone-type phytoalexins by *Musa acuminata* infected with *Fusarium oxysporum*.** J.G. Luis, W. Quiñones, R. Echeverri, T. Abad.

Phytochemistry **1994**.

7.- **Rearrangements of 6,7-didehydro-carnosic acid-11,12-dimethyl ether in basic medium. Easy hemisynthesis of miltirone.** J.G. Luis, L. San Andrés, W. Quiñones.

Tetrahedron **1994**.

8.- **Busaliol and busalicifol, two new tetrahydro furan lignans from *Bupleurum salicifolium*.** A Estévez Braun, R. Estévez Reyes, J.A. González Pérez, A.G. González.

Journal Natural Products **1994**.

9.- **Distribution and pharmacological activity of proanthocyanidin dimers.** A.G. González, A.C. Irizar, A.G. Ravelo, M.F. Fernández.

Fitoterapia **1994**.

10.- **Xanthine oxidase, inhibitory activity of panamanian plants.** A.G. González, I.L. Bazzocchi, L. Moujir, A.G. Ravelo, M. Gupta.
Journal of Ethnopharmacology **1994**.

11.- **Three novel antibiotic phenol nor-triterpenes from *Maytenus canariensis* (Celastraceae). Partial Synthesis of 6-oxo-tingenol.** A.G. González, N.L. Alvarenga, A.G. Ravelo, I.A. Jiménez, I.L. Bazzocchi, N.J. Canela, L. Moujir.
Perkins Transactions **1994**.

12.- **Stereoselective synthesis of highly substituted γ -lactones by diastereoselective alkylation of benzenesulfonyl derivatives with unusual facial selectivity.** V.S. Martín
J. Org. Chem. **1994**.

CONFERENCIAS IMPARTIDAS EN EL INSTITUTO

Ponente: *Profesor Luis Castedo, Universidad de Santiago de Compostela*

Fecha: Febrero de 1994

Título: **Síntesis de alcaloides via eninos.**

Ponente: *Profesor Dr. Waldemar Adam, Universidad de Wurzburg, Alemania.*

Fecha: 25 de Marzo de 1994

Título: **Regio and distereoselective photooxygenations and its application in organic synthesis.**

Fecha: 28 de Marzo

Título: **Dimethyldioxirane: a powerful, selective and conveniente oxidant.**

CONFERENCIAS IMPARTIDAS POR MIEMBROS DEL INSTITUTO

Ponente: **Profesor Julio Delgado Martín.**

Fecha y Lugar: Junio de 1994; Departamento de Química Orgánica, Valencia.

Título: **Aproximación convergente a la síntesis de poliéteres fusionados en trans.**

CURSOS Y SEMINARIOS IMPARTIDOS

Dr. D. Manuel Norte Martín.

Título del Curso: **Métodos en la biosíntesis de Productos Naturales.**

Lugar y Fecha: Facultad de Químicas, Universidad de La República, Montevideo, Uruguay.
Diciembre de 1993. Curso de 20 horas.

PARTICIPACION EN CONGRESOS INTERNACIONALES Y NACIONALES

Fitocosmética y demofarmacia. Dr. D. Javier Gutiérrez Luis; VII Congreso Nacional de Dermofarmacia. Playa de las Américas, Tenerife. Octubre 1993. Conferencia invitada.

Biosynthetic studies on okadaic acid and dinophysistoxin-1, marine toxins produced by the dinoflagellate *Prorocentrum lima*. Dr. D. Manuel Norte Martín; Eight European Symposium on Organic Chemistry. Sitges, Barcelona. Septiembre 1993. Conferencia invitada.

Toxinas del fitoplancton: identificación y análisis. Dr. D. Manuel Norte Martín; Implicación Tecnológica y Adaptativa de Productos de Origen Marino. Montevideo, Uruguay. Diciembre de 1993. Conferencia invitada.

Síntesis de poliéteres trans-fusionados por expansión de oxiranos en macrocicloalquenos seguido de desarrollo lineal en una o dos direcciones. Dr. D. Julio Delgado Martín; Workshop de Proyectos E.U. e Iberoamérica, Caracas, Venezuela. Junio de 1994. Conferencia invitada.

Síntesis de poliéteres fusionados en trans via oxociclos enlazados por puentes de C o de O.
 Dr. D. Julio Delgado Martín. VII Jornadas de Química Orgánica, Poio, Pontevedra. Julio 1994.
 Conferencia invitada.

*COMUNICACIONES CORTAS Y CARTELES PRESENTADO A CONGRESOS
 INTERNACIONALES Y NACIONALES*

New diterpenes from *Salvia munzii*: chemical and biogenetic aspects; Dr. D. Javier Gutiérrez Luis; International Symposium of the Phytochemical Society of Europe (Phytochemistry of Plants used in Traditional Medicine). Lausanne, Suiza. Septiembre-Octubre 1993. Cartel.

New phenalenones from *Musa paradisiaca* rhizomes. Dr. D. Javier Gutiérrez Luis; International Symposium of the Phytochemical Society of Europe (Phytochemistry of Plants used in Traditional Medicine). Lausanne, Suiza. Septiembre-Octubre 1993. Cartel.

The structure of withajardins B, C, D and E. Dr. D. Javier Gutiérrez Luis; International Symposium of the Phytochemical Society of Europe (Phytochemistry of Plants used in Traditional Medicine). Lausanne, Suiza. Septiembre-Octubre 1993. Cartel.

Immunomodulatory activity of withajardin A. Dr. D. Javier Gutiérrez Luis; International Symposium of the Phytochemical Society of Europe (Phytochemistry of Plants used in Traditional Medicine). Lausanne, Suiza. Septiembre-Octubre 1993. Cartel.

A new type of phytoalexins from *Musa acuminata*, elicited by biotic and abiotic factors. Dr. D. Javier Gutiérrez Luis; II International Symposium of the European Network on Plant Terpenoids. Strasbourg, Francia. Enero 1994. Comunicación corta.

MATERIAL INVENTARIADO DESDE EL 1-6-93 HASTA LA FECHA

MATERIAL	EMPRESA SUMINISTRADORA	IMPORTE (Pts)
1 Baño rotavapor Buchi 18999; 1 Rotavapor Buchi.	Afora, S.A.	311.749.-
1 E/Bomba FGB 310-2MS/A1 HP 1x220	Sucan, S.A.	70.530.-
1 Ratón H.P. de 2 botones	Inn. Inf. Insulares	12.480.-
2 Sillas B-402-G Aran Negro	La Oficina	21.133.-
1 Motocondensador MCC25F 6000 frig.	José Navarro, S.L.	202.238.-
1 Evaporador ECM25F 6000 frig. consola	José Navarro, S.L.	133.790.-
1 Transmisor de pulsos PT200	Bruker España	137.000.-
1 Vectra 486/66 XM, 1 monitor color 15"	Maya Informática	534.600.-
1 Ampliación de memoria de 1.05 GB 3,5 Disk:Fld	Digital	227.385.-
6 Rotavapores R-124 Buchi, Ref. 32472	German Weber.	2.316.000.-
1 Incubador modelo AGP-475, 1 Registrador manual J. Richard de humedad y temperatura, Ref. 163521.47	Radiber, S.A.	815.000.-
3 Secadores Muster	J. Campos Ramos	18.000.-
4 Rotavapores RE-114 Buchi, Ref. 32412	German Weber	1.276.000.-

1 PCMODEL-Gt4x version RS 6000	Serena Software	\$ 800.-
1 Refrigerador de inmersión Cryocool Neslab, Ref. CC-100-II c/Sonda F ; 1 controlador de temperatura Neslab Nod. Cryotrol	Rafer, S.L.	700.937.-
1 Gene Ataq Controller 220 v	Biotech	490.000.-
1 Cizalla 561	El Productor	33.260.-
1 Chip de memoria HP Vectra 486N 16 MB Equiv. D2676A	First Source International	\$ 698,50.-
1 Stimulu-Splitter II	Bionic Splitter II	290.000.-
1PC/TCP P/Dos (FTP, TELNET; NFS)	Maya Informática	59.000.-
1 Equipo de alimentación ininterrumpida	Isolux Wat	4.584.820.-
1 Cabina de atmósfera inerte con cámara y precámara	Trallero & Schlee	396.192.-
1 CD ROM Interno	Seica	41.574.-
2 Estufas C-805	Electrónica El Faro	12.060.-
1 Puntero Láser	Lalo	15.500.-
2 Agitadores magnéticos electrónicos Heidolph MR 3002S; 2 termómetros electrónicos EKT	Trallero & Schlee	170.223.-
2 Agitadores magnéticos electrónicos Heidolph MR3002S; 3 baños de 2 L MR 3000; 1 baño de 1 L MR 3000; 1 baño de 4 L MR 3000	Trallero & Schlee	160.406.-
3 Agitadores magnéticos electrónicos Heidolph MR3002S; 2 varillas de soporte; 2 pinzas para bureta automática.	Trallero & Schlee	199.633.-
4 Agitadores magnéticos electrónicos Heidolph 3003 SD	Trallero & Schlee	325.503.-
4 Agitadores magnéticos electrónicos Heidolph 3003 SD	Trallero & Schlee	325.503.-
1 Librería 198x90 AB.NOG. NG-600 Ref. Parsa Piramide	La Oficina	51.928.-
1 MS Word for Windows; 1 HCL Exceed/Windows	Compuclassics	\$ 832,24
1 Sistema de reciclaje; 1 válvula de back-flush; 1 detector UV; 1 detector RI; 1 registrador de doble canal.	Prochrom	FF 185.000.-
1 WIN NMR 2D Software; 1 Package of 4 1D/2D decoders	Bruker España	635.000.-
1 C-13 NMR Module for ChemWindow	Softshell Internat.	\$ 104.-
1 Fax/Modem Interno 14400	PC House	14.200.-

FACTURAS TRAMITADAS CON CARGO A LOS FONDOS DEL I.U.B.O.

EMPRESA	FACTURA Nº	IMPORTE (Pts)
El Productor de Tenerife	4736	17.795.-
El Productor de Tenerife	4956	26.979
Oxican	4008	6.812.-
Oxican	4060	10.670.-
Oxican	4061	3.557.-
Oxican	4062	3.557.-
Oxican	4410	7.053.-
Oxican	4462	147.515.-
Oxican	4463	3.740.-
Oxican	4464	3.740.-
El Productor de Tenerife	5165	3.881.-
Servicio de Cartería - ULL	s/n	15.798.-
Julio Delgado Martín - Gasto a Justificar	s/n	61.250.-
El Productor de Tenerife	5398	77.397.-
Suministros Universidad de La Laguna	s/n	3.000.-

Red Inca - ULL	1534	6.000.-
Red Inca - ULL	1518	3.500.-
Suministros Universidad de La Laguna	158/94	2.145.-
Servicio de Cartería (varias) - ULL	s/n	4.585.-
Buenaventura Rodríguez (recuperación de Toner)	3665	31.980.-
El Productor de Tenerife	5677	8.695.-
Gráficas Sigú	69343	16.661.-
Carbueros Metálicos	03.00596	1.967.-
Facultad de Química (Fotocopias)	Salida 101	6.584.-
Atlas Copco - Servicios	54692	175.760.-
El Productor de Tenerife	5955	56.479.-
Carbueros Metálicos	04.00561	1.903.-
Oxican	1422	1.810.-
Oxican	1474	27.257.-
Oxican	1476	10.858.-
Oxican	1477	42.269.-
Oxican	1478	3.619.-
Ferretería Victoria	5943	20.960.-
Servicio de Cartería (varias) - ULL	s/n	1.975.-
Servicio de Cartería (varias) - ULL	s/n	27.124.-
Servicio de Cartería (varias) - ULL	s/n	23.355.-
La Oficina	3171	51.928.-
Digital	95175	288.635.-
Fotocopias Campus	2290	33.268.-
Servicio de Cartería (varias) - ULL	s/n	14.814.-
Gráficas Sigú	069671	19.080.-
DISA	T-0126432/94	59.331.-
Carbueros Metálicos	02.00565	1.776.-
El Productor de Tenerife	6706	22.185.-
Carbueros Metálicos	06.00576	1.903.-
El Productor de Tenerife	6983	29.654.-
Servicio de Cartería (varias) - ULL	s/n	2.851.-
Quantum Production Ltd.	s/n	SP 560.-
El Productor de Tenerife	7205	4.284.-
Oxican	2149	12.383.-
Oxican	2205	10.858.-
Oxican	2206	3.619.-
Oxican	2494	1.870.-
Oxican	2550	49.870.-
Oxican	2551	3.740.-
Oxican	2832	1.870.-
Oxican	2890	225.930.-
Oxican	2891	3.740.-
Carbueros Metálicos	08.00526	1.967.-
Carbueros Metálicos	07.00563	1.967.-
SUQUYME	1648	18.044.-
Ditec	5932	26.400.-
El Productor de Tenerife	7537	27.891.-
Digital	024121	2.180.-

FACTURAS REMITIDAS PARA QUE SEAN ABONADAS CON CARGO A LOS FONDOS DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD.

EMPRESA	FACTURA N°	IMPORTE (Pts)
Carbueros Metálicos	12.00550	1.967.-
Carbueros Metálicos	01.00556	1.967.-
Oxican	000257	7.157.-
Oxican	000306	217.260.-
Oxican	000307	3.740.-
Oxican	000607	1.689.-
Oxican	000662	10.134.-
Oxican	000663	42.209.-
Oxican	13/94	36.400.-
Oxican	1018	7.157.-
Oxican	1072	11.220.-
Oxican	1073	112.710.-
Oxican	1074	3.860.-
Oxican	1768	1.870.-
Oxican	1824	11.220.-
Oxican	1825	3.740.-
Oxican	1826	3.740.-
Carbueros Metálicos	05.00551	93.896.-
Carbueros Metálicos	05.00552	1.967.-

La última factura fue remitida el 6 de Julio de 1994.