



**INSTITUTO UNIVERSITARIO DE
BIO-ORGÁNICA “ANTONIO GONZÁLEZ”
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

ACTIVIDADES CURSO 1995-1996

INSTITUTO UNIVERSITARIO DE BIO-ORGÁNICA “ANTONIO GONZÁLEZ”

Director:

VÍCTOR SOTERO MARTÍN GARCÍA

Secretario:

JESÚS MARÍA TRUJILLO VÁZQUEZ

Pers. Administrativo:

NICOLÁS PÉREZ PÉREZ

Dirección:

Carretera Vieja de La Esperanza, 2

38206 La Laguna - Tenerife

Tel.: 633030

Fax: 630099

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
ORGANIGRAMA DEL CENTRO	5
RELACIÓN NOMINAL DE MIEMBROS	6
PROGRAMAS DE DOCTORADO	9
PUBLICACIONES	10
PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	18
PROYECTOS DE ACCIONES INTEGRADAS	29
ACTIVIDADES	30
CONFERENCIAS	34
ESTANCIAS EN EL EXTRAJERO	35

La relación del hombre con el medio implica un conjunto de interacciones entre sustancias químicas. Tan antiguo como la propia existencia del ser humano es su deseo de influenciar sobre su entorno. La necesidad de corregir disfunciones de diferente índole ha motivado la búsqueda incesante de remedios para luchar contra enfermedades y parásitos, para controlar el crecimiento propio y de las especies de interés, etc. Desde la antigüedad más remota se conoce la utilización de plantas, minerales y algunos animales para tratar de restablecer la salud perdida, modificar la conducta, etc.. Los medicamentos, tal y como los conocemos hoy en día, pueden ser considerados como el descubrimiento más importante del siglo XX ya que la vida del hombre se encuentra, en mayor o menor medida, relacionada con estos productos desde su nacimiento hasta su muerte.

La historia del descubrimiento de los principios activos de los remedios utilizados desde antiguo está íntimamente relacionada con la Química de Productos Naturales. El arsenal químico del que se dispone en la actualidad se ha desarrollado a partir de un número relativamente pequeño de prototipos que en la mayoría de los casos se corresponde con alguno de los Productos encontrados de fuente Natural. El aislamiento de una nueva sustancia, su determinación estructural, el conocimiento de su biosíntesis, la evaluación de la actividad biológica y el conocimiento del modo de acción y síntesis, son las etapas generalmente seguidas en el desarrollo de la Química de un Producto Natural. La historia del descubrimiento de nuevos principios activos, se encuentra íntimamente ligada con el desarrollo de las Ciencias Experimentales, en general, y de la Química Orgánica en particular.

El Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González” fundado por el Profesor D. Antonio González ha centrado desde su origen la atención a la investigación de los Productos Naturales. El abanico de cobertura de las especies estudiadas es amplio tanto en número, tipo o en su origen geográfico. Se han estudiado especies animales y vegetales de rango superior e inferior, de origen terrestre y marino, de ámbito local e internacional, fundamentalmente de origen africano, europeo y americano. El número de las nuevas sustancias descubiertas es tan importante como las publicaciones científicas realizadas por investigadores del Instituto. La calidad de dichos trabajos queda reflejada en el alto índice de impacto medio de las revistas científicas en las que dichos trabajos aparecen.

La presente memoria es un reflejo de la actividad actual del Instituto que conjunta la Investigación que tradicionalmente se ha realizado con nuevas líneas de investigación impuestas por necesidades sociales y científicas. El Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González” es asimismo el centro depositario de diferentes Servicios Generales de Apoyo a la Investigación (SEGAI) de la Universidad de la Laguna que incluyen resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas de alta resolución, difracción de rayos X, dicroísmo circular, análisis elemental, espectroscopia infrarroja (Fourier), ultravioleta-visible, microscopía electrónica y crioscopia (nitrógeno líquido).

Nuestro Instituto continuará en su fructífera línea tradicional hacia la búsqueda y síntesis de nuevas sustancias bioactivas pero, asimismo, con ayuda de las Instituciones Canarias, hace una apuesta de futuro encaminada a la realización de nuevas actividades investigadoras relacionadas con la Bio-Orgánica, con especial énfasis en el estudio de las interacciones de los sistemas vivos. La creación de una unidad de “screening” para la evaluación de las actividades biológicas, junto con la formación de equipos de investigación lo mas interdisciplinarios posibles son metas inmediatas a conseguir. Son aspiraciones con las que tratamos de armonizar investigación de calidad contrastada a escala mundial con revertimiento en la Sociedad Canaria del esfuerzo de investigación realizado, haciendo uso para ello de la más avanzada tecnología y de la formación de los investigadores que realizamos la actividad en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”.

ORGANIGRAMA DEL CENTRO

DIRECCIÓN Y SECRETARÍA

COMISIÓN EJECUTIVA

CONSEJO DEL I.U.B.O.

DIRECTOR: Dr. D. Víctor S. Martín García (C. U.)

SECRETARIO: Dr. D. Jesús María Trujillo Vázquez (T. U.)

COMISIÓN EJECUTIVA:

Dr. D. Víctor S. Martín García (Presidente)

Dr. D. Jesús M^a Trujillo Vázquez (Secretario)

Dr. D. Ángel Gutiérrez Ravelo (Repres. de Doctores)

Dr. D. Javier Gutiérrez Luis (Repres. de Doctores)

Dr. D. José Antonio Palenzuela López (Repres. de Doctores)

D. Juan M. Padrón Carrillo (Repres. Alumnos 3º Ciclo)

D. Ángel López Ruiz (Repres. del P.A.S.)

RELACIÓN NOMINAL DE MIEMBROS:

1	Antonio González y González	Catedrático Univ.
2	Julio Delgado Martín	Catedrático Univ.
3	Víctor Sotero Martín García	Catedrático Univ.
4	Antonio Galindo Brito	Catedrático Univ.
5	Matías López Rodríguez	Catedrático Univ.
6	Manuel Norte Martín	Catedrático Univ.
7	Javier Gutiérrez Luis	Catedrático Univ.
8	Angel Gutiérrez Ravelo	Catedrático Univ.
9	Ricardo Pérez Afonso	Titular Universidad
10	Jesús M ^a Trujillo Vázquez	Titular Universidad
11	José Manuel Arteaga Darias	Titular Universidad
12	Hermelo López Dorta	Titular Universidad
13	Carmen Betancor Espino	Titular Universidad
14	José Adrián Gavín Sazatornill	Titular Universidad
15	Miguel Angel Ramírez Muñoz	Titular Universidad
16	Pedro Angel González García	Titular Universidad
17	Inmaculada Cabrera Suárez	Titular Universidad
18	Daniel Melián González	Titular Universidad
19	Carmen Rosa Fagundo Plasencia	Titular Universidad
20	Rafael Díaz Acosta	Titular Universidad
21	José Luis Ravelo Socas	Titular Universidad
22	José Antonio Palenzuela López	Titular Universidad
23	Eleuterio Alvarez González	Titular Universidad
24	José María Palazón López	Titular Universidad
25	Isabel López Bazzochi	Titular Universidad
26	José Andrés Pérez Pérez	Titular Universidad
27	Eduardo Navarro García	Titular Universidad
28	María del Mar Afonso Rodríguez	Titular Universidad
29	M ^a Luz Candenias de Luján	Prof. Titular Univ. Valencia
30	Beatriz Añorbe Díaz	Catedrática Escuela Univ.
31	Rafael Estévez Reyes	Catedrático Escuela Univ.
32	Jesús M. González Díaz	Titular Escuela Univ.
33	Margarita Hernández Silva	Titular Univ. de Bio-Bio (Chile)
34	Angeles Gutiérrez Martín	Profesor Ayudante
35	José Javier Fernández Castro	Profesor Asociado
36	Manuel Ravina Pisaca	Profesor Asociado
37	Lucía San Andrés Tejera	Profesor Asociado
38	Teresa de Jesús Abad Grillo	Profesor Asociado
39	Ignacio Antonio Jiménez Díaz	Profesor Asociado

40	Laila Moujir Moujir	Profesor Asociado
41	Marisol Rodríguez Morales	Profesor Asociado
42	Ricardo Guillermo Álvarez	Profesor Asociado
43	José Juan Marrero Tellado	Profesor Asociado
44	Carmen M ^a . Rodríguez Pérez	Profesor Asociado
45	Juan Manuel Trujillo Carreño	Colaborador CSIC
46	Cirilo Pérez Pérez	Investigador CSIC
47	Gabriel de la Fuente Martín	Investigador CSIC
48	Jaime Bermejo Barrera	Investigador CSIC
49	Manuel Morales González	Facultativo Serv. Can. Salud
50	Ana Estévez Braun	Investigadora Contratada
51	María del Pilar Gortázar Arias	Personal Adscrito
52	Marta Patricia Kishi Suto	Personal Adscrito
53	Juan Ramón Herrera Arteaga	Personal Adscrito
54	Fernando Torres Roldán	Personal Adscrito
55	Elsa M ^a Rodríguez Pérez	Personal Adscrito
56	Ezequiel Quintana Morales	Personal Adscrito
57	Teresa Siverio Expósito	Personal Adscrito
58	María del Carmen Alfayate Casañas	Personal Adscrito
59	Candelaria Fariña	Personal Adscrito
60	Aurea Valera Molina	Personal Adscrito
61	Guillermo Navarro Flores	Becario ICI
62	Armando Sánchez Yamaguchi	Personal Adscrito
63	M ^a Mercedes Delgado Mederos	Becaria MEC
64	Rosa M ^a Rodríguez Sarmiento	Becaria CAC
65	M ^a Candelaria Suárez Rodríguez Pastrana	Becaria CAC
66	Josefina Magraner	Becaria CAV (U. Valencia)
67	Haydée Chávez Orellana	Becaria de la AIETI
68	Tomás Martín Ruíz	Becario CAC
69	José M. Padrón Carrillo	Becario CAC
70	Juan M. Betancort Perdomo	Becario MEC
71	M ^a Luisa Souto Suárez	Becaria Ministerio Sanidad
72	Antonio Hernández Daranas	Becario MEC
73	Teresa Mújica Fernaud	Becaria CAC
74	Fernando Fariña Pérez	Becario Cabildo Insular
75	Marcos Kenneth Acosta	Becario Colaboración
76	Juan Ignacio Padrón Peña	Becario en el Extranjero
77	Alicia Regueiro Miguélez	Becario en el Extranjero
78	Milagros Rico Santos	Becario en el Extranjero
79	María Teresa Díaz Díaz	Becario en el Extranjero

80	Emir Aguiar Valencia	Becario Postdoctoral
81	Marcos Soler Pestano	Reincorp. Estancia Postdoct.
82	Félix Rodríguez Pérez	Doctorando
83	Charles Laurent Descoins	Doctorando
84	José Manuel Hernández Expósito	Doctorando
85	M ^a Mercedes Martín Mederos	Doctorando
86	El Hassane Lahlou	Doctorando
87	Ignacio Brouard Martín	Doctorando
88	Elena Arteché Machín	Doctorando (U. Valencia)
89	Pastora Izquierdo Herrera	PAS
90	Pedro Rodríguez Zuppo	PAS
91	Antonio Díaz Herrera	PAS
92	Angel López Ruiz	PAS
93	Gregorio Rois Grajal	PAS
94	Nicolás Pérez Pérez	PAS

PROGRAMAS DE DOCTORADO EN LOS QUE PARTICIPA:

<u>Título</u>	<u>Coordinador/es</u>
---------------	-----------------------

Algunos Aspectos de Interés de la Investigación

Bio-Orgánica.

Víctor S. Martín García /
Jesús M. Trujillo Vázquez

Otros Programas de Doctorado en los que Participan Miembros de este Instituto:

Estructura, Química y Síntesis de Productos Naturales

Orgánicos.

Antonio Galindo Brito /
José A. Palenzuela López

Introducción a la Investigación en Bioquímica y

Biología Molecular.

José M. Siverio Expósito

PUBLICACIONES:

1. A New Sapagine-Type Alkaloid, N¹-Methyl-11-hydroxy-macusine A. A. Madinaveitia, E. Valencia, J. Bermejo Barrera, A. G. González, M. P. Gupta. *Journal Natural Products* **1995**, 58, 250.

2. **Alkaloids from *Cassia grandis***. E. Valencia, A. Madinaveitia, J. Bermejo Barrera, A. G. González, M. P. Gupta. *Fitoterapia* **1995**, 5, 476.
3. **Chemical and Sources of Mono and Bicyclic Sesquiterpene from The Ferula**. A. G. González, J. Bermejo Barrera. *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe (Progress in The Chemistry of Organic Natural Products)* **1995**, 64, 1.
4. **Indole Alkaloids from *Rauwolfia sprucei***. A. Madinaveitia, E. Valencia, J. Bermejo Barrera, A. G. González. *Biochemical Systematics and Ecology*. **1995**, 23, 887.
5. **Sesquiterpene Lactones and Other Constituents of *Allagopappus* Species**. A. G. González, J. Bermejo Barrera, J. Triana, J. L. Eiroa, M. López. *Journal Natural Products* **1995**, 58, 432.
6. **Obovatine, A New Dimeric Indole Alkaloid from *Stemmadenia obovata***. E. Valencia, A. Madinaveitia, J. Bermejo Barrera, A. G. González, *Journal Natural Products* **1995**, 58, 134.
7. **A New C8-C3 Compound from *Cassia grandis***. A. G. González, J. Bermejo Barrera, E. Valencia. *Planta Medica* **1996**, 62, 176.
8. **Phytochemical Investigation of Canary Island Lichens**. A. G. González, E. M. Rodríguez Pérez, J. Bermejo Barrera. *Homenaje a Gariboldi* **1996**, (en prensa).
9. **Depsidone Chemical Transformation in an Extract of the lichen *Stereocaulon azureum***. A. G. González, E. M. Rodríguez Pérez, J. Bermejo Barrera. *Anales de Química* **1995**, 91 (5-6), 461.
10. **The Chemistry of five Canary Pleurocarpus Mosses: Chemosystematic Relationship**. M. C. Alfayate, B. Estébanez, E. Ron, J. Bermejo Barrera, A. G. González. *Biochemistry Systematic Ecology* **1996**, (en prensa).
11. **Alkaloids from *Narcissus tortuosus***. J. Bastida, J. M. Fernández, F. Viladomat, C. Codina, G. de la Fuente. *Phytochemistry* **1995**, 38, 549.
12. **Norditerpenoid Alkaloids from *Delphinium peregrinum* var. *Elongatum***. G. de la Fuente, L. Ruiz-Mesía. *Phytochemistry* **1995**, 39, 1459.

13. **Norditerpenoid Alkaloids from *Delphinium munzianum*.** G. de la Fuente, A. H. Mericli, L. Ruiz-Mesía, A. Ulubelen, F. Mericli. R. Ilarslan. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1467.
14. **Diterpenoid Alkaloids from *Consolida axilliflora*.** G. de la Fuente, L. Ruiz-Mesía, J. Molero, C. Blanché. *Fitoterapia* **1996**, *LXVII*, 87.
15. **Five Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium cardiopetalum*.** M. Reina, A. Madinaveitia, J. A. Gavín, G. de la Fuente. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1235.
16. **The Structure of Cossonidine: a Novel Diterpenoid Alkaloid.** M. Reina, J. A. Gavín, A. Madinaveitia, R. D. Acosta, G. de la Fuente. *Journal of Natural Products* **1996**, *59*, 145.
17. **Obovamine, a New Indole Alkaloid from *Stemmademia obata*.** A. Madinaveitia, M. Reina, G. de la Fuente, A. G. González, E. Valencia. *Journal of Natural Products* **1996**, *59*, 185.
18. **Calcium Dependence of the Mechanical Response Evoked by Okadaic Acid in Smooth Muscle.** E. Arteché, M. P. Ausina, J. D. Martín, M. Norte, C. Advenier, M. L. Cadenas. *Planta Medica* **1995**, *61*, 13.
19. **Synthesis of Unsaturated Trans-Fused Polyether Frameworks Via O-Linked Oxacycles: A Convergent Approach.** E. Alvarez, M. T. Díaz, L. Hanxing, J. D. Martín. *Journal of American Chemical Society* **1995**, *117*, 1437.
20. **Useful Designs in the Synthesis of Trans-Fused Polyether Toxins.** E. Alvarez, M. L. Cadenas, R. Pérez, J. L. Ravelo, J. D. Martín. *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 1953.
21. **Effect of Inhibition of the Electrogenic Na⁺/K⁺ Pump on the Mechanical Activity in the Rat Uterus.** P. Ausina, J-P. Savineau, J. S. Hernández, M. P. D'Ocón, J. D. Martín, M. L. Cadenas. *Fundam. Clin. Pharmacol* **1996**, *10*, 38.
22. **The Transformation of Epicandicandiol into a Gibbereline A₁₂ isolated.** J. D. Arraez, B. M. Fraga, M. G. Hernández and J. G. Luis. *Tetrahedron Letters* **1995**, *50*, n°44, 12643.
23. **New Phenalenone-type Phytoalexins from *Musa acuminata* (Colla AAA) Grand nain.** J. G. Luis, W. Q. Fletcher, F. Echeverri, T. Abad, M. P. Kishi and A. Perales. *Natural Products Letters* **1995**, *6*, 23.

24. **Intermediates with Biosynthetic Implications in *De novo* Production of Phenylphenalenone-type Phytoalexins by *Musa acuminata* Revised Structure of Emenolone.** J. G. Luis, W. Q. Fletcher, F. Echeverri, T. A. Grillo, A. Perales, J. A. González. *Tetrahedron* **1995**, *51*, n°14, 4117.
25. **Withajardin E, a Withanolide from *Deprea orinocensis*.** F. Echeverri, W. Quiñones, F. Torres, G. Cardona, R. Archbold, J. G. Luis, A. G. González. *Phytochemistry* **1995**, *40*, n°3, 923.
26. **Musanolones: Four 9-Phenylphenalenones from Rhizomes of *Musa acuminata*.** J. G. Luis, W. Quiñones, F. Echeverri, T. A. Grillo, Martha P. Kishi, Francisco García-García, F. Torres, G. Cardona. *Phytochemistry* **1995**, *41*, n°3, 753.
27. **Bioactive Diterpenoids Isolated from *Salvia mellifera*.** L. Moujir, A. M. Gutiérrez, L. S. Andrés, J. G. Luis. *Phytotherapy* **1996**, *10*, 172.
28. **Phenalenone-type Phytoanticipins in the *Musa* Selected Hybrid SH-3481.** J. G. Luis, E. H. Lahlou, M. P. Kishi, Fernando G. G., F. Echeverri. *Current Trends in Fruit and Vegetables Phytochemistry* **1996**, *cap. 9*, 51.
29. **Lignan Models as Inhibitors of *Phanerochaete chrysosporium* Lignin Peroxidase.** I. Frías, J. M. Trujillo, J. Romero, J. Hernández, J.A. Pérez. *Biochimie* **1995**, *77*, 707.
30. **Lignans from *Ocotea foetens*.** H. López, A. Valera, J. Trujillo. *J. Nat Prod.* **1995**, *58(5)*, 782.
31. **A New Irregular Phenylpropanoid from *Apollonias barbujana*.** C. Pérez, L. N. Almonacid, J. M. Trujillo, A. G. González, S. Alonso, E. Navarro. *Planta Medica* **1995**, *61*, 535.
32. **Lignans from *Apollonias barbujana*.** C. Pérez, L. N. Almonacid, J. M. Trujillo, A. G. González, S. Alonso, E. Navarro. *Phytochemistry* **1995**, *40(5)*, 1511.
33. **Absolute Structures of Two New C₁₃-Norisoprenoids from *Apollonias barbujana*.** C. Pérez, J. Trujillo, L. N. Almonacid, J. Trujillo, E. Navarro, S. Alonso. *Journal Natural Products* **1996**, *59(1)*, 69.
34. **New C₁₃-Norisoprenoids from *Apollonias barbujana*.** C. Pérez, J. Trujillo, L. N. Almonacid, E. Navarro, S. Alonso. *Nat. Prod. Letters* **1996**, *8(1)*, 1.

35. **Lignans from *Bupleurum handiense*.** H. López, A. Valera, J. Trujillo. *J. Nat Prod.* **1996**, 59(5),
36. **A Secoiridoid Glucoside from *Jasminum odoratissimum*.** J. M. Trujillo, J. M. Hernández, J. A. Pérez, H. López, I. Frías. *Phytochemistry* **1996**, 42(2), 553.
37. **Biological Activity of Secondary Metabolites from *Bupleurum salicifolium* (Umbelliferae).** J. A. González, A. Estévez-Braun, R. Estévez-Reyes, I. L. Bazzocchi, I. A Jiménez, A. G. Ravelo, A. G. González. *Experientia* **1995**, 51, 36.
38. **Xanthine Oxidase, Inhibitory Activity of some Panamanian Plants from Celastraceae and Lamiaceae.** A. G. González, I. L. Bazzocchi, L. Moujir, A. G. Ravelo, M. D. Correa, M. P. Gupta. *Journal of Ethnopharmacology* **1995**, 46, 25.
39. **Busaliol and Busalicifol, Two New Tetrahydrofuran Lignans from *Bupleurum salicifolium*.** A. Estévez-Braun, R. Estévez-Reyes, J. A. González, A. G. González. *Journal of Natural Products* **1995**, 58 (6), 887.
40. **Two Triterpenes from *Maytenus*.** A. G. González, N. L. Alvarenga, A. G. Ravelo, I. A. Jiménez, I. L. Bazzocchi. *Journal of Natural Products* **1995**, 58 (4), 570.
41. **Oxidation of Natural Targets by Dimethyl Dioxirane: Regio and Stereospecific Reactions on Enol Double Bond of Bioactive Nor Quinone Methide Triterpenes.** A. G. González, N. L. Alvarenga, A. Estévez-Braun, A. G. Ravelo, R. Estévez-Reyes. *Tetrahedron* **1996**, 52 (32), 10667.
42. **Bioactive Anthraquinone Glycosides from *Picramnia Antidesma* ssp. *Fesonia*.** P. N. Solis, A. G. Ravelo, A. G. González, M. P. Gupta, J. D. Phillipson. *Phytochemistry* **1995**, 38 (2), 447.
43. **New Phenolic and Quinone-methide Triterpenes from *Maytenus* Species (Celastraceae).** A. G. González, N. L. Alvarenga, F. Rodríguez, A. G. Ravelo, I. A. Jiménez, I. L. Bazzocchi, M. P. Gupta. *Natural Products Letters* **1995**, 7, 209.
44. **Two New Antitumoral Polyether Squalene Derivatives.** M. Norte, J. J. Fernández, M. L. Souto, M. D. García-Grávalos. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 2671.

45. **Ferric Chloride: An Excellent Reagent for the Removal of Benzyl Ethers in the Presence of *p*-Bromobenzoate Esters**, J. I. Padrón, J. T. Vázquez. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 857.
46. **CD and ¹H NMR Study of the Rotational Population Dependence of the Hydroxymethyl Group in β Glucopyranosides on the Aglycon and its Absolute Configuration**, E. Q. Morales, J. I. Padrón, M. Trujillo, J. T. Vázquez, *Journal Organic Chemistry* **1995**, *60*, 2537.
47. **Stereoselective Synthesis of Seven-Membered Carbocycles from 2-Amino-1,3-butadienes and Vinyl Chromium Fisher-Type Carbenes**, J. Barluenga, F. Aznar, A. Martín, J. T. Vázquez, *Journal of the American Chemical Society*, **1995**, *117*, 9419.
48. **Direct Quantitative Determination of Optically Absorbing Drugs in Human Urine by Circular Dichroism. Simultaneous Direct Determination of β -Lactam Antibiotics and Proteins**, P. Gortázar, M. Ravina, J. T. Vázquez, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1995**, *84*, 1316.
49. **Enantioselective Synthesis of Highly Functionalized 4-Piperidones by the Asymmetric Imino-Diels Alder Reaction of Chiral 2-Amino-1,3-butadienes**, J. Barluenga, F. Aznar, C. Ribas, C. Valdés, M. Fernández, M. Cabal, J. Trujillo, *Chemistry-A European Journal* **1996**, *2*, 805.
50. **Absolute Structures of Two New C₁₃-Norisoprenoids from *Apollonias barbujana***, C. Pérez, J. Trujillo, L. N. Almonacid, J. Trujillo, E. Navarro, S. J. Alonso, *Journal Natural Products* **1996**, *59*, 69.
51. **Ruthenium Tetroxide**. V. S. Martín, J. M. Palazón, C.M.Rodríguez. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **1995**, Vol. 6, 4415.
52. **Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols: The Katsuki-Sharpless Epoxidation Reaction**. T. Katsuki, V. S. Martín. *Organic Reactions* **1996**, *48*, 1.
53. **A New Stereoselective Approach to Functionalized Cyclobutanes: Synthesis of Grandisol and Fraganol**. T. Martín, C. M. Rodríguez, V. S. Martín. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *5*, 1151.

54. **A Stereoselective Synthesis of Medium-Sized Cyclic Ethers by the Intramolecular Cyclization of Linear Hydroxyalkyl-Propargylic Alcohols Assisted by $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.** J. M. Palazón, V. S. Martín. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 3549.
55. **A General Approach to the Enantiomeric Synthesis of Lipidic α -Amino Acids, Peptides and Vicinal Amino Alcohols.** V. S. Martín, J. M. Padrón, C. Noula, G. Kokotos, W. Gibbons. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 857.
56. **An Efficient Stereoselective Synthesis of the Enantiomers of Highly Substituted Paraconics Acids** C. M. Rodríguez, T. Martín, V. S. Martín. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 6450.
57. **Hetero Diels-Alder vs Mukaiyama Aldol Pathways in the Reaction of Monoactivated Dienes and Aldehydes. A Lewis Acid Study.** M. T. Mújica, M. M. Afonso, A. Galindo, J. A. Palenzuela. *Tetrahedron* **1996**, *52*(6), 2167.
58. **Acid Cyclization of 5-ketogermacren-6,12-olides. A Reactivity and Conformational Study.** M. M. Afonso, H. Mansilla, J. A. Palenzuela, A. Galindo. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11827.
59. **Enantioselective Synthesis of Cyclic Ethers via Hetero Diels-Alder Reaction. Formal Synthesis of (+) and (-) Laurencin.** M. T. Mújica, M. M. Afonso, A. Galindo, J. A. Palenzuela. *Synlett* **1996**, (en prensa).
60. **Simple Designs in the Construction of Complex Trans-Fused Polyether Toxin Frameworks. A Convergent Strategy Based on Hydroxy-Ketone Cyclization of C-Linked Oxacycles.** E. Alvarez, R. Pérez, M. Rico, R. M. Rodríguez, J. D. Martín. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 3003.
61. **A Concise Synthesis of Ortho-Condensed Oxane-Oxene, Oxepene, Oxocene and Oxonene ring Systems.** E. Alvarez, M. D. Mederos, M. T. Díaz, Liu Hanxing, R. Pérez, J. D. Martín. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 2865.
62. **Synthetic Studies Towards Ciguatoxin via Acetal/ γ -Oxovinyl Stannane Condensation: A Convergent Approach.** J. L. Ravelo, A. Regueiro, E. M. Rodríguez, J. A. Vera, J. D. Martín. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 2869.

63. **Ca²⁺-Independent Contraction Induced by Hyperosmolar K⁺-Rich Solutions in Rat Uterus.** P. Ausina, J. -P. Savineau, F. Pinto, J. D. Martín, L. Candenás. *Eur. J. Pharmacol* **1996**, (in press).
64. **Inhibitory Effects of Okadaic Acid on Rat Uterine Contractile Responses to Different Spasmogens.** E. Arteché, P. Ausina, J. Delgado, J. J. Fernández, M. Norte, M. L. Candenás, J. D. Martín. *Fundam. Clin. Pharmacol* **1996**, (in press).
65. **Apiananes: C-23 Terpenoids with a New Type of Skeleton from *Salvia apiana*.** J. G. Luis, E. H. Lahlou, L. S. Andrés, G. H. N. Sood and M. M. Ripoll. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 4213.
66. **Rearrangement of 6,7-Didehydrocarnosic Acid Dimethyl Ether Methyl Ester in Basic Medium. Easy Hemisynthesis of Miltirone.** G. Luis, L. S. Andrés, W. Q. Fletcher, E. H. Lahlou, A. Perales. *Perkin Transactions I* **1996**, 2207.
67. **Hassananes: C-23 Terpenoids with a New Type of Skeleton from *Salvia apiana*.** J. G. Luis, E. H. Lahlou, L. S. Andrés. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12309.
68. **Scutione, A New Bioactive Nor Quinone-methide Triterpene from *Maytenus scutiodes* (Celastraceae).** A. G. González, N. L. Alvarenga, A. G. Ravelo, I. L. Bazzocchi, E. A. Ferro, A. G. Navarro, L. Moujir. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **1996**, 4 (6), 815.
69. **Structure and Absolute Configuration of Triterpene Dimers from *Maytenus scutiodes*.** A. G. González, N. L. Alvarenga, A. Estévez-Braun, A. G. Ravelo, I. L. Bazzocchi, L. Moujir. *Tetrahedron* **1996**, 52 (28), 9597.
70. **Antibiotic Phenol Nor-Triterpenes from *Maytenus canriensis*.** A. G. González, N. L. Alvarenga, A. G. Ravelo, I. L. Bazzocchi, I. A. Jiménez, L. Moujir. *Phytochemistry* **1996**, 43 (1), 129.
71. **Danielone, a New Phytoalexin From Papaya Fruit.** F. Echevarri, F. Torres, W. Quiñones, G. Cardona, R. Archbold, J. Roldán, I. Brito, J. G. Luis, E. H. Lahlou. *Phytochemistry* **1996**, (en prensa).
72. **Studies on Dibenzyl- γ -butirolactone Lignans. Unequivocal ¹³C NMR Assignments.** A. Estévez-Braun, R. Estévez-Reyes, A. G. González. *Phytochemistry* (en prensa).

73. **Viridiols, Two New Diterpenes from *Laurencia viridis*.** M. Norte, José J. Fernández, Maria. L. Souto. *Natural Products Letters* **1996**, 8, 263.
74. **Analysis of the Effects Induced by Okadaic Acid and Phorbol 12,13- Dibutyrate in Rat Myometrium.** M. L. Cándenas, M. Norte, J. D. Martín, Ch. Advenier, S. Hernández, E. Arteché, M. Ausina. *European Journal of Pharmacology* (en prensa).
75. **Stereoselective Synthesis of Trans-2-Ethynyl-3 Hidroxytetrahydropyran Derivatives.** E. Alvarez, R. Pérez, M. Rico, R. M. Rodríguez, M. C. Suárez, J. D. Martín. *Synlett* **1996**, (en prensa).
76. **Regulations by Oestrogens of Tachykinin NK3 Receptor Expresión in the Rat Uterus.** F. M. Pinto, J. Magraner, P. Ausina, M. L. Candenás, J. D. Martín. *Br. J. Pharmacol.* **1996** (en prensa).
77. **Characterization of Tachykinin Receptors in the Rat Uterus.** F. M. Pinto, J. Magraner, E. Anselmi, M. Hernández, R. Pérez, J. D. Martín. *Br. J. Pharmacol.* **1996** (en prensa).
78. **New Chromenols from the Brown Alga *Desmarestia menziessi*.** W. Enz, E. Manta, G. Navarro, M. Norte. *Natural Products Letters* **1996** (en prensa).
79. **A New Stereoselective Synthesis of (-)-Isoavenaciolide and (-)-Avenaciolide.** C. M. Rodríguez, T. Martín, V. S. Martín. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, en prensa.
80. **Synthesis of γ -Butyrolactones by Intramolecular C-C Bonding Formation. The Stereoselective Intramolecular Michael Addition Approach.** T. Martín, V. S. Martín, C. M. Rodríguez. *ChimicaOggi* **1996**, en prensa.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Determination of Full Structures and Partial Syntheses of New Polyether Toxins of Marine Origin.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Julio Delgado Martín

DEPART. IMPLICADOS: Instituto Universitario de Bio-Organica (ULL). Departamento de Química Orgánica (Universidad de La República Uruguay).

ENTIDAD: Dirección General para la Investigación, Ciencia y Desarrollo; CEE.(Contract CII *-CT92-0049).

FINANCIACIÓN: 240.000 ECUS

DURACION: Desde 01/02/93 hasta 01/02/96.

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 majority of scientists to work in monodisciplinary projects, closer co-operation 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 combine: 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.

TITULO: Utilización de Estrategias Sencillas en la Construcción de Complejos Sistemas Polietéricos Fusionados en *trans*. Síntesis Estereocontrolada del Esqueleto Oxacíclico de la Ciguatoxina.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Julio Delgado Martín**

DEPART. IMPLICADOS: Instituto Universitario de Bio-Orgánica (ULL). Departamento de Farmacología (Universidad de Valencia).

ENTIDAD: DGICYT (Ref. PB92-0487) (Mod C)

FINANCIACIÓN: 43.944.437 Pts.

DURACION: Desde el 01/06/93 hasta 01/06/98

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: Modelos no Contaminantes Alternativos al Tratamiento de Suelos con Bromuro de Metilo. N° AMB95-0428-C02-02.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Javier Gutiérrez Luis**

DEPART. IMPLICADOS: Química Orgánica de la ULL, Instituto de Ciencias Medioambientales del C.S.I.C. (Madrid).

ENTIDAD: CICYT

FINANCIACIÓN: 8.393.000

DURACIÓN: Junio 1995 a Junio 1998

RESUMEN:

Se plantea este proyecto coordinado ante uno de los problemas medioambientales más preocupante, la aplicación del bromuro de metilo al suelo como biocida para el control de patógenos de vegetales. Al igual que los CFCs, el bromuro de metilo puede provocar la destrucción de la capa de ozono y es uno de los factores de importancia en el cambio climático global y en la calidad de vida. España es el segundo país de mayor consumo en la UE y ocupa el cuarto lugar en el mundo después de USA, Japón e Italia. El bromuro de metilo es una de las sustancias activas más empleadas en el campo español, utilizándose principalmente en las zonas de cultivo intensivo hortofrutícola. Por ello, si la propuesta sobre la eliminación del bromuro de metilo entrase en vigor, las consecuencias socio-económicas podrían ser catastróficas, puesto que no se dispone de una alternativa viable que sea asumible por los agricultores.

El presente proyecto propone desarrollar modelos no contaminantes, basados en el análisis de nuestra realidad agraria y ambiental. Se tomará, para ello, como referencia el estudio de las bases científicas que rigen los modelos de gestión de aquellos sistemas productivos que no dependen del bromuro de metilo. Según nuestra experiencia, es posible prevenir la aparición de patógenos y controlarlos mediante la utilización de factores ambientales, junto a la capacidad supresora del suelo y de la planta. En este último aspecto, nuestras investigaciones nos han llevado a caracterizar un nuevo tipo de fitoalexinas producidas como respuesta supresora de la planta al ataque de patógenos. Los resultados que se obtengan, basados en el conocimiento de la ecología de los sistemas agrarios, nos permitirán desarrollar sistemas productivos alternativos no contaminantes, donde no sea necesaria la aplicación de bromuro de metilo.

TÍTULO: Nuevos Productos Naturales Bioactivos: Antibióticos, Antifúngicos, Citostáticos, Antivirales, Antiinflamatorios y Analgésicos. Estudio de Mecanismos de Acción. Modificaciones Sintéticas, Relaciones Estructurales.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Antonio González González.**

DEPART. IMPLICADOS: Dpto. Química Orgánica, Dpto. Microbiología.

ENTIDAD: Universidad de La Laguna

FINANCIACIÓN: CICYT (Salud y Farmacia), SAF 239/94.

DURACIÓN: 1994-97.

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.

TITULO: Aplicaciones Espectroscópicas: Análisis de Fármacos en Fluidos Biológicos Humanos, y Estudios Estereoquímicos de Compuestos Orgánicos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Jesús M. Trujillo Vázquez**

DEPART. IMPLICADO: Instituto Universitario de Bio-Orgánica (ULL).

ENTIDAD: DGICYT (PB93-0559) y Comunidad Autónoma de Canarias.

FINANCIACION: 4.000.000

DURACIÓN: 1994-1997

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.

TITULO: Síntesis Enantioselectiva de Sistemas Cíclicos Biológicamente Activos: Poliéteres, γ -Lactonas Fusionadas y 2',3'-Dideoxinucleosidos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Víctor S. Martín**

DEPART. IMPLICADO: Instituto Universitario de Bio-Orgánica (ULL).

ENTIDAD: DGICYT, N° Ref.: PB92-0489

FINANCIACION: 18.000.000 Pts

DURACION: Desde Mayo de 1993 hasta Mayo de 1996

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 la síntesis de diferentes diastereoisómeros de éteres policíclicos relacionados con toxinas naturales; estudios de interacciones molecular 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 de actividad anticancerosa basados en la letalidad de larvas del camarón *Artemia salina* e inhibición de tumores de la patata inducidos por la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*.

TITULO: Endogenous and Synthetic Inhibitors of Phospholipases as Medicinal Substances.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: (Coordinador) Dr. George Kokotos (Grecia); Reino Unido y España (**Víctor S. Martín**).

DEPART. IMPLICADO: Instituto Universitario de Bio-Orgánica (ULL).

ENTIDAD: Commission of the European Communities- ERBCHRXCT93-0288

FINANCIACION: 37.500 (ECU)

DURACION: Desde Noviembre 1993 hasta Noviembre de 1995

RESUMEN:

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 programme are: A, elucidate the coupling of phospholipases that cleave choline lipids to their biosynthesis; B, elucidate the mode of regulation by chemical modification (miristylation or phosphorylation); C, isolate endogenous inhibitors of these enzymes (already identified but not yet purified); D, synthesize inhibitors of these enzymes 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. This phospholipase and lipase inhibitors have been identified and partially purified from insects 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 this the foundation work for future successful syntheses has been laid.

The biological/biochemical strengths and the advanced equipment of the School of Pharmacy in London combined the biochemical and predominantly chemical expertise of the Greece/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 such as Greece and Spain which have underdeveloped industrial infrastructures. Specific training will be given in (a) Enzymology, enzyme mechanisms and drugdesign (b) High technology and radiochemical assays (c) Organic drug synthesis (d) QSAR and computer graphics (e) Pharmaceutical analysis and industrial development of drugs.

TITULO: Síntesis Enantioselectiva de Éteres Cíclicos vía Reacción Hetero Diels-Alder.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Antonio Palenzuela López

DEPART. IMPLICADO: Instituto Universitario de Bio-Orgánica (ULL).

ENTIDAD: DGICYT

FINANCIACIÓN:

DURACIÓN: 1994-1997

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 del 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: Toxinas Responsables de las Mareas Rojas Tipo DSP. Obtención de Patrones Puros, Desarrollo de Métodos de Análisis Químicos y Origen Biosintético de las Mismas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manuel Norte Martín

DEPART. IMPLICADO (S): Instituto Universitario de Bio-Orgánica (ULL); Departamento de Sanidad Exterior de Vigo, Instituto Español de Oceanografía, Centro Costero de Vigo.

ENTIDAD: Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología; Planes Nacionales de Tecnología de los Alimentos.

FINANCIACIÓN: 17.996.000.-

DURACIÓN: 3 AÑOS

RESUMEN:

El crecimiento incontrolado de algunas especies de dinoflagelados causa el fenómeno conocido como mareas rojas, que despierta mucho interés y atención, dado el tremendo impacto que producen en la salud pública, la industria privada, así como en el ecosistema, a través del envenenamiento de moluscos y de toda la cadena alimenticia a lo largo de la costa. En las aguas costeras Europeas, especialmente en las costas de Galicia, también en las costas de Cádiz y Tarragona, el envenenamiento diarrético por moluscos (DSP) está causando gran preocupación, debido fundamentalmente al hecho de que este crecimiento incontrolado de algas se ha producido en los últimos años con mayor frecuencia. Se ha demostrado en estos últimos años que la toxicidad se debe a la presencia de ácido okadaico (AO), dinofisistoxina 1 (DTX-1) y dinofisistoxina 2 (DTX-2). Esta última ha sido aislada recientemente. El problema principal que hemos de resolver es el desarrollo de materiales de referencia de dichas toxinas, así como el establecimiento de procedimientos analíticos tanto cualitativos como cuantitativos para poder así detectar la presencia de estas toxinas en moluscos contaminados. Como consecuencia, en esta proyecto deseamos establecer un nuevo método analítico a través del uso de toxinas puras que serán aisladas de cultivos unicelulares de diferentes cepas de *Prorocentrum Lima*. Este procedimiento se utilizará en el control de la toxicidad / célula en los dinoflagelados así como en la toxicación / detoxificación de los moluscos. Otro aspecto interesante de estas toxinas es su origen biosintético. En un proyecto reciente, hemos establecido el origen biosintético de la mayoría de los carbonos del AO y de la DTX-1 así como para un diol ester del AO. En este proyecto pretendemos confirmar la hipótesis establecida a la luz de los resultados previos a través de experimentos por adición de precursores avanzados y el mecanismos a través del cual estas toxinas son biosintetizadas por adición de diferentes tipos de precursores marcados de ^{18}O y ^2H .

TÍTULO: Toxinas y Sustancias Relacionadas

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manuel Norte Martín

DEPART. IMPLICADO (S): Instituto Universitario de Bio-Orgánica (ULL); Departamento de Sanidad Exterior de Vigo, Instituto Español de Oceanografía, Centro Costero de Vigo.

ENTIDAD: Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología; Programa Nacional de Ciencia y Tecnología Marina.

FINANCIACIÓN: 6.017.000.-

DURACIÓN: 3 AÑOS

RESUMEN:

En 1987 y en Canadá, se registró un caso de un tipo de toxicidad por mariscos hasta entonces desconocido. La causa de las intoxicaciones fueron mejillones que contenían unas elevadas concentraciones de ácido domoico, un aminoácido producido por una diatomea fitoplanctónica del género *Pseudo-nitzschia*. La toxicidad del ácido domoico es debida al efecto neuroexcitador que éste tiene de los receptores del ácido glutámico provocando una estimulación continua de las neuronas y eventuales daños cerebrales irreversibles. Recientemente ya se ha detectado ácido domoico en mejillón cultivado en Galicia y se ha identificado una diatomea no citada con anterioridad en el Atlántico Norte, la *Pseudo-nitzschia australis*, como la especie probablemente causante de la toxicidad del mejillón. En este proyecto se identificarán las especies de diatomeas potencialmente productoras de ácido domoico en aguas españolas y se estudiarán los factores que regulan la producción de ácido domoico y sus derivados en cultivos de laboratorio en diferentes condiciones. En base a los resultados se identificarán las condiciones ambientales necesarias para la producción de ácido domoico en la naturaleza y se evaluará el riesgo de que cause toxicidad de moluscos u otros organismos marinos. Se tratará de desarrollar un método de identificación rápida de las especies tóxicas, ahora solo posible con la ayuda del microscopio electrónico, para su uso en programas de control, así como adquirir cierta capacidad predictiva.

TÍTULO: Estudio Químico y de Bioactividad de Algas Verdes de Fitoplacton de las Islas Canarias.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Manuel Norte Martín**

DEPART. IMPLICADO (S): Instituto Universitario de Bioorgánica (ULL) y Ciencias del Mar de la (ULPGC).

ENTIDAD: Gobierno de Canarias

FINANCIACIÓN: 1.950.000.-

DURACIÓN: 2 años

RESUMEN:

En el mar, el papel de defensa química que ejercen determinados grupos de sustancias es de vital importancia para aquellos organismos de baja o nula movilidad (algas, esponjas, tunicados, moluscos etc.). Un ejemplo concreto son las algas verdes del género *Caulerpa*, que resisten la gran presión a que están sometidas por parte de los peces hervíboros a través de la elaboración de metabolitos de acción ictiotóxica, que actúan como defensa química frente a depredadores. En los últimos meses ha saltado a la opinión pública la alarma por la presencia

en el Mediterráneo de praderas de *Caulerpa taxifolia*, alga tropical perteneciente al género *Caulerpa*. Estas algas, elaboran ictiotoxinas que presentan un sistema dialdehídico mayoritariamente enmascarado en forma de enol-acetato. Estas sustancias además poseen actividad antibacteriana, antifúngica y citotóxica. Lo más llamativo en el caso de la *C. taxifolia* del Mediterráneo, fue la concentración enormemente elevada, en comparación con los niveles encontrados en ejemplares de mares más cálidos, de la ictiotoxina caulerpenina, lo que la convierte en potencialmente más peligrosa. En Canarias existen diferentes especies de los géneros *Caulerpa* y *Halimeda*, especialmente abundantes en las Islas Orientales, que no han sido estudiadas químicamente y pretendemos aislar e identificar sus metabolitos, establecer las concentraciones de los mismos y su ictiotoxicidad. Por otro lado, el interés suscitado en los últimos años por los problemas asociados con las toxinas de dinoflagelados del fitoplancton (mareas rojas), es enorme. Ello ha venido a demostrar que la intoxicación de los mariscos se debía a un fenómeno natural y no de contaminación. Fenómenos tales como la aparición masiva de tortugas muertas al norte de Lanzarote, o peces trompeteros en el sur de Tenerife o el episodio de la muerte de ostiones al norte de La Palma, podrían tener un explicación similar, en base a que en ciertas condiciones medioambientales adecuadas se hayan producido la concentración elevada de alguna especie fitoplanctónica tóxica. El estudio químico de especies potencialmente tóxicas de estos microorganismos, tales como aquellos de los géneros *Heterosigma*, *Amplhidinium* etc, permitiría acercarnos a la comprensión de estos fenómenos. Nuestro interés es aplicar la experiencia adquirida por nuestro grupo en el estudio de dinoflagelados de mareas rojas de las Rias Gallegas, a las especies de las Islas Canarias.

TÍTULO: Estudio Químico, Bioquímico y Farmacológico de Lignanos de Plantas Superiores de las Islas Canarias.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **José Andrés Pérez Pérez**

DEPART. IMPLICADOS: Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC- Instituto Universitario de Bio-Orgánica (ULL), Departamento de Medicina Física y Farmacología.

ENTIDAD: Gobierno de Canarias

FINANCIACIÓN: 2.300.000.-

DURACIÓN: 2 años

RESUMEN:

Los lignanos son compuestos ampliamente distribuidos en el reino vegetal y en fluidos de mamíferos, son conocidas las propiedades antimitóticas, citotóxicas y antitumorales así como la actividad digitalica de algunos de los miembros de esta clase. Por esta razón su aislamiento de las plantas y su caracterización química son una parte de este Proyecto. Además, dado que la información sobre el papel fisiológico y la biosíntesis de lignanos es escasa, se propone estudiar, en una primera etapa, las actividades enzimáticas implicadas en

ella, preferentemente actividad de O-Metil-transferasa y NAD(P)H-dehidrogenésica. Asimismo se propone llevar a cabo el estudio farmacológico de los lignanos, a nivel de sistema gastrointestinal, sistema nervioso central, y sistema cardiovascular.

Proyectos de Investigación que se llevan a cabo en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica (IUBO) por miembros del Instituto de Productos Naturales y Agrobiología (IPNA) dentro del Convenio Universidad de La Laguna-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

TITULO: Nuevos Compuestos Bioactivos Procedentes de Plantas Superiores, Hongos, Líquenes y Helechos.

INVEST. PRINCIPAL: Jaime Bermejo Barrera

DPTO. IMPLICADOS: Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC-Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”.

ENTIDAD: CICYT

FINANCIACIÓN: 4.500.000.-

DURACIÓN: 1994-1996

RESUMEN:

La búsqueda, el descubrimiento y el desarrollo de nuevos fármacos constituyen uno de los aspectos más interesantes de la Química Orgánica no sólo desde el punto de vista científico sino también en sus aspectos económicos.

En este Proyecto se propone el aislamiento, la elucidación estructural y síntesis en su caso de metabolitos secundarios aislados del Reino Vegetal que demuestren poseer actividad farmacológica principalmente antiinflamatoria, analgésica, antitumoral y antiviral, así como un estudio sobre biotecnología “hairy root”.

TITULO: Química y Síntesis de Nuevas Moléculas Bioactivas Obtenidas de Plantas Superiores, Hongos y Líquenes Epifíticos. Sus Aplicaciones como Fármacos.

INVEST. PRINCIPAL: Jaime Bermejo Barrera

DPTO. IMPLICADOS: Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC-Instituto Universitario de Bio-Orgánica

ENTIDAD: Gobierno Autónomo de Canarias

FINANCIACIÓN: 3.000.000.-

DURACIÓN: 3 años

RESUMEN:

Nuestro Objetivo es investigar el aislamiento, determinación estructural y síntesis de productos biológicamente activos, obtenidos a partir de plantas superiores, líquenes epifíticos y hongos; ya que se han revelado como una fuente inagotable de citotóxicos y antibióticos.

Finalmente, y como consecuencia de estas investigaciones realizaremos estudios de síntesis totales y parciales de aquellos productos que tengan interés farmacológico.

TÍTULO: Estructura y Producción de Alcaloides Biológicamente Activos Aislados de Plantas y de Cultivo de Células Vegetales.

INVEST. PRINCIPAL: Gabriel de la Fuente Martín

DEPART. IMPLICADOS: Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC- Instituto Universitario de Bio-Orgánica, Departamento de Biología Vegetal. Facultad de Biología. ULL

ENTIDAD: DGICYT

FINANCIACIÓN: 6.000.000.

DURACIÓN: Julio 1992-Julio 1995.

RESUMEN:

Aislamiento y determinación estructural de alcaloides diterpénicos, sustancias con amplia actividad biológica, de plantas del género *Consolida*, recolectadas en su centro de especiación, la Península de Anatolia.

Producción de alcaloides benzofenantridínicos, con actividad citotóxica, antimicrobiana y antiinflamatoria, mediante cultivo de tejidos y células vegetales de *Chelidonium majus*. Modificación de los parámetros ambientales y nutricionales, con el fin de obtener altos rendimientos de alcaloides que hagan viable su utilización industrial.

Determinación de la actividad antibacteriana in vitro de los alcaloides que se aislen frente a bacterias Gram-positivas, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus*; y Gram-negativas, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Pseudomonas*.

PROYECTOS DE ACCIONES INTEGRADAS:

TÍTULO: Desarrollo de Experiencias RMN Homo y Heteronucleares para el Análisis Estructural de Productos Naturales y de Síntesis.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José A. Gavín Sazatornil (en España)

DEPART. IMPLICADO (S): Español: Instituto Universitario de Bio-Orgánica; Francés: CNRS-INSERM Universidad Montpellier I (CBS Faculté Pharmacie).

ENTIDAD: Acción integrada hispano-francesa (Picasso) Acción 175B 1996

FINANCIACIÓN: 700.000.-

DURACIÓN: 1996.

RESUMEN:

Dentro del programa sectorial de promoción general del conocimiento se desarrollan una serie de acciones integradas bilaterales entre diferentes países europeos. En nuestro caso y en colaboración con el Centre de Biochimie Structurale del CNRS-INSERM de la Universidad de Montpellier I (Francia) hemos llevado a cabo un proyecto titulado " Desarrollo de experiencias RMN homo y heteronucleares para el análisis estructural de productos naturales y de síntesis" En este proyecto colabora también un pequeño grupo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Barcelona (Servicio de RMN).

Dentro de esta acción integrada se han realizado una serie de actuaciones que paso a detallar:

1. Visita del Dr. Marc-André Delsuc, Director de Investigación del CNRS y responsable del proyecto por la parte francesa.

Durante su estancia de quince días (del 28 de abril al 11 de mayo) el Dr. Delsuc impartió una serie de conferencias en el IUBO sobre las nuevas tendencias en RMN: utilización de gradientes de campo pulsantes, determinación estructural de proteínas. Además se instalaron en el aparato de 400 Mhz del Centro una serie de nuevos experimentos. Por otra parte el Dr. Delsuc ayudo a la instalación del programa Gifa, desarrollado por el mismo y que permite el procesamiento de los los experimentos de RMN.

2. Visita del Dr. Christian Roumestand , Ingeniero de Investigación del CBS. Esta visita que duró igualmente quince días (del 9 al 23 de julio) fua aprovechada para instalar sobre el aparato de 400 MHz una serie de experimentos con pulsos selectivos , de tipo Dante-z, de los cuales el Dr. Roumestand es uno de los impulsores. Además el Dr. Roumestand dió una serie de conferencias sobre estudio de proteínas y sobre utilización de pulsos selectivos tipo Dante-z.

Estas dos visitas, unidas a la realizada por mi mismo al CBS durante el período del 15 de septiembre al 10 de noviembre, han permitido consolidar una relación de colaboración ya existente entre el CBS y el IUBO.

ACTIVIDADES REALIZADAS DURANTE EL CURSO 1995-1996

TÍTULO: 8th International Symposium on Marine Natural Products.

TIPO DE ACTIVIDAD: Congreso Internacional. Septiembre 1995.

ORGANIZADORES: Dr. Julio Delgado Martín (Chairman)
Dr. Ricardo Pérez Afonso (Secretario)
Dr. Víctor S. Martín García.
Dr. Jesús M. Trujillo Vázquez
Dr. Eleuterio Alvarez González
Dr. Matías López Rodríguez
Dr. Manuel Norte Martín
Dr. José M. Palazón López
Dr. José L. Ravelo Socas
Dr. José J. Fernández Castro

COLABORADOR: Varias Instituciones Públicas y Privadas.

TÍTULO: Nuevos Objetivos en la Química de Productos Naturales. Symposium en Honor del Profesor Antonio González González.

TIPO DE ACTIVIDAD: Congreso Internacional. Septiembre 1995.

ORGANIZADORES: Dr. Julio Delgado Martín (Chairman)
Dr. Ricardo Pérez Afonso (Secretario)
Dr. Víctor S. Martín García.
Dr. Jesús M. Trujillo Vázquez
Dr. Eleuterio Alvarez González
Dr. Matías López Rodríguez
Dr. Manuel Norte Martín
Dr. José M. Palazón López
Dr. José L. Ravelo Socas
Dr. José J. Fernández Castro

COLABORADOR: Varias Instituciones Públicas y Privadas.

TITULO: Squalene Derivatives from *Laurencia viridis*

TIPO DE ACTIVIDAD: Participación en Congreso, presentación de póster (Eighth International Symposium on Marine Natural Products).

ORGANIZADOR/COLABORADOR: Dr. Julio Delgado Martín (Chairman)/ M. Norte, J. J. Fernández, M. L. Souto, A. H. Daranas.

TITULO: Structural and Biosynthetic Studies of Phytoplankton Toxins

TIPO DE ACTIVIDAD: Participación en Congreso, presentación de póster (Eighth International Symposium on Marine Natural Products).

ORGANIZADOR/COLABORADOR: Dr. Julio Delgado Martín (Chairman)/ M. Norte, J. J. Fernández, M. L. Souto, M. D. García-Grávalos.

TITULO: Tetra-O-benzoylglucosilation: An Alternative to Mosher's Method.

TIPO DE ACTIVIDAD: Participación en Congreso, presentación de póster (Eighth International Symposium on Marine Natural Products).

ORGANIZADOR/COLABORADOR: Dr. Julio Delgado Martín (Chairman)/ J. T. Vázquez, M. Trujillo, E. Q. Morales.

TITULO: Química de los Dinoflagelados: Peculiaridades de su Metabolismo.

TIPO DE ACTIVIDAD: Participación en Congreso, comunicación oral (First Iberian Symposium of Plankton).

ORGANIZADOR/COLABORADOR: Manuel Norte Martín

TITULO: New Antitumoral Macrolides from *Laurencia viridis*.

TIPO DE ACTIVIDAD: Patente. Nº Registro: British Patent Application 9518326.5. España.

ORGANIZADOR/COLABORADOR: PharmaMar S. A. / M. Norte, J. J. Fernández, M. L. Souto

TITULO: Análisis Químico de Hongos Macromicéticos (CYTED).

TIPO DE ACTIVIDAD: Seminarios

ORGANIZADOR/COLABORADOR: Dr. Jaime Bermejo Barrera

TÍTULO: New 9-phenylphenalenones (Musanolones) and a naphthalene-derivative from rhizomes of *Musa acuminata*.

TIPO DE ACTIVIDAD: Participación en Congreso

ORGANIZADOR/COLABORADOR: C.S.I.C. (Murcia)/ Dr. Javier Gutiérrez Luis

TÍTULO: Phenalenone-type phytoanticipins in the *Musa* selected hybrid SH- 3481.

TIPO DE ACTIVIDAD: Participación en Congreso

ORGANIZADOR/COLABORADOR: C.S.I.C. (Murcia)/ Dr. Javier Gutiérrez Luis

TÍTULO: Phenalenones in *Musa* and *Heliconia* species: regulators of susceptibility / resistance to pathogens?

TIPO DE ACTIVIDAD: Participación en Congreso

ORGANIZADOR/COLABORADOR: C.S.I.C. (Murcia)/ Dr. Javier Gutiérrez Luis

TÍTULO: Activity of 4-chromenones against *Colletotrichum gloeosporioides* Penz.

TIPO DE ACTIVIDAD: Participación en Congreso

ORGANIZADOR/COLABORADOR: C.S.I.C. (Murcia)/ Dr. Javier Gutiérrez Luis

TÍTULO: Productos Naturales como fuentes de colorantes para la alimentación.

TIPO DE ACTIVIDAD: Conferencia/Reunión preparatoria Proyecto Europeo

ORGANIZADOR/COLABORADOR: Prof. Antoine Gasset (Toulouse, Francia)/ Dr. Javier Gutiérrez Luis

TÍTULO: Fitoalexinas como alternativas al uso de pesticidas sintéticos.

TIPO DE ACTIVIDAD: Conferencia

ORGANIZADOR/COLABORADOR: Junta de Andalucía. Consejería de Agricultura y Pesca. Centro de Investigación y desarrollo Hortícola. (La Majonera, Almería)/ Dr. Javier Gutiérrez Luis

TÍTULO: Síntesis y control *in vitro* e *in vivo* de la Biosíntesis de fitoalexinas fenanolónicas de especies de *Musa acuminata*, como un factor hacia plantas transformadas de platanera resistentes a enfermedades fúngicas.

TIPO DE ACTIVIDAD: Conferencia

ORGANIZADOR/COLABORADOR: Universidad de Granada/ Dr. Javier Gutiérrez Luis

TÍTULO: Enantioselective synthesis of Oxocanes vía Hetero diels-alder Reaction. Formal Synthesis of (+)-Laurencin.

TIPO DE ACTIVIDAD: Participación en Congreso, presentación de póster (Eighth International Symposium on Marine Natural Products).

ORGANIZADOR/ COLABORADOR: Dr. Julio Delgado Martín (Chairman)/ T.Mújica, María M.Afonso, Antonio Galindo, J.Antonio Palenzuela.

TÍTULO:- Enantioselective synthesis of Polysubstituted oxanes via Hetero Diels-Alder Reaction.

TIPO DE ACTIVIDAD: Participación en Congreso, presentación de póster (Eighth International Symposium on Marine Natural Products).

ORGANIZADOR/ COLABORADOR: Dr. Julio Delgado Martín (Chairman)/ Mercedes Martín, María M.Afonso, Antonio Galindo, J.Antonio Palenzuela.

TÍTULO: Reunión CYTED. Creación de la Red Española del Programa x-2 CYTED. Síntesis de Moléculas Bioactivas Análogos de Productos Naturales de Origen Iberoamericano.

TIPO DE ACTIVIDAD: Reunión Científica.

ORGANIZADOR: Angel Gutiérrez Ravelo

TÍTULO: Productos Naturales.

TIPO DE ACTIVIDAD: Curso (6 horas).

CONFERENCIANTE: Angel Gutiérrez Ravelo.

ORGANIZADOR: Universidad de Asunción, Paraguay.

TÍTULO: Fitoquímica de Celastraceas.

TIPO DE ACTIVIDAD: Conferencia
CONFERENCIANTE: Angel Gutiérrez Ravelo.
ORGANIZADOR: Sociedad Química del Perú.

TÍTULO: Fitoquímica de Celastraceas.

TIPO DE ACTIVIDAD: Conferencia
CONFERENCIANTE: Angel Gutiérrez Ravelo.
ORGANIZADOR: Universidad de Buenos Aires, Argentina.

CONFERENCIAS IMPARTIDAS EN EL INSTITUTO UNIVERSITARIO DE BIO- ORGÁNICA

TÍTULO: Actividad insecticida de la Flora de Chile Central. Aspectos ecológicos.
CONFERENCIANTE: Celia Labbé (Chile)

TÍTULO: Uso de disolventes en el estudio de los equilibrios.
CONFERENCIANTE: Rosa Cattana (Argentina).

TÍTULO: Nuevas perspectivas en el tratamiento del SIDA.

CONFERENCIANTE: M^a Jesús Pérez , C.S.I.C., Madrid.

TÍTULO: Ciclolignanos. Relación estructura-actividad.

CONFERENCIANTE: Marina Gordalisa, Universidad de Salamanca.

TÍTULO: Alcaloides del género Schisantus.

CONFERENCIANTE: Orlando Muñoz, Universidad de Santiago de Chile..

TÍTULO: Látex en la industria farmacéutica.

CONFERENCIANTE: Orlando Muñoz, Universidad de Santiago de Chile..

TÍTULO: Use of pulsed field gradients in high resolution NMR.

CONFERENCIANTE: Dr. Marc-Andre Delsuc, Universidad de Montpellier I

TÍTULO: Off-resonance Roesy and its use for the study of the dynamics of proteins.

CONFERENCIANTE: Dr. Marc-Andre Delsuc, Universidad de Montpellier I

TÍTULO: New multidimensional NMR technique: example of 3D and 4D on proteins.

CONFERENCIANTE: Dr. Marc-Andre Delsuc, Universidad de Montpellier I

TÍTULO: Protein structure by NMR: Problems, tools and strategy.

CONFERENCIANTE: Dr. Christian Roumestand, Universidad de Montpellier I

TÍTULO: Spectral simplification with the dante-z method.

CONFERENCIANTE: Dr. Christian Roumestand, Universidad de Montpellier I

TÍTULO: Above the protein structure

CONFERENCIANTE: Dr. Christian Roumestand, Universidad de Montpellier I

ESTANCIAS DE PROFESORES O BECARIOS EN CENTROS NACIONALES O EXTRANJEROS:

Nacionales

0

Extranjeros

11

Relación:

- Dr. Ignacio Antonio Jiménez Díaz (Inglaterra)
- Dra. Alicia Regueiro Miguélez (U.S.A.)
- Dra. Milagros Rico Santos (Alemania)
- Dr. Juan Ignacio Padrón Peña (U.S.A.)
- Dra. María Teresa Díaz Díaz (Alemania)
- Dra. Lucía San Andrés Tejera (Inglaterra)
- Dra. Teresa Abad Grillo (Canada)
- Dr. José A. Gavín Sazatornil (Francia)
- D. Tomás Martín Ruiz (Grecia)
- D. José M. Padrón Carrillo (Grecia)
- D. Antonio Manuel Hernández Daranas (U.S.A.)