

**QUIMICA DE LOS PRODUCTOS NATURALES ORGANICOS:  
UNA VISION DE CONJUNTO**

**Discurso leído por el Académico Electo**

**Ilmo Sr. Dr. JOSE BRETON FUNES**

en el acto de su recepción el día 12 de Marzo de 1991

**DISCURSO DE CONTESTACION**

por el Académico Numerario

**Ilmo. Sr. Dr. AGUSTIN AREVALO MEDINA**

## QUIMICA DE LOS PRODUCTOS NATURALES ORGANICOS - UNA VISION DE CONJUNTO(\*)

José L. Bretón Funes

Excmo. Sr. Presidente, Excmos. Sres. Académicos, Sras. y Sres.:

Sean mis primeras palabras una expresión de gratitud a aquellas personas que, con tanta benevolencia, han juzgado la actividad científica que he desarrollado desde mi Licenciatura, allá por el año 1947, hasta ahora. De nuevo, muchas gracias.

El protocolo de la Academia exige que para ser recibido como miembro sea necesario pronunciar un discurso de ingreso. Personalmente no soy muy proclive a dictar conferencias; me cuesta mucho prepararlas, tanto más cuanto que creo que, en la disciplina a la que he dedicado tanto tiempo, es difícil de desarrollar asuntos que sean, a la vez, rigurosos en su contenido y amenos para el oyente; por ello he estado indeciso sobre la temática a desarrollar en este acto.

Una exposición exhaustiva de los resultados obtenidos a lo largo de una vida científica, con su cohorte de reacciones, fórmulas, especulaciones, etc., etc., aburrirá, de seguro, a los aquí presentes, que, indudablemente, me soportarán con educación, pensando, para sus adentros, cuánto tiempo durará su suplicio. Creo que será más llevadero para todos el presentarles un aspecto general de la química de los productos naturales, ilustrado, entre otras, con aportaciones de mi propia cosecha.

En todas las civilizaciones, el estudio de la problemática relacionada con el origen y estructura del Universo, el comportamiento de la materia, la naturaleza y conservación de la vida ha sido un reto cultural constante a lo largo del tiempo; es por ello que la Astronomía, Biología, Física de las Altas Energías y Química forman parte de las disciplinas que más influencia tienen, y tendrán en el futuro, sobre el conocimiento humano en zonas de gran importancia filosófica.

-----  
(\* ) Texto del discurso pronunciado por el autor en el acto de su recepción como miembro de la Academia de Ciencias de Canarias (12-3-91).

La Química está directamente implicada en la resolución de los grandes problemas inherentes a las cuestiones antes mencionadas. Piénsese que todos los procesos vitales: nacimiento, crecimiento, reproducción, madurez y muerte son manifestaciones de profundos cambios químicos. Para poderlos comprender hay que recurrir a todas las ramas del saber químico; la Inorgánica, la Química Física, Química Orgánica y Bioquímica, diversas divisiones, un tanto arbitrarias, de un mismo conocimiento.

Hoy, este aspecto del saber se halla un tanto desprestigiado pues, por determinados colectivos, se le hace responsable de muchos desastres ecológicos. Creo que no es así, en último extremo es el hombre el únicamente culpable por el mal uso que hace de sus descubrimientos.

Introduzcámonos ya, sin más preámbulos, en el meollo de esta conferencia.

Los seres vivos elaboran dos clases de sustancias: los metabolitos primarios, comunes a todo tipo de vida (azúcares, grasas, lípidos y proteínas) y los metabolitos secundarios - también conocidos como "productos naturales". Tales compuestos poseen normalmente una estructura compleja, están distribuidos de forma restringida; muchos de ellos son característicos de grupos limitados, tipo familia y género. En general, parecen no tener ninguna función reconocida en el metabolismo de los seres en los que han sido observados. Por ejemplo, los alcaloides, los terpenos, los compuestos fenólicos, etc., etc., aparentan no jugar ningún papel esencial en la economía de la célula. En el pasado reciente algunos autores los han considerado como "basura" metabólica, como el resultado de anomalías funcionales o, simplemente, productos finales del metabolismo. Se trata, pues, de una actitud acientífica; el que no les podamos asignar, de momento, ninguna función no autoriza a clasificarlos de esta manera. Sencillamente, que en aquel tiempo aún no se había descubierto qué papel representaban.

En la actualidad, la postura negativa adoptada acerca de la importancia de los metabolitos secundarios ha cambiado. Se estima que su investigación es de capital importancia.

El esclarecimiento de la existencia de una era prebiótica, durante la cual se realizaron reacciones químicas en la superficie de sólidos inorgánicos o de polímeros orgánicos, como si constituyeran una protomembrana, es una de las más recientes aportaciones al conocimiento del origen de la vida. Estas primeras moléculas orgánicas, disueltas o en partículas, según Oparin, se constituyeron en agregados y, de forma aún no conocida, en organismos vivos muy primitivos.

Es muy difícil de definir lo que puede considerarse como vida, pero lo que sí está claro es que las actividades vitales llevan aparejada una necesidad de comunicación, actitud que, en organismos sencillos, se realiza por medio de sustancias químicas, sobre un soporte: el planeta Tierra, utilizando el aire y el agua como vehículos de transporte. El estudio de las relaciones inter- e intraespecíficas entre los organismos antes aludidos constituye una nueva ciencia, la ecología química, que da una nueva dimensión a la investigación de los productos naturales, a los que considera como elementos de una sutil cibernética, esto es: transmisores de

información entre los seres vivos más elementales. Las relaciones existentes entre los seres que viven en medio líquido no se han estudiado tan intensamente como las terrestres y por ello la ecología química marina está en su infancia. Por otro lado, el pragmatismo y la curiosidad intelectual del hombre, así como su necesidad de resolver los problemas que le acosan, le llevaron, desde la antigüedad, al uso de medios naturales para remediar o curar sus enfermedades. Por ejemplo, en los trabajos arqueológicos realizados en Shanidar, Iraq, se encontraron restos humanos y de plantas con una antigüedad de 60.000 años. El examen taxonómico de los 8 distintos granos de polen allí hallados reveló que parte de ellos pertenecían a especies medicinales tales como Milenrama (*Achillea*), Malvavisco, Senecio, Muscari, Centaurea y Efedra. Responsables del descubrimiento sostienen que el hallazgo de tantas plantas útiles hace sospechar que los hombres de Neanderthal, que las utilizaron, poseían un "espíritu humano".

Un tratado egipcio de medicina, conocido con el nombre de Papiro de Ebers (1550 años A.C.), describe una terapéutica, basada en el empleo de diversos vegetales, que fue empleada para combatir diversas enfermedades, probablemente de tipo canceroso. Con anterioridad a esa fecha hay noticias, datadas en los años 2838-2697 A.C., de que en la China se utilizaron plantas para el tratamiento de varias dolencias, terapéutica que, en nuestros días, se ha revitalizado, impulsada por la opinión de Mao Tse Tung en la que se enfatiza "que la medicina y farmacología chinas son un gran tesoro que debe de ser impulsado hasta su más alto nivel".

Otras fuentes naturales diferentes también han aportado sustancias medicamentosas: del estudio de los jeroglíficos encontrados en la tumba del faraón Ti, de aproximadamente 2700 A.C., se deduce que en ese tiempo se conocían aplicaciones terapéuticas del extraordinariamente venenoso *Tetraodon stellatus*, pez de la familia Tetraodontidae proclive a la elaboración de potentísimas toxinas.

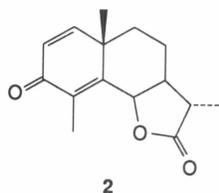
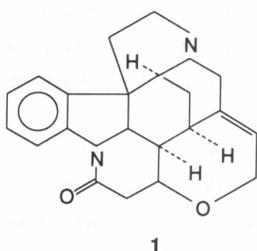
Aunque el empleo de tales sustancias por los antiguos sacerdotes, brujos, curanderos, etc., etc., tenía una base puramente empírica, no se hallaban muy descaminados, sobre todo si se considera que los animales inferiores actualmente existentes, especialmente los marinos, tienen una antigüedad de  $1 \text{ a } 2 \times 10^9$  años. Este enorme lapso de tiempo favorece, sin duda, el desarrollo de sistemas bioquímicos de protección altamente sofisticados, sobre todo cuando se observa que los invertebrados no poseen ningún sistema inmunológico basado en el empleo de anticuerpos - carecen de la glándula timo. Su método de defensa es el encapsulamiento y fagocitosis de cuerpos extraños. En esta operación intervienen compuestos químicos de relativo bajo peso molecular. Es razonable, pues, suponer que tales sustancias deben de poseer importantes propiedades desde el punto de vista farmacológico y terapéutico.

El estudio de los productos naturales se desarrolló, hasta 1950, principalmente sobre organismos de origen terrestre, especialmente plantas verdes porque, en esta clase de seres,

es donde se ha observado el espectro más amplio de posibilidades sintéticas. Todas ellas están ligadas a la presencia de un pigmento, la clorofila, sin el cual las reacciones expresadas en el esquema 1 no serían posibles y con ellas la formación de compuestos esenciales para la vida.

Los productos procedentes de microbios reciben atención desde hace 30 años, conjuntamente con una creciente dedicación a los procedentes de fuentes marinas, mientras que las sustancias elaboradas por los insectos, una de las formas de vida más antiguas y diversas que existan sobre la Tierra, están sometidas a una creciente investigación desde los últimos veinte años.

La actividad del químico en los primeros tiempos estuvo ligada a la separación y elucidación de las estructuras de los compuestos aislados. Esta operación fue penosísima. Muchos consumieron su vida estudiando un solo producto, caso de la estricnina, 1, (H. Leuch); en otros se tardó casi 150 años en conocer totalmente su composición como sucedió con el estudio de la santonina, 2, descubierta en el primer tercio del siglo pasado y cuya estructura definitiva se supo en 1950, en la que se incluye el conocimiento de su configuración absoluta.



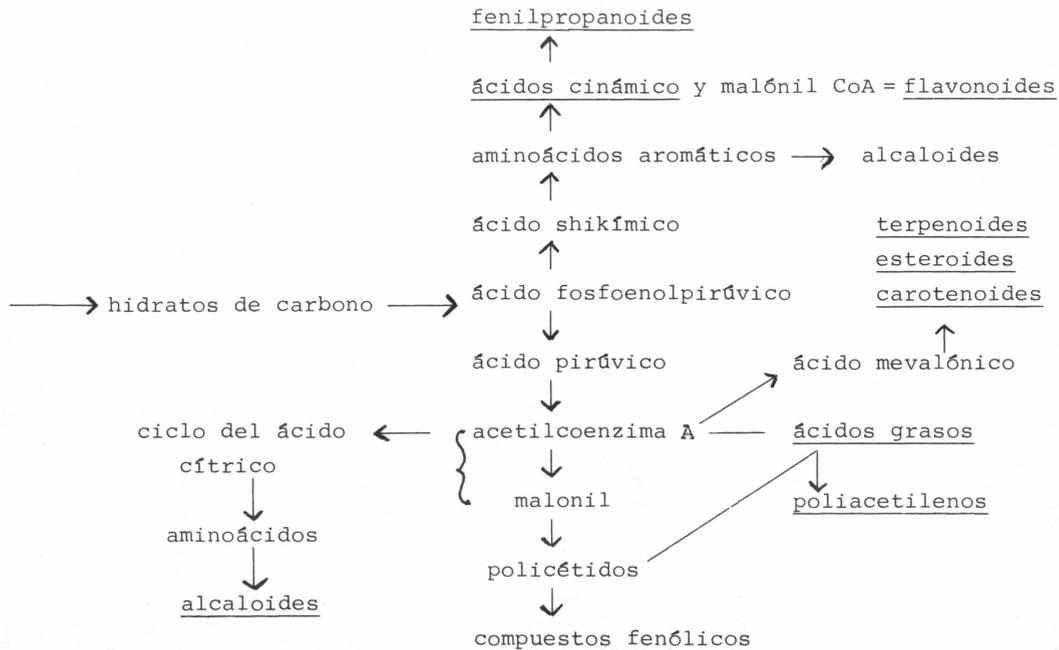
Afortunadamente, alrededor del año citado hubo una gran revolución tecnológica con la introducción de sofisticados métodos de separación u purificación de compuestos; los llamados métodos cromatográficos (sobre papel, en capas delgadas de diversos adsorbentes, la cromatografía de gases, la de líquido líquido, etc.) y, sobre todo, modernos métodos físicos: absorción en el ultravioleta, infrarrojo, resonancia magnética nuclear de protones (átomos de hidrógeno) y de carbono 13, espectrometría de masas, así como el potentísimo método de difracción de rayos-X, que reducen, en muchos casos, la determinación estructural a la aplicación de ciertas técnicas, con la consiguiente pérdida de la emoción intelectual que se tiene cuando el investigador se encuentra ante un problema químico.

De todas formas, el armamento a nuestra disposición permite conocer casi todo sobre la constitución de sustancias orgánicas aisladas en muy pequeñas cantidades y, por tanto, descubrir aquellos "eslabones perdidos" que se postulaban en esquemas biogénéticos teóricos. Como ejemplo para ilustrar este punto citaremos una investigación realizada en un insecto. En la polilla de la seda se encontraron dos hormonas juveniles, (A) y (B). Se pretendía saber si todos los insectos elaboran este tipo de hormonas o si cada familia o género poseía su propio sistema hormonal. Pues bien, un grupo de trabajo recolectó 738 glándulas de la polilla

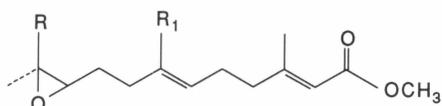
Esquema 1

88

Clorofila + luz  
+ CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O



del tabaco (Manduca sexta) y obtuvo, mediante cromatografía de alta resolución y espectrometría de masas, resultados que efectivamente mostraron la existencia, en este insecto, de una de las hormonas presentes en la polilla de la seda (B) y de otra más (C), 3.



3

- (A)  $R = R_1 = C_2H_5$   
 (B)  $R = C_2H_5$ ;  $R_1 = CH_3$   
 (C)  $R = R_1 = CH_3$

La investigación se realizó con 5.8 microgramos de material.

A continuación intentaré exponer un aspecto, muy parcial, de algo de lo anteriormente manifestado, ayudándome con ejemplos sacados de estudios efectuados en plantas endémicas de las Islas Canarias, realizados aquí, en este salón de actos donde estaba, en aquel entonces, el laboratorio de la Cátedra de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de La Laguna -cuyo titular era el Prof. D. Antonio González- así como de otras cuestiones relacionadas con metabolitos procedentes de organismos marinos y de insectos.

Las primeras investigaciones se iniciaron con el estudio fitoquímico de uno de los símbolos vegetales del Archipiélago Canario: la Euphorbia canariensis, vulgarmente llamado cardón, y de otras especies del mismo género endémicas de las islas; ellas, junto con los alcaloides del Senecio kleinia, fueron los temas de las primeras tesis doctorales desarrolladas en la cátedra.

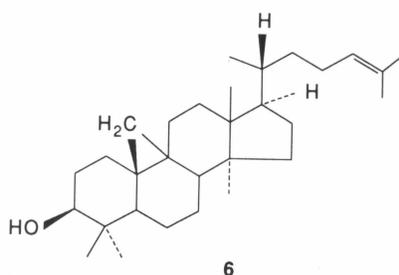
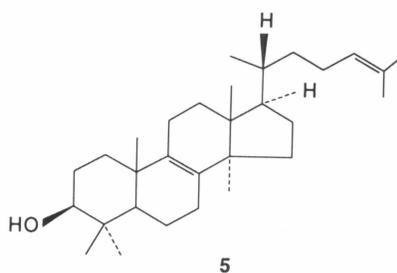
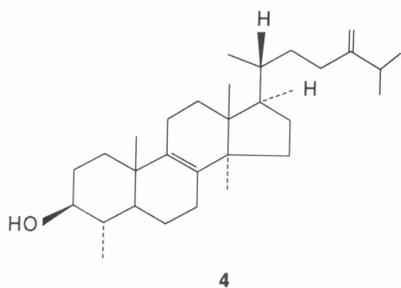
Eran trabajos un tanto ingenuos, si se contemplan con la óptica moderna pero, a mi juicio, de gran valor, no sólo por ser precursores de los actuales sino por la gran carga de ilusión personal y de esfuerzos de toda índole que había en ellos, pues no fueron pocas las veces que fuimos sometidos a la rechifla de nuestro conciudadano, el popular mago, el cual con socarrona sonrisa, veía cómo se recogían hierbas en los barrancos y se "ordeñaban" tabaibas.

Como ya se ha dicho anteriormente, la investigación de los componentes de los Senecios junto con los de las Euphorbias forman el fondo histórico del IPNO. El látex de las plantas últimamente citadas es muy rico en sustancias de naturaleza triterpénica, así pues, el estudio de este tipo de productos naturales fue uno de los primeros trabajos que se realizaron.

Los resultados obtenidos, recogidos en más de 20 publicaciones, permitieron el descubrimiento, en la E. obtusifolia, de un nuevo 4,14 -dimetilesteroido, que fue llamado obtusifoliol, 4. Su aislamiento y el estudio de su estructura fueron el tema de mi tesis doctoral. Ahora se sabe que este producto es un eslabón de la cadena biogénica que conduce del lanosterol o cicloartenol a los esteroides, esquema 2.

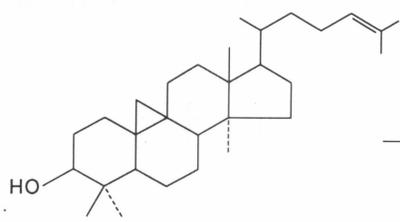
Estas dos últimas sustancias también se encontraron en otras de las euphorbias examinadas. Es conveniente hacer notar que la primera identificación del lanosterol, 5, en un vegetal fue realizada en nuestro laboratorio y tuvo particular importancia pues, en ese

tiempo, se creía que su origen era exclusivamente animal. El cicloartenol, 6, fue encontrado por vez primera en la *E. handiensis* y, posteriormente, en distintas especies de euforbia; fue llamado handianol por su origen.

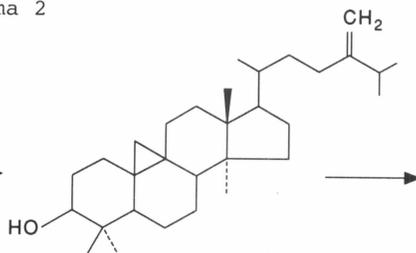


La primera publicación con este nombre apareció en los Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química, 1940, con el título "Aportación al estudio del látex de las euforbias canarias II. Látex de la *E. handiensis* Buchard", firmada por A. Calero y A. González, mientras que en la literatura química aparece el nombre de cicloartenol en 1951, atribuido a un producto de reducción de la cicloartenona, cetona aislada del *Artocarpus integrifolia* (Moraceae). La identidad entre el handianol y el cicloartenol fue establecida sin ninguna duda en 1956. Por consiguiente, creo que la paternidad del descubrimiento de tales importantes metabolitos, cabezas de serie en la línea biogénica que conduce a los esteroides (esquema 2), cicloartenol en el reino vegetal y lanosterol en el animal, corresponde a nuestro laboratorio y si ello no se reconoce así se debe a la inexperiencia, típica de muchos principiantes, que hizo no se hiciera notar, en su momento, este hecho. Al aislamiento de los tres triterpenos citados, siguió el de una pléyade de otras sustancias; entre ellas citaremos, por orden cronológico de investigación, al smithiandienol, 7, procedente de la *Scrophularia smithii* (Scrophulariaceae), que sufre, en el proceso de extracción, una curiosa reacción retroaldólica que conduce a la pérdida del grupo alcohólico primario en C-28; al anagadiol, 8, y nivadiol, 9, aislados de la *Salvia broussonetti* (Labiatae) e iguesterina, 10, encontrada en el *Maytenus canariensis* (Celastraceae).

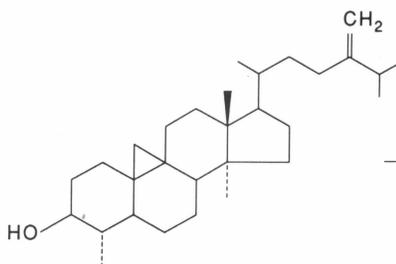
Esquema 2



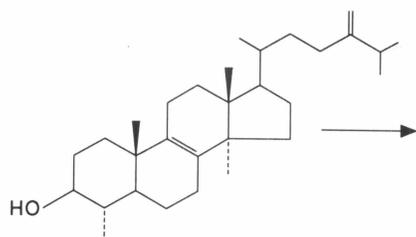
Cicloartenol



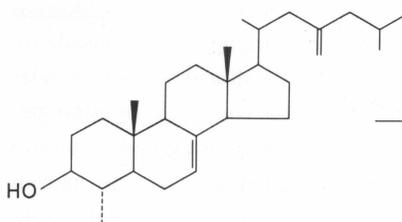
24-Metilencicloartenol



Cicloeucaenol

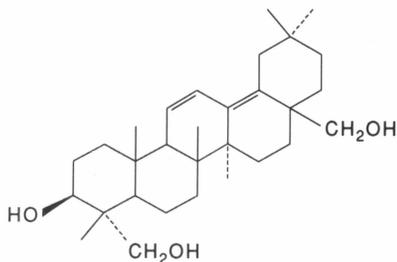


Obtusifoliol

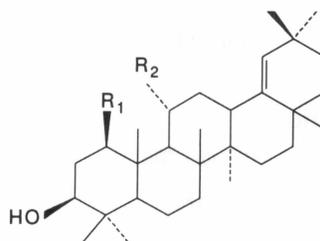


24-Metilenlophenol

Fitosteroles

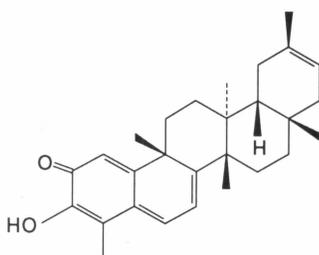


7



8 R<sub>1</sub> = OH R<sub>2</sub> = H

9 R<sub>1</sub> = H R<sub>2</sub> = OH



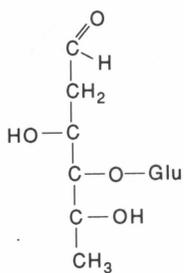
10

Otras especies investigadas fueron las llamadas Digitales canarias. La digital debe su nombre a Leonhart Fuchs, que la llamó así en 1542. En su obra "De Historia Stirpium Commentarii" se lee: "La razón por la que esta hierba no ha recibido de los antiguos griegos y romanos (latinos) un nombre es porque no la conocían. Nosotros, prendados de su belleza, no hemos podido sufrir que ella no pudiera ser citada. La hemos llamado Digital porque las flores están hechas en forma de dedal. Nosotros usaremos ese nombre hasta que se le encuentre otro mejor."

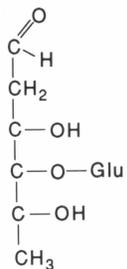
El género engloba alrededor de 19 especies, correctamente definidas, cuyos ancestros se encuentran en las Islas Canarias que, diversificándose, atravesando la Península Ibérica, habían progresivamente invadido Europa central y occidental, dividiéndose en dos ramas: la de la Digitalis lannata, en los Balcanes, y la de la D. purpurea en las regiones más meridionales.

Con las hojas de la D. purpurea se obtenía una de las drogas más ampliamente prescritas durante la Edad Media. Se usó en Inglaterra y Gales desde el siglo X. También se empleó para la preparación de venenos en las ordalias -juicios de Dios- medievales. Las propiedades terapéuticas de la planta fueron introducidas en 1755, cuando el Dr. Withering descubrió, gracias a sus dotes de observación, que algunos campesinos de Shropshire la utilizaban para curar algunos casos de hidropesía dando de beber al enfermo infusiones de hojas de la planta. El empleo actual, por su contenido en sustancias cardioactivas puras, es conocido por todos.

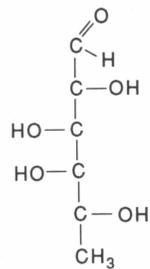
Con tales antecedentes no es extraño que se estudiaran los glucósidos cardioactivos de un



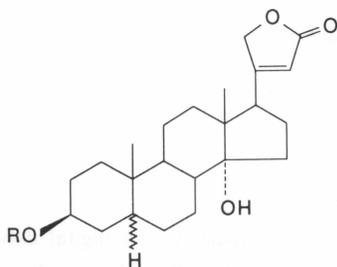
11



12



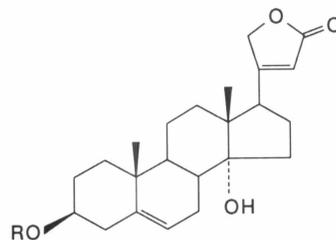
13



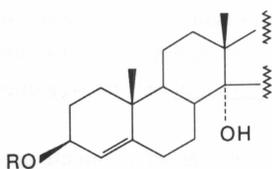
14 R= H ; 5 $\beta$ H

15 R= H ; 5 $\alpha$ H

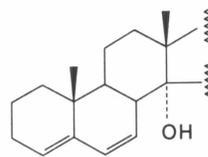
16 R= H ; 5 $\beta$ H , 16-OH



17 R= H



18 R= H

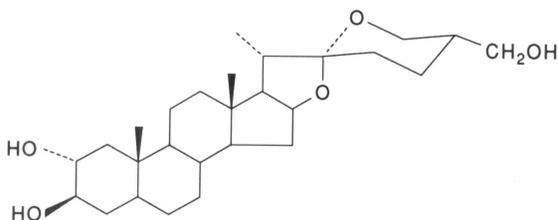


19

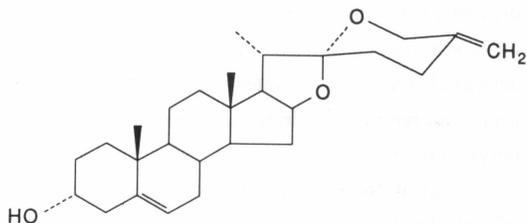
cierto grupo de plantas, pertenecientes a la familia de las Scrophulariaceae, que constituyen un endemismo canario: son las llamadas *Isoplexis*, las cuales, según algunos autores, forman un género diferente del *Digital* en el que estaban incluidas. Los estudios realizados sobre la *I. canariensis* e *I. isabeliana* pusieron de manifiesto que estas plantas poseen una actividad cardiotónica muy superior a la de la *D. purpurea* y que la clase y cantidad de sus sustancias cardioactivas son algo diferentes de las elaboradas por las digitales clásicas.

Los glucósidos correspondientes poseen las biosas canarobiosa, 11, (canarosa + glucosa), digilanidobiosa, 12, (digitosa + glucosa) así como un canarigenin-gluco-fucósido, fucosa, 13. De la *I. isabeliana* se aislaron las geninas digitoxigenina, 14, epímera en el C-5 con la uzarigenina, 15, gitoxigenina, 16, hidroxilada en el C-16, y xysmalogenina, 17. Las dos primeras se hallan en las digitales clásicas. Una vez caracterizadas las agluconas nos vimos obligados a interrumpir el trabajo pues la casa farmacéutica Sandoz tomó cartas en el asunto y sus químicos investigaron los glucósidos sin establecer ninguna relación con nosotros. Su superior potencial científico hizo que los resultados que obtuvieron fueran más completos que los alcanzados en nuestro laboratorio.

De la *I. canariensis* se aislaron las agluconas uzarigenina, 15, xysmalogenina, 17, y canarigenina, 18, conjuntamente con un derivado no natural, la dianhidroperiplogenina, 19.



20



21



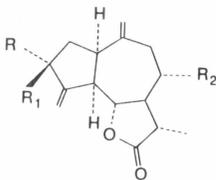
Xanthium son ricos en lactonas sesquiterpénicas. En otras, como las Calendula, Cassia, Echinacea, Grindelia, Solidago, Taraxacum y Tussilago no se habían observado, todavía, este tipo de sustancias.

Permítaseme hacer una especial referencia a dos especies representantes de la tribu Cynareae (Carduace), utilizadas ampliamente en medicina popular así como en preparados farmacéuticos: el cardo comestible Cynara cardunculus, por el cual Enrique VIII de Inglaterra tenía una pasión desmedida (acantofagia), y del que se ha dicho que la raíz "Aplicada en forma de emplasto corrige la sobaquina y la hidiondez de otras partes del cuerpo y cocida en vino provoca una orina hidionda y en gran abundancia; es conveniente para el estómago, hígado, vejiga y riñones". La segunda es la alcachofa Cynara scolymus, que "provoca un humor colérico y melancólico, perturba el ánimo y el cuerpo, incitando bestialmente a la lujuria, por donde debe ponerse en las viandas óptimas de los novios..... Azucan el apetito, dan sed, alteran el hígado, mueven las materias blancas de las mujeres (!!!), causan excoarición de los riñones, aprietan el paladar y la garganta, y, además, son contrarias a los pulmones".

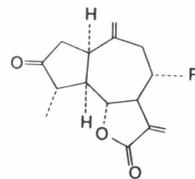
Ahora, nadie se acuerda de las virtudes afrodisíacas de las alcachofas, aunque en un "Chansonier" francés de 1740 se puede leer lo siguiente:

"Colin, mangeant des artichaux  
Dit à sa femme: ma mignonne  
Goûtes-en, ils sont tout nouveaux  
Par une fois, l'espèce est bonne.  
La belle, avec un doux maintien  
Lui dit: mange-les toi que mon coeur aime;  
Car ils me feront plus de bien  
Que si je les mangeois moi même."

El análisis de los componentes elaborados por la C. scolymus revela la existencia de las lactonas sesquiterpénicas cynaropicrina, 24, su dehidroderivado, 25, y grosshemina, 26,



24 R= H ; R<sub>1</sub>= OH ; R<sub>2</sub>= 4-hidroximetacrililo  
25 R= R<sub>1</sub> , = O

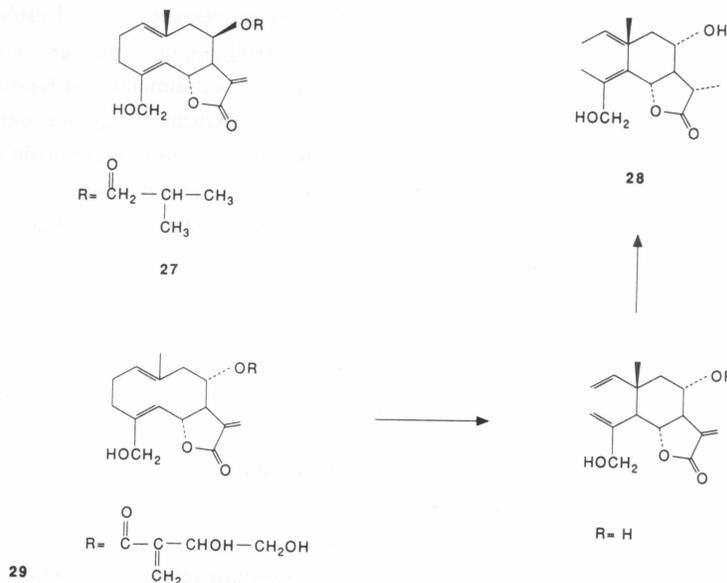


26 R= OH

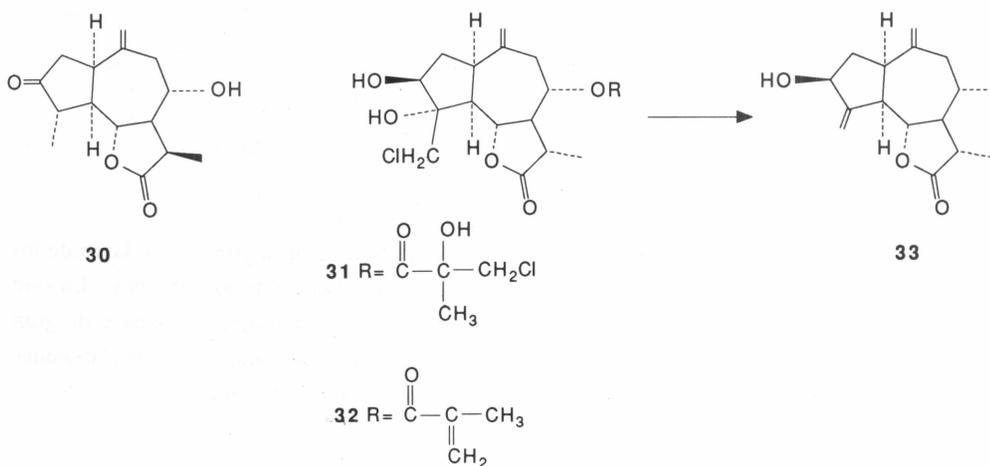
todas ellas encontradas en especies estudiadas en nuestro laboratorio.

Evidentemente no era nuestra intención el realizar una química erótica a lo largo de los 30 años que el Instituto lleva investigando en el complejo mundo de los terpenos. En este espacio de tiempo ha habido el necesario para realizar una aportación variada y de gran volumen en este campo. Así pues se han examinado las lactonas sesquiterpénicas elaboradas por diversas familias vegetales, principalmente Compuestas y Umbellíferas.

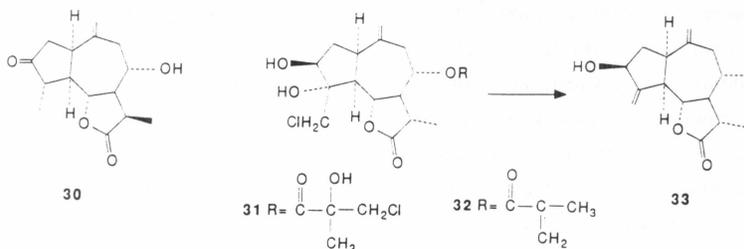
El género más estudiado, que forma parte de la primera familia citada, fue el *Centaurea*. En él se ha encontrado un conjunto muy interesante de lactonas de todo tipo, a saber: germacranolidas, representados por la arbutifolina A, 27, procedente de la *C. arbutifolia*; elemanolidas, como la melitensina, 28, aislada de la *C. melitensis*, que fue obtenida también por una síntesis parcial utilizando como sustrato la germacranolida cicnina, 29; guaianolidas, representadas por la amberboina, 30, encontrada en el *Amberboa lippii* (*C. lippii*), además de una importante serie de lactonas cloradas, las clorohissopifolinas, 31, generadas por la *C. hyssopifolia*, y las liniclorinas, 32, producidas por la *C. linifolia*.



La clorohissopifolina A es idéntica a la centaurepsina, aislada de la *C. repens*, a la que se le asignó, por medio de un estudio de rayos-X, una configuración absoluta opuesta a la de todas las guaianolidas encontradas hasta el momento en la familia de las Compuestas.



Este resultado contradictorio llevó a la reinvestigación de la estereoquímica de esta lactona. Se pudo establecer una correlación entre ella y la dihidrodesacilcynaropicrina, 33, cuya estereoquímica, perfectamente establecida con anterioridad, es la que se halla representada en las fórmulas; de esta manera se resolvió la discrepancia existente. Una mención especial merece el género *Artemisia*. De la *Artemisia canariensis*, que ha sido reinvestigada recientemente, se aisló, en abundancia, la eudesmanolida vulgarina, 34, y, en menor cantidad, su 8-hidroxiderivado, 35, tabarina. La primera ya había sido encontrada en otras *Artemisias* europeas, especialmente en la *A. vulgaris*, de donde viene su nombre.



La relativa gran cantidad presente en la *C. canariensis* ha permitido su utilización como sustrato de partida en hemisíntesis.



La capacidad del mar para sustentar vida está reconocida en todas las culturas y religiones. (\*) Más de 30 phylla -alrededor de 1.000.000 especies conocidas sólo en la división de invertebrados y más de 10.000 de vegetales- viven exclusivamente en él.

No todo, en su conjunto, se comporta de la misma manera. En la interfase agua-aire, que podemos considerar como la epidermis del mar, se realizan las 3/4 partes de las reacciones orgánicas del planeta. En esta zona la concentración de nutrientes, microflora y microfauna es muy alta. Otra parte de interés es la eufótica, es decir, hasta donde penetra la luz solar; aquí, la actividad biológica es importante pero de menor intensidad, por último se tiene el fondo, donde existe un abundante, aunque lento, intercambio de materia.

(\*) Recuérdense las palabras del Génesis, cap. 1, versículos 1, 2 y 20:

"En un principio creó Dios el Cielo y la Tierra. La Tierra era confusión y caos, y las tinieblas cubrían la faz del abismo, mas el Espíritu Dios se movía entre las aguas.... Pululen las aguas multitud de seres vivientes..."

El mar ha sido estudiado con una perspectiva zoológica, biológica, farmacológica, clínica y química, con una intensidad decreciente en el orden mencionado. Desde el punto de vista químico sólo se han investigado relativamente pocas de las especies descritas, por lo que puede decirse que el campo está prácticamente virgen. Recientemente, estas investigaciones han recibido gran impulso pero no con un sentido ecológico. Uno puede preguntarse si, quizás, la causa de la escasa investigación realizada hasta la fecha se deba a los formidables problemas de recolección del material, de su separación y purificación, así como a la pequeñísima cantidad de producto que se puede aislar de un único ejemplar; por ejemplo: Mukai necesitó 28.000 cohombros de mar de la especie Polycheira rufescens para aislar 2.3 grs de un monometil éter de la tetrahidroxinaftazarina.

Evidentemente los resultados son los adecuados para descorazonar a cualquiera. Hoy, las técnicas modernas antes señaladas permiten resolver satisfactoriamente complicadas mezclas y efectuar estudios con muy pequeñas cantidades de sustancias, pero una comprensión total del problema exige, además, la necesidad de relaciones interdisciplinarias con otros especialistas: biólogos, farmacólogos, médicos, etc., tan difíciles de establecer y que son, desde cualquier punto de vista, indispensables.

Gran cantidad de sustancias biodinámicas han sido aisladas de la flora y fauna marinas.

Ensayos farmacológicos previos han demostrado que extractos procedentes de organismos marinos poseen productos fisiológicamente activos. Los hongos y las bacterias elaboran sustancias que afectan al sistema nervioso central, al autónomo, al neuromuscular, respiratorio, cardiovascular y gástrico, además producen efectos locales, tales como dolor, necrosis, edemas, parastésias, pruritos, etc., etc..

Algunas algas (Phaecytis) y dinoflagelados (Goniodoma) elaboran sustancias que paran el crecimiento de ciertas bacterias y hongos. En las algas azules se han detectado sustancias antibióticas y otras son responsables de dermatitis en nadadores. Además, las pequeñas plantas del fitoplancton, conjuntamente con sus equivalentes bénticos, constituyen los principales productos primarios necesarios para la formación de alimentos indispensables para la vida en el mar.

Por otro lado, los seres que viven en este medio nos aportan, a través del estudio de formas sencillas, un conocimiento básico de problemas fisiológicos, así como nuevas sustancias útiles como drogas. En el mar se hallan resueltos problemas de alimentación, de control de población, conservación de las especies, relaciones sociales, etc., etc..

En lo que sigue se intentará exponer una versión actual de conjunto relacionada con la actividad biodinámica de aquellos productos naturales de origen marino, en la inteligencia de que, dado el espacio disponible, habrá que dar de lado a muchos y muy interesantes metabolitos.

La dolencia conocida con el nombre de cáncer cobra un "impuesto" extraordinariamente elevado a la población humana, así no es de extrañar que para lograr su curación se hayan ensayado toda clase de posibles remedios, desde una pasta de arsénico, ya descrita en el citado papiro de Ebers, hasta prácticas de vudú. Este azote de la humanidad extiende

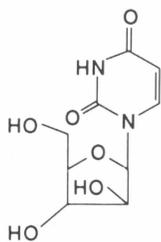
también sus malignos efectos a los animales. Hay evidencia, procedente del estudio de huesos fósiles, de que animales prehistóricos, como los dinosaurios, la padecían. Sin embargo hay una notabilísima excepción: los invertebrados, que son particularmente inmunes a esta enfermedad. En efecto, entre los que viven en el mar, sólo en algunos moluscos bivalvos se ha apreciado la existencia de enfermedades de tipo canceroso y algún neoplasma epitelico en ciertas especies de gambas. Entre los terrestres únicamente se han encontrado probables casos en la mosca Drosophyla melanogaster y en ciertos caracoles. El cáncer es también bastante raro en muchos tipos de vertebrados inferiores y aun en otros más evolucionados. Por ejemplo, entre los tiburones, que comprenden más de doscientas especies, raramente se ha detectado esta enfermedad. Conviene hacer notar que las enfermedades neoplásicas observadas en los animales marinos son, a diferencia de los humanos, del mesenquima. Con estos conocimientos, ¿qué se puede, pues, esperar del mar en orden a la obtención de fármacos que alivien o curen esta dolencia?

Una evaluación realizada recientemente sobre la actividad citotóxica de unos 3.000 extractos procedentes de animales pertenecientes a los phylla Coelenterata, Porifera, Echinodermata, Mollusca, Artropoda y Chordata (tunicados y peces), ha puesto de manifiesto que el 10% ha mostrado actividad citotóxica, comparándose ventajosamente este resultado con el obtenido de extractos de plantas terrestres, 4%, e igualando los de algas, 10%. No se debe perder de vista que, con el porcentaje del 4 en plantas terrestres, se emplean ya en clínica, la colchicina y sus derivados (Colchicum autumnale, Liliaceae), ciertas podofillotoxinas (Podophyllum peltatum, Berberidaceae), los alcaloides vinblastina y vincristina (Vinca rosea, Apocinaceae) y maitensina (Maytenus oratus, Celastraceae).

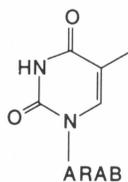
Los phylla Porifera (Demospongias), Coelenterata (Cnidaria) y Echinodermata destacan con un 30%, 78% (!!!) y 34%, respectivamente, de extractos activos "in vitro".

Pues bien, no obstante estas esperanzadoras observaciones todavía no ha pasado ningún producto de origen marino a ocupar un lugar en el arsenal terapéutico actual. Ello no ha de extrañar puesto que la experiencia adquirida con otras sustancias enseña que de 3.000 a 4.000 productos sintéticos o naturales, ensayados para obtener un fármaco útil, sólo uno llega a ser candidato para su empleo en experimentación clínica y únicamente 1 de 10 es verdaderamente efectivo.

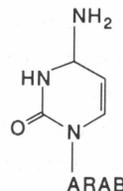
Una modificación estructural de los arabinonucleósidos citotóxicos spongouridina (arabosiluracilo), 36, y spongothymidina (arabinosiltimina), 37, aislados de la esponja caribeña Crypthothethya crypta se utiliza actualmente en medicina, ARA-C, 38.



36

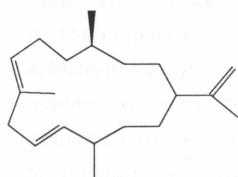


37

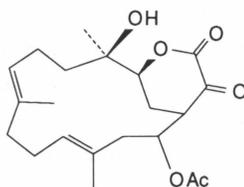


38

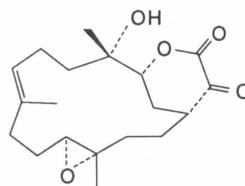
Otras sustancias prometedoras eran algunos derivados del cembreno, 39, como el acetato de crasina, 40, y la sinularina, 41, amén de otros aislados del abanico de mar (*Seudoplexaura*) y de la *Sinularia flexibilis* (Alcyonaria).



39



40



41

Desgraciadamente, en una evaluación reciente de sustancias citotóxicas, estas lactonas han sido eliminadas como posibles candidatos a posteriores estudios por falta de selectividad en su comportamiento.

Otro aspecto muy interesante de la bioquímica de muchos organismos marinos es su capacidad de producción de sustancias antimicrobianas. Existen, desde hace tiempo, grandes recopilaciones de datos referentes a los numerosos extractos de animales marinos, pertenecientes a este o aquel phylum, que poseen actividad antibiótica "in vitro" pero el aislamiento de las sustancias causantes de tal propiedad, en estado puro, está, relativamente, en sus comienzos.

El agua del mar es, en general, un medio hostil al crecimiento bacteriano. El desarrollo de estos microorganismos está asociado a la existencia de los nutrientes apropiados, normalmente detritus de origen orgánico; no obstante las bacterias marinas pueden vivir en estado latente durante mucho tiempo. Esto hace que el mar sea un medio donde existen, en potencia, depredadores bacterianos. ¿Son entonces los antibióticos de origen marino un elemento de defensa contra estos organismos: por ejemplo, la respuesta a un ataque? En todo caso su producción es bastante limitada y no parece que la concentración en la que se hallan sea lo suficientemente importante para inhibir el crecimiento de bacterias vecinas, salvo en el caso de un florecimiento explosivo del fitoplancton.

Desde el punto de vista farmacológico, ninguno de los antibióticos de origen marino rivaliza con los producidos por los hongos ni se han utilizado en la práctica clínica. Los muy activos son más bien antisépticos; en general no tienen valor práctico. La opinión de los expertos en este campo es que muy pocas sustancias antibióticas, cualquiera que fuese su origen, superarán en eficacia a las actuales penicilinas, tetraciclinas, y otras, habida cuenta que hasta ahora se han ensayado más de 4.000 productos sin encontrar ninguno que mejore significativamente a las ya citadas.

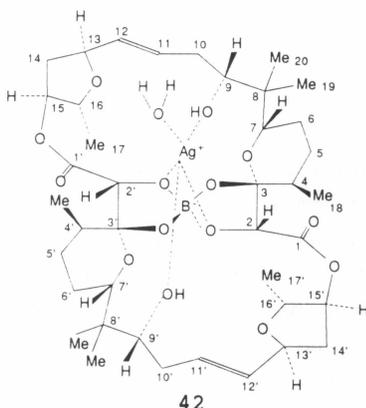
Entonces, aquí, la misión de la antibiosis es la de mantener el equilibrio ecológico entre las especies que viven en el medio marino; representa, por así decirlo, un importante papel social. Es evidente que el conocimiento de las sustancias químicas que realizan esta actividad es verdaderamente importante.

Extractos con actividad antibiótica "in vitro" (*E. coli*, *B. subtilis*) se han aislado de

ejemplares pertenecientes a los phylla Coelenterata (Cnidaria y Tenophora), Porifera, Nemertinea, Platyhelminthes, Annelida, Echinodermata, Mollusca, Arthropoda y Chordata. Los que mostraron ser más interesantes fueron los Porifera, Chordata y Mollusca. Aunque tales ensayos no tienen especial interés farmacológico, sí son importantes como pruebas biológicas del seguimiento del producto activo en los trabajos conducentes a su aislamiento.

Relativamente pocos antibióticos procedentes de microorganismos marinos se han descrito, lo que prueba los inconvenientes con que se encuentra su aislamiento en estado puro. Existe una dificultad de principio y es que su cultivo es una tarea bastante especializada complicada por el hecho de que muchos organismos son autotóxicos y además mutan con bastante frecuencia modificando su potencia.

Particularmente interesante es un nuevo antibiótico ionofórico, aislado de Streptomyces griseus, especie muy común en el suelo terrestre, que produce una nueva sustancia, la aplasmomicina, 42, cuando se cultiva en un medio que reproduce las condiciones del agua del mar. Su estructura se determinó por difracción de rayos-X de su sal de plata lo que pone de relieve que el comportamiento de las bacterias de origen terrestre es muy diferente cuando se cultivan en agua de mar.



El estudio de las toxinas de origen marino, que comenzó hace bastantes años, muestra un aspecto fascinante de la química de productos naturales por la gran dificultad de aislamiento, purificación, obtención de cristales, complejidad estructural y la interpretación de los datos espectrales que, en algunos casos, revelan pocas de las particularidades de sus moléculas.

Estas sustancias son extraordinariamente activas, como se puede deducir del siguiente cuadro:

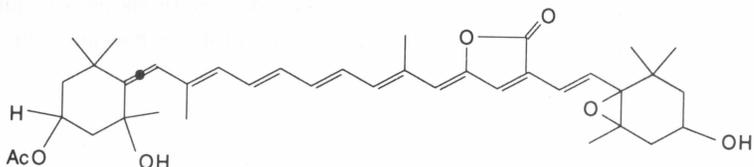
Cefalotoxina	(pulpo vulgar)	150-300 mg subcutánea	(perro)
Holotoxina	(cohombro de mar)	5-15 mg intravenosa	(ratón)
Palitoxina	(zoantarios)	100 mg interperitoneal	(ratón)
Saxitoxina	(almejas y mejillones)	10 µg interperitoneal	(ratón)
Tetrodotoxina	(peces inferiores)	8-20 µg gastrointestinal	(ratón).

Paracelsus, médico suizo del siglo XVI, ya había manifestado la opinión de que todas las sustancias son venenosas. La cuestión permanece en saber cuál es la dosis adecuada y cuál la forma de administración.

No obstante su elevada toxicidad, y dando la razón a Paracelsus, la saxitoxina y la tetrodotoxina han sido utilizadas como anestésicos locales y para eliminar el dolor (tetrodotoxina) en algunos casos terminales de lepra y cáncer.

Veremos a continuación algunas de estas sustancias que, en algunas ocasiones, constituyen también un gran peligro para la salud pública: las toxinas de los dinoflagelados. Sólo unas pocas, entre más de 400 especies descritas, son productoras de toxinas.

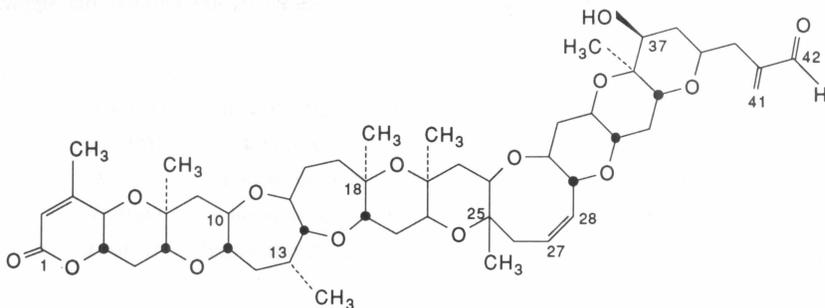
Cuando por especiales condiciones de salinidad, temperatura, concentración de nutrientes y otros factores se produce un crecimiento explosivo de estos organismos, particularmente los del género *Gonyaulax*, aparece la llamada "marea roja" cuyo color se debe a la peridinina, 43, xantofila modificada, aislada de las pirrofitas y de otros organismos marinos.



43

De este fenómeno biológico se tiene constancia desde tiempos muy antiguos y hay referencia de él en tiempos históricos. La primera de las plagas de Egipto fue, con gran probabilidad, una acumulación de estos organismos. "Yahvé dijo también a Moisés: Di a Aarón: toma tu vara y extiende tu mano sobre las aguas de Egipto, sobre sus canales, ríos... Hicieron Moisés y Aarón como había mandado Yahvé. Levantó Aarón la vara y golpeó las aguas en presencia del Faraón y de sus servidores y se convirtieron todas las aguas del río en sangre. Todos los peces que había en el río murieron...." Éxodo, Cap. 7, versículos 19, 20 y 21.

Citaremos como ejemplo de la investigación en este campo el estudio de la brevetoxina, 44. Recientemente, se ha aislado del dinoflagelado *Ptychodiscus brevis* (*Gymnodinium brevis*, Davis) un nuevo tipo de toxinas, las brevetoxinas cuya fórmula, obtenida por un cuidadoso estudio de rayos-X, posee el impresionante aspecto de la figura.



44

104

La configuración absoluta se determinó por el método de la quiralidad de los dibenzoatos introduciendo este sistema en el doble enlace en C-27. La transformación química correspondiente se realizó con la "enorme" cantidad de 3.5 mg (!!!). Para ello se hidrogenó selectivamente el metileno en C-41 (Pd/SO<sub>4</sub>Ba), redujo la lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada y el grupo aldehído a un tetrol (NaBH<sub>4</sub>), acetiló, hidroxiló en C-27 (OsO<sub>4</sub>) y luego se derivatizó con cloruro de p. bromobenzoilo. La quiralidad de C<sub>27</sub>OBz, C<sub>28</sub>OBz observada fue positiva.

La aparición de tal estructura, inimaginable por cualquier químico orgánico, revaloriza el estudio de los productos naturales, cuyo prestigio se encuentra algo deteriorado en estos últimos tiempos, y plantea nuevas cuestiones a resolver. Por ejemplo: ¿Cuál es la ruta biogenética que conduce a tales sustancias? ¿Es alguna de las ya conocidas o hay otras aún insospechadas? ¿Qué significado tienen estas toxinas en la bioquímica del organismo productor, etc., etc.? Afortunadamente, la Naturaleza sigue trabajando sin tener en cuenta las actitudes humanas.

Otro aspecto, particularmente interesante, donde intervienen metabolitos secundarios está relacionado con la comunicación en animales inferiores.

La emisión de mensajes químicos fue, probablemente, el método utilizado por los animales inferiores para comunicarse incluso por aquéllos de características poco sociables, tales como los protozoos, anélidos, moluscos, etc., etc.. En este contexto, la comunicación biológica la podemos definir como la emisión de uno o más estímulos por un organismo que provoca una respuesta en otro. Esta reacción puede ser beneficiosa para el emisor, para el receptor o para ambos a la vez.

La mayor parte de los mensajes emitidos llevan noticias sobre la localización de presas, ausencia de depredadores, tiempo de apareamiento, etc.. El sistema adquiere un alto grado de sofisticación en aquellos insectos llamados sociales o entre mamíferos que viven en colonias o agrupaciones donde cada individuo juega un papel determinado.

El hombre, a diferencia de otros seres, ha minimizado este medio de comunicación con otros organismos. Quizás el creciente empleo de perfumes por la sociedad actual sea una forma de reconstruir el pasado. Al ser también antropocéntrico en su investigación ha dedicado sus esfuerzos al estudio de los procesos visuales y auditivos de comunicación utilizados por los animales, a fin de cuentas, sus propios procedimientos, olvidando otros métodos. Afortunadamente, esta situación está cambiando rápidamente y las publicaciones sobre el tema crecen exponencialmente, en especial las referentes a los insectos.

Hay alguna explicación del porqué esto es así. En primer lugar el escaso conocimiento que se tenía sobre la biología, especialmente la fisiología, de los insectos, luego, la ausencia de procedimientos que permitiesen trabajar con la escasísima cantidad de sustancias químicas implicadas en estos menesteres y la necesidad de especialistas en la química, morfología, fisiología y ecología de tales seres. Afortunadamente, hoy en día la mayor parte de estos impedimentos ha desaparecido.

Usualmente los productos implicados en la comunicación química se clasifican en feromonas, allomonas y kairomonas.

Las feromonas son productos químicos, o mezclas, que, emitidos por un organismo, provocan una respuesta en otro de su misma especie. No es absolutamente necesario que la sustancia en cuestión sea sintetizada por el organismo emisor, puede ser también adquirida por la dieta o a través de cualquier otro procedimiento. Actualmente, se desconocen casi totalmente los pasos biosintéticos o los mecanismos de adquisición de la mayor parte de los productos que funcionan como feromonas.

Las allomonas; en este caso, las sustancias desprendidas provocan una respuesta, siempre favorable al organismo emisor, en seres de otra especie. Como ejemplo se pueden citar aquellos productos que son venenosos o repugnantes a los depredadores. Los productos naturales de las plantas son también allomonas, probablemente elaborados como mecanismos de defensa contra insectos herbívoros y otros animales.

Las kairomonas; aquí la respuesta es favorable al organismo receptor. A menudo, algunas allomonas actúan como kairomonas en individuos de otras especies. Por ejemplo, ciertos herbívoros han desarrollado procedimientos para tolerar y aun más, destoxicarse frente a las sustancias de defensa de ciertas plantas. En este caso tales productos actúan como estimulante para su congregación y alimentación.

Existe otro tipo de sustancias -no producidas naturalmente- en las que se han descubierto propiedades que modifican el comportamiento de los animales en ensayos de laboratorio y aun de campo. Son las llamadas paraferomonas.

Las respuestas originadas por las feromonas, allomonas y kairomonas pueden ser inmediatas o pueden provocar cambios, bien fisiológicos o de comportamiento, al cabo de algún tiempo.

Un insecto no piensa, reacciona. Su comportamiento puede estar controlado por estímulos externos y modificado por un conjunto de variables ambientales, fisiológicas y algún aprendizaje rudimentario. Sus reacciones están altamente estereotipadas. El mundo sensorial del insecto, relacionado con el apareamiento, alimentación y puesta de huevos, es químico. Las reacciones de los insectos a estos estímulos son tan predecibles que si el hombre pudiera aprender bastante sobre el particular los podría domesticar. Para ello es necesario conocer cómo el insecto los utiliza. Este importante factor es a menudo infravalorado. Cuando se aísla una feromona no está todo hecho. Precisamente es entonces cuando comienza la investigación.

Como en todas las cuestiones que crecen rápidamente, los estudios sobre las feromonas están llenos de errores. Dos parecen ser las causas más importantes: la falta de conocimiento sobre el comportamiento de los organismos en estudio y lo inapropiado de la metodología empleada. Los ensayos de laboratorio deben de reflejar, lo más exactamente posible, la realidad natural. El realizarlos requiere una gran cantidad de ingenio, experiencia y riesgo. El saber descifrar con detalle el mensaje es, a veces, complicado, requiere grandes conocimientos químicos y biológicos y consumo de tiempo.

Una complicación más viene a añadirse. Las discusiones sobre si la comunicación química es obra de una sola sustancia o del conjunto de varias. Es decir, "un insecto, un

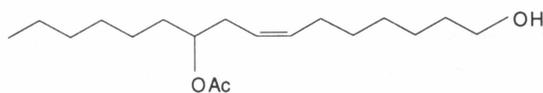
compuesto específico".

Las observaciones sobre la producción de sustancias químicas que modifican el comportamiento de los insectos se remontan al año 1609. El científico Charles Butler observó cómo las abejas son atraídas, y provocadas a un ataque en masa, por una sustancia emitida en un primer aguijonazo. Más tarde, en 1670, Wray realizó algunos experimentos relacionados con la obtención de un espíritu, semejante al del vinagre, a partir de un "jugo" obtenido de algunas especies de hormigas. Evidentemente, se trataba del ácido fórmico, una especie de secreción defensiva y de alarma.

En nuestro tiempo es clásico el estudio realizado por Butenandt sobre la feromona sexual de la hembra del gusano de seda (Bombix more). Estos investigadores, sin poder utilizar la instrumentación moderna, aislaron el 10-trans-12-cis-hexadecadien-1-ol, 45, que fue, más tarde, sintetizado. Este compuesto se mostró particularmente activo en bajísimas concentraciones. El resultado de la investigación implantó en el campo de las feromonas el concepto antes expresado un insecto, un compuesto específico. La hipótesis se reforzó al aislar Jacobson, en 1960, el "atractante" sexual de la polilla Porthetria dispar: 10-acetoxi-7-cis-hexadecen-1-ol, 46. La mayor parte de los ensayos biológicos se realizaron en insectos "domesticados".



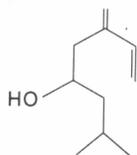
45



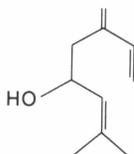
46

En el campo los resultados fueron desalentadores; cuanto más puro estaba el compuesto sintetizado tanto peores eran los resultados.

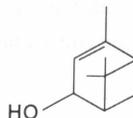
En 1967, Silverstein demostró que la feromona producida por el macho del escarabajo Ips paraconfusus estaba formada por tres compuestos, ipsenol, 47, 2-metil-6-metileno-2,7-octadien-1-ol, 48, y cis-verbenol, 49, mezcla que ejercía una función de atraer a individuos de ambos sexos.



47



48



49

Debe de señalarse que uno o más de estos compuestos se han detectado en otras especies de Ips pero en la mayor parte de los casos el "lenguaje" no ha sido descifrado. Se trata del

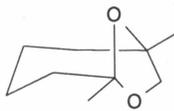
primer ejemplo de una feromona compuesta y del efecto sinérgico de alguno de sus componentes. Desgraciadamente para los Ips, las sustancias citadas también atraen a un predador: el Enocleris lecontei.

Rápidamente se sucedieron otros ejemplos de productos formados por varios componentes. Así una feromona de congregación del escarabajo del pino Dentroctonus brevicomis está compuesta por la exo-brevicomina, 50, frontalina, 51, y miriceno, 52.

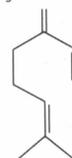
Pero, quizás la mezcla más espectacular fue la obtenida de las bolas feclaes del gorgojo del algodón Anthonomus grandis, compuesta por cis-2-isopropenil-1-metil-ciclobutano-etanol, 53, cis-3,3-dimetil-, -ciclohexano-etanol, 54, y los correspondientes cis y trans aldehídos, 55 y 56.



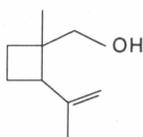
50



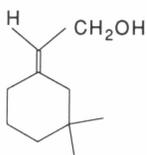
51



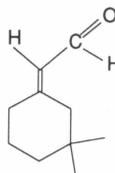
52



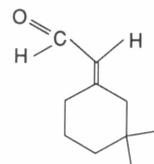
53



54



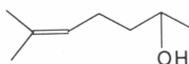
55



56

No obstante existen ejemplos en los que el concepto de compuesto único se cumple. Un caso notable se da en el escarabajo Gnathotrichus sulcatus. El aislamiento de la feromona de congregación del macho, realizado por extracción del polvo de madera proveniente de los orificios que este insecto produce en el xilema de las plantas donde se introduce, condujo a su identificación como el 6-metil-5-hepten-2-ol, sulcatol, 59.

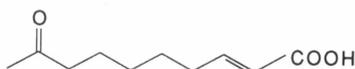
En contraste con los compuestos aislados de polillas, escarabajos y gorgojos, las secreciones de los himenópteros son generalmente mezclas muy complejas de sustancias y relativamente abundantes. Así, en las glándulas de la mandíbula de la reina de una colmena (Apis mellifera) se han detectado unos 32 compuestos, la mayor parte de los cuales han sido identificados por cromatografía de gases-espectrometría de masas. El significado biológico de su mensaje no ha sido completamente descifrado.



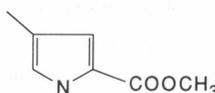
59

Concretamente se sabe que la "sustancia de la reina", el ácido trans-9-oxo-2-decenoico, 60, es un producto que atrae a los zánganos y, además, mantiene el orden en la colmena. Su

falta inhibe la construcción de la celda real cuando la reina es eliminada.



60



61

Uno de los aspectos más fascinantes del comportamiento de hormigas, avispas y abejas es su capacidad para seguir una pista en respuesta a determinadas secreciones. La feromona se produce en la glándula del veneno, se almacena en un saco y se deposita vía el aguijón. El compuesto mayoritario aislado de la hormiga *Atta texana* fue el 4-metilpirrol-2-carboxilato de metilo, 61. En ensayos de laboratorio el insecto detecta  $0.08 \times 10^{-12}$  gr por  $\text{cm}^3$ . En estas concentraciones, con 0.33 mg se podría trazar una senda alrededor de la Tierra que sería reconocida por las hormigas.

Se conocen también otros compuestos que inducen la misma respuesta. Diversos géneros segregan mezclas de ácidos orgánicos, de cadena lineal de 8 a 10 átomos de carbono. Estas mezclas se encuentran en el fluido rectal.

Aunque, en el laboratorio, hormigas de varias especies siguen indistintamente la senda señalada por las feromonas de cada una de ellas, en el campo las distinguen rápidamente y sólo van por el camino trazado por individuos de su misma especie.

Varios compoenetes inducen distintas funciones. Hölldobler y otros han demostrado que la hormiga *Pogonomimex badius* utiliza secreciones de las glándulas de Doufour para señalar la senda al hormiguero y productos de la glándula del veneno para el reconocimiento de caminos hacia los lugares de provisión de alimentos. Desgraciadamente, estas direcciones son también identificadas por otros tipos de animales. Las abejas sin aguijón depositan gotas, procedentes de fluidos originados en las glándulas mandibulares, a intervalos regulares con objeto de señalar el camino de retorno de la fuente de alimentación al "nido". Los insectos se orientan en el aire siguiendo los vapores emitidos por tales depósitos.

En resumen, de los ejemplos presentados se desprende la diversidad y complejidad de los productos químicos que modifican el comportamiento. Existen feromonas formadas por una sola sustancia, otras están constituidas por 2 o más; su actividad es la correspondiente a la suma de la de las partes. En otra clase existen compuestos activos e inactivos, en este caso la eficacia es mayor que la que cabría esperar de la suma de la de sus componentes.

Hay verdaderos lenguajes químicos que abarcan desde simples "gruñidos" a complejas situaciones con "vocabulario y sintaxis". El significado de cada "palabra" (sustancia química) depende del contexto y aun el de los "gruñidos" requiere una interpretación.

En general, las feromonas de muchos componentes predominan y, en la mayor parte de los casos, su mensaje ha sido sólo parcialmente descifrado.

Evidentemente en la Naturaleza se emplean varios idiomas.

¿Qué aplicaciones prácticas pueden obtenerse de toda esta investigación? El hallar alguna droga que pueda ser útil para la curación o tratamiento de enfermedades como lo

fueron la reserpina, alcaloide aislado de varias especies de *Rauwolfias* (familia de las *Apocynaceae*), especialmente de la *R. serpentina*, de efectos sedativos y antihipertensivos, o la leucocristina, separada del *Catharanthus roseus*, útil en el tratamiento clínico de ciertas formas de leucemia. Estadísticamente existe la posibilidad, dada la gran cantidad de productos naturales que se están ensayando, de encontrar otras sustancias de parecida utilidad. Donde pueden encontrarse rápidamente aplicaciones es en la química de insectos; así, ciertas feromonas de las ya discutidas, una novedad académica hace quince años, se comercializan para controlar invasiones de insectos, sembrando la confusión entre ellos y conduciéndoles a sitios donde pueden ser atrapados masivamente.

Por otro lado, el descubrimiento y elucidación de la estructura de las hormonas juveniles estimula la preparación sintética de análogos que interfieran su actividad y sirvan por tanto como agentes de control. Creo que lo hasta ahora expuesto, mínima parte de la investigación realizada en el campo de los productos naturales, justifica por sí solo la utilidad de su estudio.

Muchas gracias por su atención.