

**ÍNDICE**

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1. Productos Naturales</b>	<b>1</b>
1. Un poco de historia	1
2. Fuentes de obtención de productos naturales	3
3. Principales rutas biosintéticas	4
4. Importantes productos naturales	5
4.1. En la industria farmacéutica	5
Cardiovasculares	5
Sistema nervioso central	6
Antiinfecciosos	7
Anticancerígenos	8
Hipolipemiantes	9
Inmunomoduladores	9
4.2. En la industria agroquímica	10
Primera generación de moléculas naturales insecticidas	10
Segunda generación de moléculas naturales insecticidas	11
IGRs (Reguladores del crecimiento de los insectos)	12
Semioquímicos: feromonas	14
Compuestos entomotóxicos de plantas	15
Insecticidas microbianos	17
<b>2. Hongos: fuentes de metabolitos bioactivos</b>	<b>20</b>
2.1. En la industria farmacéutica	22
2.2. En la industria agroquímica	23
<b>3. Antecedentes bibliográficos del grupo</b>	<b>29</b>
<b>2. OBJETIVO Y PLAN DE TRABAJO</b>	<b>31</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>33</b>
<b>1. Cultivo del hongo y obtención del extracto fúngico</b>	<b>33</b>
1.1. Medios de cultivo	33
1.2. Condiciones de cultivo	33
1.3. Extracción del caldo	33
<b>2. Ensayos de actividad biológica</b>	<b>34</b>
2.1. Actividad antioxidante	34
2.2. Actividad fungicida	35
2.3. Actividad bactericida	36
2.4. Actividad herbicida	36
2.5. Actividad insecticida	37
2.6. Actividad citostática	38
2.7. Actividad citotóxica	38

<b>3. Técnicas de aislamiento: cromatografía</b>	38
3.1. Cromatografía analítica de capa fina (CCF)	38
3.2. Cromatografía líquida de adsorción-desorción en columna abierta (CLC)	39
3.3. Cromatografía líquida de media presión	39
3.4. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	39
<b>4. Técnicas de elucidación: espectrometría y espectroscopía</b>	39
4.1. Espectrometría de masas de baja resolución (LC-MS)	39
4.2. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)	39
4.3. Espectroscopía de infrarrojo (IR)	40
4.4. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)	40
<b>5. Rotación óptica</b>	40
<b>4. RESULTADOS</b>	41
<b>1. <i>Aspergillus ochraceus</i> Wilhelm</b>	41
1.1. Cultivo del hongo y obtención de los extractos	41
1.2. Actividades biológicas de los extractos	41
1.3. Estudio del extracto orgánico del caldo	41
1.4. Actividades biológicas de las fracciones	41
1.5. Aislamiento e identificación de los compuestos de las fracciones seleccionadas	42
1.5.1. Estudio de la fracción V	42
Identificación de stephacidin A	42
1.5.2. Estudio de la fracción IV	45
Identificación de circumdatin E	45
Identificación de circumdatin H	47
Identificación de flavacol	54
1.6. Actividades biológicas de los compuestos puros	56
<b>2. <i>Penicillium cluniae</i> Quintanilla</b>	58
2.1. Cultivo del hongo y obtención de los extractos	58
2.2. Actividades biológicas de los extractos	58
2.3. Estudio del extracto orgánico del caldo	58
2.4. Actividades biológicas de las fracciones	58
2.5. Aislamiento e identificación de los compuestos de las fracciones seleccionadas	59
2.5.1. Estudio de la fracción VII	59
Identificación de brefeldin A	59
2.5.2. Estudio de las fracciones IX y X	62
Identificación de DKPs: <i>ciclo</i> -(L-Pro-L-Tyr), <i>ciclo</i> -(L-Pro-L-Val), <i>ciclo</i> -(L-Pro-L-Ileu), <i>ciclo</i> -(L-Pro-L-Leu) y <i>ciclo</i> -(L-Pro-L-Phe)	62

Identificación de PHQs: VM55596, PHQ-A, PHQ-B, PHQ-E y VM55597	70
Identificación de PHQ-H	77
Identificación de PHQ-I	77
2.6. Actividades biológicas de los compuestos puros	86
2.6.1. Actividad citotóxica	86
2.6.2. Actividad insecticida frente a <i>O. fasciatus</i>	86
<b>3. <i>Penicillium coalescens</i> Quintanilla (CECT 2764)</b>	88
3.1. Cultivo del hongo y obtención de los extractos	88
3.2. Actividades biológicas de los extractos	88
3.3. Estudio del extracto orgánico del caldo	88
3.4. Actividades biológicas de las fracciones	88
3.5. Aislamiento e identificación de los compuestos de las fracciones seleccionadas	89
3.5.1. Estudio de la fracción III	89
Identificación de botryodiplodin	89
3.5.2. Estudio de la fracción I	92
Identificación de botryodioxinenona	92
Identificación etoxifenil-botryodiplodin	98
3.5.3. Estudio de la fracción IV	104
Identificación de terreusinona	104
3.6. Actividades biológicas de los compuestos puros	106
<b>4. <i>Penicillium coalescens</i> Quintanilla (CECT 2766)</b>	107
4.1. Cultivo del hongo y obtención de los extractos	107
4.2. Actividades biológicas de los extractos	107
4.3. Estudio del extracto orgánico del caldo	107
4.4. Actividades biológicas de las fracciones	108
4.5. Aislamiento e identificación de los compuestos de las fracciones seleccionadas	108
4.5.1. Estudio de la fracción IX	108
Identificación de botryodiplodin	108
4.5.2. Estudio de la fracción III	108
Identificación de botryodiplodinenona	109
4.5.3. Estudio de la fracción IV	115
Identificación de botryodioxindinenona	115
4.5.4. Estudio de la fracción VI	121
Identificación de 2-epi-botryodioxindinenona	121
Identificación del dímero de botryodiplodin	125
4.6. Actividades biológicas de los compuestos puros	128
4.6.1. Actividad insecticida frente a <i>O. fasciatus</i>	128
4.6.2. Actividad insecticida frente a <i>C.capitata</i>	129

---

4.6.3. Actividad fungicida	129
4.6.4. Actividad bactericida	129
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>131</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>133</b>
<b>7. ANEXO: PRODUCTOS NATURALES MARINOS</b>	<b>147</b>
7.1. Introducción	148
1. Ecosistemas marinos	148
2. En busca de compuestos marinos activos	149
3. Metabolitos aislados de diferentes organismos	151
3.1. Cianobacterias	151
3.2. Actinomicetos marinos	152
3.3. Diatomeas	153
3.4. Dinoflagelados	153
3.5. Algas	155
3.6. Esponjas	155
3.7. Briozoos	156
3.8. Moluscos	157
3.9 Tunicados	158
4. El futuro	159
7.2. Resultados y discusión	161
A: Istituto de Chimica Biomolecolare (ICB)	161
A1. Cnidario colonial <i>Carijoa</i> sp	161
A2. Molusco sacogloso <i>Elysia expansa</i>	171
A3. Esponja <i>Dysidea</i> sp	180
A4. Esponjas del género <i>Gorgonia</i> y <i>Dysidea</i>	188
B. Scripps Institution of Oceanography (SIO)	190
B1. Actinomiceto CNR-872	190
B2. Actinomiceto CNQ-350	192
B3. Actinomiceto CNJ-900	193
7.3. CONCLUSIONES	195
A. Istituto de Chimica Biomolecolare (ICB)	195
B. Scripps Institution of Oceanography (SIO)	195
7.4. BIBLIOGRAFÍA	197
<b>8. RESÚMENES</b>	<b>203</b>
8.1. RESUMEN	203
8.2. RESUM	205
8.3. ABSTRACT	207