

ADOLFO SÁNCHEZ RODRIGO

EL ÁTOMO CENTRAL: EL CARBONO

Lección Inaugural
Curso Académico 2001/02



UNIVERSIDAD DE JAÉN

*El átomo central:
el carbono*

ADOLFO SÁNCHEZ RODRIGO
Catedrático de Química Orgánica

EL ÁTOMO CENTRAL: EL CARBONO



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Lección inaugural. Septiembre de 2001

© Adolfo Sánchez Rodrigo

© UNIVERSIDAD DE JAÉN (para la 1.^a edic. Septiembre de 2001)

Diseño de cubierta: Andrés Ramírez Pérez.

Depósito Legal: J - 321 - 2001

Difusión: Publicaciones de la Universidad de Jaén
Vicerrectorado de Extensión Universitaria
Paraje de las Lagunillas, s/n
23071 JAÉN
Teléfono 953 01 23 55 - Fax 953 01 23 35

Impreso por: Gráficas "LA PAZ" de Torredonjimeno, S. L.
www.graficaslapaz.com

*A mi maestro,
el profesor Miguel Melgarejo*

El carbono es esencial para muchos procesos físicos y químicos que ocurren en la Tierra y en el Universo. Es, además, uno de los elementos más abundantes en el espacio interestelar y en las estrellas. El carbono, en las estrellas medianas se forma por la fusión del berilio y el helio. En el espacio interestelar, sin embargo, gobierna procesos físicos y químicos, y probablemente forme la estructura del polvo interestelar. El carbono es, por último, el constituyente atmosférico predominante en planetas tan cercanos como Venus o Marte.

Si nos quedamos en nuestro planeta Tierra y queremos comenzar por el principio tenemos que retroceder 4 000 millones de años. Hemos de situarnos en el momento en que apareció la vida sobre la Tierra. Nuestro planeta, joven aún, reunía todas las condiciones adecuadas para la vida, esto es, una temperatura estable ni demasiado caliente ni demasiado fría abundante energía solar, suficiente masa para retener una atmósfera y los contados ingredientes de los que está formada toda materia viviente: carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno.

Los organismos vivos surgen aproximadamente hace unos 3 000 a 3 500 millones de años; de hecho, hay fósiles que indican la existencia de bacterias similares a las actuales hace 3 000 millones de años. ¿Cómo se desarrollaron los primeros compuestos de carbono complejos, a partir de átomos y moléculas sencillas disponibles para constituir esos microorganismos? En otras palabras ¿cómo comenzó la vida?

En 1923 el bioquímico ruso A. I. Oparín formuló su hipótesis sobre los procesos de evolución química que debieron producirse durante el origen de la vida. Según él, las primeras moléculas orgánicas, los "precursores" de la vida, surgen en un mundo que contenía dióxido de carbono, nitrógeno, amoníaco y metano. El oxígeno era prácticamente inexistente. En este proceso, el sol batía de plano, se formaron nubes, hubo descargas eléctricas, cayeron lluvias, las sustancias radioactivas aportaban su energía a ese crisol que era la Tierra.

En la hipótesis de Oparín, los gases sencillos se desintegraron y sus componentes se recombinaron de manera más compleja. Las nuevas moléculas así formadas fueron concentrándose en los mares y en los grandes lagos terrestres, para dar lugar a lo que él denominó una "rica sopa". Fue en ese caos donde se formaron las primeras moléculas orgánicas complejas y donde la vida tuvo su oportunidad.

La comunidad científica de entonces ignoró sus ideas. Fue en la década de los años 50 cuando un estudiante de la Universidad de Chicago, Stanley Miller, que buscaba tema para su tesis doctoral, después de oír a Oparín en una de sus conferencias, se decidió a llevar a cabo las experiencias necesarias para confirmar la hipótesis del bioquímico ruso. Miller demostró en el laboratorio, utilizando un dispositivo diseñado por él, en el que introducía metano, amoníaco, nitrógeno, hidrógeno y hacía circular vapor de agua, formando así una atmósfera análoga a la que según Oparín debía envolver a la Tierra primitiva, que al hacer saltar una descarga eléctrica en el interior de esos gases, simulando así las tormentas eléctricas que sacudían el Planeta en aquel momento, se formaban una serie de moléculas orgánicas como el ácido fórmico, ácido glutárico, ácido acético, glicocola, formaldehído, cianuro de hidrógeno. Posteriores experiencias desarrolladas por el español J. Oro demostraron que en condiciones prebióticas podían obtenerse bases púricas y pirimidínicas, componentes esenciales que son de cualquier forma de vida.

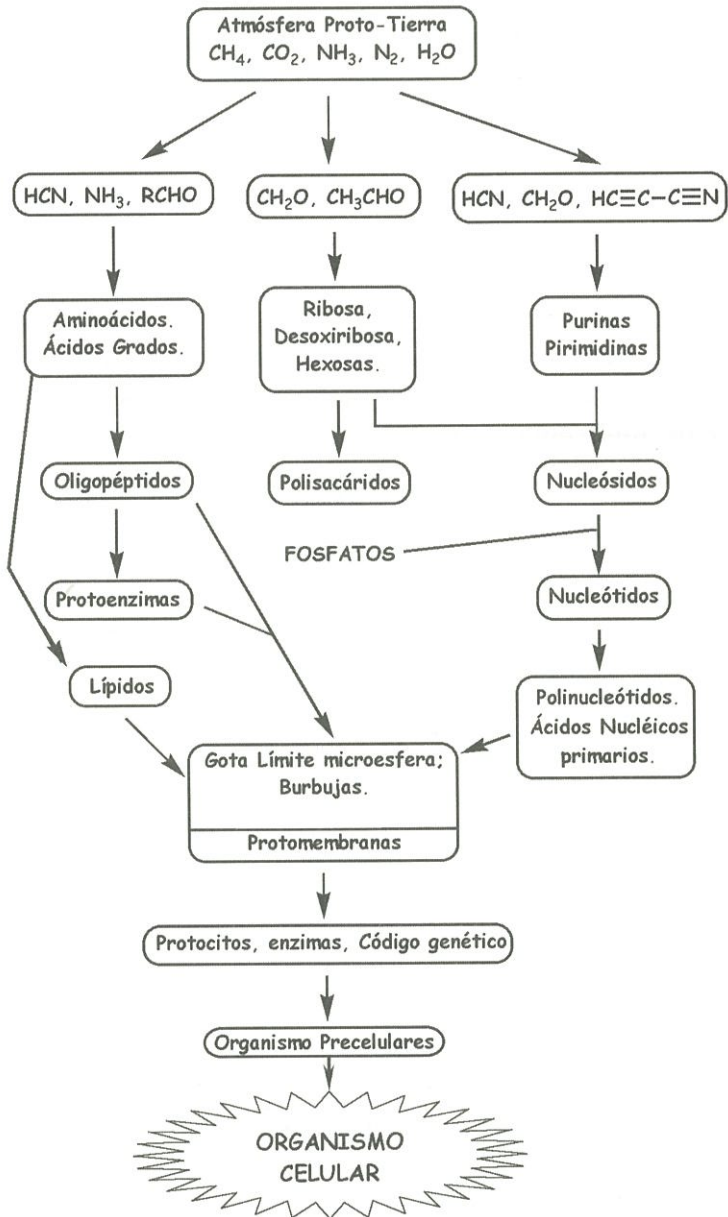
Los compuestos orgánicos primarios que se formaron durante un largo tiempo fueron arrastrados por la lluvia hasta el mar y este llegó a convertirse en una enorme despensa con todos los ingredientes necesarios para que emergiera la vida: los aminoácidos reaccionaron con otros aminoácidos para formar las primeras proteínas. Las moléculas de formaldehído reaccionaron entre sí para formar azúcares reacción de la formosa y algunos de estos azúcares junto con fosfatos inorgánicos combinados con las bases púricas y pirimidínicas se convirtieron en las moléculas constituyentes de los ácidos nucleicos (ADN y ARN), fueron estas moléculas de ARN, las cuales podían transportar información genética y actuar como enzimas, el instrumental en la aparición del primer sistema primitivo de autorreplicación.

A partir de estos primitivos sistemas y a través de un proceso evolutivo, junto con el agua, la luz solar y unos pocos elementos más es donde el átomo de carbono ha jugado y sigue jugando un papel central.

¿POR QUÉ EL CARBONO?

Sólo 22 elementos, de los 118 conocidos, son esenciales para los organismos vivos. La mayoría de los elementos constituyentes de la materia viva tiene números atómicos relativamente bajos. Los cuatro elementos hidrógeno, oxígeno, carbono y nitrógeno representan el 98% de la masa total de una célula, lo que no deja de ser sorprendente ya que los elementos más abundantes de la corteza terrestre son el oxígeno, el silicio y determinados metales ligeros.

Los elementos que constituyen los compuestos orgánicos son, con la excepción del oxígeno, microelementos que se presentan en la corteza terrestre en una cantidad no superior al 1%. Estos elementos, además de ser los más ligeros, tienen capacidad para formar enlaces estables. Este hecho constituye la base para la formación de estructuras biológi-



Esquema general evolución química

cas, lo que supone una cierta selección natural específica, por lo menos para el planeta que habitamos. En la corteza terrestre, en términos porcentuales, casi no existe carbono libre. En el agua de mar, por ejemplo, existe en una proporción de 0.0014%, mientras que en el ser humano alcanza una proporción del 95%.

Como se puede deducir, la química de los organismos vivos se organiza a través del elemento carbono que representa más de la mitad del peso seco de la célula.

¿Por qué el carbono está tan bien dotado para proporcionar el esqueleto de la diversidad molecular y no cualquier otro elemento de los existentes en la naturaleza?

La respuesta se haya al examinar la estructura electrónica del átomo de carbono. Dicho examen indica, en primer lugar, que el carbono es un átomo que se puede denominar "justo" en electrones, esto es, tiene cuatro electrones y cuatro orbitales en su capa de valencia; cuando estos electrones, cada uno en su orbital, se involucran en enlaces, tanto consigo mismo como con otros elementos, los centros de carbono carecen en gran medida de reactividad, ni como ácidos ni como bases de Lewis, ya que ni tienen orbitales adecuados vacíos para aceptar electrones y ni electrones en estados de energía adecuada para ser donados, factor que determina su relativa gran estabilidad.

En segundo lugar, el átomo de carbono tiene dos propiedades que le permite formar una extensa gama de compuestos que da cuenta de su papel fundamental en el origen y evolución de la vida: la "catenación" o capacidad de formar cadenas de átomos y el enlazamiento múltiple o posibilidad de formar enlaces de orden superior a la unidad, este hecho permite la formación de una amplia gama de ordenaciones estructurales lineales, ramificadas, cíclicas y en forma de jaula en las que pueden intervenir otros elementos capaces de formar enlaces con el carbono, como son hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y fósforo

1	2																
H	He																
3	4	5	6	7	8	9	10										
Li	Be	B	C	N	O	F	Ne										
11	12	13	14	15	16	17	18										
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar										
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
55	56	57	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
87	88	89	104	105	106	107	108	109	110	111	112		114		116		118
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt									

Elementos de la Materia Orgánica
 Iones Monoatómicos
 Elementos trazas

SISTEMA PERIÓDICO DE ELEMENTOS

Abundancia relativa de los elementos químicos en la corteza terrestre		Abundancia relativa de los elementos químicos en el cuerpo humano	
Elemento	% en peso	Elemento	% en peso
O	62.5	H	60.2
Si	21.2	O	25.5
Al	6.47	C	10.5
Na	2.64	N	2.42
Ca	1.94	Na	0.73
Fe	1.92	Ca	0.226
Mg	1.84	P	0.134
P	1.42	S	0.132
C	0.08	K	0.036
N	0.0001	Cl	0.032

Abundancia relativa de los elementos

Para tener estas propiedades es necesario que un átomo disponga de la capacidad de formar más de un enlace, que el autoenlace esté energéticamente favorecido frente al enlace con otros elementos y, finalmente, exista una inercia química del compuesto químico "catenado" frente a otras moléculas o iones. Efectivamente, el carbono reúne todas las condiciones expuestas y este cúmulo de circunstancias hace que, a pesar de su proximidad a los elementos anteriormente indicados en la Tabla Periódica, el carbono da lugar a una rica Química ampliamente diferente de sus vecinos el oxígeno, el nitrógeno o el silicio.

Así, los compuestos de oxígeno y nitrógeno, por ser estos átomos ricos en electrones, tienen tendencia a comportarse como bases de Lewis, lo que los diferencia del carbono. El silicio, a su vez, y a pesar de tener los mismos electrones que el carbono, tiene una tendencia a la catenación muy baja, ya que la energía del autoenlace es menor que la del enlace con otros elementos como es el oxígeno; de aquí que sea fácilmente comprensible que en la Naturaleza se encuentren abundantes cadenas

de carbono y, sin embargo, el silicio se encuentre frecuentemente enlazado a oxígeno, tal y como ocurre en la sílice y los silicatos, componentes primordiales de la corteza terrestre, pero que no son la clase de materiales capaces de dar sustento a la vida.

De forma que, por lo menos en la Tierra, sólo el carbono es capaz de suministrar una base para los compuestos moleculares de los seres vivos.

LA QUÍMICA DEL CARBONO Y EL PLANETA TIERRA

Para formar la totalidad de la vida actualmente presente se han empleado unos 4 000 millones de años de iluminación solar y compuestos de carbono. El hombre, un recién llegado, habita este pequeño planeta hace sólo dos millones de años, y en el corto espacio de 200 años ha aprendido a transformar los compuestos de carbono en medicinas, combustibles y derivados a gran escala. Hasta hace relativamente poco tiempo, la capacidad del hombre para realizar estas transformaciones con los compuestos orgánicos se consideraba una virtud y una muestra de dominio sobre sus semejantes. Hoy día, todo esto es obra de la Industria Química Orgánica que utiliza varias fuentes de materias primas: el carbón, el petróleo, el gas natural y las materias obtenidas de plantas y animales (semillas oleaginosas, sebos, maderas etc.). Actualmente la materia prima más importante es el petróleo. Vivimos, para bien o para mal, en un sistema socioeconómico basado en el petróleo y dependiente de él, tanto si atendemos a la energía y a los alimentos como si lo hacemos a la obtención de los productos más utilizados.

Las refinerías de petróleo obtienen por destilación fraccionada del crudo una larga serie de productos que son la base de la industria orgánica petroquímica. Las coquerías, por fuerte calentamiento de la hulla,

obtienen carbón de coque, necesario para la industria siderúrgica y otra serie de productos básicos para la industria química. El gas natural es una mezcla de compuestos de carbono e hidrogeno en la que predomina el metano, producto de partida para muchas industrias. De las plantas y animales se obtienen grasas, aceites, celulosa, azúcares etc., que son la base de numerosas síntesis industriales. De tal forma que, partiendo de estas materias primas, la industria química orgánica pesada (refinerías de petróleo, gas natural, coquerías, fábricas de celulosa de madera etc.) obtiene productos (benceno, metano, etano, etileno, propileno y otros muchos hidrocarburos, así como metanol, etanol, ácido acético, ácido cianhídrico, anilina etc.) que son las materias básicas de las industrias más específicas que podemos denominar finalistas y que cubren los siguientes tipos: fertilizantes orgánicos, plásticos, caucho y elastómeros sintéticos, medicamentos, plaguicidas, colorantes, disolventes, pinturas y barnices, química fina reactivos para análisis, perfumes, aromas...

La industria del medicamento y la dedicada a la química fina producen una gran variedad de compuestos muy específicos de coste muy alto y en cantidades muy pequeñas; sus gastos de investigación son muy elevados, aunque los beneficios económicos que reporten los superan con creces. Es evidente que un producto que resuelva un problema clínico grave y se use en proporciones muy pequeñas puede soportar un precio alto sobre todo en países desarrollados, pero no así en países subdesarrollados donde los ciudadanos de esos países no disponen de lo mínimo necesario para su supervivencia. Recientemente en Sudáfrica se ha fallado en contra de las grandes empresas farmacéuticas para conseguir la preparación de genéricos antivirales y poder atender, a un costo razonable, a la población infestada por el virus del SIDA. En cambio un plástico, un disolvente o un caucho tienen un límite de precio porque debe competir con otros materiales análogos.

Existen muchas industrias orgánicas que fabricando sólo unos cientos de kilogramos al año obtienen grandes beneficios. Algún precio nos puede servir de ejemplo: un esteroide, la 18-hidroxycorticosterona, en la edición de este año, de un catálogo comercial de productos químicos, alcanzaba el sorprendente precio de 206.50 euros el miligramo, o lo que es lo mismo: 1g aproximadamente tiene un costo de 34 500 000 pesetas, por supuesto sin IVA.

No sólo estamos formados de compuestos orgánicos, sino que muchas de las ropas que vestimos, los cepillos y la pasta de dientes, los jabones, desodorantes, perfumes, muebles, alfombras, plásticos y, por supuesto, los alimentos y las bebidas que ingerimos y que nos dan sustento para la actividad diaria son derivados del carbono. Posiblemente muchos de los aquí presentes hayamos comenzado el día con un líquido turbio de color pardo y que contiene entre otros compuestos: 1,3,7-trimetilxantina, 4-O- β -D-galactopiranosil-D-glucosa y β -D-fructofuranosil- α -D-glucopiránosido, por favor no se alarmen, es mas conocido como café con leche y azúcar. Todo ello es lo que ha llevado a algún autor a decir que vivimos en "La Edad de la Química Orgánica" y esto tienen sus ventajas y sus inconvenientes.

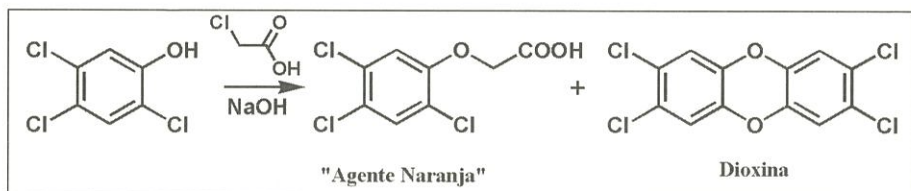
Comencemos por estos últimos. Hoy día es fácil encontrar zonas del planeta donde el aire resulta irrespirable a los olores fétidos, los peces mueren en ríos y lagos en los que ni nosotros, nos atreveríamos a nadar, las costas, incluso los propios mares, están contaminados por una mortífera combinación de petróleo y desperdicios industriales. Según la FDA (Food and Drug Administration), en el año 1976 se calculaba que los grandes ríos del mundo aportaban al mar unas 500 000 clases distintas de moléculas nuevas de síntesis (hoy día son mas de 15 000 000 de compuestos orgánicos conocidos). Un caso sorprendente es que los anticonceptivos que llegan a algunos lagos con las aguas residuales urbanas están produciendo alteraciones en las gónadas de los peces.

Las auxinas sintéticas usadas para eliminar las malezas de los cultivos y así obtener mejores cosechas fueron desarrolladas en Inglaterra desde los años 30, poco después que se descubriera el ácido indol acético como regulador natural del crecimiento de plantas. Estas sustancias fueron preparadas en una gran variedad dependiendo de la planta que se pretende eliminar. Existen herbicidas selectivos que eliminan plantas de hoja ancha sin dañar a los cereales, por lo que protegen de forma eficiente a los cultivos de trigo, avena y cebada. En cambio, existen otros herbicidas tan potentes que eliminan todo tipo de plantas, por lo que en lugar de proteger los cultivos los aniquila.

Ya en 1947 fue reconocido por algunas autoridades británicas el potencial que pueden tener los herbicidas en la guerra química, ya que podrían ser utilizados contra algunas naciones con efectos más rápidos que un bloqueo militar y menos repugnantes que el uso de la bomba atómica.

Uno de estos herbicidas es el ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), conocido también como Agente Naranja. Este compuesto tiene una eficiencia aniquiladora extraordinaria. Fue usado por los norteamericanos en la guerra del Vietnam como agente defoliante sin tener en cuenta el daño que se pudiera causar a largo plazo en el ambiente o a las personas. En la síntesis del 2,4,5-T a partir del 2,4,5-triclorofenol y el cloruro del ácido cloroacético se generan también pequeñas cantidades de 2,3,7,8-TCDD, este compuesto denominado dioxina es extremadamente tóxico en dosis muy pequeñas y se ha demostrado que causa mutaciones en animales de laboratorio. Muchos de los graves problemas de salud que presentaron las personas expuestas al Agente Naranja en la guerra del Vietnam se debieron a esta dioxina que lo acompañaba. La empresa que suministraba el Agente Naranja fue condenada a pagar 180 millones de dólares a los más de 50 000 norteamericanos que estuvieron en contacto con el herbicida. Lo que desconocemos es el número de

vietnamitas que fueron dañados y las secuelas que dejó en la población infantil. Posteriormente el uso del 2,4,5-T fue prohibido en los Estados Unidos y en otros países.



Síntesis del Agente Naranja

Mención aparte merece otro compuesto clorado, formulado como *p,p'*-diclorodifenil-tricloro-etano y conocido como DDT. Este compuesto sirvió para controlar la población de insectos en muchas zonas del mundo. Fue introducido comercialmente por la compañía suiza Geigy en 1942. Su síntesis, relativamente fácil, se lleva a cabo por condensación del clorobenceno con hidrato de cloral en presencia de ácido sulfúrico. Esta molécula no es soluble en agua pero es fácilmente absorbido en los tejidos adiposos, donde su concentración puede llegar a ser hasta 70 000 veces más elevada que su concentración basal. Por otra parte, si tenemos en cuenta que los cálculos más optimistas establecen una vida media para el DDT de unos 7 años, podemos tener un panorama bastante desalentador de los efectos que ha podido originar el uso del DDT. En efecto, después de varias décadas de uso, sin control, se comprobó que focas y pingüinos de las zonas antárticas estaban contaminados con DDT. En un estudio sobre la leche materna, obtenida siete días después del parto y llevado a cabo por el IMSS en México sobre una población de 50 muestras se obtuvo un valor promedio de 850 ppb, el 12% de la población estudiada daba un valor por encima del corte sugerido por la FAO/OMS para la leche de vaca establecido en 1 250 ppb. Lo que llama la

atención es que en este estudio ninguna de las mujeres había sido expuesta directamente al DDT. También habría que indicar que en muchas regiones del mundo, la malaria es una enfermedad endémica, habiéndose erradicado en Europa y Estados Unidos después de la primera Guerra Mundial mediante el uso de DDT.

En otras ocasiones han ocurrido accidentes donde hemos podido comprobar el daño ocasionado por algún compuesto orgánico. Este fue el caso de la planta de insecticidas de Bhopal en el centro de la India. El accidente provocó un escape de isocianato de metilo. Este gas, altamente tóxico, se emplea en la fabricación del insecticida denominado Carbaril, 1-naftil-metil-carbamato, que a su vez se prepara con metilamina y con fosgeno, este último también un gas muy tóxico. La fábrica había operado normalmente durante varios años hasta que la noche del 2 al 3 de diciembre de 1984, después de haber ocurrido una inesperada reacción en el tanque que contenía el isocianato de metilo, sustancia muy reactiva, el tanque se calentó, la presión aumentó y a media noche liberó con violencia toneladas de este gas tóxico, que como una niebla mortal cubrió gran parte de la ciudad de Bhopal. Mucha gente murió mientras dormía, algunos se levantaron ciegos y tosiendo para caer muertos casi al instante la población que vivía más alejada de la planta quedó viva pero con severos daños en las vías respiratorias. Murieron más de 30 000 personas, más de medio millón sufrió enfermedades irreparables como cáncer de útero, cáncer pulmonar o ceguera. Todavía hoy no se ha juzgado a la compañía propietaria de la planta de fabricación de pesticidas.

Sirvan estos ejemplos para indicar como la Química Orgánica tiene una incidencia negativa en el entorno e incluso en las personas. La contaminación y la superpoblación son problemas serios y cada vez más, son a la vez problemas científicos y políticos. La parte científica es soluble pero resulta cara y no todos los países se encuentran en las mismas condiciones para poder abordar las mismas soluciones. La parte política, al

final se rinde a la evidencia, como ejemplo, la firma, el pasado 23 de mayo en Estocolmo, por parte de la Unión Europea de la Convención Internacional sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (POP) negociada en el marco de las Naciones Unidas para el Medioambiente y que tiene por objeto controlar la producción, importación, exportación, eliminación y sustitución de un grupo de sustancias: aldrin, clordano, DDT, dieldrin, endrin, heptacloro, Mirex, toxafeno, bifenilos policlorados (PCB), hexaclorobenceno, dioxinas y furanos. En esta lista se encuentran dos de los ejemplos anteriormente citados.

También podríamos indicar infinidad de ejemplos en donde los compuestos de carbono o la Química Orgánica ha jugado o juega un papel muy importante en el desarrollo y bienestar de la sociedad, dos casos comentaré brevemente: la aspirina y la penicilina.

Hoy día sabemos que chinos, egipcios, griegos y romanos utilizaban la corteza del sauce para aliviar el dolor y que Hipócrates trató dolores con un brebaje de hojas de sauce. Plinio el Viejo, en su *Historia Natural*, indica que la corteza de sauce podía aliviar el dolor y eliminar verrugas pero no fue hasta 1763 cuando el Dr. Edward Stone presentó el primer trabajo científico en la Royal Society sobre el extracto de la corteza del sauce y sus propiedades curativas. Tuvieron que transcurrir 65 años hasta que el alemán Andreas Bruchner en 1828, de la Universidad de Munich, identificara como salicilina al principio activo de la corteza del sauce. En 1860 Hermann Kolbe de la Universidad de Murburg en Alemania intentaba la síntesis en el laboratorio del ácido salicílico y su sal sódica a partir del fenol, dióxido de carbono y sodio; sobre la base de esta síntesis, conocida como síntesis de Kolbe, uno de sus discípulos, Friederick von Heyden estableció la primera factoría para la producción a gran escala de salicilatos sintéticos en Dresden, consiguiendo la preparación de grandes cantidades a bajo coste para usos clínicos. El amplio

uso del ácido salicílico en el tratamiento de dolores y procesos febriles reveló pronto los efectos secundarios de este ácido y su tolerancia gástrica. En 1898 el padre de Felix Hofmann, un químico de colorantes que trabajaba en Bayer, estaba tomando grandes cantidades, 6 u 8 g de salicilato sódico al día, para mejorar de una artritis reumatoide, y como resultado tenía importantes trastornos gástricos. Investigando sobre derivados del ácido salicílico que fuesen mas fácilmente tolerados, es decir, menos ácidos, Hofmann encontró una forma fácil de preparar ácido acetilsalicílico (AAS), y observó que el nuevo derivado era más aceptable y más efectivo para su padre. El derivado acetilado del ácido salicílico se convirtió en un candidato excelente y su preparación a gran escala comenzó en 1899. Henrich Dreser, director de investigación de Bayer, denominó al nuevo compuesto "ASPIRIN", en castellano se conoce como "ASPIRINA". Más de 200 años han pasado desde que Stone reconociera la utilidad de los extractos del sauce para aliviar el dolor y todavía hoy no está aclarado el mecanismo por el cual la aspirina provoca tan amplio rango de efectos. Sin embargo se sabe que en menos de una tableta al día, puede evitar ataques al corazón y trombosis cerebral. De dos a seis tabletas al día puede aliviar el dolor y reducir la fiebre. En dosis más elevadas puede aliviar inflamaciones de articulaciones causadas por artritis reumatoide, gota y fiebre reumatoide.

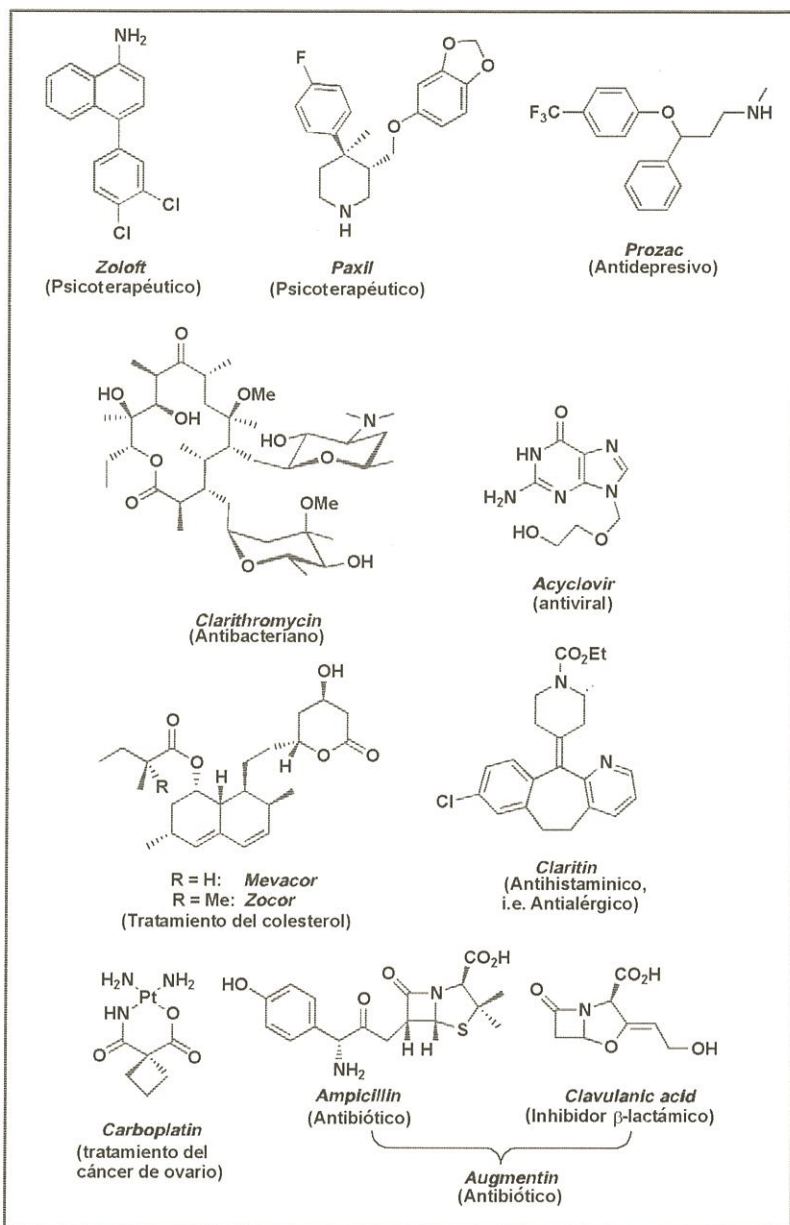
Hoy día el derivado más utilizado de los salicilatos es el ácido acetilsalicílico (AAS), sustancia universalmente conocida como ASPIRINA, el nombre de la marca. La casa Bayer suministra por término medio 12 700 millones de aspirinas al año en todo el mundo. En la actualidad más de 200 empresas comercializan este medicamento, cuya producción global es superior a las 50 000 Tm. En el supuesto de que toda esa cantidad se destinara exclusivamente a la producción de comprimidos de 500mg el número total de éstos sería de cien mil millones, con lo que cada ciudadano del planeta le correspondería una media estadística de cerca de 16

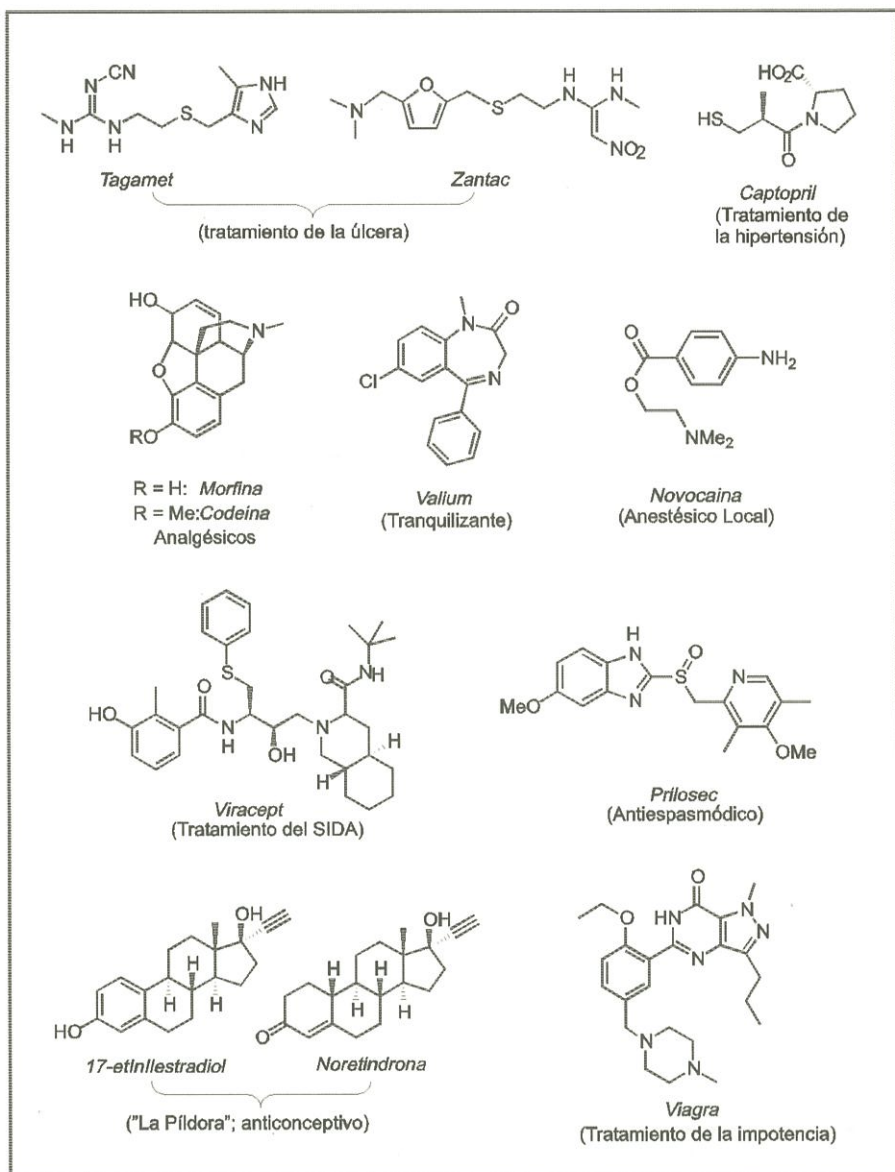
comprimidos de 500 mg al año. En España se consumen más de 650 millones de comprimidos al año.

José Ortega y Gasset escribió en su ensayo *La rebelión de las masas*: "La vida del hombre medio es hoy más fácil, cómoda y segura que la del más poderoso en otro tiempo. ¿Qué le importa no ser más rico que otros si el mundo lo es y le proporciona magníficos caminos, ferrocarriles, telégrafo, hoteles, seguridad corporal y aspirina?". Indudablemente el carbono y por tanto la Química Orgánica han contribuido a ello.

A principios de siglo XX ya se conocía que determinados microorganismos eran capaces de producir sustancias que inhibían el crecimiento de otros microorganismos, a estas sustancias se las denominó antibióticos. En 1929 Alexander Fleming anunció que el hongo *Penicillium notatum* producía un antibiótico al que denominó penicilina. En 1938 H. W. Florey y E.B. Chain lograron obtener preparaciones crudas, al 3%, dotadas de gran actividad frente a muchos organismos Grampositivos, respondiendo los pacientes tratados con los concentrados muy favorablemente. Durante la Segunda Guerra Mundial, el empleo potencial de la penicilina, en el tratamiento de las infecciones producidas por las heridas de guerra, fue bien claro y se coordinaron los esfuerzos de 22 grupos de investigación de los Estados Unidos con los de otros 16 grupos de investigación del Reino Unido, en total se movilizaron mil investigadores de instituciones académicas y de la industria farmacéutica con el fin de lograr el aislamiento, la identificación y llevar a cabo la síntesis de la penicilina. Fue en el año 1957 cuando el profesor J. Sheehan y su grupo del MIT lograron la primera síntesis total de la Penicilina V. Es importante destacar que fue necesario poner a punto nuevos procedimientos de síntesis del anillo β -lactámico, altamente inestable y característico de este antibiótico.

En los esquemas siguientes se puede ver una serie de moléculas cuyos nombres comerciales nos pueden ser familiares. Todas ellas están preparadas por métodos sintéticos o semisintéticos y que de alguna manera contribuyen al bienestar de la humanidad.





Selección de medicamentos del siglo XX

Otro aspecto quizás menos conocido, pero no por ello menos importante, es el papel que juegan los compuestos orgánicos en la comunicación entre especies. Los seres humanos comienzan a procesar información del mundo que los rodea, fundamentalmente, a través de los sentidos más desarrollados, esto es, vista y oído (imagen y sonido). Cuando queremos conocer algo miramos y oímos.

Para otras muchas formas de vida el mundo que las rodea es un lugar muy diferente, ya que son las señales químicas las primeras fuentes de información, y son compuestos químicos de otros organismos los que proveen el conocimiento básico de su entorno circundante. Especies tan diferentes como un microorganismo, una bacteria o un elefante dependen para su supervivencia de la habilidad para captar esas señales en el entorno que los rodea, lo que podemos denominar "sentido químico".

A finales de los años 30 estaba claro que tanto los machos como las hembras de insectos de diferentes especies segregaban sustancias orgánicas, generalmente volátiles, que eran eficaces a distancias muy largas para transmitir la llamada sexual. Este atrayente sexual se almacena en glándulas abdominales y tiene una especificidad de especie.

El químico orgánico Adolf Butenandt estaba interesado en la posibilidad de aislamiento e identificación de estas moléculas, si bien las dificultades a las que se enfrentó fueron elevadas dado que se trataba de aislar moléculas que emitidas al medio en cantidades ínfimas y en aquel tiempo no se conocían el tipo de estructura que poseían. Butenandt, como químico orgánico, tenía una experiencia acreditada ya que había sido uno de los pioneros en el aislamiento, purificación y determinación estructural de hormonas esteroídicas sexuales. En 1931 aisló la androsterona y en 1939 sintetizó la testosterona. En ese mismo año, con 36 de edad, recibió el Premio Nobel de Química por sus trabajos en síntesis de hormonas esteroídicas sexuales.

Entre los años 1939 y 1959 desarrolló sus investigaciones sobre el principio de atracción sexual que emitía la hembra de la mariposa del gusano de seda *Bombix mori*. En primer lugar, desarrolló un método cualitativo de valoración biológica que le permitía establecer si el compuesto que debía probar era activo frente a la mariposa macho o no. En segundo lugar, consiguió aislar, identificar y sintetizar el atrayente sexual emitido por la mariposa del gusano de seda.

Para el aislamiento fue necesario localizar las glándulas que emitían dicho principio. Una vez localizadas en el abdomen de la mariposa, fueron necesarias 500 000 individuos a los que se les extirparon los pares de glándulas correspondientes y a partir de ellas consiguió aislar el principio activo que resultó ser un alcohol no saturado de fórmula $C_{16}H_{30}O$ y al que se le denominó bombicol, nombre derivado de la fuente de procedencia *Bombix mori*.

El principio activo **1** se caracterizó por reacción con el cloruro del ácido *p*-aza-(*p*'-nitrofenil)benzóico en el seno de benceno-piridina, produciendo el éster coloreado del ácido **2** que fue aislado por cromatografía. Es importante señalar que la cantidad que se aisló del compuesto **2** fueron 12 mg (a partir de 500 000 hembras). La oxidación de 1 mg de ese éster con permanganato potásico en acetona, dio lugar a un compuesto que esterificado con diazometano se identificó como el éster metílico **3**. Un arrastre con vapor del residuo de la oxidación dejó una fracción fija conteniendo ácido oxálico **4**, y dio un destilado que contenía ácido butírico **5**.

En consecuencia, el bombicol resultó ser el $\Delta^{10,12}$ -Hexadecadienol-1. Mediante la síntesis de todos los posibles isómeros se estableció la configuración 10-trans-12-cis en los dobles enlaces para el principio activo.

Es de resaltar que estas investigaciones contaron con una financiación que se prolongó durante los 20 años que tardó Butenandt y su grupo en descubrir el bombicol y en ningún momento se vio disminuida

lugar a una nueva rama de la química denominada Semioquímica o química de las señales.

El pasado 16 de mayo, siete días antes de la inauguración de la Feria Internacional Expoliva 2001, celebrada en Jaén, apareció publicada en el *Boletín Oficial de la Propiedad Industrial* la primera patente de invención a nombre de la Universidad de Jaén: "Agente atrayente y procedimiento para el control de la polilla *Euzophera Pinguis* (haw.)". Este insecto viene causando grandes pérdidas en el olivar y resulta muy difícil de tratar mediante procedimientos clásicos utilizando insecticidas. Esta patente ha sido fruto del trabajo desarrollado por el profesor Ortíz Hernández en su tesis doctoral, realizada en el área de Química Orgánica de esta Universidad.

16 MAYO 2001 - BOLETIN OFICIAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

[11] 2149073 B1 [21] P 9702045 (1)

[22] 30-09-1997

[73] ES Universidad de Jaén
Paraje "las Lagunillas", s/n
Jaén ES

Fecha concesión: 09-04-2001

[51] A01N 31/02, A01N 49/00

[74] Fernández Marquina, Pilar

[54] Agente atrayente y procedimiento para el control de la polilla *euzophera pinguis* (haw.).

[57] Agente atrayente y procedimiento para el control de la Polilla *Euzophera pinguis* (haw.).

El agente atrayente para el control de la polilla *Euzophera pinguis* (Haw.), estará constituido por una cantidad efectiva de una mezcla de los compuestos Z9,E12-tetradecadienol y acetato de Z9,E12-tetradecadienilo, o bien por la utilización en su composición de uno de ambos compuestos.

Se podrá añadir al agente atrayente indicado algún agente químico que permita homogeneizar y prolongar la liberación de dicho agente atrayente, o bien algún procedimiento de captura mediante la utilización de trampas, o bien un sistema de atracción-aniquilación.

P

IBERPATENT

Patentes & Marcas

Agencia Oficial de la Propiedad Industrial

Félix Boix, 9 - 28036 Madrid - ☎ (+34) 91 345 39 80 / 91 359 50 33 - Fax (+34) 91 345 39 75 - e-mail: iberpatent@mad.servicom.es
 Marcas, Rótulos de Establecimiento, Nombres Comerciales. Modelos y Dibujos Industriales. Patentes de Invención, Modelos de Utilidad.
 Registros en todos los países.

UNIVERSIDAD DE JAEN

A la att. D. Rafael Jiménez

Vicerrector de Relaciones con la Sociedad -OTRI -

Paraje "Las Lagunillas", s/n - Edf. 10

23071 JAEN

Madrid, 4 Junio 2001

NRef.: A098-038

REF.: COMUNICACIÓN CONCESIÓN PATENTE DE INVENCION NÚMERO P-9702045 "AGENTE ATRAYENTE Y PROCEDIMIENTO PARA EL CONTROL DE LA POLILLA EUZOPHERA PINGUIS (HAW.)."

Muy Señores nuestros:

Nos complace comunicarles que por la **Oficina Española de Patentes y Marcas (O.E.P.M.)** ha sido **CONCEDIDO** el Expediente de referencia, según Fotocopia de la Publicación de la Concesión aparecida en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial de fecha 16 de Mayo de 2001 que adjunto les acompañamos.

Para obtener el **Título de Concesión**, es necesario efectuar el pago de las Tasas correspondientes a los **DERECHOS DE CONCESIÓN**, cuyo importe asciende a **PESETAS 20.100,- más IVA (16%)**

Como entendemos que la citada Patente es de su interés y de no recibir sus noticias en contra en los próximos días, procederemos a efectuar dentro de plazo el pago de las Tasas mencionadas, y tan pronto como la Oficina Española expida el Título de Concesión, se lo remitiremos a Vds. debidamente.

Por dichas gestiones, adjunto les acompañamos nuestra factura correspondiente.

Sin otro particular, aprovechamos la ocasión para saludarles muy atentamente.

IBERPATENT S.L.

 Fdo.: Pilar Fernández Marquina.

ANEXO: Fotocopia Publicación Concesión.
 Factura.

Sin embargo, las feromonas no son, en absoluto, exclusivas de los insectos, y no todas ellas producen respuestas inmediatas en el comportamiento. Entre los vertebrados, y en particular en los mamíferos, hallamos un tesoro de señales químicas. Según afirma William Agosta, profesor de química orgánica en la Universidad Rockefeller de Nueva York, "los mamíferos emiten feromonas para delimitar sus territorios, para atraer a parejas sexuales, dar señales de alarma y transmitir todo tipo de mensajes".

A diferencia de las feromonas liberadoras, las cuales cambian rápidamente el comportamiento del receptor, las cebadoras actúan de forma sutil, modificando la fisiología del receptor y pudiendo regular un mecanismo neuroendocrino específico, por ejemplo, con consecuencias fisiológicas o conductuales retardadas. En las abejas productoras de miel, una feromona sintetizada por la reina inhibe el sistema reproductivo de las abejas obreras. Éstas pueden poner huevos únicamente si la reina muere. Es entonces cuando liberan sus ovarios del bloqueo provocado por las feromonas.

Los roedores también pueden manipular el sistema reproductivo de otros miembros de su especie mediante la liberación de feromonas. Las ratas gestantes abortan si se exponen a una feromona presente en la orina de otro ratón macho que no sea el progenitor. Los hámsters copularán con otros hámsters machos anestesiados y rociados con afrodisina, feromona glicoproteica presente en las secreciones vaginales de los hámsters hembra. Así mismo, los granjeros criadores de cerdos pueden adquirir una feromona de cerdo, la cual, según afirman sus fabricantes, mejora la receptividad de las hembras y hace más fácil preñarlas mediante inseminación artificial.

El estudio de la comunicación química en seres humanos es mucho más difícil de llevar a cabo, ya que son los mismos atributos que nos diferencian del resto de los mamíferos (inteligencia, lenguaje, cultura, experiencia individual y de grupo) los que nos plantean serias dificultades.

des para identificar los efectos de las señales químicas. No obstante, hay diferentes líneas de investigación abiertas en este sentido.

En marzo de 1998 la revista *Nature* publicó lo que ha sido considerado como la prueba definitiva de que los seres humanos respondemos fisiológicamente a las feromonas. Las psicólogas M. McClintock y K. Stern, de la Universidad de Chicago, recogieron muestras de sudor de mujeres voluntarias en discos de algodón impregnados en alcohol. Cada día, durante un período de dos meses, se pasaban los discos de algodón por la nariz de otras mujeres voluntarias a quienes se les pidió que no se lavaran la cara durante seis horas. Estas investigadoras encontraron que este tratamiento modificó los relojes biológicos de las receptoras, cambiando sistemáticamente los momentos en que se producía la ovulación y menstruación.

Las receptoras indicaron que no podían notar ningún olor especial en los discos de algodón a excepción del alcohol, sin embargo, la mayoría de las mujeres expuestas de esta forma a los olores naturales de otras mujeres cambiaron sus ciclos menstruales. El aroma de algunas mujeres en la fase folicular de su ciclo acortó el tiempo que transcurrió hasta la ovulación y hasta la menstruación; en otras, por el contrario, la inhalación de un algodón impregnado en el momento de la ovulación, retrasó la ovulación y alargó la duración total del ciclo menstrual de las receptoras. Estos efectos de adelantar y retrasar las fases del ciclo menstrual ponen de manifiesto que compuestos que se encuentran en el sudor humano pueden regular los ritmos biológicos.

Todavía queda mucho trabajo por hacer para conseguir aislar estos compuestos que actúan como feromonas en las mujeres o en los hombres, pero hay líneas de investigación muy sugerentes. Por ejemplo, se está estudiando la razón por la que los mosquitos son atraídos por las mujeres en determinadas fases del ciclo menstrual. Si se pudiera determinar qué insectos son sensibles a estos estímulos, se podría llegar a los compuestos que nosotros mismos utilizamos.

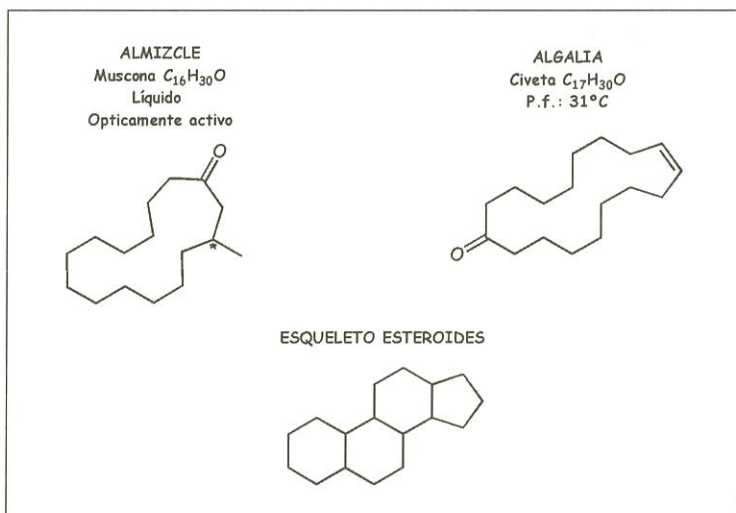
En la cultura occidental, durante los últimos tres siglos, el poder atribuido al sentido del olfato ha ido disminuyendo paulatinamente. Los olores, en otro tiempo dotados de un poder medicinal y espiritual embriagador, se han convertido en la "oveja negra" sensorial del mundo occidental moderno, en donde todo olor corporal se tiende a enmascarar utilizando cualquier tipo de perfume o aroma. Pero no sólo en el aspecto corporal el perfume es importante en cualquier aspecto cotidiano; desde el gel de baño hasta el limpiavajillas pasando por la crema para las manos y el ambientador; en estos casos el perfume actúa para proyectar el atributo del producto. Está claro que, en el hogar, nadie dispone de elementos objetivos para comparar un suavizante de ropa con el que se utilizó la semana anterior, o qué limpiador deja menos bacterias en el lavabo. El efecto blanqueante, suavizante, desinfectante o protector de la piel es potenciado subliminarmente por el perfume que acompaña al producto.

Los principales tipos de perfumes se aíslan del mundo vegetal y animal. El olor en las plantas puede encontrarse en las hojas (como en la salvia, tomillo o menta), en la corteza (canela), en la madera (cedro y sándalo), en los pétalos de las flores (rosas, violetas), en las raíces (lirio) o en la corteza del fruto (naranja). También pueden segregarse en forma de goma resinosa (alcanfor o mirra). Entre las materias primas aisladas de los animales nos encontramos fundamentalmente cuatro: 1) el castóreo, cuyo olor recuerda a la resina de abedul con toques ligeramente frutales, es una secreción glandular del castor, recién extraído es semilíquido y se prepara para el comercio secándolo al humo. 2) El ámbar gris que posee notas marinas, violeta, incienso, tabaco y tierra, es una secreción biliar del cachalote. 3) El almizcle tiene un olor seco, maderoso, animal. Se obtiene secando la secreción de los folículos prepuciales del macho de la cabra almizclera (pequeño animal salvaje que se encuentra en la región montañosa del Asia Central, particularmente en las estribaciones del Himalaya). En los años 60 se cazaban furtivamente 60 000 machos para conseguir poner en el mercado 2 000 Kg de almizcle

conteniendo estos un 1% de principio activo. Hay otros animales que segregan sustancias parecidas como son el buey almizclero, la rata almizclera y el caimán de Florida. 4) La algalia tiene un olor fecal y la produce la civeta de algalia, *Viverra Cibetha*, un animal de origen africano. La glándula que la segrega se encuentra en una doble bolsa situada bajo el rabo de donde se extrae del animal enjaulado dos o tres veces por semana.

Tanto el almizcle como la algalia son los ingredientes, de origen animal, más antiguos utilizados en la preparación de perfumes. En *La Celestina*, Parmeno le indica a Calixto que la vieja alcahueta “en su casa hacía perfumes, falseaba estoraques, benjuí, animes, ámbar, algalia, polvillos, almizcles, mosquetes.”. Estos productos constituían importaciones exóticas en Europa (el nombre indica su procedencia) y es importante indicar que ambas secreciones funcionan como feromonas en los animales que las segregan.

La estructura del principio oloroso de estas secreciones, determinadas a principios del siglo XX, corresponden a dos cetonas macrocíclicas de 15 y 17 miembros.



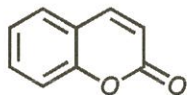
Estructura del almizcle y algalia

Hoy día estas secreciones de origen animal forman parte de las composiciones de lujo de los perfumes más caros del mundo y la pregunta que se hacen algunos investigadores es si se puede relacionar el uso de estas secreciones como perfumes con los esteroides odoríficos minoritarios existentes en el sudor humano. Posiblemente los perfumes que se utilizaban en un principio no camuflaban nuestros olores corporales, sino que los reforzaban. Actualmente nuestra cultura juzga ofensivos estos olores.

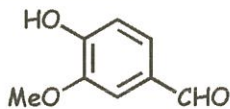
La escasez del producto natural, la conservación de la flora y fauna, acompañado del alto precio de estas materias, justifican el hecho de que los productos obtenidos por síntesis química hayan adquirido una mayor importancia en la creación de perfumes. Hoy día son muchas las moléculas orgánicas que se sintetizan pensando en sus propiedades olfativas. La primera molécula de síntesis que fue utilizada en un perfume la obtuvo Perkin en 1867 y la llamó cumarina, esta es un sólido cristalino con un intenso olor aromático que recuerda al heno recién cortado. 15 años mas tarde, en 1882, apareció el primer perfume ideado por Jean-Francois Houbigant, con el nombre de "Fougère Royale". A partir de entonces se comercializaron nuevos perfumes en donde las moléculas de síntesis fueron sustituyendo a las obtenidas de plantas o animales.

En 1952 Ernest Beaux, el creador de Chanel Nº 5, dijo: "Tendremos que contar con los químicos para encontrar nuevas sustancias si nosotros queremos hacer nuevas y originales "notas". Sí, el futuro de la perfumería está en manos de la química".

Hoy día esta afirmación está totalmente vigente y puede ser válida para muchos otros campos en donde los compuestos orgánicos están desplazando o complementando a los materiales inorgánicos. Este es el caso de los polímeros orgánicos conductores cuyas aplicaciones en el campo de la Electrónica son ya una realidad, se están construyendo dispositivos orgánicos electrolumínicos y los materiales orgánicos fotocromicos cada día encuentran mas aplicaciones.

**Cumarina (1868)**

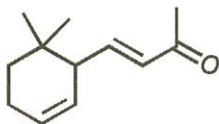
Nota Dulce, Gingerbread
"Fougère Royale"
(Houbigant, 1882)

**Vainillina (1876)**

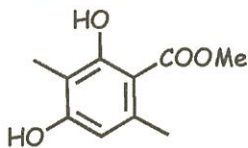
Nota Dulce, Vainilla
"Jicky"
(Guerlain, 1889)

**Aldehído Laurico (1880)**

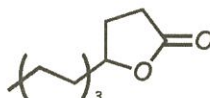
Nota Aldehídico, Grasa y Naranja
"Chanel Nº5"
(Chanel, 1921)

 **α -Ionona (1898)**

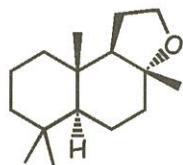
Nota maderosa, Floral (violeta)
"L'Origan"
(Coty, 1906)

**Evernyl[®] (1898)**

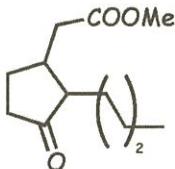
Nota Maderosa y Musgo
"Égoïste Platinum"
(Chanel, 1993)

 **γ -Undecalactona (1908)**

Nota Frutal (melocotón)
"Mitsouko"
(Guerlain, 1919)

**Ambrox[®] (1950)**

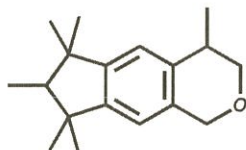
Nota Ambarada
"Drakkar Noir"
(G. Laroche, 1982)

**Hedione[®] (1960)**

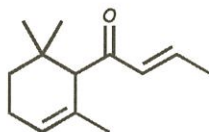
Nota Floral (jazmín)
"Eau Sauvage"
(C. Dior, 1966)

**Dihidromircenol (1960)**

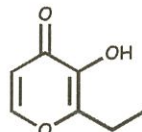
Nota Floral, Fresca
"Cool Water"
(Davidoff, 1988)

**Galaxolide[®] (1967)**

Nota Almizclada
"Trésor"
(Lancôme, 1990)

**Damascona (1969)**

Nota Floral (rosa) y Frutal
"Nahéma"
(Guerlain, 1979)

**Maltol de etilo (1969)**

Nota Dulce (caramelo)
"Angel"
(T. Mugler, 1992)

He pretendido a lo largo de esta exposición poner de manifiesto por qué el átomo de carbono podemos considerarlo como el átomo "central". El carbono da una gama amplísima de compuestos cuyo estudio constituye el fin de la Química Orgánica, muchos de estos compuestos orgánicos hemos visto que son los pilares de la vida, otros son o han sido responsables importantes del avance en el progreso de la humanidad y también, porque no decirlo, de algunos desastres ambientales.

Para aquellos que nos dedicamos a la Química Orgánica, como es mi caso y el de los miembros que componen el Área de Química Orgánica de esta Universidad, creo poder decir en nombre de todos ellos, los doctores Nogueras, Quijano, Melguizo, Altarejos, Cobo, Ortíz, Salido, De la Torre, García, Linares y Marchal, que es una satisfacción y un compromiso contribuir al conocimiento y al avance de la Química Orgánica a través de las líneas de investigación que venimos desarrollando: a) Síntesis, caracterización y actividad biológica (antitumoral, antibacteriana y antiviral) de heterocícllos y nucleósidos. b) Aislamiento, identificación y síntesis de feromonas de insectos perjudiciales para los cultivos. c) Estudio químico de aceites esenciales y productos de síntesis de aplicación en perfumería.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

AGOSTA, W.C., *Chemical Communication. The language of pheromones*, Scientific American Library. 1992

FIESER, L. and FIESER, M., *Química Orgánica*, Editorial Grijalbo. Barcelona. 1966

KRAFT, P., BAJGROWICZ, J.A., DENIS, C. and FRÁTER, G., "Odds and trends: Recent developments in the chemistry of odorants", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 2980-3010

McCLINTOCK, M. and STERN, K., "Regulation of ovulation by human pheromones", *Nature*, 1998 (3), 177-178

MILLER, S.L., "A Production of aminoacids under posible primitive earth conditions", *Science*, 117 (1953), 528-529

NICOLAU, K.C., SORENSEN, E.J., WINSSINGER, N., "The art and science of organic and natural products synthesis", *J. Chemical Education*, 75 (1998), 1226-1258

OPARÍN, A.I., *Life: Its Nature, Origin and Development*, Academic Press Inc. New York. 1962

ORÓ, J., "Synthesis of adenine from hydrogen cyanide", *Biochem. Biophys. Comm.*, 2 (1960), 407-410

POZHARSKII, A.F., SOLDATENKOV, A.T., KATRIZKY, A.R., *Heterocycles in Life and Society. An Introduction to Heterocycles Chemistry, Biochemistry and the Rol of Heterocycles in Science, Tecnology, Medicinal and Agriculture*, John Wiley and Sons. New York. 1996

PRIMO YÚFERA, E., *Química Orgánica Básica y Aplicada. De la Molécula a la Industria*, Editorial Reverté S.A. Barcelona 1995

ROBERTS, D.R., MANGUIN, S., MOUCHET, J., “DDT house spraying and re-emerging malaria”, *The Lancet*, 356 (2000), 330-332

SALADINO, R., CRESTINI, C., COSTANANZO, G., NEGRI, R. and MAURO, E.D., “A possible prebiotic synthesis of purine, adenine, cytosine and 4-(3H)-Pyrimidinone from formamide: Implications for the origin of life”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9(2001), 1249-1253

SOLOMONS, T.W.G., *Organic Chemistry*, 6th Edition. John Wiley and Sons In. New York. 1996

TUMLINSON, J.H., “Insect pheromones systems”, *Comments Agric. & Food Chemistry*, 1 (1988), 115-146

VIDAL, A., “Una aproximación a la técnica del perfumista”, *NCP*, 215 (1995), 13-18



Servicio de Publicaciones