

PLUTARCO NARANJO, ENRIQUETA DE NARANJO
y CARMEN LASCANO

Estudio de una especie
psicotomimética: Ipomoea carnea

Separata de "Archivos de Criminología, Neuro-Psiquiatría y
Disciplinas Conexas". Enero - Marzo de 1966

Vol. XIV Nº 53



EDITORIAL CASA DE LA CULTURA ECUATORIANA
QUITO - 1966

ESTUDIO DE UNA ESPECIE PSICOTOMIMETICA: IPOMOEA CARNEA *

Dr. Plutarco Naranjo, Dra. Enriqueta de Naranjo y
Carmen Lascano

Departamento de Farmacología, Universidad Central, Quito

A más del peyote o mescal¹ y de los "hongos sagrados", o teonanácate²⁻⁵, que han sido utilizados por muchas de las tribus primitivas de México, algunas de ellas, según las investigaciones de Schultes⁶, como las tribus de los Zapotecas, Chinantecas y Mazatecas, han empleado también, desde épocas precolombinas, otra droga de origen vegetal conocida con el nombre de ololiuqui o piule. Hace muchos años ya, pudo establecerse que el ololiuqui correspondía a semillas de la planta *Rivea corimbosa*. En 1960, Hofmann⁷⁻⁸ consiguió obtener los alcaloides puros de las semillas

La presente investigación se efectuó, bajo el auspicio de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos. (Grant AF-AFOSR-845-65) y la supervigilancia de la Oficina de Investigaciones Científicas de la Fuerza Aérea, de la Sección de Investigación Aeroespacial.

ALCALOIDES DE IPOMOEIA Y RIVEA

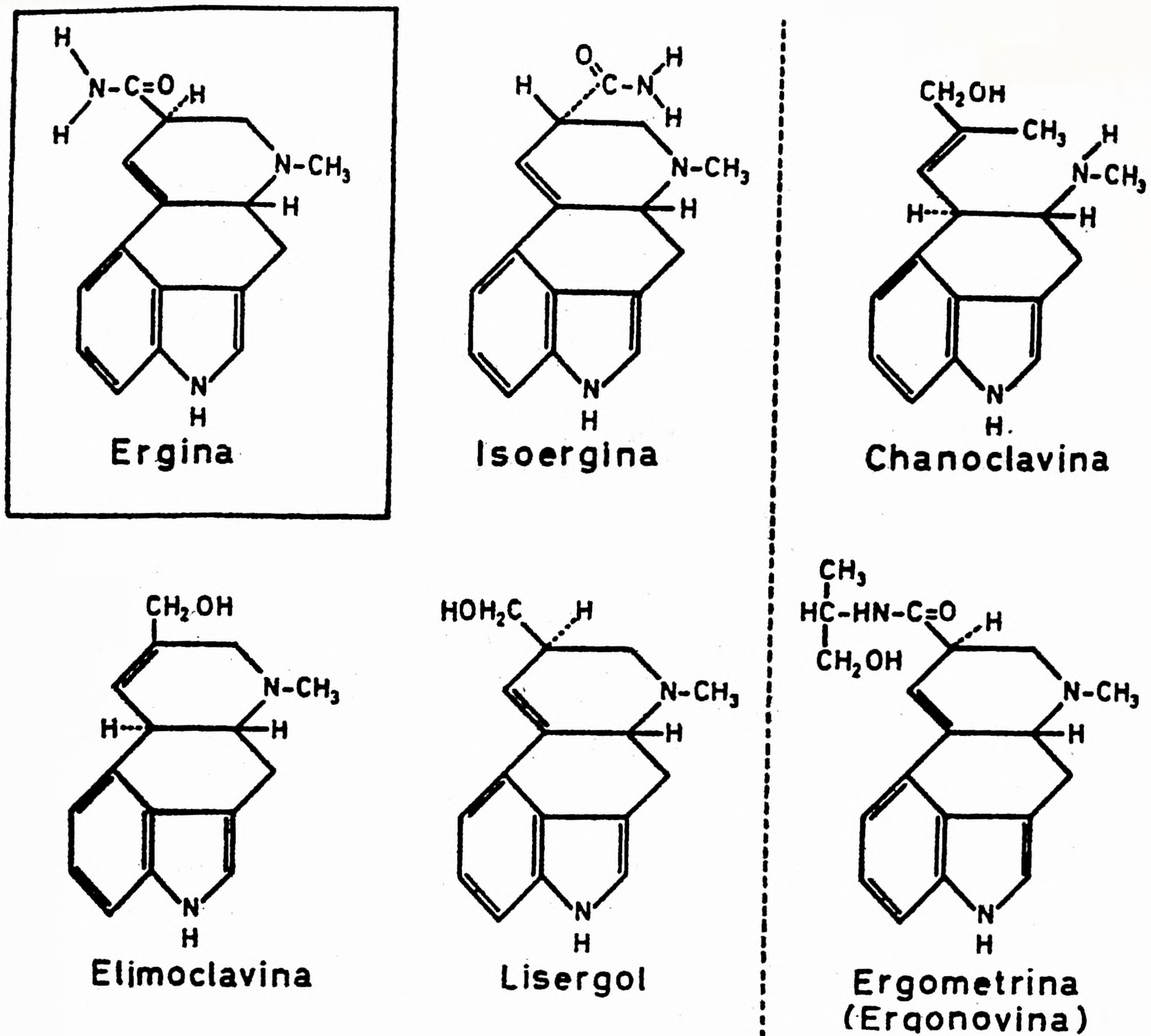


Fig. 1.—Estrucera química de los alcaloides de *Ipomoea* y *Rivea*. El alcaloide más abundante es la damida del ácido lisérgico o ergina, siendo además el más potente del grupo como droga psicotomimética. La chanoclavina y ergometrina se consideran desprovistas de propiedades psicotomiméticas. En *Ipomoea* no existe lisergol y en *Rivea* no hay ergometrina.

colectadas por Watsson, en México, y correspondiente a las especies *Rivea corimbosa* e *Ipomoea tricolor*: Hofmann⁸, con gran sorpresa, encontró que en las semillas de estas plantas pertenecientes a la familia de las Convolvuláceas, existían alcaloides ergóticos ya conocidos y estudiados desde el punto de vista químico, pero que se consideraban propios de hongos del género *Aspergillus*, *Rhizopus* y en particular de hongos del género *Claviceps* y sobre

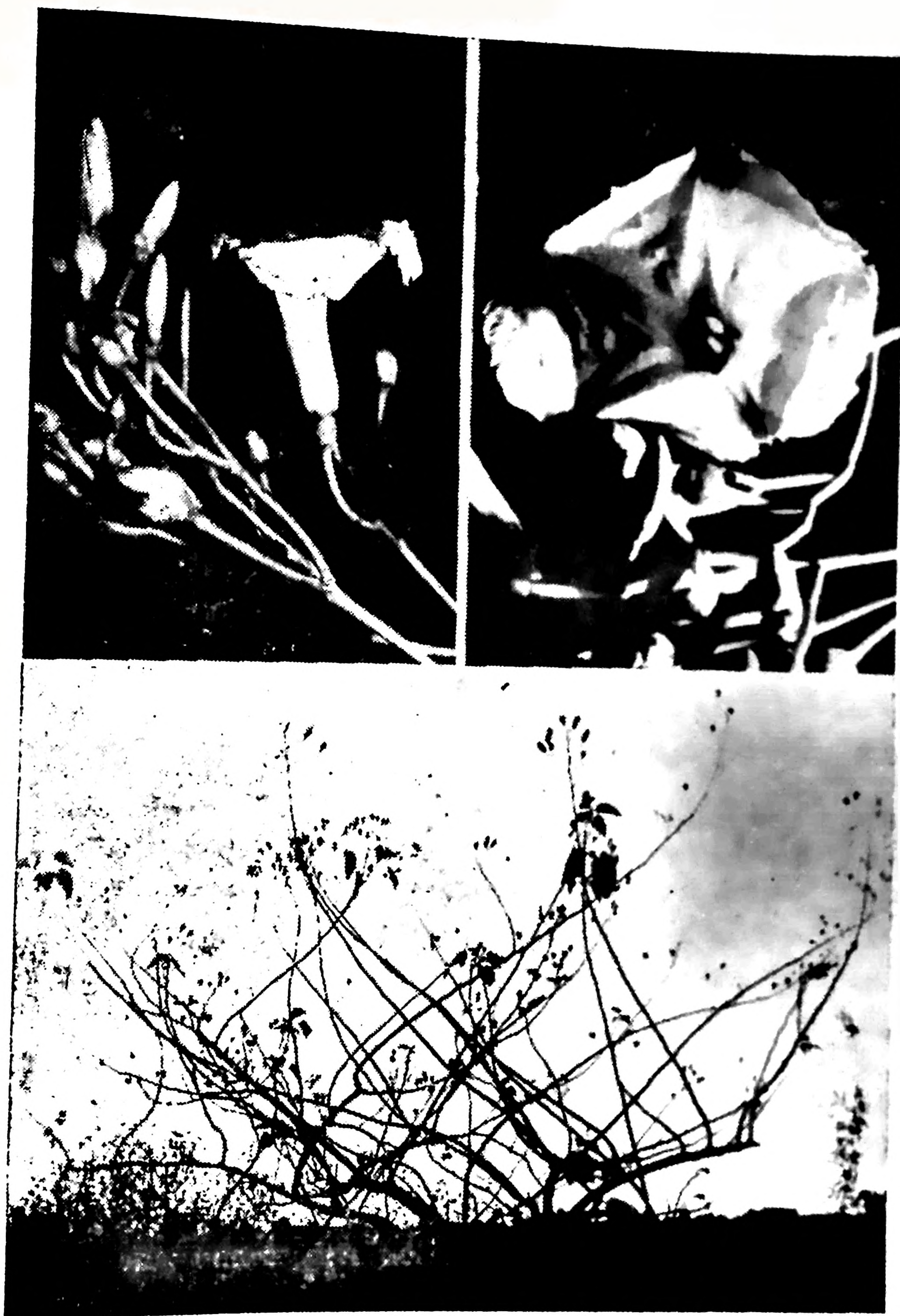


Fig. 2.—La especie *Ipomoea carnea* (florón).
Arriba: botones florales y flores, durante los meses de lluvias.
Abajo: una vista de la planta en su habitat, durante los meses de sequía (Julio-Diciembre).

todo el corno de centeno o llamado también "espolón" (*Claviceps purpurea*).

El alcaloide más abundante en las semillas de *Ipomoea tricolor*, conocidas en el léxico vernacular como **bado negro**, resultó ser el isómero dextrógiro de la amida del ácido lisérgico llamado ergina (Fig. 1). Hofmann⁸ encontró además pequeñas cantidades de otros alcaloides como la isoergina, la chanoclavina, la elimoclavina y la ergometrina.

Con estos antecedentes resultaba de interés efectuar una investigación de carácter fitoquímico y farmacodinámico de la especie *Ipomoea carnea*⁹, (Fig. 2) conocida con el nombre local de "florón", planta que crece abundantemente en las zonas secas de las Provincias de Guayas y Manabí (Ecuador). Al parecer esta especie es conocida en el Perú, con el nombre de "borrachera".

MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

El material vegetal, consistente en hojas y semillas, se dejó secar a la sombra y luego se redujo a polvo.

La investigación fitoquímica se inició con la preparación de extractos acuosos, por simple maceración, a temperatura ambiente y durante 24 horas. En algunos casos, para preservar la actividad del extracto se lo sometió a liofilización. Tales extractos se ensayaron en animales de laboratorio y ante la evidencia de que existían principios farmacodinámicos activos se procedió a la extracción por otros diferentes métodos.

Por reacciones químicas bien conocidas, se determinó la presencia de alcaloides en los extractos acuosos, pero su separación, a partir de estos extractos fue muy difícil, por la presencia de pequeñas cantidades de resinas, colorantes y otras sustancias químicas.

Aunque inicialmente se prepararon extractos acuosos de ho-

jas y semillas, por considerar de mayor interés, se continuó el trabajo solamente con semillas.

En una segunda fase se procedió a la extracción continua o por percolación. La muestra se colocó en un aparato tipo Soxhlet y se extrajo, hasta el agotamiento, con una mezcla de alcohol y ácido sulfúrico sometida a una fuente de calor directo. El extracto ácido se filtró, se alcalinizó con hidróxido de potasio a pH 6, se concentró al vacío y a temperatura baja se volvió a filtrar y alcalinizar hasta pH 8, para extraer los alcaloides con cloroformo o éter. Para las pruebas biológicas el extracto fue tratado con ácido clorhídrico al 5%. Para simplificar, en la sección Resultados, este tipo de extractos se denominará "extracto alcohólico".

En una tercera fase, se procedió a la lixiviación, para la que se utilizó como solvente el acetato de etilo. Dicha substancia se hizo pasar a través del polvo de las semillas, previamente alcalinizado con bicarbonato de sodio. Al extracto se agregó ácido tartárico hasta pH 7. En algunos casos se ensayaron los alcaloides en forma de base. Para simplificar, en la sección Resultados, a estos extractos se los denominará "extractos en aceto de etilo".

Tanto por cromatografía de papel como de capa delgada, se obtuvieron 3 manchas fluorescentes y 5 manchas no fluorescentes. Por la semejanza con el patrón cromatográfico hecho con substancias testigos, parece que de las 3 manchas fluorescentes, la una corresponde a ergina, la otra a isoergina y la tercera a una mezcla de alcaloides.

Los extractos se administraron a animales de laboratorio, en particular a ratones blancos adultos, usualmente por vía subcutánea y se observaron algunos de los efectos psicotomiméticos, neurovegetativos y motores, así como se determinó la toxicidad. En otros grupos de animales se investigó el efecto combinado del extracto con pentobarbital sódico y con la 2-bromo-dietilamida del ácido lisérgico (BOL). En conejos y ratas se investigó el efecto sobre la termo-regulación.

RESULTADOS

1) Extractos obtenidos por maceración

- a) **Hojas:** Con los extractos acuosos obtenidos, simplemente por maceración y administrados a los ratones por vía subcutánea, se observaron efectos casi exclusivamente de carácter depresivo. Los animales disminuyeron la deambulación voluntaria, hubo pérdida del reflejo investigador; las extremidades posteriores se pusieron espásticas y al tratar de caminar se produjo en los animales un temblor generalizado. Hubo pérdida de la reacción motora a los ruidos y tendencia a permanecer con los ojos cerrados. De acuerdo a la dosis, se produjo bradipnea progresiva con respiración diafragmática, en la que llamó la atención las intensas contracciones de los músculos abdominales, en cada inspiración, dando la impresión de que ésta se producía por golpes.

Con una dosis equivalente a 40 gm. de polvo de hoja/kg. de animal, hubo un 50% de letalidad, dentro de las primeras 24 horas de la administración de la droga.

- b) **Semillas:** Los extractos frescos de semillas provocaron una primera fase de excitación, seguida de una larga fase depresiva. La fase de excitación, muy semejante a la que se observa con harmina y parcialmente con la dietilamida del ácido lisérgico (LDS-25), comenzó entre 2 a 3 minutos después de la administración intraperitoneal de la droga y duró de 2 a 6 minutos, en relación a la dosis. En esta fase, se observó un gran aumento de la actividad motora, los animales se volvieron hiperexcitables, agredándose mutuamente. Hubo aumento del reflejo de lucha y aumento de la reacción al sonido.



Fig. 3.—Algunos de los efectos farmacodinámicos de los extractos de *Ipomoea cornea*. En un ratón en la fase de excitación, con la cola erecta y apreciable protrusión testicular.

En 2 y 3, Impotencia funcional progresiva; del tren posterior.

Inicialmente, el animal camina apoyándose en el tren anterior y la cola.

En 4, animal muerto en fase de convulsión tónica. Persiste la protrusión testicular.

Pasada esta breve fase de excitación, los animales disminuyeron su movilidad, caminaron menos de lo normal, y finalmente se aquietaron. Comenzó entonces la bradipnea, luego apareció un cuadro motor característico, que consistió en aumento del tono muscular de las extremidades posteriores, las mismas que levantaban y extendían hacia atrás, apoyándose solamente en las extremidades anteriores y la cola. La marcha se realizó en estas circunstancias sin asentar normalmente las extremidades posteriores al suelo, sino en forma esporádica y fugaz. En esta fase se observó además, una fuerte protusión de los testículos, semejante a la que se observa con la harmina (Fig 3). Antes se presenta erección de la cola y luego cierta impotencia funcional del tren posterior.

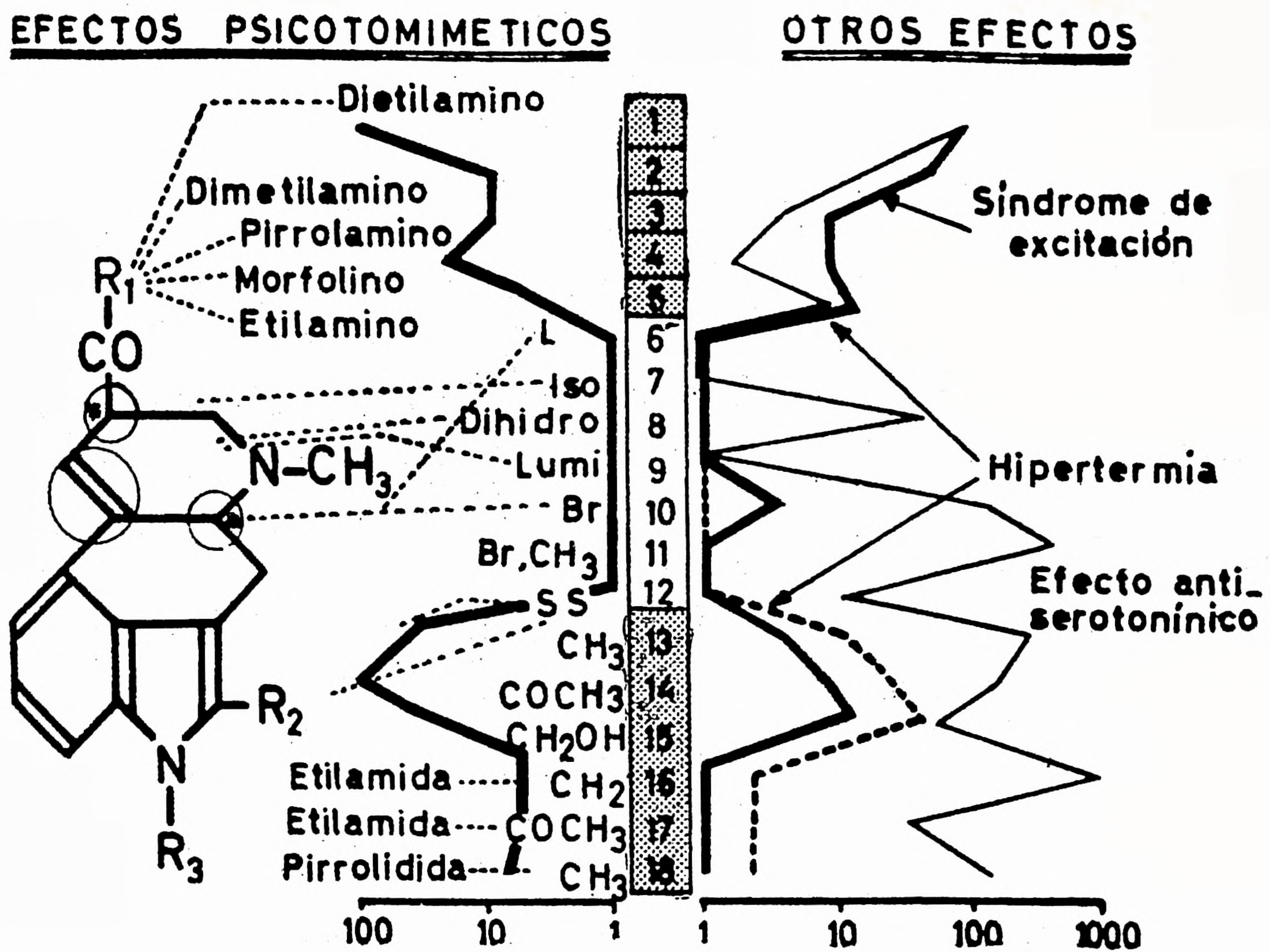


Fig. 4.—Nomograma de los efectos de los alcaloides derivados del ácido lisérgico. En la columna central, el número de sustancias estudiadas, a la izquierda los efectos psicotomiméticos y a la derecha algunos de los efectos somatomatosos y neurovegetativos, en ambos casos la potencia en escala logarítmica. (Tomado de Hofman 3).

DISCUSION

De los resultados descritos se deduce que en las semillas de *Ipomoea carnea* existen varios alcaloides, uno o varios de los cuales son capaces de provocar en los ratones, primero una intensa fase de excitación psicomotora, y segundo, una prolongada fase de depresión. Hofmann³, al estudiar la relación entre la estructura química de numerosos derivados del ácido lisérgico y los efectos farmacodinámicos (Fig. 4), llegó a la conclusión que la curva que representa la intensidad del síndrome de excitación psicomotora, que se produce en los animales de laboratorio, es paralela a la

curva de la intensidad de los efectos psicotomiméticos que aparecen en la especie humana. De estos resultados puede anticiparse ya que las semillas de *Ipomoea carnea* producirán efectos psicotomiméticos.

Solms¹⁰, encontró que la ergina obtenida del cornezuelo del centeno, en dosis de 1-2 mg, provocaba en la especie humana, efectos psicotomiméticos seguidos por una fase de pronunciado efecto narcótico. Más tarde, en 1960, Hofmann y Tscheater¹¹, lograron demostrar que el alcaloide más abundante del **ololiuqui**, era precisamente la ergina, la cual sería responsable de la mayor parte de los efectos psicotomiméticos producidos por dicha droga vegetal.

Tanto el estudio químico como el farmacodinámico de la planta *Ipomoea carnea*, inducen a pensar que su principal alcaloide es la ergina. Nuevos trabajos se hallan en progreso tanto encaminados a confirmar esta hipótesis, cuanto a determinar qué otros alcaloides se encuentran en la mencionada especie vegetal.

De los trabajos mencionados así como las investigaciones de Stoll¹², Rothlin¹³, Fabing y Hawlins¹⁴, Szara¹⁵ y muchos otros autores ¹⁶⁻²¹, se concluye que numerosos compuestos químicos derivados del grupo indólico son capaces de provocar efectos psicotomiméticos bastante semejantes entre sí, especialmente en lo que se refiere a los fenómenos alucinatorios, aunque la intensidad y sobre todo la duración varíe mucho de acuerdo a la estructura química de la substancia.

Desde el punto de vista químico, los derivados indólicos psicotomiméticos podrían dividirse en:

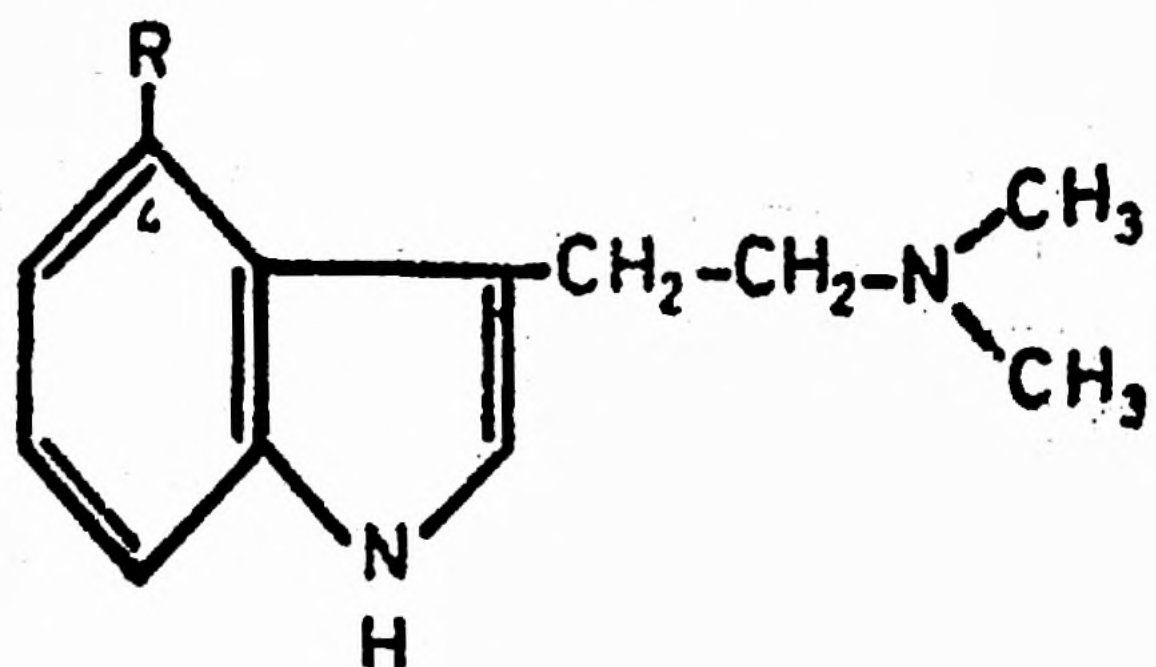
- 1) Derivados simples
- 2) Derivados complejos

Los **derivados simples** (Fig. 5), a su vez pueden subdividirse en:

- a) Derivados de la 4-triptamina, entre los que se encuentran la psilocina y la psilocibina, substancias que hasta hoy, en for-

DROGAS PSICOTOMIMÉTICAS (Derivados indólicos)

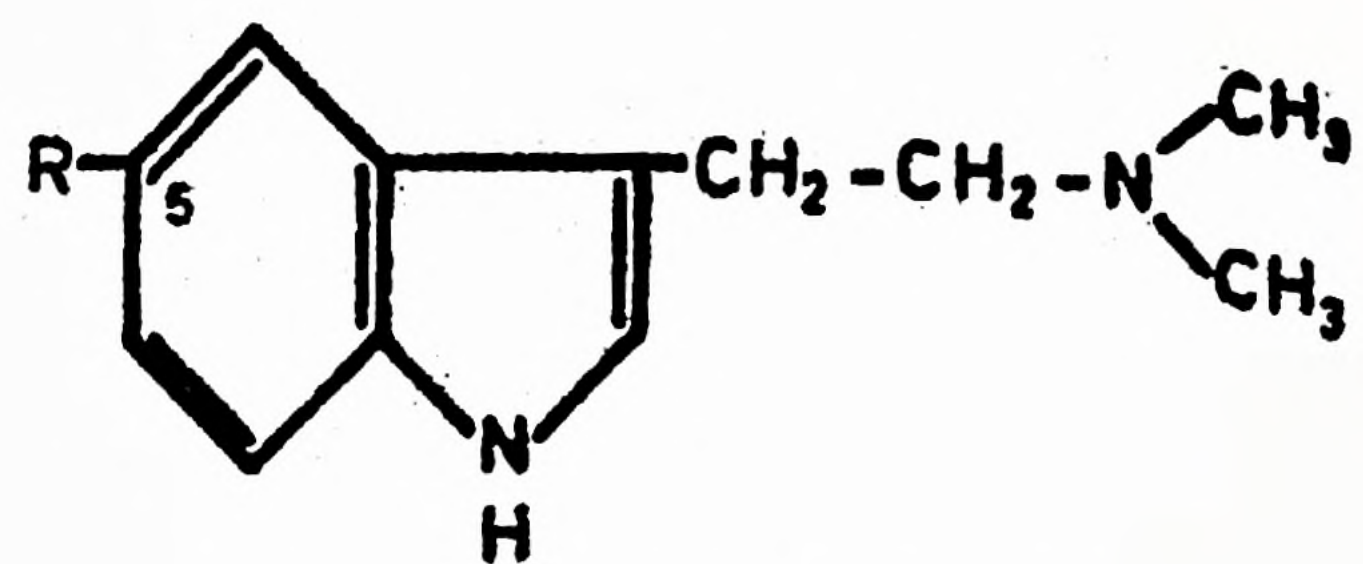
Psilocybe mexicana
Stropharia cubensis
(Teonanácate)



R=OH Psilocina
R=H₂PO₄ Psilocibina

Wasson 1955 Descubrió
Heim 1956 Identificó
Hofmann 1958 Aisló y esta-
bleció estruct química.

Piptadenia peregrina ①
(Cohoba)
Bufo sps. ②

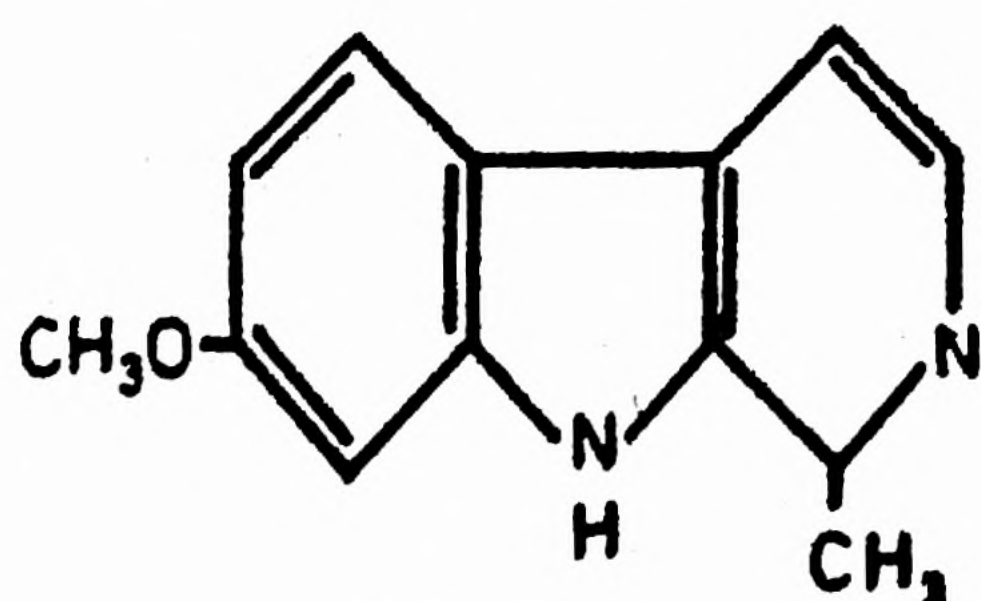


R=H Dimetiltriptamina
R=OH Bufotenina

① Stromberg 1.954 Aisló
Fabing y Hawkins 1.956
Efectos psicotom.
② Wieland 1.931 Aisló

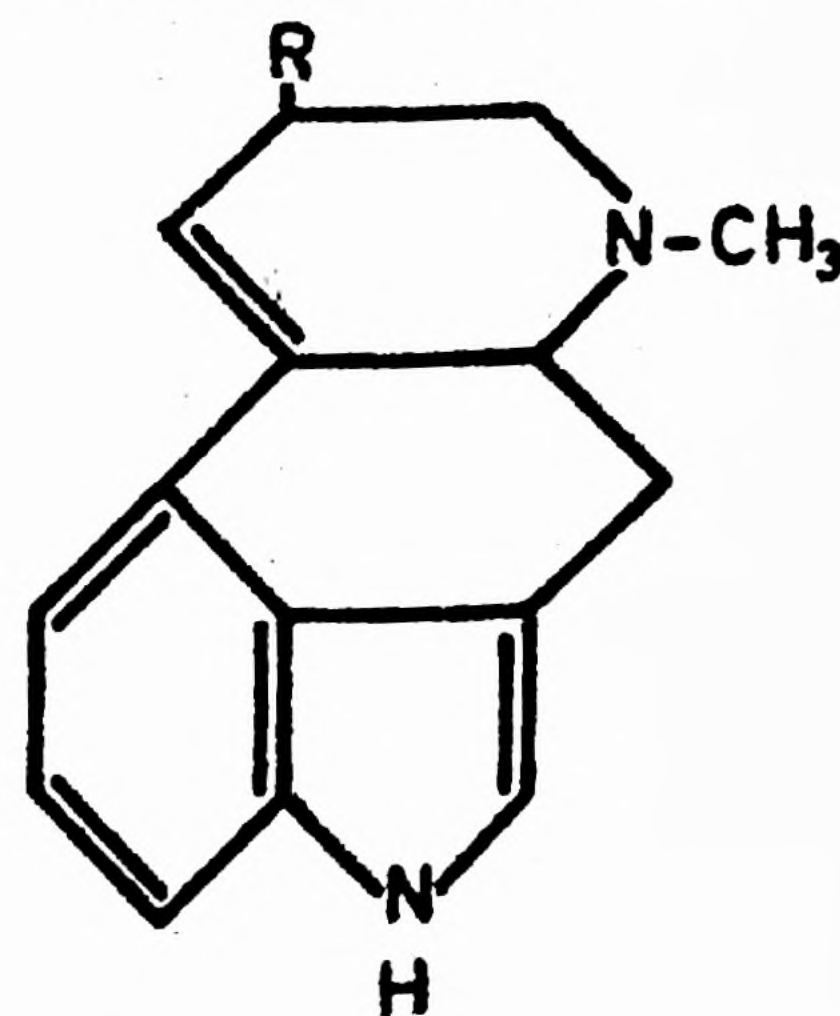
Claviceps purpurea
Rivea corymbosa
Ipomoea tricolor
(Ololiuqui, piule)

banisteriopsis caapi
B. inebrians
B. quitensis
(Ayahuasca, yague, caapi)



Harmina

Fritzsche 1847 Aisló de
la Harmala
Lewin 1928 efectos
psicotomim



Alcaloides ergóticos

R=CH₂OH Lisergol

① R=CON(C₂H₅)₂ Dietilamida
de ácido li-
sérgico (LSD)

① Hofmann 1.938 Sintetizó
" " " 1.943 Descubrió
efectos psicotom.

Fig. 5.—Cuatro grupos de derivados indólicos con propiedades psicoto-
miméticas. Arriba, derivados más simples, alquilindólicos; abajo,
derivados complejos.

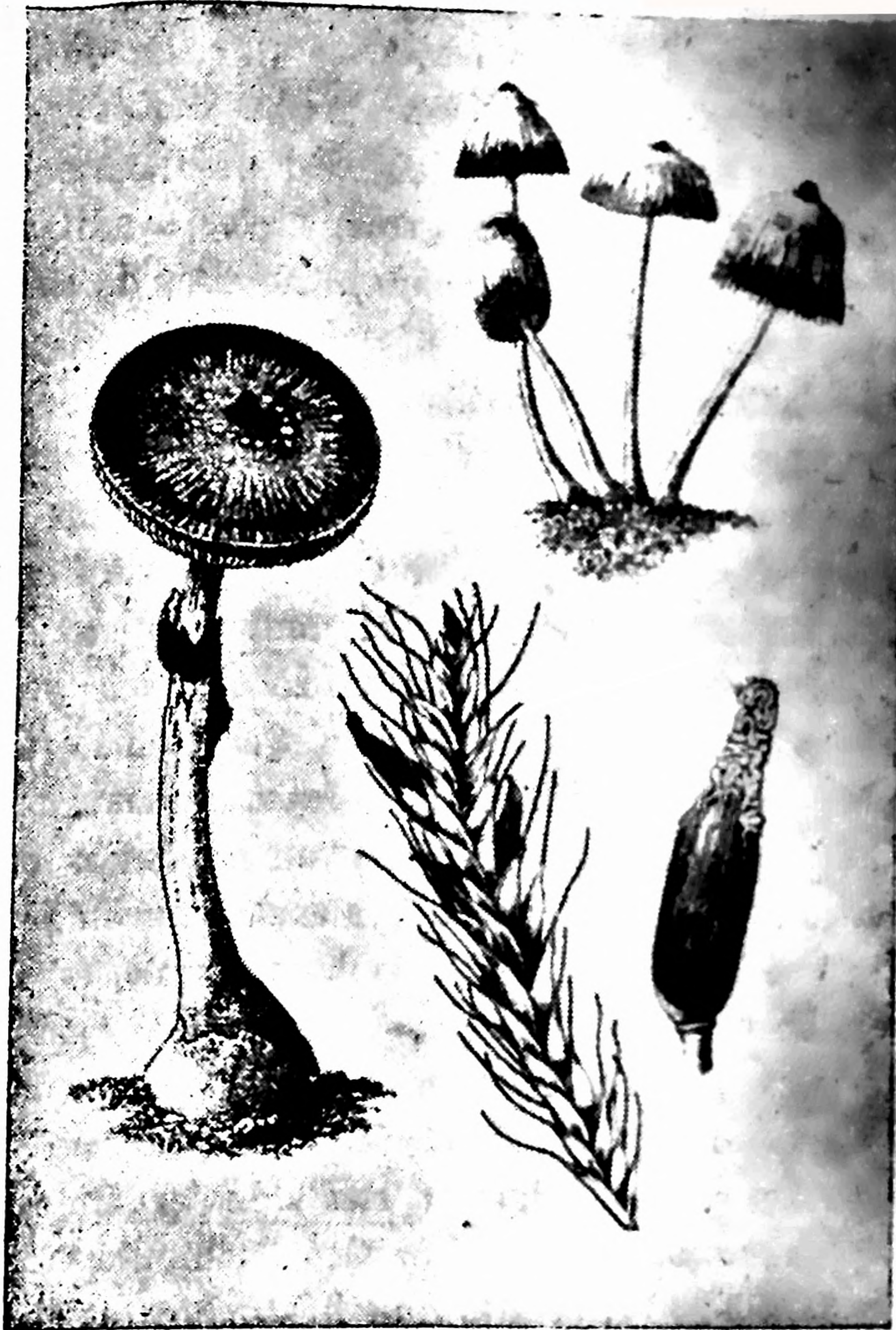


Fig. 6.—Hongos productores de alcaloides psicotomínéticos. A la izquierda, *Psilocybe mexicana*, a la derecha *Stropharia cubensis*, conocidos como “teonanácate”. A la derecha y abajo, *Claviceps purpúrea* (cornezuelo del centeno).

(Tomado de Borron, Jarvik y Bunnell 5).

ma natural, se han encontrado sólo en hongos agaricales, particularmente del género *Psilocybe*. Las especies más estudiadas han sido *Ps. mexicana* y *Stropharia cubensis* (Fig 6) que corresponden al grupo de “hongos sagrados” mexicanos

psicofarmacología, pero cuyos efectos psicotomiméticos fueron demostrados por Fabing y Hawking¹⁴, recién en 1956.

Este mismo alcaloide, así como simples derivados metilados de la triptamina y 5-metoxitriptamina se han encontrado también en la mimosácea **Piptadenia peregrina**, cuyas semillas son utilizadas por los indios del Orinoco, bajo el nombre de **cahoba**.

Los **derivados complejos**, comprenderían dos grupos:

- a) Grupo de la harmina, constituido por este alcaloide y otros naturales como la harmaline y los derivados sumisintéticos. La harmina es el alcaloide psicotomimético más viejamente conocido, como el principio activo de la especie **Peganum harmala**, una rutácea conocida con el nombre vulgar de **harmala**. Corresponden a la misma estructura química y por consiguiente son el mismo alcaloide, los que inicialmente fueron bautizados con los nombres de: telepatina, banisterina y yageina. Estos alcaloides se encuentran en varias especies vegetales de la familia de las Malpigiaceas conocidas como **ayahuasca**, en el Ecuador, Perú y Bolivia, **yagué**, en Colombia y **caapi**, en Brasil y Venezuela. Corresponden principalmente a las especies: **Banisteriopsis inebrians**, **B. caapi**, **B. quitensis**, **B. rusbyana**, así como la **Tetrapteryx methystica**.
- b) Derivados del ácido lisérgico o alcaloides ergóticos, cuyo prototipo es el compuesto semisintético, la dietilamida del ácido lisérgico (LSD-25, Delisid), que hasta hoy es la sustancia psicotomimética más potente. Este grupo está constituido por numerosos alcaloides, desde los más simples como el licónocidos con el nombre vernacular de **teonanácate**.
- b) Derivados de la 5-triptamina, de los cuales la bufotenina, obtenida de la secreción de las glándulas cutáneas de los sapos del género **Bufo**, ha sido conocida desde antes de la era de la gergol y la amida del ácido lisérgico hasta los más complejos, con actividad predominante oxiótica. No todos producen efectos psicotomiméticos (Ver Fig. 1).

Los alcaloides naturales se encuentran principalmente en

hongos y en particular en los esclerocios formados por **Claviceps purpurea**, conocidos como "espolón" (ergota) o cornezuelo del centeno. También se han encontrado en hongos de los géneros **Rhizopus** y **Aspergillus** y finalmente, en las semillas de plantas de las convolvuláceas como: **Ipomoea tricolor** y ahora en **I. carnea**, así también en **Rivea corymbosa**.

RESUMEN

Se ha encontrado que las semillas de la especie **Ipomoea carnea** contienen varios alcaloides que producen, en ratones, una primera fase de intensa excitación psicomotora y una segunda fase de carácter depresivo, con impotencia de las **extremidades posteriores** y un signo bastante característico consistente en la (protrusión) de los testículos. La primera fase fue muy semejante a la producida por la dietilamida del ácido lisérgico. Los alcaloides de la **Ipomoea carnea** produjeron también hipertermia en el conejo e hipotermia en la rata. Los efectos psicomotores fueron antagonizados por la 2-bromo-dietilamida del ácido lisérgico y en cambio el efecto del pentobarbital, fue potencializado.

Por cromatografía tanto de papel como de capa delgada, pudieron identificarse varias manchas de alcaloides, y probablemente el principal alcaloide de esta especie vegetal es la ergina.

SUMMARY

It has been found that the seeds of the plant **Ipomoea carnea** which spontaneously grows in the semi-arid areas of the coastal region of Ecuador, contain some alkaloids related to the ergot group of alkaloids.

The extracts from this plant produced on mice a response consisting first of an intense psychomotor excitation followed by a

second stage characterized by depression with failure of the hind-legs and walking with the help of the tail. Another persisting sign is the protrusion of the testes. The excitation syndrome is very similar to that produced by lysergic acid diethylamide. The alkaloids from *I. carnea* also produced hyperthermia on rabbits and hypothermia on rats. The psychomotor effects were antagonized by 2-brom LDS whereas the hypnotic and toxic effects of pentobarbital were potentiated.

By paper and thin layer chromatography at least three alkaloid spots were identified and probably ergine is the main alkaloid of *I. carnea*.

AGRADECIMIENTO:

Los autores hacen presente su agradecimiento a los Laboratorios Sandoz (Basilea) por la generosa donación de alcaloides ergóticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) KLUBER, 4 Mescal. The "divine" plant. Kegan Paul, Londres, 1928.
- 2) HOFMANN, A., and TROXLER, F.: Identification of Psilocin, *Experientia* 15: 101, 1959.
- 3) HOFMANN, A.: Chemical pharmacological and medical aspects of psychotomimetics. *J. Expt. Med. Sc.* 5: 31, 1961.
- 4) HEIM, R., and WASSON, R. G.: Les Champignons hallucinogenes du Mexique, Ed. du Muséum National d'Historie Naturelle, Paris, 1958.
- 5) BARRON, F., JARVIK, M. E., and BUNNELL, S.: The hallucinogenic drugs. *Scient. Am.* 210: 3, 1964.
- 6) SCHULTES, R. E.: A contribution to our knowledge of *Rivea corymbosa*. The narcotic ololiuqui of the Aztecs. Botanical Museum of Harvard University, Cambridge (Mass.), 1941.
- 7) HOFMANN, A.: Die Werstoffe der mexikanischen Zauberdroge Ololiuqui, *Planta Medica* 4: 354, 1961.

- 8) HOFMANN, A.: Psychotomimetic substances. *Ind J. Pharm.* 25: 246 1963.
- 9) DIELS, L.: Contribuciones al conocimiento de la vegetación y flora del Ecuador. Versión castellana del Dr. R. Espinosa, de la edición de Stuttgart, 1937, 364, p. Imp. de la Univer. Central, Quito, Ecuador, 1938.
- 10) WOLMS, H. J. *clin. exp. Psychopath. & Quart. Rev. Psychiat.* 17: 429, 1956.
- 11) HOFMANN, A., and TSCHERTER, H. *Experientia* 16: 414, 1960.
- 12) STOLL, W. A.: Lysergsaure-diethylamid, ein Phantastikum ans der Mutter Korn-gruppe. *Schweiz. arch. Neurol. Psychiat.* 60: 279, 1947.
- 13) ROTBLIN, E.: Lysergic acid diethylamide and related subsatnces. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 66.: 668, 1957.
- 14) FABING, H. D., and HAWKINS, J. R.: Intravenous bufotenine injection in the human being. *Science* 123.: 886, 1956.
- 15) SZARA, S.: The comparison of the psychotic effects of striptamine derivatives with the effects of mescaline and LSD-25 in self experiments. En: *Psychotropic drugs*, editada por: S. Garatti y V. Ghetti. Elsevier, Amsterdam, 1957.
- 16) ABOOD, L. G., OSTFELD, A.M., and BIEL, J.: A new group of psychotomimetic agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 97: 483, 1958.
- 17) OSMOND, H.: A review of the clinical effects of psychotomimetic agents; *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 66: 418, 1957.
- 18) NARANJO, P.: Drogas psicotomiméticas, *Arch. Criminol. Neuropsiquiat.* 6.: 358, 1958.
- 19) CERLETTI, A.: Synopsis of certain developments within the field of hallucinogenic drugs. *Proceed. Quat.*, H. K. Lewis & Co., London, 1963, p. 1.
- 20) JACOBSEN, E.: The clinical pharmacology of the hallucinogens. *Clin. Pharmacol. & Therap.* 4: 480, 1963.
- 21) COLE, J. O., and KATZ, M.M.: The psychotomimetic drugs: an overview. *J. A. M. A.* 187: 758, 1964.