

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA

FACULTAD DE CIENCIAS
Escuela Profesional de Química



INFORME DE SUFICIENCIA
PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE
LICENCIADO EN CIENCIAS
CON MENCIÓN EN QUÍMICA

TITULADO
“ PRINCIPIOS ACTIVOS (ALCALOIDES) EN LAS
PLANTAS MÍTICAS DEL PERÚ”

PRESENTADO POR:
CLOVIS POMPEYO AGUINAGA RISCO

ASESOR
Msc. Lic. OTILIA ACHA DE LA CRUZ

LIMA – PERU
2015

*Dedicado a mi esposa Alicia,
y a mis hijos: Clovis Milner,
Luz Deleidy y Alicia Yesenia.*

AGRADECIMIENTO

Mi sincero agradecimiento a la Profesora Msc. Otilia Acha de la Cruz por el asesoramiento realizado, y al Dr. Jorge Ángulo Cornejo por las observaciones y recomendaciones hechas para la elaboración del presente informe de suficiencia.

RESUMEN

El consumo de alucinógenos o “drogas alucinógenas” es un problema que ha concitado siempre un especial interés científico, no solamente por lograr un conocimiento preciso de los efectos que sobre el ser humano condiciona la intoxicación con estas drogas, o por el aumento progresivo de personas que las consumen, si no también por su uso en la medicina tradicional o curanderil, donde tienen su mayor aplicación a través de los curanderos o por los shamanes en el Perú.

Es conocido que en las tres regiones naturales del Perú, el uso del San Pedro, la coca y el Ayahuasca, respectivamente, está generalizado en las sesiones, citas o ceremonias de curanderismo, preparados y consumidos, como tales o como brebajes acuosos, tanto por el curandero como por los pacientes. Para los curanderos de la costa, el uso del San Pedro, como brebaje, se fundamenta en que mediante su ingestión le permite al curandero adquirir virtudes especiales, que los tornan capaces de curar a sus pacientes, ya que les otorga la capacidad de “ver” todo lo relacionado con el origen de la enfermedad.

Para los curanderos de la sierra el uso de la coca es fundamental en las ceremonias sociales, en los ritos colectivos, en las faenas en el campo, etc. El consumo de la coca para los grupos humanos que viven en los andes, está asociado no sólo a la condición ambiental, sino además a los caracteres culturales especiales de los habitantes de la zona. La utilización de la hoja de coca como coqueo difiere considerablemente de la del alcaloide usado por vía nasal, endovenosa o respiratoria. En la medicina tradicional no hay otro remedio con tantos y tan vastos usos y de

comprovada efectividad como la coca (más que el San Pedro y el Ayahuasca), siendo esta uno de los componentes más destacados de la psicoterapia popular nativa.

En la selva, las propiedades terapéuticas de la Ayahuasca se deben a que ésta no es sino un vehículo a través del cual el “espíritu” de la planta ejerce sus virtudes curativas, el mismo que asume la denominación “madre” o “genio” para el curanderismo en ésta región. Con el Ayahuasca las alucinaciones son mayoritariamente visuales, a diferencia del San Pedro que son predominantemente auditivas, quizá esto se deba a la diferencia de los principios activos de cada planta y el predominio de su acción específica sobre cada sentido.

Como consecuencia de lo mencionado, el objetivo general de éste trabajo es el de contribuir al conocimiento de estas tres plantas míticas del Perú; concretamente sobre sus aspectos más importantes: botánico, etnomedicinal, farmacológico y químico. Es conocido que los principios activos del San Pedro, coca y Ayahuasca, son la mezcalina, cocaína y harmina, respectivamente, pero para los curanderos es el todo, es la planta en su conjunto lo que permite “ver”.

En particular, la contribución más importante en este informe es el estudio químico del Ayahuasca, que comprende desde la extracción sólido – líquido hasta la elucidación estructural de uno de sus alcaloides más abundantes, como es el caso de la harmina. En el trabajo experimental desarrollado ha sido vital utilizar técnicas como la cromatografía: CCF y CPP, el análisis elemental, la espectrometría de masas, técnicas espectroscópicas para el análisis estructural, como: IR, UV, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN. Para poder aplicar estas técnicas espectroscópicas fue necesario obtener, mediante solubilidades sucesivas, los cristales puros de harmina (cristales monoclínicos); así mismo, se han tomado algunas fotos de dichos cristales con el microscopio electrónico de la Facultad de Minas (UNI-Lic. Atilio Mendoza). La pureza fue corroborada con la CCF y con el análisis elemental; no se tomó el punto de fusión, hubiera sido un buen criterio de pureza. El análisis espectrocópico fue realizado fuera del Perú, los cuales al recibirse se analizaron adecuadamente.

Indice

RESUMEN.....	IV
INDICE.....	VI
INDICE DE FIGURAS.....	IX
INDICE DE TABLAS	XII
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I ASPECTOS GENERALES DE LOS ALCALOIDES (25).....	3
1.1 HISTORIA SOBRE SU DEFINICIÓN ^{33, 69}	3
1.2 PROPIEDADES GENERALES ^{25; 33}	5
1.3 MÉTODOS GENERALES PARA DETERMINAR LA ESTRUCTURA ^{25;33;39}	6
1.4 CLASIFICACIÓN DE LOS ALCALOIDES (25) (33).....	12
1.5 APÉNDICE DE LAS CLASIFICACIONES (53)	22
CAPITULO II ALCALOIDES DEL SAN PEDRO Y DE LA COCA	26
2.1 ALCALOIDES DEL SAN PEDRO (<i>Echinopsis pachanoi</i>)	26
2.1.1 Aspecto botánico (36).....	26
2.1.2 Aspectos etnomedicinales (36).....	32
2.1.3 Aspectos químicos	33
2.2 ALCALOIDES DE LA COCA (<i>Erythroxilum coca</i>) (66)	40
2.2.1 Aspecto botánico	40
2.2.2 Aspectos etnomedicinales (60) (62).....	42
2.2.3 Aspectos Químicos (65)	44
2.2.4 Estudio farmacológico (61) (62)	52
CAPITULO III ALCALOIDES DE LA AYAHUASCA (<i>Banisteriopsis caapi</i>).....	62
3.1 ASPECTO BOTÁNICO.....	62
3.2 AYAHUASCA.- Definiciones, usos y rituales.	62
3.3 MATERIALES DE TRABAJO EN LAS MESADAS DE LOS SHAMANES	71
CAPITULO IV ESTUDIO BIBLIOGRAFICO	74
4.1 PRINCIPALES ALCALOIDES PRESENTES EN LA “AYAHUASCA”	74
4.2 METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO QUÍMICO DE ALCALOIDES EN PLANTAS	82
ALCALOIDES.....	83
4.3 ANALISIS CUALITATIVO DE ALCALOIDES.....	84
4.4 PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DE ALCALOIDES PRESENTES EN PLANTAS (45).....	87
4.5 PURIFICACIÓN DE ALCALOIDES POR MÉTODO CROMATOGRÁFICOS.....	91
4.6 IDENTIFICACIÓN ESPECTROSCOPICA DE ALCALOIDES.....	95
4.6.1 Espectrometría de Masas (EM)	95
4.6.2 Espectroscopia de Resonancia Magnética	99
4.7 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	101

4.8 SINTESIS DE ALCALOIDES Y DERIVADOS. SÍNTESIS DE LA HARMINA, HARMALINA Y 1,2,3,4 – TETRAHIDROHARMINA.....	114
CAPITULO V_PARTE EXPERIMENTAL.....	117
5.1 TRABAJO PRELIMINAR.....	117
5.1.1 Selección y Colección de la Planta	117
5.1.2 Encuesta Etnobotánica (entrevista a curanderos)	117
5.1.3 Determinación sistemática (identificación botánica).....	118
5.1.4 Estudio Bibliográfico.....	118
5.2 TRABAJO EXPERIMENTAL EN EL LABORATORIO.....	118
5.2.1 Análisis cualitativo de los alcaloides en el tallo	118
5.2.2 Secado y molienda de la planta	119
5.2.3 Extracción sólido líquido de la planta	119
5.2.3.1 Desengrasado con solvente N° 1	119
5.2.3.2 Basificación con amoníaco acuoso	119
5.2.3.3 Extracción con solventes orgánicos	119
5.2.4 Separación líquido / líquido.....	120
5.2.4.1 Disolución de la mezcla bruta orgánica con solución ácida (HCl(ac))	120
5.2.4.2 Lavado con solvente orgánico.....	121
5.2.4.3 Basificación de la fase acuosa ácida con amoníaco acuoso (NH ₃ (ac))	121
5.2.4.4 Extracción con solventes orgánicos	121
5.2.5 Purificación cromatográfica (aislamiento de alcaloide puro).....	122
5.2.5.1 Cromatografía de capa fina – CCF.....	122
5.2.5.2 Cromatografía de Placa Preparativa - CPP	124
5.2.6 Recristalización.....	124
5.3 DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL.....	127
5.3.1 Espectrometría de masa, EM.....	127
5.3.2 Espectroscopía de ¹ H-RMN	129
5.3.3 Espectroscopía de ¹³ C-RMN	132
CAPITULO VI_ANALÍISIS DE RESULTADOS	136
CONCLUSIONES	137
CAPÍTULO VII_BIBLIOGRAFIA.....	138
ANEXO N° 01_ANALÍISIS PORCENTUAL DE LA HARMINA.....	144
ANEXO N° 02_EL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO Y LA HARMINA.....	145
ANEXO N° 03_ESPECTRO DE MASA DE LA COCAINA.....	146
ANEXO N° 04_INO MOXO: Brujo de la Selva Peruana	148
ANEXO N° 05_RELIGIÓN, TRADICIÓN Y MEDICINA_AYAHUASCA	150
ANEXO N° 06_ESTRUCTURAS, TABLAS Y ESPECTROS, DE CG Y HPLC, DE DOS ALCALOIDES: LA HIGRINA Y CUSCOHIGRINA, EN LAS HOJAS DE COCA.....	160

ANEXO N° 07_ESTRUCTURA DE LOS ALCALOIDES PRESENTES EN EL “SAN PEDRO” (<i>E. Pachanoi</i>)	164
ANEXO N° 08_PROCEDIMIENTO DE POISSON (1960): “PRESENCIA DE MESCALINA.....	165
ANEXO N° 09 ESPECTRO DE MASAS DE LA MESCALINA	166
ANEXO N° 10_BREVE RESEÑA HISTÓRICA DEL PEYOTE (74)	167

INDICE DE FIGURAS

Figura N° 1.1	Estructura de un tipo de alcaloide	5
Figura N° 1.2	Estructura de un alcaloide del Ma Huang (Efedrina: C ₁₀ H ₁₅ ON)	14
Figura N° 1.3	Estructura de la mezcalina C ₁₁ H ₁₇ NO ₃	14
Figura N° 1.4	Estructura de la Adrenalina (C ₉ H ₁₃ O ₃ N)	15
Figura N° 1.5	Estructura de la higrina (C ₈ H ₁₅ ON)	15
Figura N° 1.6	Estructura de la Gramina (C ₁₁ H ₁₄ N ₂)	16
Figura N° 1.7	Estructura de la Trigonelina (C ₇ H ₈ NO ₂)	16
Figura N° 1.8	Estructura de la Coniina (C ₈ H ₁₇ N)	17
Figura N° 1.9	Estructura de la Nicotina (C ₁₀ H ₁₄ N ₂)	18
Figura N° 1.10	Estructura de la Cocaína (C ₁₇ H ₂₁ O ₄ N)	19
Figura N° 1.11	Estructura de la Quinina (C ₂₀ H ₂₄ O ₂ N ₂)	19
Figura N° 1.12	Estructura de la Papaverina (C ₂₀ H ₂₁ O ₄ N)	20
Figura N° 1.13	Estructura de la morfina (C ₁₇ H ₁₉ NO ₃) y de la codeína (C ₁₈ H ₂₁ NO ₃)	22
Figura N° 1.14	Estructura de la tebaína (C ₁₉ H ₂₁ NO ₃) y de la heroína (C ₂₁ H ₂₃ NO ₅)	22
Figura N° 1.15	Estructuras de la Estricnina (C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂)	24
Figura N° 1.16	Estructuras de la Brucina (C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄)	24
Figura N° 1.17	Estructura de la Yohimbina (C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃)	24
Figura N° 1.18	Estructura de la Cafeína (C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂)	25
Figura N° 2.1	Personaje de Chavín con un cactus de San Pedro en la mano.	28
Figura N° 2.2	La flor del cactus <i>trichocereus pachanoi</i> , en Chavín de Huántar.	28
Figura N° 2.3	Curandera moche con el cactus San Pedro	30
Figura N° 2.4	Cactus y venado en cerámica de la cultura Moche	30
Figura N° 2.5	Cactus y Jaguar; clásica cerámica Cupinisque con representaciones de cactus y jaguar.	31
Figura N° 2.6	Cerámicas Cupisnique en donde se representan hombres con un tocado de felino sujetando el cactus <i>trichocereus</i> . El de la izquierda tiene en la espalda las típicas ‘alas’ que se aprecian en las iconografías de algunas estelas en Chavín (Sharon 2001, Lumbreras 2007).	31
Figura N° 2.7	Cerámicas Nazca con representaciones de personas con el cactus en los hombros.	32
Figura N° 2.8	Cerámica Nazca-Las personas adoraban a los dioses de la naturaleza para ayudar al crecimiento de la agricultura por eso se aprecia también el cactus San Pedro en sus hombros.	32
Figura N° 2.9	Estructura de la mezcalina (C ₁₁ H ₁₇ NO ₃)	37
Figura N° 2.10	Peyote Mexicano (<i>Lophophora williamsii</i>)	37
Figura N° 2.11	GALERIA DE FOTOS DEL SAN PEDRO (<i>Echinopsis pachanoi</i>)	38

Figura N° 2.12	Estructura de la Cocaína. <i>La cocaína pertenece al grupo Pirrolidínico (alcaloides del tropano), de fórmula global $C_{17}H_{21}NO_4$</i>	55
Figura N° 2.13	ALERIA DE FOTOS DE LA COCA (<i>Erythroxylum coca</i>)	55
Figura N° 3.1	Estructura de la harmina ($C_{13}H_{12}N_2O$). Pertenece al grupo de los alcaloides indólicos.	67
Figura N° 3.2	GALERIA DE FOTOS DE LA AYAHUASCA	68
Figura N° 4.1	Estructuras de algunos alcaloides presentes en la B. caapi	77
Figura N° 4.2	Otros alcaloides de la B. caapi	78
Figura N° 4.3	Estructura de la harmina ($C_{13}H_{12}N_2O$), cuya masa molecular es 212	97
Figura N° 4.4	Representación de dos posibilidades de formación (I, II) del pico base de la harmina $M^+ 212$	97
Figura N° 4.5	Fragmentación del pico base (II) de la harmina para formar el fragmento m/e 197, con pérdida de $M^+ -15$ ($M^+ -CH_3$).	97
Figura N° 4.6	Representación de una estructura, con N cuaternario, a partir del pico base M^+ (I)	98
Figura N° 4.7	Fragmentación del m/e 197 para producir m/e 169 por pérdida del grupo carbonilo de m/e 28.	98
Figura N° 4.8	Fragmentación del pico base m/e 212, para generar dos posibles estructuras diferentes, con m/e 106	98
Figura N° 4.9	de masas de una muestra de harmina Q.P. (Sigma –USA), donde se muestran los picos con m/e 106, 169, 197 y 212.	99
Figura N° 4.10	Desplazamiento Químico (en ppm) de los carbonos de la harmina $C_{13}H_{12}N_2O$ (<u>41</u>), en la ^{13}C -RMN	101
Figura N° 4.11	Espectro de 1H - RMN de la harmina pura (Sigma - USA).	102
Figura N° 4.12	Molécula de harmina conteniendo los valores de desplazamiento químico de los diferentes protones, en el espectro de 1H -RMN, de la muestra pura Sigma-USA de la figura N° 4.11	103
Figura N° 4.13	Espectro de 1H -RMN de la harmina, amplificada en la zona de $\delta = 6,8$ ppm a $8,5$ ppm. Los valores de J corresponden a valores teóricos (<u>38</u>) y los valores entre paréntesis corresponden a aquellos obtenidos de la harmina pura, Sigma – USA.	105
Figura. 4.14	Espectro de RMN- 1H , amplificado en la posición aromática ($\delta=6,8-7,0$ ppm) de la harmina pura Sigma-USA.	105
Figura N° 4.15	Las estructuras (I) y (II) corresponden a dos mitades de la harmina para estudiar sus acoplamientos.	108
Figura N° 4.16	En esta figura se muestra las constantes de acoplamiento de los hidrógenos olefinicos	108
Figura N° 4.17	Acoplamiento a campo alto y campo bajo de 2 hidrógenos Olefinicos	109
Figura N° 4.18	Acoplamiento spin – spin para los hidrógenos 9, 10 y 12	110

Figura N° 4.19	Estructura de la harmina, conteniendo los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento en la ^1H -RMN	111
Figura 4.20	Valores estimados de los desplazamientos químicos de los carbonos en la ^{13}C -RMN	112
Figura N° 4.21	Valores estimados de los desplazamientos químicos de los Protones ^1H -RMN	113
Figura N° 4.22	Estas reacciones corresponden a dos métodos de síntesis de la harmina.	114
Figura N° 4.23	Esta secuencia de reacciones corresponden a la síntesis de la harmina a partir del 6-metoxiindol.	115
Figura N° 4.23	Síntesis de la Herminia a partir de 6-metoxitriptamina	115
Figura N° 4.24	Síntesis de la harmina a partir de la 6-metoxitriptamina	115
Figura N° 4.25	Síntesis de la harmina a partir de la 6-metoxitriptofano	116
Figura N° 5.1	El diagrama de flujo representa las solubilidades sucesivas a las que se sometió la muestra sólida extraída con Et_2O / CH_2Cl_2	126
Figura N° 5.2	Espectro de masa EM de la muestra de harmina obtenida del Ayahuasca	128
Figura N° 5.3	Espectro de ^1H -RMN de la harmina extraída del “Ayahuasca	129
Figura N° 5.4	Espectro de RMN- ^1H de la harmina aislada de la Ayahuasca. Se ha amplificado el espectro en la región de $\delta = 6,8-8,5$ ppm	130
Figura N° 5.5	Espectro de RMN – ^{13}C de la harmina aislada de “Ayahuasca	133
Figura N° 5.6	Figura N° 5.6 Espectro de RMN- ^{13}C de la harmina aislada de la “Ayahuasca” donde se analiza los 5 grupos CH y los dos grupos CH_3 (Desacoplamiento parcial de H).	135

INDICE DE TABLAS

Tabla N° 2.1	Contenido de diversas sustancias por cada 100 g de hoja de coca.	45
Tabla N° 2.2	Efectos de la Cocaína	53
Tabla N° 2.3	Preparaciones y vías de administración	54
Tabla N° 3.1	Diferentes sinonimias de la Banisteria caapi Spruce según la tribu que la utilice (10)	65
Tabla N° 4.1	Análisis químico de alcaloides presentes en las diversas partes de diferentes ejemplares de B. caapi	79
Tabla N° 4.2	Composición del brebaje “ayahuasca” que se toman en diferentes tribus.	83
Tabla N° 4.3.-	Procedimientos de extracción y características de alcaloides presentes en plantas	92
Tabla N° 4.4	Sistemas de solventes más usuales en cromatografía de capa delgada para alcaloides.	94
Tabla N° 4.5	Resumen de los diferentes desplazamientos químicos de los protones en la harmina	107
Tabla N° 5.1	Muestra de Ayahuasca (Banisteriopsis caapi) colectadas (1)	117
Tabla N° 5.2	Extractos brutos de alcaloides” obtenidos de la muestra de Ayahuasca.	121
Tabla N° 5.3	Alcaloides obtenidos por solubilidad de los extractos brutos de alcaloides (obtenidos en medio etéreo y metilénico: 0,8 g)	122
Tabla N° 5.4	Desplazamientos químicos de los hidrógenos de la harmina aislada de la “Ayahuasca”.	131
Tabla N° 5.5	Desplazamientos químicos de los hidrógenos y constantes de acoplamiento para la harmina aislada de la “Ayahuasca”.	132
Tabla N° 5.6.-	Desplazamientos químicos de los carbonos de la harmina aislada de la Ayahuasca.	134

INTRODUCCIÓN

Desde tiempos remotos el hombre ha utilizado alcaloides, como pociones mágicas, como medicamentos y venenos. En la actualidad se tiene conocimientos precisos acerca de la estructura química de muchos de estos interesantes compuestos.

El término alcaloide (de alcalino) fue propuesto por el farmacéutico W. Meissner en 1819 y se aplica comúnmente a los compuestos de origen vegetal, que se encuentra en diversas partes de la planta; que poseen estructuras moleculares complejas y actividad farmacológica importante y variada.

El descubrimiento de los alcaloides, como es el caso de la quinina, obtenida por primera vez en 1820, conlleva a una serie de etapas para su determinación estructural: la estructura de la quinina se determinó recién en 1908; algo similar ocurrió con la estricnina, que fue aislada en 1819, su estructura se determinó en 1946 y su síntesis total se logró en 1954. Actualmente, estos tiempos se han recortado notoriamente, por el avance de las tecnologías y el conocimiento de métodos espectroscópicos más refinados.

El uso de los métodos cromatográficos de análisis (CCF, CPP), la cromatografía de gases y el análisis elemental contribuyen notoriamente al aislamiento de las sustancias componentes, desde el extracto bruto de la planta, la purificación posterior del mismo, y la determinación de la fórmula molecular. Lo que no ha cambiado es la forma de dar los nombres, ya que por razones históricas y por la complejidad estructural que presentan, la nomenclatura de muchos alcaloides no ha sido sistematizada, y suelen ser designados según el género de la planta que los contiene y de la cual fueron aisladas inicialmente, así como por la similitud de las estructuras moleculares más simples y comunes; así se tiene por ejemplo alcaloides indólicos, pirrolidínicos e isoquinolínicos.

La acción alucinógena y los efectos fisiológicos de los extractos de plantas místicas como el San Pedro, la coca y el Ayahuasca, son debido a la mezcla de alcaloides que los conforman y no necesariamente del agente activo principal (generalmente mayoritario en masa); así tenemos que en un extracto de san pedro se tiene mezcalina y otros alcaloides tetrahydroisoquinolínicos; el extracto de coca contiene cocaína, higrina, higrolina, cuscohigrina; y el Ayahuasca contiene harmina, harmalina, dihidroharmina, tetrahidroharmina, entre otros.

El trabajo experimental desarrollado, en la Universidad Nacional de Ingeniería, con el Ayahuasca arroja resultados cualitativos de importancia, siendo la harmina el principio activo del mismo, y que se encuentra en mayor proporción en masa que el resto de alcaloides; la extracción sólido – líquido, la separación líquido – líquido y la purificación del extracto bruto de alcaloides es fundamental para poder luego aislarla por cromatografía; pero aún esto no es suficiente y se tiene que recristalizar a través de solubilidades sucesivas con el solvente adecuado, llegando a su purificación definitiva. Con la muestra pura se trabajó espectroscópicamente, obteniéndose los espectros de masas, ^1H -RMN, ^{13}C - RMN, llegando a elucidarse la estructura química.

Son dos los objetivos centrales del presente trabajo:

1. Estudio crítico de la literatura sobre los aspectos botánicos, etnomedicinales, farmacológicos y químicos de las plantas místicas del Perú, San Pedro, coca y Ayahuasca.
2. Estudio experimental del Ayahuasca

CAPITULO I

ASPECTOS GENERALES DE LOS ALCALOIDES (25)

1.1 Historia sobre su Definición^{33,69}

En el siglo XIX se lograron verdaderos adelantos en la farmacología, con el sucesivo aporte de remedios procedentes de plantas, este avance había sido precedido por los trabajos del sueco Carl Scheele, quien logró aislar los ácidos orgánicos de las plantas, y del joven boticario Friedrich Wilhelm Sertürner (1783-1841) que con sus audaces y llamativos experimentos descubrió en 1816 el principio activo más importante del opio de la amapola, la morfina cuyos cristales dieron lugar al “principium somniferum”(que Gay-Lussac llamaría luego “morfina”, por el dios griego Morfeo) que Osler llamó “La medicina de Dios”, porque revolucionó la lucha contra el dolor; al igual que otros compuestos orgánicos obtenidos de las plantas, fue llamada “alcaloide”, término acuñado en 1818 por Wilhelm Meissner y se aplicó a los compuestos de origen vegetal con propiedades alcalinas, y que recuerdan la reacción de los minerales con carácter básico.

Dos farmacéuticos franceses aislaron un año más tarde otro alcaloide de la ipecacuana, la emetina. Fueron ellos, Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) y Joseph Caventou (1795- 1877), quienes siguiendo el ejemplo de Sertürner continuaron los experimentos con alcaloides, posteriormente lograron aislar la estricnina y la brucina de la Nuez Vómica, la colchicina, la cafeína y, posteriormente la quinina –además de la cinchonina-, de las que prepararon sales puras; hicieron los estudios clínicos y se construyeron fábricas para su aislamiento industrial.

La diversidad estructural y la variedad en la actividad biológica, de los alcaloides y los antibióticos, hacen de estos dos grupos, los más importantes entre las sustancias naturales de interés terapéutico.

Un gran número de medicamentos se han obtenido de plantas que contienen alcaloides, estos se han aislado principalmente en plantas superiores y se han encontrado en mas de 100 familias de Fanerógamas (aquellas plantas que se

reproducen por semillas producidas en sus inflorescencias), en menor proporción en Criptógamas (Plantas que tienen sus órganos reproductores ocultos) del tipo licopodios, también en microorganismos (ergot) y animales como peces y ranas del género *Phyllobates* cuyos alcaloides constituyen algunas de las sustancias más venenosas para el hombre[71]. Su actividad biológica a nivel del sistema nervioso, dio pie a las primeras investigaciones, siendo los alcaloides las primeras sustancias naturales estudiadas.

No existe una definición exacta para los alcaloides, pero se puede considerar como: “Un compuesto orgánico de origen natural (generalmente vegetal), nitrogenado (el nitrógeno se encuentra generalmente intracíclico), derivados generalmente de aminoácidos, de carácter más o menos básico, de distribución restringida, con propiedades farmacológicas importantes a dosis bajas y que responden a reacciones comunes de precipitación”[70,71].

Konigs (1880) sugirió que los alcaloides debían definirse como bases orgánicas existentes en la naturaleza que contengan un anillo de piridina (C_5H_5N). Esta definición abarca solamente un número limitado de compuestos, y por esto se modificó nuevamente algún tiempo después.

Ladenburg, quien propuso definir los alcaloides como compuestos naturales procedentes de las plantas (alcaloides vegetales o alcaloides de plantas), que poseen carácter básico y que contengan por lo menos un átomo de nitrógeno en un anillo heterocíclico.

Esta última definición excluye los compuestos sintéticos y los obtenidos de fuentes animales. Pero debemos admitir que incluso en la actualidad resulta difícil definir un alcaloide.

Por lo general, los alcaloides son tóxicos o muy venenosos, aunque se utilizan en medicina en cantidades muy pequeñas. Por lo tanto, las propiedades básicas, acción fisiológica y origen vegetal, son las características principales que definen a los alcaloides de las plantas.

1.2 Propiedades Generales^{25; 33}

- Los alcaloides son generalmente sólidos no volátiles, cristalinos, incoloros, que son insolubles en agua, pero solubles generalmente en etanol (C_2H_5OH), éter ($C_2H_5-O-C_2H_5$), cloroformo ($CHCl_3$).
- Algunos alcaloides son líquidos solubles en agua, por ejemplo, la coniina y nicotina; y pocos son coloreados, por ejemplo, la berberina, que es amarilla.
- La mayoría de los alcaloides tienen gusto amargo y son ópticamente activos.
- Son generalmente compuestos con nitrógeno terciario, y contienen uno o más átomos de nitrógeno, normalmente en forma terciaria, sistema cíclico; la mayor parte de los alcaloides contienen también oxígeno.

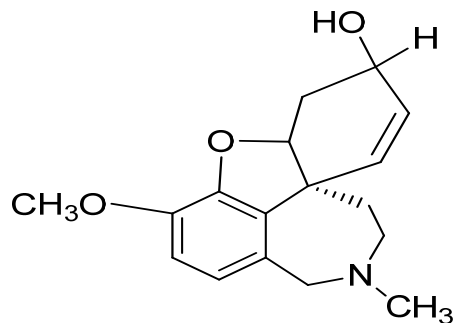


Figura N° 1.1.- Estructura de un tipo de alcaloide

- Los alcaloides forman precipitados insolubles con soluciones de ácido fosfotungstácico, ácido fosfomolibdico, ácido pícrico, mercurioyoduro potásico. Muchos de estos precipitados tienen formas cristalinas definidas y pueden ser utilizados, por tanto, como auxiliares en la identificación de un alcaloide.

1.3 Métodos generales para determinar la estructura^{25;33;39}

Desde el aislamiento de los primeros alcaloides, en la mitad del siglo pasado, los métodos usados para la identificación y determinación estructural de estas sustancias han cambiado considerablemente. Originalmente se usaron las técnicas de química húmeda o sea las transformaciones químicas para la preparación de derivados o las reacciones de degradación; luego, con la llegada de los métodos instrumentales de análisis aumentó considerablemente las investigaciones en productos naturales.

Las siguientes fechas son aproximadas y corresponden a la introducción de la instrumentación para la investigación en productos naturales.

Fecha Método instrumental

1800	Química húmeda
1950	Espectroscopía en el ultra violeta y en el infrarrojo
1960	Espectrometría de masas, ¹ H-RMN (60 - 100 MHz), Dicroísmo circular.
1970	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear del carbono-13, EM alto campo.
1980	RMN de alta resolución (300-600 MHz), correlaciones y técnicas bidimensionales, ayuda de la informática.
1990	Técnicas de acoplamiento Cromatografía (CPG, HPLC) – SM, RMN

Inicialmente, la quimitaxonomía o el origen botánico del compuesto nos puede dar una importante información para la elucidación estructural de alcaloides, ya que generalmente estas sustancias contienen el mismo núcleo alcalóidico en la misma familia o en familias aparentadas, por ejemplo: si aislamos alcaloides de familias tales como Apocynaceae, Loganiaceae o Rubiaceae, con mucha probabilidad serían sustancias del tipo indoloterpénico, puesto que se han aislado en estas familias cerca de 2000 alcaloides de este tipo, así, si aislamos alcaloides de las familias Annonaceae, Lauraceae, Magnoliaceae, Monomiaceae y Menispermaceae, encontraríamos seguramente alcaloides del tipo isoquinoleico.

Otra estrategia para la elucidación de estructuras es la ayuda que nos da el conocer las diferentes rutas biogénicas de estas sustancias, pues nos permite asignar algunos sustituyentes oxigenados en las diferentes posiciones de los núcleos carbonados.

En forma general las estrategias para la determinación estructural de un producto natural se muestran a continuación:

- Quimiotaxonomía : Tipo de alcaloide
- Ultravioleta UV : Grupos cromóforos
- Espectrometría de masas : Peso molecular, fragmentos conocidos
- ^1H -RMN : Forma de la molécula, eventualmente una asignación completa
- ^{13}C -RMN : Forma de la molécula, grupos funcionales
- Infrarrojo IR : Grupos funcionales
- Biogénesis : Grupos funcionales oxigenados o cadenas hidrocarbonadas

(I) Una vez obtenida una especie pura se somete al análisis cualitativo (el alcaloide contiene invariablemente carbono, hidrógeno y nitrógeno; la mayor parte de los alcaloides contiene también oxígeno).

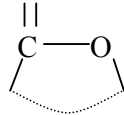
A continuación se realiza un análisis cuantitativo, obteniéndose así la fórmula empírica; la determinación del peso molecular conduce finalmente a la fórmula molecular. Si el alcaloide es óptimamente activo, se determina rotación específica.

(II) Cuando un alcaloide contiene oxígeno se determina la naturaleza funcional de este elemento

a) Grupo hidróxido -OH

b) Grupo carboxilo -COOH

c) Grupo oxo $\text{O}=\text{C}$ 
O

d) Grupo éster (R-COOR'), lactona (, amida (R-CO.NH₂)

e) Grupo metilendioxilo — O. CH₂.O —

(III) Se debe determinar la naturaleza del nitrógeno; es decir: el nitrógeno puede ser terciario; se puede determinar el número de grupos alquilo unidos al N (que pueden ser uno, dos o tres); la formación de amoniaco indica la presencia de un grupo Amino (-NH₂)

En los alcaloides se han encontrado solamente presentes grupos N-metilo, con una excepción, la Aconitina, que contienen un grupo N-etilo.

- Los resultados de la hidrólisis de un alcaloide indicaron la presencia de una amida, lactama o betaina.
- El método de metilación de Hofmann (1881) es un proceso muy importante en la química de alcaloides, puesto que supone la ruptura de los anillos heterocíclicos con alimentación del nitrógeno, obteniéndose, por tanto, la naturaleza del esqueleto carbonado.

(IV) La presencia de insaturación en un alcaloide puede comprobarse por adición de bromo y halogenoácidos o por la capacidad de hidroxilarse con permanganato alcalino diluido.

(V) Oxidación.- Este es uno de los métodos más valiosos para la determinación de la estructura del alcaloide. Modificando la "potencia" del agente oxidante es posible obtener una diversidad de productos.

(VI) La fusión de un alcaloide con hidróxido potásico sólido produce, con frecuencia, fragmentos relativamente sencillos, cuya naturaleza

proporcionará información sobre el tipo de núcleos presentes en la molécula.

- La destilación con polvo de cinc, en general da los mismos productos que en (VI), excepto que cuando el alcaloide contiene oxígeno, éste se elimina.

(VII) Para la elucidación de las estructuras orgánicas se utilizan métodos espectroscópicos y espectrométricos.

Espectroscopia IR

Este método se utiliza para la identificación de grupos funcionales existentes en la estructura. Aunque el IR de los alcaloides carece de absorciones que permitan identificarlos, proporciona importante información sobre la presencia o no de ciertos sustituyentes. Las absorciones más útiles son entre 3200 y 3700 cm^{-1} en la que absorben los grupos hidroxilos (los fenólicos entre 3650 y 3500 cm^{-1} , los alcohólicos entre 3200 y 3500 cm^{-1}) y grupos amino entre 3200 y 3400 cm^{-1} y en la región entre 1620 y 1780 cm^{-1} absorben los grupos carbonilo. Ejemplo el alcaloide oxindólico rinchofilina, muestra señales a 3415 cm^{-1} de grupo amino, 1732 y 1706 cm^{-1} de grupo carbonilo, 1643 y 1623 cm^{-1} del sistema aromático; mientras que el alcaloide de tipo carbazol glicozolidol muestra señales a 3500 cm^{-1} de grupo hidroxilo, 3440 cm^{-1} del grupo amino, 1625 y 1600 cm^{-1} del sistema aromático, 1208 cm^{-1} de éter aromático, 815 cm^{-1} del benceno sustituido entre otros [72].

Espectroscopia UV

Usados para averiguar el tipo probable de estructura, sobre todo si son insaturados, con dobles enlaces conjugados.

El espectro UV de los alcaloides depende de su estructura, naturaleza, número, tipo y posición de los sustituyentes. Hay grupos de alcaloides que careciendo de cromóforos, no absorben en esta región, como es el caso de la mayoría de los alcaloides derivados de aminoácidos alifáticos y algunos derivados del metabolismo terpenico. En forma general, los alcaloides que

tienen átomos con electrones solitarios, dobles o triples enlaces aislados (grupos cromóforos) absorben con cierta intensidad en la región de 150 a 200 nm (ultravioleta lejano); si hay conjugación de estos grupos, los máximos de absorción se desplazan hacia la región visible (efecto batocrómico) e incrementan la intensidad de la absorción (efecto hipercrómico).

Espectroscopia de Rayos X

Permiten diferenciar entre distintas estructuras que puedan, en principio, convenir al alcaloide en cuestión. Debido a la introducción de computadoras, se pueden ahora realizar con relativa rapidez los cálculos para elaborar los datos de rayos X y así puede obtenerse la estructura estereoquímica completa partiendo de un solo monocristal. Un buen ejemplo de esto es la Telepogina, $C_{20}H_{31}ON$, cuya estructura se ha determinado por rayos X y sin realizar ninguna determinación de tipo químico (Fridrichsons y colaboradores, 1960)

Espectroscopía de Resonancia Magnética Protónica (1H -RMN)

Es un método que permite detectar muchos grupos funcionales, como por ejemplo los protones olefínicos, grupos $-N$, grupos $-O$, C-metilos y anillos heterocíclicos como piridina, pirrol e indól. La identificación de los alcaloides se hace básicamente gracias a la espectroscopía de RMN protónica. Tres regiones del espectro son de una importancia particular, la de los protones aromáticos que resuenan entre 6,70 y 7,40 ppm, la de los grupos metilos ligados a heteroátomos entre 3,20 y 4,10 ppm dependiendo del tipo de heteroátomo (C o N) y la posición en un carbono aromático o alifático y la región de los carbonos alifáticos.

En espectroscopía de RMN, los efectos de los solventes pueden aportar una ayuda suplementaria para determinar la posición de los grupos funcionales (OH, OCH_3 principalmente), midiendo las diferencias en el desplazamiento químico entre los espectros registrados en cloroformo deuterado y en otro solvente como la piridina deuterada, se observa desplazamientos de los protones vecinos sobre todo en *orto* de los grupos funcionales OH y OCH_3 .

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (^{13}C -RMN).

Los espectros de RMN en Carbono 13 de cierto número de alcaloides, han sido descritos en gran número de artículos de la literatura [73]. En general, es fácil atribuir las señales de los átomos alifáticos (sp^3), pues estas señales se encuentran a campo fuerte. Los carbonos aromáticos no sustituidos resuenan en la región entre 105 y 112 ppm; los carbonos aromáticos *ipso* (conteniendo) a un grupo oxigenado: OH, OCH_3 o OCH_2O , son los mas desblindados entre 140 y 151 ppm; los carbonos aromáticos sp^2 cuaternarios resuenan entre 119 y 130 ppm. Los carbonos unidos a N hacia 43 ppm, los carbonos de metoxilos entre 56 y 62 ppm, aquellos que son *orto* sustituidos resonarán a campo mas bajo que 60 ppm. Los metilendioxilo resonarán entre 100 y 102 ppm.

Espectrometría de masas EM

La gran variedad estructural de los alcaloides dificulta la generalización para la interpretación de los espectros de masas. En general las masas moleculares de los alcaloides son impares si el número de nitrógenos es impar y pares si este es par, así como la señal del pico molecular es generalmente intensa, a menos que no tengan insaturaciones como en el caso de los alcaloides alifáticos. Se usa para establecer, en algunos casos, la estructura de varios grupos de alcaloides. Muchas veces se puede determinar el tipo de núcleo, aromático o heterocíclico, y el tamaño y estructura de las cadenas laterales. Si el alcaloide tiene suficiente volatilidad, se puede usar la espectrometría de masas para determinar su masa molecular.

(VIII) Síntesis.- Los datos analíticos anteriores conducían finalmente a proponer una estructura (o estructuras) probable para el alcaloide que se considere.

La síntesis constituye siempre una prueba adicional de la estructura asignada y puede constituir un método para obtener el alcaloide, mejor que la extracción de su fuente natural. Se debe tener presente que la retrosíntesis es, también, un método que debemos tener presente en toda investigación de productos naturales.

1.4 Clasificación de los alcaloides (25) (33)

Mucho antes de conocerse la constitución de los alcaloides se consideró que la procedencia del alcaloide era la característica más importante del compuesto. No pudo existir, por tanto, una clasificación racional.

Incluso en la actualidad en que se conocen las estructuras de muchos de ellos, la clasificación de los alcaloides es todavía algo arbitraria, debido a la dificultad de clasificación en grupos diferenciados. Aún así, probablemente lo más satisfactorio sea clasificar los alcaloides de acuerdo con la naturaleza del núcleo presente en la molécula.

Debe hacerse notar que en muchos casos, alcaloides diferentes obtenidos de la misma planta, poseen estructuras químicas análogas y, por tanto, a veces la procedencia de los alcaloides puede indicar una analogía química.

Como se ha dicho, los alcaloides pueden clasificarse según la familia botánica a la que pertenecen, según su acción fisiológica, o según su estructura molecular. Según esto se podrá decir, por ejemplo, alcaloides de la familia de las papaveráceas, alcaloides paralizantes del sistema periférico, alcaloides del sistema de la quinolina.

Luego, según la naturaleza de su núcleo (estructura molecular) pueden ser:

- a) Grupo de la Feniletilamina
- b) Grupo de la Pirrolidina
- c) Grupo de la Piridina
- d) Grupo de la Pirrolidina – Piridina
- e) Grupo de la Quinoleína
- f) Grupo de la Isoquinoleína
- g) Grupo del Fenantreno

a) Grupo de la Feniletilamina

Son conocidos muchos compuestos de este grupo, unos de origen natural y otros sintéticos. Su principal acción fisiológica es la de elevar la presión sanguínea; de aquí que se conozcan como drogas vasopresoras.

1. β - Feniletilamina

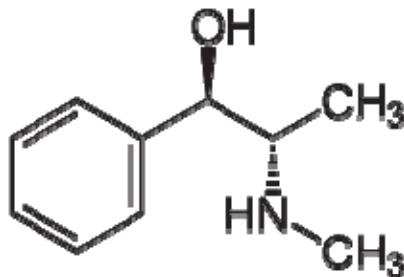
2. Efedrina
3. Bencedrina (Anfetamina)
4. β -p-Hidroxifeniletilamina (Tiramina)
5. β -p-Hidroxifeniletildimetilamina, anhalina (Hordenina)
6. Mescalina
7. Adrenalina (Epinefrina)
8. Noradrenalina (Norepinefrina)
9. Metliamina
10. Putrescina
11. Cadaverina
12. Mezcalina
13. Colina
14. Damascenina
15. Capsaicina
16. Pseudoefedrina

NOTA I. En otros tipos de clasificación, estos encajan en dos grupos: alcaloides derivados de aminas alifáticas y alcaloides derivados de aminas aromáticas.

NOTA II. La adrenalina, efedrina, pseudoefedrina, anfetamina (bencedrina), mescalina, forman parte de los alcaloides denominados simpatomiméticas o adrenérgicas.

(1a) es la sustancia fundamental de este grupo de alcaloides y existe en la carne putrefacta. Es un líquido incoloro, p.e. 137 °C, de fórmula condensada $C_6H_5. CH_2. CH_2. NH_2$ (β -Feniletilamina)

(2a) Se encuentra en el género Ephedra; es una de las drogas más importantes del Ma Huang (droga china). Fisiológicamente, su acción es análoga al de la adrenalina (7) y puede administrarse por vía oral.



**Figura N° 1.2.- Estructura de un alcaloide del Ma Huang
(Efedrina: C₁₀ H₁₅ON)**

(6a) Se encuentra en la naturaleza en los “botones de Mezcal”. Su p.e. 180 °C a 12 mmHg de presión. Es el principio activo del Peyote mexicano. Produce visiones coloreadas en un estado hipnótico especial. Se emplea en ciertas ceremonias religiosas y en medicina, para interpretar ciertas visiones en psiquiatría. El estudio de la relación existente entre la acción simpatomimética y la constitución, ha dado lugar a la preparación de una infinidad de estas sustancias, como la Propadrina, Neosineferina, Lobefrina, Vonedrina, etc, cuyos usos en medicina es bien conocida.

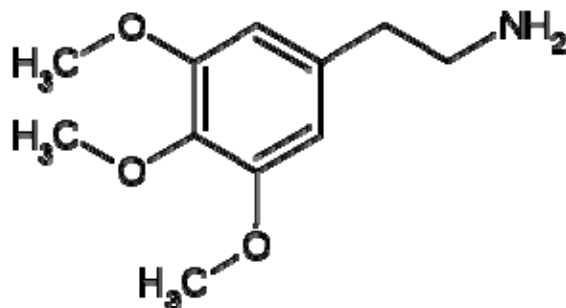


Figura N° 1.3.- Estructura de la mezcalina C₁₁H₁₇NO₃

(7a) Es una hormona no esteróidica. La médula de las cápsulas suprarrenales es la fuente de las hormonas Adrenalina y Noradrenalina. Fue la primera hormona que se aisló en forma cristalina (Takamin 1901, Aldrich 1901). Solamente es activa cuando se administra por inyección, eleva la tensión sanguínea y se utiliza localmente para contener hemorragias. Es un sólido incoloro, cristalino, p.f. 112 °C, insoluble en agua, soluble en ácidos y álcalis; es

ópticamente activa; $[\bar{\alpha}]_D = -53.5^\circ$

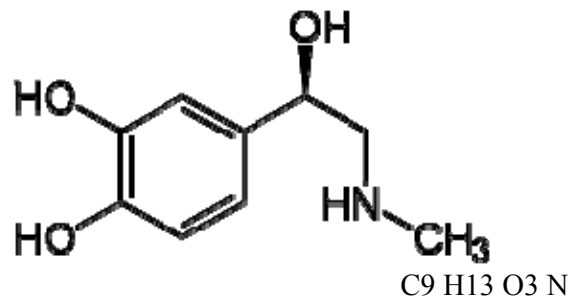


Figura N° 1.4.- Estructura de la Adrenalina (C₉H₁₃O₃N)

b) Grupo de la Pirrolidina

- (1) Higrina
 - (2) Cuscohigrina
 - (3) Estaquidrina y (3') betomicina: Betainas
 - (4) Gramina
- (1b) Alcaloide secundario de las hojas de la coca del Perú,
p. e. 193-195 °C; $[\bar{\alpha}]_D = -1,3^\circ$

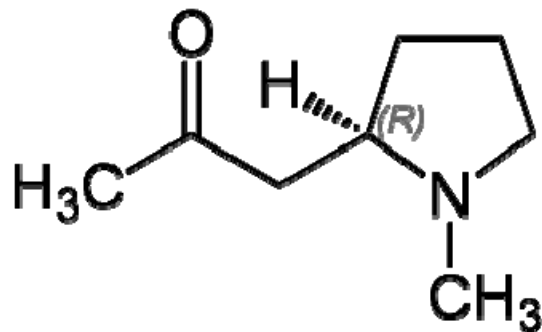


Figura N° 1.5.- Estructura de la higrina (C₈H₁₅ON)

- (4b) Se ha encontrado en variedades de cebada; produce una elevación de la tensión sanguínea en los perros cuando se administra en pequeñas dosis.

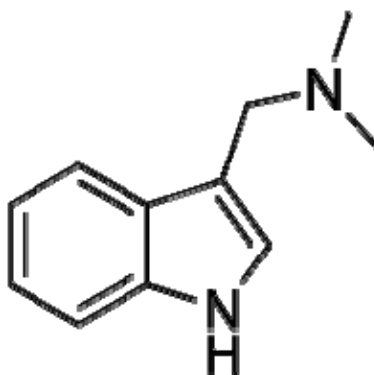
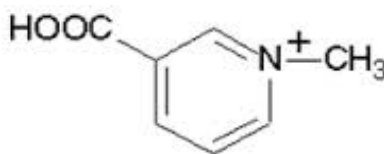


Figura N° 1.6.- Estructura de la Gramina (C₁₁H₁₄N₂)

c) Grupo de la Piridina

- (5) Trigonelina
- (6) Ricinina
- (7) Alcaloides de la Areca (o Betel)
- (8) Alcaloides de la Cicuta: coniína o cicutina, y sus variedades:
N- metilconiina γ -coniceina, conhidrina pseudoconhidrina.
- (9) Alcaloides del granado
- (10) Piperina
- (1c) Se encuentra ampliamente distribuida en los vegetales; la fuente más importante son los granos de café. p.e. 130 °C. Es una betaina.



Trigonelina (Ac. N-metil-nicotínico)

Figura N° 1.7.- Estructura de la Trigonelina (C₇H₈NO₂)

- (4c) El alcaloide más importante de este grupo es la coniína; fue el primer alcaloide obtenido por síntesis. El aceite de cicuta fue bebido por Sócrates cuando se le condenó a muerte en el año 399 a.d. J.C.

La coniina es un líquido de p.e. 166 - 167 °C, y es la forma existente en el aceite de cicuta, $[\alpha]_D = + 15.7^\circ$.

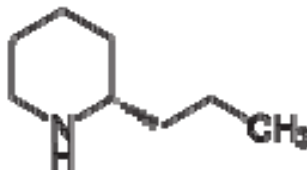


Figura N° 1.8.- Estructura de la Coniina (C₈H₁₇N)

d) Grupo de la pirrolidina – piridina

1. Alcaloides del tabaco: Nicotina, Nicotimina (anabasina), Normicotina
2. Alcaloides de la solanaceas:
 - Atropina
 - Tropina (tropanol)
 - Tropeinas y seudotropeinas
 - Hioscina (escopolamina)
3. Alcaloides de la coca:
 - Cocaina
 - Benzoileceodina
 - Tropacocaina
 - Higrina
 - Cuscohigrina

(1d) Nicotina.- La estructura contiene un anillo de piridina otro de pirrol. Es el más conocido y el más ampliamente distribuido de los alcaloides del tabaco; existe en estado natural como isómero levo (-), y es así como existe en los cigarrillos; $[\alpha]_D = -169^\circ$. Es un líquido de 1,01 g/mL de densidad, de p.f. -7,9 °C, p.e. 247 °C; es incoloro o amarillo pálido, muy higroscópico, de sabor picante. Se ubica en las hojas del tabaco (*Nicotiana Tabacum*). Actúa sobre el sistema nervioso; es muy tóxica (dosis mortal para el hombre, unos 40 mg). Se emplea en grandes cantidades como pesticida natural (insecticida). Por allá antes que nuestras tierras fueran saqueadas por los llamados conquistadores, nuestros indígenas utilizaban la planta del tabaco con fines medicinales y religioso; las propiedades medicinales de la planta se debe a

que la nicotina en pequeñas dosis actúa como un estimulante nervioso, principalmente en el sistema nervioso autónomo, donde favorece la liberación de sustancias del organismo como la adrenalina, entre otras, es por eso que a mediados del siglo XVI el embajador francés Jean Nicot, a quien se le debe el nombre genérico de la nicotina, utilizó la planta de tabaco para lograr la cura de las migrañas de Catalina de Médicis.

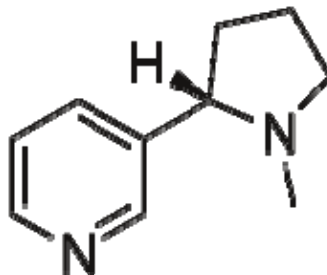


Figura N° 1.9.- Estructura de la Nicotina (C₁₀H₁₄N₂)

(3d) Cocaína.- Existe en las hojas de coca (*Erythroxylon coca*); es débilmente soluble en agua, pero su hidrocloreto, es muy soluble y se utiliza como anestésico local. Tiene como p.f. 98 °C, $[\alpha]_D = -16^\circ$. Para sustituir a la cocaína como anestésico local se utilizan una serie de drogas sintéticas, con la característica de ser menos tóxicas. Dos importantes sustitutos de la cocaína son la β -eucaina y la procaina (novocaina).

El primer uso que tuvo la cocaína fue el resultado de la observación hecha por los conquistadores españoles en los indios indoamericanos, que tenían la costumbre de masticar hojas de coca, lo que les permitía realizar grandes esfuerzos sin fatiga.

En un informe enviado en 1555 por el explorador español Agustín de Zárate, decía, refiriéndose a estas hojas: *“Esta planta posee la virtud, bien conocida por los indígenas, de que teniendo sus hojas en la boca, no se tiene nunca hambre ni sed...”*.

En 1868 se descubrió sus aplicaciones como anestésico local, actuando sobre el sistema nervioso central y el periférico, produciendo convulsiones, midriasis, vasoconstricción y aceleración cardiaca, pudiendo llegar a producir la muerte. Es fácil de producir hábito en las personas que lo

consumen. Los países capitalistas son los buenos consumidores de esta droga, siendo los EEUU de Norteamérica el primer consumidor a nivel mundial de drogas.

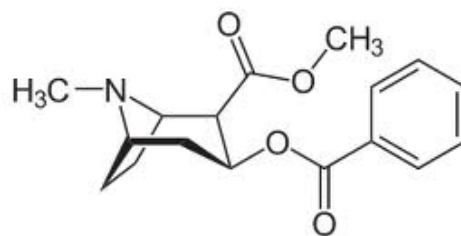


Figura N° 1.10.- Estructura de la Cocaína (C₁₇ H₂₁ O₄ N)

e) Grupo de la quinoleína

1. Alcaloides de la Angostura:

Cusparina

Galipina

Galipolina

2. Alcaloides de la Quina

Cinconina

Quinina

Quinidina

Cinconidina

(2e) Quinina.- sólido de punto de fusión 177 °C, se utilizó como antipirético y como antimalárico.

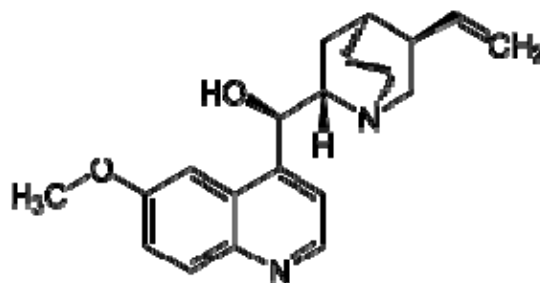


Figura N° 1.11.- Estructura de la Quinina (C₂₀ H₂₄ O₂ N₂)

f) Grupo de la isoquinoleina

1. Alcaloides del opio: Del opio se han aislado muchos alcaloides y se dividen en dos grupos de acuerdo con la naturaleza de su estructura.

(1.1) Grupo de la Isoquinoleina

Papaverina

Laudanosina

Narcotina

Narceina

Hidrastina

Berberina

Emetina

(1.2) Grupo de Fenantreno [g]

Morfina

Codeína

Tebaina

Demerol

Methadon

Dihidrocodeína

(1.1f) Papaverina. Es uno de los alcaloides ópticamente inactivos, ya que no contiene ningún átomo de carbono quiral; tiene p.f. 147 °C. Por sus propiedades fisiológicas se ubica entre la morfina y la codeína, y se emplea como antiespasmódico.

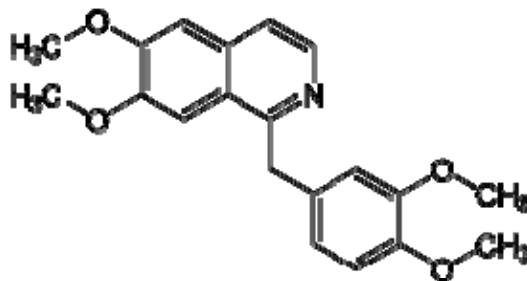


Figura N° 1.12.- Estructura de la Papaverina (C₂₀ H₂₁O₄N)

(1.2.g) Morfina.

La morfina es el alcaloide principal del ópio en el que se encuentra formando del 6 al 20% (predominantemente en forma de ácido mecónico). Fue el primer alcaloide aislado en el año 1803 del opio por el farmacéutico francés Derosne, aún cuando en general, se toma como fecha de su descubrimiento lo correspondiente a tres años después cuando el farmacéutico alemán Sertürner realizó por vez primera una purificación exacta y una caracterización precisa del alcaloide (1806).

Desde el punto de vista farmacéutico tiene interés sobre todo la acción antidolorosa de la Morfina, que hace de ella una de los analgésicos más poderosos entre todos los conocidos. En dosis mayores la morfina, además de su acción antidolorosa, provoca estados agradables de tipo narcótico. Por ello es uno de los estupefacientes más utilizados y más peligrosos (a causa del fuerte hábito que tiende a provocar el consumo de dosis cada vez mayores). Estas propiedades desagradables son la causa fundamental de la aparición en el mercado de un número siempre creciente de preparados sucedáneos de acción analgésica.

Entre los numerosos derivados de la morfina mencionaremos solamente la diacetylmorfina (heroína), siendo también uno de los estupefacientes más peligrosos.

La codeína se caracteriza frente a la morfina por una desaparición casi completa de las propiedades analgésicas, ejerciendo una cierta acción tetánica.

Se usa en farmacia también como calmante contra la tos. Como en el opio se le encuentra en pequeña proporción, es necesario atender la demanda mediante preparación artificial (por metilación de la morfina).

También la tebaina aparece solo en pequeñas proporciones en el opio. Actúa como agente más poderoso aún que la codeína, produciendo catalepsia, y por ello no tiene aplicación en farmacia.

La morfina es un sólido de p.f. 254 °C y $[\bar{\alpha}]_D = -131^\circ$. La morfina, la codeína y la Tebaina, poseen los tres el mismo esqueleto carbonado y se

pueden transformar fácilmente unos en otros. La morfina presenta cinco átomos de carbono asimétrico.

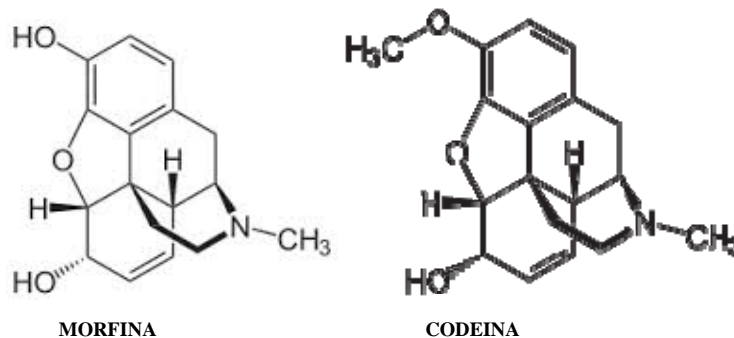


Figura N°1.13.- Estructura de la morfina ($C_{17}H_{19}NO_3$) y de la codeína ($C_{18}H_{21}NO_3$)

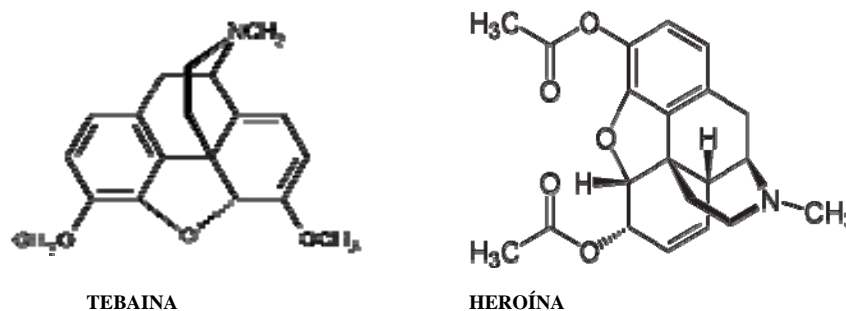


Figura N°1.14.- Estructura de la tebaína ($C_{19}H_{21}NO_3$) y de la heroína ($C_{21}H_{23}NO_5$)

1.5 Apéndice de las Clasificaciones (53)

A las clasificaciones ya vistas se suman (según otros autores), los siguientes:

1. Alcaloides derivados del Indol
 - a. Estricnina
 - b. Bruscina
 - c. Cumarina
 - d. Yohimbina
 - e. Eserina (Fisostigmina)
 - f. Reserpina
 - g. Ergonovina (Ergometrina)
 - h. Harmina
2. Alcaloides derivados del Imidazol

Pilocarpina

3. Alcaloides derivados del grupo de la Purina.

- (1) Cafeína
- (2) Teobromina
- (3) Teofilina

(5.1.a) Estricnina.- En las semillas de algunas especies de Estrictos, particularmente de la nuez vómica (*Nux vomica*) se encuentran numerosos alcaloides que derivan igualmente de la Triptamina, pero que, sin embargo, deben tratarse aparte como consecuencia de su estructura molecular que es considerablemente más complicada. El esqueleto de anillos existente en los alcaloides principales Estrictina y Brucina está formado por siete anillos diferentes estrechamente condensados entre sí siendo el sistema cíclico más complicado de todos los que hasta ahora han sido encontrados en los productos naturales. Desde el punto de vista de los químicos la Estricnina puede considerarse como el rey de los alcaloides.

Desde el punto de vista fisiológico es interesante la intensa toxicidad (dosis mortal para el hombre es de unos 20 mg), por lo que se utiliza en la práctica como veneno para ratas. Por lo demás la Estrictina provoca un aumento extraordinario de la sensibilidad de los órganos de los sentidos (agudeza visual, por ejemplo). Cuando se ingieren dosis mortales se producen estados tetánicos como consecuencia de la supersensibilidad frente a los estímulos más ligeros, y estos fenómenos van intensificándose hasta que sobreviene la muerte.

La Brucina, también es un alcaloide de la nuez vómica (*Strychnos nuxvomica*) y de las habas de san Ignacio (*S. ignatii*). La brucina es una neurotoxina muy potente, la dosis letal para la rata es 1 mg/kg de peso. Los efectos son parecidos a los de estricnina pero de menor intensidad (Mays 1887), la exposición es peligrosa no sólo por deglución, sino también por inhalación y contacto con la piel.

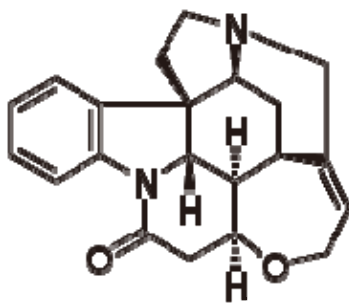


Figura N° 1.15.- Estructuras de la Etricina ($C_{21}H_{22}N_2O_2$)

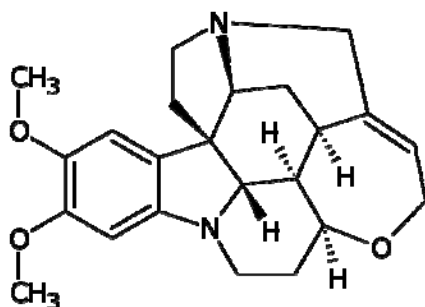


Figura N° 1.16.- Estructuras de la Brucina ($C_{23}H_{26}N_2O_4$)

(5.1.d) Yohimbina.- Se encuentra en las cortezas y hojas del árbol de la India Yohimbehe (*Coryanthe johimbé*).

Desde el punto de vista fisiológico, la Yohimbina (o una mezcla de los alcaloides del Yohimbehe) produce una dilatación de las paredes de los vasos sanguíneos al tiempo que se logra un mayor aporte de sangre hacia las regiones periféricas. Particularmente son afectados, por estas intensificaciones del aporte sanguíneo, los órganos sexuales, a lo que debe atribuirse ante todo el uso de la Yohimbina como tónico sexual. Su toxicidad es relativamente pequeña.

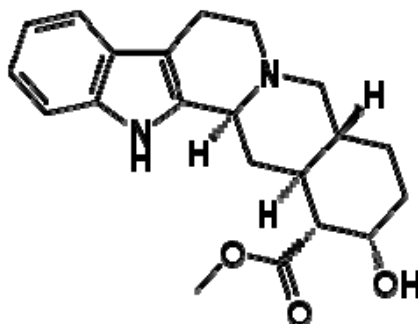


Figura N° 1.17.- Estructura de la Yohimbina ($C_{21}H_{26}N_2O_3$)

(5.3.1) Cafeína.- También llamada Teina, es el alcaloide principal de los granos de café que contienen hasta un 1.5% de su peso seco, y de las hojas de té que contienen hasta un 5%. Además se presenta en el mate brasileño y en la nuez de cola en cantidades mayores. A causa de su acción excitante y estimulante en general, constituye el principio activo de todas las bebidas preparadas a partir de esta droga.

También es tomada en forma más o menos pura como estimulante. Fisiológicamente es de interés su acción Diurética, que poseen también los demás alcaloides de la purina.

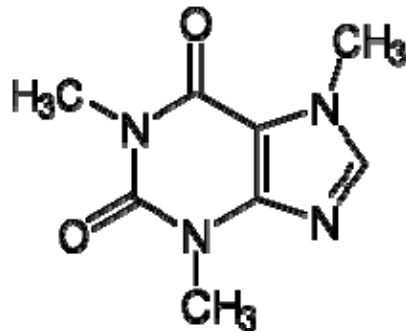


Figura N° 1.18.- Estructura de la Cafeína ($C_8H_{10}N_4O_2$)

CAPITULO II

ALCALOIDES DEL SAN PEDRO Y DE LA COCA

2.1 ALCALOIDES DEL SAN PEDRO (*Echinopsis pachanoi*)

2.1.1 Aspecto botánico (36)

El San Pedro es un cactus columnar, largo y de crecimiento rápido, que puede llegar a ser gigantesco; cada año se eleva aproximadamente un metro y su diámetro aumenta alrededor de 12 centímetros; puede tener de 4 a 10 costillas, con un diámetro de hasta 15 cm y varios brazos surgiendo desde la base del tronco. Se caracteriza por tener un crecimiento muy rápido (de 30 a 100 cm en un año) y por sus pequeñas espinas y flores grandes de color blanco que florecen de noche.

Desde la colonización y cristianización, se le empezó a conocer popularmente como San Pedro, por el paralelismo que los nativos encuentran entre el evangelista y profeta poseedor de las llaves de cielo y los efectos que ellos entienden que produce la ingestión del cactus de abrir las puertas del cielo.

Existen fuertes evidencias arqueológicas de su uso como objeto de culto de los grupos indígenas andinos. Una de las evidencias materiales más importantes es un bajo relieve del templo de Chavín de Huantar, donde se muestra a un hombre de aspecto atigrado que lleva en sus manos el citado cactus, por lo que queda claro y es una fehaciente muestra del valor de la planta para los antiguos peruanos, los cuales la asociaban a los jaguares y seres mitológicos. Hoy en día se lo utiliza mundialmente con fines ornamentales. En el Perú los shamanes lo siguen utilizando en diferentes ceremonias y rituales de sanación.

Dentro de sus alcaloides más importantes se encuentra la mezcalina, pero en menor proporción que en su hermano mexicano, el peyote o botones de mezcal (*Lophophora williamsii* o *Echinocactus williamsii* Cactaceae) (69) (74). Este cactus posee entre 3 y 6% de alcaloides totales donde el principal es la mezcalina, y contiene también alcaloides de tipo tetrahidroisoquinoleina como la anhalamina y lofoforina. El peyote es una de las drogas mágico

religiosas usada por lo aztecas en ceremonias rituales, la ingestión produce efectos síquicos: alucinaciones como visiones coloreadas, distorsión en la percepción visual y de los sonidos, luego una fase depresiva acompañada de hipotensión, náuseas, sudación y midriasis. La mezcalina es usada en siquiatria. (Ver anexo N°10)

El cultivo del San Pedro suele presentar algunos problemas al inicio, pero en general es fácil de cultivar. Se reproducen por semillas y por esquejes. Por esquejes, es una forma muy práctica de cultivarlo, dado que agarran con gran rapidez y si el esqueje que tenemos proviene de un ejemplar adulto, solo tendremos que preocuparnos de adaptarlo al nuevo suelo y clima, para tener en poco tiempo un buen ejemplar. Es un cactus que al contrario de lo que se piensa sobre estos vegetales, gusta mucho de riegos abundantes y mucha luz en verano.

Si la propagación la queremos hacer a través de semillas, lo primero será conseguir un buen número, ya que es imposible asegurar la germinación de todas. Generalmente se consigue entre un 15 y un 25% de resultados positivos. El trabajo consiste en crear una base de arena ya sea en tiestos directamente o en bandejas, y repartir una buena cantidad de semillas cubriéndolas con una fina capa de arena, humedecer con pulverizador y cubrir con plástico a fin de mantener la humedad, proporcionar un poco de calor no viene mal. En una o dos semanas habrán germinado. En Centroamérica el San Pedro recibe también los nombres de “aguacolte” o “gigantón”, “huachuma” y “achuma”.

Este cactus crece en el Perú, México, Bolivia, Ecuador, Argentina y Chile. Pertenece a la familia de las cactáceas, género *echinopsis*. El nombre botánico del San Pedro es *Echinopsis pachanoi*.



Figura N° 2.1.- Personaje de Chavín con un cactus de San Pedro en la mano.



Figura N° 2.2.- La flor del cactus *trichocereus pachanoi*, en Chavín de Huántar.

Ciertamente, denominar “droga” a plantas como la hoja de Coca (*Erythroxylum coca*), el cactus San Pedro o Huachuma (*Trichocereus sp.*) y la liana Ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*) puede ser considerado por muchas personas no solo como una falta de comprensión del mundo no occidental sino también como una falta de respeto a las culturas originarias y tradicionales que las consideran sagradas. En las Américas, hoy en día,

existen muchas investigaciones antropológicas e históricas que a través de la interpretación de los registros etnohistóricos y etnográficos reconocen la importancia para las culturas originarias de las plantas mencionadas en sus prácticas rituales, médicas o chamánicas. Sus usos principales, de acuerdo a los registros e investigaciones, no eran los lúdicos y distaban mucho de ser usados como una estrategia psicosocial arcaica para lograr una hegemonía cultural de corte gramsciano.

Es común caer en el error anterior al no conocer estudios de antropólogos como Douglas Sharon (1978, 2001), Donald Skillman (1990), Luis Millones (1993, 1994) o Mario Polia (1996), arqueólogos como Richard Burger (1992) o Luis Guillermo Lumbreras (2007), médicos como Fernando Cabieses (1993), químicos como Albert Hoffman (1979), o filósofos como Antonio Escotado (1983); o tal vez no haber participado en este tipo de ceremonias; o simplemente no tener la sensibilidad cultural suficiente y no percibir el carácter etnocéntrico en tales afirmaciones. Existe mucha desinformación, incomprensión, prejuicios y vacíos en nuestro conocimiento acerca de plantas como el cactus *trichocereus*. Evidencias arqueológicas dan cuenta del uso del San Pedro con propósitos mágicoreligiosos en las culturas precolombinas Cupisnique (1500 a. C.), Chavín (1000 a. C.), Moche (100-750 d. C.) y Lambayeque (750-1350 d. C.).



Figura N° 2.3.- Curandera moche con el cactus San Pedro



Figura N° 2.4.- Cactus y venado en cerámica de la cultura Moche.



Figura N° 2.5.- Cactus y Jaguar; clásica cerámica Cupisnique con representaciones de cactus y jaguar.



Figura N° 2.6.- Cerámicas Cupisnique en donde se representan hombres con un tocado de felino sujetando el cactus *trichocereus*. El de la izquierda tiene en la espalda las típicas 'alas' que se aprecian en las iconografías de algunas estelas en Chavín (Sharon 2001, Lumbreras 2007).



Figura N° 2.7.- Cerámicas Nazca con representaciones de personas con el cactus en los hombros.



Figura N° 2.8.- Cerámica Nazca-Las personas adoraban a los dioses de la naturaleza para ayudar al crecimiento de la agricultura; por eso se aprecia también el cactus San Pedro en sus hombros.

2.1.2 Aspectos etnomedicinales (36)

Tanto en Ecuador como en el Perú, el San Pedro se ha utilizado y se le utiliza en rituales chamánicos, ya que éste cactus es la tercera cactácea con mayor concentración de mezcalina después del peyote y la variedad *Trichocereus*

peruvianus que es más difícil de encontrar. La mezcalina es un alcaloide sumamente estable ya que se ha detectado en antiguas muestras de un entierro mexicano que data de hace 10 siglos.

La mescalina pura es muy difícil de conseguir porque tanto la prohibición como sus altos costos de manufactura han hecho que prácticamente no exista en el mercado. El farmacólogo Jonathan Ott dice que la mescalina más que ninguna otra droga, ha sido suplantada en el mercado ilícito, principalmente por LSD. Dice que “Es altamente improbable que más de unas pocas decenas de miles de personas hayan ingerido auténtica mezcalina en su forma pura”.

Con el nombre de “giganton”, “curi”, o “jahuackollai” se consume la savia para la hidrofobia (Cuzco), el cocimiento de la flor como diurético (Cuzco); se usa la savia en cataplasmas en las lesiones cancerosas o heridas pútridas (Cuzco) (6).

Para los curanderos de la costa, que emplean mezcalina, el uso de éste alucinógeno se fundamenta en que mediante él adquieren virtudes especiales que los tornan capaces de curar a sus pacientes. Sin embargo, enfatizan que tales virtudes son propias del brebaje y que mediante su ingestión, la planta les imparte las directivas del tratamiento a través de ordenes que ellos escuchan durante la ceremonia y así mismo que ella les otorga la capacidad de “ver” todo lo relacionado con el origen de la enfermedad del paciente. “Tomando el San Pedro se vé el origen y se vé también que hierbas tienen el remedio, porque con el San Pedro se presentan las hierbas que van a darle el remedio a esa enfermedad” (14).

2.1.3 Aspectos químicos

a. Estudio cualitativo (58)

Se sabe que en toda planta existen metabolitos primarios y secundarios. En el San Pedro existen, también, estas dos clases de metabolitos, tales como: ácidos grasos, resinas, heterósidos, gomas, proteínas, nucleoproteidos, hemicelulosas, etc.; también existen: carotenoides, alcaloides, taninos, saponinas, entre otros.

b. Estudio Cualitativo (58)

El contenido total de alcaloides existentes en seis muestras de San Pedro (*E.pachanoi*), mediante la técnica de HPLC, fue reportada por Helmlin y Brermeisen en Journal Chromatogr, (1992).

Este estudio da como resultado un rango de 0,1 y 2,3% de alcaloides totales presentes (1,09 a 23,75 µg/mg de cactus seco). Se puede apreciar la gran variación del contenido alcaloideo en las diversas muestras analizadas.

c. Principales alcaloides presentes (58)

El cactus San Pedro (*E. pachanoi*) contiene alcaloides que tienen la estructura básica de la feniletilamina, siendo la mezcalina el alcaloide más importante (aproximadamente el 87% del total de alcaloides, Agurell – 1969). También se encuentran pequeñas cantidades de 3-metoxitiramina y 3,4-dimetoxifeniletilamina, y trazas de otros cinco alcaloides: Tiramina; 3,5-dimetoxi-4-hidroxifeniletilamina; 3,4 – dimetoxi-5-hidroxifeniletilamina; anhalonidina y hordenina. (Ver Anexo N° 7)

d. Método de aislamiento de la mescalina (58)

El aislamiento del principal alcaloide y sus derivados se reportan en la bibliografía según tres métodos o procedimientos: Poisson (1960); Turner y Heyman (1960) y McLaughlin y Crosby (1973). (Ver Anexo N° 8)

e. Caracterización química y espectroscópica de los alcaloides principales

Las técnicas espectroscópicas importantes en la determinación estructural orgánica son: la espectrometría de masas (EM); espectrometría de resonancia magnética nuclear del ^1H y del ^{13}C ; espectrometría IR y UV.

Los espectros de la mezcalina, constituyente principal del San Pedro, se exponen en el Anexo 9.

Estudio farmacológico

La producción alucinatoria que se presenta durante la intoxicación con el San Pedro constituye una de las áreas más interesantes de una investigación. En el

“marco de expectativas” culturalmente determinadas; es decir, lo que se espera cuando conscientemente se produce la ingestión de ésta droga, tanto en lo que se refiere al significado que se da a las alteraciones en el plano perceptivo, como en las reacciones somatomotoras y neurovegetativas, reviste una importancia fundamental para el proceso terapéutico (14).

Los valores culturales y el marco de expectativas que rodean la ingestión de alucinógenos, determinan diferencias significativas en la fenomenología de la intoxicación psicodisléptica.

El San Pedro se consume, en ciertos casos, en polvo debido a la consistencia poco agradable del cactus y la amargura de su sabor. Además, las mayores concentraciones de mezcalina se hallan en la piel verde del cactus, que se pela cuidadosamente y se seca a bajas temperaturas para después reducirse a polvo. Hay reportes de que también se utiliza como componente de una bebida llamada “cimora”, hecho con el cocimiento de sus tallos y el de otras plantas, probablemente daturas de efectos propiamente alucinógenos.

La mezcalina pura se puede administrar por vía oral o intravenosa. Los efectos del San Pedro ingeridos, crudos o secos, al igual que el de la mezcalina por vía oral, comienza entre los 60 y 90 minutos después de la ingestión y duran entre 7 y 10 horas. Los efectos de la mescalina inyectada comienzan entre los 10 y los 20 minutos.

La mezcalina posee casi la misma estructura química que la noradrenalina, por lo que actúa instalándose en los receptores de esta droga cerebral ocasionando alteraciones en la conciencia y en la percepción, principalmente a nivel visual. Aunque gran parte de los efectos de estas cactáceas se deben a la mezcalina, otros alcaloides contribuyen a que la experiencia con peyote o San Pedro sea diferente a la de la mezcalina pura; la peyotina, por ejemplo, presenta efectos narcóticos cuando se consume de forma aislada.

Respecto al San Pedro, se calcula que la superficie de 30 cm de piel seca del cacto reducido a polvo constituye una dosis media. También puede ingerirse como decocción siendo la dosis media de un vaso. La corteza verde de 40 cm de cactus fresco (se desprecia la médula), se pone a hervir con una corteza de naranja, canela y clavo durante 4-5 horas.

Las dosis bajas de mezcalina pura van de 150 a 200 mg; las medias de 300 a 500 mg; y las altas de 800 a 1000 mg. En este caso tampoco se han reportado la existencia de una dosis letal

El siguiente relato es de un viajero anónimo que tomó 300 mg de mezcalina pura administrado en forma oral:

“Me habría gustado, y estaba esperando, tener un día de excitación visual, pero parece que fui incapaz de escapar al auto-análisis... Aprendí muchas cosas acerca de mí mismo y de mi trabajo interior... Comencé a cobrar conciencia de un punto, una brillante luz blanca, que parecía ser por donde Dios estaba entrando, y era inconcebiblemente maravilloso percibirla y estar cerca de ella. Uno deseaba con todo el corazón que se aproximara. Pude entender por qué la gente se sienta y medita durante horas sólo con la esperanza de que esta poca de luz los contacte. Supliqué que continuara acercándose. Pero no lo hizo. Se desvaneció y no regresó en esa forma particular durante el resto del día. Escuchando el Requiem de Mozart encontré magníficas crestas de belleza y gloria. El mundo estaba tan lejos de Dios, y nada era más importante que volver a entrar en contacto con Él. Pero ví como creamos el fiasco nuclear para amenazar la existencia del planeta, como si fuera sólo a través de la amenaza de la aniquilación completa como la gente podría despertar y comenzar a preocuparse por los demás. Un efecto remarcable de esta droga es la extrema empatía que se siente por todas las cosas pequeñas; una piedra, una flor, un insecto. Creo que sería imposible dañar a alguien -cometer un acto dañino o doloroso sobre alguien o algo está más allá de las capacidades de uno. Ni siquiera se puede cortar una flor... Terminé la experiencia sintiendo que había pasado por muchas cosas,

que había logrado algo importante. Me sentía maravillosamente, libre y despejado". (23)

Antonio Escotado (6) advierte que el malviaje no está descartado. Asegura que la personalidad autoritaria, la paranoica, la marcadamente depresiva u obsesiva, la pusilánime y la muy ambivalente tienden a asimilar mal todos o algunos momentos de la excursión psíquica.

A nivel físico, tras la ingestión aumenta el ritmo cardíaco y respiratorio, las pupilas se dilatan y ocasionalmente se experimentan náuseas y vómito debido al sabor amargo del cactus. Puede presentarse también un dolor de cabeza pasajero.

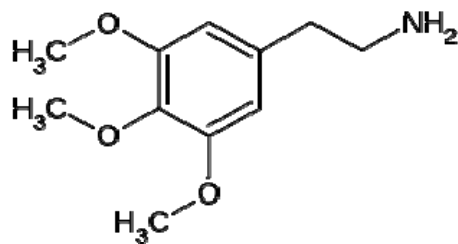


Figura N° 2.9.- Estructura de la mezcalina (C₁₁H₁₇NO₃)



Figura N° 2.10.- Peyote Mexicano (Lophophora williamsii)

**Figura N° 2.11.- GALERIA DE FOTOS DEL SAN PEDRO
(*Echinopsis pachanoi*)**



CACTUS VARIADOS Y FLOR DEL SAN PEDRO.



San Pedro Preparation & Extraction
Photo by John Allen, © 2004 Erowid.org



San Pedro Preparation & Extraction
Photo by John Allen, © 2004 Erowid.org



San Pedro Preparation & Extraction
Photo by John Allen, © 2004 Erowid.org

CORTE, PREPARACIÓN Y BREBAJE DEL SAN PEDRO





EL ARTE EXPRESIVO Y MULTICOLOR DEL SAN PEDRO DE PERÚ Y MÉXICO

2.2 ALCALOIDES DE LA COCA (*Erythroxylum coca*) (66)

2.2.1 Aspecto botánico

La coca es una de las plantas de cultivo más antigua de Sud América, pero aún es poco conocida por la ciencia moderna. La botánica general, química, ecología, distribución geográfica y arqueológica de la coca se encuentran todavía en discusión. Por “Coca” nos referimos a dos especies distintas pero íntimamente relacionadas, del género *Erythroxylum* (*Erythroxylaceae*): *E. Coca* y *E. novogranatense*. Únicamente estas dos especies y sus variedades contienen suficientes cantidades de cocaína en sus hojas para garantizar la explotación de la coca para su masticación y extracción de alcaloides.

La *E. coca*, conocida como “Boliviana” o coca “Huanuco”, es ampliamente cultivada en los húmedos valles tropicales de las faldas occidentales de los andes, desde el sur de Ecuador hasta Bolivia. Estas especies rinden la mayor parte del abastecimiento mundial de cocaína. Es la más primitiva de las cocas cultivadas y aún se la encuentra en estado semi-silvestre en los Andes Peruanos y Bolivianos. Hay una forma distinta de *E. coca*, es la que se encuentra en las tierras bajas Amazónicas y es cultivada en pequeña escala por ciertas tribus indígenas las cuales preparan las hojas secas en forma de polvo.

La palabra “coca” se refiere a varias especies y variedades del género *Erythroxylum* en la familia Erythroxylaceae. *Erythroxylum* es un género pantropical que abarca 250 especies, de las cuales alrededor de 200 son originarias de los trópicos de América.

Esta especie es nativa de la zona montaña de los Andes orientales, un área de húmeda floresta tropical montañosa comprendida entre los 500 y 1500 metros de elevación. Como esta área ha sido ampliamente cultivada desde el sur de Ecuador hasta Bolivia, es difícil señalar con exactitud el punto geográfico de origen de la *E.coca*. Los valles tropicales de los Andes Peruanos están cerca del centro de sus distribución geográfica, y esta región muy bien puede ser su área de origen, según muchos autores lo han sugerido. La *Erythroxylum coca* se halla conspicuamente ausente de la montaña de Colombia y Venezuela, lo cual implica un origen más austral. Aunque no tenemos especímenes arqueológicos autenticados de *E.coca* de la zona oriental del Perú, es cierto que su cultivo en la *montaña* data de varios milenios atrás.

La *Erythroxylum coca* fue la primera clase de coca cultivada, que ha sido coleccionada y descrita por los botánicos europeos. En el quehacer farmacéutico es conocida como coca “Huanuco” o “Boliviana”, y se le reconoce por sus hojas de color verde oscuro, relativamente grandes y ampliamente elípticas. Esta especie es poco conocida fuera de Sud América y cultivada sólo ocasionalmente en jardines botánicos e invernaderos. Arbusto muy ramificado; hojas simples, alternas, oval-lanceoladas o elípticas, coriáceas, de color verde brillante, olor aromático, sabor amargo y astringente; flores pequeñas, axilares; fruto drupáceo monospermo, de forma oval-alargada y de color rojo.

Nombres comunes. Coca (todos los países amazónicos); Epadu (Brasil: Makú); Patú o Patoó (Colombia: Kubeo); Coca-á (Colombia, Ecuador: Siona); Ka-heé (Colombia: Makuna); Ipatú (Colombia: Yakuna), Huangana coca (Colombia: Bora); Pussachpan (perú: Amuesha).

2.2.2 Aspectos etnomedicinales (60) (62)

Su cultivo y uso en la Región Andina datan desde épocas prehispánicas. Entre los Incas fue considerada como una planta sagrada. Los usos mágicos y médicos de las comunidades indígenas de la Amazonía Occidental han sido ampliamente descritos por Schultes y Raffauf (1991: 166-175). El hábito de masticar ("chagchar") las hojas de coca es limitado entre los indígenas amazónicos y probablemente sea una costumbre transmitida desde la región andina.

Los Makús de Brasil tienen amplios cultivos de coca, cuyas hojas son aprovechadas en su alimentación. Para esto pulverizan las hojas secas de coca con la ceniza de hojas verdes de banano, que lo van mezclando hasta obtener un polvo muy fino, listo para el uso. El polvo es mezclado posteriormente con yuca (fariña) o tapioca, en un plato que es consumido diariamente por los miembros de esta etnia (Prance, 1972).

Los Siona y los Kofanes cultivan en sus huertas el arbusto llamado "suara ikó" (Siona) o "awi-iti-fasi" (Kofán) que es la especie *Erythroxylum ulei*, probablemente trasplantada desde la selva, que la usan para las diarreas con sangre, los dolores "en piquete" del cuerpo, las adontalgias, las cefaleas y los resfríos. La medicina se prepara en esta forma: toman las hojas, que proceden a machacarlas mezclándolas con agua; después, con la mixtura hacen un cocimiento, que una vez frío es administrado a los enfermos (Vickers y Plowman, 1984). Los Kofanes cultivan otras especie de *Erythroxylum* que llaman "itifasi-she-pa", cuyas hojas después de maceradas y hervidas, dan como resultado una beneficiosa bebida que se recomienda para calmar los dolores precordiales (Lescure *et al.*, 1987: 181).

El mate de coca puede ser ingerido indistintamente por adolescentes, adultos y ancianos en una cantidad aproximada de tres bolsitas diarias para recibir sus beneficios. Es notoria la baja incidencia de las enfermedades cardiovasculares en los indígenas masticadores de hojas de

coca. También es notoria la baja incidencia de caries dentales.

El té de coca es muy utilizado por sus bondades digestivas, circulatorias, antifatigantes y antiestrés, con ligeros pero significativos efectos estimulantes del estado de ánimo. Puede tomarse a cualquier hora del día y preferiblemente después de las comidas como estomáquico. También está indicado en caso de indigestiones, cólicos y estados diarreicos.

La campaña desarrollada e irradiada por los medios de comunicación estadounidenses desde mediados del siglo pasado, para identificar la coca con la cocaína, -ocultando que de los 16 componentes de la droga, sólo la vieja y sagrada hoja de coca es producida en América del Sur, mientras los otros 15 elementos, legales todos, son importados de EUA y Europa- ha generado una prevención en cuanto al uso de la planta en forma natural, tal como lo han venido haciendo por cientos de años los pueblos indígenas de nuestra América mestiza. Se trata de una campaña de desprestigio de la planta, con el fin de controlar la oferta del narcótico.

Uno de los mayores temores frente al consumo de este producto es si genera o no dependencia. El riesgo de desarrollar adicción con el uso del mate de coca, es ínfimo, si pensamos que necesitaríamos más de 500 bolsitas para obtener 1 gramo de cocaína, de las que solo se absorberían cantidades mínimas en nanogramos (1 nanogramo es 1 millonésimo de miligramo) y que además, en un tiempo tan prolongado que no permitiría llegar a concentraciones suficientes como para producir trastornos de psicoestimulación o de conducta. Según estudios recientes, el té de coca, precisamente sirve para tratar a los adictos que padecen el síndrome de abstinencia que puede ser manejado con estas tisanas al proporcionar más tranquilidad y asimilación de nutrientes, dicen médicos especialistas en el tema.

La concentración de cocaína en la hoja es muy baja, según investigaciones realizadas por médicos farmacológicos de la universidad

de Caldas, y por lo tanto, ingerida en forma natural, no produce toxicidad grave ni genera dependencia. Actúa como estimulante leve, mejora la atención y la coordinación de ideas, es algo así como tomarse un café concentrado.

Comúnmente, se tiende a identificar la hoja de coca en forma natural, con la cocaína, es decir, el compuesto químico -utilizado en un principio como analgésico- extraído de la planta mediante un largo proceso que termina por seleccionar dicho alcaloide de la hoja, convirtiéndolo en estupefaciente. El proceso consiste en pasar de la hoja de coca, a la pasta y de la pasta, a la base de cocaína, que luego se convierte en clorhidrato de cocaína, componente altamente tóxico para el organismo que genera alteraciones del sistema nervioso, cardiovascular y respiratorio, además de que estimula el Sistema Nervioso Central produciendo dependencia y trastornos mentales y físicos.

2.2.3 Aspectos Químicos (65)

a. Estudio cualitativo y cuantitativo

Gracias a una investigación realizada por la universidad de Harvard, en 1975, titulada "Valor nutricional de la hoja de coca", se ha probado que la masticación diaria de 100 gramos de hojas de coca satisface la ración alimentaria recomendada tanto para el hombre como para la mujer, mientras que 60 gramos por día colman las necesidades de calcio. Así mismo, se han iniciado nuevas fases de comprobación de la utilidad científica en biomedicina y farmacia.

Su contenido en vitaminas y determinados oligoelementos hacen que al mismo tiempo el té de coca constituya un complemento nutritivo de la dieta diaria. Estos mismos estudios de la Universidad de Harvard sostienen que en 100 gramos de coca se pueden tener casi dos gramos de potasio que son necesarios para el equilibrio del corazón y se le atribuyen además propiedades adelgazantes, Sabiendo que estas tisanas son tan ricas

en estos nutrientes, se convierten en alimento y en medicina.

Tabla N° 2.1.- Contenido de diversas sustancias por cada 100 g de hoja de coca.

Nitrógeno Total	20,06 mg
Alcaloides totales no volátiles	0,70 mg
Grasa	3,68 mg
Carbohidratos	47,50 mg
Beta caroteno	9,40 mg
Alfa caroteno	2,76 mg
Vitamina C	6,47 mg
Vitamina E	40,17 mg
Tiamina (Vitamina B1)	0,73 mg
Riboflavina (Vitamina B2)	0,88 mg
Niacina	8,37 mg
Calcio	997,62 mg
Fosfato	412,67 mg
Potasio	1739,33 mg
Magnesio	299,30 mg
Sodio	39,41 mg
Aluminio	17,39 mg
Bario	6,18 mg
Hierro	136,64 mg
Estroncio	12,02 mg
Boro	6,75 mg
Cobre	1,22 mg
Zinc	2,21 mg
Manganeso	9,15 mg
Cromo	0,12 mg

Pensar en la eliminación de la planta de coca es pues un despropósito, que se lleva por delante elementales principios y derechos de las culturas milenarias que tienen en la hoja de coca un fundamento básico en su cosmovisión y saber tradicional, además de las enormes cualidades que tiene como alimento (comparables con la leche o la soya) y con fines terapéuticos.

Ahora que se está demostrando las terribles consecuencias ecológicas, tanto para la flora, la fauna, como para la vida humana, que generan las prácticas de erradicación forzosa a los cultivos de coca (principalmente

las fumigaciones con glifosfato) se presenta esta alternativa para llevarla en forma pura y natural a las ciudades y tratar varias patologías.

Se trata de comercializar la hoja de coca como aromática en forma totalmente natural, sin ningún tratamiento ni proceso. Simplemente se seca, se muele y se empaca en una bolsita de papel filtro. Su consumo no tiene ningún efecto. Estas aromáticas se consumen en otros países, como Perú y Bolivia, bajo el nombre de mate y es de venta libre en los aeropuertos.

b. Principales alcaloides presentes

La coca posee 14 alcaloides naturales:

- **Cocaína:** Es el éster metálico de la benzoil egnonina, tiene propiedades anestésicas y analgésicas.
- **Ergonina:** Es un derivado carboxilado de la atropina, tiene propiedades de metabolizar grasas y glúcidos, carbohidratos y adelgazar la sangre.
- **Pectina:** Es absorbente y antidiarreico, junto a la vitamina E, regula la producción de la melanina para la piel.
- **Papaína:** Esta proteasa (que en mayor proporción contiene la papaya) es muy parecida en su estructura a la catepsina animal, es un fermento que acelera la digestión.
- **Higrina:** Excita las glándulas salivares cuando hay deficiencia de oxígeno en el ambiente.
- **Globulina:** Es un cardiotónico que regula la carencia de oxígeno en el ambiente, mejorando la circulación sanguínea, evita el "soroche" (mal de altura)
- **Pyridina:** Acelera la formación y funcionamiento del cerebro, aumenta la irrigación sanguínea a la hipófisis y las glándulas.
- **Quinolina:** Evita la formación de caries dental junto con el fósforo y el calcio.
- **Conina:** anestésico.

- **Cocamina:** analgésico.
- **Reserpina:** Regula la presión arterial en hipo e hipertensión y ayuda a la formación de células óseas.
- **Benzoina:** Propiedades terapéuticas para la gastritis y las úlceras.
- **Inulina:** Refresca y mejora el funcionamiento del hígado, la secreción de la bilis y su acumulación en la vesícula, es diurético, ayuda a eliminar las sustancias nocivas y tóxicas no fisiológicas. Es un polisacárido que produce aumento de las células de la sangre.
- **Atropina.**

Estos 14 alcaloides mencionados, los aminoácidos que contienen, los ácidos y las vitaminas A, B1, C y E, la tiramina, niacina y riboflavina, la convierten en la planta más completa del universo en nitrógeno no proteínico, que es el que elimina las toxinas y patologías del cuerpo humano y le proporciona dos propiedades de solubilidad e hidratación, obteniendo combinaciones óptimas con frutas medicinales.

c. Método de aislamiento de la Higrina y Cuscohigrina, de las hojas de coca

Los alcaloides Higrina y Cuscohigrina en las hojas de *Erythroxylum coca*, variedad de coca, fueron analizados por el método de cromatografía de gases (CG) usando una columna capilar de dimetilsilicona y el método de cromatografía de alta performance (HPLC), usando una columna de intercambio catiónico débil. El contenido de Higrina en las hojas de *E.coca* determinado por GC fue de 0,12% y 0,07% por HPLC.

La higrina (N-metil-2-acetilpirrolidina) y cuscohigrina [1,3-bis (1-metil-2-pirrolidinil)-2-propanona], son dos alcaloides pirrolidínicos encontrados en un variedad de plantas tales como *Datura*, *Hyoscyamus* y *Erythroxylum*. En la literatura han tenido considerable atención el rol de los alcaloides pirrolidínicos en la biosíntesis de alcaloides de plantas más complejas tales como la nicotina, atropina y cocaína. La higrina esta

establecida como un precursor de los alcaloides del tropano, alcaloides como la hyoscyamina y escopolamina son usados en la preparación de variados productos farmacéuticos.

La Cromatografía de Gases (GC) ha sido comúnmente usada para el análisis de alcaloides pirrolidínicos y del tropano, alcaloides en hojas de coca. Recientemente se ha reportado un simple y confiable método de HPLC para el análisis de cuscohigrina en hojas de coca usando una columna de intercambio catiónico débil. El análisis de HPLC de Higrina usando una columna de intercambio catiónico fuerte también fue reportado.

En el presente informe se describe el análisis de Higrina y Cuscohigrina sobre una columna de intercambio catiónico débil. Una nueva comparación entre el método de HPLC y el método CG es planteado para el análisis de estos dos alcaloides en extractos de hojas de coca.(Ver anexo N° 6)

Materiales y Métodos.

Reactivos. La pureza de Higrina y Cuscohigrina sintetizada fue mayor al 90% y en otros casos resultado de grado reactivo o mejor. El agua usada fue desionizada y pasada a través de un purificador de agua.

Material Vegetal. Las hojas de E.coca fueron colectadas de plantas que crecieron en condiciones de invernadero en Beltsville, MD y en una parcela en Hawai. Después fueron secadas al aire y pulverizadas. Las muestras de hojas pulverizadas fueron extraídas dentro de las dos horas después del pulverizado para minimizar la pérdida por alcaloides volátiles.

Procedimiento de Extracción. Las hojas pulverizadas (aproximadamente 5 gramos) fueron combinadas con 100 mL de etanol al 95 % en un recipiente que fue dejado en reposo por 30 minutos. El extracto fue agitado 30 min a temperatura ambiente y luego fue dejado en reposo 40

minutos para después ser filtrado. El solvente fue concentrado a un volumen de 5 a 10 mL mediante un rotavapor a 60 °C al vacío (2 a 10 mmHg) para minimizar la pérdida de Higrina y Cuscohigrina. El extracto fue redissuelto en 75 mL de cloroformo. El frasco fue enjuagado con 25 mL de una mezcla de etanol-agua (3:1) que fue combinado con el extracto en un embudo de separación. El extracto fue agitado con 75 mL de ácido cítrico al 1,5 % en agua (peso/volumen) y luego fue transferido a un segundo embudo de separación. El extracto fue nuevamente combinado con 25 mL de ácido cítrico. El gran volumen de ácido cítrico fue combinado con el pequeño volumen que fue dejado en reposo por cerca de 15 min para la separación de las fases. Después la capa de cloroformo fue descartada, otra de 50 mL de cloroformo fue combinada con la capa de ácido cítrico, después la mezcla fue agitada y el cloroformo fue descartado, la fracción acuosa fue colocada dentro de un vaso y fue llevada a un pH=5,5 usando bicarbonato de sodio en polvo. La fracción acuosa fue agitada con dos volúmenes de 40 mL de cloroformo para remover la cocaína y otros alcaloides interferentes. Luego la capa acuosa fue ajustada a pH= 8,8 con NH₃(ac) al 10% en agua. La Higrina y Cuscohigrina fueron separados en cloroformo por combinación de la capa acuosa con volúmenes de 40 mL de cloroformo en un embudo de separación. El extracto de cloroformo fue colectado en un frasco sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto fue transferido a un balón y fue concentrado a un volumen de 0,5 – 1 mL en un rotavapor. El extracto fue diluido con 8 mL de etanol para los análisis de CG y HPLC de las muestras.

d. Caracterización química y espectroscópica de la higrina y cuscohirina (64)

Análisis de Cromatografía de Gases. Se uso un instrumento equipado con un detector de ionización de flama y una columna capilar de dimetilsilicona. El Helio que se uso como gas de transporte era de 99,95 % de pureza. Las temperaturas del inyector y del detector fueron de 250 y

285 °C respectivamente. La temperatura programada consistía de un horno de temperatura de 70 °C seguido por un rango de 25 °C/minuto, durante 8 minutos y llevado a 280 °C por 1 minuto. Los datos cromatográficos fueron verificados en la base de datos del equipo. Se utilizaron estándares externos de higrina y cuscohigrina para la cuantificación de estos alcaloides. Las curvas de calibración de higrina y cuscohigrina fueron obtenidas por variación de las concentraciones (0.1-1,0 mg/mL) en metanol.

Análisis HPLC. El equipo cuenta con un detector ultravioleta de longitud de onda dual operado a 220 nm. La higrina y cuscohigrina fueron separadas por una columna de intercambio catiónico débil. La fase móvil consistía de metanol, KH_2PO_4 0,05M a PH 7 (75:25, v/v). Las curvas de calibración fueron construidas por ploteo de concentraciones de estándares externos (0,1-1,0 mg/mL) versus el área contenida en los picos correspondientes.

Análisis CG y HPLC. Los cromatogramas CG de los estándares de higrina (A), del estándar de cuscohigrina (B), y del extracto de hojas de *E.coca* (C) se muestra en la Figura N° 2, del Anexo N° 6. El cromatograma A muestra el estándar de higrina (pico 1, tiempo de retención 2,3 min), y el cromatograma B un estándar de cuscohigrina (pico 2, tiempo de retención 5,4 min). La higrina observada en el cromatograma B es atribuida a la descomposición de la cuscohigrina en la entrada de inyección del CG o sobre la columna capilar. La conversión de cuscohigrina a higrina en la entrada de inyección CG fue reportada recientemente en un estudio de alcaloides de coca. El cromatograma C muestra la separación de higrina y cuscohigrina en extracto de hojas de *E. coca*. El pico sin nombrar entre el pico 1 y el pico 2 ha sido identificado mediante el análisis CG/MS como metilergonina (sin referencias publicadas). La Figura N° 3 ilustra los cromatogramas HPLC de un estándar de higrina (A, tiempo de retención 4,2 min.), y un estándar de cuscohigrina (B, tiempo de retención 6,8 min.). La higrina también es

observada en el cromatograma B y su presencia es atribuida a la descomposición de cuscohigrina sobre la columna HPLC como reportamos en un estudio anterior. La cuscohigrina (C) fue retenida más tiempo que la higrina (H) sobre la columna de intercambio catiónico debido a la gran distribución de carga positiva sobre la molécula de cuscohigrina.

Los dos nitrógenos en la cuscohigrina (Figura N° 1) crean una mayor distribución de carga positiva, la cual es más fuertemente retenida por los sitios cargados negativamente de la fase de intercambio catiónico.

La Tabla N° 1 muestra las pendientes, interceptos y coeficientes de correlación obtenidos de los análisis de regresión lineal de los datos cromatográficos. Los límites de detección de higrina fueron estimados alrededor de 0,05 mg/mL sobre la columna de HPLC y 0,1 mg/mL sobre la columna capilar de CG. El límite de detección para la cuscohigrina fue estimado en 0,1 mg/mL en ambas columnas de CG y HPLC.

Recuperación de Alcaloides. (64)

La Tabla N° 2 resume la recuperación de Higrina (H) y Cuscohigrina (C) de las muestras de hojas fortificadas de 2,5 a 5,0 g. La recuperación de los alcaloides fue considerablemente alta usando el análisis GC. Un promedio de recuperación de 83,5 % (7,2 % de CV) se obtuvo para la H mediante GC en comparación a un promedio de recuperación de 63,6 % (12,2 % CV) mediante HPLC. Este 63,6 % de H recuperada mediante HPLC usando la columna de intercambio catiónico débil esta en concordancia con el 63,7% de H recuperada anteriormente usando la columna de intercambio catiónico fuerte. Para la C un promedio de recuperación de 96,5 % (5,5 % CV) fue obtenido usando GC, en comparación a un promedio de recuperación 75,3 % (9,4 % CV) usando HPLC.

En un estudio anterior de HPLC de C se obtuvo un promedio de recuperación de 64,4 % (5,6 % CV) sobre la columna de intercambio

catiónico débil.

Contenido de Alcaloides. (64)

La Tabla N° 3 muestra el resultado de comparación entre los análisis GC y HPLC de H y C de las hojas de *E.coca* cultivados en Beltsville, MD y las hojas cultivadas en el campo de Hawai. El promedio de contenido de H fue del 0,12 % mediante GC y 0,07 % mediante HPLC para las hojas en Beltsville. El contenido de C encontrado es de 0,25% mediante GC y 0,21 % mediante HPLC. La precisión fue satisfactoria para los análisis GC y HPLC con CV de 12,0 % y 14,3 % respectivamente. Los contenidos de H y C encontrados en las hojas de *E.coca* crecidas en Hawai están en concordancia con las cantidades de H y C contenidas en las hojas de *E.coca* de Beltsville; sin embargo, la precisión fue pequeña para el contenido de alcaloides en las hojas de *E. Coca* en Hawai.

En conclusión el presente estudio revela que los métodos de GC y HPLC son medianamente comparables en exactitud y reproducibilidad para el análisis de H y C. Ambos métodos son poco adecuados para el análisis de rutina de estos dos alcaloides. El real potencial para el método de HPLC yace en su habilidad para ser transformado a un método preparativo para el aislamiento y purificación de un gran número de alcaloides conocidos y desconocidos en los extractos de *E. Coca*. Ver anexo N° 6.

2.2.4 . Estudio farmacológico (61) (62)

La cocaína, una droga con un rico historial de usos y abusos ha sido descrita y analizada en muchos libros y artículos y recientes (Byck y Van Dyke, 1977; Grinspoon y Bakalar, 1976). Sus presuntos efectos han sido presentados tanto en la literatura antigua y nueva, como en la popular y la científica. La farmacológica clínica de la cocaína relacionada a la forma, vía de administración y dosis no ha sido considerada en un solo artículo. Presentamos los aspectos relacionados con sus efectos, según la forma de dosificación, método, vía y frecuencia de administración. Sería un error

no considerar estas variables dentro de un examen tanto farmacológico como del abuso potencial de cualquier droga.

Hasta ahora disponemos relativamente de poca información experimental válida sobre los efectos de la administración crónica de la droga acerca de las posibilidades de dependencia física, síndrome de abstinencia, tolerancia o toxicidad crónica. Sin embargo ha habido suficientes informes referenciales sobre intoxicaciones agudas como para permitir el comentario.

Con cierta seguridad, podemos decir que con dosis apropiada de cocaína se producirán los efectos mostrados en la Tabla N° 2.2. Todos o algunos de estos efectos pueden producirse, dependiendo de la dosis y la frecuencia de la administración de la cocaína, sin importar la vía y forma de dosificación. La lista no es exclusiva, pero refleja la idea de que algunos “efectos” de cocaína pueden ser peculativos.

Tabla N° 2.2.- Efectos de la Cocaína

Cardiovascular y Simpaticomimético	Sistema nervioso central	Otros
Aumento del ritmo cardiaco.	Euforia.	Anestesia local.
Aumento de la presión sanguínea.	Ideas paranoides.	Aumento del tamaño de la pupila.
Vasoconstricción periférica.	Convulsiones. Disminuciones REM del sueño. Dependencia psicológica. Comportamiento de busca de la droga.	Aumento de temperatura.

Formas de Dosificación

La cocaína puede ser administrada al hombre en forma efectiva como una sustancia vegetal, como un extracto semipurificado o crudo, y como un material puro, ya sea en forma de cristales, de pasta o en soluciones.

Puede ser administrada como base o como clorhidrato. Obviamente, los preparados callejeros pueden contener una variedad de adulterantes que no

son motivo del presente informe. Estas sustancias vegetales contienen además otras sustancias que pueden tener alguna acción farmacológica, pero que con toda probabilidad ésta es insignificante comparada con los efectos mismos de la cocaína. La cocaína se administra en las siguientes formas: oral, fumando, intranasal e intravenosamente. Clínicamente se le aplica a las membranas mucosas y otras membranas más, por sus efectos vasoconstrictivos y de anestesia local.

Hasta donde nosotros sabemos, el metabolismo y la disposición de la cocaína son los mismos, no importando la vía de administración empleada, pero la intensidad y duración de sus efectos dependen de la vía y forma de la dosificación empleada. Gran parte de las dudas sobre las diversas acciones de la cocaína pueden ser aclaradas si se considera la droga en términos de las variables farmacológicas clásicas que se muestran en la Tabla N° 2.3

El mecanismo de acción de la cocaína como un estimulante de la cocaína como un estimulante del sistema nervioso central es desconocido. Su capacidad de bloquear la retrocarga de la norepinefrina y otras aminas no constituye una explicación adecuada, ya que la mayor parte de los bloqueadores de retrocarga no causan euforia ni efectos simpaticomiméticos. Por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos causan sedación y a menudo disforia, pero sin embargo son bloqueadores de retrocarga.

Tabla N° 2.3.- Preparaciones y vías de administración

Forma	Vía de administración
Hojas de coca.	Oral
Goma de cocaína.	Oral
Pasta de cocaína.	Fumada
“Free Base”, Pasta Básica.	Fumada
Clorhidrato de cocaína.	Oral, intranasal, intravenosa
Alcaloide cocaína (raro).	Oral, intranasal, intravenosa

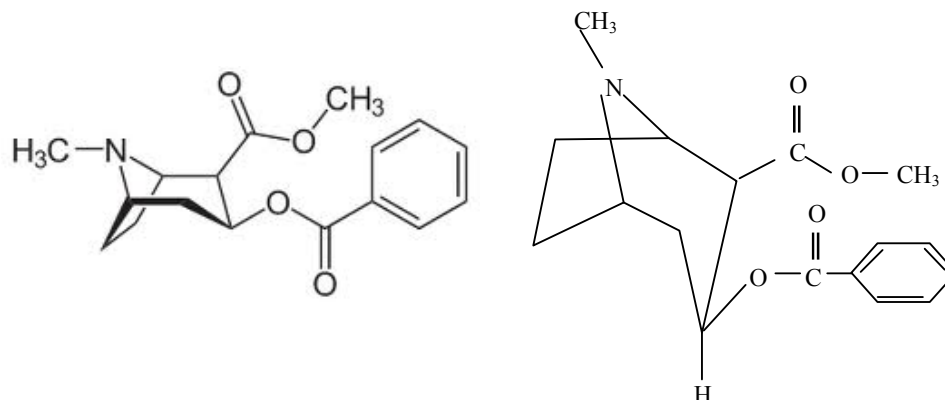


Figura N° 2.12.- Estructura de la Cocaína.

La cocaína pertenece al grupo Pirrolidínico (alcaloides del tropano), de fórmula global $C_{17}H_{21}NO_4$

Figura N° 2.13.- GALERIA DE FOTOS DE LA COCA

*(*Erythroxylum coca*)*

La planta, plantaciones y cosecha de coca; la coca como planta sagrada en rituales mágico – religioso, con valores culturales y éticos; la coca como medio adivinatorio, su uso: consumo individual y en grupos sociales; uso como alimento, con propiedades terapéuticas, sagradas y sociales positivas entre los pueblos indígenas andinos. Su repercusión política a nivel mundial: defensa de la “coca verde sagrada” por el líder aymara y Presidente de la Nación Boliviana, Sr. Evo Morales Ayma (18-12-2005).



LA PLANTA DE COCA



LA PLANTA Y FRUTO DE LA HOJA DE COCA



CULTIVO DE LA HOJA DE COCA



PLANTACIONES DE LA HOJA DE COCA



COSECHA DE LA HOJA DE COCA



COSECHA DE LA HOJA DE COCA



COSECHA DE LA HOJA DE COCA



LA HOJA DE COCA EN RITUALES MAGICO-RELIGIOSO



LA HOJA DE COCA COMO MEDIO ADIVINATIVO



CONSUMO DE LA HOJA DE COCA EN GRUPOS SOCIALES





LA HOJA DE COCA EN INFUSIONES



LA DEFENSA DE LA HOJA DE COCA Y SU REPERCUSIÓN POLÍTICA

CAPITULO III

ALCALOIDES DE LA AYAHUASCA (*Banisteriopsis caapi*)

3.1 ASPECTO BOTÁNICO

INTRODUCCIÓN

La Banisteriopsis caapi (spruce ex Griseb) Morton se conoce en las comunidades nativas de nuestra selva peruana con el nombre vernacular de "Ayahuasca". El género Banisteriopsis pertenece al orden Geraniales, de la familia Malpighiaceae. (1)

Como citan la mayoría de los autores, el descubridor de la planta y de la bebida alucinógena preparada a partir de ella fue el explorador botánico inglés Richard Spruce. El observó en 1851 que la tribu Tukanoan del río Vaupés, en el Brasil amazónico, usaba una pócima llamada "caapi", que inducía intoxicación (2,3). En 1853 lo encontró también entre los Guahibo de Colombia y Venezuela, quienes no sólo la tomaban en infusión, sino que también usaban el tallo seco (4). Spruce estudió la planta y la identificó como Banisteria caapi. La descripción de la planta fue publicada por el botánico Grisebach en 1858(3). En 1910 Robinson creó el género Banisteriopsis (el cual tiene cerca de 100 especies, de los cuales 75 han sido reportados en América, desde México hasta Argentina). En 1931, Morton transfirió el nombre de Banisteria caapi a Banisteriopsis caapi, el cual es válido hasta la actualidad.

3.2 AYAHUASCA.- Definiciones, usos y rituales.

Otras definiciones de la Ayahuasca son: Banisteria caapi Spruce (familia Malpigiáceas); "narcótico" cuando las lianas se preparan en cocimiento. Tienen los indios la creencia de que les hace adivinar y ver en sueños lo que despiertos suelen ignorar (Madre de Dios); ver Anexo N° 4.

Según Spruce (Spruce Richard.-"Notes of a Botanist the Amazon Andes". London, 1908. Vol 11, 414), el "Ayahuasca" es la "Banisteria caapi" (6).

También, Ayahuasca (*Banisteriopsis* Robinson ex Small; *Banisteriopsis* inebrians; *Banisteriopsis* leptocarpa; *Banisteriopsis* municata; *Banisteriopsis* spec.; *Banisteriopsis* caapi Spruce) es denominada sogá de muerto, yagé, nucuna wasca; bejuco bravo, ijona, oni. bejuco de la familia de las Malpighiáceas, género propio de América del Sur; planta tropical que contiene alcaloides. Es un narcótico, exilarante, alucinógeno y telepático, fue considerada planta mágica desde tiempos antiguos y reservada a los ritos sagrados, sólo más tarde se extendió su uso. Sus efectos inmediatos son eméticos y purgantes y sus propiedades psicodélicas pueden durar hasta 24 horas. En forma de cocción, es utilizado como purificante general hirviendo el tallo durante 10 minutos. Como narcótico, el alucinógeno se hace hirviendo la planta durante 24 horas y se toma (7, 8).

Igualmente, tenemos que el Ayahuasca, es el nombre de unas lianas, de la familia botánica de las Malpighiáceas. Se conocen varias especies el Oriente del Perú, entre ellas la *Banisteria caapi* y la *Banisteria quitensis*. También hay en el oriente del departamento del Cuzco la especie *Banisteria matallicolor*. Con estos bejucos, los indios de nuestra selva, preparan una bebida que les hace soñar con paraísos artificiales, tal cual ocurre con el opio. Del interesante volumen del Padre Agustino Avencio Villarejo "Así es la selva" (Lima, 1943) copiamos las líneas que siguen: en el "*Es general entre los indios y mestizos, y aun algunos blancos, el uso del ayahuasca, conocida, con el nombre científico de yagé. De la prolongada cocción de varias plantas del monte, entre las que sobresale el Ayahuasca (soga de muerto), una liana o bejuco que adquiere gran desarrollo, el tohé y otras, según la ciencia o experiencia del brujo o ayahuasquero, extraen una droga de color chocolate, que toxifica directamente el sensorio y acaba por producir una sicosis delirante que altera, en prolongado sueño alucinatorio, mal llamado borrachera, el cerebro de quienes la toman. Los efectos alucinatorios que produce el ayahuasca son muy similares a los producidos por el peyoth mejicano conocido científicamente por Ehinocactus williamsii. (8)* Poco después de haber tomado la tisana se verifica una hiperexcitación

cuerpo, que produce agradable comezón en la epidermis y excita el sentido quinestésico, dando además la sensación de suspensión aérea. Ya en plena actividad del narcótico, sobrevienen diferentes reacciones y actividades intelectuales o simplemente fantasmagóricas. El narcotizado ve discurrir ante él toda una creación: paisajes bellísimos; animales monstruosos; víboras que se les acercan y suben por el cuerpo o están enrolladas (cual rollos de alambre grueso) a pocos centímetros de distancia; ve también quiénes son sus amigos verdaderos y quienes le traicionan o le han hecho mal; observa la causa de la enfermedad que padece, y se le presenta el remedio más oportuno; interviene en cacerías fantásticas; se le presentan con extraordinaria viveza y colorido los objetos que más ama o aborrece, y las escenas en que normalmente se desarrolla su vida, adquieren en esos momentos sus más bellas y emocionantes manifestaciones. Altamente afrodisíaca, la ayahuasca produce en esos instantes activísimas funciones eróticas y la reacción de exagerados celos. Y mientras todos estos efectos pasan ante la vista del narcotizado, como pasa una película de cine, puede hablar, quejarse, manifestar lo que siente, y pedir al ayahuasquero (que es quien prepara estas drogas y preside tan interesantes tomas) que le explique cuestiones que no alcanza a ver con suficiente claridad o que le haga pasar ya los efectos de la droga. Es decir; no pierde completamente el sentido, como acontece en la borrachera alcohólica. El narcotizado está sentado, con los ojos abiertos y expresión de abobado y ¡maravilla de tóxico! a pesar de ver tantos monstruos que le rodean o andan por su cuerpo apenas si tiene sensación de miedo" (9).

Una de las conclusiones importantes a citar es que los indios que ocupan los territorios amazónicos del Ecuador, Colombia, Venezuela y Perú, es decir los que pertenecen a las grandes familias: Záparo, Quijo, Jivaro, Yauneo, Sebondoy, Tukano, Arawak, Menimeke, Caraibe, Witoto, Chibcha, etc, hacen uso, con fines de creencia mágica, de bebidas narcóticas que son una mezcla de dos o más plantas, dos de ellas serían el "Ayahuasca" y el yajé o iahi, (10).

Tabla N° 3.1.- Diferentes sinonimias de la *Banisteria caapi* Spruce según la tribu que la utilice (10).

SINONIMIA	TRIBUS
Ayahuasca o Xaya-huasca	Quijo; Zápalos de Canelos
Iyona	Záparo de Curaray
Ciri-panga	Tukano
Natema	Jívaro
Kaxpi	Tukano (rio Tiquié)
Ktiápi o Kapi	Arawak; Tukano (rio Caiary-vaupés); Guahibo; Caraibe (Karijona); Menimehe.
Kahi	Caraibe (Yekuaná)
Nepi o Nepé	Chibcha (Colorado)
Pinde	Chibcha (Kayapa)
Kahí	Yekuaná

El "Ayahuasca", ha sido denominado religión, tradición y medicina, (ver Anexo N° 5) así como bebida milagrosa de los incas que hoy cuenta con un gran número de adeptos entre la población no indígena. El "ayahuasca" es el cocimiento de la liana o cipo *Banisteriopsis caapi*, llamado en la amazonía "Yagube" o "mariri", con las hojas del arbusto *Psychotria Viridis*, conocido como "Chakrona" o "reina". En el estado de Acre, Brasil, que hace frontera en el centro de la amazonía con Bolivia y Perú, el brebaje es denominado "Santo Daikee" o "Daikee", simplemente. Decir "Ayahuasca" en Perú, Ecuador o Bolivia es pulsar una cuerda muy íntima del corazón de aquellos que, aunque sea a retazos, conservan de algún modo la cultura y tradiciones de sus antepasados. Es un sonido, una expresión quechua, que significa "venida o espíritu de los muertos". Su contexto está ligado a religión, ceremonia y medicina, y también a algo sagrado y secreto (11).

El "ayahuasca", antiguo preparado utilizado por los incas, que hoy cuenta con un gran número de adeptos entre la población no indígena, es hoy día aun un

misterio, como religión, como mito, como ceremonia y medicina, como algo sagrado y secreto o como medio de curación. Los Shamanes, curanderos, "ayahuasqueros", brujos, "daimistas" o como se denominen, están inmersos en un mundo mágico-religioso, y resulta ser un tema difícil para sociólogos, farmacólogos, psiquiatras, antropólogos, etc, tal como lo aceptan las autoridades del Brasil, al tratar el tema del Templo de la Colonia 5000 (Estado de Acre, Brasil), en la que la toma del "ayahuasca" es un acto público, conocida como "doctrina del cipó", la cual se ha extendido por todo el país. A fines de 1985 dos científicos del CONFEN (Consejo Federal de Entorpecientes): Isaac Karniol y Sergio Keibel, viajaron a los estados amazónicos para estudiar el uso que las sectas daimistas hacen de este preparado; después de participar en varias sesiones en diferentes centros daimistas, decían, entre otras cosas que: "la prohibición del uso de la Ayahuasca puede generar una violencia cultural equivalente a la creación de un campo de concentración en la amazonia". El informe presentado por estos dos científicos permitió la liberación de la bebida, la cual fue retirada de la lista de productos tóxicos prohibidos. El Daime alcanzó así su liberación jurídica, como una segunda y victoriosa parte del proceso persecutorio iniciado en el siglo XVI en el Perú. El antropólogo Clodomira Monteiro (Profesor de la Universidad Federal del Acre) dice al referirse al misterio del "ayahuasca": *para desentrañarlo es preciso recorrer el camino mágico-religioso del pueblo que lo utiliza* (11).

En el Perú, en el alto Ucayali, existe un pueblo conocido como el Atacaya, que se ubica entre los ríos Shepagua y el Inuya, ahí vive la tribu de los Amawakas, que son los más avanzados en el ritual del "ayahuasca", cuyo jefe INOMOXO, que es el más importante brujo de nuestra amazonía, al referirse al "ayahuasca" dice: al tomarlo uno, se vuelve lo mismo que un cristal, expuesto a todos los buenos y malignos espíritus que habitan en el aire. es para eso que tenemos los icaros, canciones que llaman a un alma determinada para que descienda y contrarreste a otras". (12)

En el 1er Congreso Nacional de Psiquiatría (13), realizado en octubre de 1969

en Lima-Perú, el Dr. Carlos Alberto Segúin, definió la "Psiquiatría Folklórica" como el estudio de las ideas, creencias y prácticas que se refieren a los cuadros psiquiátricos y sus modos de tratamiento, mantenidas, por tradición popular en cada cultura. En dicho Congreso se expuso, entre otros, un trabajo de investigación a cargo del Dr. Mario Chiappe Costa, titulado: "El curanderismo con alucinógenos en la costa y selva del Perú", en dicho artículo comenta la existencia de hasta 17 tipos de "ayahuasca" usados por los curanderos, algunos reservados exclusivamente para algunos rituales: "retiro". Según los curanderos, estos tipos de "ayahuasca" poco conocidos, provocan un estado alucinatorio que se prolonga a veces hasta 48 horas, empleándose además otros alucinógenos como el "Toé", "Yagé", "Chacruna", las cuales refuerzan los efectos alucinatorios del "Ayahuasca". Los curanderos refieren que la intensidad de los efectos alucinatorios de la "ayahuasca" varían de acuerdo con las plantas que se combina en su preparación, siendo el Yagé la más leve, en correlación progresiva señalan a la Chacruna y el Toé.

En la selva, la etnobotánica curanderil distingue a los diferentes tipos de ayahuasca, no solamente por sus rasgos morfológicos, sino por la intensidad y las características de sus efectos alucinatorios. Así hablan de "cielo-ayahuasca", el "boa-ayahuasca" o "mancharo-ayahuasca", el "puma-ayahuasca".

Existe otra clasificación popular, pero no muy generalizada en la que se da nombres de colores a ciertos tipos de ayahuasca, como el "blanco-ayahuasca", "amarillo-ayahuasca", etc.

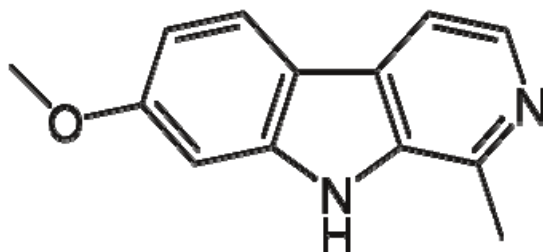


Figura N° 3.1.- Estructura de la harmina (C₁₃H₁₂N₂O).
Pertenece al grupo de los alcaloides indólicos.

Figura N° 3.2.- GALERIA DE FOTOS DE LA AYAHUASCA



PLANTA DE LA AYAHUASCA CON HOJAS DE CHACRUNA



HOJAS DE CHACRUNA



SELECCIÓN DE LAS DOS PLANTAS EN EL PREPARADO DEL BREBAJE “ayahuasca”



BREBAJE DE “ayahuasca”



SHAMANES, CURANDEROS Y DAIMISTAS EN UNA CEREMONIA DE SANACIÓN





3.3 MATERIALES DE TRABAJO EN LAS MESADAS DE LOS SHAMANES

(Esta antigua medicina curativa llamada “Ayahuasca” es consumida apropiadamente en una ceremonia bajo la dirección de un Shamán, el cual utiliza el humo de tabaco o la esencia de “agua florida” y canciones de oración, conocidas como “ícaros”, para llamar a los espíritus de las plantas para guiarlos en la curación.)

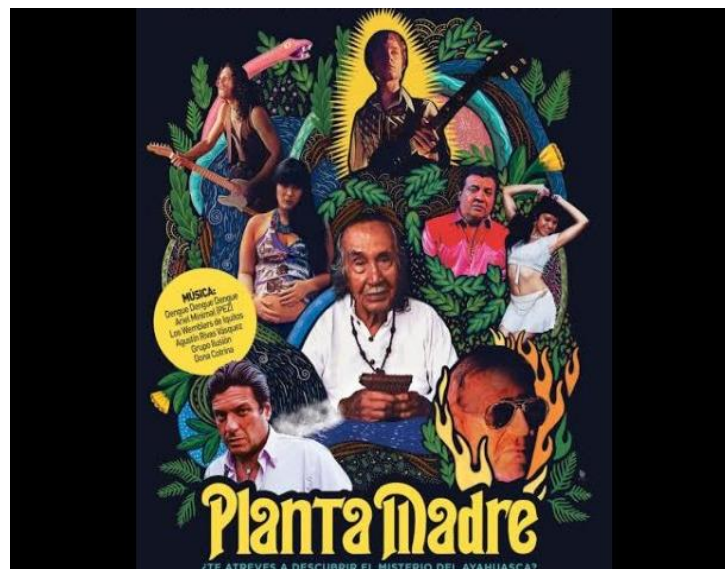
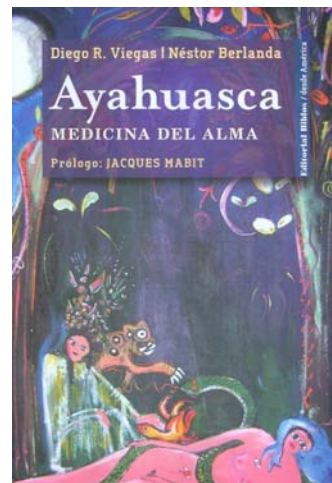
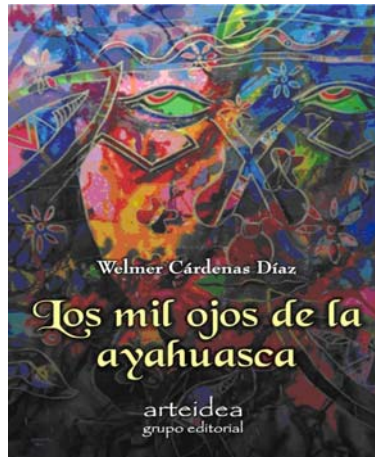




EL ARTE EN PINTURAS, DONDE SE REFLEJAN LAS VISIONES COLORIDAS, EXÓTICAS Y COMPLEJAS DE QUIENES HAN BEBIDO EL “ayahuasca”



LA DANZA DEL “ayahuasca” EN NUESTRA AMAZONIA PERUANA



LA LITERATURA, EL ARTE CINEMATográfico Y EL “ayahuasca”

CAPITULO IV

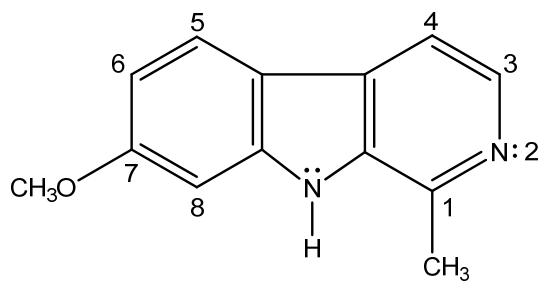
ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO

4.1 PRINCIPALES ALCALOIDES PRESENTES EN LA “AYAHUASCA”

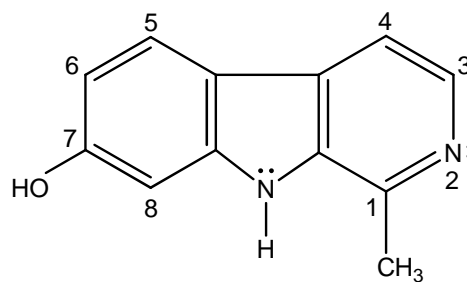
Son diversos los artículos científicos publicados hasta la fecha, en revistas diversas y con autores diferentes, que hacen alusión a los principales alcaloides presentes en la "Ayahuasca" (*Banisteriopsis caapi* Morton) de la familia de las Malpighiaceae.

Así tenemos en los últimos años, que inequívocamente se afirma que los alcaloides presentan estructura derivada de la β -carbolina, con alcaloides como la harmina, harmalina y tetrahydroharmina (15); harmina, harmalina(16); también harmina, harmalina, tetrahydroharmina, harmol y 6-metoxitriptamina (17,18); harmina, harmalina, tetrahydroharmina (THH), N,N-dimetiltriptamina (DMT) (19); harmina, harmalina (dihydroharmina), tetrahydroharmina, N-óxido de harmina, metiléster del ácido hármico (1-metilcarboxilato - 7 - metoxi - β - carbolina) y ácido harmalínico (ácido 3,4-dihidro - 7 - metoxi - β - carbolina - 1 - carboxílico) (20); harmina, harmalina, tetrahydroharmina, N - óxido de harmina (N - óxido de 1 - metil - 7 - metoxi - β - carbolina), metiléster del ácido hármico (1 - metoxicarbonil - 7 - metoxi - β - carbolina), ácido harmalínico (1 - carboxi 3,4 - dihidro - 7 - metoxi - β - carbolina), amina hármica (1 - carbamoil - 7 - metoxi - β - carbolina), acetilnorharmina (1 - acetil - 7 - metoxi - β - carbolina) y cetotetrahidronorharmina (1,2,3,4 - tetrahidro - 7 - metoxi - 1 - oxo - β - carbolina) (21); además de las estructuras descritas líneas atrás (referencia anterior 21), se incluyen 2 nuevos alcaloides con estructuras diferentes a la β -carbolina, con base de pirrolidinas: shihunine y dihidroshihunine (22).

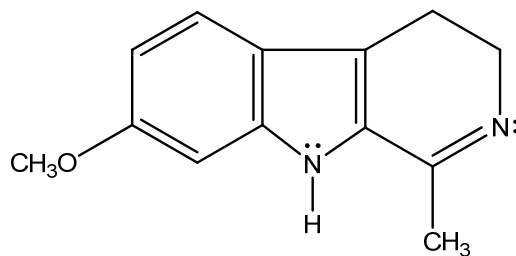
Estas estructuras se resumen a continuación:



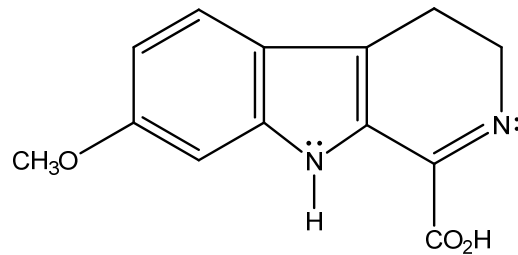
HARMINA ($C_{13}H_{12}N_2O$)
1 - Metil - 7 - metoxi - 9H - pirido [3, 4 - b] indol
(1 - Metil - 7 - metoxi - β - carbolina)



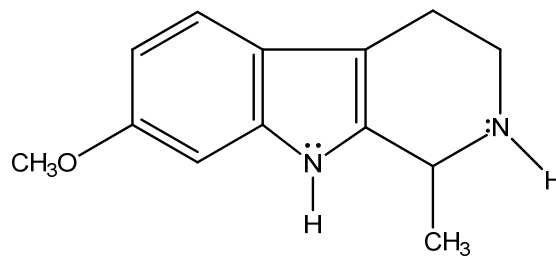
HARMOL ($C_{12}H_{10}N_2O$)
7 - Hidroxi - 1 - metil - 9H - pirido [3, 4 - b] indol
(7 - Hidroxi - 1 - metil - β - carbolina)



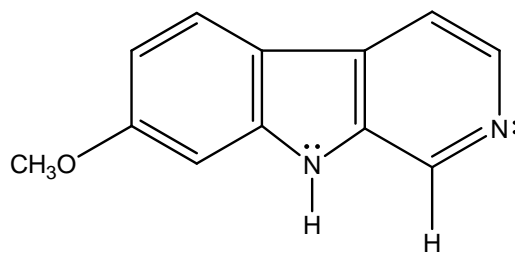
HARMALINA O DIHIDROHARMINA ($C_{13}H_{14}N_2O$)
3,4 - Dihidro - 1 - metil - 7 - metoxi - 3H - pirido[3,4 - b] indol
(3,4 - Dihidro - 1 - metil - 7 - metoxi - β - carbolina)



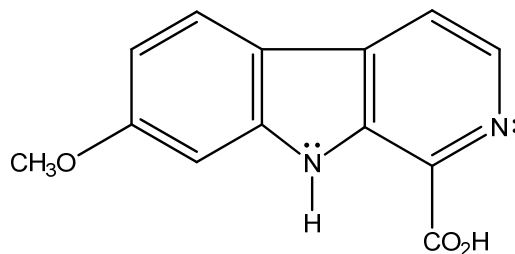
ÁCIDO HARMALÍNICO ($C_{13}H_{12}N_2O_3$)
Ácido 3,4 - dihidro - 7 - metoxi - β - carbolina - 1 - carboxílico
(1 - Carboxi - 3,4 - dihidro - 7 - metoxi - β - carbolina)



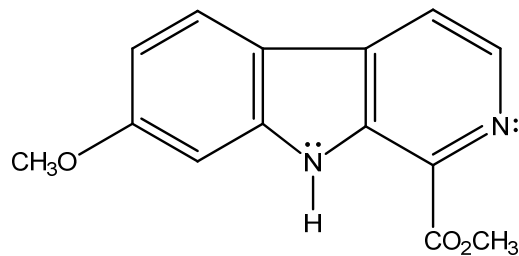
TETRAHIDROHARMINA ($C_{13}H_{16}N_2O$)
1 - Metil - 7 - metoxi - 1, 2, 3, 4 - Tetrahydro - β - carbolina (THH)



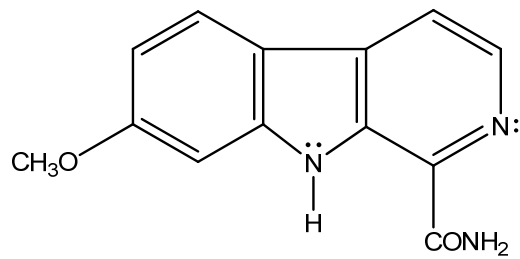
N - ÓXIDO DE HARMINA
($C_{12}H_{10}N_2O$)
N - óxido de 1 - metil - 7 - metoxi - β - carbolina



ÁCIDO HARMÍNICO
($C_{13}H_{10}N_2O_3$)



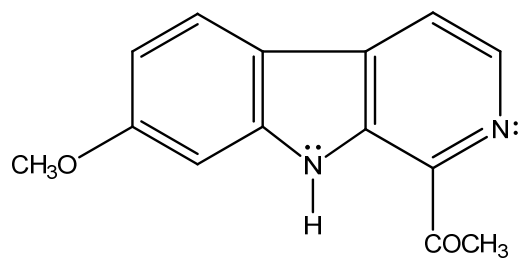
METILÉSTER DEL ÁCIDO HÁRMICO
($C_{14}H_{12}N_2O_3$)
1 - Metoxicarbonil - 7 - metoxi - β - carbolina
(Metilcarboxilato)



AMIDAHÁRMICA

(C₁₃H₁₁N₃O₂)

1 - Carbamoil - 7 - metoxi - β - carbolina

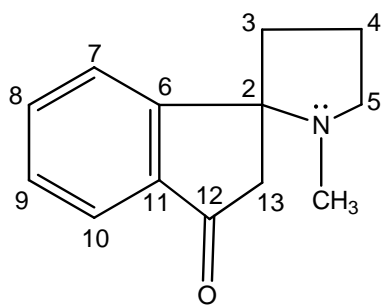


ACETIL NORHARMINA

(C₁₄H₁₂N₂O₂)

1 - Acetil - 7 - metoxi - β - carbolina

Figura. N° 4.1.- Estructuras de algunos alcaloides presentes en la B. caapi.



SHIHUNINE

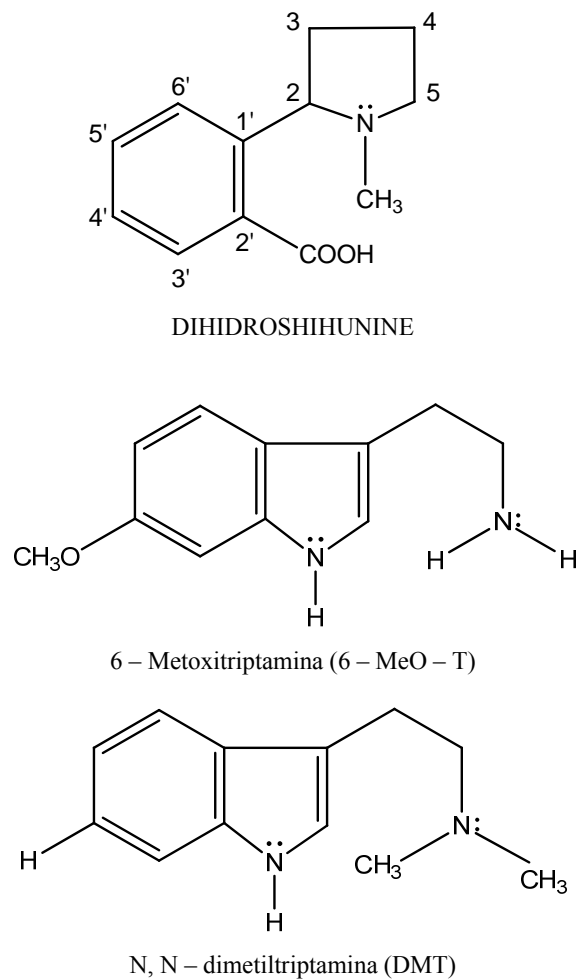


Figura. N° 4.2.- Otros alcaloides de la B. caapi

NOMBRES SISTEMÁTICO DE LOS ALCALOIDES DESCRITOS

DMT	: N, N - dimetiltriptamina
6-MeO-T	: 6 - metoxitriptamina
Harmina	: 1- metil -7 - metoxi - β - carbolina
Harmalina	: 3,4 - dihidro -1- metil-7- metoxi - β - carbolina
Tetrahidroharmina	: 1-metil -7- metoxi -1, 2, 3, 4- tetrahidro - β - carbolina (THH)
Harmol	: 7 - hidroxil -1- metil - β - carbolina

En el artículo de Rivier and Lindgren (17) aparece una tabla, entre otras, sobre la distribución de alcaloides en la planta de “Ayahuasca”, según la especie estudiada; a continuación la reproducimos:

Tablan N° 4.1.- Análisis químico de alcaloides presentes en las diversas partes de diferentes ejemplares de B. caapi.

ESPECIE	PARTE DE LA PLANTA	% EN PESO DE ALCALOIDES [1]	ALCALOIDE	% [2]	
Banisteriopsis caapi (Spruce) Morton N°1 Indios Culina, Zapote (Tsipi Makuni) 22.7.68 sobre el río Purus.	Tallo (tronco)	0,11	Harmina Tetrahydroharmina	91 1	
	ramas	0,14	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina (232)[3]	90 1 1	
	hojas	0,28	Harmina	94	
	ramas (secado en frío feb. 70)	0,19	Harmina Tetrahydroharmina	77 6	
	raíces (secado en frío feb.70)		Harmalina	tz	
		0,92	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	40 44 15	
	Banisteriopsis caapi (Spruce) Morton N° 2 Indios Culina, Zapote (Tsipi Wetseni) 22.8.68 sobre el río Purus	Tallos	0,11	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	96 2 1
		Ramas	0,35	Harmina+ Tetrahydroharmina Harmalina Harmol	69 11 4 3
		Hojas (secado en frío feb.70 raíces)	1,95	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina 6-MeO-T(*)	41 37 17 tz
Banisteriopsis caapi (Spruce) Morton N° 3 Indios Sharanahua, Marcos (shuri fisopa) 8.8.68 sobre el río Purus	Tallo	0,21	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	68 22 6	
	Raíz	0,64	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	90 7 3	
	Hojas	0,45	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina Harmol (232) [3]	92 1 tz tz	
	Semilla	0,91	Harmina Harmol	58 8	

Banisteriopsis caapi (Spruce) Morton N° 4 Indios Sharanahuas, Marcos (Shurioshinipia) 8.8.68 sobre el río Purus	Tallo	0,20	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina Harmol	84 9 1 2
	Raíz	0,71	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	78 15 5
	Hojas	0,70	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina (232) [3]	78 2 tz
Banisteriopsis caapi (Spruce) B. Hlmstedt and D. Martin Mestizos Piturijacu cerca de Iquitos	Tallo	0,57	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina 6-MeO-T(*)	64 29 5 tz
	ramas	0,37	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina (232) [3]	64 17 4
Banisteriopsis caapi (Spruce) Morton Plowman and Martin N° 1805 Ayahuasca cultivado en Tarapoto, Perú (agosto, 1967)	Tallo	0,83	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina Harmol 6-MeO-T(*)	62 24 7 tz 1
Banisteriopsis caapi (Spruce) Morton Pinkley N° 445 Ecuador.	Tallo	0,35	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina 6-MeO-T(*)	64 28 7 tz
Banisteriopsis sp (probablemente) G.T. Prance N° 7498 Territorio de Acre, Brazil.	Tallo	0,31	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	87 6 3
Banisteriopsis sp G.Baer Indios Kawalampi Piro, Perú, 1968	Tallo	0,65	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	42 47 9
Banisteriopsis sp G.Baer Indios Matsigenga Perú, 1968	Tallo	0,65	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	67 21 8
Banisteriopsis sp (probablemente) Indios Sharanahua, Shuri oshinipa, Marcos 7.10.68 sobre el río Purus	Tallo	0,41	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	88 8 3

Banisteriopsis sp (probablemente) Indios Sharanahua, Shuri fisopa, Marcos 7.10.68 sobre el río Purus	Raíz	0,61	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	74 19 6
Banisteriopsis sp (probablemente) Indios Sharanahua, Shuri oshopa, Marcos 7.10.68 sobre el río Purus	Tallo	0,20	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina Harmol	80 16 2 tz
Banisteriopsis sp (probablemente) Indios Marihuana, Tukundi, Conta 13.10.68 sobre el río Purus	Tallo	0,20	Harmina Tetrahydroharmina Harmol	95 3 tz
Banisteriopsis sp (probablemente) Ayahuasca, Mestizos, Jenaro Herrera Río Ucayali 10.11.68	Tallo	0,05	Harmina Tetrahydroharmina	71 tz
	Tallo	0,39	Harmina Tetrahydroharmina Harmol	74 4 16
	Hojas (secado en frío feb. 70)	1,90	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina Harmol	85 5 tz 2
Banisteriopsis sp (probablemente) Cielo Ayahuasca o Ayahuasca blanco Mestizos, Iquitos 5.11.68	Hojas	0,25	Harmina Harmol	98 tz

[1] : Porcentaje total de alcaloides respecto al peso seco de material utilizado.

[2] : Porcentaje relativo entre alcaloides

[3] : Alcaloide no identificado. (232) se refiere al peso molecular por cromatografía de gases

(*) : 6-metoxitriptamina

tz : trazas

Así mismo, se muestra una tabla-resumen sobre la composición del brebaje “ayahuasca” que toman los lugareños, de diferentes tribus y villas, para lo cual usan unos 15 tallos de *Banisteriopsis caapi* (de 60 cm de longitud y de 1 a 4 cm de diámetro aproximadamente, y que luego son cortados en piezas de 10 cm de longitud) al cual se le añade hojas de *Psychotria* sp., todo en 10 litros de agua.

4.2. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO QUÍMICO DE ALCALOIDES EN PLANTAS

Son diversos los documentos bibliográficos que reportan una metodología para el estudio químico de alcaloides a partir de una planta: (15), (17), (20), (23), (25), (26), (28). Habiendo revisado los mismos, podemos concluir en la siguiente sistematización:

- A. Encuesta etnobotánica : entrevista a curanderos, shamanes, población indígena.
- B. Recolección de la planta: por parte del (de la) botánico (a).
- C. Identificación taxonómica (botánica): familia, género, especie, entre otras peculiaridades.
- D. Estudio bibliográfico.
- E. Análisis cualitativo de alcaloides en la planta (test con los reactivos de Mayer, Dragendorff, Ehrlich).
- F. Secado y molienda de la planta.
- G. Extracción sólido – líquido de la planta
 - 1. Desengrasado con hidrocarburos.
 - 2. Basificación amoniacal acuosa.
 - 3. Extracción por solventes orgánicos; obtención de la mezcla de productos orgánicos (“mezcla bruta orgánica”).

Tabla N° 4.2.- Composición del brebaje “ayahuasca” que se toman en diferentes tribus.

NOMBRE VERNACULAR Y ORIGEN DE LA PLANTA	PLANTA	ALCALOIDES TOTALES (%W/V)	ALCALOIDES	%	mg/100mL
Tsipu Makune (ayahuasca blanco), Indios Culina, Zapote, Perú, 22.7.68	Banisteriopsis caapi. Psychotria viridis (N° 7)	0,064	Harmina Tetrahydroharmina DMT (*)	26 11 21	17 7,2 13
Tsipu Tsuenai “dsati” (ayahuasca negro crudo) Indios Culina, Zapote, Perú 9.10.68	Banisteriopsis sp. Psychotria sp. Lygodium venestum N° 13	0,013	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	62 18 4	
Tsipu Tsuenai “pekanani” (ayahuasca negro boiled) Indios Culina, Zapote, Perú 9.10.68	Banisteriopsis sp. Psychotria sp. Lygodium venestum N° 13	0,038	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina DMT (*)	47 6 4 31	18 2,3 1,5 12
Tsipu Tsuenai “dsati” (ayahuasca negro crudo) Indios Culina, Zapote, Perú 13.10.68	Banisteriopsis sp. Psychotria sp.	0,005	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina tz	56 11 tz	
Tsipu Tsuenai “pekanani” (ayahuasca negro crudo) Indios Culina, Zapote, Perú 13.10.68	Banisteriopsis sp. Psychotria sp.	0,015	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina DMT (*)	43 10 tz 36	6,6 1,5 -- 5,4
Shuri fisopa (Tukondi) (ayahuasca negro) Indios sharanahua Marcos, Perú, 7.10.68	Banisteriopsis caapi N° 3. Psychotria viridis N° 9. Lygodium venestum	0,049	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina DMT (*)	37 20 2 20	18 9,8 1,1 9,8
Shuri oshinipa (ayahuasca roja) Indios sharanahua Marcos, Perú, 11.10.68	Banisteriopsis caapi N° 4. Psychotria viridis N° 5. Lygodium venestum	0,052	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina DMT (*)	37 14 3 30	19 7,2 1,6 16
Shuri (ayahuasca) Indios sharanahua Marcos, Perú, 1.8.68 Recibido de J. Siskind		0,034	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina DMT (*)	22 9 1 41	7,1 2,9 0,3 14
(Ayahuasca) Piro Río Urubamba, Perú Recibido de G. Baer	Banisteriopsis sp. Hojas de Horowa=chacrana	0,058	Harmina Tetrahydroharmina Harmalina	21 40 4	-- -- --

(*) DMT : N,N – dimetilriptamina tz : trazas.

- H. Separación líquido – líquido
1. Acidificación de la mezcla bruta orgánica obtenida, con $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ o $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{ac})}$.
 2. Lavado con solventes orgánicos: CH_2Cl_2 , CHCl_3 .
 3. Basificación de la fase acuosa con $\text{NH}_3(\text{ac})$ o $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac})$.
 4. Extracción de los alcaloides con solventes orgánicos (CH_2Cl_2 , CHCl_3). Se obtiene el "extracto bruto de alcaloides".
- I. Análisis cromatográfico:
1. Cromatografía en capa fina (CCF) o delgada (CCD).
 2. Cromatografía en capa preparativa (CCP) y/o cromatografía en columna (CC).
 3. Recristalización y determinación del punto de fusión
- J. Análisis espectroscópico:
1. Espectrometría de masa y análisis de la composición porcentual.
 2. Espectroscopía de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, UV.
- K. Síntesis de derivados del alcaloide en estudio.

4.3. ANALISIS CUALITATIVO DE ALCALOIDES

Para la comprobación de la presencia de alcaloides se han desarrollado un número importante de reactivos de coloración y de precipitación, siendo alguno de ellos de aplicación general, otros de uso más específico y pueden servir para clasificaciones parciales de alcaloides. Se considera que hay presencia de alcaloides si dan reacción positiva a por lo menos cuatro de estos reactivos.

Los reactivos de Dragendorff, Mayer, Wagner y Sonnenschein son de uso general. Los reactivos de ácido nítrico, cloruro de hierro (III)-ácido perclórico, Ehrlich, Marquis y Iodo-ácido clorhídrico son de uso específico.

Los resultados se indican de acuerdo a la siguiente convención:

- i. Si sólo se produce una ligera turbidez (+)
- ii. Si se observa una turbidez definida (++)
- iii. Si se observa la formación de precipitado (+++)
- iv. Si no se observa ningún cambio (-)

La manera de preparar los reactivos de uso general mencionados líneas atrás, se describen a continuación, así como el reactivo de Erlich (específico para alcaloides indólicos y derivados).

a. REACTIVO DE DRAGENDORFF (25, 29)

Se disuelve 8,0 g de nitrato de bismuto (III) pentahidratado ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) en 20 mL de ácido nítrico (HNO_3) ($\rho = 1,18 \text{ g/mL}$ o al 30 %) y 27,2 g de ioduro de potasio (KI) en 50 mL de agua. Se mezclan las dos soluciones y se deja en reposo durante 24 horas. Se decanta y se afora a 100 mL con agua destilada.

Este reactivo se usa sobre soluciones aciduladas previamente con ácido sulfúrico diluido, obteniendo precipitados (rojos o anaranjados, amorfos y poco estables) con la mayoría de alcaloides. Su modo de uso es similar al de Mayer.

b. REACTIVO DE MAYER (25, 29)

Se disuelven 1,36 g de cloruro de mercurio (II), HgCl_2 , en 60 mL de agua y 5 g de ioduro de potasio en 10 mL de agua. Se juntan las dos soluciones y se afora a 100 mL con agua destilada.

Este reactivo se aplica sobre soluciones previamente aciduladas, por ejemplo con $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 2 %; precipita solo en exceso de reactivo y el color del precipitado va del blanco al crema.

Procedimiento:¹

1. Se colocan 0,5 g, aproximadamente, del material molido o desmenuzado en un tubo de ensayo de boca ancha.
2. Se adiciona, aproximadamente, 10 mL de etanol y se hace hervir unos 5 minutos en baño de aceite a unos 90°C. No calentar al mechero directamente.
3. Se filtra la solución etanólica hacia otro tubo de ensayo similar.
4. Se concentra la solución etanólica a sequedad, usando baño maría, baño de aceite o rotavapor.
5. Sobre este residuo seco y a temperatura ambiente se agrega de 2 a 4 gotas de

¹ Se debe trabajar con dos muestras paralelamente, para que una de ellas sirva de blanco.

una solución de HCl al 2%; se agita.

6. Se agrega a continuación una gota del reactivo (Mayer o Dragendorff) y se observa si hay formación de precipitado o turbidez (blanquesina amarillenta o rojiza respectivamente). De ser necesario se añade otra gota de reactivo y se observa comparativamente. Si no apareciera turbidez o precipitado alguno, se da por entendido que no existan alcaloides en la muestra de partida (un exceso de reactivo podría disolver el precipitado).

c. REACTIVO DE WAGNER (25, 29)

Se disuelven 1,27 g de iodo (resublimado) y 2 g de ioduro de potasio en 20 mL de agua; la solución de afora a 100 mL con agua destilada.

Este reactivo se añade sobre soluciones aciduladas de alcaloides, formando precipitados floculantes color marrón o café. Su modo de aplicación es similar al de Mayer.

d. REACTIVO DE SONNENSCHNEIN (25, 29) (ácido fosfomolibdico) Se prepara una solución acuosa, saturada, de molibdato de amonio y se añade lentamente a una solución saturada de fosfato disódico (Na_2HPO_4) que está a unos 40 °C hasta que no se forme más precipitado. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con bastante agua, luego se pasa a un vaso donde se le mezcla con una solución concentrada de carbonato de sodio. La suspensión se calienta hasta que se disuelve todo el precipitado. Después la solución se continúa calentando en baño maría hasta llevarla a sequedad y se haya desprendido todo el amoniaco. El residuo se humedece con ácido nítrico y se vuelve a secar. El nuevo residuo se disuelve en 10 veces su peso de una mezcla de ácido nítrico concentrado y agua (1:9) v/v. Se filtra la solución y se guarda en un frasco bien cerrado.

Este reactivo se aplica sobre soluciones aciduladas de alcaloides, dando precipitados amarillos o naranjas con sales de amonio y alcaloides; con alcaloides reductores da coloración azul. Su modo de aplicación es similar al de Mayer.

e. REACTIVO DE EHRLICH (29)

Disolver 5 g de p-Dimetilaminobenzaldehido, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CHO}$, en 100 mL de etanol.

Este reactivo se aplica en soluciones aciduladas ($\text{HCl}_{(\text{ac})}$) de alcaloides, dando coloración azul, violeta, verde y roja con el pirrol, el indol y compuestos análogos. Si el alcaloide posee CH_α o β al grupo NH , la coloración es violeta. Su modo de aplicación es similar al de Mayer a partir del 5to paso.

5. Sobre el residuo seco y a temperatura ambiente se le agrega de 1 a 5 gotas de etanol.
6. Se agrega a continuación una gota del reactivo de Erlich.
7. Luego, se agrega de a 1 a 5 gotas de ácido clorhídrico 12N, gota a gota.

Según la referencia (28) existe un método para la aplicación del test de Mayer, pero que falla para alcaloides cuaternarios, la ventaja está en que el extracto está libre de muchas sustancias. Este método se describe a continuación:

1. Unos 5 g de planta molida son maceradas por una mezcla compuesta por un volumen de $\text{NH}_3_{(\text{ac})}$ 15N y tres volúmenes de agua destilada hasta consistencia pastosa.
2. La muestra así basificada se recubre con cloruro de metileno, y el conjunto se entibia en baño maría durante algunos minutos.
3. Después de filtrar sobre algodón, la solución orgánica se evapora a sequedad en baño maría o rotavapor.
4. Al residuo seco, a temperatura ambiente se le añade algunas gotas de $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 2 %. Solo si es necesario se filtra.
5. A la solución ácida se adiciona una gota del precipitado de Mayer. La presencia de turbidez o precipitado es indicio de existencia de alcaloides. En ausencia de alcaloides la solución permanece transparente.

4.4 PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DE ALCALOIDES PRESENTES EN PLANTAS (45)

A continuación se resumen las principales etapas físico químicas que comprenden algunas de las referencias estudiadas.

a. Procedimiento N°1. Poupat-1982: Extracción clásica, en continuo, de alcaloides (46).

- Humedecimiento de la planta seca y molida con solución de amoníaco NH_3 (ac) al 25 %, hasta consistencia pastosa.
- Extracción de la muestra en un “extracto Soxhler” con solventes orgánicos, hasta que el resto sólido quede exento de alcaloides (test de Mayer negativo). Si es necesario, cambiar el solvente de extracción.
El extracto orgánico se concentra a la tercera parte de su volumen.
- El extracto orgánico concentrado se extrae con solución acuosa ácida (ácido clorhídrico HCl (ac) 2 - 5 %, o ácido sulfúrico H_2SO_4 (ac) 2 - 5 %). Se descarta la fase orgánica.
- La fase acuosa ácida se extrae con éter de petróleo, para eliminar los compuestos orgánicos solubles (principalmente pigmentos, clorofilas).
- La fase acuosa ácida se alcalaniza con una solución acuosa de amoníaco NH_3 (ac) al 25 %, en presencia de solvente orgánico (cloroformo). Se extraen los alcaloides libres con solvente orgánico. Se descarta la fase acuosa. Las fases orgánicas se reúnen, se secan con sulfato de sodio anhidro, Na_2SO_4 y se concentra a sequedad. El residuo corresponde a la “mezcla bruta de alcaloides”.

b. Procedimiento N° 2: Farnsworth y Euler-1962: Extracción de alcaloides – Procedimiento general (25)

- El material vegetal se “desengrasa” previamente con “éter de petróleo” (30-60 °C).
- Luego, se humedecen con solución de amoníaco NH_3 (ac) al 28 %, y se secan sobre un baño de vapor.
- Se extrae la muestra en un equipo de “extracción a reflujo” con cloroformo durante 30 minutos. Se filtra el solvente, y se vuelve a repetir la extracción una segunda vez.

Los extractos orgánicos se concentran hasta un volumen muy reducido.

- El extracto orgánico concentrado se extrae, en una pera de decantación, con una solución de ácido clorhídrico HCl (ac) al 1 %. Se descarta fase orgánica.
- El extracto acuoso ácido se alcaliniza con solución de amoníaco NH₃ (ac) al 28%. El extracto acuoso básico se extrae dos veces con cloroformo. Los extractos orgánicos se evaporan a sequedad. Se obtiene el “extracto bruto de alcaloides”.

c. Procedimiento N° 3: Rivier y Lindgren – 1972: Aislamiento de alcaloides de la “Ayahuasca” (17).

- Extracción de la muestra mediante agitación con metanol durante una noche. Se filtra el solvente, y se vuelve a repetir la extracción una segunda vez durante 4 horas.
Los extractos orgánicos se concentran a sequedad a presión reducida.
- El residuo se agita con solución de ácido sulfúrico H₂SO₄ (ac) 2N, esto se repite una vez más.
- La fase acuosa ácida se alcaliniza con carbonato de sodio sólido Na₂CO₃. La fase acuosa básica se extrae 3 a 5 veces con cloroformo CHCl₃. Las fases orgánicas se reúnen, se secan con sulfato de sodio anhidro Na₂SO₄ y se concentran a sequedad a presión reducida.

d. Procedimiento N° 4: Hochstein y Paradies – 1957: Extracción de alcaloides de Banisteria caapi (15)

- Se extrae la muestra en un equipo de “extracción a reflujo” con metanol durante 5 horas. Se filtra el solvente, y se vuelve a repetir la extracción dos veces más.
Los extractos orgánicos se concentran hasta sequedad a vacío.
- El residuo se disuelve con una solución de amoníaco NH₃ (ac) al 5 % y se extrae 4 veces con cloroformo CHCl₃. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan con sulfato de sodio anhidro Na₂SO₄ y se concentran a vacío.
El residuo corresponde a los “alcaloides crudos”

e. Procedimiento N° 5: Fish, Johnson y Horning-1995: Aislamiento de bases orgánicas (47).

- Se extrae la muestra con agitación con cloroformo, tetrahidrofurano y amoníaco, durante 1 hora a 40 °C. Se filtra el solvente.

El extracto orgánico se lava con una solución de amoníaco NH_3 (ac) 8N.

El extracto orgánico se concentra hasta un volumen muy reducido por destilación a presión reducida.

El extracto orgánico se diluye con cloroformo CHCl_3 y la fase orgánica se lava con una solución de ácido clorhídrico HCl (ac) 2N

- Se combinan los extractos acuosos ácidos y se alcaliniza con una solución de carbonato de sodio Na_2CO_3 .

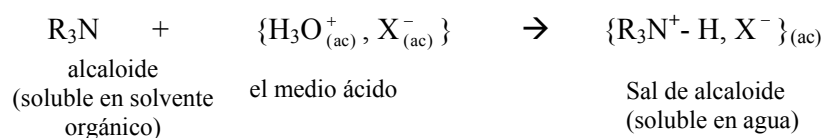
El extracto acuoso básico se extrae repetidas veces con cloroformo CHCl_3 , hasta que la solución acuosa quede exenta de alcaloides (test de Ehrlich negativo).

Los extractos orgánicos se reúnen, se secan con sulfato de magnesio anhidro, MgSO_4 y se concentran hasta sequedad. El residuo proporciona una goma negra.

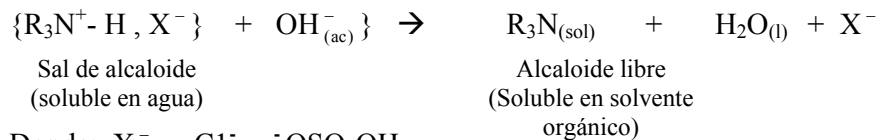
En la tabla N° 4.3 se resumen las diversas etapas consideradas en cada una de las referencias consultadas.

En estos procedimientos se toma ventaja de las propiedades básicas de los alcaloides y de las propiedades de solubilidad diferenciadas que presentan estos compuestos y sus sales para conseguir su separación de los otros tipos de compuestos orgánicos presentes en las plantas (triterpenos, flavonas, etc.). Las reacciones químicas involucradas, a la que sólo responden los alcaloides y sus sales son las siguientes:

i. Reacción de alcaloides en medio ácido.



ii. Reacción de sales de alcaloides en medio básico



Donde: $X^- = Cl^- , ^-OSO_2OH$

Estos procedimientos se consideran entre los procedimientos de “extracción por solventes”, en la clasificación proporcionada por Sangster (1960) [48](#).

Como se puede observar en la parte experimental de nuestro trabajo, hemos seguido procedimientos similares a los descritos.

4.5 PURIFICACIÓN DE ALCALOIDES POR MÉTODO CROMATOGRÁFICOS

La información básica sobre la cromatografía y sus métodos de análisis obra en los textos y bibliografía que se adjunta en el presente informe: [30](#), [31](#), [32](#), [33](#), [34](#), [35](#), [36](#). Pero cabe mencionar el uso de la cromatografía de gases (GE), como método de análisis de mezcla de alcaloides (Rivier y Lidgren, [17](#); Holmstedt, [37](#)), así se determinó la presencia de Harmina a partir de una fracción de alcaloides a partir de la *Banisteriopsis caapi* (Spruce) Morton, y confirmada por la Espectrografía de Masas (EM), mostrando asimismo la ventaja de la técnica de acoplamiento CG-EM ([18](#)).

La cromatografía de capa delgada (o “capa fina”) es la técnica más usual, y se utilizan, principalmente, Silicagel G ([24](#)) o la Silicagel 60-GF₂₅₄; cromatofolios de Al con Silicagel 60F₂₅₄ (0.2 mm); otros absorbentes usuales son: óxido de aluminio G, Poliamida, Celulosa o la misma Silicagel G, hecha alcalina por preparación de la placa con una solución de KOH 0,5 N o NaOH 0,1 N en lugar de agua pura. Los sistemas de solventes son también muy variados, y al igual que las reacciones de coloración y de precipitación, algunos son considerados de uso general y otros han sido desarrollados más específicamente.

Tabla N° 4.3.- Procedimientos de extracción y características de alcaloides presentes en plantas

DESCRIPCIÓN RESUMEN	METODOS				
	POUPAT (1982)	FARNSWORTH (1962)	RIVIER	HOCHSTEIN (1957)	FISH (1955)
Desengrasado	-	Éter de petróleo 30-60 °C	-	-	-
Alcalinización de la muestra inicial	NH _{3(ac)} 25 %	NH _{3(ac)} 28 %	-	-	-
Extracción con solventes	Éter o cloruro de metileno o cloroformo	Cloroformo (reflujo)	Metanol (temp. amb.)	Metanol (reflujo)	Cloroformo THF Amoniaco a 40 °C
Concentración del extracto orgánico	1/3 Vol.	A casi sequedad	A sequedad	A sequedad	A casi sequedad
Acidificación	HCl _(ac) 2,5 %	HCl _(ac) 1 %	H ₂ SO _{4(ac)} 2N	-	HCl _(ac) 2N
Extracción (lavado con solvente)	Éter de petróleo	-	Cloroformo	-	-
Basificación de la fase acuosa ácida	NH _{3(ac)} 25 %	NH _{3(ac)} 28 %	Na ₂ CO _{3(s)}	NH _{3(ac)} 5%	Na ₂ CO _{3(ac)}
Extracción de la fase acuosa básica con solventes	Éter, cloruro de metileno o cloroformo	Cloroformo	Cloroformo	Cloroformo	Cloroformo
Concentración de la fase orgánica (obtención del extracto bruto de alcaloides)	A sequedad	A sequedad	A sequedad (a presión reducida)	A sequedad (a vacío)	A sequedad
Trabajo posterior del extracto	-	CCF	Purificación e identificación por CGL – EM	CP-IR	CP

El óxido de aluminio, el óxido de magnesio o cloruro de calcio, tienen la ventaja de no requerir la adición de amortiguadores para lograr una buena resolución de los alcaloides (25). En la Tabla 4.4 se resumen algunos de los sistemas más usuales en CCD de alcaloides.

El agente revelador de uso general es el **Reactivo de Dragendorff** cuya

aplicación produce, generalmente manchas de color naranja; son reactivos más específicos el Reactivo de Ehrlich y el $\text{FeCl}_3/\text{HClO}_4$ para alcaloides indólicos (24).

La cromatografía de capa delgada preparativa (CCDP) y la cromatografía de columna (CC) siguen constituyendo las técnicas más comunes para la separación de los alcaloides de los extractos crudos; los sistemas de solventes y los absorbentes son generalmente los señalados para la CCD. Últimamente se está generalizando el uso de Sephadex LH-20 por elusión con metanol y el HPLC especialmente con columna de fase reversa.

Los alcaloides indólicos del tipo de la Ergotamina dan buena separación con benceno: N_2N - dimetilformamida (13:1) y con EtOAc : EtOH : N_2N - dimetilformamida (13:1:1). Como agente cromogénico se usó el reactivo de Ehrlich (25).

Los reveladores o reactivos de coloración para CCD o CCP de alcaloides son: reactivos de Ehrlich, reactivo modificado de Dragendorff (modificación de Munier y Macheboeuf), reactivo de Mayer modificado, entre otros. A continuación se indica el modo de preparación y su forma de uso y alcances.

REACTIVO DE EHRLICH

“Se disuelve 1 g de p-dimetilaminobenzaldehído ($\text{p}-(\text{CH}_3)_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$) en una mezcla de 25 mL de ácido clorhídrico concentrado (12 N) y 75mL de metanol” (24).

“Se mezcla una solución etanólica al 5 % de p-dimetilaminobenzaldehído con ácido clorhídrico concentrado en la proporción en volumen de 1:5, respectivamente” (25)

Este reactivo de Ehrlich (según refer. 24 o 25) se pulveriza sobre el cromatograma y se calienta a 90-100 °C; si los alcaloides son indólicos o derivados, aparecerán manchas azules, violetas, verdes o rojas.

REACTIVO DE DRAGENDORFF (MODIFICADO DE MUNIER Y MACHEBOEUF)

Solución A: 0,85 g de subnitrato de bismuto ($5\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 6\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) disuelto en una mezcla de 10 mL de ácido acético y 40 mL de agua.

Tabla N° 4.4.- Sistemas de solventes más usuales en cromatografía de capa delgada para alcaloides.

SISTEMA DE SOLVENTES	PROPORCIÓN EN VOLUMEN	APLICACIÓN
EN SILICA GEL G: Tol: EtAc: Et ₂ NH EtOAc: MeOH: H ₂ O MeOH: NH ₄ OH CHCl ₃ : Et ₂ NH Tol:Me ₂ CO: EtOH: NH ₃ Me ₂ CO: H ₂ O: NH ₃ HOAc: EtOH Hep: MEK: MeOH n-propanol:NH ₃ CHCl ₃ : EtOH CHCl ₃ : EtOH	70:20:10 100:13,5:10 200:3 90:10 40:40:6;2 90:10 1:3 58:34:8 8:2 9:1 9:1	General General General Alcaloides de la corteza de la quina alcaloide del opio alcaloide del opio alcaloide de Solenaceae Solanina Alcaloides de Rauwolfia alcaloides de la β-carbolina alcaloides de la β-carbolina alcaloides de la purina Cefaina, Teobroamina, Teofilina.
EN SILICA GEL G/SILICA GEL GF₂₅₄ (1:1) CHCl ₃ : Me ₂ CO CHCl ₃ : EtOH	5:4 9:1	Alcaloides oxindólico Alcaloides oxindólico
EN POLIAMIDA Ciclohexano: EtOAc: n-propanol: MeNH ₂	300:25:9:1	Alcaloides del opio
EN ALUMINA CHCl ₃ : EtOH : Me ₂ CO	18:1:1	Alcaloides de Rauw

Solución B: 8 g de Ioduro de Potasio disueltos en 20 mL de agua.

Antes de usarse, mezclar 5 mL de Solución A con 5 mL de Solución B y se añaden 20 mL de ácido acético y luego agua hasta aforar a 100 mL.

Este Reactivo de “Dragendorff modificado” se pulveriza sobre el cromatograma, apareciendo manchas naranja a rojo –si hay alcaloides- las cuales deben conservarse cuando menos 24 horas para considerarse prueba positiva (25).

REACTIVO DE MAYER

Solución A: 13,5 g de Cloruro de Mercurio (II) y 49,8 g de Ioduro de Potasio; se disuelve cada uno de 20 mL de agua, se mezclan y completa a 100 mL. Agregar a la mezcla 15 mL de ácido clorhídrico acuoso al 17 %.

Solución B: 5 g de Cloruro de Zinc en 80 mL de ácido clorhídrico al 37 %

Solución C: Solución de Amoníaco al 15 %

El cromatograma se aspersa con la solución A, luego se lava el cromatograma con agua durante 10 min, se deja escurrir y se aspersa, a continuación, con la solución B y después con la solución C. Si existe alcaloides se observarán manchas marrones.

4.6 IDENTIFICACIÓN ESPECTROSCOPICA DE ALCALOIDES**4.6.1 ESPECTROMETRIA DE MASAS (EM)**

La mayoría de los métodos físicos y espectroscópicos empleados por los químicos en la determinación de estructuras están relacionados con la física de las moléculas; la espectroscopia de masas se extiende a la física y química de las moléculas, particularmente con iones gaseosos.

En la espectroscopia de masas convencional los iones interesantes son los cargados positivamente. El espectrómetro de masas tiene tres funciones: (34)

1. Producir iones a partir de las moléculas a investigar.
2. Separa estos iones de acuerdo con la relación masa – carga.
3. Medir las abundancias relativas de cada ión.

Las moléculas orgánicas, al estado gaseoso y a baja presión, son bombardeadas con un haz de electrones de alta energía, $70 \text{ eV} < > 1600 \text{ Kcal/mol}$, desprendiendo uno de los electrones de la molécula y generando, por tanto, un ión de carga positiva al que se le denomina ión molecular (ión matriz) y se le representa por M^+ , (38), cuyo valor m/e es, evidentemente, la masa molecular de la estructura o fórmula. La carga es monopositiva para la mayoría de estos iones, de manera que m/e es simplemente la masa del ión.

El conjunto de iones se analiza de modo que se obtiene una señal para cada valor de m/e representado; la intensidad de cada señal refleja la ABUNDANCIA RELATIVA del ión que produce la señal. El pico mayor se denomina PICO BASE, y su intensidad se toma como 100 %; los otros máximos se expresan en relación con el pico base. Un diagrama que ilustra las intensidades relativas de las señales correspondientes a los diversos valores m/e se denomina ESPECTRO DE MASAS, y es muy característico de un compuesto en particular. (39)

Los espectros de masas pueden utilizarse de dos modos generales:

- a: Para comprobar la identidad de las estructuras, a partir de la masa molecular obtenida (siendo su precisión superior a cualquier otro método).
- b: Para ayudar a establecer la estructura o fórmula de una sustancia a partir del análisis de los diversos fragmentos que constituyen el espectro de masas. (38)

Holmstedt y Lindgren (1979) (40) proporcionaron los espectros de masas de la Harmina, así como de otros seis alcaloides de la Harmina, así como de otros seis alcaloides indólicos (DMT, MT, 5-MeO-MMT, 5-MeO-DMT, 5-OH-DMT y tetrahidroharmina).

Los espectros de masas que obtuvimos a partir de compuestos puros (SIGMA-USA) (Harmina, Harmalina, MMT, 5-MeO-DMT), son similares a aquellos publicados por la bibliografía ya indicada.

A continuación exponemos el espectro de masas de la Harmina y su fragmentación correspondiente o los picos moleculares establecidos por la bibliografía (17,40) Rivier and Lindgren (17), se establece el pico base M^+ para la Harmina de 212, y de otros fragmentos: 106, 169, 197.

Como hemos indicado, los picos más importantes, para la Harmina son: 212 (M^+ , pico base), 106, 169, 197: and Lindgren (17).

La estructura de la Harmina es:

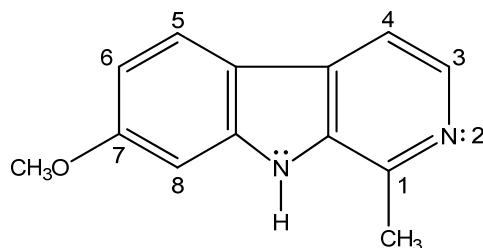


Figura N° 4.3.- Estructura de la harmina ($C_{13}H_{12}N_2O$), cuya masa molecular es 212

A continuación se presentan los esquemas de producción del pico base, así como las fragmentaciones correspondientes.

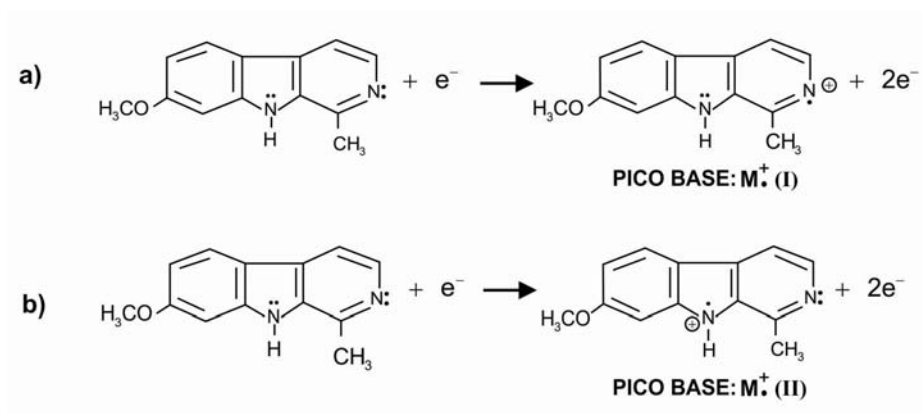


Figura N° 4.4.- Representación de dos posibilidades de formación (I, II) del pico base de la harmina $M^+ 212$

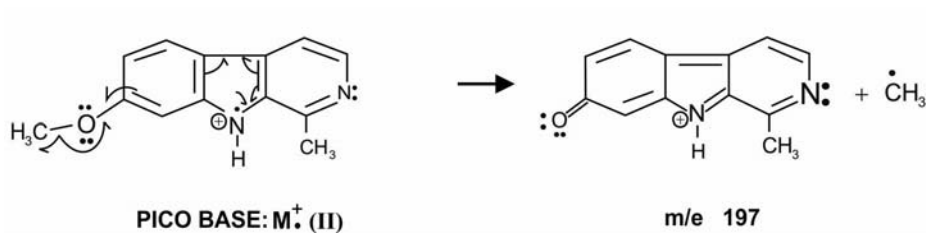


Figura N° 4.5.- Fragmentación del pico base (II) de la harmina para formar el fragmento m/e 197, con pérdida de $M^+ -15$ ($M^+ -CH_3$).

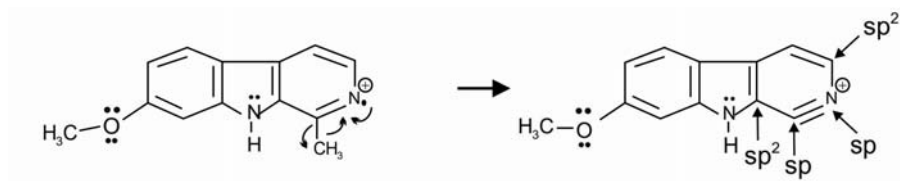


Figura N° 4.6.- Representación de una estructura, con N cuaternario, a partir del pico base M^+ (I)

Observación: Este producto no sería posible ya que implicaría una estructura forzada con C y N cuaternarios de geometría lineal (hibridación sp), teniendo a ambos extremos carbonos con hibridación sp^2 .

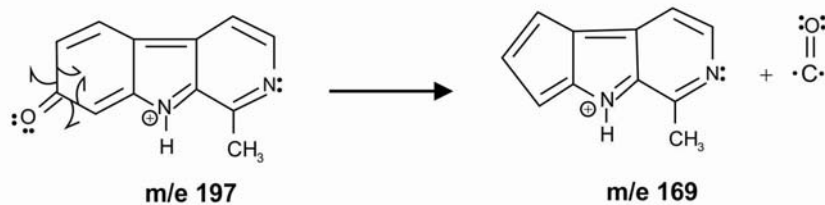


Figura N° 4.7.- Fragmentación del m/e 197 para producir m/e 169 por pérdida del grupo carbonilo de m/e 28.

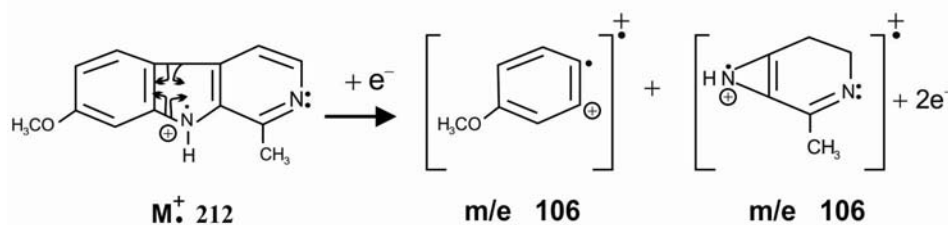


Figura N° 4.8.- Fragmentación del pico base m/e 212, para generar dos posibles estructuras diferentes, con m/e 106.

El espectro de masas de una muestra de Harmina Q.P. (Sigma – USA) se representa a continuación (Fig. N°4.9) y se puede apreciar los cuatro picos: el pico base M^+ . 212 y los picos e/m (197, 169 y 106).

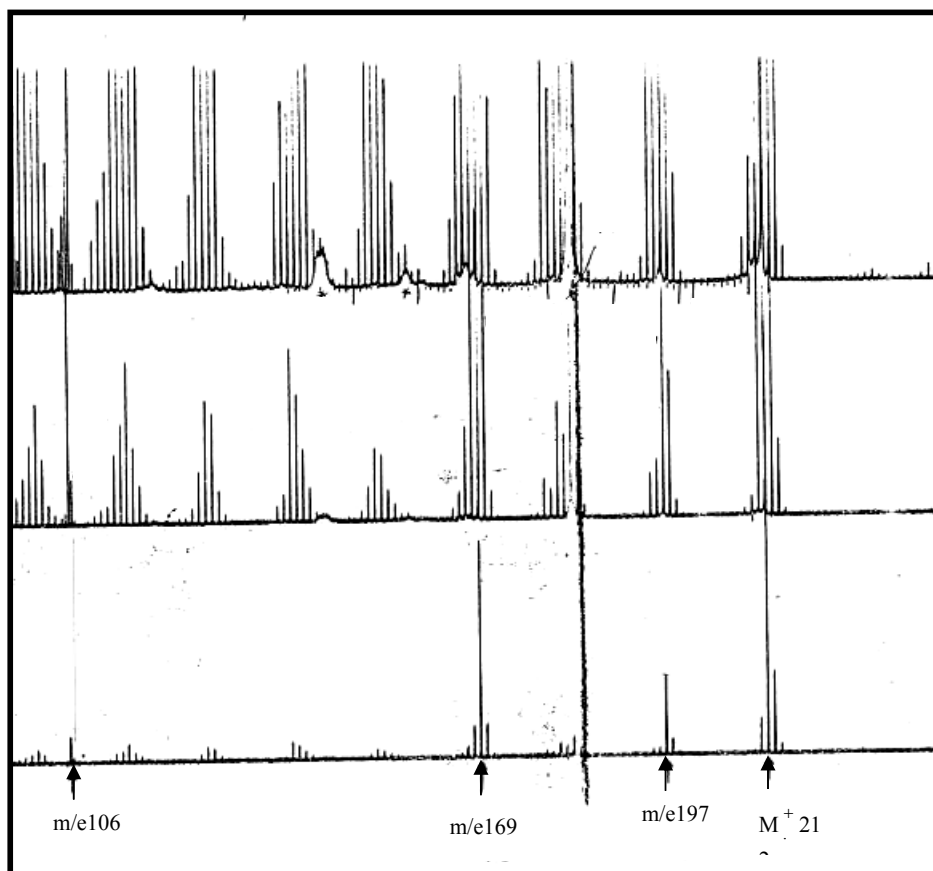


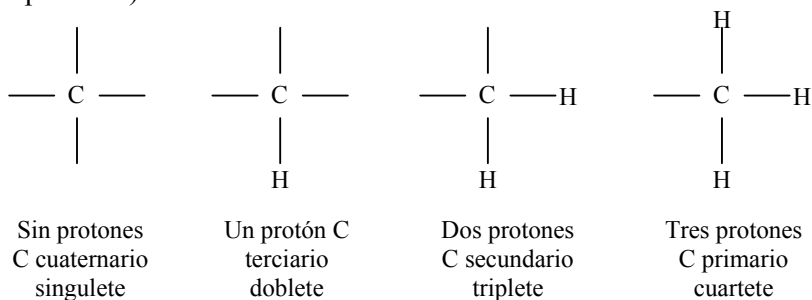
Figura N° 4.9.- Espectro de masas de una muestra de harmina Q.P. (Sigma – USA), donde se muestran los picos con m/e 106, 169, 197 y 212.

4.6.2 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DEL CARBONO-13 (^{13}C -RMN)

La ^{13}C -RMN o RMC es un método espectroscópico que se utiliza comúnmente para complementar la ^1H -RMN. Debido a la poca abundancia natural del ^{13}C , solo en ocasiones se encuentra un ^{13}C suficientemente cercano a otro ^{13}C . Como resultado todos los espectros RMC normalmente no presentan desdoblamiento carbono-carbono. Sin embargo existe desdoblamiento de las señales ^{13}C por los protones; pero esto se corrige desacoplando los espines del ^{13}C y del protón. El desacoplamiento puede

hacerse principalmente de dos formas (dependiendo de la frecuencia de la radiación utilizada para la doble resonancia)

- i. Desacoplamiento ^{13}C y protón: da como resultado un espectro totalmente desacoplado de los protones y no presenta ningún desdoblamiento. El espectro consiste en un conjunto de picos simples, uno para cada carbono de la molécula- o para cada conjunto de carbonos equivalentes-. Este tipo de espectros es el que se utiliza comúnmente para el análisis instrumental.
- ii. Desacoplamiento parcial de Hidrógeno: este método da un espectro que muestra el desdoblamiento de la señal de carbono solamente con los protones unidos a ese carbono, es decir se observa solo el acoplamiento $^{13}\text{C-H}$ y no los $^{13}\text{C-C-H}$ o $^{13}\text{C-C-C-H}$. A este tipo de espectro lo llamaremos de **Acoplamiento Protónico**. Por consiguiente la multiplicidad de la señal de cada carbono depende de cuantos protones están unidos a él, así tendremos que un carbono sin protones (carbono cuaternario) dará un singulete, un carbono con un protón (carbono terciario) dará un doblete, un carbono con dos protones (carbono secundario) dará un triplete y un carbono con tres protones (carbono primario) dará un cuartete o cuarteto.



El espectro que presentaremos es del primer tipo o sea aquel que da un espectro totalmente desacoplado.

Según la referencia [41](#) los valores de desplazamiento químico para la harmina son:

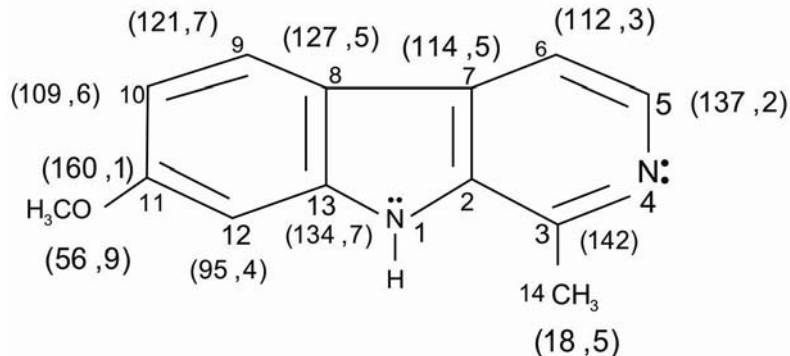


Figura N° 4.10.- Desplazamiento Químico (en ppm) de los carbonos de la
harmina C₁₃H₁₂N₂ (41), en la ¹³C-RMN

4.7 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DEL HIDRÓGENO (¹H-RMN)

El espectro de RMN¹H de la harmina pura (sigma – USA) se presenta en la figura N° 4.11; los valores de desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento que de aquí se extraen, se resumen en la molécula de la harmina representada en la figura N° 4.12. Además, y para un mejor análisis de la porción del espectro correspondiente a ($\delta=6,5 - 8,5$ ppm), se tendrá en cuenta el espectro amplificado de la porción aromática de la harmina extraída del “Ayahuasca”-B. Caapi, Fig N° 4.13. Para facilidad de observación, en estos espectros se ha tratado de eliminar las señales de los solventes y/o impurezas que aparecen en los espectros reales.

a. DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (δ)

En el espectro del alcaloide puro (sigma – USA), los valores de desplazamientos químicos son registrados por el equipo en la parte superior del espectro de ¹H-RMN (Fig. N° 4.11); se ha utilizado como solvente el cloroformo, CHCl₃, y estamos aproximando los valores a dos decimales.

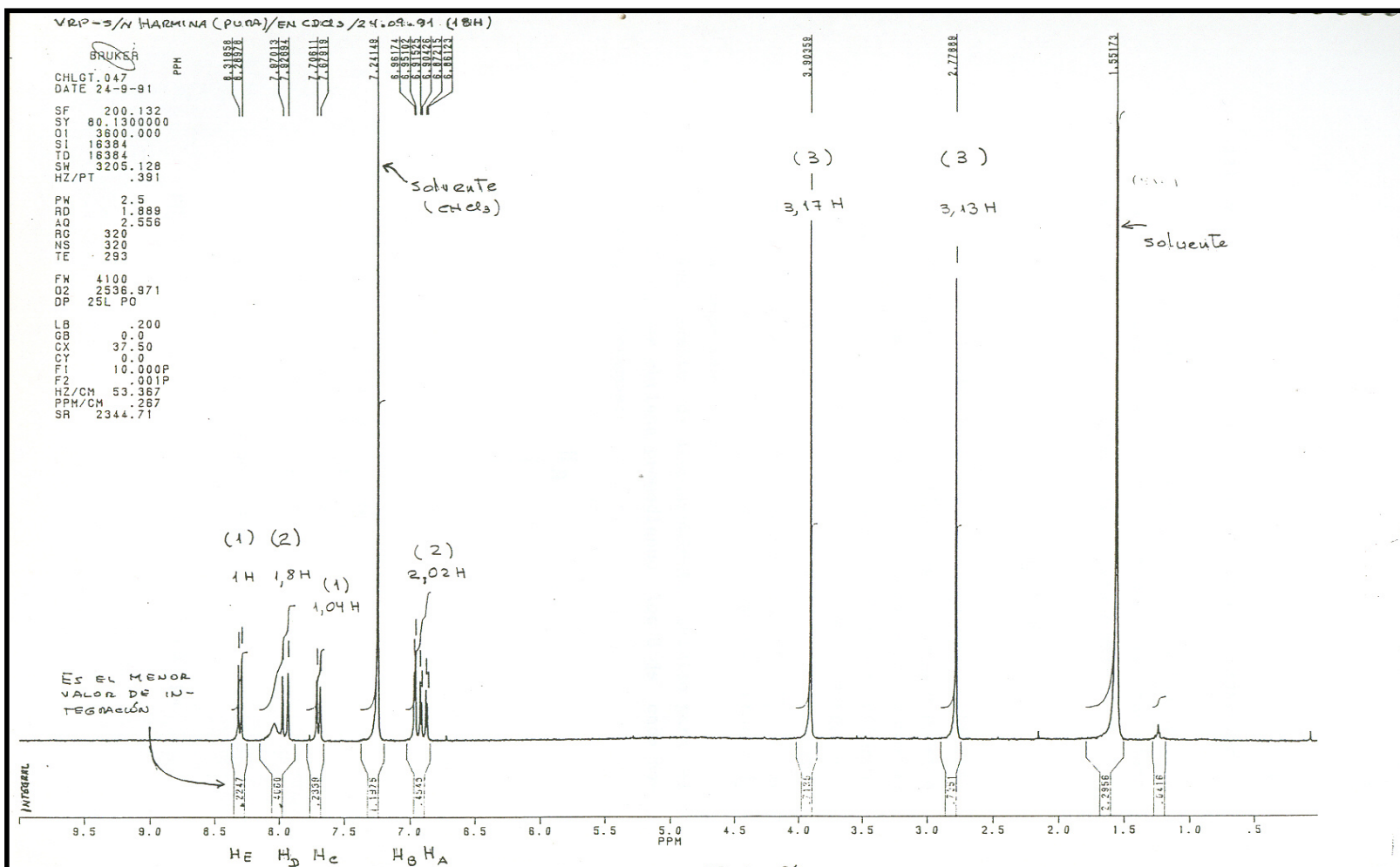


Figura N° 4.11.- Espectro de ¹H - RMN de la harmina pura (Sigma - USA).

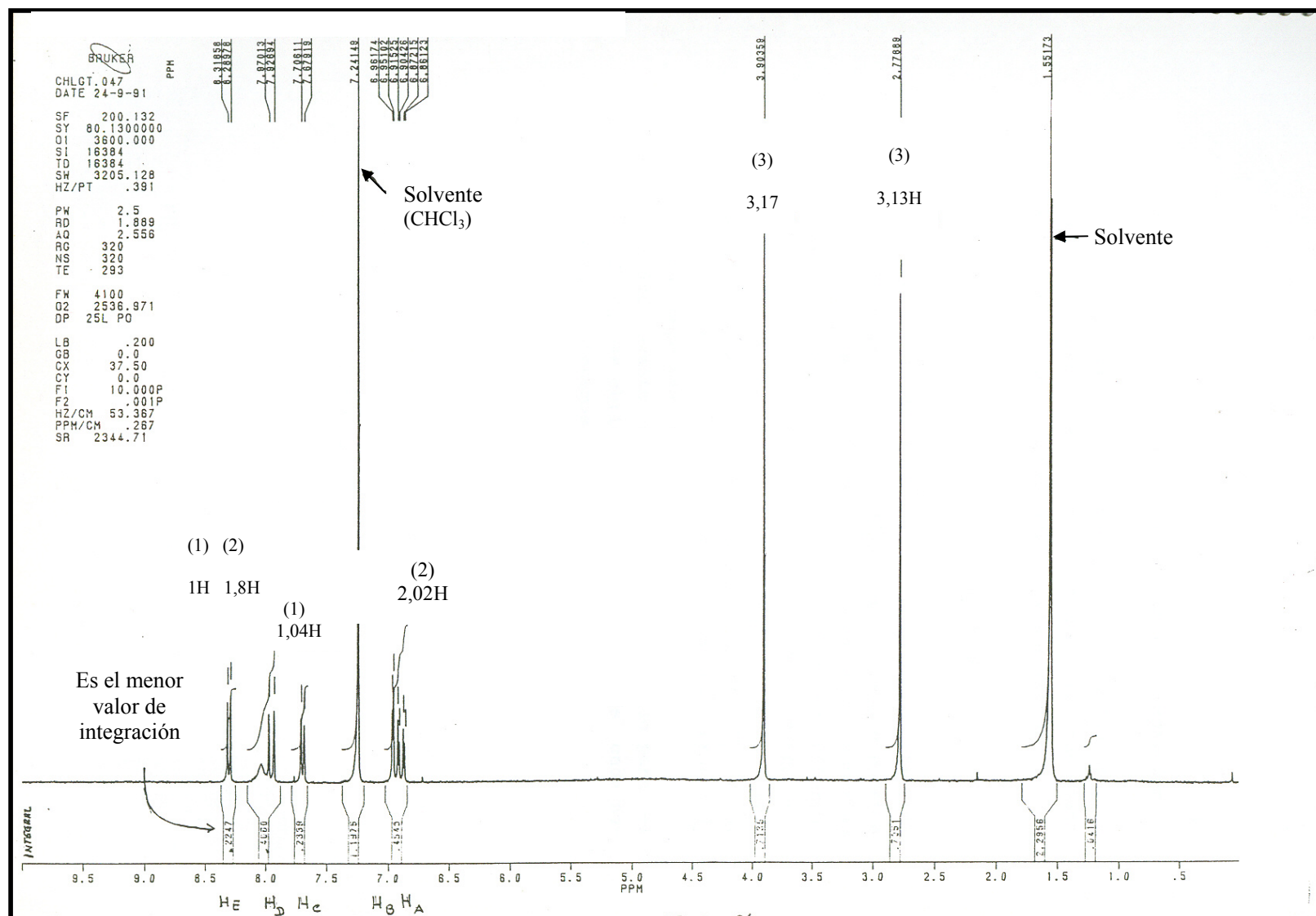
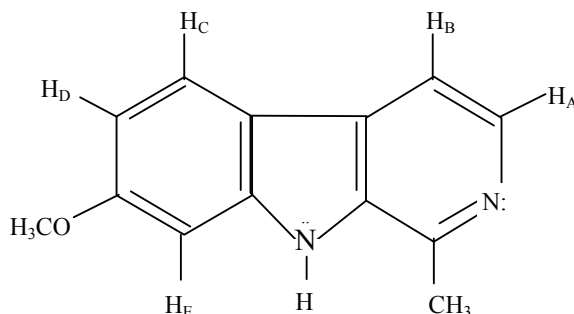
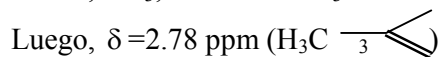


Figura N° 4.12.- Espectro de RMN – H de la harmina pura (Sigma - USA).

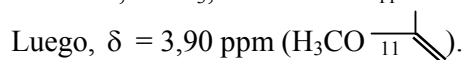
Para una mejor comprensión del análisis, representamos como H_A, H_B, H_C, H_D y H_E a los protones aromáticos de la harmina unidos a los carbonos N° 5, 6, 9, 10 y 12, respectivamente, y los desplazamientos químicos indicados se han copiado de la figura N° 4.11 (harmina pura, Sigma-USA), y se han aproximado a tres cifras significativas.



- i. $\delta = 2,77889$ ppm = 2,78 ppm; singulete: integración = 4,1 cm (*). Esta señal correspondería a los tres hidrógenos equivalentes del grupo metilo, CH₃, enlazado a C₃.



- ii. $\delta = 3,90359$ ppm = 3,90 ppm; singulete; integración = 4,1 cm. (*) ésta señal correspondería a los tres hidrógenos equivalentes del grupo metoxilo, OCH₃, enlazado a C₁₁.



(*). *Estos valores han sido medidos en el espectro original; el espectro mostrado (Fig. N° 4.11) está a escala reducida del original.*

- iii. $\delta = 6,86123$ (6,86) a $6,96174$ (6,96) ppm; tres dobletes (figura N° 4.13 correspondiente al espectro de ¹H-RMN amplificado en esta zona), integración = 2,7 cm.

En los dos casos anteriores, i y ii, el valor 4,1 cm de integración nos indica 3 hidrógenos en cada caso; entonces 2,7 cm de integración corresponde a: (2,7 cm x 3 / 4,1 cm) = 2 protones

En el espectro de ¹H-RMN de la Fig. N° 4.11, se puede observar el rango de $\delta = 6,86 - 8,50$ ppm. En el espectro amplificado (Figura 4.13)

podemos apreciar más fácilmente como estos tres dobletes (tres picos o señales) corresponden a dos protones diferentes; los dos primeros dobletes, de tamaño semejante, corresponden al protón más protegido (hacia campo más alto), al cual denominaremos protón H_A; y al otro doblete le corresponderá el segundo protón H_B (hacia campo más bajo).

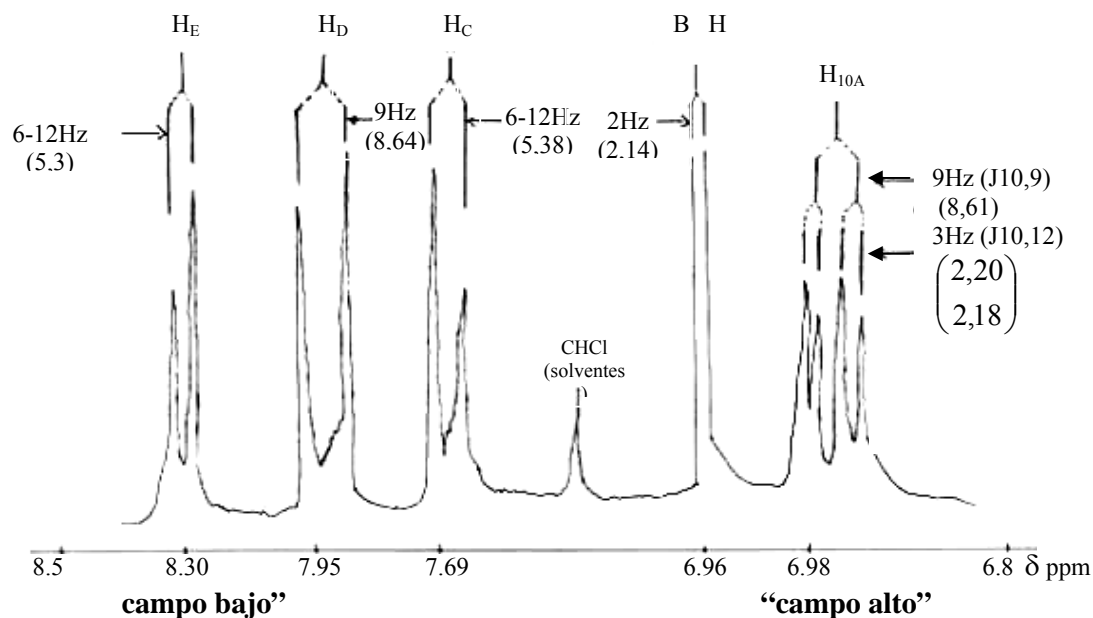


Figura N° 4.13.- Espectro de ¹H-RMN de la harmina, amplificada en la zona de δ = 6,8 ppm a 8,5 ppm. Los valores de J corresponden a valores teóricos (38) y los valores entre paréntesis corresponden a aquellos obtenidos de la harmina pura, Sigma – USA.

El valor exacto de desplazamiento químico para el protón H_A se obtiene promediando los δ de cada doblete; así tenemos:

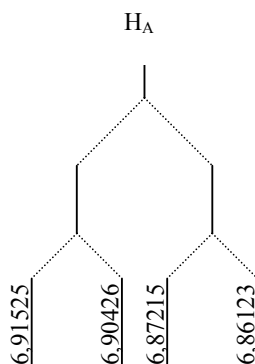


Figura. 4.14.- Espectro de RMN-¹H, amplificado en la posición aromática

($\delta=6,8-7,0$ ppm) de la harmina pura Sigma-USA.

$$\delta H_A = \frac{\frac{6,86+6,87}{2} + \frac{6,90+6,92}{2}}{2} = 6.89 \text{ ppm}$$

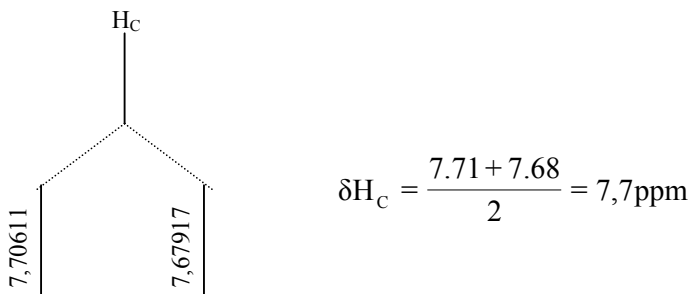
Este protón H_A es el proton aromático de la harmina: H_5 .

De los tres dobletes señalados líneas atrás, nos queda un doblete hacia campos más bajo, que corresponde al protón denominado H_B .

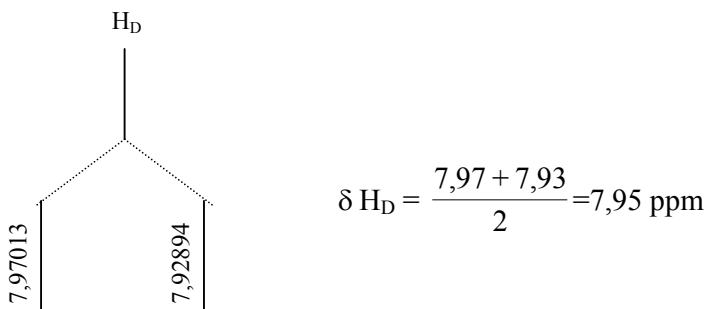
Su δ promedio será:

$$\delta H_B = \frac{6.96 + 6.95}{2} = 6.96 \text{ ppm}$$

- iv. A campo más bajo aparecen tres dobletes bien diferenciados (tanto en la Fig. N° 4.11 como en la Fig. N° 4.13) que corresponderían, cada uno, a un protón que interaccionaría con un protón vecino. Los desplazamientos químicos de cada uno de estos protones se puede calcular tal como se hizo para H_B , y serán denominados H_C , H_D y H_E , de mayor a menor campo respectivamente.



Doblete: integración = 1,3 cm \rightarrow # protones = $\frac{1,3 \text{ cm} \times 3}{4,1 \text{ cm}} = 1$ protón



$$\text{Doblete: integración} = 2,4 \text{ cm} \quad \rightarrow \quad \# \text{ protones} = \frac{2,4 \text{ cm} \times 3}{4,1 \text{ cm}} = 2 \text{ protones}$$

La señal de este protón se integró junto con la señal del protón del indol N-H; esta señal es móvil y en el espectro de la Fig. N° 4.13 aparece a $\delta = 8 \text{ ppm}$ (banda pequeña).

$$\delta H_E = \frac{8,32 + 8,29}{2} = 8,30 \text{ ppm.}$$

$$\text{Doblete; integración} = 1,35 \text{ cm} \quad \rightarrow \quad \# \text{ protones} = \frac{1,35 \text{ cm} \times 3}{4,1 \text{ cm}} = 2 \text{ protones}$$

Tabla N° 4.5.- Resumen de los diferentes desplazamientos químicos de los protones en la harmina.

$\delta \text{ ppm}$	Multiplicidad de la Señal	Integración	Tipo de Protón	N° H	Valor de Integración / H
2,78	Singulete	4,1 cm	CH ₃	3	1,36 cm
3,90	Singulete	4,1 cm	OCH ₃	3	1,36 cm
6,89-6,96	3 Dobletes	2,7 cm	H _A , H _B	2	1,35 cm
7,695 = 7,7	Doblete	1,3 cm	H _C	1	1,30 cm
7,95 ~ 8	Doblete Singulete (banda ancha pequeña)	2,4 cm	H _D , N-H	2	1,20 cm
8,30	Doblete	1,35 cm	H _E	1	1,35 cm

Observamos que la integración del espectro está de acuerdo con lo esperado.

b. ACOPLAMIENTO SPIN – SPIN. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO “TEÓRICOS”

En nuestra molécula de harmina se tiene dos sistemas aromáticos diferenciados.

En (I) existe 3 protones acoplados (en posición orto, meta y para) unos respecto a otros.

En (II) existen 2 protones acoplados: H₅ y H₆, en posición cis (analizado

como sistema olefínico).

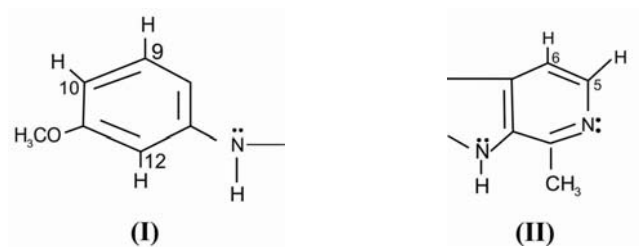


Figura N° 4.15.- Las estructuras (I) y (II) corresponden a dos mitades de la harmina para estudiar sus acoplamientos.

SISTEMA II

Según referencia 38 (Silverstein et. al.- 1974, Apéndice f, pág. 226-227)

tenemos:

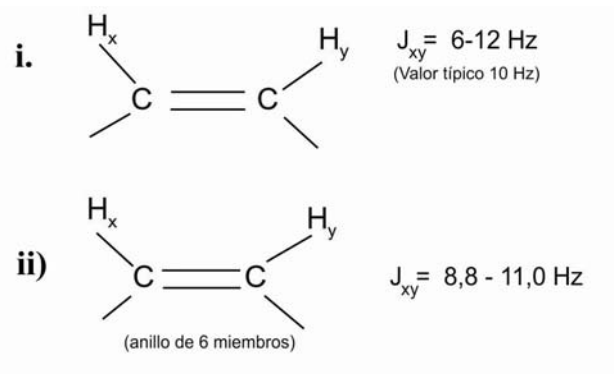


Figura N° 4.16.- En esta figura se muestra las constantes de acoplamiento de los hidrógenos olefínicos.

Según la figura N° 4.15, H₅ acopla con H₆ y viceversa, y tendrá una constante de acoplamiento (J) de 6-12 Hz; es decir se tendrán dos dobletes acoplados, donde H₅ por encontrarse cercano al átomo de N apareará a campo bajo.

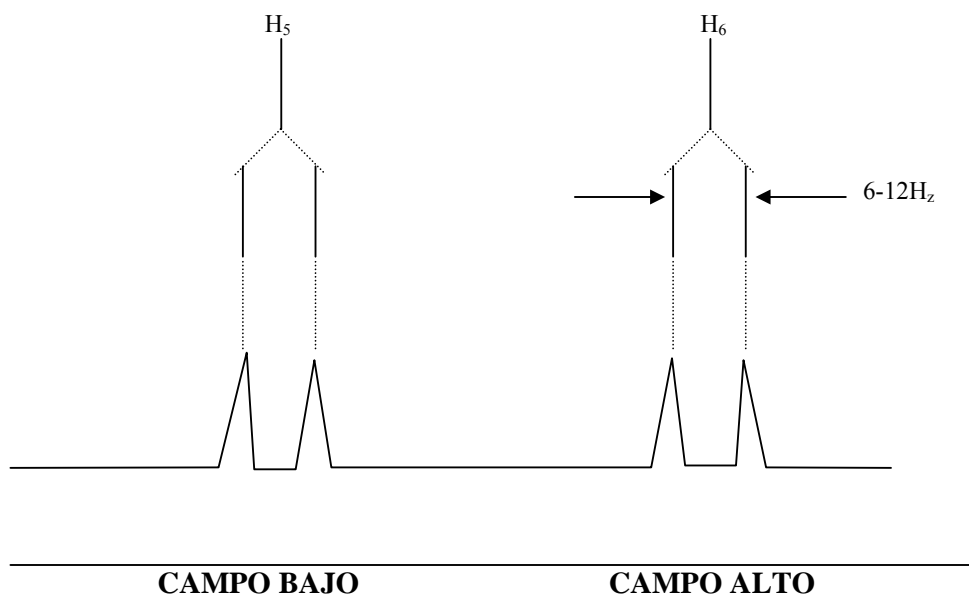
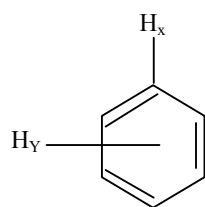


Figura N° 4.17.- Acoplamiento a campo alto y campo bajo de 2 hidrógenos olefínicos

SISTEMA I

(H₉, H₁₀, H₁₂)

De las tablas de la referencia 38 (Silverstein et. al.- 1974, apéndice f, pág. 226-227) tenemos:

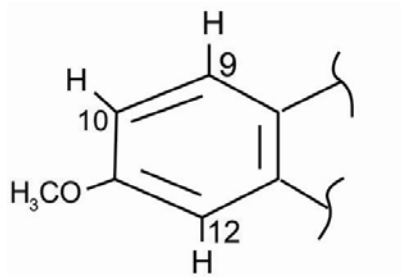


$J_{orto} = 6-10 \text{ Hz}$ (valor típico = 9 Hz)

$J_{meta} = 1-3 \text{ Hz}$ (valor típico = 3 Hz)

$J_{para} = 0-1 \text{ Hz}$ (valor típico = 0 Hz)

Por tanto, los acoplamientos esperados para los tres protones H₉, H₁₀ y H₁₂ serán:



1. Protón H₉

$$J_{H_9H_{10}} = J_{\text{orto}} = 9 \text{ Hz}$$

$$J_{H_9H_{12}} = J_{\text{para}} = 0 \text{ Hz (no acoplan)}$$

Luego H₉ solo acopla con H₁₀, el valor de la J_{9,10} será 9 Hz.

2. Protón H₁₀

$$J_{H_9H_{10}} = J_{\text{orto}} = 9 \text{ Hz}$$

$$J_{H_9H_{12}} = J_{\text{para}} = 3 \text{ Hz}$$

Luego H₁₀ acopla con ambos protones, H₉ y H₁₂.

3. Protón H₁₂

$$J_{H_{12}H_{10}} = J_{\text{meta}} = 3 \text{ Hz}$$

$$J_{H_{12}H_9} = J_{\text{para}} = 0 \text{ Hz}$$

Luego H₁₂ solo acopla con H₁₀, su J_{12,10} será 3 Hz.

Representando estos acoplamientos spin – spin tenemos:

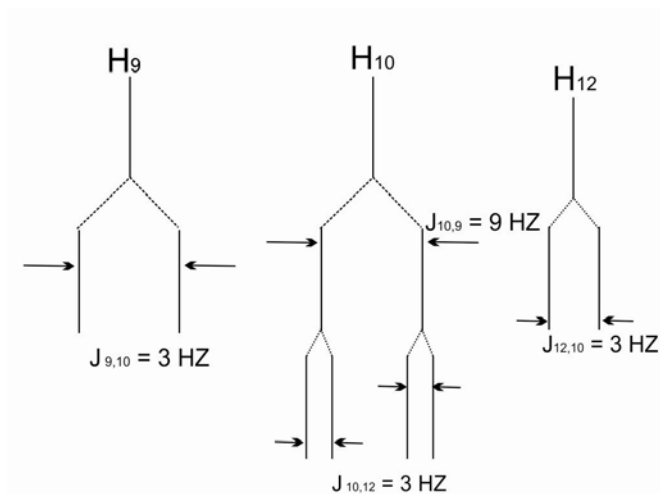


Figura N° 4.18.- Acoplamiento spin – spin para los hidrógenos 9, 10 y 12

Representando estos valores en la molécula de la harmina tenemos:

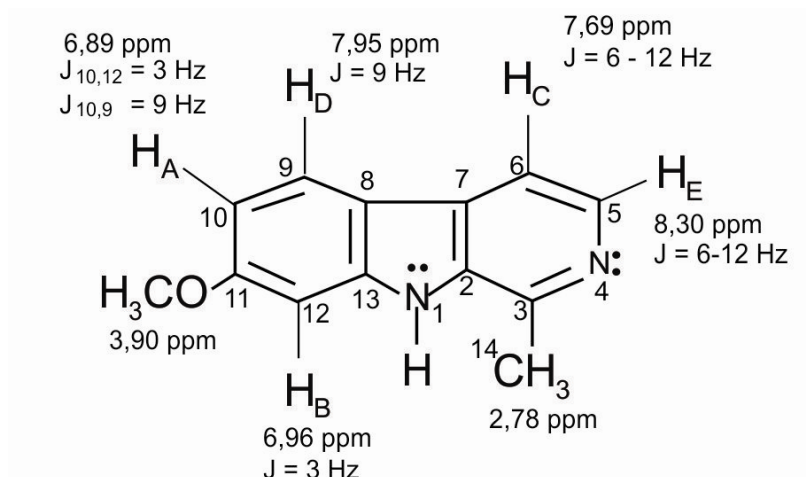
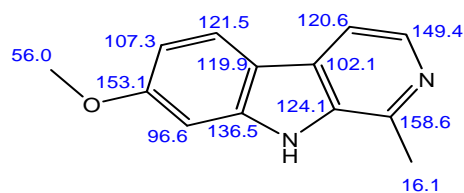


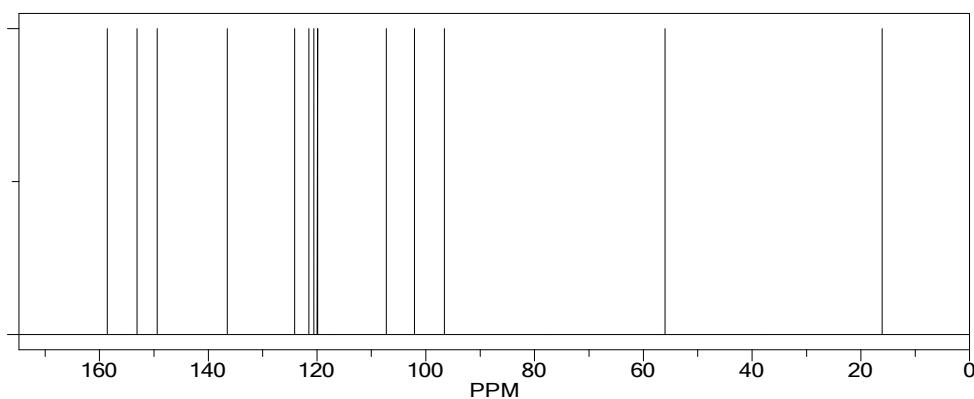
Figura N° 4.19.- Estructura de la harmina, conteniendo los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento en la ^1H -RMN.

A continuación mostramos los espectros de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN simulados o estimados, donde se muestra los diferentes valores del desplazamiento químico de los carbonos y el protocolo de la predicción de los mismos, para que sirva como un referencial de los valores mostrados en la figura N° 4.10 (^{13}C -RMN) y 4.13 (^1H -RMN) y poder comparar, corroborando los valores dados por la bibliografía de la referencia [41](#) y [38](#).

ChemNMR C-13 Estimation



Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough

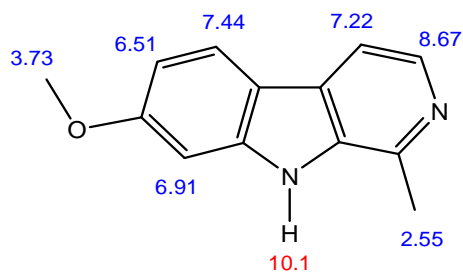


Protocol of the C-13 NMR Prediction:

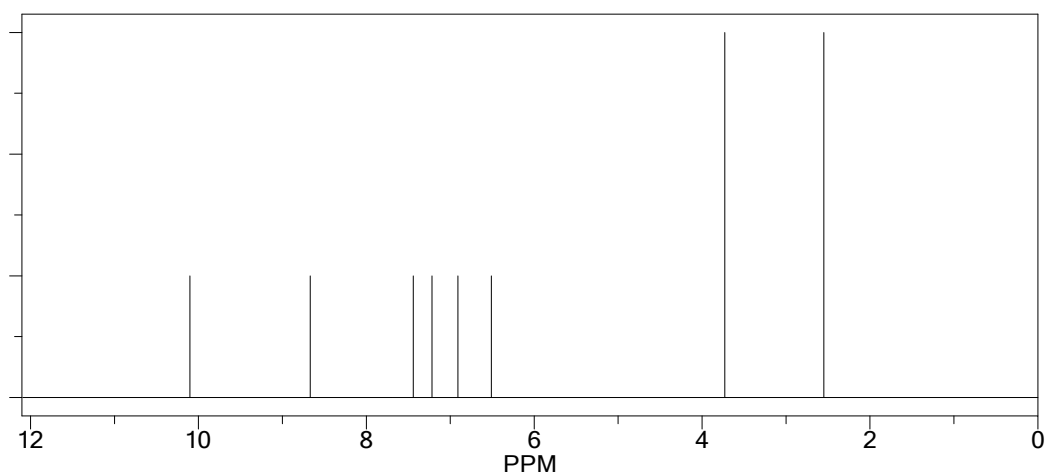
Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)
C	124.1	124.1	indole
C	158.6	149.8	2-pyridine
		8.8	1 -C
CH3	16.1	-2.3	aliphatic
		24.3	1 alpha -1:C*R*R*R*R*R*1
		-5.1	1 gamma -N
		0.3	1 delta -1:C*C*C*C*C*C*1
		-1.1	steric corrections
CH	149.4	149.8	2-pyridine
		-0.4	1 -C
CH	120.6	123.6	2-pyridine
		-3.0	1 -C
C	102.1	102.1	indole
C	119.9	127.6	indole
		-7.7	1 -O-C from 1-benzene
CH	121.5	120.5	indole
		1.0	1 -O-C from 1-benzene
CH	107.3	121.7	indole
		-14.4	1 -O-C from 1-benzene
C	153.1	119.6	indole
		33.5	1 -O-C from 1-benzene
CH3	56.0	-2.3	aliphatic
		49.0	1 alpha -O
		9.3	1 beta -1:C*C*C*C*C*C*1
CH	96.6	111.0	indole
		-14.4	1 -O-C from 1-benzene
C	136.5	135.5	indole
		1.0	1 -O-C from 1-benzene

Figura 4.20.- Valores estimados de los desplazamientos químicos de los carbonos en la ^{13}C -RMN

ChemNMR H-1 Estimation



Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough



Protocol of the H-1 NMR Prediction:

Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)
CH	6.91	7.40	indole
		-0.49	1 -O-C from 1-benzene
CH	6.51	7.00	indole
		-0.49	1 -O-C from 1-benzene
CH	7.44	7.55	indole
		-0.11	1 -O-C from 1-benzene
CH	8.67	8.59	2-pyridine, in DMSO
		0.08	1 -C
CH	7.22	7.38	2-pyridine, in DMSO
		-0.16	1 -C
CH ₃	2.55	0.86	methyl
		1.69	1 alpha -1:C*N*C*C*C*C*1
H	10.1	10.10	indole
CH ₃	3.73	0.86	methyl
		2.87	1 alpha -O-1:C*C*C*C*C*C*1

Figura N° 4.21.- Valores estimados de los desplazamientos químicos de los Protones ^1H -RMN

4.8 SINTESIS DE ALCALOIDES Y DERIVADOS. SÍNTESIS DE LA HARMINA, HARMALINA Y 1,2,3,4 – TETRAHIDROHARMINA

Según ref. [42](#) hay dos métodos de síntesis de la harmina; los cuales se muestran en la Fig. N° 4.21. Estas reacciones serían de eliminación o deshidrogenación catalítica.

De la ref. [\(43\)](#) tenemos que la harmina se conoce por mas de 100 años como un constituyente de la Paganum Harmala, donde se encuentra junto con la harmalina y el harmol (que es el derivado o-dimetilado). La fórmula de la Harmina y de la Harmalina fue sugerida inicialmente por Perkin y Robinson [\(44\)](#) y esta sustancia fue objeto de extensivos trabajos por estos investigadores y O. Fisher.

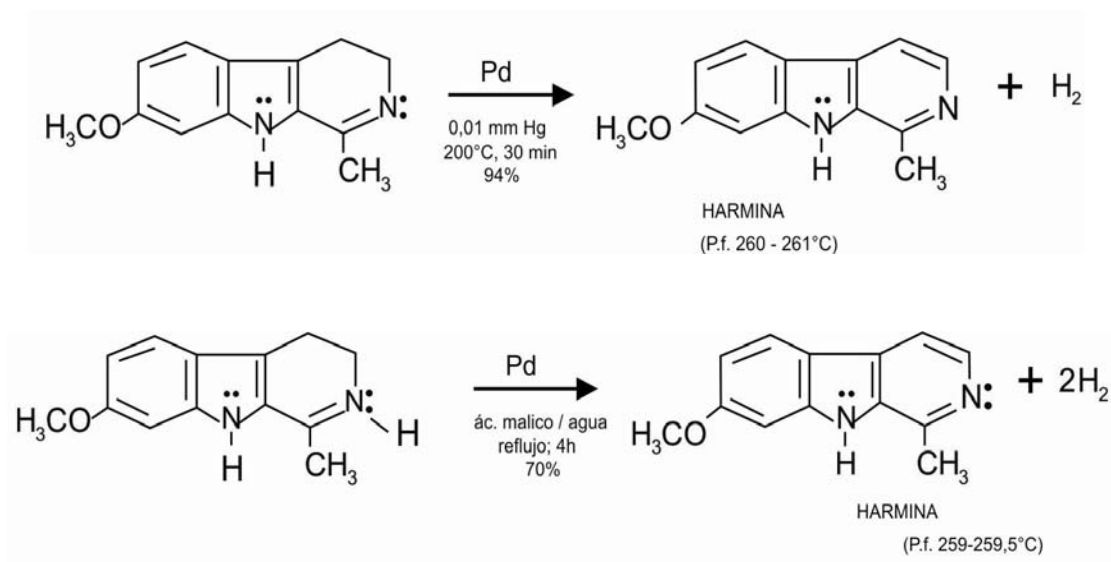


Figura N° 4.22.- Estas reacciones corresponden a dos métodos de síntesis de la harmina.

La estructura de la Harmalina fue confirmada por síntesis y dos convenientes síntesis de la harmina aparecieron simultáneamente. Akabori y Saito usaron 6-metoxiindol y fue convertido en 6-metoxitriptamina con ioduro de metilmagnesio y luego con cloruro de acetonitrilo para 6-metoxiindol-3-acetonitrilo, reduciéndose produce la amina. Calentando con ácido acético y ácido sulfúrico resulta el 1,2,3,4-tetrahydroharmine, el cual fue

deshidrogenado con ácido maleico y negro de paladio dando la harmina.

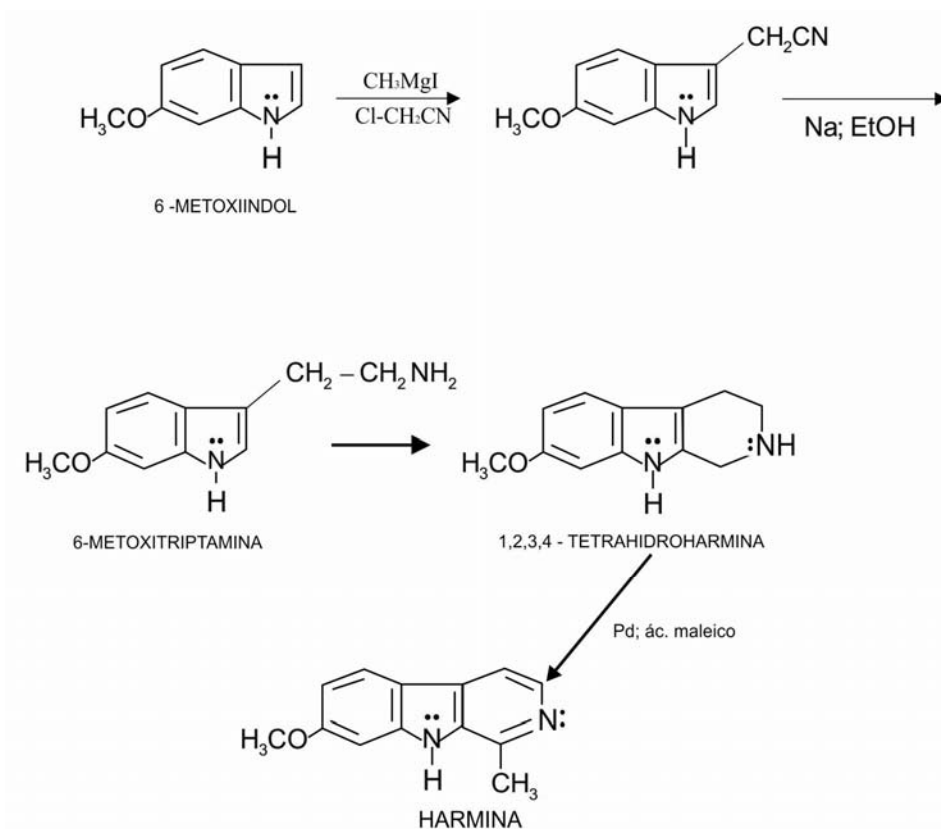


Figura N° 4.23.- Esta secuencia de reacciones corresponden a la síntesis de la harmina a partir del 6-metoxiindol.

Spath y Lederer también usaron 6-metoxitriptamina, luego acetilaron la amina y ciclaron con anhídrido fosfórico en xileno, obteniendo la harmalina. Por deshidrogenación catalítica se obtiene la harmina.

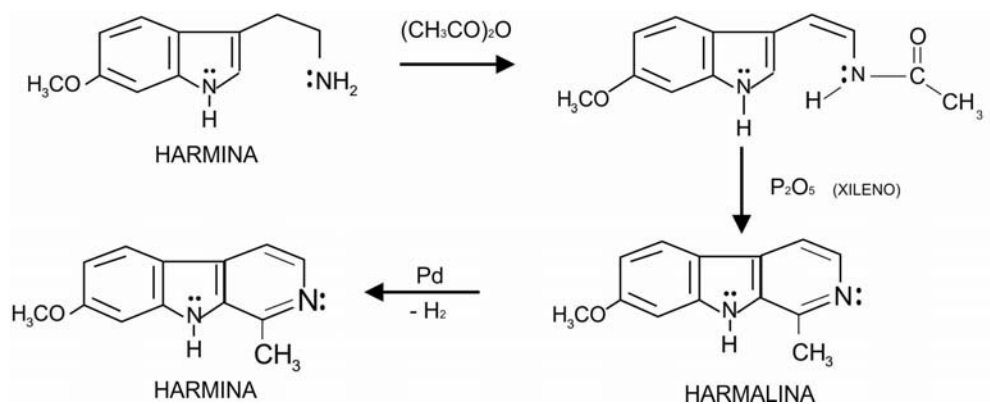


Fig. N° 4.2.4.- Síntesis de la harmina a partir del 6-metoxitriptamina.

Además la síntesis de interés es a partir de 6-metoxitriptofano, condensando con acetaldehído a pH=6-7 para dar ácido 1,2,3,4-tetrahidroharmina-3-carboxílico; la descarboxilación y oxidación de éste produce la harmalina, y deshidrogenando produce la Harmina. Esta síntesis es de interés biogenético en relación a la conversión de Triptaminas en los Harmanos.

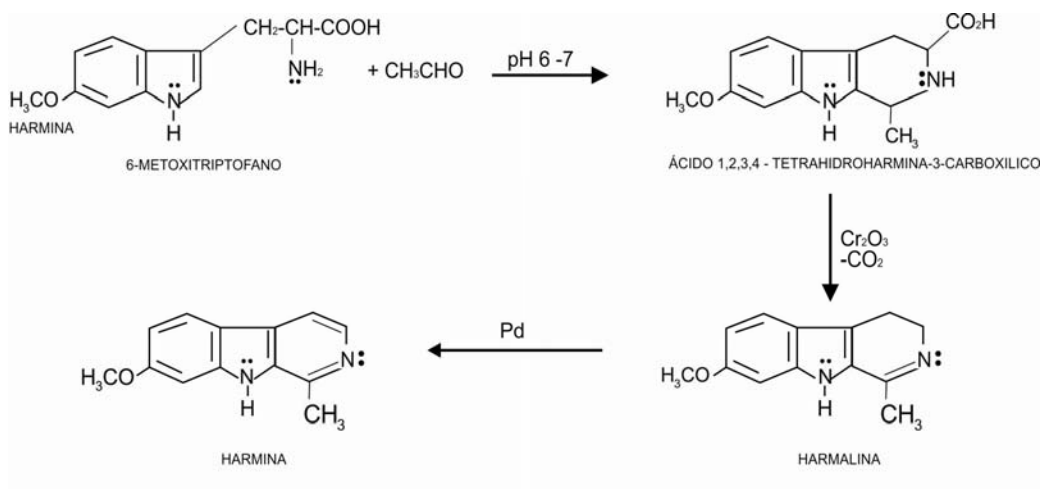


Figura N° 4.2.5.- Síntesis de la harmina a partir de la 6-metoxitriptofano.

La actividad psicomimética de la harmina fue investigada por Lewin, Pennes y Hoch, donde la sustancia en su forma pura es aparentemente el principio activo del extracto de B. Caapi.

CAPITULO V

PARTE EXPERIMENTAL

5.1. TRABAJO PRELIMINAR

5.1.1 Selección y Colección de la Planta

La muestra de “Ayahuasca” (B.caapi) fue proporcionada por el Dr. Ramiro Castro La Mata, la cual provenía de su jardín donde había cultivado dicha especie. Otras muestras fueron colectadas en la región del alto Ucayali (comunidad e Puerto Belén y Puerto nuevo de Characa, distrito de Iparia, departamento de Ucayali).

En la tabla N° 5.1 se resume esta información y se indica las cantidades de muestra con que se contaba, las fechas y lugares de recolección

**Tabla N° 5.1.- Muestra de Ayahuasca (Banisteriopsis caapi)
colectadas ⁽¹⁾**

N° muestra	Parte de la Planta	Origen	Fecha de colección	Peso de la muestra (Kg)
01	Tallos secos	Lima	Ene. 1983	0,5
02	Tallos Secos	Alto Ucayali *comunidad (Puerto Nuevo)	Set. 1983	0,75

⁽¹⁾ Solo la muestra N° 1 fue estudiada hasta el aislamiento de la harmina.

5.1.2 Encuesta Etnobotánica (entrevista a curanderos)

De acuerdo a la curandera de nuestra Amazonía, el brebaje “ayahuasca”, utilizado ampliamente en sus sesiones de medicina tradicional, se prepara a partir de dos plantas básicas: tallos de la liana del mismo nombre: Ayahuasca (Banisteriopsis caapi) y hojas del arbusto “chacrana” (Psychotria Viridis) (1, 4)

Este conocimiento tradicional estaba considerado en la Literatura Científica consultada (1). A la actualidad sabemos que los tallos del Ayahuasca (B. Caapi) y las hojas de la Chacrana (P. Viridis) son los dos constituyentes básicos con los cuales se prepara el brebaje “ayahuasca” (10 , 49 , 56), lo cual ratifica lo sostenido por los curanderos de nuestra amazonía.

5.1.3 Determinación sistemática (identificación botánica)

Las muestras de “Ayahuasca” fueron identificadas por la Bióloga Joaquina Alban Castillo, Investigadora del Museo de Historia Natural, “Javier Prado” de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

5.1.4 Estudio Bibliográfico

La numerosa información bibliográfica sobre la liana “Ayahuasca” y el brebaje “ayahuasca” nos permitieron contar con la información necesaria para nuestro trabajo. Esta información bibliográfica puede obtenerse luego de identificación de tales referencias mediante la búsqueda por computadora del banco de datos de la revista Chemical Abstracts tal como se indica a continuación:

- i. Chem. Abs. Vol 66 (1967) –vol 97 (1982): Banisteriopsis (cortesía Dra. C. Poupat. ICSN – CNRS, Gif-Sur- Ivette, Francia, Feb. 83)
- ii. Chem. Abs. 1967 y siguientes: Banisteriopsis y Psychotria.

Conviene indicar que los trabajos mas completos acerca de los constituyentes químicos de la “Chacrana” (Psychotria viridis) están contenidos en referencias relativas al brebaje “ayahuasca” (1,2)

5.2 TRABAJO EXPERIMENTAL EN EL LABORATORIO

5.2.1 Análisis cualitativo de los alcaloides en el tallo

La prueba cualitativa para la detección de alcaloides fue el test de Mayer. Siguiendo tal procedimiento se observó la formación de un precipitado color crema, lo cual confirmo la presencia de alcaloides en los tallos del Ayahuasca

5.2.2 Secado y molienda de la planta

Iniciamos el trabajo de molienda de los troncos (tallos) del Ayahuasca en marzo de 1983 (previamente fueron secados a temperatura ambiente). La molienda fue tediosa ya que se uso un molino mecánico de cuchillas semiindustriales (laboratorio N° 14 FIQM – UNI) posteriormente usamos una cortadora de madera eléctrica de la carpintería de la UNI. En el primer caso se tuvo que cortar en pedazos pequeños, en el segundo caso se trabajo con el tronco directamente.

5.2.3 Extracción sólido líquido de la planta

5.2.3.1 Desengrasado con solvente N° 1

En dos erlenmeyer de un litro cada uno se coloco una cierta cantidad de la planta molida y se añadió, hasta cubrirla, solvente N°1 (Petro Peru)²; y se agito durante 24 horas (en 2 días) utilizando un agitador magnético con eje flexible.³

El solvente N° 1 cumple la función de extraer los lípidos y pigmentos coloreados que contenga la planta. Luego se retiro el solvente por decatacion. La muestra se deajo secar al ambiente esparciéndolo sobre papel periodico tipo “bulky”

5.2.3.2 Basificación con amoniaco acuoso

La muestra seca y desengrasada se peso (250 g), se basifica con una solución de amoniaco, $\text{NH}_{3(\text{ac})}$, al 25 % hasta adquirir consistencia pastosa. Se deja en reposo 30 minutos, aproximadamente, y luego se coloca en un saquito de tocuyo preparado para tal fin: a continuación se coloca en el cuerpo del equipo soxhlet.

5.2.3.3 Extracción con solventes organicos

Obtención de la mezcla de productos organicos (“mezcla bruta orgánica”)

² Solvente N° 1 (Petro Peru): solvente hidrocarbonado de P.eb. 40-160 °C o 200 °C.

³ LE-305, 2175, Húngaro: 220 v (60/s), 110/55 W y 50-500 rpm

a. Primera extracción con éter etílico

Esta extracción sólido líquido se realizó con un equipo soxhlet (balón de 2 L y cuerpo de 1 L). Se utilizó éter dietílico, $(C_2H_5)_2O$; realizamos 5 extracciones de 500 mL cada vez, con un tiempo total de 35 horas. La solución resultante fue de color verde claro, la cual se concentró a la cuarta parte, en el rotavapor.

b. Extracción con cloruro de metileno

La muestra resultante de la primera extracción (a) se retiró del saquito de yute y se esparció sobre papel periódico tipo “bulky” para su secado; posteriormente se basificó con una solución de amoníaco acuoso ($NH_3(ac)$) al 25 % y se dejó en reposo 30 min. Luego se colocó en el saquito de yute y este se instaló en el cuerpo del soxhlet y se realizaron 4 extracciones con cloruro de metileno (CH_2Cl_2) en un tiempo total de 24 horas. Las soluciones metilénicas se reunieron y concentraron en un rotavapor a la cuarta parte.

c. Tercera extracción con etanol

La muestra resultante de la segunda extracción (b) se trató de modo análogo a los dos casos precedentes, realizando las extracciones con alcohol etílico (C_2H_5OH)

5.2.4 Separación líquido / líquido

Cada uno de los tres volúmenes concentrados de las mezclas de componentes orgánicos obtenidas en medio etéreo, metilénico y alcohólico se trataron de manera análoga a la que describiremos a continuación, con la finalidad de obtener el extracto crudo de alcaloides.

5.2.4.1 Disolución de la mezcla bruta orgánica con solución ácida ($HCl(ac)$)

El extracto etéreo concentrado (Ver 2.3.3. a) se acidificó con unos 20 mL de ácido clorhídrico acuoso, $HCl(ac)$; se separó la fase acuosa (fase inferior) de la fase etérea (fase superior). El test de Mayer de la fase etérea dio prueba negativa.

5.2.4.2 Lavado con solvente orgánico

Las fases acuosas (color naranja rojizo), se reunieron y se lavaron con “éter”, dando negativo el test de Meyer sobre esta fase etérea.

5.2.4.3 Basificación de la fase acuosa ácida con amoníaco acuoso (NH₃(ac))

La solución acuosa resultante presento un pH~1, la cual se basifico con NH_{3(a)} al 25 % en volumen (aproximadamente 90 mL) hasta pH=10.

5.2.4.4 Extracción con solventes orgánicos

A la solución acuosa basificada se le añadió “éter” con la finalidad de extraer los alcaloides existentes. Los extractos etéreos se reunieron y concentraron en un rotavapor al mínimo volumen (~10 mL). Esta fase orgánica concentrada se trasvasa a un cristizador con la finalidad de evaporar el solvente remanente; el resultado fue 0,5 g de extracto bruto de alcaloides.

De modo similar a lo indicado en 2.4 se procedió con las soluciones orgánicas metilénica (2.3.3.b) y alcohólica (2.3.3.c), obteniéndose 0,4 y 0,1 g de “extracto bruto de alcaloides”, respectivamente.

Estas tres etapas, extracción y separación de los “extractos brutos de alcaloides” fue realizado en el período Marzo – Julio de 1983. Estos resultados se resumen en la Tabla N° 5.2

Tabla N° 5.2 .- “Extractos brutos de alcaloides” obtenidos de la muestra de Ayahuasca.

Peso de la muestra (g) desengrasada y seca	Solvente usado en la extracción soxhlet	Peso del extracto bruto de alcaloides (g)	% alcaloides totales	Test de Mayer
250	(C ₂ H ₅) ₂ O	0,5	0,20	+++
---	CH ₂ Cl ₂	0,4	0,16	+++
---	C ₂ H ₅ OH	0,1	0,04	+(*)
	Peso extracto bruto (g)	1,0		

(*) Al aplicar el test de Mayer daba una ligera turbidez, no muy definida; es por ello que en la parte cromatográfica solo se trabajó con las extracciones en “éter” y cloruro de metileno.

Los dos extractos brutos de alcaloides, etéreo y metilénico, se juntaron ⁴ y se trató de disolver con cloruro de metileno (CH_2Cl_2), el que disolvió solo parte de la mezcla de alcaloides; luego se añadió éter etílico ($(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$) al resto no disuelto, hasta que ya no disolvió más. Finalmente añadimos alcohol etílico ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) tratando de disolver el resto; al final solo quedó un polvo fino no soluble en ninguno de los tres solventes utilizados. Cada solución fue colocada en cristalizadores (previamente pesados, para evaporar el solvente; al final obtuvimos 0,194 g (en CH_2Cl_2); 0,1810 g (en $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$) y 0,14 g (en $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Estos resultados se exponen en la tabla N° 5.3

Tabla N° 5.3.- Alcaloides obtenidos por solubilidad de los extractos brutos de alcaloides (obtenidos en medio etéreo y metilénico: 0,8 g)

Disolvente	Peso en gramos obtenido de alcaloides en cada disolvente
CH_2Cl_2	0,1941
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	0,1810
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	0,14
	$W_{\text{total}} = 0,5151 \text{ g}$

5.2.5 Purificación cromatográfica (aislamiento de alcaloide puro)

Para la purificación de la harmina, a partir de los “extractos brutos de alcaloides” se utilizó:

Cromatografía de capa fina – CCF

Cromatografía de placa preparativa – CPP

5.2.5.1 Cromatografía de capa fina – CCF

El objeto de este procedimiento cromatográfico es el de seleccionar el adsorbente y el eluyente adecuado para proceder posteriormente a la

⁴ Se separó 0,05 g de cada uno de los dos primeros “extractos brutos de alcaloides” (ver Tabla N° 5.2), con la finalidad de realizar CCF, luego se juntaron las cantidades sobrantes dando un peso final de 0,8 g.

purificación de los “extractos” por CPP.

Se trabajó, paralelamente, los “extractos brutos de alcaloides” obtenidos con el éter $(C_2H_5)_2O$ y con el cloruro de metileno CH_2Cl_2 .

Se utilizó como adsorbente la sílica gel G en placas de vidrio de $5 \times 10,5 \text{ cm}^2$ y $5 \times 20 \text{ cm}^2$. Las muestras se aplicaron a 1,5 cm de la parte inferior de la placa.

Se ensayó con diversos sistemas de disolventes: n-hexano; cloruro de metileno: acetona (2 %, 5 %, 10 %, 20 %); cloruro de metileno: ácido acético (98:2) y cloroformo: metanol (15:1)

De todos los sistemas de disolventes ensayados, resultó más resolutivo el sistema cloroformo – metanol (15:1), y revelados a la luz UV, detectando 7 manchas fluorescentes a la radiación UV. De los siete valores de R_f calculados obtuvimos uno de valor 0,20, que es más próximo al valor dado por Hashimoto (20) para la harmina ($R_f = 0,17$), utilizando el mismo adsorbente y eluente ya indicados. Es por ello que preparamos placas de sílica Gel kieselgel 60F-254, de 0,25 mm de espesor de capa⁵, que al ser revelados a la luz UV se detectaron 12 manchas fluorescentes, unas más grandes y brillantes que otras. Los colores más notorios eran el azul y el verde, seguido del rojo y ciertas manchas amarillas.

En resumen podemos concluir en lo siguiente:

Adsorbente: Placas de sílica Gel GF₂₅₄, con revelador UV; placas de vidrio de $10 \times 20 \text{ cm}^2$ y de 0,25 mm de espesor de capa.

Eluente: $CHCl_3$; CH_3OH (15:1)

Revelador: Luz ultravioleta UV.

⁵ Las placas de vidrio se embadurnan con sílica gel GF₂₅₄, haciendo uso de un aplicador tipo “Camag” (diseñado por Stahl), de compuerta ajustable para medir el espesor de las “cuchillas” (accesorio del equipo).

Se realizó una CCF con las tres muestras de alcaloides obtenidas, según el procedimiento descrito precedentemente (ver tabla N° 5.3) utilizándose sílica gel GF₂₅₄, eluído con CHCl₃: CH₃OH (15:1) y revelado con luz UV.

Los alcaloides obtenidos en cloruro de metileno (CH₂Cl₂) dieron 6 manchas nítidas diferenciadas (azules, verdes y rojas); los obtenidos en “éter” ((C₂H₅)₂O) dieron 2 manchas superpuestas (azul índigo y verde) y, los obtenidos en etanol (C₂H₅OH) dan una sola mancha (azul índigo). En estos dos últimos casos las manchas están a la misma altura en el cromatograma. Estos resultados nos condujeron a realizar una cromatografía preparativa para aislar los alcaloides probablemente puros (manchas azules y/o verdes a la luz UV).

5.2.5.2 Cromatografía de Placa Preparativa - CPP

Para realizar la CPP se prepararon dos placas de sílica gel GF₂₅₄, de 20 x 20 cm² de área y 0,4 mm de espesor de capa (secadas a 30min a medio ambiente y activadas en una estufa de 105° ± 5 °C, durante 1 hora), usando la mezcla CHCl₃: CH₃OH (15:1) como eluyente y revelado a la luz UV.

5.2.6 Recristalización

Toda la muestra sólida obtenida de las extracciones con Et₂O y CH₂Cl₂ se juntó y se trató de disolver con CH₂Cl₂ y se observó que solo parte de él se disolvió; este procedimiento se repitió hasta que ya no disolvía más con este solvente.

La solución obtenida fue filtrada y colocada en un cristizador. El sólido restante, una vez seco, se trató de con Et₂O, quedando un sólido que ya no era capaz de disolverse en dicho solvente.

La solución obtenida fue filtrada y colocada en un cristizador. El sólido restante se disolvió con etanol, quedando un “polvo” bien fino que ya no se disuelve.

Esta última solución, de color anaranjado intenso, se filtró y se colocó también, en un cristizador.

De las tres soluciones contenidas en los cristalizadores, la que contiene la solución etérea presenta pequeños cristales brillantes amarillo claro.

Tomé parte de estos cristales y disolví con Et_2O (se formó una turbidez de tono blanquesino – esto ya se había observado antes – esto no ocurre con los otros solventes) y coloqué en una placa de $20 \times 5 \text{ cm}^2$, usando como eluyente CHCl_3 – MeOH en la proporción 15:1, obteniendo una sola mancha, que vista al UV (long wave) es de color azul y con un R_f igual a $29,7 \times 10^{-2}$. (Se usó sílice GF_{254}).

Parte de estos cristales se disolvieron con Et_2O y dio positivo al test de Mayer. Otra muestra de estos cristales se disolvió con CHCl_3 ; se preparó una CCF y se eluyó con $\text{CHCl}_3 / \text{CH}_3\text{OH}$ (15:1), el valor del R_f fue $27,7 \times 10^{-2}$ (se observó una sola mancha nítida). Esto último se realizó con la finalidad de ver la diferencia de solubilidad cuando se utiliza CHCl_3 en lugar de Et_2O . (Ver Anexo N° 2).

Resumiendo el proceso descrito de cristalización, tenemos el siguiente mapa conceptual.

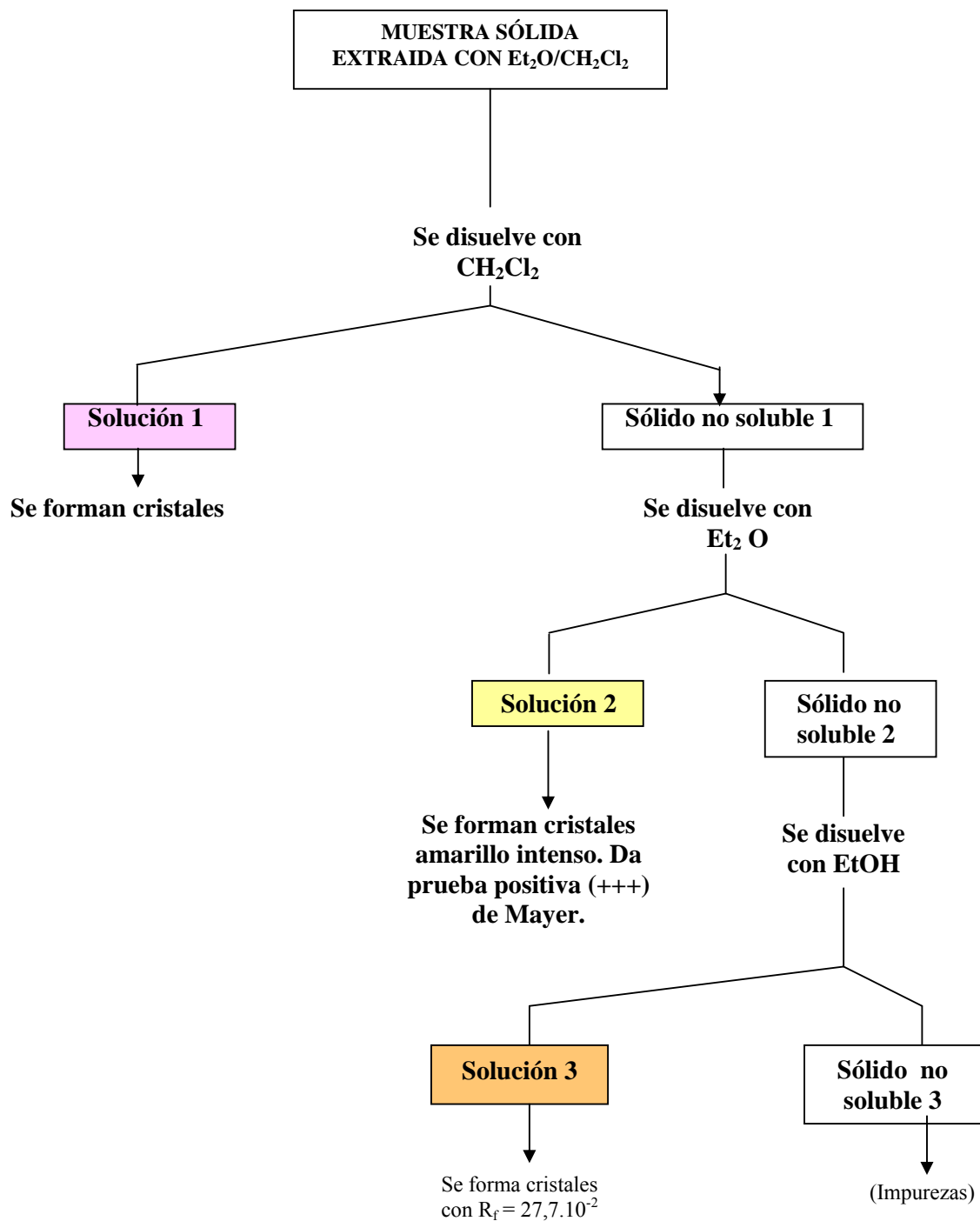


Figura N° 5.1.- El diagrama de flujo representa las solubilidades sucesivas a las que se sometió la muestra sólida extraída con Et₂O / CH₂Cl₂.

Se desarrollaron los cromatogramas correspondientes y se revelaron a la luz UV, raspando convenientemente el alcaloide de interés dentro de un vaso de precipitados. Añadimos una mezcla de éter-etanol, filtramos para separar el adsorbente, evaporamos la mezcla de solventes y obtuvimos 0,27 g de

producto, la cual correspondía a las características de la harmina.

OBSERVACIONES

- i.** Para realizar la CPP reunimos los pesos obtenidos de alcaloides en éter (0,1810 g) y etanol (0,14 g) (ver tabla N° 5.3), disolvimos con una mezcla de solventes éter – etanol (1:1) y dividimos en dos partes aproximadamente, y aplicamos a las placas preparadas.
- ii.** De los 0,8g del “extracto bruto de alcaloides”, se obtuvo por CPP 0,27 g que correspondería a la harmina. Esto representa el 34 % en masa de harmina, respecto al extracto bruto de alcaloides, y el 0,11 % respecto a la masa inicial de tallos de Ayahuasca (B.caapi) utilizada.
- iii.** Lamentablemente, no calculamos experimentalmente el punto de fusión de nuestra muestra de harmina (Masa molecular = 212,1) cuyo valor teórico es de 252 °C, con una pureza de la muestra del 95 %.

5.3. DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL

5.3.1 Espectrometría de masa, EM

La muestra analizada por EM fue aquella recristalizada en CH_2Cl_2 / CH_3OH (1:1.). En dicho espectro se aprecia el pico base M^+ 212 y los picos con m/e 197,169 y 106. El análisis correspondiente ya fue expuesto en capítulo IV, ítem 6.1 (pág. 104).

En el anexo N°1 se presenta el espectro de masa ampliado donde se aprecia con mayor claridad los detalles del EM; además, se muestra el análisis porcentual elemental (composición centesimal) de la muestra obtenida de harmina. Los cálculos matemáticos realizados con estos valores porcentuales revelan la existencia de la fórmula global de la harmina, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$.

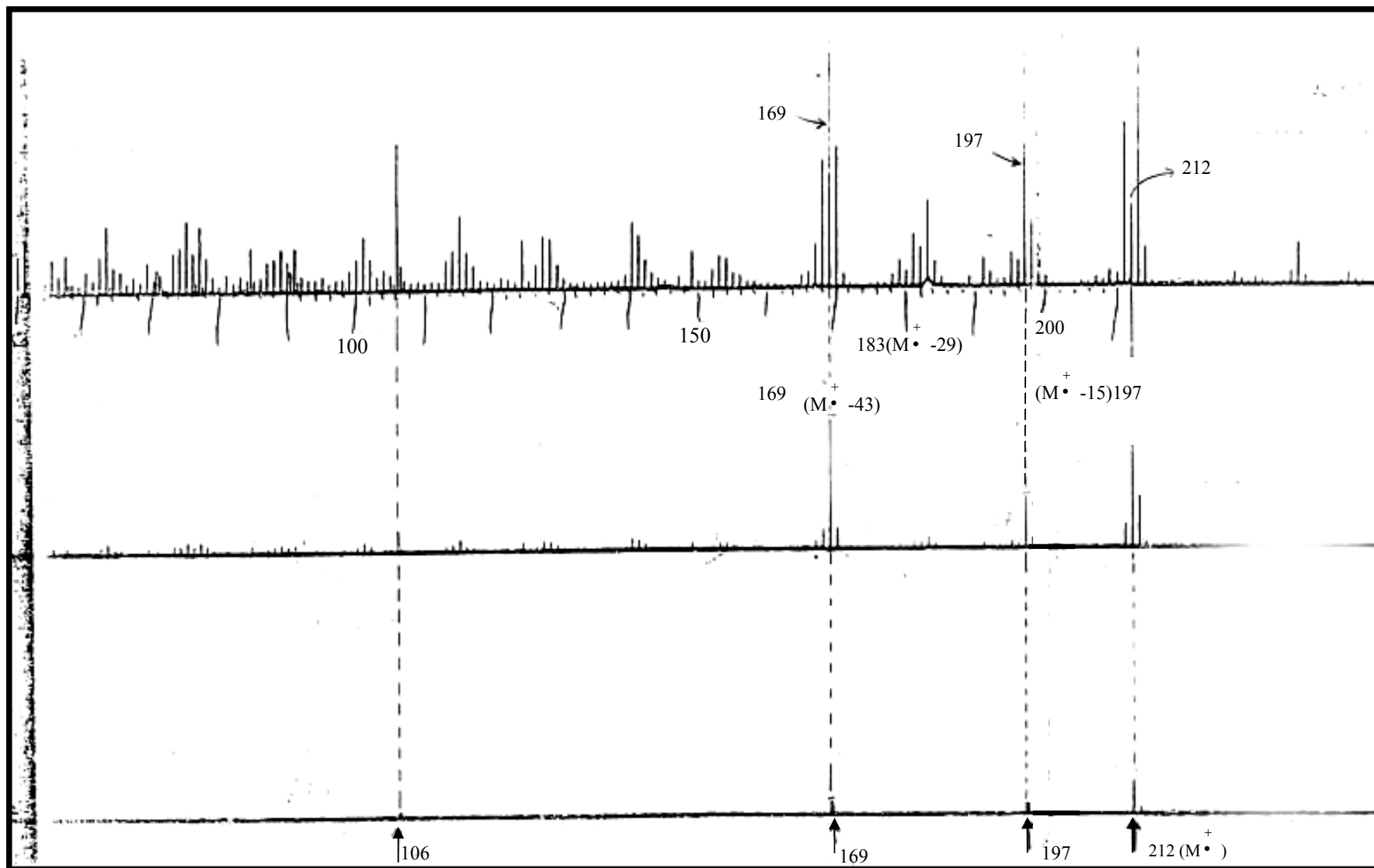


Figura N° 5.2.- Espectro de masa de la Harmina aislada de la "Ayahuasca"

5.3.2 Espectroscopía de ^1H -RMN

Si analizamos el espectro de ^1H -RMN correspondiente a la harmina obtenida de la Ayahuasca (*B. caapi*), podemos observar los picos de absorción, la integración y el número de hidrógenos correspondientes a cada señal.

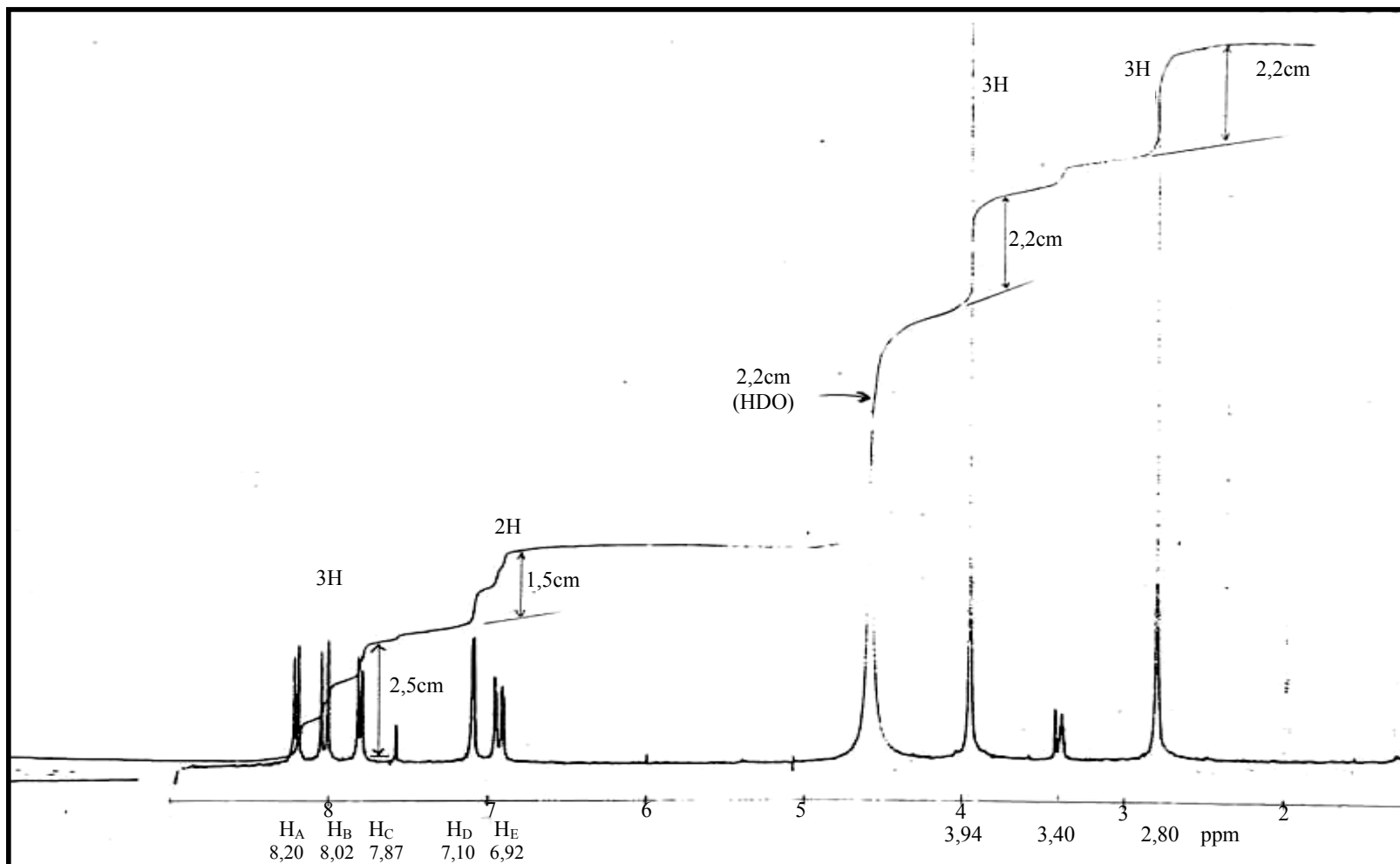


Figura N° 5.3 Espectro de RMN ^1H de la harmina extraída del "Ayahuasca".

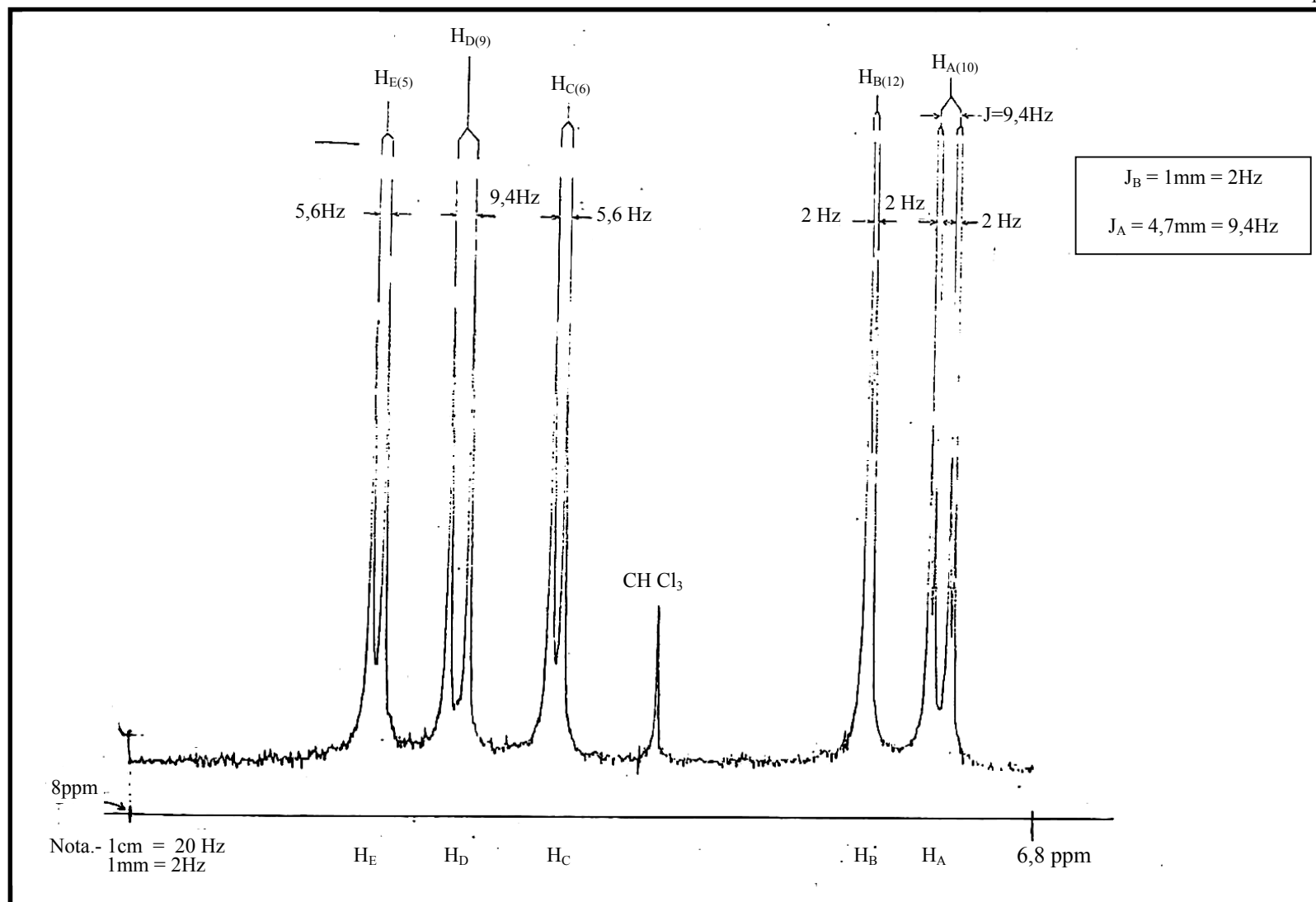


Figura N° 5.4.- Espectro de RMN-¹H de la harmina aislada de la Ayahuasca. Se ha amplificado el espectro en la región de $\delta = 6,8-8,5$ ppm.

Los desplazamientos químicos (δ) correspondientes a cada protón o grupo de protones se tabulan en la tabla 5.4, tal como se muestran.

Tabla N° 5.4.- Desplazamientos químicos de los hidrógenos de la harmina aislada de la “Ayahuasca”.

δ ppm	N° DE H	TIPO DE H
2,80	3	CH ₃
3,94	3	OCH ₃
6,92	1	H ₁₀
7,10	1	H ₁₂
7,87	1	H ₆
8,02	1	H ₃
8,20	1	H ₅

La Harmina fue recrystalizada con una mezcla de CDCl₃ y CD₃OD, y corrido en un equipo de 200 MHz; donde 1 ppm = 3 cm y 2Hz = 1mm.

Considerando el análisis teórico realizado para la harmina pura (muestra sigma – USA) en el capítulo IV, ítem 6.3 (figuras 4.11 a la 4.17, y la tabla 4.5), podemos correlacionar ambos espectros (teórico y experimental), número de picos o bandas de absorción, desplazamientos químicos, multiplicidad, grupo de protones equivalentes y constantes de acoplamiento. El resultado es la identificación de los protones aromáticos de la harmina, los protones del grupo metileno (CH₃) y los protones del grupo metoxi (OCH₃).

Los valores de desplazamientos químicos, tipo de hidrógeno(s), multiplicidad y constante de acoplamiento, para la harmina obtenida de la Ayahuasca, se tabulan en la siguiente tabla 5.5:

Tabla N° 5.5.- Desplazamientos químicos de los hidrógenos y constantes de acoplamiento para la harmina aislada de la “Ayahuasca”.

δ ppm	TIPO DE H (multiplicidad)	J (Hz)*
2,80	CH ₃	----
3,94	OCH ₃	----
6,92	H ₁₀	2,94
7,10	H ₁₂	2
7,87	H ₆	5,6
8,02	H ₃	9,4
8,20	H ₅	5,6

* Para poder medir estas J fue necesario amplificar el espectro en la región $\delta = 6.8-8.5$ ppm. (Fig. N° 5.4)

5.3.3 Espectroscopía de ¹³C-RMN

El espectro de ¹³C-RMN de la harmina aislada de la Ayahuasca se muestra en la figura N° 5.4, con los desplazamientos químicos correspondientes, y en la figura N° 5.5 se muestra el espectro totalmente desacoplado. Los desplazamientos químicos de los carbonos se muestran en la tabla N° 5.6, con el tipo y número de carbono.

En el espectro de la Fig. N° 5.7 se verifica la existencia de dos carbonos primarios (CH₃) y 5 carbonos terciarios (CH).

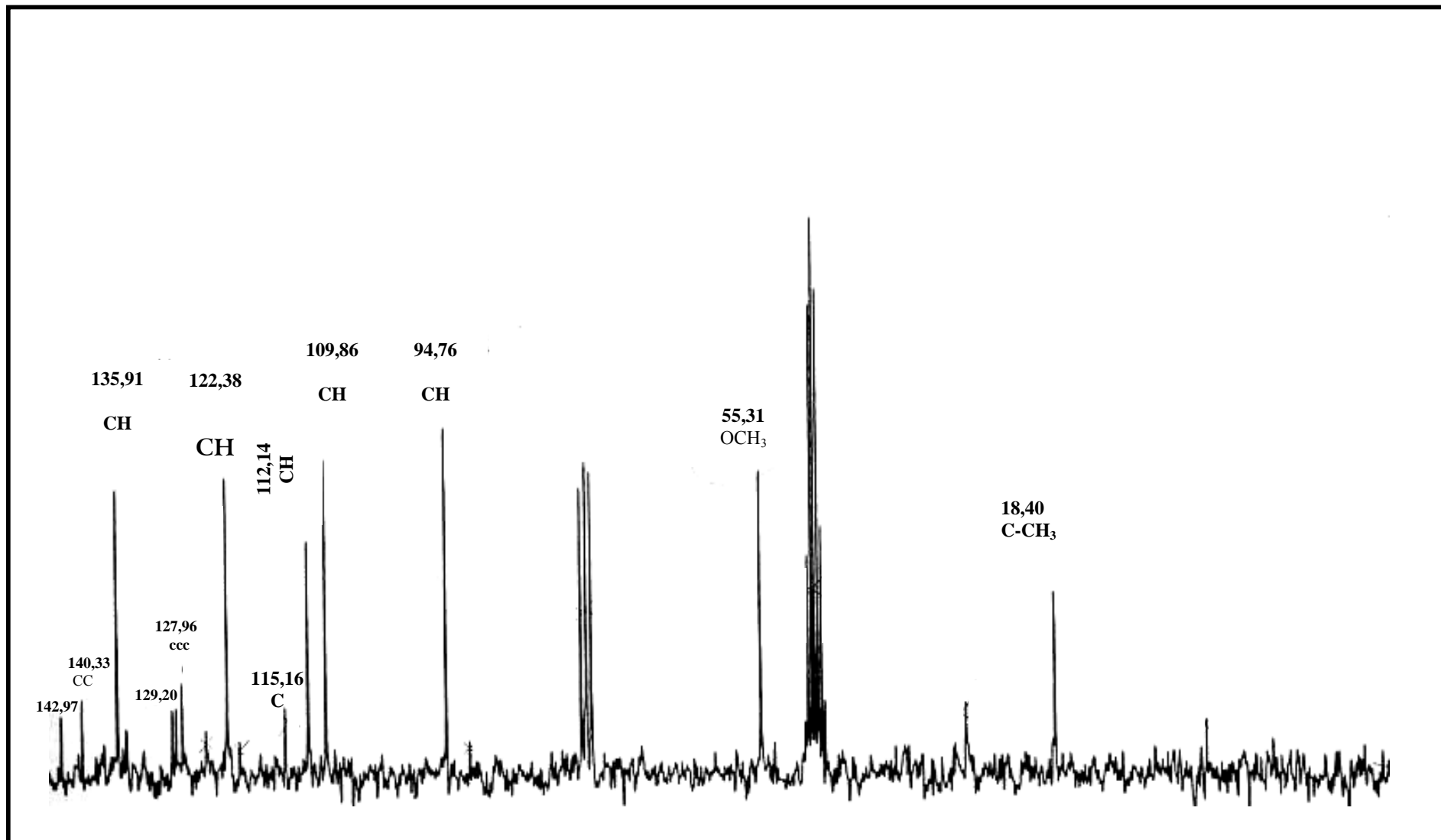


Figura N° 5.5.- Espectro de RMN – ^{13}C de la harmina aislada de “Ayahuasca”.

Tabla N° 5.6.- Desplazamientos químicos de los carbonos de la harmina aislada de la Ayahuasca.

SEÑAL	δ (ppm)	Experimental	Teórico (Estimado)	TIPO DE C	N° DE C
1	161,1847	160,1	(56,0)	C	C ₁₁
2	142,9685	142	(158,6)	C	C ₃
3	140,3287	124,1	(124,1)	C	C ₂
4	135,9055	137,2	(149,4)	N-C-H	C ₅
5	129,1972	134,7	(136,5)	C	C ₁₃
6	115,1618	112,3	(102,1)	C	C ₇
7	127,9636	127,5	(119,9)	C	C ₈
8	122,3765	121,7	(121,5)	C-H	C ₉
9	112,1399	112,3	(120,6)	C-H	C ₆
10	109,8555	109,6	(107,3)	C-H	C ₁₀
11	94,7583	95,4	(96,6)	C-H	C ₁₂
12	55,3070	56.9	(56,0)	O-CH ₃	OMe
13	18,4017	18,5	(16,1)	CH ₃	C ₁₄

Si correlacionamos estos resultados con los resultados de la referencia [41](#) (capítulo IV, figura 4.10, valores “teóricos”) tenemos los desplazamientos químicos experimentales asociados a cada uno de los 13 carbonos de la harmina aislada de la ayahuasca. También mostramos los valores estimados de δ de los diferentes carbonos, que se muestran en el protocolo de la predicción de la figura N° 4.19

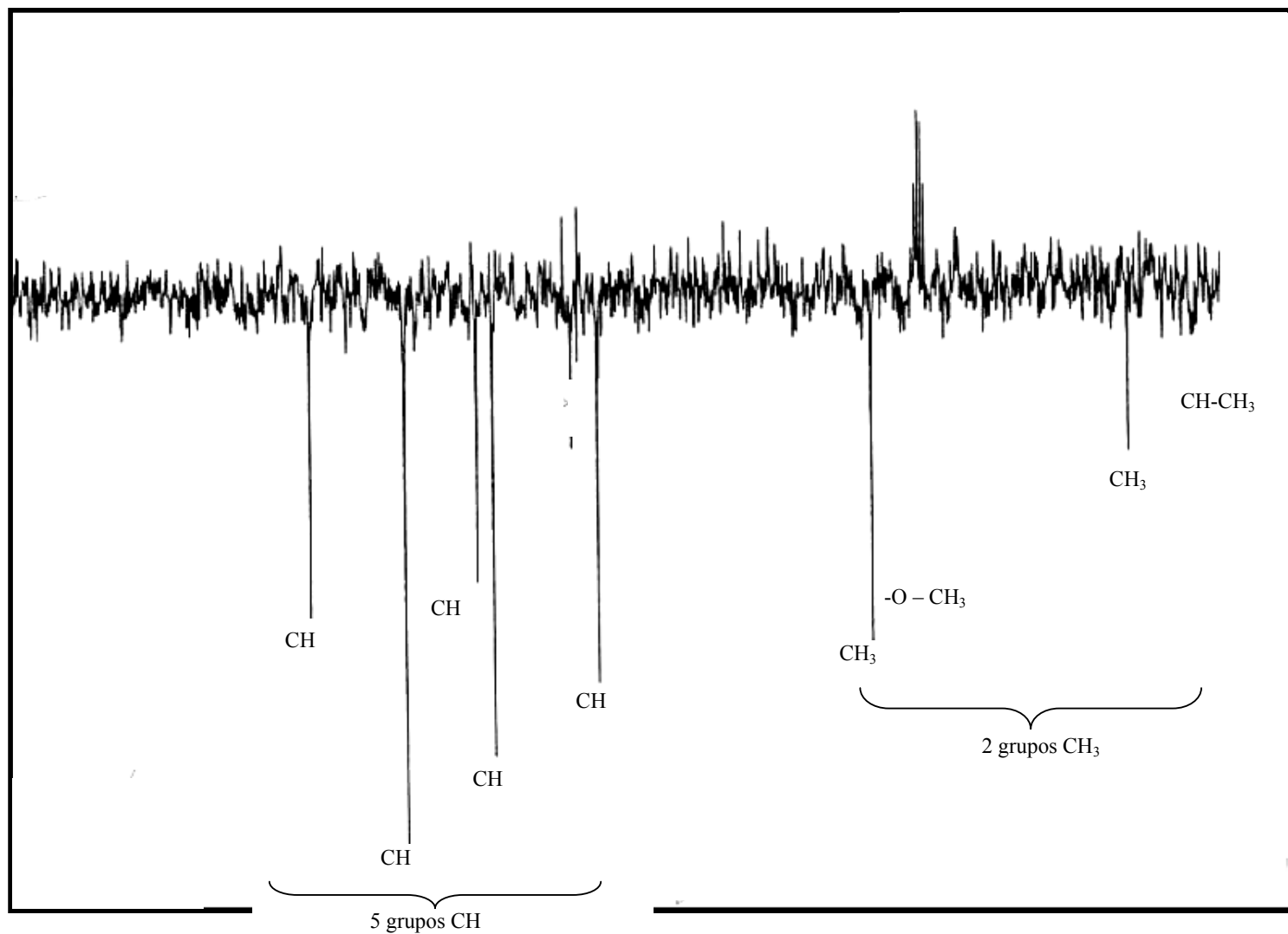


Figura N° 5.6 Espectro de RMN- ^{13}C de la harmina aislada de la "Ayahuasca" donde se analiza los 5 grupos CH y los dos grupos CH_3 (Desacoplamiento parcial de H).

CAPITULO VI

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De los resultados experimentales, podemos plantear el análisis y conclusiones respectivas.

1. A partir de la “Ayahuasca” (B.caap) se ha logrado aislar el Alcaloide Harmina, el cual se ha identificado mediante sus espectros de masa, RMN-¹H (200 MHz), RMN-C¹³, además del microanálisis (composición porcentual del Carbono, Hidrógeno, Nitrógeno y oxígeno).
2. De 250 g de tallos de “Ayahuasca” se obtuvo 1 g de “extracto bruto de alcaloides”. Su purificación mediante CPP proporcionaron 0,27 g de una sustancia cristalina ligeramente amarilla, la cual presenta por CCF una sola mancha de color azul a la luz UV, y cuyo espectro de masa, RMN-¹H (200 MHz), RMN-C¹³, corresponden a la Harmina.
3. La estructura es confirmada por la forma de fragmentación obtenida en el espectro de masa, el cual es análogo al publicado en la literatura.
4. El espectro de RMN-¹H de 200 MHz (CDCl₃ + CD₃OD) es consistente con aquel de la Harmina pura (Sigma – USA), y guarda correlación con los valores de δ publicados para la Harmina.
5. El espectro de RMN-¹³C (CDCl₃+CD₃OD) es consistente con los valores de δ publicados para la Harmina.
6. El microanálisis realizado sobre la Harmina, obtenida del “Ayahuasca” (B.caapi), dá como resultado la fórmula empírica: C₁₃H₁₂N₂O, la que es consistente con la fórmula de la Harmina y con su masa molecular (212).

CONCLUSIONES

1. Se ha comprobado la existencia del alcaloide harmina en la "Ayahuasca".
2. Se ha verificado que su fórmula corresponde a $C_{13}H_{12}N_2O$.
3. El procedimiento seguido, desde la extracción con solventes hasta la elucidación estructural, es correcto o el adecuado para la determinación de alcaloides en una planta.

CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFIA

1. Lawrence, G. 1968, Taxonomy of Vascular planta, New York, The Macmillan Company.
2. Friedberg, C. 1965, Des Banisteriopsis utilisés comme drogue en Amérique du sud, Journal d'Agriculture Tropicale et Botanique Appliqués, 12:403-437.
3. Schultes, R. E. 1960, The impact of Spruce's amazon explorations on modern phytochemical researdi. Ciencia e Cultura, Sao Paulo. 20:37-49.
4. Kreig, M. 1968, Medicina verde, la búsqueda de las plantas que curan. México, Compañía Editorial Continental S.A.
5. Lopez Guillen, J. y Kiyán de Cornelio, I. 1973, Plantas Medicinales del Perú. Biota IX:347-376.
6. Hermilio Valdizán y Angel Maldonado, La Medicina Popular Peruana, Tomo 11, 1972.
7. Oblitas Poblete, Enrique; Plantas Medicinales en Bolivia. Farmacopea Callawaya. La Paz 1969.
8. Adriana Alarco de Zadra; PERU el libro de las plantas mágicas; Lima-Perú, 1988, CONCYTEC.
9. Enrique D. Tovar y R.; Vocabulario del Oriente Peruano; UNMSM (Lima-Perú), octubre-1996, pág. 40-41.
10. P. Reinburg; Bebidas tóxicas de los Indios del Amazonas: El Ayahuasca - El Yajé - El Huanto; UNMSM, serie Ciencia Nueva; 1965.
11. Francisco de la Cal; Ayahuasca (la bebida milagrosa de los incas); Rev. Natura N°43, octubre 1986.
12. Kipu Revista de la Prensa Peruana; 19 set. 1983, Año 1 N° 6, pág. 50-51.
13. Primer Congreso Nacional de Psiquiatría (26-31 de octubre, 1969-Lima); Editorial-imprensa "Amauta" S.A; Lima-Perú, 1970.
14. Mario Chiappe Costa; Diagnóstico (Revista Médica de la Fundación Instituto Hipólito Unanue); vol. 15, N°6, 1985.

15. Br F.A. Hochstein and Anita M. Paradies; J.Am. Chem. Soc., 79, 5735-5736 (1957), "Alkaloids of Banisteriopsis caapi and Prestonia Amazonicum".
16. Joseph R. Dipalma; Drill's Pharmacology in Medicine; 4ta. ed.; Mc. Graw-Hill, 1971 (c. 1958).
17. Rivier, L. and J.E Lindgren; Economic Botany, 26, 101-129 (1972); "Ayahuasca", The South American Hallucinogenic drink: an athnobotanical and chemical Investigación.
18. Holmstadt-Lindgren-Rivier-Ribeiro; Ciencia e Cultura (Sao Paulo), 31: 1120-1124 (1979).
19. Dennis J. Mc Kenna, G.H.N. Towers and F. Abbott; Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and β -carboline conatituents of Ayahuasca; Journal of Ethnopharmacology, 10. (1984) 195-223.
20. Yohei Hashimoto and Kazuko Kawanishi; New Organic bases from amazoniam Banisteriopsis caapi; Phytochemistry, 1975, vol. 14, pp. 1633-1635.
21. Yohei Hashimoto and Kazuko Kawanishi; New Alkaloids from Banisteriopsis caapi; Phytochemistry, 1976, vol. 15, pp. 1559-1560.
22. Kasuko Kawanishi, Yukiko Uhara and Yohei Hashimoto; Shiunine and Dihydroshiunine from Banisteriopsis caapi; J. Nat. Prd. 45 (1982) 637-639.
23. Hoet-Chu, Bol. Soc. Química del Perú, 46, 113-121 (1980).
24. Olga Lock de Ugaz; Investigación Fitoquímica; Pontificia Universidad Católica del Perú, Fondo Editorial 1988.
25. Dominguez, X.A; Métodos de Investigación Fitoquímica; Ed. Limusa, México, 1973, pp. 211-228.
26. Armando Cuéllar C.; Química de los fármacos naturales; Universidad de la Habana, 1983 (pp. 260-266, 273-279, 371-416) .
27. Shultes, R.E; Science; 163, 245-254 (1969).
28. Ch. Poupat; lab. 328, ICSN-CNRS, Gif-Sur-Yvette, Francia, 1982.
29. Gibaja, O; Guía para el análisis de los compuestos carbono, UNMSM, Lima-Perú, 1977. Pág. 124-139.
30. D. Pavia, G. Lawpman, G. Kriz; Química Orgánica Experimental; Ed. Eunibar, Tomo 2, 1978.

31. Xorge A. Dominguez; Cromatografía en papel y en capa delgada; Monografía N°16, Serie de Química, OEA, 1976.
32. Harold M. McNair, Benjamin Esquivel H.; Cromatografía líquida de alta presión, Monografía N°10, Serie de Química, OEA, 1974.
33. L. Fieser y M. Fieser; Química Orgánica Editorial Grijalbo, Tomo 1 (pp. 996-997), 1966.
34. D.J. Pasto, C.R. Johnson; Determinación de Estructuras Orgánicas; Ed. Reverté S.A, 1977.
35. Iver Smith, J.G. Feinberg; Paper and Thin Layer Chromatography and electrophoresis; ed. Longman, 1972.
36. Malpica, Karina: Experiencias vivenciales con la abuela ayahuasca y el San Pedro. (Internet:www.mind-surf.net/aya/ayaintro.htm).
37. Holmstedt et al.; Analytical Biochemistry; B. 151-157 (1964).
38. Silverstein, R., G. Bassler and T. Morrill; Spectrometric Identification of Organic Compounds; John Wiley and Sons, New York, 3ra ed., 1974 (pág. 171-178).
39. Morrison y Boyd; Química Orgánica; ed. Addison-Wesley Iberoamericana; 5ta edición 1990 (cap. 16).
40. Agurell, S., Holmstedt and J.E. Lindgren; Acta. Chem. scand., 23, 903-916 (1969).
41. Claude A. Coung, et.al.; Phytochemistry, 1980, vol. 19, pág. 2009-2011.
42. Spath, E. and E. Lederer, Ber., 63, 120-125 (1930). "Synthese der Harmalaalkaloide: Harmalin, Harmin and Harman" .
43. Dowing, D.F.; Quarterly Reviews, .16, 133-162 (1962). "The chemistry of the Psychotomimetic substances".
44. Perkin and Robinson, J.; 1919,115, 933-967.
45. Reyna P.V.; Apuntes del curso "Alcaloides indólicos"; set.-dic. 1991.
46. Farnsworth, N.R., S. Smolenski and H. Silinis; Lloydid, 35, (1972) "Alcaloid Screening. I".
47. Fish, M.S, N.M. Johnson and E.C Horning, J. Am. Chem. Soc., 77, 5892-5895 (1955).

48. Sangster, A.; J. Chem. Ed, 37, 454-459 (1960), "Determination of alkaloid structures, isolation, characterization and physical methods".
49. Oscar Rios, Anales de la facultad de Medicina, UNMSM; tomo XIV, N° 12, 1er y 2da trimestre 1962. "Aspectos preliminares al estudio fármaco-psiquiátrico del Ayahuasca y su principio activo".
50. Wehrli F.W. y Wirthlin T.; Interpretation of Carbon – 13 NMR Spectro. Heyden. 1976. 2a ed. Wiley. 1988.
51. Sanders, J.K.M., Constable E.C. y Hunter B.K.; Modern NMR Spectroscopy. A workbook of chemical problems. 1989/1993.
52. Robert F. Raffauf; Handbook of Alkaloids and Alkaloid - containing Plants. ed. Wiley Interscience, 1970.
53. S.W. Pelletier; Chemistry of the alkaloids. Van Nostrand Reinhold company, VNR; 1970.
54. Robert L. Glass; J. Agric. Food Chem. 1997; 45, 3114-3117.
55. Callaway, J.C.: "Farmacología de la ayahuasca", en San, L. et all: Alucinógenos, la experiencia psicodélica, Ed. En Neurociencias, España, 1996.
56. Chanive Oswaldo: "Ecología del espíritu", revista Arte Popular, Perú, 1999.
57. Estrada, Álvaro: Vida de María Sabina, la sabia de los hongos, S.XXI, Méx., 1989.
58. José A. Flores G.; Estudio Químico del cactus "San Pedro" (Echinopsis pachanoi Britton y Rose); Lima – Perú, 2000.
59. Wise, Roy; Actas del Seminario Interamericano sobre coca y cocaína; OMS, 1980.
60. Fischman y Schuster; Investigación Experimental de las acciones de la cocaína en humanos; OMS 1980.
61. Paly, D., Jatlow P., Van Dyke, C., Cabieses, F. y Syck, R; Niveles plasmáticos de cocaína en indígenas peruanos. OMS 1980.
62. Fernando Cabieses; Aspectos etnológicos de la coca y de la cocaína; OMS 1980.
63. NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi>).
64.
65. Roberth L. Glass; Analysis of Hygrine and Cuscohygrina in coca Leaves Using gas chromatography and High – Performance Liquid chromatography; Plant

- sciences Institute, Agriculture Research Service, U.S. Department of Agriculture. Beltsville, Maryland 20705; 1997.
66. Johnson, E.L.; Enche, S.D.; Variation of alkaloid content in *Erythroxylum coca* leaves from leaf bud to leaf drop, *Ann. Bot.* 1994, 73, 382 – 384.
67. Timothy Plowman; Aspectos botánicos de la coca; Actas del Seminario Interamericano sobre coca y cocaína; OMS; 1980.
68. Ramiro Castro de la Mata; coca y vida en las grandes alturas; Actas del Seminario Interamericano sobre coca y cocaína; OMS, 1980.
69. Gene Barnett; Estudios Biomédicos sobre la cocaína: una visión general de su farmacocinética; OMS, 1980.
70. Gabriel Jaime Arango Acosta; alcaloides y compuestos nitrogenados; Facultad de química farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellin; Junio, 2008.
71. Paris, M. et M. Hurabielle; “Abrégé de Matière Medicale-Pharmacognosie” ; tomo1 y 2 ; Ed. Masson, Paris, 1981.
72. Evans, W.C. ; “Trease and Evans-Pharmacognosy”; 15th ed. Ed. Saunders, Edinburgh, 2000.
73. Lock de Ugaz, O.; “Investigación fitoquímica-Método en el estudio de productos naturales”; Pontificia Universidad Católica del Perú; fondo editorial, 1994.
74. Shamma M. y D.M.Hindenlang; “Carbón-13NMR shift assignments of amines and alkaloids; Plenum Press, NY, 1979.
75. Graciela Bongiorno de Pfirter Eloy L. Mandrile; “Principios activos naturales con acción alucinógena: I. Mescalina, su presencia en *Lophophora Williamsii*(Lem.)coulter (cactáceas); Universidad Nacional de la Plata, La Plata, 1982.

ANEXOS

Anexo 01

ANÁLISIS PORCENTUAL DE LA HARMINA

MICROANÁLISIS (Determinación porcentual de sus elementos componentes), la muestra analizada fue la purificada en CH₂Cl₂ / CH₃OH (1:1). Estos cristales así obtenidos sirvieron tanto para el análisis elemental como para el análisis espectroscópico.

Tabla N° 1.- Porcentaje de los elementos componentes de la harmina obtenida del “Ayahuasca” (B.caapi)

ELEMENTO	COMPOSICIÓN PORCENTUAL (EXPERIMENTAL)%	COMPOSICIÓN PORCENTUAL (TEÓRICA)
C	73.71	73.58
H	5.68	5.66
N	12.98	13.21
O	7.73	7.55

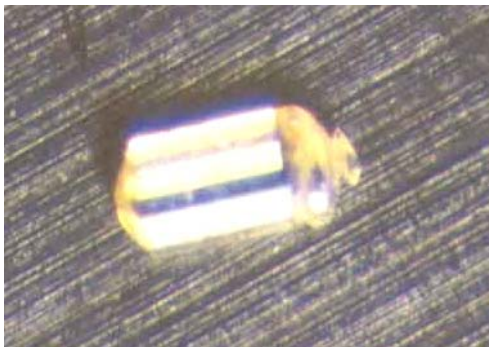
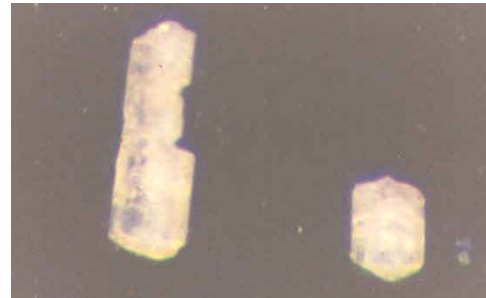
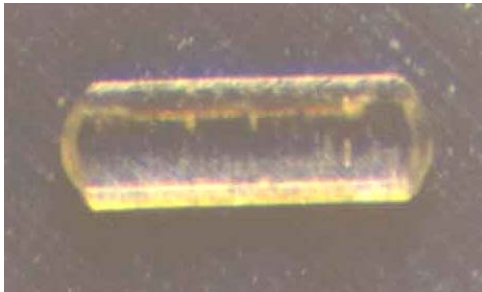
Considerando las masas atómicas del carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno como 12;1;14 y 16 respectivamente, procedimos a establecer la fórmula molecular de la harmina siguiendo el procedimiento establecido para estos casos.

Con estos resultados se tiene la fórmula molecular en el compuesto analizado: C₁₃H₁₂N₂O, que corresponde a la fórmula de la harmina, cuya masa molecular es 212.

ANEXO N° 2

EL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO Y LA HARMINA

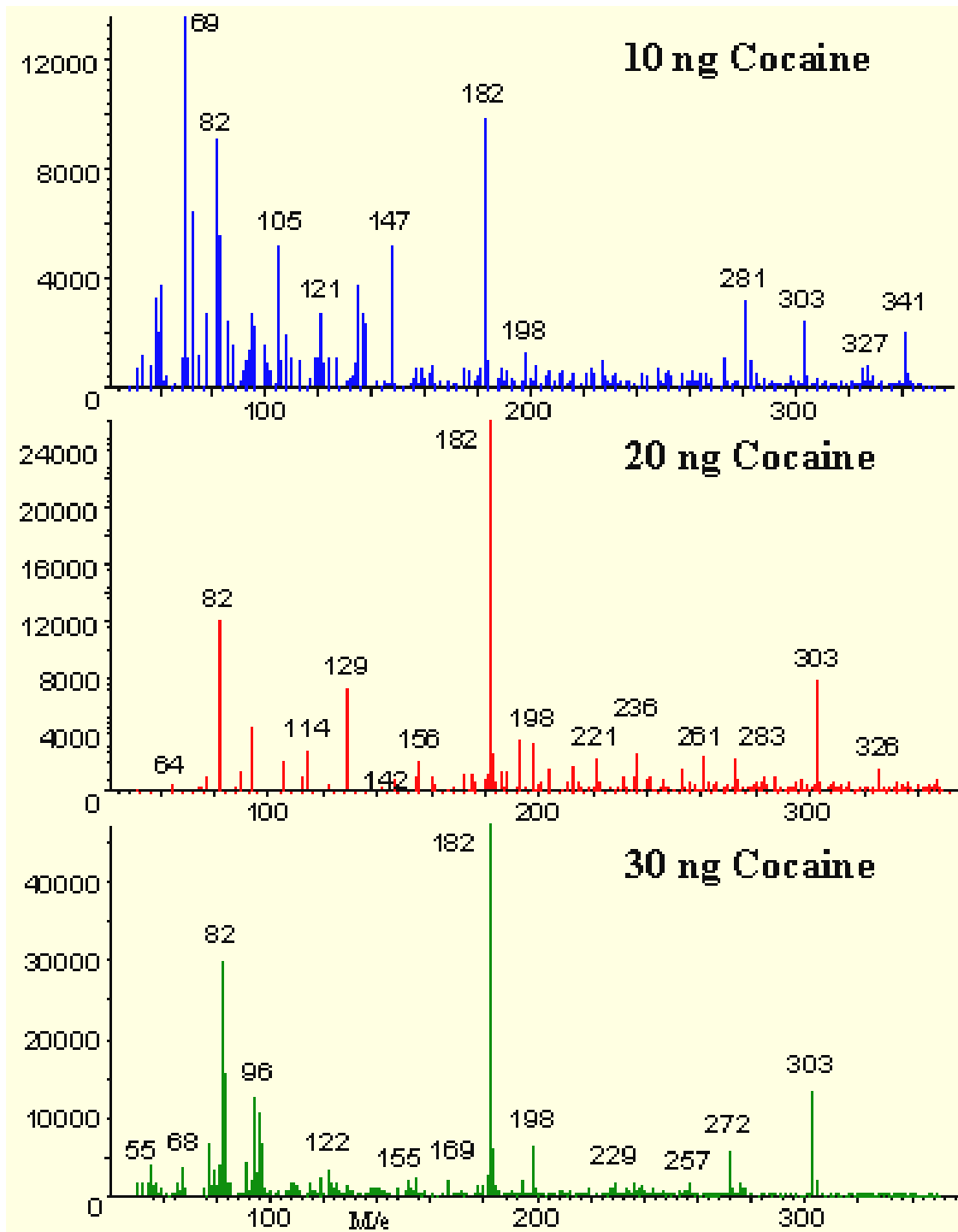
La siguiente secuencia de fotos muestra la importancia de la solubilidad parcial de los cristales de harmina impuros”, en ciertos solventes específicos, y como el proceso de solubilidad es sucesiva. Logra “limpiar” a los cristales de harmina impuros, estas fotos se tomaron con microscopio electrónico (Facultad de Minas)

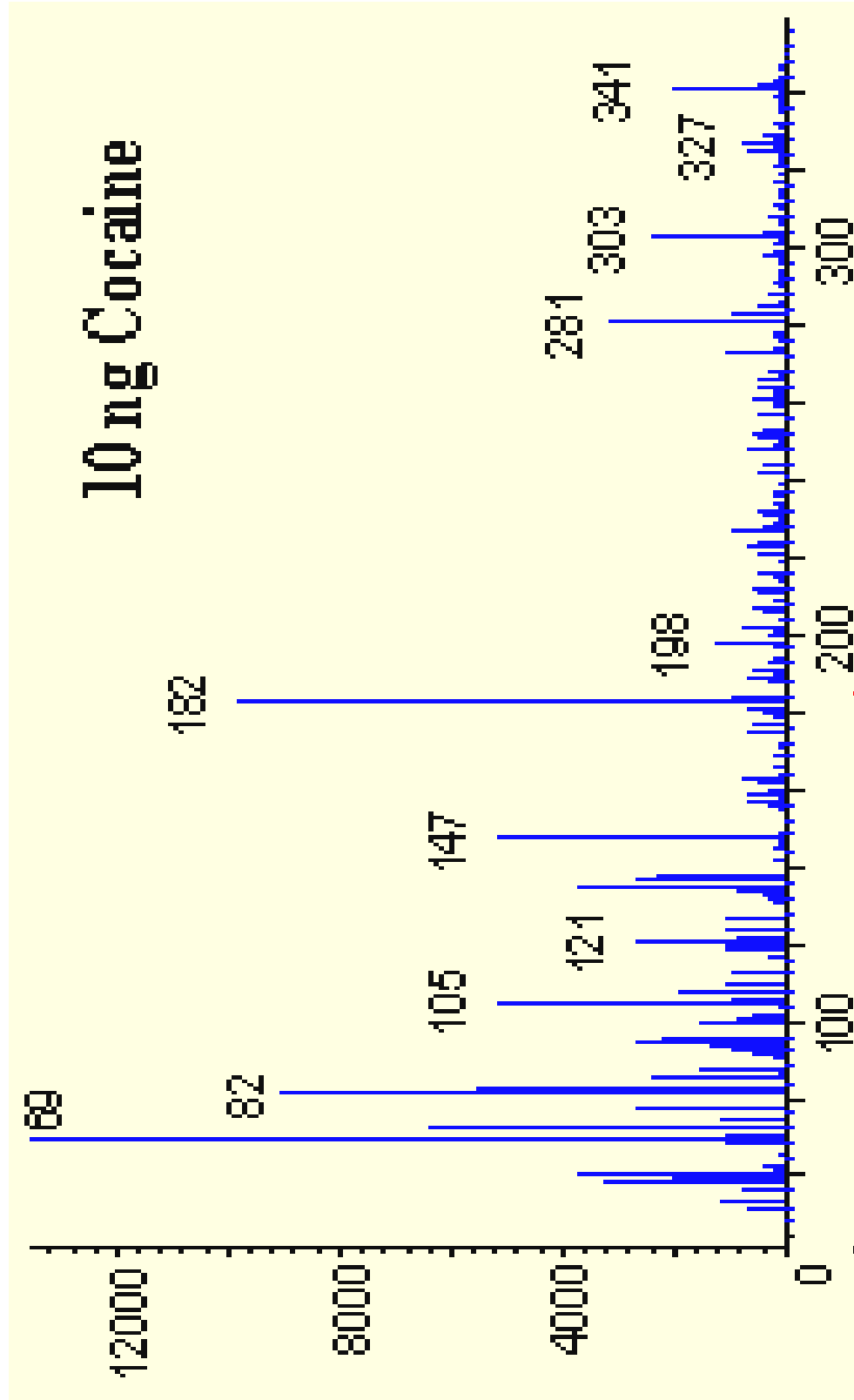


ANEXO N° 3

ESPECTRO DE MASA DE LA COCAINA

A continuación se muestra tres espectros de masa para diferentes masas de cocaína alizadas.





ANEXO 4

INO MOXO: Brujo de la Selva Peruana

Una de las más apasionantes aventuras mágicas de los últimos tiempos ha quedado registrada, por la entrevista que realizara un selecto grupo de escritores peruanos, nada menos que al más importante brujo de nuestra amazonía.

El terrible Ino Moxo, llamado “Pantera Negra” por los amawakas. Aunque anteriormente hemos tratados el tema de la búsqueda, ahora vamos a presentar al propio brujo mayor, en sus misteriosas palabras.

“Antes fui lo que ahora no soy”, “Yo legítimo bora, que ustedes llaman amawaka”. “Ino Moxo, eso soy”, -son las primeras palabras del brujo, a las brillas del Mishawa, paledeando un “shirikapi” cigarro de monte.

“Antes no fui Ino Moxo y mañana seguramente no lo seré”, añade.

COMO LLEGO A LA TRIBU

Ino Moxo, es un hombre de casi cien años. De él se cuentan las más estremecedoras leyendas y se le cree capaz de ordenar a los ríos y a las fieras, de dominar hombres y mujeres con su solo pensamiento y muchas otras cosas.

A la pregunta sobre su llegada al cucarazgo de la temible tribu amawaka responde: “Es una historia larga, larga. Yo tenía trece años y por entonces el jefe de los jefes, era el anciano Ximu, un verdadero sabio, grande y sabio, ordenador de dioses y ánimos”.

-Ino Moxo, habla misteriosamente, enmarcado en un misterio mayor; la selva misma, el río turbulento, el ruido de las fieras al interior del follaje.

-Los amawakas, somos pocos, bien pocos. Entre los que vivimos aquí y más abajo; no pasamos de doscientas familias; llegamos a ser miles en el tiempo de Ximu. Los viracochas (blancos) nos fueron exterminando. Solamente por nuestras tierras, por eso nos fueron matando. Y mataban también a muchas gente de otras naciones. Jíbaro, yaminawas, aguarunas, tzipibos, mashcos. Nuestro territorio estaba lleno de árboles de jebe. Y los caucheros, precisaban esa jebe, lo ambicionaban. En nombre del progreso, nos baleaban...”

“La Penúltima vez que nací...”

Para el gran brujo de la selva, la certeza de haber nacido no una, sino muchas veces, es algo sumamente trivial y evidente por sí mismo. Por eso dice: “Si yo contara todo, nada me creerían seguro. Es una historia

que me forma parte, que me ha traído aquí, que me volvió a nacer como amawaka, como Jefe bora, porque mi padre vino desde Arequipa, donde yo también nací. Donde nací la penúltima vez que nací...

Continuando con su historia, habla de su padre que vino a la selva como cauchero trayéndolo a él, que por entonces sólo tenía trece años. “Por ese entonces los amawaka sufrían demasiado. Fallecían por pueblos a manos de los viracocha. Por eso, el viejo Ximu me hizo venir, desde el aire, ordenando disponiendo, mandando, él me trajo, yo lo supe después...

Explicando sus poderes mágicos, el gran brujo dice: “En tomando ayawaska, uno se vuelve lo mismo que un cristal. Uno se hace cristal expuesto a todos los espíritus, a los malignos y a los verdaderos que habitan en el aire.

Es para eso que tenemos los icaros (encantamientos), canciones que llaman un ánima determinada para que descienda y contrarreste a otras. Con un icaro de esos fue que el maestro Ximu, me hizo venir al fondo de la selva. Como si yo fuera espíritu de protección, así me trajo. Ante de eso, Ximu tuvo que hacer ayuno, porque el ayawaska como todo vegetal que sabe tiene cuatro requisitos: no sal, no azúcar, no grasa, no sexo durante todo el tiempo que dure la preparación, la toma y los efectos. Muchos muertos, respaldaban la voz de Ximu, por eso no tuve sino que obedecer”. Así dice Ino Moxo.

Lo que hemos sido antes

La extraña conversación continúa, con las afirmaciones de Ino Moxo, acerca de las cosas que se van y que se escuchan. “Nunca se puede oír todo”, dice “Las voces que resuenan en la selva, los pasos que se escuchan en nuestro adentro, los animales, los seres que hemos sido antes”.

Este es otro importante capítulo de la búsqueda de Ino Moxo y su primer encuentro de seres “civilizados”, en más de veinte años. Un tema que indudablemente sigue y seguirá dando mucho que hablar, ya que revela íntimos secretos de la enigmática magia de nuestra amazonía.

ANEXO N° 5

Religión, tradición y medicina

AYAHUASCA

La bebida milagrosa de los incas

Un periodista español penetró en la selva amazónica para conocer el secreto de un antiguo preparado utilizado por los incas, que hoy cuenta con un gran número de adeptos entre la población no indígena.

Decir «ayahuasca» en Perú, Ecuador o Bolivia es pulsar una cuerda muy íntima del corazón de aquellos que, aunque sea a retazos, conservan de algún modo la cultura y tradiciones de sus antepasados. Es un sonido, una expresión quechua, que significa «bebida o espíritu de los muertos». Su contexto está ligado a religión, ceremonia, medicina, y también a algo sagrado y secreto.

No es extraño que el mundo occidental no haya tenido conocimiento de este antiguo preparado de la selva hasta hace apenas quince años, cuando científicos alemanes realizaron experimentos con esta sustancia, constatando su capacidad de transportar al que la ingiere, a dominios de experiencia donde la telepatía y clarividencia son lugares comunes.

El ayahuasca es el cocimiento de la liana o cipó *Banisteriopsis Caapi*, llamado en la Amazonia «yague» o «mariri», con las hojas del arbusto *Psychotria Viridis*, conocido como «chakruna» o «reina».

Hay muchas posibilidades de probar el ayahuasca si uno va, por ejemplo, a Pucallpa o Iquitos, en el Amazonas peruano, donde curanderos y brujas organizan sesiones para los turistas. Yo preferí hacerlo en el Estado de Acre, en Brasil, que hace frontera en el centro de la Amazonia con Bolivia y Perú.

A los caucheros, verdaderos colonizadores y exploradores de la selva del Amazonas, les cupo el papel de eslabón entre los indios y los blancos, aprendiendo de aquellos el uso del preparado, y en 1916, en plena Guerra Mundial, ya funcionaba en la localidad fronteriza de Brasileia el primer centro público de consumidores de ayahuasca, denominado «Regeneración y Fe». A partir de ahí, la llamada «doctrina del cipó» se fue extendiendo por toda la Amazonia blanca y luego al resto del país.

El legado de los incas

Fue también en el Acre, epicentro de la movida, donde el viejo preparado de los incas ganó nombre propio en portugués; los brasileños la conocen popularmente como «Santo Daimé», debido a la oración que los fieles hacen en el momento de tomar la bebida: «Daimé luz, amor, salud, etc.»

Si con la llegada de los occidentales a América, los indios incorporaron la religión católica a sus prácticas usuales, logrando un sincretismo que ni inquisidores ni misioneros pudieron controlar, con el Daime se ha producido un proceso semejante: los blancos añaden el rito católico a la vieja ceremonia de la bebida.

Así me lo explicó el antropólogo Clodomir Monteiro, profesor de la Universidad Federal de Acre, defensor de tesis sobre el ayahuasca en simposios y congresos internacionales. El advenimiento de la «doctrina del cipó» al mundo de los blancos se debe a un negro, Raimundo Irineo Serra, quien en 1913 se presentó en Río Branco con un equipaje muy especial: el secreto de la preparación de la bebida y un código para usarla.

Irineo, un cauchero marañense de dos metros de altura, se estableció en las afueras de la ciudad con un grupo de seguidores y, en los años posteriores, enseñó a sus compañeros el cantado y el bailado de los himnos que “recibía”. A su muerte, en 1971, dejó como herencia el Himnario del Cruceiro, conjunto de 129 cánticos que representan la Biblia daimista, en los que se va narrando el camino espiritual de la secta y la propia aventura mística de su fundador.

Los templos daimistas se identifican por una cruz de doble travesaño, la Cruz de Caravaca, que simboliza la segunda venida de Cristo a la tierra, materializada en la persona del negro maestro Irineo y, en un sentido más amplio, en la misma bebida Santo Daime.

Tres años después de la muerte o “viaje” (siguiendo el peculiar lenguaje daimista, imbuido en la teoría de la reencarnación) del fundador de la doctrina, surgirán diversas ramificaciones de la secta, de las cuales la mayoritaria fue encabezada por el acreano Sebastián Mota de Melo, discípulo de Irineo y considerado su sucesor, quién, seguido de seiscientas personas, se retiró al lugar conocido como Colonia 5000, una extensión de 500 hectáreas a unos diez kilómetros de la ciudad.

“He de vencer”. Así reza un cartel que pende de la puerta de entrada. Más allá se levanta un templo blanco y azul, con doce arcos y un frontispicio decorado con coloridos dibujos.

En la Colonia 5000 viven casi un centenar de personas cuya composición social es absolutamente heterogénea. Por un raro milagro, conviven campesinos y caucheros con doctores y profesionales, analfabetos con intelectuales, blancos con negros, nacionales con extranjeros.

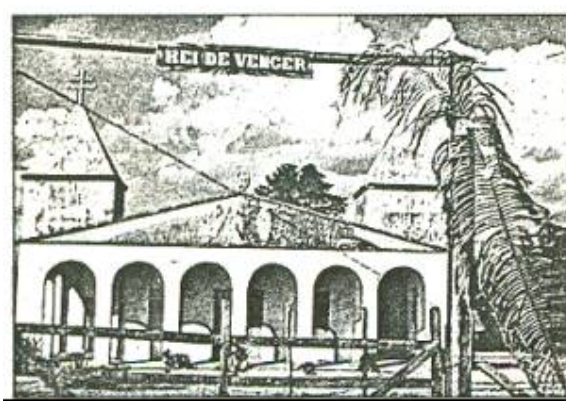
Llegué en luna llena. Todo el personal de la Colonia estaba en lo que llaman «Fetillo», época destinada a la elaboración de la bebida. Durante el tiempo que dura el proceso, el resto de las actividades cesa casi por completo. Todo el mundo se halla ocupado en alguna labor, y en el ambiente se mastica el estado de concentración colectiva.

Haciendo el Daime

Los daimistas dicen que hacer Daime es el trabajo de los trabajos. Pedí permiso para surnarme a él y tomar fotografías. No hubo objeción. Los trabajos de batición

comienzan a las tres de la madrugada. Doce hombres pasan a un rectángulo con dos hileras de seis bases de tronco, a modo de mesitas, en los que el «yagube» limpio se halla dispuesto para ser macerado. Antes de empezar, es servido un vasito de Daime a cada batidor. En mi caso es la primera experiencia. Tiene un sabor amargo, que recuerda algo a un vino fuerte, pero no es desagradable.

La gente se sienta y, cada cual con un mazo, empieza a batir el «yagube», todos al unísono, acompasadamente. A los diez minutos mi mano derecha está llena de callos reventados, algunos sangrantes; casi no me es posible levantar el mazo. Al fin, abandono la batición y me siento más allá a raspar la siguiente tanda de cipó. Dentro del rectángulo, los batidores siguen con su ritmo imperturbable hasta después del amanecer.



Templo de la Colonia 5000, donde los daimistas reciben con ritual casi religioso la bebida del «Santo Daime».

Cronometro tres horas de trabajo ininterrumpido, y no puedo evitar un sentimiento de vergüenza ante mi debilidad. Entonces algo empieza a pasar. Los troncos de liana que raspo adquieren otro significado. Cada vez que la hoja de mi cuchillo descascara el vegetal, creo ver en éste dibujos, palabras, signos, escenas enteras, como mensajes subliminales que se suceden a una velocidad inatrapable. Algo se abre paso en mi mente, y de pronto comprendo el significado de un ritual, palabra que hasta entonces carecía de significado para mí.

Durante el resto del día, permanecí ligado a los trabajos: había que barrer constantemente (la limpieza es mantenida a rajatabla), cortar leña para el fuego, cargar agua, limpiar más «yagube». A medida que avanzaba la jornada, sentía que lo que hacía cobraba más significado; me hallaba como un monje benedictino fabricando el viejo licor de los monasterios. A pesar del duro e incesante trabajo, y la dieta alimenticia de mandioca cocida sin sal e infusión de hierbas (régimen de ayuno de los que hacen Daime), no sentía cansancio.

A veces, alguno de los que dirigían el trabajo se acercaba a mí para decirme algo; en varias ocasiones no sólo sentí que se me requería antes de que me hablaran, sino que sabía exactamente qué era lo que iban a indicarme. No en vano los primeros científicos que aislaron la harmalina, principio activo del ayahuasca, la denominaron «telepatina».

Percepción y cánticos

Durante todo el día, bebí varias veces Daime, y al anochecer entré de nuevo en el rectángulo de los batidores. Pronto reventaron los callos acumulados de la vez anterior, pero en esta ocasión no solté el mazo; tenía que cogerlo con ambas manos, estaba empapado de sudor, pero seguía batiendo, pues notaba que cuando alcanzaba un cierto grado de concentración, el dolor desaparecía.

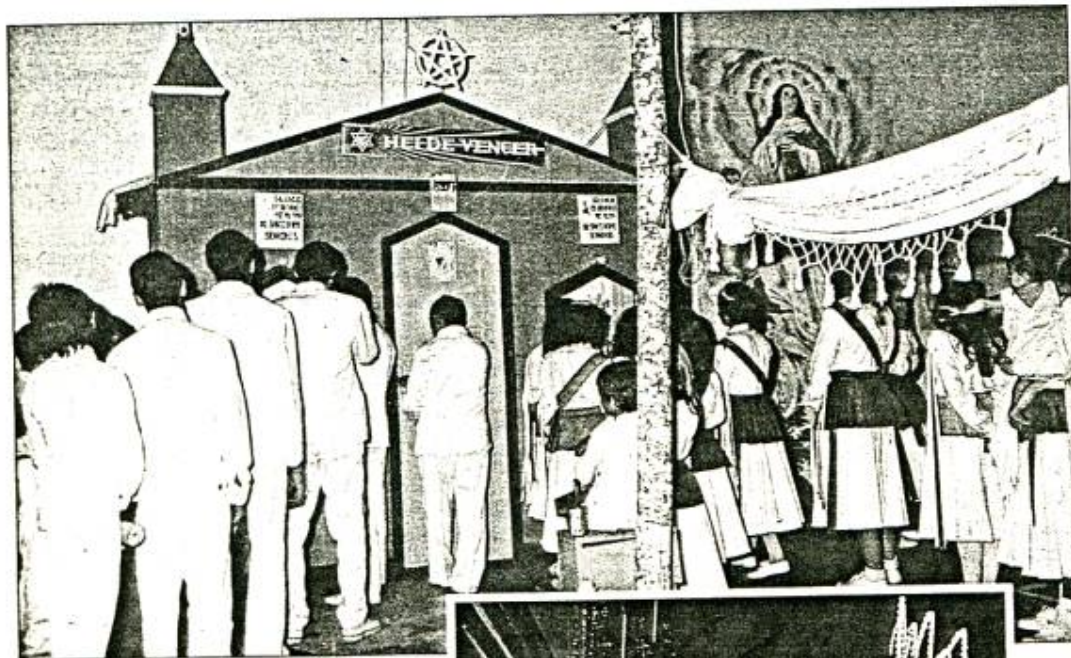
Intermitentemente, comprendía cosas, hechos históricos, pasajes íntimos de mi vida. De pronto percibí que aquel cobertizo de madera, iluminado con velas, era un punto neurálgico, una gran nave en la que nos desplazábamos por túneles de notas musicales de etéreos colores. Alrededor de aquel punto se extendía la selva con sus sombras, a la luz de la luna, como una madre que cobija un huevo precioso. De cuando en cuando, ponía mis manos doloridas sobre el montoncillo de «yagube» que batía, y sentía un cierto alivio.

Mientras golpeábamos el cipó, se entonaban canciones de la secta. Una de ellas decía: «Llamo **cipó, llamo hoja y llamo agua, para unir y venirme a mostrar.**» Sería inútil tratar de describir la totalidad de las cosas que percibí, porque aún hoy no las tengo asimiladas. Finalmente, el ritual acabó; yo apenas podía moverme. Me llevaron a una casa, me prepararon una bacina con agua, me bañé y me dieron un vaso de leche caliente mientras unos niños me miraban. Después caí rendido en una hamaca.

Dos o tres horas más tarde me despertaron los cánticos. Sería medianoche. Me admiré de verme caminando hacia allá, bajo la luna, a pesar del cansancio y del dolor de los huesos. En el mismo sitio donde había tenido lugar el «Feitio», todos los habitantes de la Colonia cantaban y tocaban instrumentos. Ahí empecé a sentirme embriagado con aquella música armoniosa, a entender algunas estrofas que decían algo así como «en esta escuela hay que trabajar, tener firmeza...». Ese fue el final del «Feitio».

Relato del padrino

Algo que llama la atención en las comunidades daimistas es el respeto que se demuestra por los más ancianos, a quienes llaman de «padrinos». Ellos, los viejos, son el eslabón entre la selva y las jóvenes generaciones. Aunque el padrino del pueblo del Daime ya no vive en la Colonia 5000, sino en el seringal Cielo de Mapiá, pude encontrarle a finales del pasado año, durante una de sus vistas a la comunidad, considerada puerta de entrada al mundo del Daime. Sebastián Mota, sesenta y cinco años, es un viejo alto y delgado, de bíblicas barbas cenicientas, brillantes ojos negros y sonrisa beatífica. Podría ser el druida Panorámix de «Astérix» o una versión moderna del Antonio Conselheiro de la «Guerra del Fin del Mundo»; en todo caso, el pueblo que guía, como el del libro de Vargas Llosa, procede en su mayoría del árido sertón pernambucano. Me narró así su encuentro con la bebida:



Los daimistas toman el ayahuasca como una comunión que les permite hablar directamente con Dios. Los niños beben Daime desde el momento de nacer. Según dicen, les cura de todas las enfermedades y transmite la fuerza del Sol y de la Luna.



«Caí enfermo de una dolencia incurable en el hígado. Fui a todo lo que era médico desde Manaus a Belem, y todos me desengañaron. Cuando ya no tenía nada más que hacer, resolví buscar al maestro Irineo en el Alto Santo y tomar el Daime

Eso fue en 1961. Cuando llegué allí, aquel hombrón enorme me preguntó: «¿Usted es hombre?» Yo respondí: «Hallo que sí.» Ahí él me dio un vaso de esos grandes lleno de Daime. Bebí. No pasó mucho y vino la miración. Vinieron unos seres operadores, que parecían hombres mismo, y me fueron cortando todo. Yo había salido de mi cuerpo y veía desde fuera mi materia ser cortada en pedazos. Los seres hablaban conmigo, y uno sacó una especie de huevo lleno de sangre de mi hígado, y me lo mostró bien de cerca. Parecían unos serciños, como culebras. Era el tal tumor. Después me montaron todo de nuevo. Ahí me desperté, otra vez dentro de mi cuerpo nuevecito. Y aquí estoy hasta hoy.»

Una sesión en la Colonia

Finalizado el «Feito» en el que tomé parte, asistí a una fiesta daimista, en la que se sirvió el Daime recién elaborado. La bebida era administrada en el interior del templo, desde una especie de tabernáculo. Tomaron todos los asistentes, hombres, mujeres y niños, hasta los bebés, y también los numerosos visitantes que suelen acudir a las fiestas daimistas.

Los fieles entran en el templo vestidos de blanco, con cintas verdes las mujeres y corbata negra los hombres. En el centro del atrio, una mesa blanca en forma de estrella de seis puntas sirve de apoyo para la Cruz de Caravaca. Un rosario y oraciones inician el ritual.

Los fieles toman sus lugares en torno a la mesa, formando dos columnas en forma de «L». Se va a cantar el himnario del maestro Irineo.

De aquella ocasión permanecen impresas en mi memoria dos visiones: en determinado momento, tras sentir unas molestias físicas iniciales, vi una especie de fuego blanco. recorrer las hileras de danzantes, circulando en torno a la mesa central, como un tipo de energía. Nuevamente tenía la sensación de estar comunicado mentalmente con muchos de los asistentes. En determinado momento, tuve una nueva visión de la escena en conjunto. Cada persona bailando y cantando, era una pieza de una máquina increíble, situada en un espacio único, pequeño, que más tarde definí en mis notas como el «espacio de los espacios»; un artefacto inconcebible en el que cada uno de los seres-pieza escapaba de su materia para lanzarse a un recorrido ignoto, en compañía de la colectividad.

En los últimos años se ha producido en el Brasil un rápido crecimiento de esta doctrina, genuina de los estados amazónicos, a la que hoy están adscritas personalidades de los medios artísticos, intelectuales y políticos del país, habiendo incidido incluso en los sectores de la «high society» de las grandes ciudades.

Polémica y prohibición

La irrupción de la bebida en centros populosos como Río, Brasilia, Manaus, Belem, etc., convirtió el Daime en un tema difícil para sociólogos, farmacólogos, psiquiatras, antropólogos y policías, constituyendo objeto de polémicas en los diferentes ministerios que rigen los derroteros del país. El temor de que el consumo de la bebida pudiera contribuir al incremento de las altas tasas de toxicomanía registradas en estas ciudades, llevó en mayo del pasado año a que el ministerio de Salud decretara su prohibición.

Esta nunca se llevó a cabo realmente, dada la imposibilidad de parar un culto tan popular y extendido, pero suscitó un buen número de protestas provenientes de diversos sectores. Por eso, en diciembre pasado, dos científicos del CONFEN (Consejo Federal de Entorpecientes), máximo organismo legislador en materia de drogas, viajaron a los estados amazónicos para estudiar el uso que las sectas daimistas hacen de este preparado.

Isaac Karniol, que representa en el CONFEN a la Asociación Médica Brasileña, y Sergio Keibel, delegado del ministerio de Previdencia Social, participaron en varias sesiones en diferentes centros daimistas. Las pesquisas de los dos científicos llevaron a la elaboración de un relatorio en el que, entre otras cosas, se decía que *«la prohibición del uso de la ayahuasca puede generar una violencia cultural equivalente a la creación de un campo de concentración en la Amazonia»*.

La última batalla

En el informe se recogían los relatos de los dos científicos, que comparaban los efectos de la bebida a las alucinaciones producidas por el LSD.

«La diferencia -apuntó Karniol- es que los daimistas permanecen, al mismo tiempo, absolutamente conscientes en relación al mundo exterior, y en todas las sectas que visitamos hay guías o maestros que vigilan y orientan a los fieles sometidos a alucinaciones. No se trata de una droga, en el sentido ordinario del término, sino de un fenómeno que merece estudios más profundos.»



Es la diferencia entre un éxtasis y una intoxicación por drogas. Ambos investigadores aconsejaron finalmente la liberación de la bebida, que en marzo Último fue retirada de la lista de productos tóxicos prohibidos. El Daime alcanzó así su liberación jurídica, como una segunda y victoriosa parte del proceso persecutorio iniciado en el siglo XVI en el Perú.

Cabe añadir que el Daime, en Brasil, representa una vía más para aquellos buscadores que no han encontrado una satisfacción a sus exigencias espirituales en las religiones oficiales. El misterio del ayahuasca sigue estando ahí, en la floresta y, como dice el profesor Clodomir Monteiro, estudioso de la secta de los daimistas, *«para desentrañarlo es preciso recorrer el camino mágico-religioso del pueblo que lo utiliza»*.

Así Preparan los daimistas la bebida del “ayahuasca”

1. El «feito», época destinada a la elaboración de la bebida, comienza cuando los materos, hombres expertos en el conocimiento de la selva, penetran en la mata para buscar el “yagube”, una especie de liana que sirve para la fabricación de la bebida del “ayahuasca”.



Sus formas caprichosas, desarrolladas durante milenios de existencia en la selva, pueden servir como sugerencia artística.

2. La liana es cortada en los tradicionales pedazos de 60 centímetros, que son raspados con cuchillo hasta dejarlos limpios de impurezas. Se conversa lo imprescindible; hay carteles que dicen: “Concentración general”. La higiene total es un requisito indispensable.



3. Las hojas son llevadas al interior del templo donde, al son de melodiosas canciones, se limpian a mano una por una. Después se lavan con agua. Doce hombres pasan a un rectángulo con dos hileras de seis bases de tronco, a modo de mesitas, en los que el “yagube” limpio se halla dispuesto para ser macerado. Antes de empezar es servido un vasito de Daime a cada batidor, que, con un ritmo acompasado e imperturbable, baten la liana.



4. Mientras los hombres baten con su mazo el “yagube”, las mujeres se dedican a hacer la recolección y limpieza de las hojas de la planta “chakrona” o “reina”, en los jardines de la Colonia, mientras entonan los cánticos de la doctrina.



5. Terminada la batición, el “yagube”, convertido en finas hebras doradas, es introducido en recipientes: una camada de “yagube” y otra de hoja de “chakrona”, hasta llenarlos. Luego se ponen en el fuego y se añade el agua. Tras dos horas de cocción, el líquido es escurrido en garrafas, que son guardadas en una cámara oscura, porque al Daime no le puede dar la luz.



ANEXO N° 6

ESTRUCTURAS, TABLAS Y ESPECTROS, DE CG Y HPLC, DE DOS ALCALOIDES: LA HIGRINA Y CUSCOHIGRINA, EN LAS HOJAS DE COCA

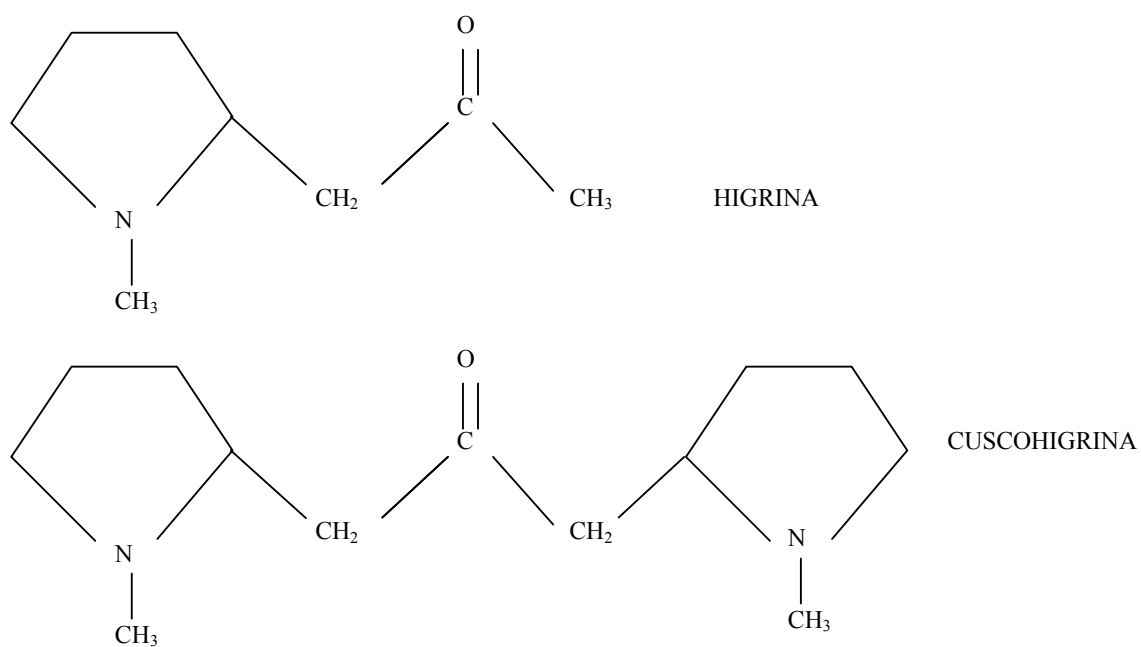


Figura N° 1.- Estructuras químicas de la higrina y cuscohigrina en *E.coca*

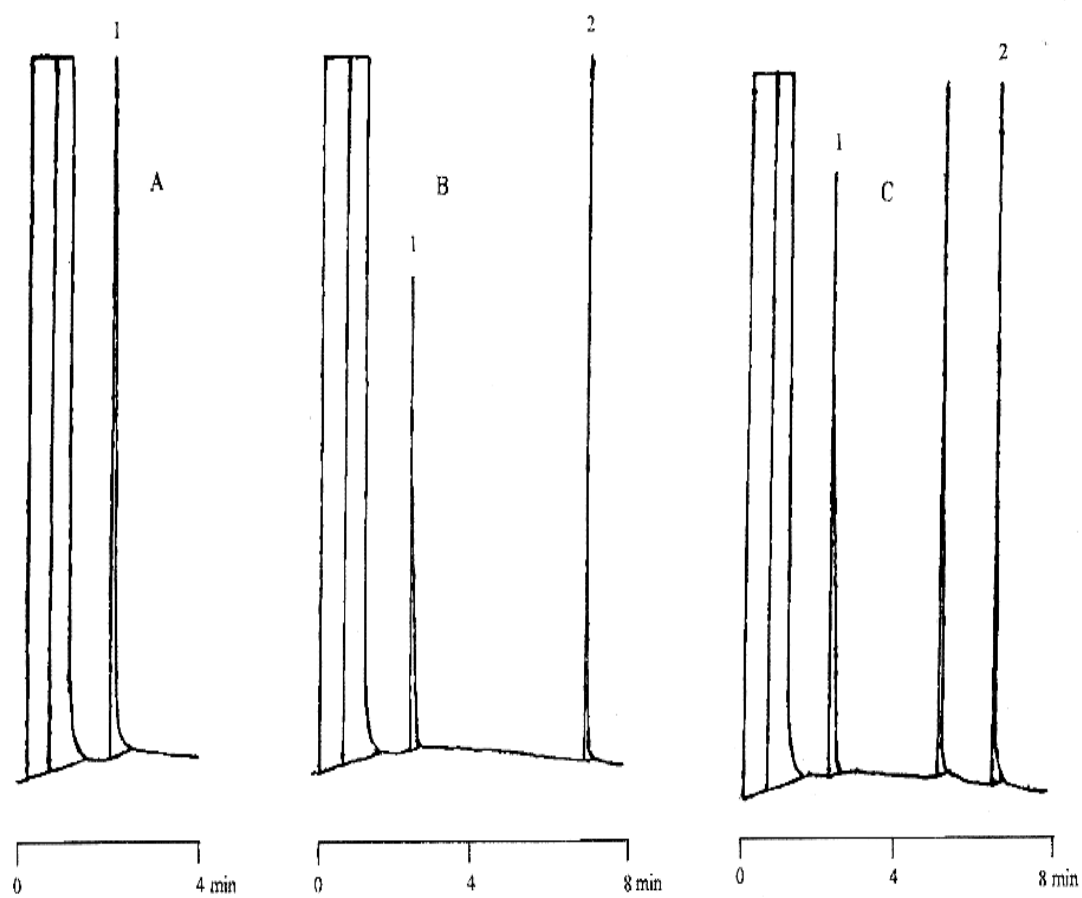


Figura N° 2.- Cromatogramas CG obtenidas para la solución estandar de higrina, 1,9 mg/ml (A); para la solución estandar de cuscohigrina, 0,25mg/ml (B) y para el extracto de *E.coca* (c). El pico 1 es higrina, con un tiempo de retención de 2,3min y el pico 2 es cuscohigrina, con un tiempo de retención de 5,4min. El cromatograma (c), de *E.coca*, corresponde a un volumen de 8ml del extracto a partir de 5g de hojas de coca.

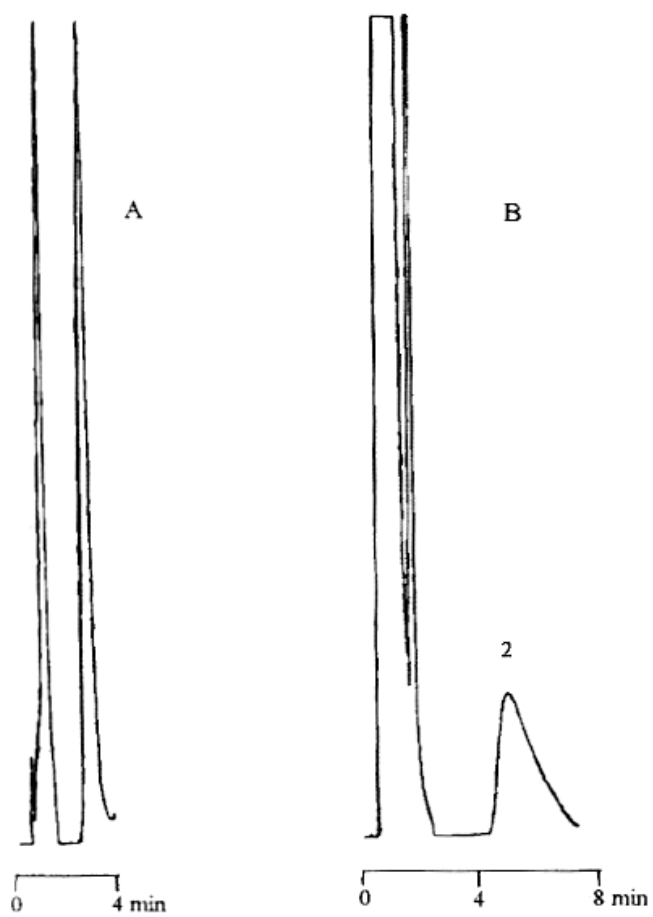


Figura N° 3.- Comatogramas de HPL e obtenidos de las soluciones estandar (A), higrina (0,25mg/mL) y (B), cuscohigrina (0,25mg/mL). Los tiempos de retención fueron 4,2 min para la higrina (pico 1) con una velocidad de goteo de 0,5mL/min, comparado con 6,8min para la cuscohigrina (pico 2) con una velocidad de goteo de 1,5ml/min.

Tabla N° 1.- Valores obtenidos de las curvas de calibración de higrina (H) y cuscohigrina (c) usando los métodos de CG y HPLC.

Method	Alkaloid	Slope (m)	Intercept(b)	Correl coeff(r)
GC	H	4.87	-0.43	0.999
	C	5.44	-0.33	0.999
HPLC	H	10.1	-0.16	0.999
	C	2.87	-0.22	0.999

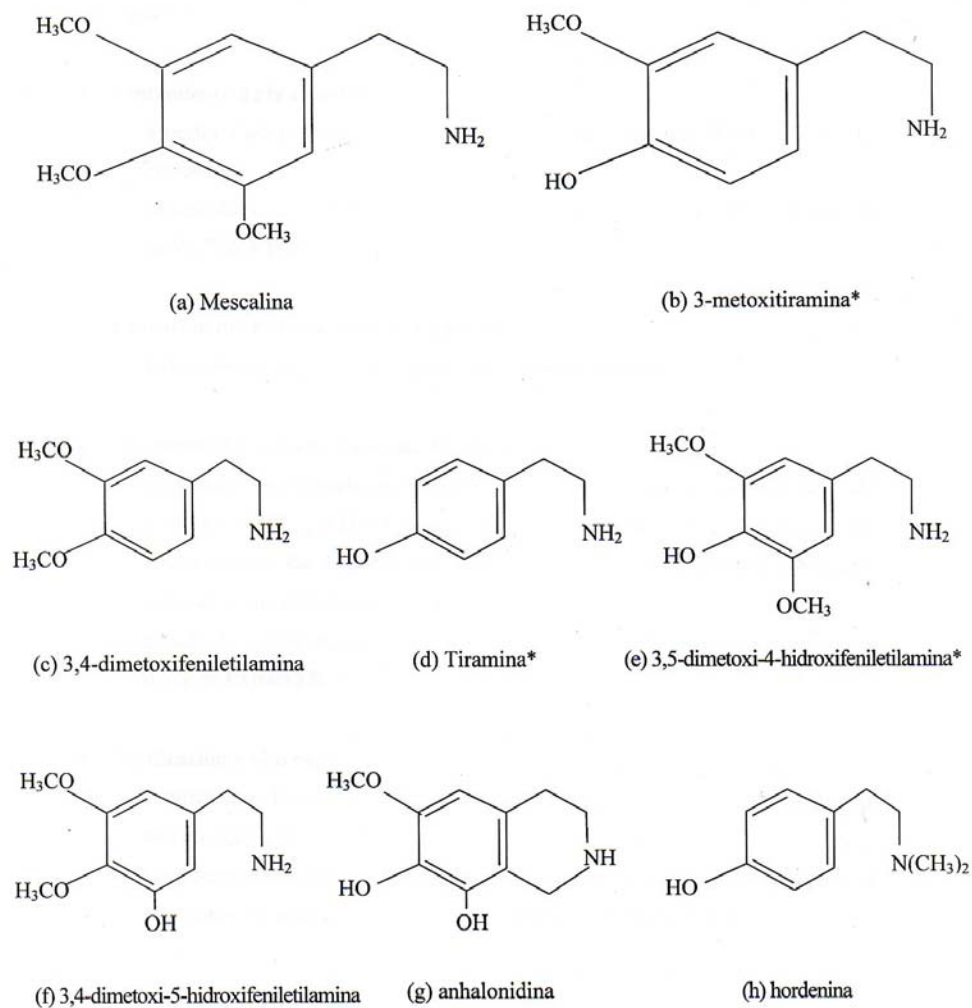
Tabla N° 2.- Recuperación de higrina (H) y cuscohigrina (C) de hojas fortificadas de *E.coca* pulverizadas.

Method	Alkaloid added	Recovery ^a (%)		
		Mean	SD	CV(%)
GC	H, 10 mg	84.0	5.0	6.0
	H, 20 mg	83.0	7.0	8.4
	C, 10 mg	98.0	4.0	4.1
	C, 20 mg	95.0	6.5	6.8
HPLC	H, 10mg	56.1	6.1	10.9
	H, 20mg	71.1	9.6	13.5
	C, 10mg	78.5	12.5	15.9
	C, 20mg	72.0	2.0	2.8

Tabla N° 3.- Comparación de los contenidos de higrina (H) y suscohigrina (c) en hojas de *E.coca* secadas al aire y pulverizadas.

Site	Method	Alkaloid	content ^a (%)		
			Mean	SD	CV %
Beltsville	GC	H	0.12	0.02	16.66
		C	0.25	0.03	12.00
	HPLC	H	0.07	0.01	14.29
		C	0.21	0.03	14.29
Hawaii	GC	H	0.08	0.01	12.50
		C	0.19	0.02	10.53
	HPLC	H	0.06	0.02	33.33
		C	0.17	0.03	17.65

ANEXO 7

Estructura de los alcaloides presentes en el "San Pedro" (*E. pachanoi*)Figura N°1.- Estructura de los alcaloides presentes en el "San Pedro" (*E.pachanoi*)

ANEXO 8

Procedimiento de Poisson (1960): “Presencia de mescalina en una cactácea peruana”

Procedimiento de Poisson (1960): “Presencia de mescalina en una cactácea peruana”

- **Tratamiento de la muestra**

- Muestra: Cactus “San Pedro” o “huachuma” (Huancabamba – Perú, Colector: C. Friedberg).
- Secado del cactus. 180g de cactus fresco, en estufa a 80° C (Pérdida de peso en un 93.5%); y pulverizado de la muestra.

- **Obtención del Extracto Bruto Orgánico**

- Extracción en soxhlet con etanol y concentración al vacío.

- **Obtención del extracto Bruto de Alcaloides**

- Disolución del extracto en éter (100 mL) y adición de una solución de ácido clorhídrico $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ al 10% (10mL). Extracción y separación de la solución ácida.
- Alcalinización del extracto acuoso ácido con solución de amoníaco $\text{NH}_{3(\text{ac})}$ y extracción con cloroformo CHCl_3 varias veces.

Secado de la fase orgánica clorofórmica y concentración a sequedad: Se obtiene 0,42g de Extracto Bruto de Alcaloides.

- **Purificación y obtención del clorhidrato de mescalina.**

- Purificación: Destilación a presión reducida. $T^{\circ} = 80^{\circ} \text{C}$ a 0,01 mmHg: Se obtiene 0,22 g de un aceite incoloro (1,88% del peso seco).
- Formación de derivados: A partir de este aceite se prepara cuantitativamente el clorhidrato de mescalina (P.f. = 182 °C; análisis: C 53,20%; 5.87).

ANEXO 9
Espectro de masas de la mescalina proporcionada por
Nist Chemistry Webbook

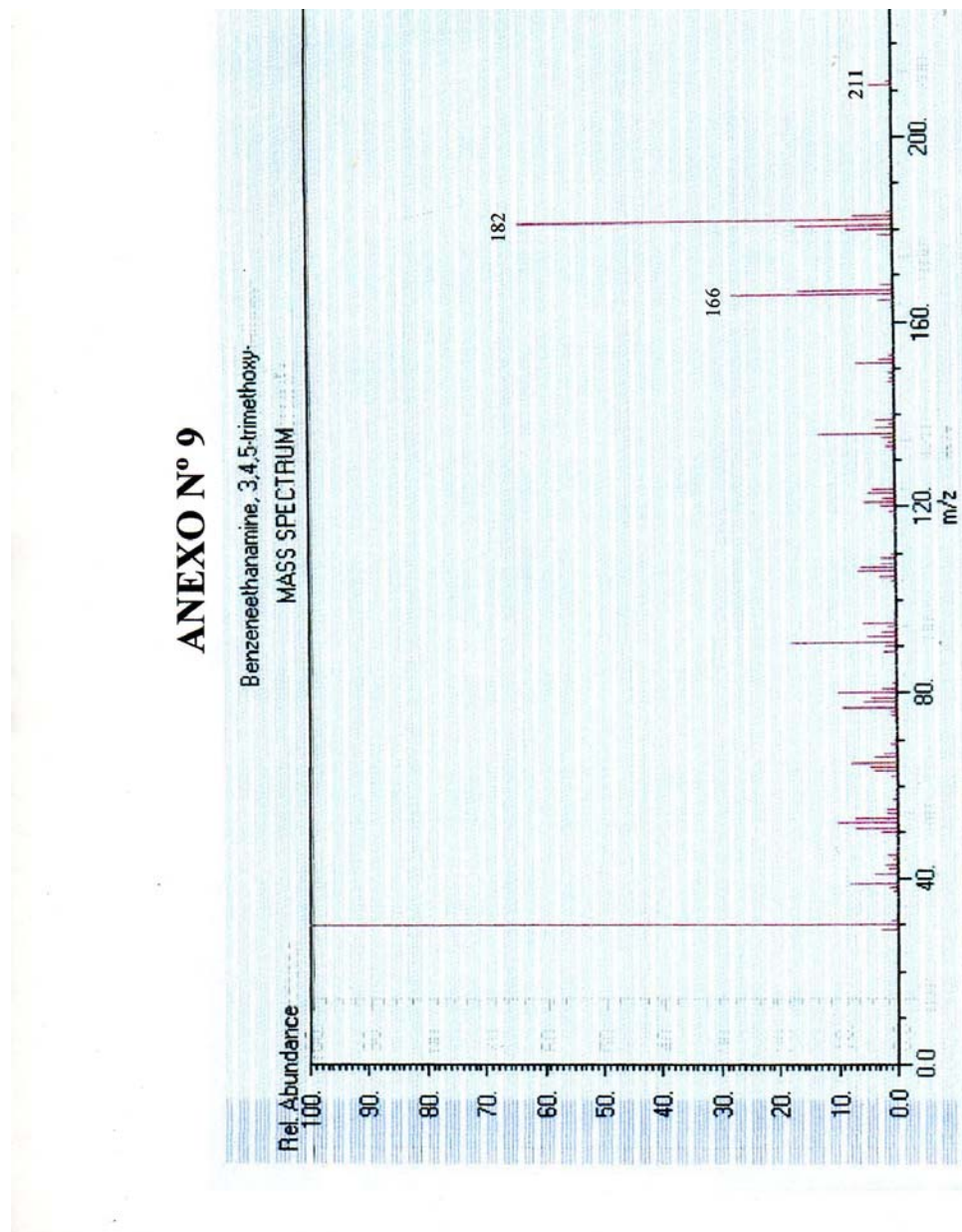


Figura N° 1.- Espectro de masas de la mescalina proporcionada por NIST Chemistry WebBook
(<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi>)

ANEXO 10

BREVE RESEÑA HISTÓRICA DEL PEYOTE (74)

La mescalina es un constituyente natural de ciertas especies de cactus que crecen en regiones áridas del continente americano. Centurias antes que el hombre blanco llegara a esas áreas del mundo, los aztecas y otras tribus indígenas que ocupaban los territorios que hoy corresponden al centro y norte de Méjico y sudeste de Estados Unidos, usaban y reverenciaban como planta sacramental a un pequeño cactus verdegrisáceo y sin espinas, pudiendo decirse que el mismo constituye el "prototipo" de las plantas alucinógenas. En algunos lugares fue llamado mescal o botones de mescal, probablemente como consecuencia de confusiones en la designación de la primitiva flora mejicana (*), mientras que en el Río Grande se lo denominó pellote, peyote o peyotl. La primera referencia histórica al peyote fue hecha por un misionero, el monje franciscano Bernardino de Sahagún, quien en 1560 consignó sucintamente una gran parte del conocimiento de este cactus y el efecto alucinógeno que producía su ingestión³; en esa publicación comunicó que los chichimecas fueron los primeros en descubrir y usar el peyote. Probablemente la más importante y detallada descripción de sus efectos alucinógenos sea debida al médico eclesiástico Juan de Cárdenas; su trabajo fue publicado en Méjico en 1591 bajo el título "Problemas y Secretos Maravillosos de Las Indias", donde relata que la ingestión de un extractivo preparado con la raíz del cactus hacía perder a los indios la razón, siendo poseídos por terroríficas visiones satánicas, adquiriendo la capacidad de predecir el futuro. Cárdenas denunció a la planta como una "trampa demoníaca", considerándola un instrumento pagano.

* En Méjico se da el nombre de "mescal" a diversos magueyes o pitas del género *Agave* (Amarilidáceas), como así también a la bebida alcohólica obtenida por fermentación del jugo extraído de las hojas de pita, el que fermentado y posteriormente destilado constituye el famoso "pulque" o tequila mejicana.

Posteriormente, el peyote fue considerado en un monumental tratado sobre las hierbas mejicanas, publicado por el doctor Francisco Hernández en 1649 y titulado "De Historia Plantarum Novae Hispaniae V4. En 1570 llegó Hernández a Méjico, enviado por el rey Felipe 11 de España y allí trabajó durante cinco años junto a

médicos aztecas, estudiando las plantas empleadas por los indios con fines medicinales. Retornó a España con una gran cantidad de información que recién fue publicada en 1649, distinguiendo dos tipos de peyote: el xochimilcensi y el zacatecensi, aunque sólo el segundo parecería ser el cactus *Lophophora*. El uso del peyote, ya sea con propósitos mágico-adivinatorios o supuestamente demoníacos, fue condenado por los educadores de la Iglesia Católica, quienes realizaron grandes esfuerzos para eliminar el culto al peyote.

A pesar de las prohibiciones civiles y eclesiásticas, el peyotismo no sólo resistió por centurias todo tipo de oposición, permaneciendo vivo en muchas tribus indígenas*(Huichol, Cora y Tarahumare)², sino que tendió a expandirse hasta llegar a ser incorporado al culto católico practicado por los aborígenes⁶. La "Iglesia del peyote", compuesta por numerosas sectas indígenas, constituye una síntesis de tradicionales ritos cristiano-religiosos, que incluye la ingestión de "botones de mescal" como una parte del sacramento.

En la actualidad, el uso del peyote con fines religiosos está admitido en las leyes de algunos estados de EE.UU., cuyos adherentes forman la Native American Church, con más de 250.000 creyentes, los que no ingieren alcohol y demuestran grandes valores morales⁷.

DESCRIPCION DE LA ESPECIE, HABITAT Y ORIGEN BOTANICO

Lophophora williamsii (Lem.) Coulter es una planta simple, perenne, normalmente unicéfala pero que se vuelve policéfala con la edad o bajo la influencia de injurias. Se trata de un pequeño cactus globoso, desprovisto de espinas (sólo existen en ciertos estados juveniles), muy suculento, de coloración gris-verdosa o azulada y con la forma de un "grueso molar".

Sus raíces napiformes usualmente miden 8 - 11 cm de largo y dan origen a brotes aéreos que aparecen como hongos peltados.

La parte superior, ensanchada y a veces aplastada, mide 2-8 cm de diámetro (usualmente 5-6 cm), está compuesta por 7-13 anchos lomos o costillas, rectas o espiraladas, a veces irregulares y poco diferenciadas, con surcos transversales que forman tubérculos poliédricos más o menos regulares, provistos de pelos.

Una borla o penacho central formado por largos pelos lanosos, blanquecinos y enredados, conforman una corola redondeada y plana que soporta la flor solamente

cuando la planta es joven. Las flores solitarias, apicales, nacidas en el centro de la corona, están rodeadas por masas de largos pelos; su corola, usualmente rosa pálido (raramente blanca), es acampanado-infundibuliforme y mide 15-25 mm de diámetro cuando se abre durante el día. El fruto es una baya rosado-rojiza, mide menos de 2 cm de largo y contiene pocas semillas rugosas, negras, de 1 cm de diámetro y con un amplio hilio basal.

Este pequeño cactus habita en el norte y centro de Méjico y sur de Texas y Nuevo Méjico; crece aislado o en grupos, usualmente en desiertos calcáreos, sobre declives rocosos y en los lechos de ríos secos.

Muchas designaciones bi y trinomiales han sido propuestas para *Lophophora williamsii*, debido en parte a discrepancias en el límite alcanzado por el género y en parte a la gran variación en el número y forma de las costillas o lomos que componen la corona.

Algunos taxónomos han tenido la tendencia de aceptar como especies o variedades a simples variaciones motivadas por cambios de forma relacionados con la edad de la planta. Los nombres científicos más comúnmente empleados en

* Donde se mantiene más intacta esta tradición es en la tribu de los Huichol, en la Sierra Madre Occidental del estado de Jalisco (Méjico); esa región se halla a más de 400 Km del hábitat natural del peyote, por lo que constituye una verdadera peregrinación la recolección de la planta, considerada sagrada.

La literatura química y farmacológica fueron *Echinocactus williamsii*, *E. lewinii*, *Anhalonium williamsii*, *A. lewinii*, y *A. williamsii* var. *lewinii*.

Este cactus fue descrito por vez primera por Charles Lemaire en 1845 y clasificado en el género *Echinocactus* como *E. williamsii*. Poco después, en 1886, Rümpler lo transfiere al género *Anhalonium*; la designación binomial *Anhalonium williamsii* persistió durante muchos años en la literatura química y antropológica.

En 1891 Coulter incluye a la planta en el género *Mammillaria*, pero tres años después describe un género monotípico, *Lophophora*, para acomodar estas especies anómalas, siendo finalmente designada *Lophophora williamsii*. Estudios taxonómicos recientes han determinado que existe una segunda especie de *Lophophora*, *L. diffusa*, de caracteres exomorfológicos diferentes y restringido su hábitat al estado de Querétaro, en el centro de Méjico. Se ha postulado que *L. diffusa* puede representar el tipo

ancentral del género, mientras que la distinta composición química (ausencia de mescalina y hordenina, presencia de pelotina en elevada proporción) ha sido asociada con caracteres morfológicos diferenciales.

COMPOSICION QUIMICA

Poco o nada se conocía sobre los principios activos del peyote hasta 1888, año en el que el farmacólogo alemán Louis Lewin publicó el primer trabajo relacionado con la química de este cactus⁸. Durante el año anterior el investigador había obtenido material seco proporcionado por Parke, Davis & Co., de Detroit, que fuera identificado por el botánico Paul E. Hennings, clasificándolo como una nueva especie de peyote. Lewin preparó un extracto y aisló una sustancia de naturaleza alcaloídica a la que denominó anhalonina (la designación estuvo basada en el nombre genérico Anhalonium, en esos momentos amplia pero incorrectamente empleado). Sin embargo este compuesto no producía efectos alucinógenos y probablemente se tratara de una mezcla de varios alcaloides.

Los trabajos de Lewin sobre el peyote estimularon a otro farmacólogo alemán, Arthur Meffter, quien en 1894 obtuvo material fresco de plantas proporcionadas por comerciantes europeos de cactus, aislando un segundo alcaloide al que denominó pelotina⁹. Posteriormente el investigador recibió nuevo material de Parke, Davis & Co. y en un corto período de tiempo aisló del peyote tres nuevos alcaloides^{10,11}

Experimentando valerosamente sobre su propia persona determinó que uno de ellos es el principal principio activo del peyote y lo denominó mescalina. Esta sustancia resultó ser el primer compuesto alucinógeno identificado químicamente, la 3, 4, 5-trimetoxifeniletamina. Heffter designó anhalonidina y lophophorina a los otros dos alcaloides.

En 1899 Kauder aisló anhalamina¹², otro de los principios localizados en el cactus; hacia el final del siglo se habían separado seis alcaloides de esta planta. Por otra parte, las investigaciones también fueron descubriendo sustancias del mismo tipo en otras especies de Cactáceas.

En el primer tercio del siglo XX fueron hechos pequeños progresos en el conocimiento de la química del peyote, con excepción de las importantes investigaciones de Spath, comenzadas en 1918 y continuadas hasta 1939. Durante

ese tiempo Spath publicó diversos trabajos sobre el peyote y otros cactus que incluyen la descripción de cinco nuevos alcaloides^{13, 14}: anhalina, anhalidina, N-metilmescalina, N-acetilmescalina y O-metilanhalonidina. También tuvo éxito en la síntesis de mescalina, concretada por vez primera en 1919¹⁵, de la cual hoy se describen muchas variaciones¹⁶⁻²⁵.

Virtualmente nada nuevo fue descubierto hasta cerca de 1965; desde entonces distintos grupos de investigadores han aislado y descrito cerca de cuarenta y cinco alcaloides diferentes separados del peyote²⁶⁻³⁰.

En pequeñas cantidades fueron encontrados simples derivados de la feniletilamina: *tiramina*, *N-metiltiramina*, *hordenina* (anhalina), *candicina* y *3,4-dimetoxifeniletilamina*^{31, 32}

Usando en forma combinada cromatografía gaseosa y espectrometría de masa pudieron ser aislados e identificados componentes menores del peyote, tales como *peyonina* (difiere de mescalina porque el grupo amino ha sido sustituido por un grupo pirrolidincarboxílico)²⁹ y varios derivados N-acilados de la mescalina: *N-formilmescalina*, *N-formil* y *N-acetil-3,4-dimetoxifeniletilamina*, *N-(3,4,5-trimetoxifeniletil) succinimida*, *N-(3,4,5-trimetoxifeniletil) maleinimida*, *mescalotamo* y *peyoglutamo*²⁶.

También fueron aislados, caracterizados e identificados, otros alcaloides tetrahidroisoquinolínicos, derivados de protoalcaloides simples del tipo de los hallados por Heffter^{28, 33}.

Las investigaciones de Kapadia y colaboradores han permitido el descubrimiento de otros derivados: N-etil anhalonina fue separada en pequeña cantidad y denominada *peyophorina*²⁷; anhalidina, peyotina y lophophorina; también fueron encontradas bajo la forma de amonio cuaternario y llamadas *anhalotina*, *peyotina* y *lophotina*, respectivamente³⁰.

También algunos N-acilderivados se encuentran naturalmente: N-formilanhalinina, N-formil-O-metilanhalonidina, N-formilanhalonina y N-acetilanhalonina²⁶, pero ninguno de este gran número de constituyentes menores del peyote posee actividad alucinógena, siendo la mescalina el principal responsable de las alteraciones psíquicas producidas por el cactus.

Hasta hoy han sido aislados y caracterizados más de cincuenta y cinco alcaloides diferentes; algunos son exclusivos de esta planta, mientras otros también están presentes en diferentes cactus de otros géneros. Las investigaciones continúan y seguramente ese número se verá incrementado en los próximos tiempos.

ACCION FARMACOLOGICA

La intoxicación con peyote está caracterizada especialmente por indescriptibles y brillantes visiones coloreadas, en caleidoscópico movimiento. Las alucinaciones visuales, atribuidas a mescalina, a veces son acompañadas por alucinaciones auditivas, gustativas, olfatorias y táctiles. Normalmente se experimentan sensaciones de pérdida de peso, macropsia, despersonalización, desdoblamiento de la personalidad, alteración o pérdida de la percepción del tiempo, acompañados de efectos espantosos o aterradores.

La real y frecuentemente observada diferencia entre la intoxicación con peyote y con mescalina, nace del siguiente hecho: los aborígenes empleaban la parte aérea del cactus, cortada y desecada (*), que contiene la totalidad de los alcaloides, mientras que mescalina, aplicada oral o parenteralmente, es empleada sólo con fines experimentales, lo que significa estudiar el efecto de uno solo de esos alcaloides, sin la interacción fisiológica de las otras bases presentes en el material vegetal crudo. Consecuentemente, las descripciones de las alucinaciones visuales encontradas en publicaciones de experiencias fisiológicas no pueden ser igualadas, ni comparadas, a los efectos experimentados por los nativos en sus ceremonias religiosas.

La dosis empleada por los indios varía de 1 a 30 "botones de mescal" (con un contenido del 3%, llegarían a ingerir 200-500 mg de mescalina) y la intoxicación se manifiesta en dos fases: un período inicial de alegría e hiperexcitabilidad y otro de calma nerviosa y pesadez muscular, a menudo acompañados de hipercerebralidad y las típicas visiones coloreadas. Antes de aparecer las alucinaciones visuales el sujeto ve fognazos y relámpagos de color, que cruzan el campo de visión; la profundidad, riqueza y saturación de colores desafía todas las descripciones. Ellas parecen ser una suerte de secuencias coloreadas seguidas de visiones fantásticas: figuras geométricas, escenas y caras familiares y objetos no familiares y secundarios que varían con diferencias individuales o pueden estar ausentes.

Las experiencias efectuadas con los alcaloides del peyote producen cambios en la percepción por medio de los sentidos. El SNC del hombre es significativamente afectado, lo que ha intrigado a químicos, biólogos y farmacólogos por más de cincuenta años.

Aunque muchas fueron las investigaciones farmacológicas realizadas, también son varias las preguntas que aún quedan sin respuesta y el tema ha promovido disputas y controversias sobre las explicaciones propuestas.

El peyote contiene más de cincuenta alcaloides y compuestos relacionados, muchos de los cuales probablemente existen en suficiente cantidad como para afectar la fisiología de la mente; sin embargo, sólo unos pocos han sido estudiados farmacológicamente efectuando pruebas sobre el hombre o animales de experimentación.

* El peyote es casi invariablemente consumido bajo la forma llamada "botones de mescal", que resulta de cortar transversalmente la corona carnosa con un espesor aproximado de 6 mm. A los trozos se les practica un pequeño orificio en el centro y luego de enhebrarlos en rosario se desecan al sol. Se presentan como discos rugosos, parduzcos, que desecados no tienen olor pero al humedecerlos desprenden un aroma desagradable; el sabor es amargo y nauseoso.

Se han estudiado algunas de las acciones fisiológicas de los siguientes alcaloides del peyote:

Lofoforina: Sustancia considerablemente tóxica; en dosis de 12 mg por Kg de peso corporal causa violentas convulsiones tetánicas en el conejo, en una acción similar a la de la estricnina. En el hombre, pequeñas dosis provocan una fuerte sensación nauseosa, ligera disminución de las pulsaciones y enrojecimiento del rostro.

Peyotina: De 8 a 10 mg de este alcaloide producen convulsiones tetánicas en la rana. Dosis subcutáneas de 50 mg ocasionan en el hombre una sensación de adormecimiento y un rechazo a los esfuerzos físicos y mentales. También produce una disminución del ritmo cardíaco e hipotensión. Este alcaloide puede ser considerado un hipnótico por sus efectos.

Anhalodina: También estimula el SNC, pero es mucho menos potente que los dos alcaloides anteriores.

Anhalonidina: Esta sustancia parece poseer efectos similares a peyotina; en la rana produce una narcosis que es seguida por una fase de excitabilidad. Grandes dosis conducen a una completa parálisis.

Anhalonina: En conejos determina una parálisis temporaria e incompleta, seguida por iperexcitabilidad. La dosis letal en estos animales es 160-200 mg/Kg de peso corporal.

Mescalina: El principal de los alcaloides del peyote ha sido investigado intensivamente y sus acciones sobre las funciones corporales son las siguientes:

1. Produce un ligero aumento en la presión arterial y velocidad de las pulsaciones; los cambios en la presión arterial no están necesariamente correlacionados con los niveles de las dosis.
2. Incrementa fuertemente el reflejo rotular, especialmente con dosis cercanas a los 150 mg; la respuesta pico ocurre a los 80 minutos.
3. Determina una excesiva dilatación de las pupilas (midriasis).
4. Produce inestabilidad postural y algunos desórdenes en la marcha.
5. Incrementa generalmente la actividad motora.
6. Produce inmediata transpiración.
7. Incrementa la amplitud y frecuencia respiratoria (polipnea).
8. Disminuye la temperatura corporal (hipotermia) durante las primeras cuatro horas, lo que es seguido de una moderada hipertermia.
9. Aumenta rápidamente la glucemia, que alcanza su máximo a la primera hora, para retornar a su nivel normal en 2-4 horas.
10. Disminuye fuertemente el tenor de potasio en sangre, alcanzando su más bajo valor a los 30-60 minutos.
11. Incrementa la excreción urinaria e intestinal.
12. Produce un marcado aumento en la producción de leucocitos, alcanzando un pico máximo a las 2-4 horas, seguido por una ligera disminución del nivel inicial.
13. En el momento de las intensas percepciones visuales produce un aplastamiento de las ondas y un bloqueo general del ritmo alfa en el EEG; probablemente esto se deba en parte a la falta de atención del sujeto.

14. Enrojecimiento de la piel, a veces acompañado de estremecimientos y escalofríos; altas dosis también pueden causar piloerección.

15. Incrementa la salivación.

16. Produce sensación de calor y frío.

Estos efectos somáticos, así como las manifestaciones psíquicas que los acompañan, pueden ser inducidas por una dosis oral de 5 mg de mescalina/Kg de peso corporal.

Muchos de los efectos fisiológicos acá descritos pueden ser observados en algunos otros estados inducidos por drogas antimaláricas, algunos metales, bromuros, alcaloides de la belladona, glucósidos cardiotónicos y numerosos agentes simpaticomiméticos.