

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE QUIMICA



MONOGRAFIA DEL ESTUDIO DE LA TABERNANTHE IBOGA Y SU PRINCIPIO ACTIVO, LA IBOGAINA (7-ETIL, 6, 6A, 7, 8, 9, 10, 12, 13-OCTAHIDRO, 2-METOXI, 6, 9-METANO, 5-H-PIRIDO (1', 2', 1, 2, AZEPINA, (4, 5. B) INDOL,

## TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

P R E S E N T A :  
**MARTHA FIDELIA ZAMORA SOLIS**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS. Texas  
ADQ. 1974  
FECHA M.T. ~~\_\_\_\_\_~~ ~~\_\_\_\_\_~~  
PROC. \_\_\_\_\_

348



EQUINOX

"Es maravilla en nuestra ciencia  
que al avanzar en ella,  
ya sea en niveles sencillos o complejos,  
en lugar de agotar el objeto de nuestro estudio,  
abramos puertas a cosas lejanas  
y a un conocimiento mas abundante,  
desbordando belleza y utilidad".

Michael Faraday.



Al Sr. Licenciado Don Pedro Ojeda Paullada  
Procurador General de la República, por permitir el-  
desarrollo de este trabajo en la Institución bajo su  
muy digno cargo.

Al Centro Mexicano de Estudios en  
Farmacodependencia por la ayuda prestada.

A mi Maestro:

Ignacio Diez de Urdanivia

A la Srita:

Ana María Méndez Chávez

POR SU VALIOSA DIRECCION

A mi Padre:

Sr. Benjamín Zamora Olvera

A mis Abuelos:

Sr. Félix Solís Elizondo  
Sra. Isidra Nuñez Acosta

A mis Tíos

POR SU CONSTANTE APOYO

T E M A R I O

INTRODUCCION

- I.- ORIGEN VEGETAL
- II.- DESCRIPCION BOTANICA
- III.- PRINCIPIOS ACTIVOS
- IV.- ACCION EN EL ORGANISMO
- V.- IDENTIFICACION DE SUS PRINCIPIOS ACTIVOS
- VI.- SU RELACION COMO ESTUPEFACIENTE
- VII.- CONSECUENCIAS SOCIALES.

## I N T R O D U C C I O N

El estudio de la Tabernanthe iboga, droga alucinógena olvidada por casi 30 años después de los estudios preliminares, tiene un especial interés para la sociedad actual, en relación a los efectos que su uso - - aporta para el individuo y su comunidad, ya que esta - - droga está considerada como un estupefaciente en nuestro Código Sanitario vigente. Hasta ahora este estudio se ha hecho en forma aislada y por lo tanto no es - del todo completo, de ahí el objeto de esta monografía, ocupada en la recopilación de los datos aportado por - - los investigadores de diferentes países abriendo el campo de la investigación en la Química, la Biología y la industria farmacéutica, puesto que para un entendimiento pleno de lo que estas drogas puedan significar en el futuro, es necesario el conocimiento profundo de Su Orígen Vegetal, que nos indique sus características de vida y recolección, así como; los lugares en los que se localiza; Su Descripción Botánica, para una identificación física en relación con otras plantas permitiéndonos su uso correcto; los Principios activos que contiene, dilucidando sus fórmulas químicas, permitiéndonos su identificación a este nivel; el conocimiento de la - Relación que pudiera tener con otros psicofármacos, así como; la formulación de hipótesis que expliquen su modo de acción, absorción, destino y excreción e el organismo; la Acción Farmacológica que se deriva de ellos, lo que sería de ayuda en lo que respecta a una mayor comprensión de nuestra fisiología; la Identificación de - - sus principios activos por medio de métodos sencillos, - rápidos y seguros, actualmente la Toxicología es la encargada de éste respecto, de adaptar métodos de identi-

ficación en los líquidos corporales de seres vivos y — muertos, que sean de ayuda en el aspecto Judicial y Médi co, lo que significa un campo de investigación abierto, puesto que algunos de los principios activos de ésta — planta, no han sido siquiera sometidos a las mínimas — pruebas de identificación, lo que se debe también a la escasa obtención de ellos por los métodos extractivos — hasta ahora aplicados.

Por lo tanto, este estudio tiene la finalidad de incrementar el interés en aquellos que lo poseen, — para complementar los estudios que hasta la fecha se — tienen de ella.

En virtud que esta planta es considerada — como un estupefaciente por el Código Sanitario vigente, el Sr. Licenciado Don Pedro Ojeda permitió que este trabajo se efectuara en los laboratorios de la Institución a su muy digno cargo.

## I.) ORIGEN VEGETAL.

Se tuvo conocimiento por primera vez de la Tabernanthe iboga, por medio de los viajes que realizaron J. Dibowsky y E. Landrin al Congo francés. Ellos tuvieron la oportunidad de constatar que los indígenas -- de los territorios situados entre la desembocadura del río Ogoué y el Mayumbé, hacían uso de las partes leñosas de una planta que se encontraba a orillas de los -- ríos ya citados y que designaban con el nombre de Iboga, o Aboua como los Pahouinos adoptándose el nombre de Iboga debido a la falta de información sobre el origen de ésta planta..

El uso constante que los paganos hacían de -- ella, contribuyó a que la planta sea poco abundante y -- por lo mismo rara en ciertas regiones. Los indígenas -- pretendían --lo cuál es cierto-- que la absorción de una -- cierta cantidad de la planta les daba fuerzas, permitiéndoles resistir la fatiga en las cacerías, que a veces duraban varios días, quitándoles toda necesidad de sueño, y sostenían también que tenía virtudes afrodisíacas, e interrogados por los investigadores, declaraban que la iboga ejercía sobre ellos una acción idéntica a la del alcohol, sin turbar la razón, pero que lo recuerdan, por las propiedades excitantes y analépticas de ésta planta, todo lo cuál consta en la primera publicación hecha por los investigadores en el año de 1864.





Tabernaemontane Iboga, de la que procede la raiz iboga de Africa oriental. Tomado de " De l'iboga et del ibogaína", de A. Landrin (1905).

## II.- DESCRIPCION BOTANICA.

El profesor Baillon dentro de sus notas publicadas el 6 de Marzo de 1889 en la Sociéte Linnenne, describe a la iboga según las muestras importadas desde la región de Cap López por conducto de Griffon de Bellay,- de la siguiente manera:

"Esta planta parece frutecente y sus ramas -- miden aproximadamente 1.50 m de altura. Estas parten -- de una raíz gruesa y muy ramificada, cubierta por una -- corteza gris y amarga, siéndo ésta raíz la parte de la -- planta que comen los Gabones..."

El profesor Baillon llamó a esta planta Tabernanthe iboga, quedando dentro de la serie de las Apocynaceas, que como se sabe es la familia mas rica en alcaloides, pero, la menos representada en la lista de especies apreciadas y utilizadas como sicotominéticos lo -- que puede deberse a que los nativos no las han descubierto, o bien a que sus componentes son demasiado tóxicos para el consumo humano.

Un estudio más profundo del fruto, muestra -- que el ovario, dentro de su parte inferior, es bilocular (de dos cavidades), y en la parte superior unilocular y con placentación parietal, hecho que se ha comprobado en algunas plantas de la especie de la Melodinus, -- en las que el fruto es único y no formado de dos bayas -- distintas; es así como está constituido el fruto dentro de la iboga. Por lo cuál se tiene motivo para creer -- que las Tabernanthes guardan una relación muy directa -- con los Apocynaceas y por lo tanto se las coloca definitivamente dentro de ésta serie.

La planta tiene aspecto de arbusto y crece en:  
Las Guíneas francesa y española, en Camerún, en el Congo francés y en el Congo Belga, así como en Angola.

### III.- PRINCIPIOS ACTIVOS.

Los principios activos de la iboga no parecen residir solamente en la corteza como lo indicara Bai---llon, sino que existen en el tronco entero y principalmente dentro de las raíces, las que son utilizadas por los indígenas en sus días de cacería para lograr permanecer inmóviles hasta un tiempo de dos días reteniéndola alerta mental.

Diferentes investigadores han logrado extraer de las raíces de ésta planta cuatro alcaloides principales o mayores que son: La Ibogaína -objeto de nuestro estudio-, la tabernanthina, la ibogamina y la iboluteína, además de los alcaloides menores: iboquina, de metoxiiboluteína, derivados hidroxilindolenícos de la ibogaína e ibogamina, veacangina, gabanina, kisantina y --kinvulina, todos alcaloides que constituyen de 5 a 6 % de la materia seca.

Las hojas de la iboga son mas activas que las raíces y que los tallos. Otra especie de iboga originaria del Gabón llamado Tabernanthe Manni stapf, se comporta como la iboga verdadera, pero, se diferencia de ella por detalles ínfimos botánicamente.

## IV.- ACCION EN EL ORGANISMO.

La ibogaína es el único de los alcaloides de la iboga que se ha utilizado en terapéutica. Su acción se deja sentir en el sistema bulbo-raquídeo, a dosis normal es un excitante a dosis elevadas provoca efectos que recuerdan los de la embriaguez alcohólica.

Después de diversos ensayos fisiológicos, se sabe que la ibogaína a dosis convenientes disminuye la amplitud y la frecuencia de los movimientos respiratorios, es decir; es de efecto hipotensivo.

La ibogaína posee propiedades excitantes sobre el útero de la coneja, una acción inhibitoria sobre el intestino delgado aislado de conejo y cobayo; esta acción inhibitoria es inversa a la de la orgotemina; disminuye completamente la acción inhibitoria de la adrenalina sobre el intestino y sin embargo no tiene acción alguna sobre la acción motora intestinal debido a la acetilcolina.

La ibogaína aumenta la acción hipertensiva de la adrenalina y suprime los efectos hipertensores de la oclusión de las carótidas, como lo hace la cocaína, la ibogaína aumenta la hipertensión producida por la tiramina y no se opone a las provocadas por la efedrina lo que es contrario a la acción de la cocaína.

La acción inhibitoria sobre el intestino que señalamos antes, puede observarse igualmente sobre el intestino in situ.

La ibogaína actúa como un verdadero antagonista de las sustancias con efectos simpaticolíticos; después que un perro fué sometido a la acción de la Yohimbina, luego de la ibogaína, reaccúa a las dosis medianas de adrenalina con una hipertensión seguida de hipotensión; y la acción de la Yohimbina es anulada.

Los efectos tónicos de la ibogaína, innegables, podrían ser interpretados de dos maneras. Para Raymond-Hamet la acción simpaticosténica de la ibogaína se explica como que esta aumenta la sensibilidad del organismo a la adrenalina normal, para Vincent-Sero, — las propiedades antilolinesterásicas de la ibogaína — explicadas como la acción prolongada de la acetilcolina normal, no es una explicación satisfactoria.

Las dosis letales de 50 p . por 100 para el cobayo son de 82 mg/Kg para el clorhidrato de ibogaína y de 75 mg/Kg para los clorhidratos de los alcaloides — totales.

Se ha utilizado como neurasténico o antidepresor, como tonicárdiaco, excitante del apetito, la atonía muscular, la convalecencia de sales infecciosas y contra el mal del sueño. La ibogaína es un alucinógeno solo a dosis excesivas, alcanzándose este estado solo — después de un estímulo intenso y desagradable del sistema nervioso central.

Se ha prescrito en píldoras o grageas de 0.005g a la dosis de 0.02g a 0.03 g por día. La tabernatina posee las mismas propiedades fisiológicas de la ibogaína.



El efecto del clorhidrato de ibogaína (5 mg/Kg) por vía intravenosa) en un gato no anestesiado. Note el tamaño de la pupila, la cuál es amplia, a despecho de la intensa iluminación artificial. Nótese también el miedo y el estado de alerta, el estiramiento de la cola y la peculiar posición de las patas.

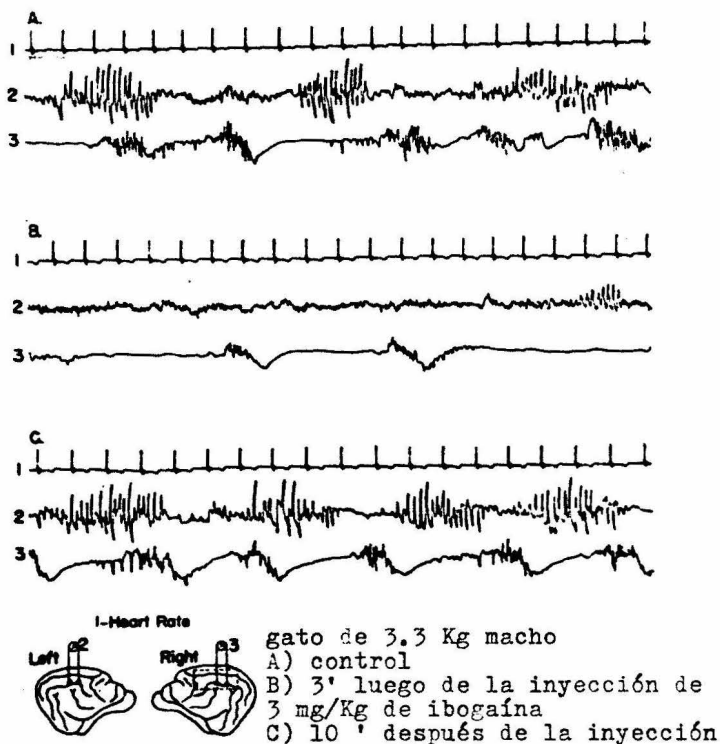
A continuación se hace una descripción detallada de los experimentos neurofarmacológicos efectuados por J.A. Schneider y E.B. Sigg para Giba.

Los efectos de la ibogaína sobre la conducta espontánea, fué estudiada por éstos investigadores en gatos y perros no anestesiados con dosis de 2 a 10 mg/Kg por medio de inyección intravenica, con la actividad de la droga casi inmediata. El comportamiento del gato -- fué el siguiente:

Presentó síntomas de una marcada excitación, pupilas dilatadas, salivación, piloerección parcial, -- temblores, desarrollando por último una especie de rabia. Usualmente el animal permanece en su lugar, con leves -- temblores, la cola estirada y haciéndo sonidos de siseo como si tratara de arañar un objeto imaginario, el gato trató de ir hacia la esquina escondiéndose en ella, tra tándo algunas veces de subirse a las paredes, intentando aparentemente un escape. Se anotó ataxia. En lo -- mas alto de la fase excitatoria, dependiendo de la do-- sis, el animal exhibió un tipo peculiar de extensión -- clónica de los miembros traseros y frontales en todas -- direcciones, con el abdomen sobre el piso, con maulli-- dos respiración rápida, no ocurrió defecación o micción, el máximo período de excitación se alcanzó de 10 a 20 -- minutos después de la inyección con gradual desapari-- ción de la excitación hasta de 1 a 2 horas.

Estos síntomas indican que el clorhidrato de ibogaína, tiene un efecto estimulante central, cuya naturaleza no esta clara. El patrón de la actividad mus cular consistió de un incremento en el tono extensor -- asociado con ataxia, a las dosis mas altas, llevádo a --





Electrocorticogramas de un gato (preparación de descerebración intercolicular cortando bajo la corteza), representando la actividad eléctrica sobre la corteza intacta (trazo 2) y sobre el corte bajo la corteza (trazo 3), simultáneamente con la velocidad del corazón (trazo 1).

A- La actividad eléctrica del cerebro mostrando la formación del huso en la corteza intacta y la saliente brusca debida a la actividad rápida característica del patrón eléctrico sobre la corteza.

B- El patrón de alerta después de la inyección de clorhidrato de ibogaína. Nótese: la formación del huso no se suprime completamente y la actividad espontánea del trazo 3 es reducida un poco.

C- recuperación rápida de animales con descerebración intercolicular.

GATO de 2 a 4 Kg

A) control

B) 3' después de la  
inyección i.v. de -  
ibogaína. (5mg/Kg)

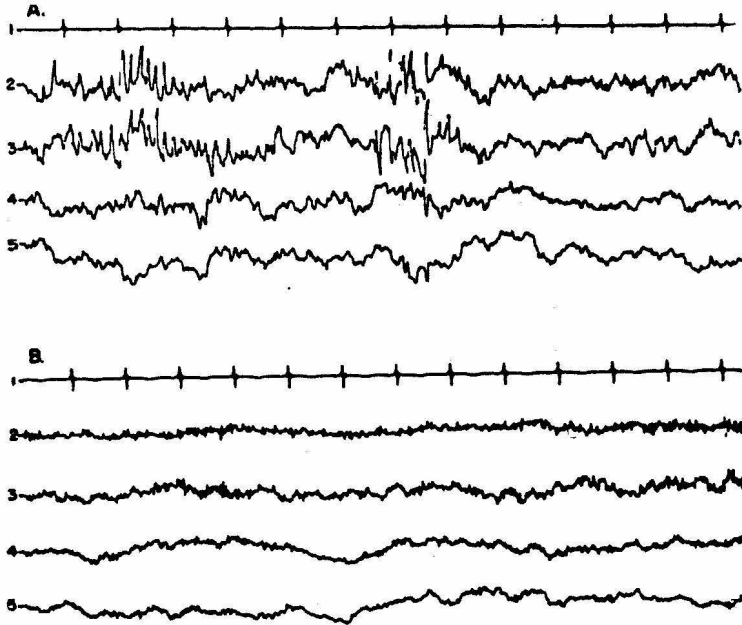
1.- Vel. del corazón

2.- giro medio

3.- giro ant.

4.- tálamo

5.- posthipotálamo



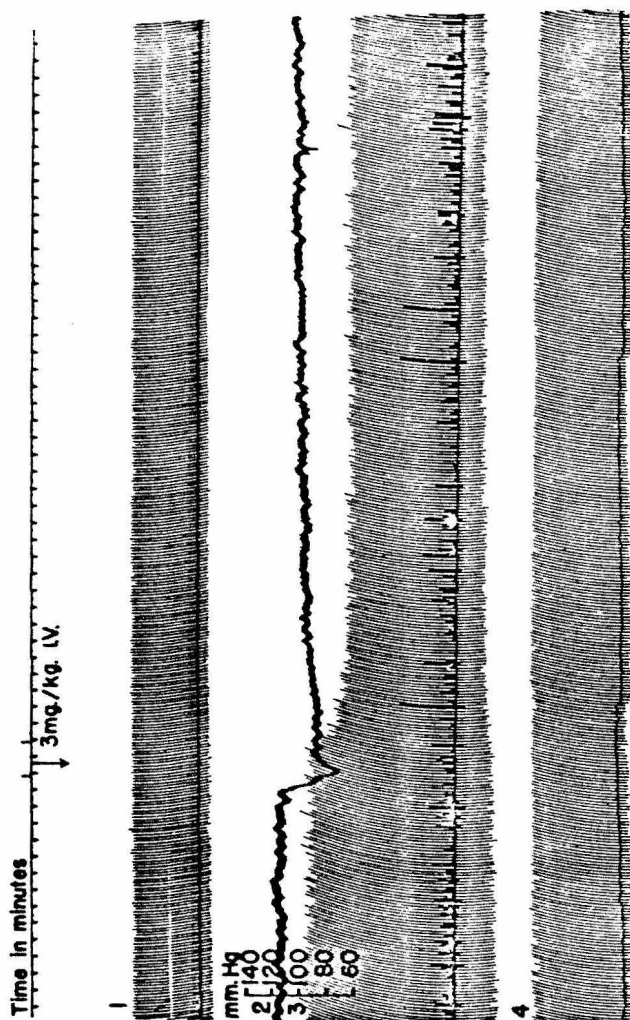
El efecto de la ibogaína sobre la actividad eléctrica del cerebro del gato (espinalizado en C), se muestra por medio del electrocorticograma antes y después de la inyección de clorhidrato de ibogaína. Los husos que se forman bajo condiciones normales en preparaciones de alta espinalización (trazo A) son completamente abolidos por la inyección intravenosa de clorhidrato de ibogaína, la cuál causa rápida actividad de baja amplitud, como puede verse en el trazado B.

investigar la actividad eléctrica del cerebro y mecanismos reflejos, también como la susceptibilidad a las convulsiones.

Los electrocorticogramas de gatos en preparaciones de cerebro y encéfalo aislado, así como; anima--les curarizados, mostraron un típico síndrome de alboroto con dosis de 2 a 5 mg/Kg aplicada por vía intravenosa estos electrocorticogramas, dependen en condiciones--normales, del tipo de preparación, se caracterizaren -- como de baja frecuencia y actividad de alta amplitud,-- con formación de ejes que muestran un muy marcado cam--bio hacia arriba de rápida actividad y baja amplitud. -- el patrón encefalográfico recuerda el obtenido después--de la estimulación directa de la formación reticular..-- El bajo voltaje y la actividad de baja frecuencia per--sistió durante 10 a 20 minutos, dependiendo de la dosis, recobrándo la normalidad luego de 30 minutos a una hora.

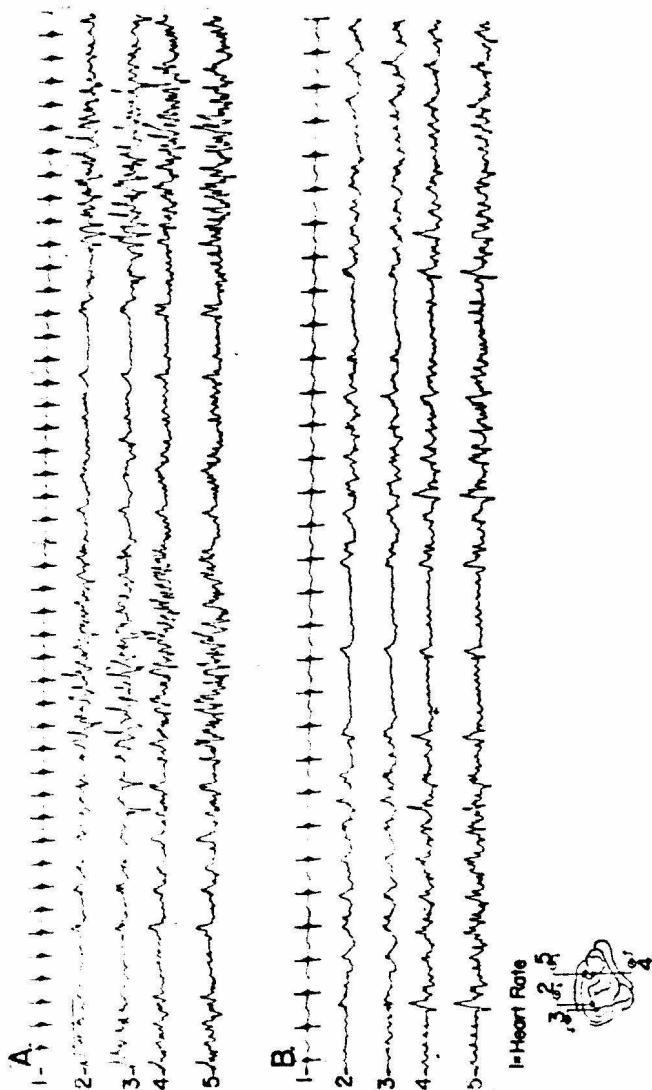
En gatos con descerebración intercolicular, -- la reacción de alerta fué todavía observable, aunque en un grado mas bajo, en preparaciones con alas corticales hubo poca o ninguna reducción de la actividad espontá--neas de ataque característica de esas preparaciones.

A causa de la similaridad entre el patrón de alerta desués de la administración de la dosis de ibo--gaína y después de la estimulación eléctrica de la formación reticular, se dió atropina en dosis de 2 mg/Kg a tres gatos previamente a la administración de ibogaína--comprobándose el bloque o del mecanismo colinérgico del sistema ascendente reticular, no produciéndose el sín--drome de ataque característico de la inyección de ibe--gaína a la dosis de mayor concentración.



El efecto del hidrocloreuro de ibogaína sobre los reflejos espinales de un gato bajo anestesia con cloral 1) reflejo polisináptico; 2) presión sanguínea; 3) reflejo rotuliano y 4) preparación nervio-músculo. Nótese la reducción de la contracción muscular luego del golpe en el tendón patelar y la ausencia del reflejo polisináptico en la preparación nervio-músculo. Después de la inyección de hidrocloreuro de ibogaína se tiene una típica respuesta hipotensiva.

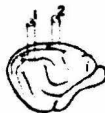
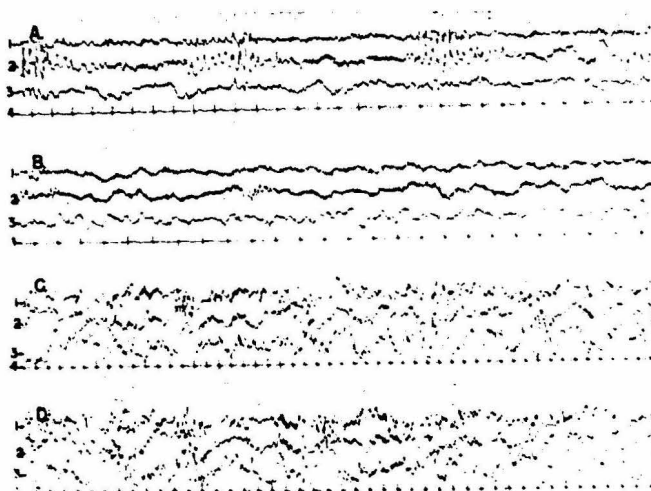
El efecto de la ibogaína sobre el cerebro de un gato bajo anestesia con ácido diallil barbitúrico. A) electrocorticogramas que muestran el sueño normal bajo anestesia con el barbitúrico. El efecto del clorhidrato de ibogaína se muestra en B. Nótese la reducción de la amplitud de la actividad eléctrica del cerebro, incluyendo una clara reducción de la amplitud y frecuencia del huso del barbitúrico. A) control; B) 3 minutos después de la inyección i.v. de 5 mg/Kg de ibogaína.



Hubo una ligera producción del reflejo muscular de espasmo del codo, el arco reflejo polisináptico no se afectó, así como; tampoco la transmisión neuromuscular.

Las dosis de clorhidrato de ibogaíba a dosis de 10 a 20 mg/Kg prolongaron la latencia del electroshock significativamente, sin afectar los otros componentes del patrón, sin embargo administrada previamente al shock, los ratones caminaron casi inmediatamente a la terminación de la fase clónica.

Los resultados indican propiedades estimulantes centrales -aumenta el estado de latencia luego de electroshock en los ratones-, los electroencefalogramas indican que el punto de ataque de éste alcaloide y yacó en la formación reticular ascendente. Los reflejos -excluyen una actuación semejante a la de la estriknina..



Electrocorticogramas de un gato con alta espinalización. A) actividad durante el período de control; B) actividad tres minutos después de la inyección de 2mg por Kg de clorhidrato de ibogaína; C) 10 minutos después de la inyección de 2 mg/Kg de atropina; y D) el patrón de actividad después de la inyección de clorhidrato de ibogaína con pretratamiento de atropina. Nótese la completa ausencia de la reacción de alerta después de la administración de atropina.

## V.- IDENTIFICACION DE SUS PRINCIPIOS ACTIVOS.

Empezaremos con el principio activo Ibogaína- para luego proseguir con los demás.

### 1) Ibogaína.

a) Extracción.- En los experimentos llevados a cabo por Dickel y col., se pulverizaron 96.7 Kg de raíces y se extrajeron por cuatro veces con metanol a reflujo, a una temperatura de 60-65°C en lecho estacionario del polvo, durante 2 horas cada vez (extracción en soxhlet), El total de extracto (1320 l.) se evaporó al vacío hasta la cantidad de 18 l., agregándose entonces 9.6 l. de agua, 28,8 l. de ácido acético al 15 % y 1.25 Kg de Filter-cel. La mezcla obtenida se filtró y la masa de hierba se lavó con 24.1 l. de una solución compuesta de 0.18 l. de ácido acético 0.8 l. de metanol y 1.6 l. de agua. Se combinaron el filtrado y el lavado y se extrajeron dos veces con porciones de 19.2 l. de nafta destilada de petróleo (p.e 60-90°), las que a su vez se lavaron con 3.8 l. de ácido acético al 15 %. A la fase acuosa se le agregaron 25.2 l. de dicloruro de etileno y 19.1 l. de hidróxido de amonio dentro de un período de 90' min. Al separarse las fases se reextrajo la fase acuosa 6 veces con porciones de 12.8 l. c/u de dicloruro de etileno. Se combinaron los extractos y se lavaron con 3 porciones de 25 l. c/u de agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a 2.5 l., luego se agregaron 2 l. de etanol concentrándose de nuevo a 2.5 l., agregándose entonces otros 6 l. de etanol y se dejó en refrigeración durante dos días, reuniéndose entonces 456 g de ibogaína curda, con p.f. 140-143°. El filtrado se evaporó a 4 l. y se refrigeró toda la noche, dando -



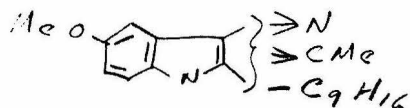
un segundo residuo de 474.5 g con p.f. 137-140°. Volvió a evaporarse a sequedad y el residuo amorfo oscuro de - 1.16 Kg se reservó para la extracción de alcaloides menores.

La ibogaína cruda (474.5) se puso en 2890 ml de etanol, tratándose con 50 g de Norita, se filtró y - cristalizó 379 g con p.f. 143.5-146°. Un segundo tratamiento dió 369 g p.f. 148-149°. Este producto se -- puso en 3 l. de benceno, se filtró a través de 620 g de alumina neutra (actividad II), lavando luego la columna con un volumen igual de benceno, se evaporó y cristalizó en 1400 ml de etanol dando 259 g de ibogaína pura -- con p.f. 152-153°. La cromatografía en papel mostró -- tan solo una traza de impurezas, de una muestra sacada al alto vacío durante toda la noche y a la temperatura ambiente.

El hidrocloreuro de ibogaína se obtiene por me dio de una solución acétónica de ibogaína (100 g/1), se le agregan 51 ml de HCl concentrado (1: 1 ) gota a gota y con agitación constante, separándose el clorhidrato de ibogaína inmediatamente, el producto se lavó y -- filtró con acetona dando 108.5 g de recipitado con un -- análisis para cloro de 10.27 %.

b) Establecimiento de su fórmula.- Aunque la ibogaína, principal alcaloide de la Tabernanthe iboga, - fué descrita por investigadores franceses hace casi 80- años, no había sido objeto de investigación química, si no hasta hace 15 años aproximadamente. Raymond Hamet -

demonstraron con reacciones coloridas, que la ibogaína - era probablemente un indol y que contenía un grupo metoxi, en 1944 Delourmé-Houdé atribuyeron a la ibogaína la fórmula empírica,  $C_{20}H_{26}N_2O$ . Su absorción al ultravioleta fué medida varias veces reconociéndose su naturaleza indólica, pero, su exacta naturaleza como un derivado del 5-metoxiindol, no fué establecido hasta que se encontró como resultado de la oxidación permangánica, el ácido 5-metoxi-N-exalilantranílico.. En ese tiempo toda la información que se tenía en relación a la base-pentacíclica podía ser sumariada en la fórmula:



I

Mas tarde por medio de la fusión de ibogaína con potasa, se aisló el 1,2-dimetil-3etil,5-hidroxiindol lo que se debió a Schlittler y col., quienes mas tarde lo sintetizaron.

En un principio Schlittler y col. arguyeron - que el haber aislado este compuesto implicaba que la -- ibogaína era un metoxitetrahydro-beto-carbolina, pero, - los compuestos de este tipo no daban indoles 2-alkilsistuidos, bajo las condiciones descritas. Durante la fusión se aisló también la 3-3etil,5-metil,piridina en la porción básica, esos dos fragmentos explicaban la estructura II;



II

Aún permanecían dos anillos por dilucidar, y se infería de la estructura II, que el anillo C no podía ser de seis miembros debido a que el N básico tendría que ser cuaternario, por lo tanto debía contener 5 o 7 o más miembros en su anillo. Se anotó también que ni la beta-carbolinas ni sus derivados han sido aislados de los productos de deshidrogenación de la ibogaína por lo tanto se excluían, y se confirmó este al no observarse extensión espectroscópica cuando se trató a la ibogaína con una mezcla de tetracetato y acetato mercúrico con hipoclorito de t-butilo. Un anillo C de 5 miembros que deba también excluido, ya que se sabe que la ibogaína puede convertirse en un pseudoindoxiloy un 4-quinolol, iboluteína o iboquina respectivamente, rearrreglos que impliquen una contracción del anillo C. Incidentalmente la formación de iboquina estableció un grupo metileno pegado a la posición beta del residuo indólico.

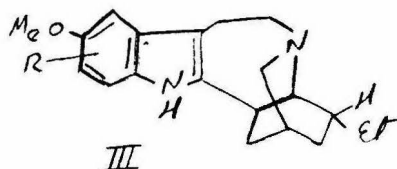
Goutarel propuso la estructura III, la cuál contiene un anillo C de 7 miembros:

Sin embargo esta fórmula, aunque sorprendente no dió los productos de deshidrogenación esperados, tales como el derivado de indol-piridina, por lo que no fué aceptada.

Por medio de la cromatografía en papel, se ha encontrado que los ácidos volátiles formados en la oxidación con ácido crómico, contienen ácido acético y propiónico de lo que se deduce que el C-alkil es un C-etil.

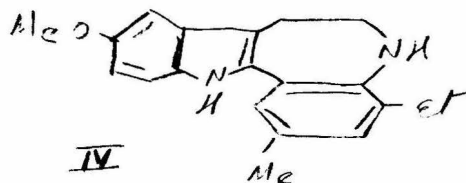
En la fusión potásica ya mencionada además de los productos dichos, se aislaron dos bases isoméricas  $C_{20}H_{26}N_2O$ , a los que se les denominó compuestos B y C - cuyas propiedades sugieren que el grupo OMe emigró al-N indólico. Goutarel repitiendo el trabajo demostró - que el compuesto C era una impureza del compuesto B, al que dió el nombre de alloibogáina y el cuál puede provocar alteración en la porción hidroaromática de la moléculas, lo que arrojaría nueva luz sobre la configuración de la ibogáina.

La deshidrogenación con Pd-Carbón a  $230-300^{\circ}$  no da productos característicos, sin embargo con Se a  $300^{\circ}$  da dos productos que se pueden aislar y cuya estructura se estableció como:



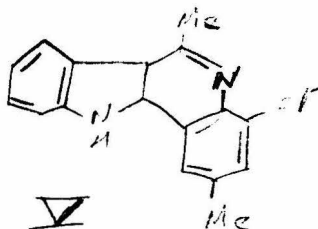
El compuesto  $C_{20}H_{22}N_2O$ , débilmente básico, - aislado de la porción neutra mostró un MeO, no-Me y 2 - c-alkilos uno de los cuales fué un C-etil. El N básico formó un derivado H-nitroso, su espectro ultravioleta

ta medido en solución ácida recuerda el 2,2' animo-fenilindol, lo que definió la naturaleza de tres de los cuatro anillos. El infrarrojo del producto de deshidrogenación, se dió en la región de  $700-900\text{ cm}^{-1}$  estando de acuerdo con la posición de los sustituyentes de la estructura IV:



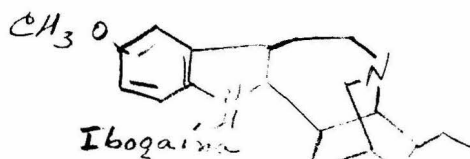
La cuál fué la única satisfactoria entre las posibles.

El producto básico  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ , tiene un ultravioleta similar al de [3,2,c] quinolin indol, y tiene un grupo MeO y probablemente tres C-alkilos, la estructura V está de acuerdo con la predicción, para ser formada por un anillo contraído y la aromatización del anillo C en IV.



La evidencia de los anterioremente dicho lo da la conversión de IV a V con Se a  $300^\circ$ , De las fracciones débilmente básicas, se aisló una tercera base y se caracterizó como picrato.

En 1957 quedó definitivamente establecida la fórmula con ayuda de estudios cristalográficos por medio de rayos X, aceptándose la siguiente:



c) Estudios de su espectro de masa para la confirmación de dicha fórmula.

Según el espectro obtenido el pico grande a 310 representa el peso molecular monoisotópico (la masa de sus moléculas consiste solo de sus isótopos mas grandes), mientras que el pico a 311 es debido a los iones moleculares que contiene un  $C^{13}$ , un  $H^{15} = 1.1\%$  y dos átomos de Nitrógeno (abundancia natural de  $N^{15} 0.36\%$ ). El pico pequeño en 312 se debe a especies que contienen  $C \frac{13}{2}$ ,  $C^{13}$ ,  $N^{15}$  u  $O^{18}$ , el origen de los picos de masa a 295 es una ibogaína que no contiene deuterio y demuestra que el deuterio no se localiza en el grupo metil, sin embargo el átomo de deuterio se localiza en el grupo etilo ya que en la ibogaína deuterada y no deuterada se encuentra un pico a 281 masas debido a la pérdida del grupo etil.

El pico de pérdida del grupo metilo está a 296..

La fragmentación de la cadena lateral está muy influenciada por la estereoquímica de su enlace, haciéndose posible deducir la estereoquímica en los alcaloides de la ibogaína a partir de su espectro de masa.

Estos dos fragmentos son los únicos que se forman por rotura simple de una ligadura simple en esta molécula. Todos los demás fragmentos involucran la rotura de más de una ligadura con acompañamiento de la migración de uno o varios átomos de hidrógeno.

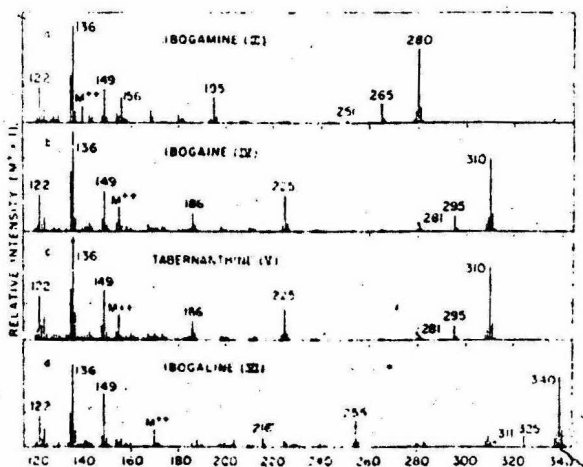
Se hacen dos aceptaciones básicas a partir de este espectro de masa y son:

1.- La fragmentación se inicia por la rotura de una ligadura de tal manera que la posición de la carga y el radical formado en este proceso son estabilizados.

2.- La rotura de múltiples ligaduras procede de manera concertada y estabiliza los fragmentos, en los cuáles la mayoría, si no es que todos los electrones, están apareados.

Un Nitrógeno amino puede, por virtud de su par de electrones libre, estabilizar muy efectivamente una carga positiva o un carbón vecino, y es por esta razón que las ligaduras a, b, y c en la ibogaína tienen una considerable tendencia a romperse bajo un impacto electrónico.

La fragmentación de la ligadura y la retención de la carga positiva en C<sub>19</sub> seguida de la pérdida de C<sub>1-4</sub> y C<sub>20-21</sub> y la eliminación de un hidrógeno en C<sub>7</sub> y en C<sub>8</sub> en forma de molécula de hidrógeno, de el ion altamente insaturado de masa 225, este mecanismo se corrobora por el hecho de que el pico a 225 de la ibogaína pertenece al grupo de picos que contienen la molécula de indol señalada primero, y que esta no contiene C<sub>20</sub> como evidencia de que el átomo de deuterio es completamente perdido.



Espectro de masa de cuatro alcaloides de la iboga- en la región de  $m/e$  120 a 350. Se muestran todos los picos que son mas o igualmente intensos en un 2%, que el- pico del ión molecular, el pico a 36  $m/e$  es 1.7 veces - tan intenso como el que está a 310  $m/e$ .



Si la carga positiva se retiene en  $C_7$  y las ligaduras  $C_1 - C_2$  y  $C_5 - C_{18}$  se rompen bajo eliminación simultánea de una molécula de hidrógeno de  $C_3$  y  $C_4$ , se forma un fragmento en 122, si por el contrario la carga se retiene en  $C_3$  aparecerá el fragmento 186, dando intensidad al pico de esta masa, porque un espectrómetro de masa convencional recoge los fragmentos solo positivamente cargados.

El fragmento de masa 124 de más baja intensidad puede, por variación de su proceso, romper en  $C_3 - C_4$ .

Aquí esta de acuerdo otra vez la interpretación, con la previa observación de que la masa 186 contiene la parte indólica, mientras que 122 y 124 no, pero retienen el deuterio.

El origen en los picos 135, 136 y 149 no ha sido explicado. Un simple cálculo muestra que 133 y 136 contienen  $N_6$  y todos los átomos del carbón del sistema alíciclico excepto 2, y uno en 149.

Para corroborar lo anterior se prepararon dos moléculas de ibogaína deuteradas; la ibogaína-18-d, preparada por descarboximetilación de voacangina usando deuterio hidrazina. La muestra así obtenida consistió del 65 % de monodeuteroibogaína, juzgado por el espectro de mesa, la deuterización incompleta es debida al uso de hidrazina no completamente deuterada y de metanol; la ibogaína-19-d<sub>2</sub>' obtenida por reducción con  $LiAlD_4$ ' el espectro de masa parcial de esas tres deuterioibogaínas se comparan con la ibogaína, observándose que todos los corrimientos en este espectro están de acuerdo a las deducciones hechas. Los fragmentos 135 y 136 contienen los hidrógenos en  $C_{20}$  y parte de los --

hidrógenos en C<sub>19</sub> pero no los contenidos en C<sub>18</sub>. El fragmento en 149 contiene los hidrógenos de C<sub>20</sub>, C<sub>19</sub> y C<sub>18</sub>.

La rotura en C<sub>20</sub> inicia la fragmentación, dando el pico en 136. En la última etapa, se puede perder un hidrógeno en C<sub>3</sub> o C<sub>19</sub> el cuál explica la aparición de el gramento en 137, el 138 muestra deuterio en C<sub>19</sub>.

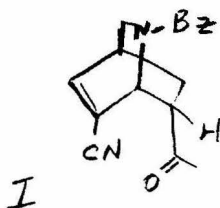
Es interesante notar que la ligadura C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> no se rompe de ningún modo, lo que puede ser atribuido a el hecho de que el ión carbonio resultante en C<sub>5</sub> no puede ser estabilizado por el par de electrones libre del nitrógeno vecino, porque resultaría el ion amonio y esto violaría la ley de Bredt.

Las correlaciones hechas al obtener el espectro de masa de moléculas isotópicas, ayudó considerablemente en el entendimiento de las fragmentaciones de las moléculas tan complejas como lo son las de los alcaloides de la Tabernenthe iboga.

#### d) Síntesis total de la ibogaína.

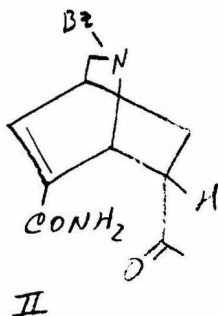
Se sabía por trabajos precedentes, que alguna isoquinuclidona era un intermediario obvio en la síntesis de la ibogaína, por lo tanto el plan a seguir era la formación de esta molécula primero, eso se llevó a cabo por una condensación de Diels-Alder entre una dihidropiridina y un dienófilo, y el subsiguiente reemplazo de uno de los grupos funcionales en el aducto resultante por un grupo carbonílico cíclico.

Los esfuerzos se dirigieron a la adquisición de una amina primaria alfa, beta insaturada la cuál pudiera ser transformada a una isoquinuclidina por degradación de Hoffmann. Así la reducción de N-benzil-3-ciano piridin bromuro con borohidruro de sodio en solución acuosa que contenía carbonato de sodio, dió una mezcla aceitosa de 1,2-dihidropiridina de color amarillo y la 1,6-dihidropiridina completamente incolora, separables por cromatografía en placa fina. La condensación de la mezcla cruda con metil vinil cetona dió la isoquinuclidina deseada I:



Estructura sostenida por los espectros n.m.r. e IR, en 16 %.

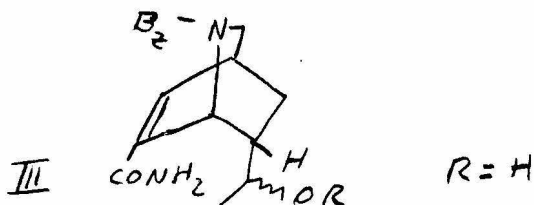
La hidrólisis de I con HCl concentrado dá la amida II:



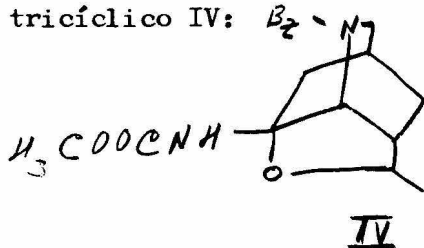
Una útil observación hecha, fué la de que el porcentaje de las dihidropiridinas y consecuentemente de los aductos se incrementaba considerablemente si, la fa

se acuosa en la reducción con borohidruro de sodio se -  
 decantaba antes de que la mezcla de reacción fuera ex--  
 traída con cloroformo, lo que se explica porque el dibo-  
 ro reducía una o ambas dihidropiridinas en una tetrahi-  
 dropiridina aislable en la fase clorofórmina, por el di-  
 borano.

Antes de proceder a la degradación de Hoffmann  
 la cetona II, se redujo con borohidruro de sodio a una-  
 mezcla cristalina de alcoholes epiméricos III:

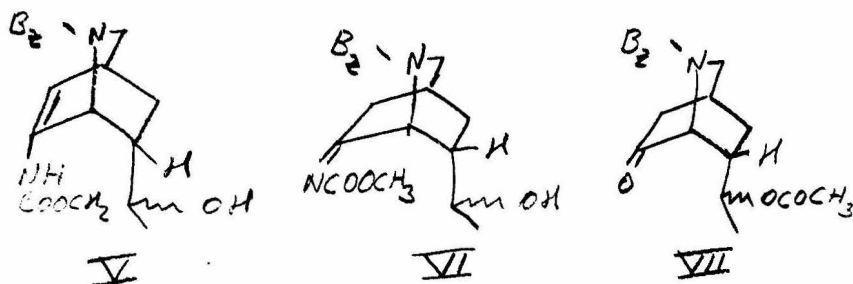


El compuesto en mayor cantidad se caracterizó  
 por su acetato (R=COCH<sub>3</sub>) el que podía ser separado de -  
 III por cristalización. La oxidación de III o de su -  
 acetato con hipoclorito de sodio en metanol dió el ure-  
 tano tricíclico IV:

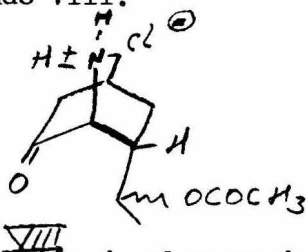


El que era ventajoso para efectuar la degrada-  
 ción de Hoffmann en la mezcla de alcoholes epiméricos -  
 debido a que la separación del isómero en mayor canti-  
 dad era mas completa en el caso de los uretanos altamen-  
 te cristalinos.

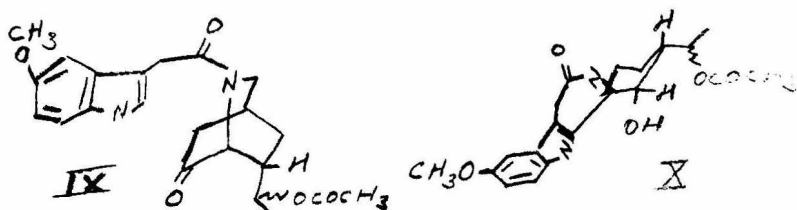
La formación del uretano procede, sin lugar a dudas, por la formación inicial de un vinilisocianato y luego una enamina V o directamente la imina conjugada VI la que se cree que es mas estable que su tautómero - V no conjugado.



El uretano IV resultó ser excepcionalmente -- inerte a las condiciones hidrolíticas ácida y básica, -- perdió la acetoxicetona VII por hidrólisis con  $H_2SO_4$  6N seguida de acetilación. Las condiciones vigorosas de la reacción no provocaron rearrreglos moleculares sino -- que, los espectros n.m.r. e IR y de masas de VII estuvieron en perfecto acuerdo con la fórmula dada. El -- grupo bencilo fué eliminado por medio de reducción catalítica de la amina terciaria de VII en presencia de -- exceso de HCl quedando VIII:



La condensación de cloruro de 3-(5-metoxilindol) acetilo con la amina secundaria VIII dió una amida morfa IX:



La ciclización a la lactama X se efectuó en solución de ácido acético conteniendo ácido p-toluensulfónico. La reducción con  $\text{LiAlH}_4$  dió el diol (en lugar de  $-\text{CCOGH}_3$  tiene un  $-\text{OH}$ ), el que fué subsecuentemente oxidado a la hidroxicetona y deshidratada a la cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada; la que en lugar del grupo  $-\text{OH}$  tiene un grupo  $\text{O}=\text{}$  y la molécula de agua vecina sale para dejar una doble ligadura.

La reducción con Zn en ácido acético seguida de una reducción Wolff-Kishner, da una mezcla separada de ibogaína (XI) y su  $\text{C}_4$  epímero XII.



e) Propiedades físicas y químicas para identificación de la ibogaína.

Fórmula empírica —  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ ; C= 77.38%,  
H= 8.44%, N= 9.03 %, O= 5.15 %.

Fórmula desarrollada —

Peso molecular -- 310.42

Levógira.

Punto de fusión ibogaína base -- 151-153°, -- dando un líquido amarillento transparente con sabor característico.

ibogaína base --  $[\alpha]_D^{20}$  -53° en etanol al-  
95 %.

Punto de fusión ibogaína clorhidrato -- 285-286°  
metanol, -63° en etanol,  $[\alpha]_D^{25}$  -49 en agua.

Las raíces de la Tabernanthe iboga contienen:  
1.27% de acuerdo a su peso total, del alcaloide.

La corteza de las raíces: 2 a 6 %.

Los tallos; 1.95 %.

Las hojas; 0.35 %.

La ibogaína se presenta en cristales blancos- en forma de agujas decasi 1 mm. de longitud después de la cristalización en etanol absoluto, aparece como un sistema ortorómbico, inalterables a la luz y al aire si el producto es puro.

Sublima 0,01 a 150°.

Su Pka es de 7,6 en 80% de metilcelosolve.

U.V. en etanol max. -- 266, 298 m (Leg 4.39, 3.93)

La ibogaína es poco soluble en agua, soluble en etanol 95° (lp. en 28 p.p. a 15° y a p. en 4 p.p. a la ebullición), en el benceno, el éter, cloroformo y acetona.

Es una base debil soluble en los ácidos sulfúrico, nítrico, acético y benzóico, con los que da sales dificilmente cristalizables, excepto el clorhidrato utilizado en terapéutica.

El clorhidrato de ibogaína soluble en agua, metanol, etanol, poco soluble en acetona y cloroformo, prácticamente insoluble en éter.

Las soluciones de ibogaína precipitan con los reactivos generales de los alcaloides: precipita en blanco con el sublimado, el tanino, el reactivo de Mayer, cuya preparación se encuentra en la Framacopea de los Estados Unidos (mezcla de  $KI-HgCl_2$ ), precipita en rojo oscuro con el reactivo de Bouchardart ( $KI-1_2$ ), en amarillo con el reactivo Yodo-bismuto. Con el reactivo glioxílicos obtiene un anillo violeta que indica presencia de indol.

Posee todas las propiedades de los alcaloides y ademas precipita con el ácido fosfoantiménico.

Las reacciones coloridas no son suficientes para determinar la identificación de la ibogaína, pues-



se pueden producir por impurezas contenidas en la muestra analizada llegando a una conclusión errónea, por lo tanto deben confirmarse con otras pruebas ya propuestas aquí.

2) Los otros alcaloides de la Tabernanthe iboga.

a) Extracción.- La cromatografía de las - - aguas madres (al efectuar la extracción de la ibogaína, consistentes de 717 g de residuo amorfo oscuro de los - que se obtuvieron 320 g de un polvo claro por medio de lavados con ciclohexano (12.1). se pusieron en solu--- ción de 300 g en 5 L. de ciclohexano) sobre 15 Kg de -- alumina neutra (actividad II) dió 18 fracciones que fue ron corridas con ciclohexano (cada fracción consistió - de 12 1 a las que se llamaron fracciones (1-18), las - nueve siguientes, con benceno (19-27); seis con cloruro de metileno (28-33); dos con cloroforme (34-35); seis - con cloroforme que contenía 1 % de metanol (36-41) y -- finalmente tres corridas con una mezcla 1:1 metanol-clo roformo (42-44). Cuyos resultados fueron:

Fracción (8-18).. La ibogamina y sus deriva dos hidroxindolonínicos, en un total de 70 g para la - ibogamina cristalina cuyo p.f. fué de 154-160°, reco--- brándose 6.5 adicionales del filtrado, se recristalizó - 4 veces una pequeña muestra en metanol obteniéndose un p.f. de 162-163° y una  $[\alpha]_D^{26}$  -36.4° en cloroformo, con un análisis para  $C_{19}H_{24}N_2$ ; C= 81.23 % ; H = 8.67%; y - - N= 9.94%.

El filtrado contenía derivados hidroxindole- nínico de la ibogamina.

La muestra de p.f. 162-163° se recristalizó de acetona dando un p.f. de 168-172°.

Fracción (19-21). TAbernantina. La cristalización de etanol dió 75 g de ibogaína pura conteniéndose cerca de 4 % de tabernantina. La mezcla (56 g) en 1 l. de acetona se tituló con 30.5 ml de HCl acuoso (1:1), - el clorhidrato de ibogaína se filtró y lavó con acetona. El filtrado tornó básico con hidróxido de amonio y se filtró y evaporó a sequedad. El residuo se puso en 200 ml de cloruro de metileno se lavó con agua y se secó -- sobre sulfato de sodio. Se evaporó y cristalizó el residuo (4.7g) en etanol. dando 1.5g de tabernatina con p.f. de 213.5 -215° y sublimó a 160° a 0.005 mm. El -- análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O$ , fué de C= 77.09%, H= 8.37%, y- N= 8.99%.

El clorhidrato de tabernantina se obtuvo de - la siguiente manera: a 0.45 g de tabernantina en 5 ml - de cloruro de metileno, se le agregaron 0.30 ml de HCl- acuoso (1:1), se enfrió la mezcla por dos horas filtrán- dose entonces. Dando 0.42 g con p.f. de 275-277° y --  $[ \alpha ]_D^{25.5} -66^\circ$  en metanol. El análisis dió C= 69.605, - H= 7.86%; N= 8.06% y Cl= 10.33%.

Derivados hidroxindolenínicos de la ibogaína y la iboquina.

Una solución bencénica de 5 g de residuo de - las aguas madres por cristalización de la fracción -- (19-21), se cromatografió sobre 150 g de alumina básica. Se eluyó con benceno dando 2.1 g de ibogaína, mientras- que la elución con cloruro de metileno con 1 % de meta- nol dió los derivados.

Fracción 24. Gabanina. 0.5 g de muestra de la fracción amorfa (5.4g) se recromatografió sobre 15 g de alumina básica. Se eluyeron 0.16G de la gabanina que cristalizada en etanol dió un p.f. de 223-226°,  $[\alpha]_D^{25} + 65^\circ$  en cloroformo, U.V. max, 253 m, 287-288 m y 355-359 m el IR muestra absorción a 1620  $\text{cm}^{-1}$ , media a 1672  $\text{cm}^{-1}$  y muy débil en la región OH y NH.

Fracción (25-29). Kisantina. Se recromatografiaron en columna con cloruro de metileno y 1 % de metanol dando un compuesto con p.f. de 236-238°,  $[\alpha]_D^{26} - 15^\circ$  en cloroformo, U.V. max. 213 m y 270-276 m, el IR mostró una banda de media intensidad a 1670  $\text{cm}^{-1}$  y una fuerte a 1630  $\text{cm}^{-1}$  en la región del carbonilo.

El análisis dió C= 70.57%, H= 7.67%, N=7.96%, MeO= 16.25%, no-Me.

Fracción 37. Desmetoxiiboluteína. se cromatografiaron 1.2 g de la fracción amorfa en benceno sobre 139 g de alumina básica (actividad III) y se eluyó con cloruro de metileno conteniendo 0.25% de etanol, lo que arrojó 0.55 g de desmetoxiiboluteína que por cristalización en benceno y 5 de metanol fundió a 141° con un U. V max. 230-231 m.

Fracción 39. Iboluteína. Esta fracción de 9.5 g consistió de iboluteína casi enteramente, según la cromatografía. Se recromatografió y las últimas fracciones eluidas con cloruro de metileno contenían iboluteína pura, con p.f. de 142°,  $[\alpha]_D^{26} - 114^\circ$  en cloroformo, el análisis dió C= 73.51%, H= 8.01%, N= 8.62%.

Voacangina. De otra muestra de Tabernanthe - iboga, (4 Kg), se obtuvo la ibogaína sobre cristalización directa de los alcaloides totales y de las aguas - madres bencénicas después de la cromatografía sobre - - 1500 g de alumina neutra (actividad II-III), la frac- - ción primera consistente de 300 ml, eluyeron 27 g de - material amorfo el cuál fué recromatografiado sobre - - 2500 g de alumineutra (actividad II-III), siguiendo a - la iboganina e ibogaína, la voacangina en cantidad de 0.65 g con p.f. de 125-130°. volvió a ser eludida con la mezcla de benceno-éter (1:1). La recristalización dió voacangina con p.f. de 136-137°,  $[\alpha]_D^{26} -34^\circ$  en - cloroformo, pKa de 7.4 en cloroformo metanol acuoso al 40%, el U.V. max. 226 y 228-293 m. El análisis fué de - C= 71.50%, H= 7.68%, N= 7.67%, MeO = 16.18%, produce un hidrato con p.f. de 148° que cristaliza en metanol.

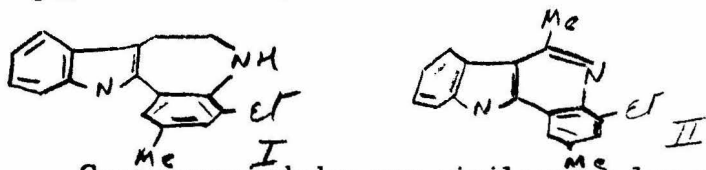
Kimvulina. Las aguas madres de la primera - recristalización de 206 g de ibogaína, cruda, se cromato - grafieron sobre 750 g de alumina neutra (actividad II), eluyéndose la kimvulina con benceno de las fracciones. Se cristalizó de metanol dando p.f. de 228-230° y un to - tal de 0.26 g se recristalizó de benceno con un p.f. de 231-232.5°,  $[\alpha]_D + 3.7^\circ$  en cloroformo. La absorción U.V. max. fué de 227 m, 288-291 m y 297 m. El análisis - dió C= 73.62%, H= 8.25%, N= 8.57% y MeO= 8.92%.

#### b) Determinación de sus estructuras.

La ibogamina,  $C_{19}H_{24}N_2$ , se considera como la ibogaína pero sin el grupo MeO y la tebernantina, - - -  $C_{20}H_{26}N_2O$  cuyo grupo MeO se encuentra en  $C_{13}$ . La si - milaridad en las rotaciones ópticas de los tres alcaloi - des permiten soportar estas ideas. Goutarel encontró - un plan de 8.1 para la ibogamina, lo que marcó una gran

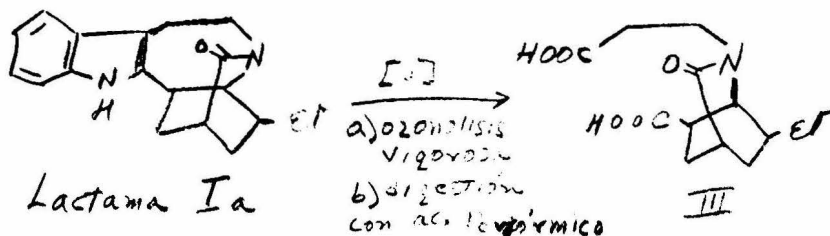
diferencia entre los grupos vecinos de N básico.

La ibogamina sobre deshidrogenación con Se da dos compuestos I Y II:

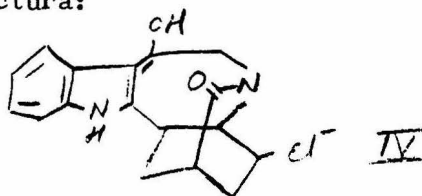


Cuyas propiedades son similares a los productos de degradación de la ibogaína.

La posición del carbonilo de la lactama preparada con  $I_2$  y  $Cr_2O_3$  en piridina estuvo de acuerdo con el espectro IR, su falta de reactividad con el CHO en medio básico y el producto III de su oxidación.

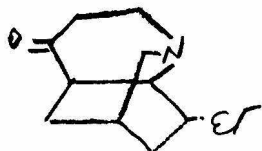


Cuando la lactama fué oxidada con  $Cr_2O_3$  se encontró un segundo compuesto IV (lactama de Oxoibogaína) que pudo ser aislado y cuyo análisis IR, U.V. confirmaron esta estructura:



El cuál provee una prueba de la presencia de un grupo metilénico unido al átomo beta de la molécula de indol todo lo cuál respalda la estructura propuesta.

La síntesis de las lactamas de la ibogaína, -ibogaína y tabernantina, su fisión con clorometil carbazolenina quedando el derivado clorometil, así como; - la síntesis de sus respectivos pseudoidoxilos y sus correspondientes conversión a los antranilonitrilos mas - la misma cetona cíclica (tri) V. Con lo cuál el anillo C original se contrajo por un átomo de carbono, permitió interrelacionar las estructuras de estos tres alcaloides.



V

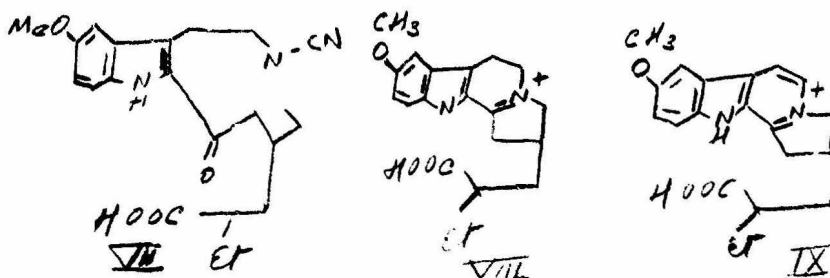
Cuya estructura se estableció de la siguiente manera: la cetona tricíclica V reacciona con el bromuro de cianuro para proporcionar el derivado cristalino N-ciano-bromo, el cuál con tratamiento vigoroso con  $\text{LiAlH}_4$  de un amino alcohol cuya deshidrogenación da el producto esperado  $\delta$ -etil, 6-metilquinolina, lo que establece sin error la estructura buscada y por ello la de la ibogaína y sus relativos.

La ibogaína se hizo reaccionar con bromuro de cianógeno dando lugar a un N-ciano apoibogaína VI:



VI

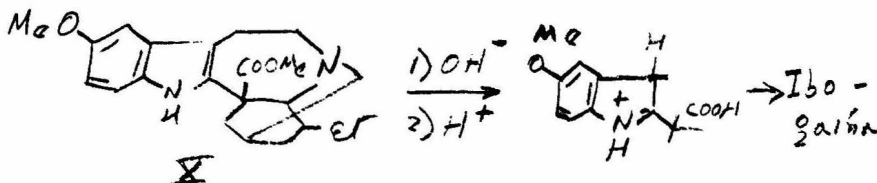
La oxidación de VI con  $\text{KMnO}_4$  da el cetoácido -- el que se convierte a la dehidrobasa VIII y al tetra-hidro IX:



La síntesis tanto de VIII como de IX completa la tercera prueba para la estructura del anillo C.

El grupo etil es trans, de acuerdo a la hipótesis que dice que si fuera así, el pKa sería mucho menor que 5.1.

La voacangina sufre descarboxilación por calentamiento en medio ácido para dar ibogaína, el único lugar para situar el  $\text{CO}_2$ , asumiendo que no ocurre rearrreglo en la posición  $\text{C}_{18}$  por lo que la voacangina debe ser X:



El mecanismo de éste fenómeno se ha explicado de la siguiente manera:

Probablemente envuelve la adición de un protón a la posición bota del núcleo indólico para formar el -- carbozolinio XI, el cuál va bajo descarboxilación de -- manera análoga a los beta-cetoácidos.

c) Confirmación de su estructura.

Ya estudiamos el espectro de masa de la ibogaína, como los alcaloides de la Tabernanthe iboga revelan una estructura similar, el espectro de masa de los demás alcaloides debe ser parecido, y efectivamente, el espectro de masas de la ibogaína revela dos grupos de picos, uno de alquilpiperidina parcialmente insaturada y otro de fragmentos de masa que pertenecen a sistemas altamente insaturados.

El espectro de la tabernantina indica un pequeño efecto producido por el cambio de posición del grupo metoxilo, aunque sea muy similar al de la ibogaína los picos característicos son todos de la misma masa y de intensidad comparable, pero permite la diferenciación si entre los compuestos si los espectros han sido determinados en el mismo aparato y bajo condiciones comparables.

La ibogaína tiene interés en el uso de las correlaciones para determinar la estructura de los alcaloides de este grupo, este alcaloide revela un U.V. y un IR de acuerdo con el análisis, en la presencia de dos grupos metoxilo para  $C_{21}H_{28}N_2O_2$ , proponiéndose una estructura 12,13-metoxilogafan, no verificada por reacciones de degradación o conversión debido a la escasez del material.

Su espectro de masa provee pruebas inequívocas para la existencia de la fórmula propuesta. Muestra el grupo de picos característicos de la isoquinuclidina, y los picos correspondientes al indol están corridos 60 m/e en comparación con el espectro de la ibogamina, in-



dicando la presencia de dos grupos metoxi y el esqueleto carbónico de la iboga, el peso molecular exacto es de 340 como este es un número constante, tiene que contener un número constante de átomos de nitrógeno, probablemente dos, la intensidad del pico del isótopo a 341 m/e indica la presencia de un máximo de 21 átomos de carbono, y finalmente el corrimiento de 30 m/e contra el espectro de la ibogaína y el corrimiento de 50 m/e contra el de la ibogamina muestra la presencia de dos grupos metoxilo, la estereoquímica del grupo etil debe ser el mismo que en la ibogaína e ibogamina debido a que la intensidad del pico a 325 es comparable a la de 295 y 265 en los otros alcaloides, indicando un grado similar de estabilización en el fragmento formado por la pérdida del grupo metil. Las altas intensidades de los picos a 310 y 309 es debido a la alta probabilidad de que la pérdida del grupo metoxilo sea como  $\text{CH}_2\text{O}$  ó  $\text{CH}_3\text{O}$ . La intensidad agregada al pico a 310 y 280 muestra contaminación con ibogaína.

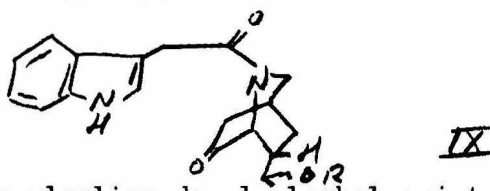
Para la Kimvulina se ha sugerido la estructura de hidroxiderivado de la ibogaína, también llamada iboxyína, se demostró que contiene un grupo  $\text{C}-\text{CH}_3$  por la reacción positiva del Iodoformo, pudiendo ser oxidada a acetona, el U.V. reveló un 5-metoxilindol cromóforo por lo que se le asignó la estructura de la ibogaína pero con un grupo OH en  $\text{C}_{20}$  lo que se corroboró por correlación química.

Las demás fórmulas fueron confirmadas de manera análoga, aunque no todas por falta de material.

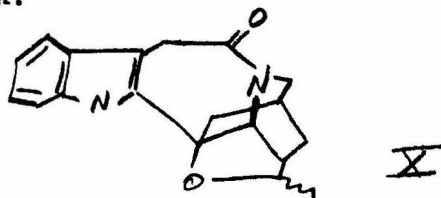
d).- Síntesis de los alcaloides de la Tabernanthe iboga.

Se han sintetizado hasta ahora nueve de los alcaloides de la iboga en diferentes laboratorios del mundo.

La ibogamina se ha sintetizado de manera análoga a la ibogáina, recordemos de ella que se llegó a la síntesis de una amina secundaria cuya estructura es la VIII, el tratamiento de ésta con beta-cloruro indolacetil de la amida amorfa IX:

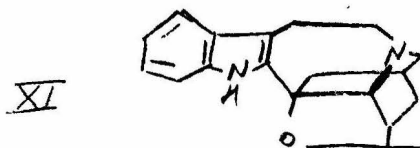


que por hidrólisis alcalina da el alcohol cristalino — (R=H) y sujeto a la acción de ácido p-toluensulfónico - en cloruro de etileno caliente se convirtió a la lactama hexacíclica X:

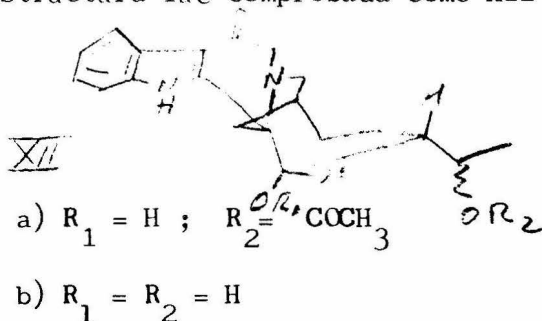


Esta reacción procede en gran rendimiento y es indudablemente la rigidez del anillo de isoquinuclidina la que facilita la formación del anillo de 7 miembros.

La reducción de la lactama con  $\text{LiAlH}_4$  da el aminoéter hexacíclico XI:

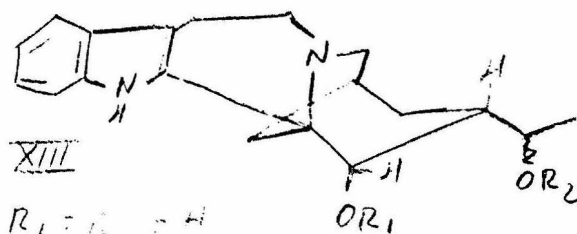


el cuál se trata con ácido p-toluensulfónico en solución de ácido acético caliente dando un diol monoacetato cuya estructura fué comprobada como XII a:

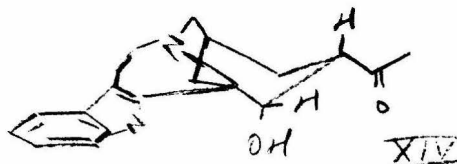


Este monoacetato puede ser hidrolizado al diol XIIb por medio de álcali.

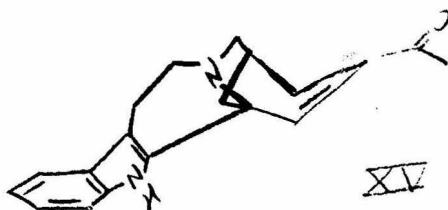
El monoacetato XIIa se redujo con  $LiAlH_4$  en tetrahidrofurano (THF) siéndo transformado suavemente a la dihidroxamina XIII:



Esta fué oxidada con sulfóxido de dimetil dicloherilcarbodimida a la hidroxicetona XIV:

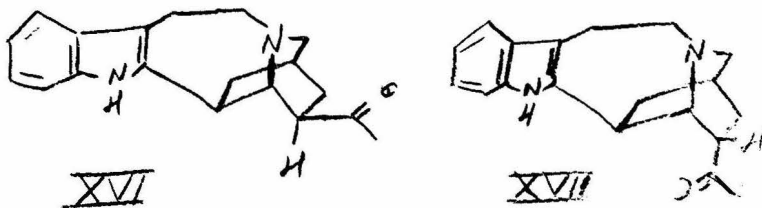


la cuál expuesta a catálisis básica causa la deshidratación de la cetona alfa,beta insatura XV y a un protón -vinílico.

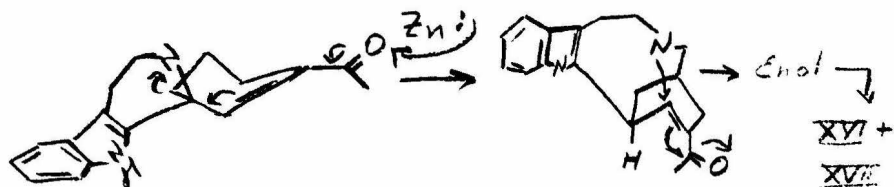


Para completar la síntesis se siguen tres pasos más, ya que el estado de oxidación de la molécula alicíclica tiene que ser ajustado, el azabicyclo[1,2,3]octa no debe de ser reconvertido a una isoquinuclidina y la cadena lateral de acetilo necesita transformación a un grupo etil.

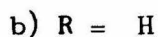
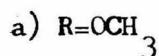
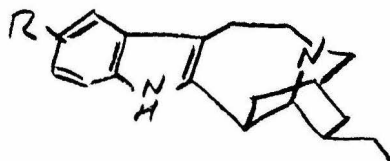
Los dos primeros objetivos se llevaron a cabo — por la reducción de XV con Zn en ácido acético dando — una mezcla de dos cetonas epiméricas, pero diferentes a la XV en configuración.



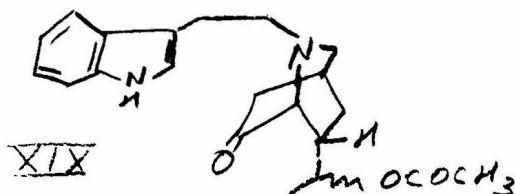
estableciéndose un mecanismo que involucra la rotura— de la ligadura Carbón-Nitrógeno y una subsecuente adición de Michael para formar un enol y de éste las cetonas epiméricas XVI y XVII:



Las cetonas XV y XVI se separaron parcialmente por cromatografía en Florisil. Una reducción de Wolff-Kishner de la mezcla dió la ibogamina XVIIIa y la epiibomina XVIIIb separables por cromatografía.



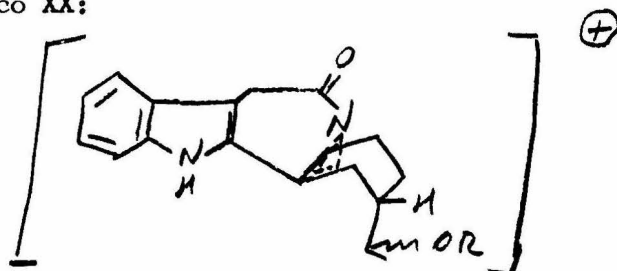
Una síntesis alterna de a partir de una amino-cetona XIX producida por la alquilación de la amina secundaria VIII con bromuro de triptilo y luego sujeto a la acción del ácido p-toluensulfónico en ácido acético dió XIII:



que se redujo con  $\text{LiAlH}_4$  al diol correspondiente ( $R_1 = R_2 = \text{H}$ ), el cuál es un intermediario crucial como vimos antes, de esta síntesis deducimos que los rearrreglos — que ocurren en el bicyclo [2,2,2] octano involucran — cambios, 1,2, de Nitrógeno de la amina y amida análo—

gos a los de los haluros de cinchona a heteroésteres en presencia de sales de plata en soluciones alcoholicas.

Los grupos OH deben estar axialmente orientados, esto se deduce del hecho que parece resultar del regreso interno dentro de los pares de iones derivado del ca tión hipotético XX:



y el correspondiente desoxo análogo, demandando que — los grupos hidroxilo que salen y entran estén localizados sobre la misma cara de la molécula.

Un segundo argumento en favor de un grupo hidro xilo orientado axialmente, lo provee el hecho de que el acoplamiento para los dos átomos vecinales de hidrógeno ligados a los carbonos 4 y 5 es constante en la producción del diacetato, probablemente con retención de configura ción.

Ninguno mas de los alcaloides ha sido sintetiza do en el laboratorio a pesar que se trabaja en ello — desde 1965, pero, sin embargo se ha logrado la obten ción de algunos derivados como son: la epibogaína, la epiboganina y deshidroxiibogaína, los que aún no se han estudiado ampliamente.

e) Propiedades físicas y químicas para la iden tificación de los principios activos de la Tabernenthe-iboga.

La tabernanquina se presenta en forma de agujas con p.f. de  $206^{\circ}$  o en láminas brillantes con p.f. de  $213.5-215^{\circ}$ . Es prácticamente insoluble en alcohol - frío. El clorhidrato de tabernanquina funde a  $275-277^{\circ}$  y es más soluble en cloroformo que el clorhidrato de -- ibogaína. El análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O$ ; c= 77.09%, H= -- 8.37%, y N= 8.99%.

Tabernanquina —  $[\alpha]_D - 40^{\circ}$  en acetona

" —  $[\alpha]_D - 76.5^{\circ}$  en metanol

$[\alpha]_D^{25.5} - 66^{\circ}$  en metanol

La ibogamina cristaliza en forma de prismas ortorómbicos con p.f. de  $162-163^{\circ}$  y  $[\alpha]_D - 54^{\circ}$  en metanol -- lo que es de esperarse para una desmetoxiibogaína, lo -- mismo que  $[\alpha]_D^{26} - 36.4^{\circ}$  en cloroformo. Con análisis -- para  $C_{19}H_{24}N_2$ ; de C= 81.23%, H= 8.67%, N= 9.94%.

La iboluteína se presenta en forma de agujas -- verde fluorescente con p.f. de  $142^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D - 294^{\circ}$  en metanol y  $[\alpha]_D^{25} - 114^{\circ}$  en cloroformo. Con análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O_2$  de C= 73.51%, H= 8.0%, N= 8.62%.

La voacangina cristalizada con p.f. de  $136-137^{\circ}$   $[\alpha]_D^{26} - 34^{\circ}$  en cloroformo, pKa de 7.4 en metanolacuoso al 40%. Con análisis de C= 71.50%, 72.14%, H= 7.68%, N= 7.67%,  $CH_3O = 16.18\%$ .

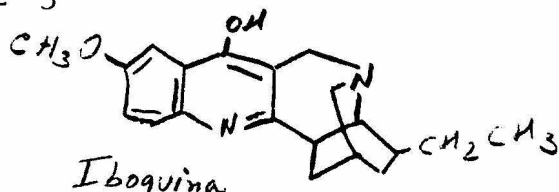
La Kimvulina funde a  $231-232^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D + 3.7^{\circ}$  en cloroformo, el análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O_2$ ; de C= 73.62%, H= 8.25%, N= 8.57%, MeO= 8.92%, el U.V. es típico de -- lo indoles.

La gabanina funde a 130-135°. Con fórmula  $C_{21}H_{28}N_2O_4$ ; banda débil en la región OH-NH del IR, no se reduce con  $LiAlH_4$ .

La kisantina funde a 236-238°,  $[\alpha]_D^{26} -15^\circ$  -- en cloroformo el IR muestra una banda característica a  $1670\text{ cm}^{-1}$  de mediana intensidad y otra fuerte a  $1630\text{ cm}^{-1}$  en la región del carbonilo. El análisis para  $C_{21}H_{28}N_2O_3$ , fué de C= 70.57 %, H= 7.67%, N= 7.96%, 16.25%, no-metil El IR indica grupo NH y una banda a  $1670\text{ cm}^{-1}$  que probablemente representa una molécula de este insaturado.

La desmetoxiiboluteína funde a 141°.

La iboquina funde a 248°, produce su respectiva lactama con  $Cr_2O_3$  en piridina, su fórmula es:



e) Métodos para la detección y determinación de la ibogaína en los materiales biológicos.

1) Determinación cuantitativa.

Fundamento:

Se extrae una muestra de tejido alcalinizado -- con éter de petróleo y se cuantea la droga por medio -- de espectroscopía ultravioleta después de la distribu-- ción o reparto en ácido acuoso.



## Especimen :

Tejido de rata homogenizado, sangre, orina procedimiento:\*

a) el tejido homogenado, la sangre u orina -- (5 ml), se lleva a pH alcalino por la adición de 5 a 6 gotas de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado.

b) la mezcla se extrae con éter de petróleo (2 x 20 ml), en seguida se centrifuga (1500 r. p.m) durante 5 min. luego se transfiere la fase del solvente a un embudo de separación.

c) La fase orgánica se extrae con  $\text{HCl}$  0.5 N -- (10 ml) y se mide la absorbancia de la fase acuosa a -- 278 nm.

d) para la identificación cualitativa el extracto ácido se evapora a sequedad y se redisuelve en -- 0.2 ml. de metanol para cromatografiar en placa fina.

## Especimen;

Sangre de rata y orina.

## Procedimiento:

a) La sangre u orina (5 ml), se lleva a pH básico con 2-3 gotas de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (pH = 10.5-11) y se extrae -- con éter de petróleo (2 x 20 ml).

b) Los extractos se dejan reposando y la mitad del volumen se seca bajo corriente de aire caliente para TLC. El residuo se disuelve en MeOH para su aplicación.

c) La otra mitad se extrae con HCl 0.5 N (6 ml) y se examina la curva de U.V. de la fase acuosa. (Nota 1)

#### Condiciones para la cromatografía:

La cromatografía en placa fina se llevó a cabo en placas de sílica gel G. (0.25 mm), activada con calor a 90° durante 90 minutos antes de usarla. Los sistemas de solventes preferidos son: MeOH/CHCl<sub>3</sub> (10/90), Rf = 0.45 = 0.02 y EtOH/benceno (20/80), Rf = 0.57 = 0.09.

El rociado con spray de KMnO<sub>4</sub> (solución a 5%) - desarrolló una mancha amarilla. El reactivo de Iodoplatinato desarrolla una mancha grisácea-violeta.

#### Sensibilidad:

No establecida, probablemente 1-2 microg aplicados a la placa.

#### Confiabilidad:

Como el método no ha sido aplicado a un método actual, la confiabilidad para los procesos forenses es desconocida.

#### Condiciones para la cromatografía:

El material usado para la cromatografía en placa fina no está especificado (sílica gel G). Los solventes son MeOH/CHCl<sub>3</sub> (1/9), Rf = 0.45; o EtOH/benceno (1/4), Rf = 0.57. El reactivo de Iodoplatinato produ-

jo una mancha grisácea violeta, KM al 0.5% dió una mancha amarilla. El límite para la detección sobre la placa es aproximadamente de 1 microg.

**Precisión;**

$\pm 3\%$  (rango para 20-120 microg/ml)

**Sensibilidad;**

20 microg/ml (5ml de muestra). La recuperación de los tejidos es de 85%.

**Confiabilidad;**

Desconocida por falta de reportes de casos en la actualidad.

**Especificidad;**

El método no es específico.

**Interferencias;**

No se describe ninguna, pero pueden interferir otras drogas básicas absorbentes al ultravioleta.

2.- Detección de la droga, o análisis cualitativo.

**Fundamento;**

Se extrae la droga con éter de petróleo a partir de una muestra alcalinizada y se detecta por medio de cromatografía en placa fina y espectroscopía ultravioleta.

**Especificidad:**

Se pueden distinguir la anfetamina, heroína, —  
procaína y quinina.

**Interferencias:**

No se describe ninguna.

**Notas:**

1.- La ibogaína muestra un máximo de absorción a 278 con un mínimo a 248 nm. Un corrimiento bato — crómico con un efecto leve hipercrómico, se ven cuándo la solución es llevada a pH = 10..

El destino metabólico y la ruta de eliminación de la droga no son conocidos.

## VI.→ SU RELACION COMO ESTUPEFACIENTE.

Ya se ha visto que la ibogaína y en general - los alcaloides que se encuentran en la Tabernanthe iboga, son derivados del indol, diversos estudios hasta el presente han demostrado que estas drogas merecen llamarse alucinógenas, psicotomiméticas o psicodélicas ya que producen alteraciones mentales, emocionales y del comportamiento, semejantes a las que se manifiestan en la psicosis con desorganización de la personalidad y que se acompaña de alucinaciones. Se trata de drogas del grupo de los dislépticos, es decir; perturbadores psíquicos, los que revisten sumo interés pues son capaces de provocar psicosis experimentales o psicosis "modelo", que luego pueden servir de base para el estudio de la acción de diversos fármacos, pero, hasta el presente no han recibido una amplia aplicación terapéutica como tales.

Landrin y Guien describieron los efectos que producía en los nativos del Congo Belga en Africa de la siguiente manera:

"Se pudo observar una iniciación al fetichismo entre algunos de los habitantes del Congo Belga, en Africa, los nativos mastican las raíces de la iboga y de inmediato sus nervios se tensan de manera extraordinaria, se apodera de ellos una locura parecida a la - - epilepsia, durante la cuál están incoscientos y pronuncian palabras que son interpretados por los miembros más viejos de la tribu, como si tuvieran significado -- profético y para probar que el fetiche ha entrado en -- ellos".

Este y otros reportes indican que el extracto crudo de la Tabernanthe iboga causa un sentimiento de excitación, embriaguez, confusión mental y posiblemente alucinaciones a altas dosis, sin embargo, ésta planta se usa por los mismos nativos, a bajas dosis para -- combatir la fatiga y cansancio cuando era necesario --- llevar a cabo un grn esfuerzo físico de cualquier clase.

Varios farmacólogos franceses, llevaron a cabo un estudio detallado de este alcaloide sobrevarias especies animales, tales como; puercos de Guinea, pe--- rros, conejos y ratas, encontrándo los mismos efectos - excitatorios, también fué estudiado como un anéste-sico-local y se recomendó para el tratamiento de varias en--- fermedades como ya se vió antes, sin embargo ésta droga se olvidó por casi 30 años y fué entonces que se hicieron estudios del alcaloide en relación a las acciones- cardiovasculares que producía tanto en animales vivos - como en tejidos aislados, luego la ibogaína comenzó a - ser de interés para su uso en conección con su posible- uso frenotrópico\* de dónde se deduce que esta "droga" es un alcaloide indólico con propiedades estimulantes cen- trales cuya investigación neurofarmacológica y enurofi- siológico es un estudio deseable, ya que sin duda con- tribuirán al adelanto de la Psiquiatría.

\* Actividad que ejerce sobre las células cere- brales relacionadas con las prominencias de una región- indicada por el contorno del cráneo, dónde se suponía - se localizan ciertas facultades complejas como, la ve- neración, sinceridad, etc. y que actualmente se ha com- probado que en estas regiones se localiza los movimien- tos corporales.

## VII.- CONSECUENCIAS SOCIALES.

Actualmente la toxicomanía se ha incrementado en el mundo, por el abuso de los psicotrópicos y por -- una divulgación equivocada, la mayoría de las veces son personas ignorantes y deseosas de publicidad personal y barata.

La adicción o dependencia es un estado de intoxicación periódica o crónica, producido por el consumo repetido de una droga y cuyas características son:

a) una invencible necesidad de seguir tomando la droga obteniéndola de cualquier modo; b) una tendencia a aumentar la dosis; c) dependencia psíquica, es decir; el desarrollo de un hábito al empleo de la "droga", cuya supresión provoca trastornos emocionales de deseo por la misma; d) dependencia física, que demuestra síntomas de hiperexcitabilidad más o menos serios; e) efecto nocivo para el individuo, indirecto, derivado de la preocupación por obtener la "droga", que lleva al abandono personal y a la desnutrición, directo, a consecuencia de las reacciones adversas del fármaco, como: anorexia, ataxia, trastornos mentales, etc; f) efecto nocivo para la sociedad, por el comportamiento antisocial del individuo y la atracción que ejerce sobre el adolescente.

Todas estas características son efectivas para la ibogaína, por lo que se considera un estupefaciente en nuestro Código Sanitario vigente, pero hasta ahora no se ha comprobado por su poca o nula divulgación -- en el mundo civilizado, pudiendo ser lo contrario en el futuro.

Se ha estudiado que las causas de la farmacodependencia principales que la provocan son:

- 1) personas normales accidentalmente adictas, que constituye la minoría y se debe al uso de la droga durante un proceso de curación de alguna enfermedad, punto válido para la ibogaína puesto que se piensa tiene aplicación clínica en algunos casos..
- 2) personas neuróticas que experimentan ansiedad, obsesiones, angustias y que toman la droga para aliviar estos síntomas, obteniendo así un placer negativo.
- 3) personas psicopáticas con tendencia de inadaptación al medio ambiente, que se vuelven adictos por contacto con otros toxicómanos; constituyen el grupo más importante y son los que ocasionan mayores daños a la sociedad.
- 4) personas alienadas, que constituyen el caso mas raro.

El tratamiento de rehabilitación consiste, a grandes rasgos, de una supresión gradual de la "droga", hasta establecer la pérdida del síndrome de abstinencia, en las últimas etapas se lleva a cabo un tratamiento psicoterápico con el fin de modificar y reeducar la personalidad del individuo, lo que resulta difícil y si no se realiza convenientemente se producirá la reincidencia, no se sabe aún de casos referentes a la Tabernanthe iboga, es necesaria por lo tanto la colaboración entre Médicos especializados e interesados en el problema, para estudiar los efectos individuales de la ibogaína, tendientes a una aplicación terapéutica mas amplia.



Además del problema Médico que se desprende - de la drogadicción, está en el problema Jurídico debido a la delincuencia motivada por el afaán de obtener la - droga, pudiendo llegar a extraños epidémicos por el con - tacto de personas relativamente sanas con adictos; la - delincuencia por parte de los proveedores que en su - - afán de obtener dinero ilícito en poco tiempo, atentan - contra la vida y la salud de los miembros de la socie - dad, valiéndose de medios de difución insospechados co - mo festivales de Rock, etc., violando las leyes estable - cidas en los códigos penales.. Esto no se puede afir - mar plenamente para la iboga y sus principios activos - debido a su poca divulgación; el problema económico de - bido a los gastos ocasionados por la prevención la de - lin - cuencia los procesos judiciales en contra de los ya - delicuentes, las atenciones Médica y Psiquiátrica, mu - chas veces infructuosa, ya que a pesar de los esfuerzos de los médicos especializados, se tiene un gran porcen - taje de reincidentes, la atención médica para la habili - tación de los descendientes de los drogadictos que pueden haber desarrollado taras congénitas, la prevención de la drogadicción (actualmente la Dirección General de Servicios Coordinados para la Prevención y Readaptación Social de la Secretaría de Gobernación, edita unos cuadernos magníficos y muy bien hechos tendientes a informar sobre la conducta y salud de los drogadictos); y el problema que afecta la organización social y familiar - ya que la Tabernanthe iboga tiene la propiedad de alterar el juicio y acabar con el autocontrol del individuo, pudiendo destruir su autocritica y su proyección al futuro, aislándolo del ambiente habitual y haciendo que - evite las presiones normales de la vida perdiendo así - toda oportunidad de alcanzar su potencia físico y humano.

Las alucinaciones sensoriales, trastornos del lenguaje, bajo rendimiento intelectual, la confusión mental, la disminución de la capacidad de concentración, hacen pensar que el individuo bajo los efectos de esta sustancia, tenga disminuída su facultad para distinguir lo esencial de lo contingente, jugando un papel decisivo el número de individuos adictos y la cantidad de droga usada en promedio, por esto se nos permite valorar el comportamiento con respecto a la vida en sociedad donde hay que distinguir lo adecuado de lo inoportuno, en relación con el individuo y su comunidad, y el hecho de que produzca o no dependencia tiene poca relación con su nocividad, puesto que el individuo puede quedar afectado de todas maneras.

En las organizaciones rudimentarias, como son las que aún existen en el continente Africano, particularmente en el Gabón, donde se dice; existen sociedades secretas como el Bwiti, el cuál se ha extendido en los últimos 50 años, dando lugar a la unión de tribus antes enemigas y que ahora forman un frente de resistencia a la expansión del cristianismo y de las innovaciones europeas, evitando así el desarrollo de estas regiones. La unión se ha logrado por conducto de los hechiceros de las tribus los que ingieren la Tabernanthe iboga y bajo sus efectos y dentro de ceremonias complicadas piden consejo a sus antepasados, acatando sus designios que generalmente son en contra de las nuevas ideas.

Sin embargo, los psicofármacos como la ibogaína han encontrado su aplicación de una forma positiva dentro de la sociedad, aportando datos en beneficio de los intereses perseguidos por los psicofisiólogos, ya que estas sustancias son actualmente utilizadas para el análisis de la relación entre la organización cere-

bral y la acción farmacológica sobre el desarrollo de - estados de conciencia, tomando en cuenta que una sustancia conducida a los elementos tisulares a través de la sangre alcanza todas las regiones y capas de la organización cerebral y despliega allí su acción.

Las diferencias de comportamiento entre los - individuos -euforia en unos, depresión en otros-, permite ilustrar las diferencias psíquicas de cada humano y su dependencia de la situación global de él, en ese momento ya sea en el campo psíquico, somático o en ambos.

Las semejanzas inequívocas entre los efectos de algunas sustancias, de diversa estructura química, - informan que el acontecer psíquico depende en gran parte de la organización cerebral, que a consecuencia de-- afinidades específicas es excitada o inhibida, relacionando así los factores hormonales y las peculiaridades que se expresan psíquicamente, es decir; relacionan la endocrinología y la Psiquiatría.

Es misión de la investigación futura, anali--zar sistemáticamente, los efectos de las diversas sus--tancias psicotrópicas de las cuáles la ibogaína forma - parte, referidos a la organización funcional del cere--bro y de este modo dar una aportación experimental a la expresión de los sistemas funcionales cuya actividad corre pareja con las manifestaciones de los contenidos --de conciencia. Un paso en ese sentido es la inyección de sustancias activas biológicamente en el cerebro o en los ventrículos cerebrales, también es apropiado el exá--men de los órganos aislados o de los elementos tisula--res de cultivo, para facilitar y fomentar la compren--sión de la sintomatología de las sustancias psicotrópi--cas y por lo tanto de la organización cerebral.

De lo expuesto anteriormente podemos concluir, que la ibogaína puede considerarse una droga psicotrópica con efectos tan graves y nocivos como cualquiera -- otra de las estudiadas a la fecha, pero no se puede comprobar con estadísticas debido a que la Tabernanthe iboga y sus principios activos no son de conocimiento y -- uso populares, pero nos da una idea de las consecuencias que pudieran presentarse en el futuro si la droga llegara a extenderse por todo el mundo civilizado, lo -- que no es deseable.

De lo expuesto anteriormente podemos concluir, que la ibogaína puede considerarse una droga psicotrópica con efectos tan graves y nocivos como cualquiera - - otra de las estudiadas a la fecha, pero no se puede comprobar con estadísticas debido a que la Tabernanthe iboga y sus principios activos no son de conocimiento y -- uso populares, pero nos da una idea de las consecuen-- cias que pudieran presentarse en el futuro si la droga-- llegara a extenderse por todo el mundo civilizado, lo - que no es deseable.

## B I B L I O G R A F I A .

1.- Dibowsky, J, et Landrin, Ed. 1901. Sur l'iboga, sur ses propriétés excitantes, sa composition - et sur l'alcaloïde nouveau qui l renferme, l'ibogaïne,- Compt. Rend. 133: 748.

2.- Haller, A. et Heckel, E. 1901. Sur l'ibogaïne, principe active d'une plante du genre tabernaemontana, originaire du Congo. Comp. Rend. 133: 850.

3.- Schilittler, E. und Col. 1953. Die Kalischmelze des alkaloids ibogain. Helv. Chim. acta 36,1341.

4.- Jost, J. 1949. Über des Ringgerüst des Yohimbinas IV. Helv. Chim. acta 32,1927.

5.- Janot, M., Gouterel, R. et Sneedan, R.P.A. 1951. Sur l'ibogaïne. Helv. Chin. acta 34.1205.

6.- Durckhardt, C.A., Goutarel, R., Janot, M. und Schlittler. 1952. iboganine ein neues alkaloid aus Tabernanthe iboga Baillon. Helv. Chim. acta 35,642.

7.- Dickel et al; 1958. Alcaloïde of Tabernanthe iboga. Part III. Studes on extraction. J. am. chim. Soc. 80,123.

8.- Bartlett, M.F., Dickel, D.F. and Taylor, W.I., 1958, The alcaloïde of Tabernanthe iboga. Part. - IV. J. am. chim. Soc. 80, 126.

9.- Spitteler, Biemann, K. and Friedmann Margot. 1961. Application of mass spectrometry to problems of structure. The alcaloïde of iboga, J. am. chim. Soc. 80,126.

- 10.- Duchi, G., Coffen, D.L., Koccis, K., Sonnet P., and Ziegler, E.P., 1961. Total sintesis of alkaloids of iboga. J. am. chim. Soc. 88,3099.
- 11.- Taylor, 1959. U.S. Pat. 2,877,229 para - Ciba, Chem. abs., Vol. 53,13190h.
- 12.- Lobeau. Janot, M.M.1956. Traité pharmacie chimique. Vol. IV. pág. 2982-2988 (Masson et cie., París).
- 13.- Schneider, J.A. and Sigg. E.B.. 1957. Neuropharmacological studes on ibogaina, and indole alka-~~l~~oid whit central stimulant propiernes. Ann. New. York. Acad. Soc., 66.765.
- 14.- Bullock, FLJ., Callahan, M.A., Whittier, A., Granchelli, F.E., Dic. 1972. A survey of analytical methods for determination of controlled drugs in body - fluide. Pag. 78, 148 y 198, Bureau of marcotice and -- dangerous drugs, U.S. Departament of Justice, Washington, D.C.