

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

PSILOCINA Y PSILOCIBINA

EVA MARTHA PEREZ Y PEREZ

Q U I M I C O

- 1972 -

712



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Presidente: FRANCISCO GIRAL GONZALEZ
Jurado asignado Vocal: LUIS MIRAMONTES CARDENAS
originalmente Secretario: MA. LUISA GARCIA PADILLA
según el tema 1er.Suplente: PILAR VALDES GONZALEZ
2do.Suplente: MA. DEL SOCORRO SALAS TAVARES

Sitio donde se desarrolló el tema: Biblioteca de la
Facultad de Química
y del
Instituto de Química

Nombre completo y firma del sustentante:

EVA MARTHA PEREZ Y PEREZ

Eva Martha Pérez

Nombre completo y firma del asesor del tema:

QFB. MA. LUISA GARCIA PADILLA

Ma. Luisa García P.

A mis Padres
con admiración y cariño

A mis Hermanos
con mis mejores deseos

A Rolando...

A mi hijita Irma Raquel
porque siempre nos comprendamos

Con ilusión al ser
que pronto nacerá

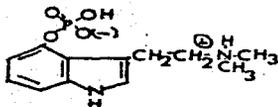
INDICE

- I. Introducción
- II. Presencia en la Naturaleza
- III. Estructura
- IV. Obtención por cultivo de Hongos
- V. Síntesis
- VI. Biosíntesis
- VII. Propiedades
- VIII. Bibliografía

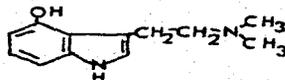
I. INTRODUCCION

La psilocibina y la psilocina son los principios activos de los hongos alucinógenos, siendo la psilocibina el más importante y abundante; pues la psilocina sólo se encuentra en muy pequeñas cantidades.

Sus fórmulas son las siguientes:



Psilocibina



Psilocina

No se puede hablar de psilocina y psilocibina sin mencionar los hongos de los cuales se descubrieron.

Ya Fray Bernardino de Sahagún que se dedicó a estudiar las costumbres y tradiciones del imperio azteca (1529-1590) los mencionó informando sobre los efectos embriagadores y embrujadores conseguidos por los aztecas al consumir el Teonanacatl, es decir, hongo sagrado, nombre que es usado como término general por la mayoría de los autores para mencionar

cualquier clase de hongos alucinógenos de México; usados por indios mexicanos desde la época pre-colombina hasta nuestros días (8).

Se hicieron varios intentos para descubrir su secreto; una de esas tentativas la hizo W. Safford que en 1915 concluyó que los monjes españoles habían sido víctimas de una supercherza, considerando como hongos pedazos desecados de peyotl, que tiene como principio activo la mezcalina.

Con lo anterior el caso quedó cerrado manifestándose que la leyenda de los hongos mágicos se basaba en una realidad objetiva. No habiendo conseguido hongos auténticos ya no se siguió la investigación.

Fue hasta 1953 cuando G.R. Wasson decidió reiniciar la investigación y emprendió su primera expedición a la Sierra Mazateca. Ahí asistió a varias ceremonias en las que se usaban estos hongos (20). En 1956 lo acompañó el micólogo francés R. Heim que participó también en una ceremonia. Con el material suministrado por Wasson, Heim había lo-

grado cultivar un hongo en su laboratorio y comprobar su efecto psicotrópico (21). En esta última expedición se logró coleccionar varias especies de hongos clasificándolas botánicamente y cultivándolas de modo artificial, encontrándose como grupo más numeroso los del género *Psilocybe* (22) y pudiéndose definir su contenido de psilocibina.

Una vez que se lograron cultivar los hongos en cantidades considerables se procedió al estudio de sus propiedades alucinógenas y más tarde se obtuvo la sustancia activa en estado amorfo (23).

II. PRESENCIA EN LA NATURALEZA

Como ya se ha dicho la psilocibina y la psilocina son los principales componentes de hongos conocidos que producen efectos psicotomiméticos en humanos, después de ser ingeridos (7).

Estos compuestos han sido encontrados en el género *Psilocybe*, *Stropharia*, *Conocybe*, *Panaeolus*, *Amanita* o *Russula* (57).

En América, específicamente en México, los hongos alucinógenos se encuentran en donde existan sierras de una altitud 1500 a 2500 m.s.n.m. que sean boscosas, húmedas y de temperatura que no sea extremadamente caliente o fría (1) de 7 a 20°C (24,29).

Existen principalmente doce variedades de hongos de diferentes formas, tamaños y especies. En su aspecto varían habiendo algunos de copa amplia como paraguas y otros de copa recogida y formación fálica. Crecen sobre la superficie del suelo, sobre estercoleras y desperdicios vegetales (29). Una especie, *P. quebecensis* crece en la floresta boreal en suelos arenosos generalmente inundados y en maderos

descompuestos (24). En el laboratorio generalmente se cultivan en sustrato de paja de trigo, hoja de maíz y hierba silvestre fertilizada (29).

Los hongos se ingieren crudos, sin lavar y tal como se recogen de la tierra por lo que frecuentemente su ingestión trae infecciones intestinales muy fuertes.

Los hongos más conocidos en México son tres: San Isidro (*Psilocybe cubensis*), Derrumbe (*Psilocybe caerulescens*) y Pajarito (*Psilocybe mexicana*), cuyas fotografías se muestran (1).

El primero es de gran tamaño, su forma de copa extendida con diámetro de 8 a 10 cm, alcanza ocasionalmente hasta 15 cm. Crece en el estiércol de los pastizales, donde el ganado ha pastado o entre residuos de caña de azúcar, pero normalmente donde el sustrato ha sido mezclado con el estiércol. Es el hongo menos apreciado.

El hongo derrumbe (*P. caerulescens*) o desbarancadero germina en terreno de ladera descubierta por la erosión de las lluvias. Este hongo es de ta-

maño medio; su copa se desarrolla hasta 3 cm de diámetro y su altura alcanza hasta 7 cm, es de tallo relativamente delgado. La forma inicialmente fállica, extiende después su copa de paraguas al alcanzar su total desarrollo.

La variedad pajarito (*P. mexicana*) es de las más pequeñas, es un hongo de forma fállica cuya copa tiene 1.5 cm de diámetro; su tallo es delgado y alcanza 3 cm de longitud; crece alrededor de cañas vivas o sembradíos de maíz, en pastizales en campo abierto y soleado y su contenido de psilocibina es de 0.2 a 0.4%.

Otras de las especies conocidas son el *Psilocybe candidipes* y el *P. aztecorum*; el *P. candidipes* crece en la superficie de la tierra entre las hojas caídas de los árboles, casi siempre acompañado por el *P. caerulescens*. Se diferencian entre sí porque el primero muestra anillos muy juntos y posee esporas cilíndricas o comprimidas.



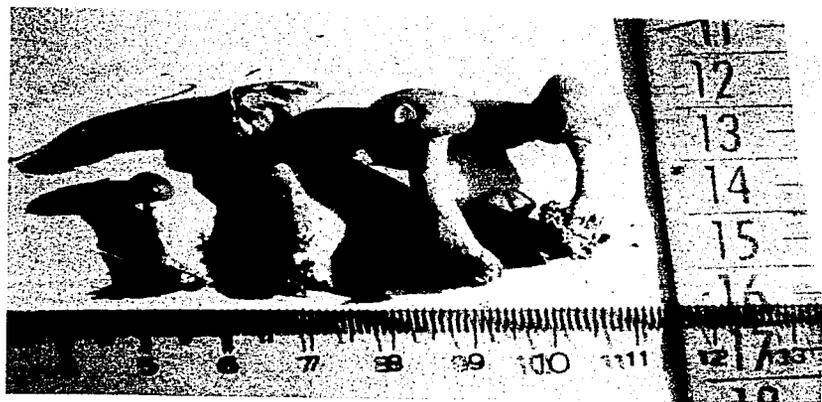
Hongo Derrumbe (*Psilocybe caerulescens*)



Hongo Derrumbe (vista posterior)



Hongo San Isidro (*Psilocybe cubensis*)



Hongo Pajarito (*Psilocybe mexicana*)

El *P. aztecorum*, se conoce como niño de agua, tiene su habitat a lo largo de las barrancas y en la madera en putrefacción de los bosques y parques o entre árboles bastante separados. La forma de las esporas varía entre cilíndricas y comprimidas y el velo puede presentar un desarrollo variable.

En total se determinaron once especies del género *Psilocybe*, uno del género *Conocybe* y uno del género *Stropharia* (27), encontrándose el género *Psilocybe* más abundantemente en México, pero mucho menos en Canadá y en EE.UU; el del género *Stropharia*, *S. cubensis* se encontró también en Bangkok (Tailandia) y en Phnompenh (Camboya), por lo que su habitat no se reduce a México como se pensaba (27). También en Gran Bretaña se encontró uno del género *Psilocybe*, el *P. semilanceata* (43).

Las especies estudiadas para aislar el principio activo fueron: *P. mexicana*, *P. caerulescens*, *P. mazatecorum*, *P. semperviva*, *P. aztecorum* y *Stropharia cubensis*; de todas ellas se aisló psilocibina.

Para aislarla, el polvo seco de los hongos se extrajo, en la mayoría de los casos con metanol; se

diluyó con agua y se eliminaron los lípidos con éter de petróleo; el extracto se evaporó al vacío y el residuo se recrystalizó, obteniéndose un rendimiento de 0.5 a 10.5% en relación al producto seco, dependiendo esta cantidad del tipo del hongo del cual se extrajo (30).

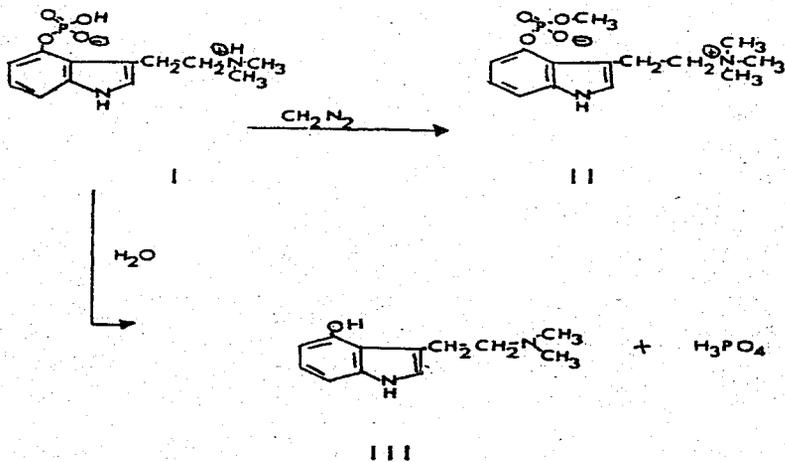
III. ESTRUCTURA

Una vez que se pudo obtener gran cantidad de psilocibina pura, primeramente en forma amorfa y después en forma cristalina, con un rendimiento de 0.4% sobre el material de partida (hongos desecados), comprobándose que su eficacia correspondía a la droga total, se procedió a hacer el análisis para la elucidación de su estructura.

Se consiguió además aislar cantidades muy reducidas de otra sustancia designada como psilocina cuyo análisis no se pudo efectuar por entonces, dada su inestabilidad.

En la degradación y análisis elemental de la psilocibina se encontraron los siguientes datos: Fórmula bruta $C_{12}H_{17}O_4N_2P$ (calculado C 50.9%, H 6.0%, N 9.9%, P 10.9%; encontrado C 50.9%, H 6.2%, N 9.8%, P 10.9%). En el análisis preliminar se dificultó la determinación del fósforo y se dio fórmula bruta de $C_{13}H_{18(20)}O_3N_2P_2$ que resultó falsa. La fórmula bruta

correcta se encontró metilando la psilocibina con diazometano, con lo que entran dos grupos metilos en la fórmula y se obtiene un compuesto de reacción neutra (II) $C_{14}H_{21}O_4N_2P$ (calculado C 53.3%, H 6.8%, N 9.0%, P 9.9%; encontrado C 53.4%, H 7.0%, N 9.1%, P 10.4%), que al degradarse por calentamiento dio lugar a trimetilamina que se identificó en forma de picrato (26).



La psilocibina se hidrolizó liberando H_3PO_4 (I a III) y 4 hidroxil dimetil triptamina (III) $C_{12}H_{16}ON_2$ (calculado C 70.6%, H 7.9%, O 7.8%, N 13.7%; encontrado C 70.5%, H 7.6%, O 7.9%, N 13.4%). Se encontró un equivalente para el H_3PO_4 que se determinó como sal de amonio magnesio. Después de estos estudios se le dio la fórmula I a la psilocibina, la cual se comprobó totalmente por síntesis, coincidiendo las propiedades del producto sintético con las de la psilocibina natural.

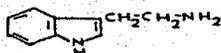
La psilocibina resultó ser el primer compuesto de combinación indol fosforilado encontrado en la naturaleza y como lo indica su fórmula está constituido por la 4-oxil dimetil triptamina fosforilada. Por hidrólisis se desdobla en ácido fosfórico y psilocina, la que como ya se mencionó se encuentra también en los hongos, aunque en proporciones mínimas. Por la preparación sintética de cantidades suficientes de esta última ha sido posible aclarar la importancia de su fosforilación. En

efecto, como las experiencias realizadas muestran que la psilocibina y la psilocina no se distinguen esencialmente en el ensayo farmacológico ni en su acción sobre humanos, resulta lógico pensar que el ácido fosfórico ejerce principalmente una función protectora estabilizante, que explicaría la estabilidad considerablemente mayor de la psilocibina, en relación al producto de su desfosforilación. (31)

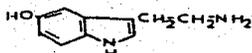
Como derivados de la triptamina la psilocibina y la psilocina se encuentran estrechamente relacionadas con varias sustancias de estructura indólica que también presentan actividad farmacológica semejante (estructuras comparadas) (49).

Se debe mencionar especialmente como particularidad de las sustancias activas del psilocybe la posición 4 del grupo hidroxilo en el sistema indólico.

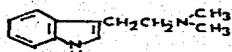
En efecto la psilocibina representa no solamente el primer compuesto indólico fosforilado descubierto en la naturaleza, sino tanto ella como la psilocina constituyen los primeros derivados naturales conocidos de la 4 oxitriptamina.



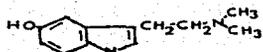
TRIPTAMINA



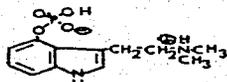
5 OXI TRIPTAMINA
(SEROTONINA)



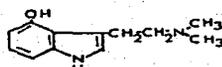
DIMETIL TRIPTAMINA



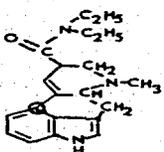
5 OXI DIMETIL TRIPTAMINA
(BUFOTENINA)



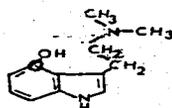
4 FOSFORILOXI DIMETIL
TRIPTAMINA
(PSILOCIBINA)



4 OXI DIMETIL TRIPTAMINA
(PSILOCINA)



DIETIL AMIDA DEL AC
LISERGICO



PSILOCINA

Una comparación con la fórmula de la dietil amida del ácido lisérgico muestra que la molécula de esta substancia psicotrópica, la más activa existente hasta la fecha, posee también un grupo triptamínico substituído en posición 4. Así pues, las substancias contenidas en el *Psilocybe* ocupan también, desde el punto de vista de su estructura química, una posición intermedia, muy interesante, entre los conocidos representantes de los indoles sencillos, como la dimetil y la dietil triptamina, la serotonina y la bufotenina, por una parte y la dietil amida del ácido lisérgico por otra, la que a su vez se relaciona con el grupo de los alcaloides del cornezuelo de centeno (6).

IV. OBTENCION POR CULTIVO DE HONGOS.

Los hongos crecen silvestremente, como ya se dijo antes, en la sierra de 1500 a 2500 m.s.n.m. y a temperatura ambiente; su concentración de alucinógeno depende del tipo de hongo. En el laboratorio generalmente se cultivan sobre desperdicios vegetales (29) de preferencia húmedos; durante dos semanas a 24-7°C y el cultivo se cubre con arena estéril, el micelio se cosecha después de uno o dos meses a la luz del día (29) aunque ésta no es indispensable (55) para la iniciación de su crecimiento.

El tamaño del hongo depende básicamente de la variedad del hongo cultivado, además de los nutrientes y del tipo de inhibidores (55).

El máximo de producción de psilocibina ocurre del noveno al décimo primer día del crecimiento del hongo, en un pH de 4.0 a 4.6 (12), (59) y a una temperatura de 32°C.

Con el objeto de aumentar la producción de los principios activos de los hongos Philip Cataiformo y V.E.Tyler Jr. en 1964 hicieron pruebas adicionando o eliminando algunos nutrientes del medio de cultivo.

La omisión de glucosa (que se usa como fuente de C) no afectó la producción de psilocibina, la cual se llevó a cabo normalmente; sin embargo, el aumento de glucosa redujo la producción de psilocibina afectando también el pH 3.8 (12). No obstante fue la mejor fuente para la producción de psilocibina; ya que la maltosa soportó el crecimiento, pero el rendimiento total de psicotomiméticos fue menor; la galactosa dio buen crecimiento pero resultó baja la producción de psilocibina; la trealosa dio alto rendimiento en psilocibina pero muy bajo en sus análogos; la sacarosa dio poco crecimiento y ligera producción del compuesto (40). Se produjo la formación de cabeza de alfiler por exceso de fuente de C (sacarosa o glucosa) y exceso de N (peptonas) en el medio (58).

De las fuentes de N probadas la glicina fue la mejor para el crecimiento del hongo y la producción del compuesto, mientras que nitratos, urea y NH_3 fueron inactivos o levemente efectivos (40).

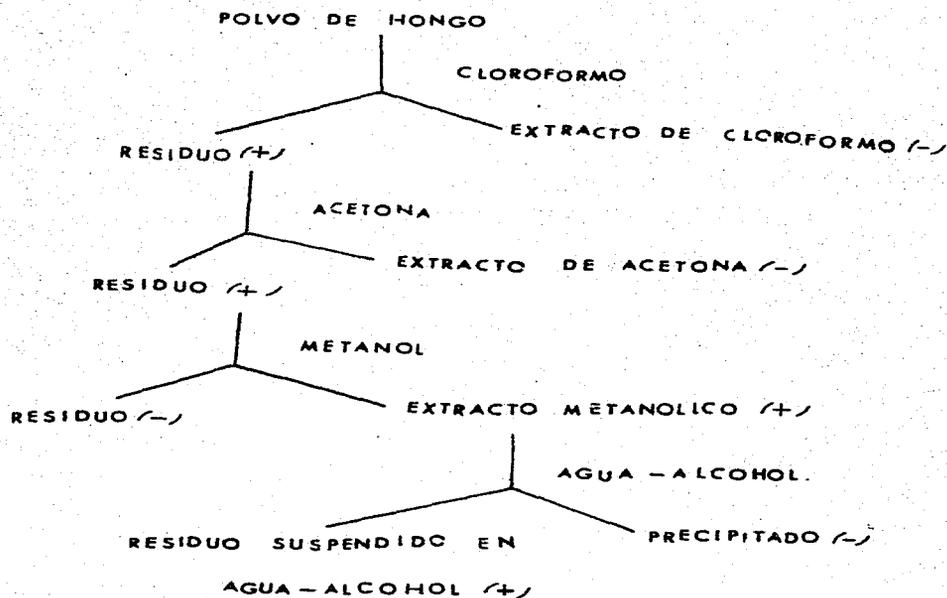
Similarmente se cultivaron diferentes especies en cuatro medios nutrientes que contenían varias cantidades de PO_4^{3-} . La reducción de la cantidad de PO_4^{3-} baja la producción de psilocibina y una mayor

concentración de éste aumenta la capacidad de acumulación de psilocina y psilocibina en condiciones óptimas, sin afectar el pH (46).

La carencia del extracto de levadura retardó el crecimiento del micelio inicialmente, pero el organismo se adaptó a esta deficiencia y en pocos días se presentó el crecimiento del hongo y la producción del principio activo fue comparable a la del cultivo que tenía levadura (12).

A. Hofmann extrajo el principio activo usando hongos secos, los que se pulverizaron y extrajeron como se muestra en el diagrama (28):

La extracción se hizo también en otra forma usando metanol. El extracto metanólico se trató en el siguiente orden: con éter de petróleo, cloroformo y cloroformo etanol, y las impurezas sólidas se eliminan por disolución en pequeñas cantidades de agua. Por último se trató con etanol absoluto. El extracto se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en agua saturada con butanol y se cromatografió en una columna de celulosa. De esta cromatografía la fracción interesante fue la segunda; de donde se obtuvo un polvo amorfo que por tratamiento con Ag_2CO_3



y H_2S dio la substancia activa psilocibina que se cristalizó en solución acuosa con rendimiento de 0.4% basado en producto seco.

De los cuerpos de *P. mexicana* cultivados en el laboratorio (27) A. Hofmann, R. Heim y colaboradores obtuvieron 250 g de material fresco que al

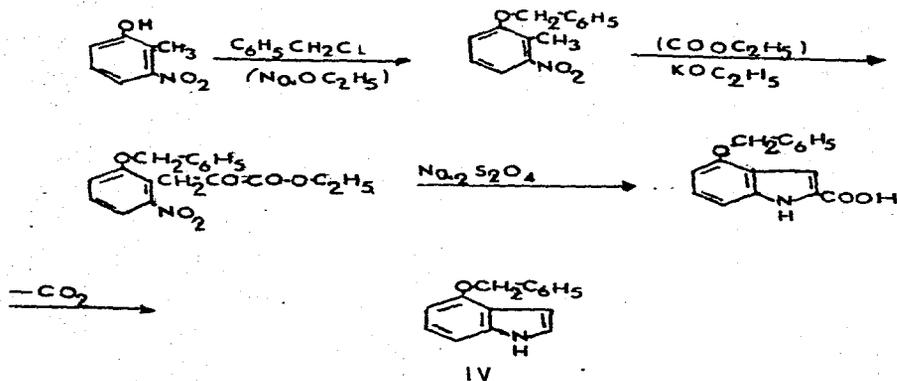
secarse con corriente de aire caliente a 40°C dio lugar a 54 g de hongos secos, los cuales se molieron finamente a temperatura ambiente, se agitaron una vez con 600 ml y tres veces con 300 ml de metanol; el residuo se evaporó al vacío quedando 12 g de sólido que después se molió y se extrajo cuatro veces con 250 ml cada vez de éter de petróleo, en seguida dos veces con 10 ml cada vez de alcohol y después con cloroformo. Con esto se eliminaron 3.6 g de compuestos inactivos. Los 8.6 g que quedaron del residuo y que presentan actividad se extrajeron con 60 ml de metanol obteniéndose así los agentes activos. La parte insoluble dio color con el reactivo de Keller, usado para la identificación de compuestos indólicos (FeCl_3 , ac acético y ac sulfúrico conc.).

Los extractos metanólicos se cromatografiaron en una columna de celulosa y se eluyeron con BuOH saturado de agua recogiendo porciones de 10 ml que se probaron con reactivo de Keller, separándose las fracciones que dieron reacción positiva, en las que después se investigó la presencia de psilocibina y psilocina.

V. SINTESIS

Por las reacciones de degradación y el análisis elemental efectuado para aclarar la fórmula estructural de la psilocibina, se dedujo fácilmente el camino a seguir para sintetizarla (26), (27).

Se partió de 4 benciloxi indol (IV), el cual había sido obtenido por Stoll, Hofmann y colaboradores (54) al preparar compuestos oxi triptamínicos, partiendo de 2 nitro 6 hidroxí tolueno según la siguiente reacción:



Por transposición con cloruro de oxalilo se obtuvo el cloruro del ac (4 benciloxi 3 indolil)

glioxílico que no se aisló sino que se hizo reaccionar con dimetil amina dando la dimetilamida del ác. (4 benciloxi 3 indolil) glioxílico V.

En el compuesto V se redujeron los grupos carbonilo con LiAlH_4 obteniéndose así, 4 benciloxi N,N dimetil triptamina (VI) de la cual se eliminó el grupo bencílico mediante una reducción con ayuda de catalizador de Pd con lo que se obtuvo 4 hidroxil N,N dimetil triptamina que es la psilocina.

La fosforilación de psilocina a psilocibina se hizo a través del compuesto dibencílico (VII) que se obtuvo por transposición de la sal de sodio de I con cloruro de dibencil fosforilo.

Después de eliminar por hidrogenación con H_2/Pd los grupos bencilo en VII, se llegó a la 4 fosforiloxi N,N dimetil triptamina (I). Este producto coincidió en todas sus propiedades con la psilocibina natural.

Se describirá someramente cómo se efectuó la síntesis de cada uno de los compuestos (26), (27), (45).

Síntesis de la dimetil amida del ác (4 benciloxi

3 indolil) glioxilico (V): Se preparó una solución de 4 benciloxi indol en éter. seco y se le goteó cloruro de oxalilo, bajo agitación constante y a una temperatura de 0 a 5°C. Una vez terminada la adición se agita la mezcla (rojo-naranja) por una hora a la misma temperatura.

Se enfría con hielo y sal y se adiciona por goteo una solución de dimetilamina en éter; una vez terminada la adición se agitó media hora a temperatura ambiente.

El precipitado se lavo con éter y después con mucha agua, el producto se secó al vacío y se recrystalizó de éter de petróleo dando un producto con p.f. de 146-50°C y un rendimiento del 73%.

4, benciloxi N,N dimetil triptamina (VI): Una solución del compuesto V en dioxano absoluto se goteó bajo fuerte agitación en una solución a ebullición de $AlLiH_4$ en el mismo disolvente y se agitó durante 17 h a la misma temperatura.

Después se obtuvieron el complejo y el medio reductor mediante el enfriamiento con hielo y con la adición de metanol.

Se agregó una solución saturada de sulfato de sodio; el precipitado se filtró y se lavó con metanol y dioxano. El filtrado se puso a pH ácido y se separaron subproductos por extracción con éter. De aquí se obtuvo el producto de reacción básico mediante la alcalinización con $\text{NaOH}/\text{CHCl}_3$. Al extracto se le agregó potasa, se secó a un volumen muy pequeño y se obtuvo con extracto de cloroformo, cristalizando VI, por la adición de éter de petróleo. VI cristaliza en forma de agujas delgadas con p.f. $125-6^\circ\text{C}$ y rendimiento en la primera cristalización del 68%. Por cromatografía de las aguas madres en Al_2O_3 , usando como eluyente benceno con 0.2% de alcohol, se obtuvo un 20% más del producto, con lo que se logró un rendimiento total del 88%.

4 hidroxí N,N dimetil triptamina (psilocina)
II: A una solución de VI en metanol se le agregó una mezcla al 5% de catalizador de Pd en Al_2O_3 y se agitó durante 12 h en atmósfera de hidrógeno. La solución se separó del catalizador por filtración y se concentró a un volumen pequeño cristalizando II en placas hexagonales con p.f. $173-6^\circ\text{C}$ y un rendimiento del 81%.

La substancia sintética coincide con la natural en todas sus propiedades; los espectros infrarrojos son iguales.

4 Dibencil fosforiloxi N,N dimetil triptamina VII: se disolvió II en una solución metanólica de NaOH 1N, la solución se evaporó a sequedad en atmósfera de nitrógeno y el residuo se secó 3h al alto vacío a 40°C; éste se disolvió en alcohol teramílico. Se adicionó una solución de dibencil fosforilo en CCl_4 , preparado a partir de dibencilfosfite, se agitó dos horas a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad y al residuo se le agregó cloroformo-alcohol 9:1; se filtró para eliminar el cloruro de sodio formado y el filtrado se cromatografió en una columna de Al_2O_3 eluyéndose con la misma mezcla de disolventes. Se recristalizó de cloroformo-alcohol obteniéndose el producto VII con p.f. de 238-40°C.

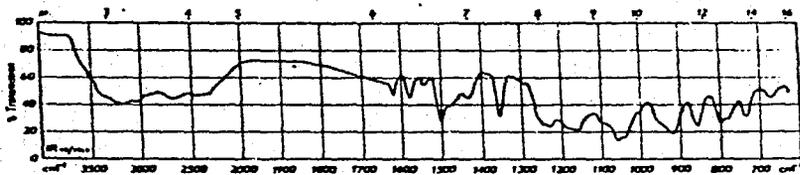
Psilocibina (I). Una solución de VII en metanol se agitó en una atmósfera de hidrógeno, después de agregar Pd en Al_2O_3 . El residuo de la evaporación liberado del catalizador se recibió en agua y los productos no disueltos se filtraron. La solución acuosa

No. 26

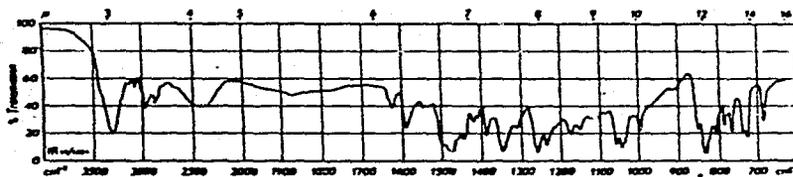
se volvió a evaporar a sequedad y el residuo se disolvió en poco metanol separándose en finos prismas con p.f. 220-8°C con un rendimiento del 42%. La reacción de Keller dio coloración violeta. El producto sintético coincidió en sus propiedades con el natural y los espectros infrarrojos fueron idénticos.



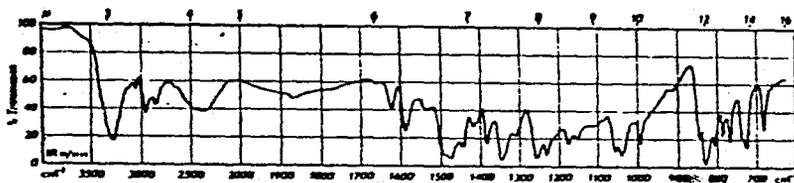
Psilocibina Natural



Psilocibina Sintética



Psilocina Natural



Psilocina Sintética

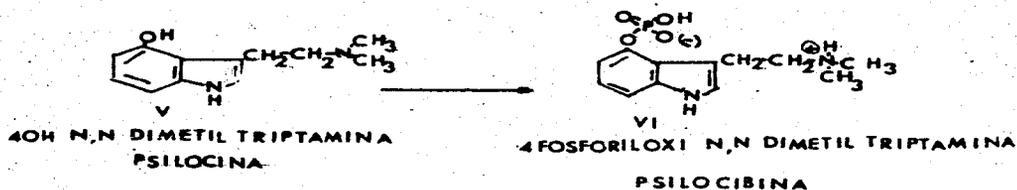
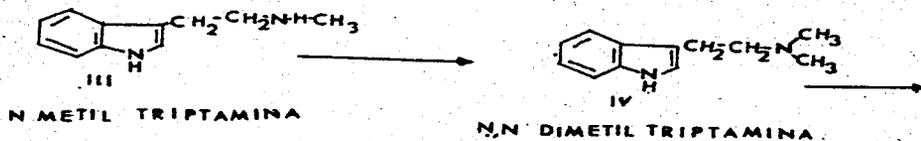
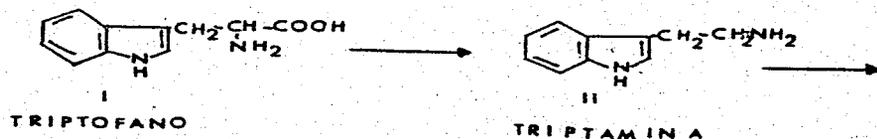
VI. BIOSINTESIS

Para llevar a cabo el estudio de la biosíntesis de la psilocina y la psilocibina se hicieron investigaciones con compuestos marcados que se suponía podían ser precursores. Para esto se desarrolló un cultivo de *Psilocybe semperviva* en medio nutriente que contenía D L triptofano marcado y la psilocibina aislada fue radioactiva (11) por lo que se deduce que hay una relación biogenética entre el triptofano y la psilocibina.

En *P. cubensis* se incorporó D L triptofano y triptamina marcados, siendo un precursor más eficiente la triptamina, a pesar de que se presume que sólo el L triptofano fue el utilizado. La descarboxilación de triptofano a triptamina puede ser el paso inicial en la biosíntesis de psilocibina (2).

Dado que tanto la psilocibina como la psilocina son compuestos íntimamente relacionados con indoles 4 hidroxilados y se supone que la psilocibina puede derivarse biosintéticamente de triptofano y triptamina, se deduce que la molécula de triptofano (1) requiere de las siguientes modificaciones, en orden definitivo o alternativo, para su conversión a psilocibina: descarboxilación, metilación, hidroxilación y fosforilación (3), (10).

Se obtuvieron resultados experimentales consistentes en la secuencia biosintética de psilocibina en cultivos de *Psilocybe cubensis* (2) y *Psilocybe semperviva* (11) que se muestran en el esquema siguiente:



Este y otros caminos han sido estudiados previamente con técnicas conocidas, investigando la incorporación de H^3 y Cl_4 en intermediarios hipotéticos marcados de la psilocibina en cultivos de *Psilocybe cubensis* (39).

VII. PROPIEDADES

Una de las cosas más interesantes de los compuestos psicotomiméticos son sus propiedades farmacológicas las cuales se han estudiado tanto en animales como en humanos.

La acción de la psilocibina y la psilocina es parecida a la del LSD pero más débil (17), ya que la de éste compuesto es 100 a 150 veces mayor (37).

El tiempo de acción de psilocibina y psilocina es más corto que el del LSD o el de la mezcalina (60). La psilocina es aproximadamente 1.4 veces más potente que la psilocibina lo cual esta en relación inversa con sus pesos moleculares.

La psilocibina ejerce una relación difásica en ratas que consiste en una breve excitación seguida de una prolongada tranquilización (15). Ejerce un efecto neuroléptico en centros reguladores de la base del cerebro; ésta es una actividad que no posee el LSD, la serotonina o la reserpina. Aumenta el ritmo de velocidad del corazón y la temperatura rectal (14). Causa decremento del campo visual abierto y altera su com'

portamiento sin modificar el nivel de serotonina (16). También se examinó su efecto sobre la monoaminooxidasa y la colinesterasa del cerebro (48), viéndose que 16 mg/kg inhibieron la monoaminooxidasa en un 30-40% pero no inhibieron la acetilcolinesterasa. Se observó que la psilocibina reduce el contenido de noradrenalina en el hipotálamo de la rata (50).

En conejos, 1mg/kg intravenoso produce midriasis, taquicardia, hipertemia e hiperglicemia (44); causa desaparición del campo Theta del EEG (5). En dosis de 3.5 mg/kg produce hiperglicemia (52) acompañada de fuerte irritabilidad y notables ondas en el EEG lo que indica una relación casual entre alucinógenos y cambios en el metabolismo de carbohidratos, ejercidos por la estimulación del hipotálamo. Dosis iv de 2 mg/kg (56) en conejos reserpinizados produce larga y lenta onda asin - crónica en los trazos de EEG, causando la aparición de midriasis y acentuando el efecto cataléptico de la reserpina; este tipo de ondas lentas no se produjeron en conejos no reserpinizados.

Se ha observado que la inyección iv de 3mg/kg en monos ha dado un marcado efecto en la corteza visual (9).

En humanos, 57 a 114 mcg/kg de psilocibina administrada por vía oral aumenta la temperatura, el pulso, el ritmo de respiración y la presión sistólica de la sangre, aumentando también los reflejos en forma anormal (37). Causa estados mentales anormales caracterizados por sentimientos de extrañeza, dificultad en pensar, ansiedad, alteración de la percepción sensorial, alucinaciones visuales y alteración de la imagen del cuerpo (61). En dosis de 5 a 10 mg sublingual (47) produce euforia, cambio de la forma de hablar, perturbaciones en la concentración y en la atención, dificultad catastrófica en exámenes de armar o diseñar. Algunos sujetos presentan depresiones, descenso de su percepción y midriasis, fotosenibilidad, sensación de lucidez intelectual, náusea, presión en la cabeza y debilidad en las piernas.

Los efectos empiezan a los 30-45 min después de la administración (25), alcanzando su máximo en una hora, marcando su descenso alrededor de 4 h y

desapareciendo por completo a las 16 h. (32).

La psilocibina, la psilocina y la α metil triptamina en general producen síntomas psicológicos anormales similares al LSD 25 o mezcalina (38).

Las similitudes entre la esquizofrenia y los efectos inducidos por el producto pueden ser explicados sobre la base de un metabolismo erróneo que da lugar a la producción de un derivado tóxico de la triptamina (51), pues se observó que a medida que aumentan los disturbios mentales (53), se encuentran grandes cantidades de triptamina en la orina de los pacientes y la excreción de fosfato disminuye (32). Se piensa que los efectos farmacológicos de la psilocibina resultan probablemente de la estimulación del simpático central.

La inyección de psilocibina en pacientes con depresión, esquizofrenia o parálisis progresiva causa una fluctuación variable en la concentración de 17 hidroxicorticosticoide en la sangre, la que aparentemente depende del estado emocional de los pacientes antes del tratamiento con psilocibina (61).

Se llevaron a cabo experiencias administrando psilocibina a pacientes con lesiones del lóbulo occipital que presentaban disturbios en las funciones ópticas como ilusiones o alucinaciones y se observó que no produce reacciones ópticas (18). También en pacientes con lesiones en los lóbulos temporal y parietal, al administrarla se perdieron las reacciones visuales, pero se incrementó la presión intracerebral.

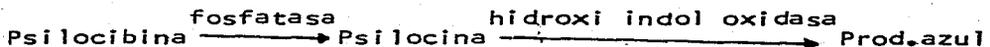
Con objeto de estudiar las transformaciones que tiene la psilocibina en el organismo de seres vivos, se han hecho varios estudios con homogenados de tejidos animales y así poder evaluar sus transformaciones; a continuación se mencionan las más importantes:

La psilocibina incubada con fosfatasa alcalina intestinal purificada se hidroliza a psilocina y fosfato inorgánico (33). Incubada con homogenado de riñón de rata causa rápida liberación de su hidroxicongénero, o sea la psilocina, si continúa la acción de la fosfatasa alcalina la psilocina así

formada bajo esa degradación forma un producto azul (34). Este color también se forma con una sustancia de mitocondria de cerebro de rata; el color se incrementa con el pH, no requiere oxígeno e involucra un compuesto que no pudo ser solubilizado (19).

La actividad de la psilocina fue mayor que la psilocibina en la rata, riñón de raton y en la mucosa del intestino del conejillo de indias y en el conejo (35). Posiblemente en el animal entero la psilocibina es rápidamente desfosforilada y tan activa como la psilocina (36).

En la branquia del mejillón (*Mytilus edulis*) existe una enzima, la hidroxí indol oxidasa (4), (41), la cual actúa sobre 5 hidroxí indoles y compuestos relativos con la asimilación de oxígeno. La psilocibina forma un color azul intenso debido a la formación de un producto de oxidación. Se sugiere que por una reacción enzimática de la psilocina se forma un compuesto o quinoide y se atribuye al proceso la siguiente reacción (42).



VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Archivo de la S.D.N. 28/a Zona Militar, Oaxaca, Oax. (1970).
2. Argurell, S. Blomkvist and Catalformo, Biosynthesis of psilocybin in submerged culture of *P. cubensis*. C.A. 64 18065 (1966).
3. Argurell, Stig, Nilson, Lars. Biosynthesis of psilocybin. Incorporation of labeled tryptamine derivatives. Acta. Chem. Scand. 22 1210-18 (1968).
4. Balsehko, H. and Levine, W.G. Enzimic oxidation of psilocine and other hidroxy indoles. Biochem Pharmacol. 3 168-9 (1960).
5. Baran, L. & Longo, V.G. Effects of certain hallucinogens of electroencephalogram and conditioned behavior of rabbit. C.A. 63 10545 (1965).
6. Bellmann., Mass Spectral Identification of some hallucinogenic drugs. Anal Chem 51 164-75 (1968).
7. Benedict, R.G. Brady, L.R. Smith, A.H. Tyler, V.E. Occurrence of psilocybin and psilocin in certain *Conocybe* and *Psilocybe* species. Lloydia 25 156-9 (1962).

8. Benitez, P. Los hongos alucinantes. Editorial Era, 1964.
9. Bermond F. Bert J. and Ayata H. Action of Psilocybin on potential evoked at the occipital cortex level and nonspecific cortical area in a Cercopithecinae, *Papio papio*. C.R. Soc. Biol. 161 147-50 (1967).
10. Bocks S.M, The metabolism of psilocine and psilocybyne by fungal enzymes. C.A. 68 75990 (1968).
11. Brack A. Hofmann A. Kalberer F. Kobel H. and Rutschmann. Triptophan as a biogenetic precursor of psilocybine. Arch. Pharm. 294 230-4 (1961).
12. Catalformo P. and Tyler V.E. Production of Psilocybin in submerged culture by *P. cubensis*. Lloydia 27 53-63 (1964).
13. Cerletty A. Teonanacatl and psilocybin. Deut. Med. Woehchr. 84 2317-21 (1959).
14. Cerletty A. Pharmacology of psilocybin. C.A. 55 17891 (1961).
15. Chauchard P. and Mazoné H. Action of psilocybine on excitability of nervous centers. Compt. rend. Soc. Biol. 155 71-2 (1961).
16. Collins R.L. Ordry J.M. and Samorajski T. Psilocine effects on behavior and brain serotonin in mice. Nature 209-785-7 (1966).

17. Delay J. Thuiller J. Nakajima H. and Durandin M.C. Influence of psilocybin on behavior of normal and I.D.P.N. mice. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 153 244-8 (1959).
18. Dubansky B. Vyhnenkova M. Kolarik J. and Sevic M. Tests of psilocybin in organic brain damage. Psychomimetic actions of psilocybin and other fantasy-inducing agents. *C.A.* 62 16852 (1965).
19. Gilmour P. and O'Brien R.D. Psilocybin reaction with a fraction of rat brain. *Science* 155 207-8 (1967).
20. Heim R. Les champignons divinatoires utilisés dans les rites des Indiens Mazateques recueillis au cours de leur premier voyage au Mexique en 1953, par Mme Valentina Pavlovna M.R.Wasson. *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* 242 (1956).
21. Heim R. "Les agarics hallucinogenes de genre Psilocybe-recueillis au cours de notre recente mission dans le Mexique meridional et central en compagnie de M.R.Wasson." *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* 244 (1957).

22. Heim R. "Notes preliminaires sur les agarics hallucinogenes du Mexique". *Mycologia*, 22 (1957).
23. Heim R. Brack A. Hofmann A. "Prerequisites for the formation of bodies and sclerotio in culture of the mexican fungus *Psilocybe mexicana*; detection of *Psilocybin* and *Psilocin*." *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* 246 (1959).
24. Heim R. A new North American Species of *Psilocybe* Hallucinogen. *C.R.Acad. Sci. Paris* 264 (1967).
25. Hill, Mather, Fischer. Effects of excitatory and tranquilizing drugs on visual perception. *Experientia* 25 171-2 (1969).
26. Hofmann A. Frey A. Ott H. Petrzilka T. and Troxler F. The Structure and Synthesis of *Psilocybin*. *Experientia* 14 397-9 (1958).
27. Hofmann A. Heim R. Brack A. Kobri H. Ott H. *Psilocybin* und *Psilocin*, zwei psychotrope wirkstoffe aus mexikanischen rauschpilzen. *Experientia* 14 397-9 (1958).
28. Hofmann A. Psychotropics components of Mexican magicmushrooms. *Chimia*. 14 309-10 (1960).

29. Hofmann A. Brack A. Kobel H, Cailleux R. Psilocybin and Psilocin. Ger. 1 321 (1960).
30. Hofmann A. Heim R. and Tscherter H. Presence of psilocybin in european species of agaric *P. semilanceata*. C.A. 54 3709 (1963).
31. Hofmann A. and Troxler F. Esteres of indoles. C.A. 61 5613 (1964).
32. Hollister L.F. Clinical, biochemical and psychological effects of psilocybin. Arch. Intern. Pharmacodynamic 130 42-53 (1961).
33. Horita A. and Weber L.J. Dephosphorilation of psilocybin to psilocin by alkaline phosphatase. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 106 32-4 (1961).
34. Horita A. and Weber L.J. Enzimic dephosphorilation and oxidation of psilocybin and psilocin by mammalian tissue homogenates. Biochem. Pharmacol. 7 47-54 (1961).
35. Horita A. and Weber L.J. Dephosphorilation of psilocybin in the intact mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol. 4 730-7 (1962).
36. Horita A. and Weber L.J. Oxidation of 4 and 5 hydroxy indole derivates by mammalian cytochrome oxidase. Life Sci. 2 44-9 (1963).

37. Isbell H. Comparison of the reactions induced by psilocybin and LSD 25 in man. C.A. 54 4923 (1960).
38. Isbell H. Wolbach A.B. Wikler A. and Miner B. J. Cross tolerance between LSD and psilocybin. *Psychopharmacologia* 2 147-59 (1961).
39. Lars J. Nilsson G. Abiosynthetic sequence from tryptophan to psilocybin. *Tetrahedron Lett.* 106344 (1969).
40. Leung, Albert Y. Paul A. Relation of carbon and nitrogen nutritions of *Psilocybe baeocystis* to the production of psilocybin and its analogs. *Lloydia* 32 66-71 (1969).
41. Levine W.G. Observations on hydroxyindole oxidase. *Biochem. J.* 76 43 (1960).
42. Levine W.G. Formation of blue oxidation product from psilocybin. *Nature* 215 1292-3 (1967).
43. Mantle, Waight. Psilocybin in the sporophores of *Psilocybe semilanceata*. *Trans. Brit.* 53 302-4 (1969).
44. Maxwell G.M. Kneebone G.M. and Elliot R.B. The effect of psilocybine on the coronary and pulmonary circulation of the intact dog. *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 137 108-15 (1962).

45. McKay J.B. Parkhurst R.M. Silverstein E.M. and Skinner W.A. Analogs of psilocin and lysergic acid diethylamide. *Can. J. Chem.* 41 2585-90 (1963).
46. Neal J.M. Benedict R.G. Brady L.R. Interrelations of phosphate nutrition nitrogen metabolism and accumulation of key secondary metabolites in saprophytic cultures of *psilocybe cubensis*, *P. cyanescens* and *Panaeolus campanulatus*. *J. Pharm. Sci.* 57 1661-7 (1968).
47. Rinkei M. Atwell C.R. Di Mascio A. and Brown J. Experimental psychiatry. Psilocybin, a psychotogenic drug. *J. Med.* 262 295-7 (1960).
48. Ruckebusch M. Brunet C. and Sauvage E. Monoamine oxidase and cholinesterase of brain. Effect of psychotropic compounds. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 160 129-32 (1966).
49. Snyder S.H. and Merrill C.R. A relation between the hallucinogenic activity of drugs and their electronic configuration. *C.A.* 63 15361-2 (1965).
50. Sugrue M.P. Role of noradrenaline in behavioral changes produced in the rat by psychotomimetic drugs. *Brit J. Pharmacol.* 35 243-52 (1969).

51. Stein Sam. Biochemical and physiological correlations developed from clinical observations with various toxic mushrooms and medicinal products. *Develop. Ind. Microbiol.* 1 110-19 (1960).
52. Steiner J.R. and Sulman P.G. Simultaneous studies of blood sugar, serotonin metabolism, behavioral changes and electroencephalograms of the conscious rabbit after the administration of mescaline and psilocybin. *C.A.* 59 12059 (1963).
53. Stephen Szara. Hallucinogenic amines and schizophrenia. *C.A.* 68 37623 (1968).
54. Stoll A. Troxler P. Peyer J. and Hofmann A. Eine neue synthese von bufotenin und verwandten oxi-tryptaminen. *Helv.* 38 1452-71 (1955).
55. Takshi Urayama. Fruit body formation of *Psilocybe panaeoliformis* in pure culture. *C.A.* 55 20085 (1961).
56. Thuillier J. and Hiroshi Nakajima. Neuropharmacologic similarities and differences between hallucinogenic and antidepressive drugs. *Arzneim. Forsch.* 16 222-6 (1966).

57. Tyler V.E. Indole derivates in certain North American mushrooms. *Lloydia* 24 71-4 (1961).
58. Urayama, Takashi. Initiation of pinheads *panaeoliformis* caused by certain bacteria. C.A. 70 (1969).
59. Warner L.B. and Collins R.P. Tyrosinase Production in *Psilocybe mexicana*. C.A. 67 29914 (1967).
60. Wolbach A.B. Miner E.J. Comparison of psilocin, mescaline and LSD-25. *Psychopharmacologia* 3 219-3 (1962).
61. Yamasaki, Kohauke, Yuji & Endo. The change in blood 17-hydroxy corticosteroid concentration on administration of psilocybin. C.A. 69 50908 (1969).