

Konstitutionsaufklärung und Synthese von Psilocybin

Vor einigen Monaten gelang es, das psychotrop wirksame Prinzip aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* Heim in kristallisierter Form zu isolieren^{1,2}. Der neue Wirkstoff, der Psilocybin genannt wurde, konnte seither auch noch in andern mexikanischen Psilocybe-Arten, nämlich in *P. caerulescens* Murr. var. *Mazatecorum* Heim, *P. semperviva* Heim et Cailleux, *P. Zapotecorum* Heim und *P. Aztecorum* Heim und in *Stropharia cubensis* Earle aufgefunden werden³. Aus dem in künstlicher Kultur verhältnismässig leicht zugänglichen sklerotienhaltigen Mycel² liess sich dann eine grössere Menge Psilocybin gewinnen, die für die Konstitutionsaufklärung ausreichte. Nachstehend geben wir das Resultat dieser Untersuchungen in Form einer vorläufigen Mitteilung bekannt.

¹ A. Hofmann, R. Heim, A. Brack und H. Kobel, Exper. 14, 107 (1958).

² R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Hofmann und R. Cailleux, C.R. Acad. Sci. 246, 1346 (1958).

³ R. Heim und A. Hofmann, C. R. Acad. Sci. 247, 557 (1958).

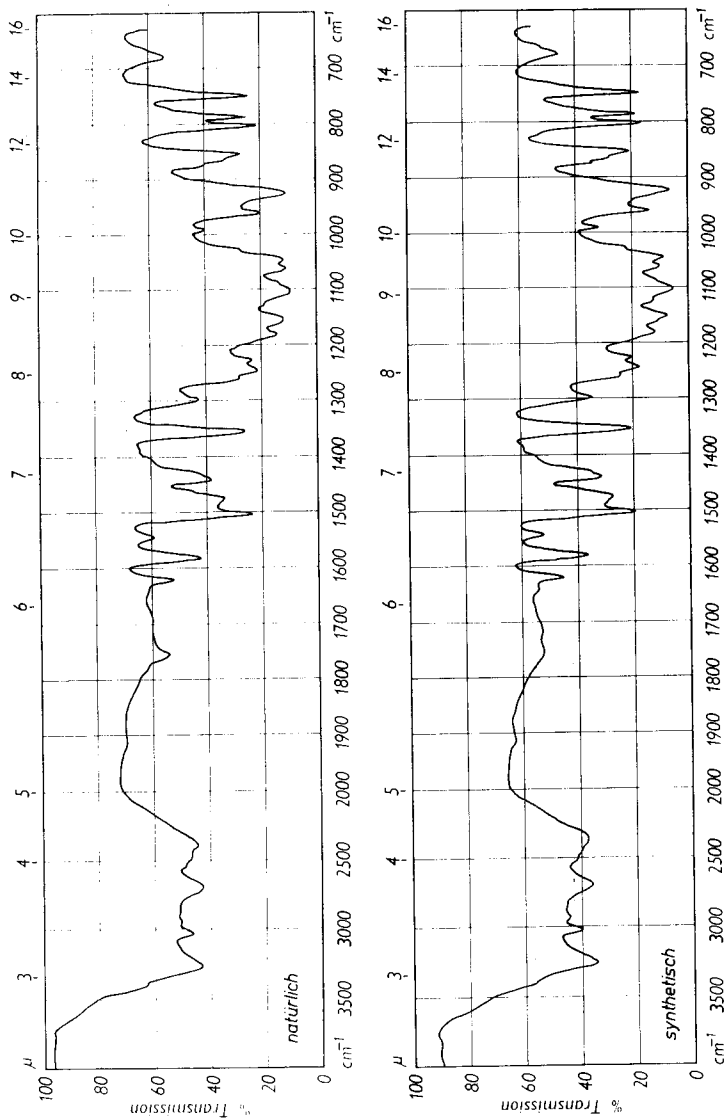
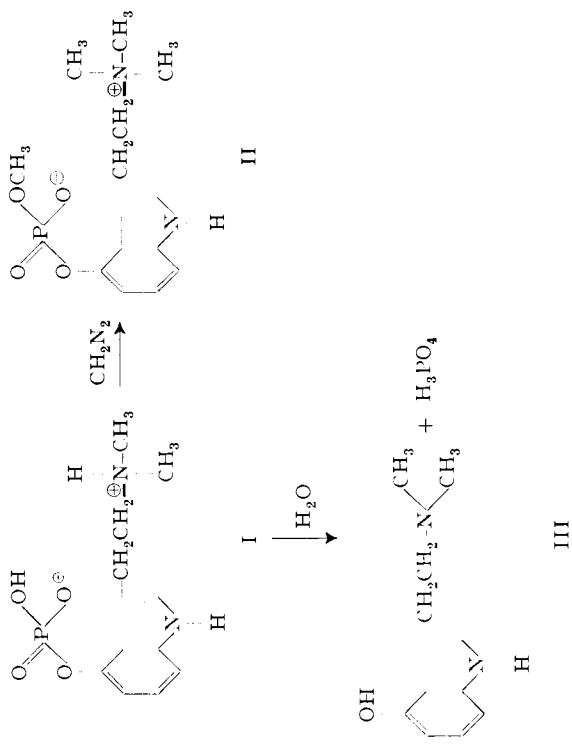


Abb. 1. IR-Spektrum von natürlichem und synthetischem Psilocybin in KBr.



Die Abbauprobversuche und weitere Elementaranalysen ergaben für Psilocybin die Bruttoformel $C_{12}H_{17}O_4N_2P$. (Berechnet C 50,7%, H 6,0%, N 9,9%, P 10,9%; gefunden C 50,9%, H 6,2%, N 9,8%, P 10,9%.) Psilocybin ist schwer analysierbar. Bei den ersten Elementaranalysen bereiteten die Phosphorbestimmungen Schwierigkeiten und führten zu einer provisorischen Bruttoformel $C_{13}H_{18(20)}O_3N_2P_2$, die sich als unrichtig erwies. Die richtige Bruttoformel konnte erst anhand der nachstehend beschriebenen Abbauprobversuche endgültig festgelegt werden.

Bei der Methylierung des Psilocybins mit Diazomethan treten zwei Methylgruppen in das Molekül ein, und es entsteht eine neutral reagierende Verbindung (II) $C_{14}H_{21}O_4N_2P$ (berechnet C 53,8%, H 6,8%, N 9,0%, P 9,9%; gefunden C 53,4%, H 7,0%, N 9,1%, P 10,4%). Beim Erhitzen von II wird Trimethylamin abgespalten, das in Form seines Pikrates identifiziert wurde.

Psilocybin zerfällt bei der Hydrolyse in 4-Hydroxydimethyltryptamin (III), $C_{12}H_{16}ON_2$ (berechnet C 70,6%, H 7,9%, O 7,8%, N 13,7%; gefunden C 70,5%, H 7,6%, O 7,9%, N 13,4%), und ein Äquivalent Phosphorsäure, die als Ammonium-Magnesium-Salz bestimmt wurde.

Aus diesen im nachstehenden Formelschema dargestellten Umsetzungen ergibt sich für Psilocybin die Konstitution I.

Die Strukturformel I konnte durch Totalsynthese gesichert werden. Ausgehend von 4-Benzyl-oxy-indol⁴ wurde nach der Oxalylchlorid-Methode⁵ 4-Hydroxydimethyltryptamin (III) aufgebaut, das mit dem phosphorfreien Hydrolysenprodukt des Psilocybins identisch war. Veresterung der phenolischen Hydroxylgruppe in III mit Dibenzylphosphorylchlorid und anschließende reduktive Debenzylierung führte zu I, $C_{12}H_{17}O_4N_2P$ (berechnet C 50,7%, H 6,0%, N 9,9%, P 10,9%; gefunden C 50,3%, H 5,9%, N 9,7%, P 10,5%). IR.-Spektrum (vgl. Abb. 1) und alle übrigen Eigenschaften stimmten mit denen des natürlichen Psilocybins überein.

⁴ A. STOLL, F. TRONLER, J. PEYER und A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta* 38, 1452 (1955).

⁵ M. E. SPEETER und W. C. ANTHONY, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 6209 (1954).

Psilocybin ist die erste in der Natur aufgefundene phosphorylierte Indol-Verbindung. Ferner liegt hier das erste natürlich vorkommende Tryptamin-Derivat vor, das in der 4-Stellung des Indol-Systems mit einer Hydroxylgruppe substituiert ist.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium Sandoz (Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt, die Spektren in der spektralanalytischen Abteilung (Dr. H. G. LEEMANN) aufgenommen.

A. HOFMANN, A. FREY,
H. OTT, TH. PETRZILKA
und F. TROXLER

*Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium Sandoz A.G.,
Basel, 16. September 1958.*

Summary

The structure of Psilocybin, the psychotropic active principle of the Mexican mushroom *Psilocybe mexicana* Heim, has been elucidated. Psilocybin is the phosphoric acid ester of 4-hydroxy-dimethyltryptamine. This structure was confirmed by total synthesis.