

## DÉTERMINATION DE LA STRUCTURE ET SYNTHÈSE DE LA PSILOCYBINE

par A. HOFMANN, A. FREY, H. OTT, TH. PETRZILKA et F. TROXLER

Il y a quelques mois, le principe actif psychotrope du champignon hallucinatoire mexicain *Psilocybe mexicana* HEIM a pu être isolé à l'état cristallisé (1) (2). La présence de la nouvelle substance, nommée *Psilocybine*, dans d'autres espèces encore de *Psilocybes* mexicains a pu être établie par la suite, en particulier pour les *P. caerulescens* MURR. var. *Mazatecorum* HEIM, *P. semperviva* HEIM et CAILLEUX, *P. Zapotecorum* HEIM et *P. Aztecorum* HEIM, et pour le *Stropharia cubensis* EARLE (3). La culture du champignon sur milieux artificiels a permis d'obtenir de façon relativement simple du mycélium et des sclérotés (2), dont on a pu isoler une quantité de *Psilocybine* suffisante pour la détermination de la structure. Nous donnons ici en résumé le résultat de ces recherches (4).

Les essais de dégradation et de nouvelles analyses élémentaires permettent d'attribuer à la *Psilocybine* la formule :

$C_{13}H_{18}O_3N_2P$	calculé :	C 50,7 %	H 6,0 %	N 9,9 %	P 10,9 %
	trouvé :	50,9 %	6,2 %	9,8 %	10,9 %

La *Psilocybine* est malaisée à analyser. Aux premières analyses, la détermination du phosphore a causé des difficultés et conduit à une formule provisoire  $C_{13}H_{18(20)}O_3N_2P_2$ , qui ensuite s'est avérée quelque peu inexacte. C'est seulement à partir du résultat des essais de dégradation décrits ci-dessous que la formule a pu être établie de façon définitive.

Si l'on sature de  $CO_2$  une solution aqueuse de *Psilocybine* pour en éliminer l'oxygène de l'air et qu'on la chauffe en tube scellé à  $150^\circ$  durant 1 heure, la molécule se scinde en

(1) A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK et H. KOBEL, *Experientia*, **14**, p. 107, 1958.

(2) R. HEIM, A. BRACK, H. KOBEL, A. HOFMANN et R. CAILLEUX, *Comptes rendus Acad. Sc.*, **246**, p. 1346, 1958.

(3) R. HEIM et A. HOFMANN, *Comptes rendus Acad. Sc.*, **247**, p. 557, 1958.

(4) Cette communication constitue une rédaction quelque peu élargie de la note préliminaire parue dans *Experientia*, **14**, p. 397, novembre 1958.

deux parties, soit une molécule de hydroxy-4-diméthyltryptamine (II) et une molécule d'acide phosphorique. Cette scission hydrolytique est illustrée par les formules suivantes :

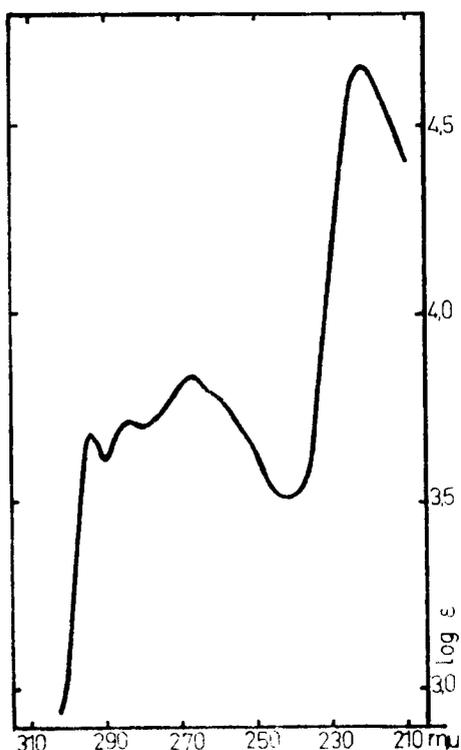
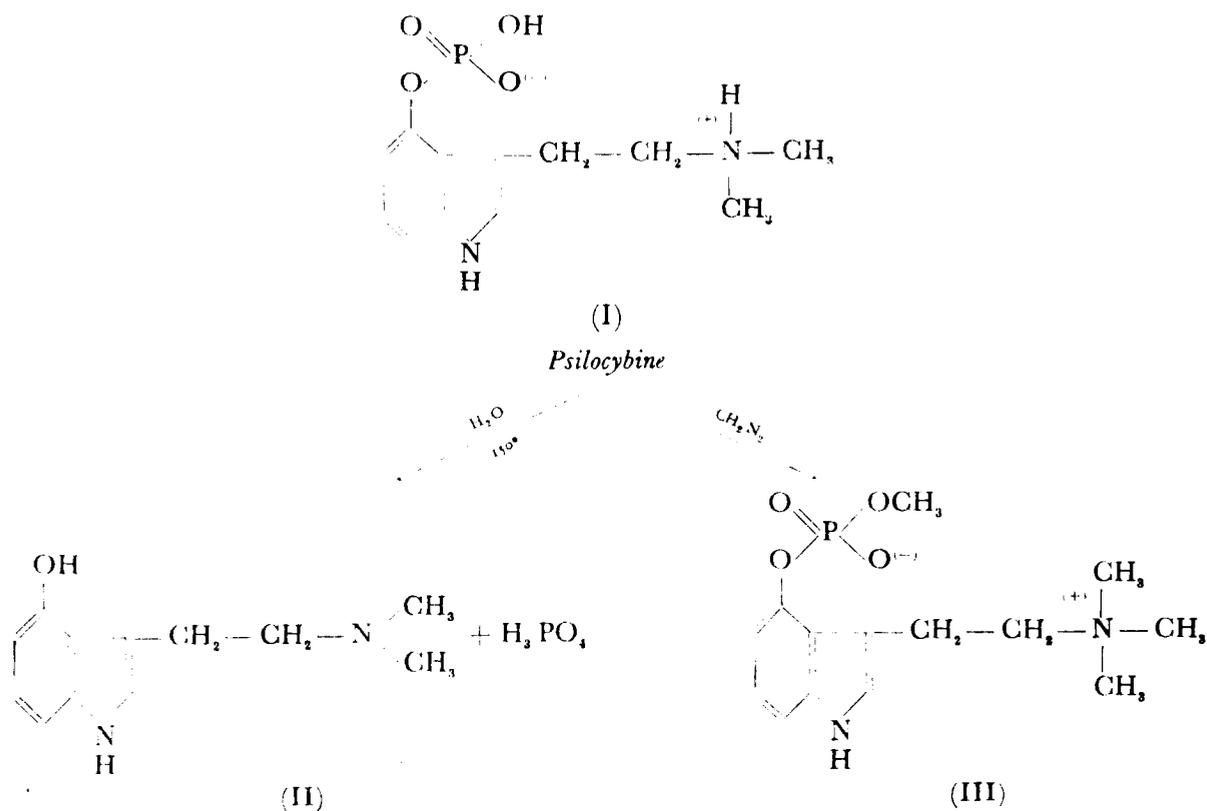


Fig. 74. — Spectre ultraviolet de la hydroxy-4-diméthyltryptamine (dans le méthanol).

On rend alcaline la liqueur d'hydrolyse par de l'hydrogénocarbonate de sodium et on extrait par un mélange de chloroforme et d'isopropanol (3:1); le composé II ainsi obtenu cristallise de l'acétone diluée et fond à 166-168°. Son spectre ultraviolet présente des maxima à 222 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4,66), 267 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3,84), 284 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3,72), 244 m $\mu$  (log  $\epsilon$  3,69) (fig. 74).

Comme l'on a déjà montré naguère (1), les isomères de position de l'hydroxy-indole se distinguent les uns des autres de façon caractéristique dans leur spectre ultraviolet. On peut déduire de l'allure de la courbe d'absorption du corps II qu'il s'agit d'un dérivé indolique substitué en position 4. La structure II attribuée à la Psilocybine déphosphorylée a été prouvée par comparaison avec un spécimen authentique de hydroxy-4-diméthyltryptamine, préparé par une synthèse décrite plus loin.

Le réactif de Keller (chlorure ferrique dans l'acide acétique glacial, et acide sulfurique conc.) donne avec

(1) A. STOLL, F. TROXLER, J. PEYER et A. HOFMANN, *Helv. Chim. Acta.* 38, p. 1452, 1955.

le composé II une coloration verte qui tourne au bleu en quelques heures. Pour l'analyse élémentaire, on a sublimé la substance à 135° au vide poussé.

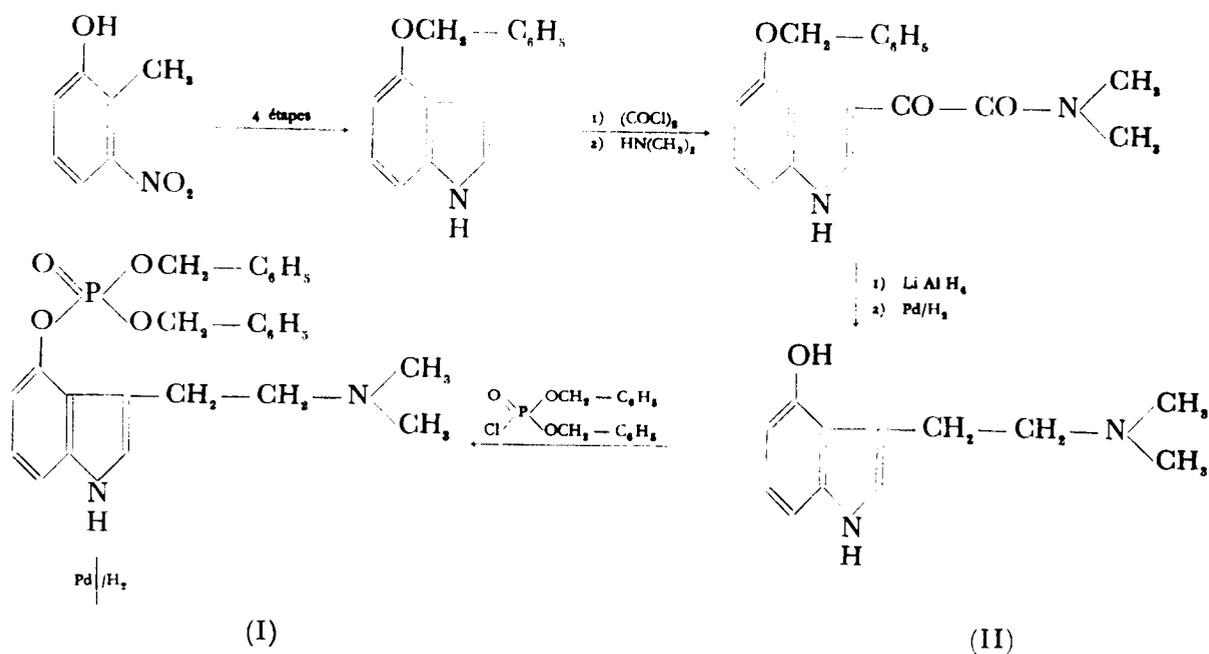
$C_{12}H_{14}ON_2$	calculé :	C 70,6 %	H 7,9 %	O 7,8 %	N 13,7 %
	trouvé :	70,5 %	7,6 %	7,9 %	13,4 %

Après l'extraction de la hydroxy-4-diméthyltryptamine, la phase aqueuse contient de l'acide phosphorique qu'on précipite et détermine sous forme du sel ammoniaco-magnésien.

En traitant la Psilocybine en solution de méthanol par le diazométhane, deux groupes méthyliques entrent dans la molécule et il se forme un composé (III) de réaction neutre, bien soluble dans l'eau, qui cristallise de l'éthanol en aiguilles de P. d. f. 268-270°. La substance III est l'ester méthylique du sel quaternaire de la Psilocybine.

$C_{14}H_{21}O_4N_2P$	calculé :	C 53,8 %	H 6,8 %	N 9,0 %	P 9,9 %
	trouvé :	53,4 %	7,0 %	9,1 %	10,4 %

La substance III se scinde par chauffage de la triméthylamine, identifiée par son picrate. La formule de constitution I a pu être prouvée par une synthèse totale de la Psilocybine selon le schéma suivant.



A partir de la benzyloxy-4-indole — que deux de nous ont préparée naguère déjà par synthèse (1) — on a obtenu, par la méthode au chlorure d'oxalyle (2), la hydroxy-4-diméthyltryptamine (II), identique au produit d'hydrolyse de la Psilocybine déphosphorylée.

L'estérification de l'hydroxyle phénolique du composé II par le chlorure de dibenzylphosphoryle et la scission réductive des groupes benzyliques a conduit au corps I.

$C_{13}H_{17}O_4N_2P$	calculé :	C 50,7 %	H 6,0 %	N 9,9 %	P 10,9 %
	trouvé :	50,3 %	5,9 %	9,7 %	10,5 %

(1) A. STOLL, F. TROXLER, J. PEYER et A. HOFMANN, *Helv. Chim. Acta*, **38**, p. 1452, 1955.

(2) M. E. SPEETER et W. C. ANTHONY, *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, p. 6209, 1954.

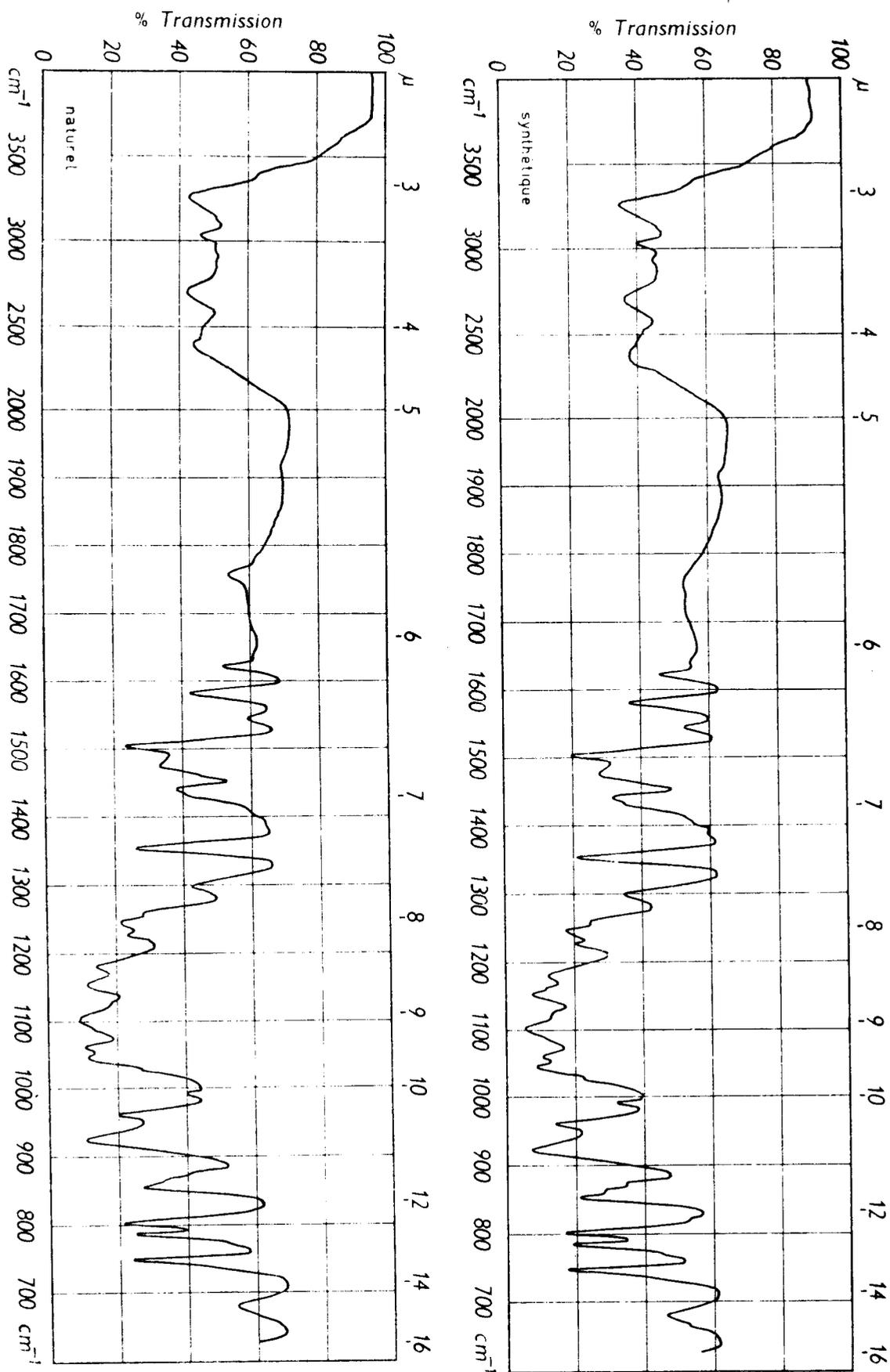


Fig. 75 et 76. — Spectres IR de la Psilocybine naturelle et synthétique (dans KBr).

Le spectre infrarouge (fig. 76) et toutes les autres propriétés, telles que P. d. f., forme cristalline, solubilité et réactions de coloration, correspondent à celles de la Psilocybine naturelle.

La Psilocybine est le premier corps indolique phosphorylé que l'on ait trouvé dans la nature. C'est, de plus, le premier dérivé de la tryptamine de provenance naturelle dans lequel le système indolique est substitué en position 4 par un groupement hydroxyle.

La constitution de la Psilocybine représente un nouvel exemple de l'importance de la structure indolique dans les composés d'effet psychotrope. Par sa structure, la Psilocybine est étroitement apparentée à des dérivés naturels de l'hydroxytryptamine jouant un rôle biochimique important, tels que la Sérotonine (hydroxy-5-tryptamine), la Bufoténine (hydroxy-5-diméthyltryptamine), la Bufoténidine (base quaternaire de la Bufoténine).

Comme dérivé de la tryptamine, la Psilocybine est en outre apparentée aux alcaloïdes indoliques d'action psychotrope tels que Tabernanthine, Harmine et Réserpine.

Il existe une parenté particulière entre la Psilocybine et la diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25), le psychotomimétique de loin le plus actif connu à ce jour. Le système indolique de ces deux dérivés est substitué en position 4. La Psilocybine et les alcaloïdes de l'ergot du seigle, auxquels appartient le LSD, sont jusqu'ici les seuls dérivés indoliques de provenance naturelle qui présentent cette structure particulière.

*Laboratoire de Chimie pharmaceutique, Sandoz S. A., Bâle.*