



Struktur und Synthese der Halluzinogene

von Albert Hofmann

EINLEITEND soll kurz definiert werden, was man unter Halluzinogenen versteht: Halluzinogene sind Substanzen, die in spezifischer Weise Veränderungen in der Wahrnehmung und im Erleben der äußeren und inneren Welt bewirken, die sich bei höherer Dosierung zu Halluzinationen steigern können, bei voll erhaltenem Bewußtsein und Erinnerungsvermögen und ohne wesentliche Störungen der vegetativen Funktionen. Die Halluzinogene bringen uns in eine Art Traumwelten, die man aber voll bewußt erlebt.

Diese Definition der Halluzinogene schließt Stoffe wie Morphin, Cocain und andere Analgetica und Narcotica aus, ebenso die Gruppe der synthetischen Anticholinergica vom Piperidylester (Ditran®, etc.)-Typ bei denen vegetative Symptome mit Bewußtseinstrübungen vorherrschen und Halluzinationen erst bei toxischen Dosen auftreten. Zwischen den spezifischen Halluzinogenen und den letztgenannten Wirkstoffen, bei denen Halluzinationen als toxische Nebenwirkungen auftreten, stehen Substanzen in deren Wirkungsspektrum die halluzinogene Komponente wohl vorhanden, aber nicht vorherrschend ist. Solche unspezifische Halluzinogene, wie z.B. das Ibogain oder die Wirkstoffe des Fliegenpilzes, werden in den nachfolgenden Ausführungen wohl erwähnt, doch wird auf ihre Chemie nicht näher eingegangen.

Das komplexe Wirkungsbild der Halluzinogene hat dazu geführt, daß je nach der Bewertung desselben, für diese Wirkstoffe eine Reihe verschiedener Benennungen, außer der Bezeichnung Halluzinogene, eingeführt worden ist wie: Phantastica, Eidetica, Psychotomimetica, Psychedelica, Psychodysleptica und andere mehr. Priorität verdiente die Bezeichnung Phantastica, die um die Jahrhundertwende vom Berliner Pharmakologen und Toxicologen Louis Lewin geschaffen wurde, der als erster die halluzinogenen Substanzen als gesonderte Wirkstoffgruppe von den übrigen psychotropen Stoffen, den Narcotica, Stimulantien, Sedativa usw. abtrennte und als Phantastica charakterisierte (1). Lewin verdient daher als ein Pionier der Halluzinogen-Forschung hervorgehoben zu werden (Fig. 1).

Der von Osmond (2) geprägte Terminus „psychedelica“ (Psychedelics) wird vor allem in den USA gebraucht, während in Frankreich oft die von Delay (3) eingeführte Bezeichnung „Psychodysleptica“ (Psychodysleptique) verwendet wird. Im deutschen Sprachgebrauch hat sich jedoch die Benennung „Halluzinogene“ eingebürgert.



Fig. 1 — Louis LEWIN

Alle bis heute bekannten halluzinogenen Wirkstoffe sind pflanzlichen Ursprungs oder sie sind mit pflanzlichen Halluzinogenen strukturell verwandt. Die phantastischen tiefgreifenden Wirkungen der Halluzinogene auf die menschliche Psyche machen es verständlich, daß die Pflanzen, in denen diese Wirkstoffe enthalten sind, seit Urzeiten als Zauberdrogen Verwendung fanden, denen wegen ihrer magischen Wirkungen oft göttliche Verehrung zuteil wurde.

Wie in den nachfolgenden Ausführungen hervorgehoben wird, enthalten alle Halluzinogene, mit einer Ausnahme, Stickstoff in ihrem Molekül, d.h. es sind Alkaloide oder basische alkaloidartige Verbindungen. Es handelt sich durchwegs um niedermolekulare Substanzen mit verhältnismäßig einfacher chemischer Struktur. Ferner wird sich zeigen, daß die wichtigsten Halluzinogene eine strukturelle Verwandtschaft mit den biologischen Mediatoren Noradrenalin und Serotonin aufweisen. Nach diesen einleitenden, allgemeinen Bemerkungen sollen nun die einzelnen Halluzinogene bezüglich Vorkommen, chemischer Struktur und Synthese besprochen werden.

MEXIKANISCHE HALLUZINOGENE

Eine reiche Fundgrube für halluzinogene Drogen ist Mexico. Es scheint, daß die indianischen Völker Mittelamerikas eine besondere Beziehung, einen speziellen Hang zu Zauberdrogen besessen haben. Halluzinogene Zauberdrogen nahmen im Rahmen der altindianischen Kulturen einen wichtigen Platz ein. Die spanischen Chronisten, die bald nach der Eroberung von Mexico ins Land kamen, erwähnen eine ganze Anzahl solcher von den Indianern bei religiösen Zeremonien und in magisch-bestimmten Heilpraktiken verwendeten Drogen. Die christlichen Missionare versuchten mit allen Mitteln, den Gebrauch dieser von ihnen als Teufelswerk gebrandmarkten, von den Indianern als heilig gehaltenen Drogen zu unterdrücken. Das gelang ihnen nur teilweise. Die eingeborene Bevölkerung benutzte diese Drogen im Verborgenen weiter, auch nach-

dem sie zum Christentum bekehrt worden war, bis in unsere Tage. Die drei wichtigsten dieser heiligen Drogen der mexikanischen Indianer waren und sind immer noch Peyotl, eine Kaktusart, Teonanacatl, bestimmte Pilze und Ololiuqui, die Samen von Windenarten.

Peyotl

Als erste der magischen Drogen Mexikos ist der Peyotl bereits um die Jahrhundertwende von L. Lewin untersucht worden (4). Peyotl ist die aztekische Bezeichnung für den Cactus *Lophophora Williamsii* (Lem.) Coulter (syn. *Anhalonium Lewinii*). (Fig. 2). Die Geschichte des Peyotl,

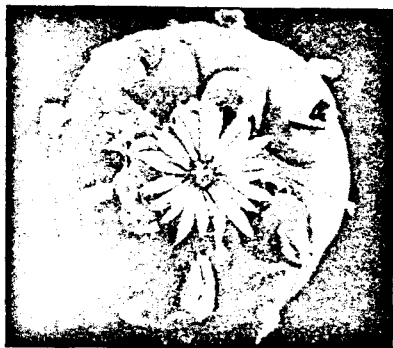
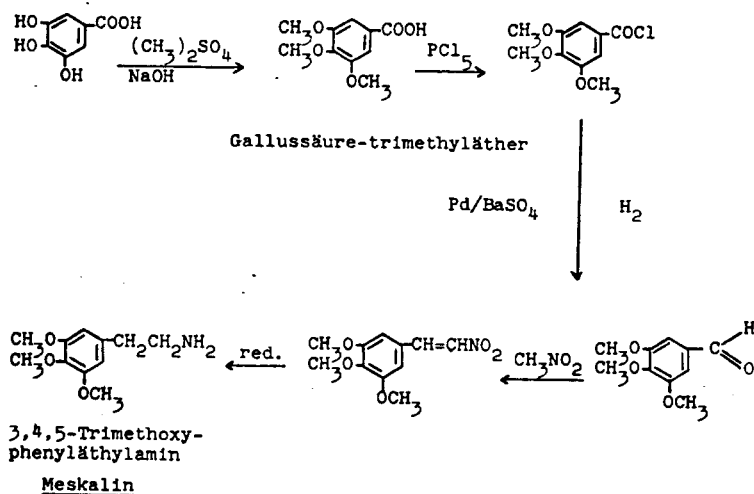


Fig. 2—*Lophophora Williamsii* (Lem.) Coulter, Contr. U.S. Nat. Herb. 1894
Synonymes: *Echinocactus Williamsii*, Lemaire, ex. S.D. 1845, *Ariocarpus Williamsii*, Voss, 1872, *Anhalonium Williamsii*, Lemaire in Foerster, 1885, *Anhalonium Lewinii*, Hennings, 1888, *Mammillaria Williamsii* (Lem.), Coulter, 1891, *Anhalonium Rungei*, Hildmann, 1893, *Anhalonium Jourdanianum*, Rebut.

sein kultischer Gebrauch, seine Wirkung auf die menschliche Psyche hat Lewin in seiner Standardmonographie „Phantastica“ ausführlich beschrieben (1).

Der Hauptwirkstoff des Peyotl, das Alkaloid Meskalin, wurde 1896 von A. Heffter isoliert (5) und 1919 von E. Späth in seiner Struktur aufgeklärt und synthetisch hergestellt (6). Aus dem schon von Heffter erhobenen Befund, daß bei der Oxydation des Meskalins der Trimethyläther der Gallussäure entsteht, aus der Bruttoformel und biogenetischen Überlegungen leitete Späth für das Meskalin die Struktur des 3,4,5-Trimethoxy-phenyläthylamins ab, die er durch die Synthese gemäß Formelschema 1 beweisen konnte.

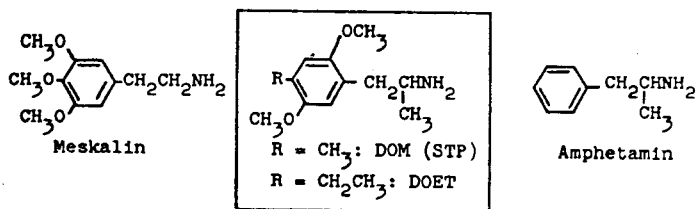
Seither ist noch eine ganze Anzahl Synthesen des Meskalins beschrieben worden (7), die aber gegenüber dem einfachen mit guter Ausbeute verlaufenden Späth'schen Verfahren keine wesentlichen Vorteile bieten und die deshalb hier nicht im einzelnen besprochen werden müssen. Meskalin war das erste chemisch einheitliche Halluzinogen. Mit dem Meskalin war zum erstenmal die Möglichkeit gegeben mit einer chemisch einheitlichen Substanz Halluzinationen zu erzeugen und das Phänomen der Halluzinationen wissenschaftlich zu studieren. Es sei hier nur auf die



Formelschema 1

Ende der 20-er Jahre erschien eine Monographie von K. Beringer „Der Meskalinrausch“ hingewiesen (8).

In neuerer Zeit sind synthetische Modifikationen des Peyotl-Wirkstoffes Meskalin hergestellt worden, die den Naturstoff durch eine 50 bis 100fach höhere Wirksamkeit übertreffen. Diese Steigerung der Wirksamkeit wurde vor allem durch eine Verzweigung der Seitenkette des Phenyläthylamin-Moleküls, wie sie im Amphetamin vorliegt, erreicht.



Formelschema 2

Von den zahlreichen von A.T. Shulgin synthetisierten Modifikationen des Meskalins erwiesen sich das 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin (DOM) und das 2,5-Dimethoxy-4-äthylamphetamin (DOET) am aktivsten. Die wirksamen Dosen liegen hier bei 5 mg gegenüber 300-500 mg beim Meskalin. DOM hat unter der Bezeichnung STP in Hippie-Kreisen weite Verbreitung gefunden (9).

Teonanacatl

Bei der zweiten der drei erwähnten mexikanischen magischen Drogen, beim Teonanacatl, handelt es sich um gewisse Blätterpilze. Teonanacatl

heißt auf Deutsch etwa „Gottes Fleisch“ oder „göttlicher Pilz“. Die Wiederentdeckung des altindianischen Pilzkultes und seines Weiterbestehens in den abgelegenen Bergen Süd Mexikos verdankt man vor allem den Forschungen des Ethnomykologen R.G. Wasson und seiner Frau, Mitte der 50-er Jahre. In der anschließenden Zusammenarbeit mit dem Mykologen R. Heim in Paris gelang es diese Pilze botanisch zu bestimmen. Sie gehören zur Familie der Strophariaceen. Es sind größtenteils Arten der Gattung *Psilocybe*. Fig. 3 zeigt eine Laboratoriumskultur von *Psilo-*



Fig. 3 — Laboratoriumskultur von *Psilocybe mexicana* Heim.

cybe mexicana Heim, eine Art, die sich besonders gut künstlich züchten ließ. Aus solchen Kulturen konnten wir dann in Basel in den pharmazeutisch-chemischen Forschungslaboratorien Sandoz das psycho-aktive Prinzip in Form von zwei kristallisierten Verbindungen isolieren, die wir Psilocybin und Psilocin nannten (Fig. 4). Psilocybin, das mengenmäßig im Pilz stark überwiegt, reagiert sauer und ließ sich als einbasische Säure titrieren. Psilocin zeigte amphoteren, phenolischen Charakter.

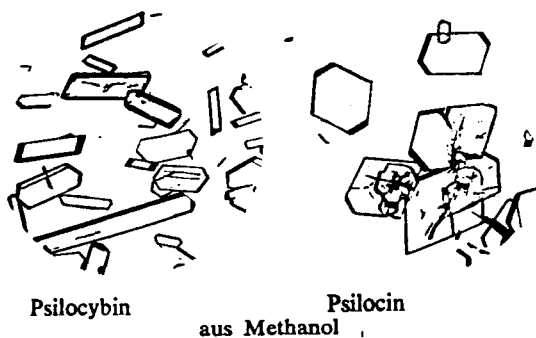


Fig. 4

Einen ersten Anhaltspunkt über die Struktur dieser Wirkstoffe ergaben die UV.-Spektren (Fig. 5) die auf das Vorliegen von Indolderivaten und zwar von 4-Hydroxy-indolen, hinwiesen.

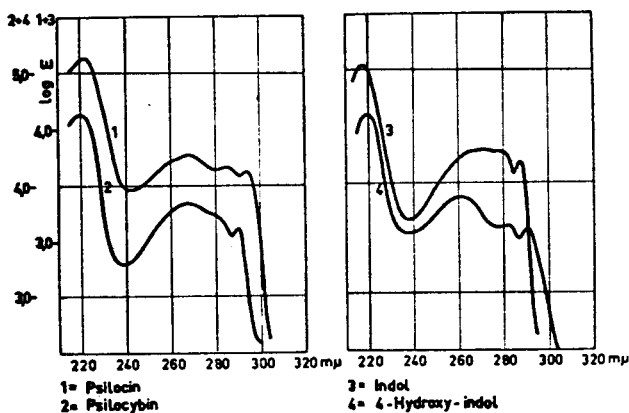
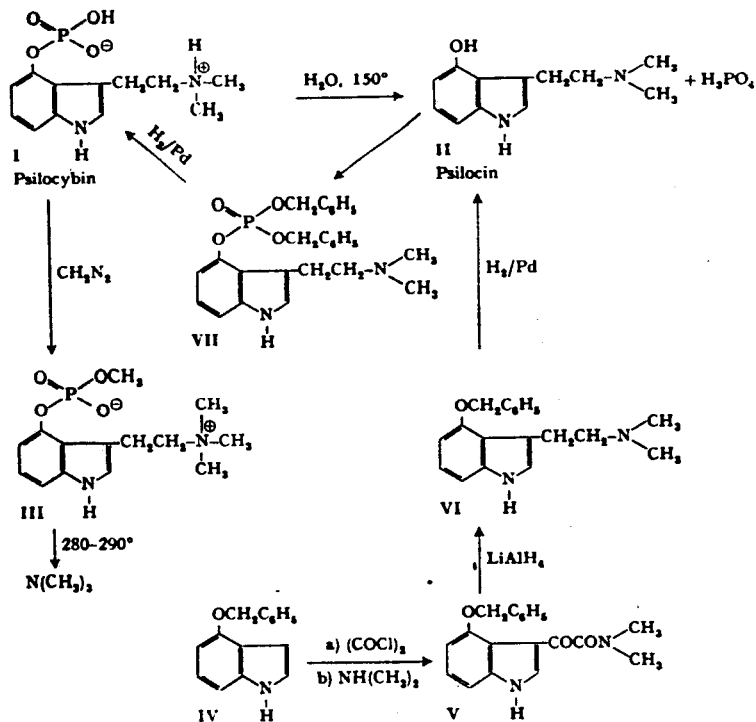


Fig. 5



Formelschema 3

Der Indolcharakter zeigte sich auch am positiven Ausfall der für diese Struktur charakteristischen Keller'schen und Van Urk'schen Farbreaktion. Die in Formelschema 3 angegebenen Umsetzungen führten dann zu den Strukturformeln für Psilocybin und Psilocin, die in diesem Schema vorweggenommen sind.

Bei der Hydrolyse von Psilocybin in Stickstoffatmosphäre im Bombenrohr bei 150° wurde dieses quantitativ in ein Aequivalent Psilocin und ein Aequivalent Phosphorsäure gespalten.

Bei der Einwirkung von Diazomethan auf Psilocybin wird Dimethylpsilocybin, eine neutrale, in Wasser spielend, in organischen Lösungsmitteln nahezu unlösliche Verbindung mit Betain-Charakter, erhalten. In ihr ist die mit Alkali titrierbare Gruppierung verestert. Eine zweite Methylgruppe ist an ein Stickstoffatom des Psilocybins, das bereits 2 Methylgruppen trägt, getreten. Das ergibt sich aus der Pyrolyse des Dimethylpsilocybins, das beim Erhitzen im Hochvakuum auf 280-290° ein Aequivalent Trimethylamin abspaltet, das als Pikrat gefaßt werden konnte. Psilocybin selbst spaltet kein Trimethylamin ab.

Aus diesen Umsetzungen und unter Berücksichtigung, daß nahezu alle bisher in der Natur aufgefundenen Indolverbindungen den Tryptaminrest enthalten, ergab sich für Psilocybin mit großer Wahrscheinlichkeit die Formulierung als O-Phosphoryl-4-hydroxy- ω -N, N-dimethyl-tryptamin (I), für Psilocin als 4-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (II) und entsprechend für Dimethylpsilocybin die Struktur III. Diese Strukturformeln konnten durch die Synthese bewiesen werden.

Für die Synthese gingen wir vom 4-Benzyl oxy-indol (IV) aus, das nach dem Verfahren der Reissert'schen Indolsynthese aus O-Nitrokresol zugänglich ist. Durch Umsatz mit Oxalylchlorid wurde daraus das [4-Benzyl oxy-indolyl-(3)]glyoxylsäurechlorid hergestellt, das nicht isoliert, sondern sogleich mit Dimethylamin zum [4-Benzyl oxy-indolyl-(3)]glyoxylsäure-dimethylamid (V) umgesetzt wurde. In V reduzierte man die CO-Gruppen mit Lithiumaluminiumhydrid und erhielt so 4-Benzyl oxy- ω -N,N-dimethyltryptamin (VI), aus dem die Benzylgruppe durch Reduktion mit Hilfe eines Palladium-Katalysators entfernt wurde, wobei 4-Hydroxy-N,N-dimethyl-tryptamin (II) erhalten wurde, das mit natürlichem Psilocin identisch war.

Die Phosphorylierung von Psilocin zu Psilocybin führte über die Dibenzyl-Verbindung VII, die durch Umsatz des Natriumsalzes von II mit Dibenzyl-phosphorylchlorid erhalten wurde. Nach der reduktiven Entfernung der Benzylgruppen in VII durch Hydrierung mit Wasserstoff unter Verwendung eines Palladium-Katalysators gelangte man zu 4-Phosphoryl oxy- ω -N,N-dimethyltryptamin (I), das in allen Eigenschaften mit dem natürlichen Wirkstoff Psilocybin übereinstimmte (10). Die synthetische Herstellung des Psilocybins nach diesem Verfahren läßt sich auch im industriellen Maßstab durchführen und ist billiger als die Extraktion aus Pilzmaterial.

Ololiuqui

Als letzte der 3 bedeutendsten mexikanischen Zauberdrogen wurde Ololiuqui aufgeklärt. Durch Vermittlung von R.G. Wasson erhielten wir

von einem Indianer aus dem Bergland der Zapoteken, wo diese Droge auch heute immer noch für magisch-medizinische Zwecke verwendet wird, authentisches Ololiuqui. Es waren dies zweierlei Samenkörner von Convolvulaceen, die sich bei der botanischen Bestimmung als Samen von *Rivea corymbosa* (L.) Hall. f. und *Ipomoea violacea* L. (syn. *I. tricolor* Cav.) erwiesen (Fig. 6). Die daraus gezogenen blühenden Pflanzen sind in Fig. 7 und 8 wiedergegeben.

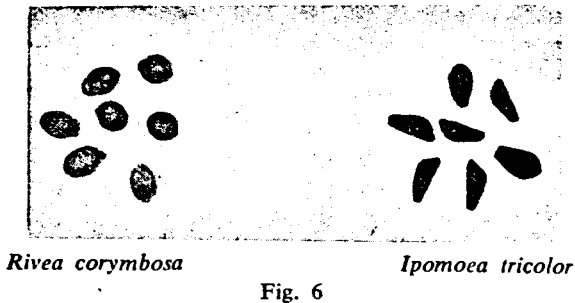


Fig. 6



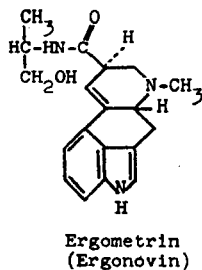
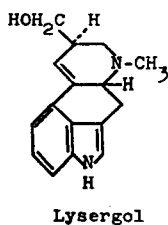
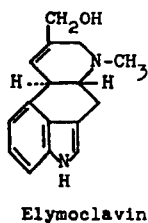
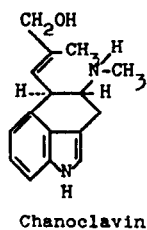
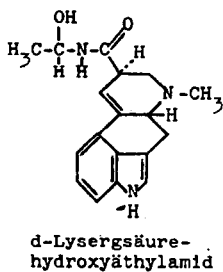
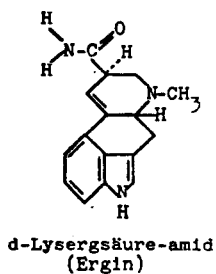
Fig. 7

Wir waren sehr überrascht, in den Ololiuqui-Samen als psychoaktive Prinzipien Lysergsäure-Derivate, Mutterkornalkaloide zu finden (11, 12, 13). Solche Alkaloide waren bis dahin nur in niederen Pilzen der Gattung *Claviceps*, *Penicillium* und *Rhizopus* als Produkte des Mutterkornpilzes

gefunden worden. Im Formelschema 4 sind die Strukturformeln der wichtigsten Ololiuqi-Alkaloiden zusammengestellt.



Fig. 8



Formelschema 4

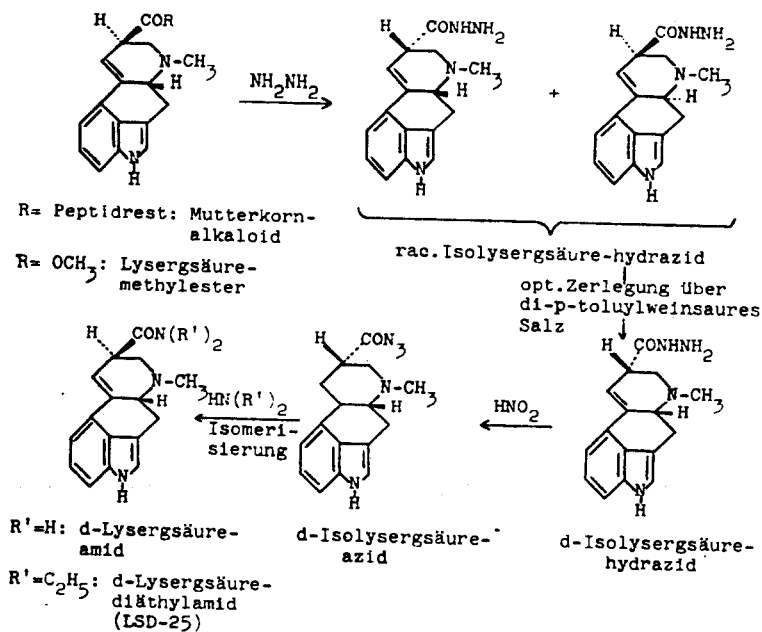
Hauptwirkstoff ist das d-Lysergsäure-amid (Ergin), das in der Droge zum Teil als sehr labiles Addukt mit Acetaldehyd, als d-Lysergsäure- α -hydroxy-äthylamid vorkommt. Daneben fanden sich in geringer Menge Isolysergsäure-amid (Isoergin), Chanocavin, Elymocavin, Lysergol, Ergometrin.

Die Strukturformeln, so wie sie hier aufgezeichnet sind, waren bei der Isolierung dieser Alkaloide aus Ololiuqui-Samen bereits bekannt. Sie waren im Laufe der jahrzehntelangen Untersuchungen über die Alkaloide des Mutterkorns ermittelt worden. Ich kann und muss daher im Rahmen dieses Referates auf die Strukturermittlung nicht eingehen.

Die unerwartete Entdeckung von Lysergsäure-amiden in einer mexikanischen Zauberdroge bringt diese in einen Zusammenhang mit dem weitaus wirksamsten Halluzinogen, das man bis heute kennt, mit dem d-Lysergsäure-diäthylamid, das unter der Präparatebezeichnung LSD-25 bekannt geworden ist.

Das LSD, das sich vom Ololiuqui-Wirkstoff nur durch den Ersatz zweier Wasserstoffatome durch zwei Äthylester unterscheidet, hatte ich 1938 erstmals partialsynthetisch hergestellt, mehr als 20 Jahre bevor das unsubstituierte Lysergsäure-amid als wirksames Prinzip einer mexikanischen Zauberdroge aufgefunden wurde.

Für die Synthese des LSD und von amidartigen Derivaten der Lysergsäure im allgemeinen stehen eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung. Das LSD wurde erstmals nach der Azidmethode von Curtius hergestellt



(14). Wie im nachstehenden Formelschema 5 angegeben, trat bei der Herstellung des Hydrazids Racemisierung und Isomerisierung des Lysergsäure-Restes ein, was eine umständliche Isomeren-Trennung und Rückumlagerung nötig machte.

Beim Umsatz von d-Isolysergsäure-azid mit Diäthylamin tritt zum größten Teil spontan Rückisomerisierung in die Lysergsäure-Form ein, so daß direkt LSD erhalten wird, das in Form des gut kristallisierenden Tartrates von der Isoverbindung abgetrennt werden kann.

Während das vorstehend beschriebene Verfahren erlaubt natürliche Mutterkornalkaloide in LSD umzuwandeln ohne Isolierung der freien Lysergsäure, sind später Methoden entwickelt worden bei denen freie Lysergsäure als Ausgangsmaterial dient (15, 16, 17, 18). Es gelang die in der Peptidchemie gebrauchten Methoden der gemischten Säureanhydride so zu modifizieren, daß sie auch für die empfindliche Lysergsäure angewendet werden konnten. Ausgehend von freier Lysergsäure liessen sich das Säurechlorid und die gemischten Anhydride mit Schwefelsäure, Trifluoressigsäure und anderen Säuren herstellen, die dann mit dem Amin ohne Racemisierung, manchmal nur unter teilweiser Isomerisierung zum entsprechenden Lysergsäure-amid reagieren.

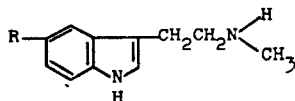
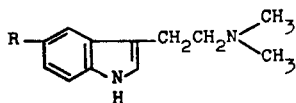
Diese vereinfachten Methoden zur Herstellung von Lysergsäure-amiden ermöglichten eine Rationalisierung der Syntheseverfahren von wichtigen Medikamenten auf Lysergsäure-Basis wie Methergin, Deseril, und Dihydroergot. Auf der anderen Seite profitierten aber auch Laboratorien, die illegal den schwarzen Markt beliefern von den verbesserten und einfacheren Herstellungsmethoden für LSD. Es ergab sich daher die Notwendigkeit die gesetzlichen Kontrollmaßnahmen auch auf die freie Lysergsäure auszudehnen.

Die Herstellung von Lysergsäure, die nur entweder durch Hydrolyse von natürlichen Mutterkornalkaloiden oder auf fermentativem Weg mit Hilfe eines ganz speziellen Mutterkornpilz-Stammes möglich ist, dürfte für den Nichtspezialisten sehr schwierig sein, weil die Lysergsäure eine ausserordentlich empfindliche, schwer zu handhabende Substanz ist. Aber auch wenn der Blackmarket-Chemiker sich auf irgend eine Weise Lysergsäure hat beschaffen können, wird er kaum in der Lage sein daraus wirklich reines LSD herzustellen. Die Isolierung des licht- und oxydationsempfindlichen LSD aus dem Reaktionsgemisch verlangt ganz spezielle Erfahrung. Es ist daher anzunehmen, daß das meiste LSD des Schwarzhandels mit Umlagerungs- und Zersetzungsprodukten verunreinigt ist, was dann auch eine zuverlässige Dosierung verunmöglicht. Es braucht nicht besonders darauf hingewiesen zu werden, daß diese Faktoren die Gefahren der illegalen Verwendung einer so hochpotenten Substanz wie des LSD noch erhöhen.

SÜDAMERIKANISCHE HALLUZINOGENE

Auch in Südamerika gibt es eine Anzahl für magische Zwecke benützter Drogen, die jedoch nicht die Bedeutung der besprochenen drei mexikanischen Zauberdrogen besitzen (19). Man kann hier zwei Gruppen unterscheiden. Es sind dies einmal die unter den Eingeborenen-Namen wie

Yopo Cohoba, Epena, usw. bekannten halluzinogenen Schnupfpulver, die aus den Samen von gewissen Leguminosen, wie *Piptadenia peregrina* Benth. hergestellt werden, und die als Wirkstoffe einfache Tryptaminderivate enthalten: N,N-Dimethyltryptamin, N-Methyltryptamin, N,N-Dimethyltryptamin (= Bufotenin), 5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamin und 5-Methoxy-N-methyltryptamin. Es handelt sich somit um so einfache altbekannte Verbindungen, daß es genügt hier ihre Formeln zu zeigen (Formelschema 6) ohne weiter auf ihre Chemie einzugehen.



R=H: N,N-Dimethyl-tryptamin
(DMT)

R=OH: Bufotenin

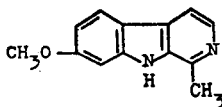
R=OCH₃: O-Methyl-bufotenin

R=H: N-Methyl-tryptamin

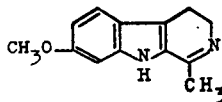
R=OCH₃: 5-Methoxy-N-methyl-tryptamin

Formelschema 6

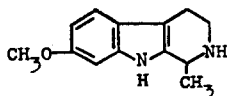
Alle diese Substanzen sind bei peroraler Applikation kaum wirksam und ihre Wirkungsdauer bei parenteraler Anwendung ist sehr kurz. Kürzlich sind Untersuchungen bekanntgeworden, wonach für die Bereitung dieser Schnupfpulver auch *Virola*-Arten aus der Familie der Myristicaceen verwendet werden, in denen neben diesen einfachen Tryptaminen auch noch 6-Methoxy-tetrahydro-carboline gefunden wurden (20).



Harmin



Harmalin



d-1,2,3,4-Tetrahydro-Harmin

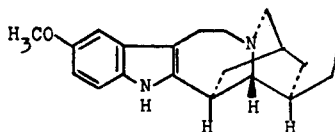
Formelschema 7

Eine zweite Gruppe von magischen Drogen Südamerika's bilden die als Ayahuasca, Caapi oder Yajé bezeichneten halluzinogenen Tränke, die aus Banisteriopsis- und Tetrapterys-Arten aus der Familie der Malpighiaceen bereitet werden. Der zuerst als „Yagein“, „Banisterin“ oder „Telepathin“ bezeichnete Wirkstoff erwies sich später identisch mit dem altbekannten Alkaloid Harmin. Daneben wurden in diesen Drogen noch geringe Mengen Harmalin und d-Tetrahydro-harmin festgestellt. (Formelschema 7.)

Es liegen keine Berichte vor, die zeigen, daß Harmin als Reinsubstanz eigentliche halluzinogene Wirkungen entfaltet. Es wäre aber möglich, daß die monoaminoxidase-hemmende Wirkung dieses Alkaloids in Kombination mit noch nicht identifizierten Bestandteilen des Ayahuasca-Trankes dessen erwiesene halluzinogenen Eigenschaften hervorruft.

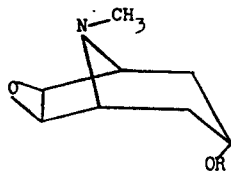
Halluzinogene der Alten Welt

Ein weiteres Indolalkaloid, diesmal eines aus der alten Welt, das wie das Harmin ebenfalls nur mit Vorbehalt unter die halluzinogenen Substanzen einzureihen ist und das hier deshalb auch nur am Rande erwähnt werden soll, ist das Ibogain. Ibogain ist das Hauptalkaloid der afrikanischen Apocynacee Tabernanthe iboga Baill. Die Iboga-Droge wird von der eingeborenen Bevölkerung vor allem als Stimulans und Aphrodisiacum gebraucht. Halluzinationen scheinen sowohl mit der Droge als auch mit dem Reinalkaloid erst bei hohen Dosen als Begleiterscheinungen aufzutreten.

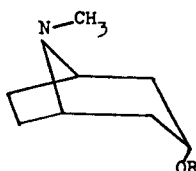


Ibogain

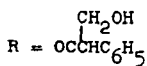
Formelschema 8



Scopolamin



Atropin/Hyoscyamin



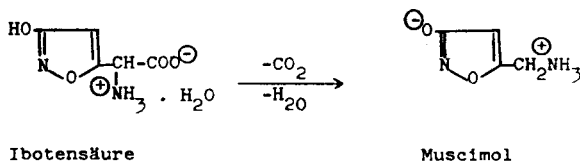
Formelschema 9

Eine Totalsynthese von Ibogain wurde 1966 von G. Büchi *et al.* publiziert (21). Als Bestandteile von magischen Drogen der Alten und der Neuen Welt begegnet man interessanterweise auch den Tropan-Alkaloiden Scopolamin und Atropin/Hyoscyamin (22).

Zu diesen Solanaceen-Drogen gehört die Alraune, *Mandragora officinalis* L., eine der berühmtesten Zauberpflanzen des Altertums und des Mittelalters mit Scopolamin als Hauptwirkstoff. Stechapfel, *Datura stramonium* L. und Bilsenkraut *Hyoscyamus niger* L. waren Hauptingredienzien der Hexensalben und Zaubertränke des Mittelalters. In Mexico diente Toloache, das aus verschiedenen *Datura*-Arten bereitet wurde, als zeremonielles Berausungsmittel.

Aber von den Solanaceen-Alkaloiden gilt dasselbe wie von Harmin und Ibogain, nämlich, daß ihre Hauptwirkungen nicht in der Hervorrufung von Halluzinationen besteht, weshalb sie hier als nicht spezifische Halluzinogene auch nur am Rande erwähnt werden sollen. Scopolamin, Hyoscyamin und Atropin wirken als ausgesprochene Parasympatholytica primär krampflösend, sedativ und hypnotisch. Bevor sich der dämpfende Effekt voll auswirkt können aber im halbawachen Zustand verschiedenartigste Halluzinationen auftreten (23).

Noch nicht restlos aufgeklärt ist die halluzinogene Wirkung, die dem Fliegenpilz *Amanita muscaria* L. nachgesagt wird. Nach neuesten Forschungen von R.G. Wasson ist dieser Pilz mit Soma, der altindischen Götterdroge identisch (24). Das schon vor längerer Zeit aus *Amanita muscaria* isolierte Muscarin besitzt keinerlei psychotrope Eigenschaften. Dagegen haben C.H. Eugster und Mitarbeiter in Zürich und T. Takemoto in Japan in den letzten Jahren neben anderen Inhaltsstoffen zwei psychoaktive Verbindungen isoliert, denen neben einer ausgesprochenen sedativen narkotischen Wirkung auch Euphorie und Dysphorie erzeugende Eigenschaften zukommen (25). Es sind dies Ibotensäure und Muscimol, zwei neuartige Aminosäure-Hydroxamsäure-Derivate.



Formelschema 10

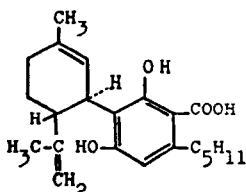
Eigentliche halluzinatorische Zustände wurden durch Ibotensäure oder Muscimol allerdings nicht bewirkt, so daß hier nicht weiter auf die verschiedenen Synthesen, die für diese Stoffe beschrieben wurden, eingegangen werden soll.

Dagegen verdient die nächste und letzte Gruppe von psychotropen Substanzen, die hier zu besprechen sind, wieder eine eingehende Behandlung. Es sind dies die Wirkstoffe des indischen Hanfes, *Cannabis sativa* L., var. *indica*, der wichtigsten halluzinogenen Droge der alten Welt, einer

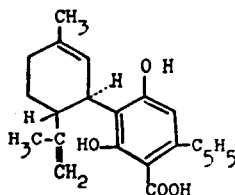
uralten, sagemunwobenen Rauschdroge, die heute im Mittelpunkt der öffentlichen Diskussionen steht. Die euphorische und halluzinogene Wirkung der verschiedenen Präparate des Hanfes wie Haschisch, Bhang, Kif, Marihuana usw. ist zur Hauptsache auf den Gehalt an isomeren Tetrahydrocannabinolen (THC) zurückzuführen.

Die frische Hanfpflanze selbst enthält keine THC sondern zur Hauptsache Cannabidiolcarbonsäure A und B. Es sind dies die Muttersubstanzen der psychotrop-halluzinogenen Tetrahydrocannabinole und einer großen Zahl anderer Stoffe, die man aus Cannabis-Präparaten isoliert hat, wie Cannabidiol, Cannabinol, usw. welche nur schwach wirksam oder ganz inaktiv sind. Diese Umwandlung aus den genuinen Inhaltsstoffen, das heißt aus den Cannabidiolcarbonsäuren, welche selbst inaktiv sind, in die wirksamen THC und die anderen, inaktiven Substanzen, vollzieht sich beim Trocknen und Lagern und während der Extraktion der Droge und dann auch beim Rauchen der Cannabis-Präparate.

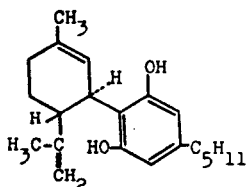
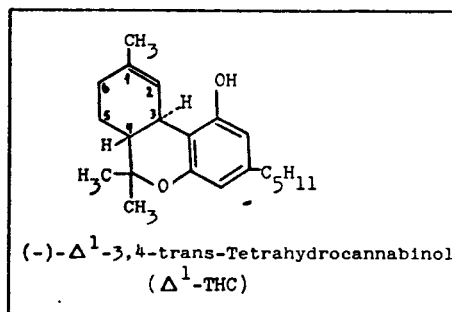
J. Gaoni und R. Mechoulam gelang es 1964 die Hauptkomponente der THC-Fraktion und damit den Hauptwirkstoff der Cannabis-Präparate in



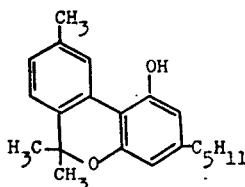
Cannabidiolcarbonsäure A



Cannabidiolcarbonsäure B



Cannabidiol



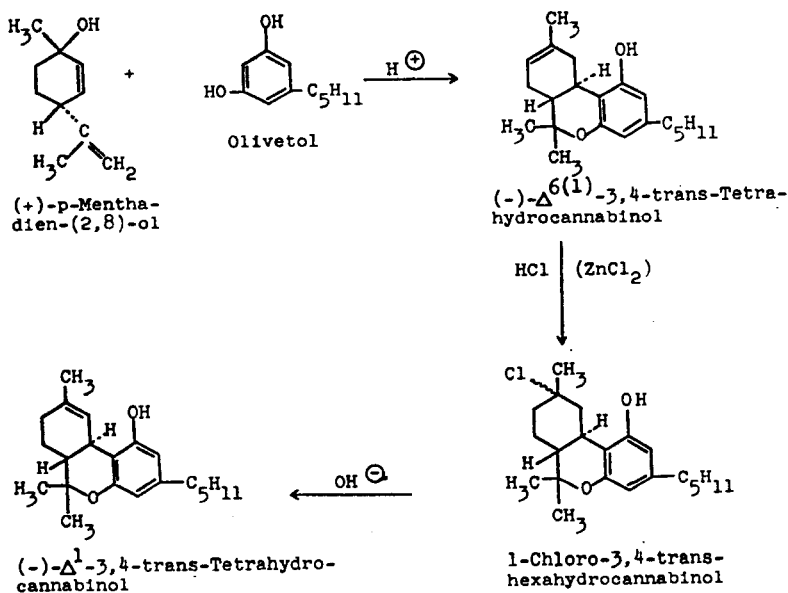
Cannabinol

reiner Form zu isolieren und als (-)- Δ^1 -3,4-trans-Tetrahydrocannabinol zu charakterisieren (26, 27, 28).

Das Kohlenstoffgerüst ergab sich aus der Überführbarkeit durch Dehydrierung in Cannabinol, dessen Struktur schon 1940 durch die klassischen Arbeiten von R. Adams und Mitarbeiter ermittelt worden war. Die Lage der Doppelbindung und die Stereochemie an den Asymmetrie-Zentren wurden aus der detaillierten Interpretation der NMR-Spektren abgeleitet.

Neben dem Hauptwirkstoff, dem Δ^1 -THC, kommt die isomere Verbindung mit der olefinischen Doppelbindung in $\Delta^{6(1)}$ meist nur in sehr geringer Menge vor (29). Diese ist deshalb für die psychotrope Wirkung der Droge nicht von Bedeutung.

Für die synthetische Herstellung des aktiven Wirkstoffes sind bereits mehrere Verfahren beschrieben worden (30, 31, 32, 33). Die meisten führten allerdings zur racemischen Verbindung. Die bisher beste Synthese von optisch aktivem Δ^1 -THC bezüglich Einfachheit und Ausbeute ist diejenige von T. Petržilka und Mitarbeiter (34). Dieses Verfahren ist auf dem Formelschema 12 dargestellt.

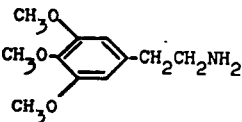
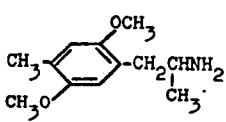
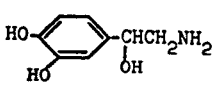
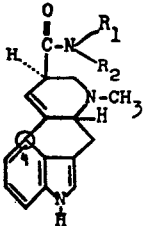
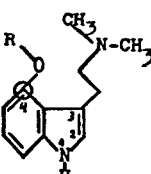
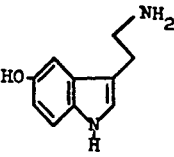
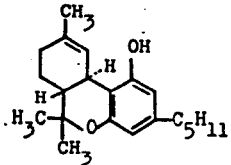
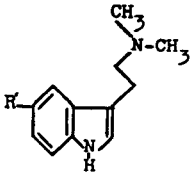


Formelschema 12

Olivetol, ein aus natürlichen Quellen oder synthetisch zugängliches Diphenol wird unter sauren Bedingungen, z.B. Kochen mit p-Toluol-sulfonsäure in Benzol, mit (+)-p-Menthadien-(2,8)-ol kondensiert. Dabei entsteht in einer Ausbeute von über 50 % (-)- $\Delta^{6(1)}$ -3,4-trans-THC. Die Umwandlung in das Δ^1 -Isomere läßt sich über die 1-Chloro-Verbin-

dung bewerkstelligen, die bei der Abspaltung von HCl mit Kalium-t-amylat in Benzol mit nahezu quantitativen Ausbeuten (-)- Δ^1 -3,4-trans-THC liefert.

Da die Chiralität des verwendeten Menthadienols bekannt ist ergab sich durch diese Synthese auch die absolute Konfiguration des Cannabis-Wirkstoffes, die mit der von Gaoni und Mechoulam analytisch ermittelten Konfiguration übereinstimmte.

Natürliche und synthetische Halluzinogene		Neurophysiologische Mediatoren
Peyotl  Meskalin	synth.  STP	 Noradrenalin
Ololiuqui  $R_1=R_2=H$: Lysergsäure-amid $R_1=H$; $R_2=CHOHCH_3$: Lysergsäure-hydroxyäthylamid $R_1=R_2=CH_2CH_3$: LSD	Teonanacatl  $R=H$: Psilocin $R=PO_3H_2$: Psilocybin	 Serotonin
Haschisch  (-)-Δ^1-3,4-trans-THC	Yopo  $R=H$: Dimethyltryptamin $R=CH_3O$: 5-Methoxy-dimethyl-tryptamin	

Formelschema 13

Die synthetische Zugänglichkeit von größeren Mengen des reinen Wirkstoffes bietet nun bessere Möglichkeiten für die pharmakologische und klinische Erforschung der Haschisch-Wirkungen als das mit rohen, chemisch schlecht definierten Extrakten der Fall war.

Vergleichende Betrachtung der Strukturformeln der Halluzinogene

Nach der Besprechung der einzelnen Halluzinogene sollen nun ihre Strukturformeln einer vergleichenden Betrachtung unterzogen werden. Dabei möchte ich nur die spezifischen Halluzinogene berücksichtigen, unter Weglassung jener Wirkstoffe, in deren Aktivitätsspektrum die halluzinogene Komponente mehr als Nebenwirkung in Erscheinung tritt, wie die Tropanalkaloide, Ibogain, Harmin und die Wirkstoffe des Fliegenpilzes. Es verbleiben dann noch die im Formelschema 13 aufgeführten Verbindungen.

Es ist bemerkenswert, daß mit Ausnahme des THC, alle diese spezifisch halluzinogen wirkenden Stoffe eine enge strukturelle Verwandtschaft mit körpereigenen Wirkstoffen aufweisen. Das Meskalin und seine synthetischen Modifikationen, wie das STP, stehen als Phenyläthylamin-Derivate mit dem neurophysiologischen Mediator Noradrenalin, das am Chemismus neurovegetativer und zentralnervöser Funktionen beteiligt ist, in struktureller Beziehung.

Wie aus den Formelbildern im Schema 13 weiter ersichtlich ist, enthalten die meisten und wirksamsten Halluzinogene das Strukturelement des Tryptamins. Alle diese Verbindungen stehen biogenetisch mit der Aminosäure Tryptophan im Zusammenhang. Es sind dies die Ololiuqui-Wirkstoffe mit dem synthetischen Derivat LSD, das Psilocin und Psilocybin des Teonanacatl und die einfachen Tryptaminderivate der südamerikanischen halluzinogenen Drogen, Yopo usw. Als Tryptamin-Derivate sind alle diese Wirkstoffe mit dem neurophysiologischen Mediator Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin) strukturell verwandt. Serotonin, das einen der Schwerpunkte der biochemischen Forschung der Gegenwart bildet, ist im Warmblüterorganismus weit verbreitet. Es ist in gewissen Partien des Gehirns angereichert, wo es im Chemismus zentralnervöser Vorgänge eine Rolle spielt.

Man darf annehmen, daß die strukturelle Verwandtschaft der genannten Halluzinogene mit diesen Hirnfaktoren, ihr Eingreifen in die biochemischen Vorgänge, die den psychischen Vorgängen zugrundeliegen, ermöglicht, was ihre halluzinogene Wirksamkeit erklären könnte. Beim Vergleich der Strukturformeln der Halluzinogene fällt auf, daß die wirksamsten Verbindungen, nämlich das LSD, die Wirkstoffe des Ololiuqui, und Psilocybin/Psilocin Tryptamin-Derivate sind, in denen die 4-Stellung des Indolkernes substituiert ist. Es könnte daraus gefolgert werden, daß die hohe spezifische psychodysleptische Aktivität dieser Stoffe mit der Substitution der 4-Stellung des Indolringes in Zusammenhang steht.

Solche Betrachtungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Beziehungen zu körpereigenen Wirkstoffen, wie solche hier zu Noradrenalin und Serotonin aufgezeigt wurden, bilden Ansatzpunkte für Einblicke in den Biochemismus, der den psychischen Funktionen zugrunde liegt. In diesem Sinne sind die Halluzinogene wertvolle Werkzeuge der psychopharmakologischen Forschung.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) LEWIN, L., « Phantastica », 2. erweiterte Auflage, Verlag G. Stilke, Berlin, 1927.
- (2) OSMOND, H., (1957), *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 66, 418.
- (3) DELAY, J., in « Neuro-Psychopharmacology », (P.B. Bradley, P. Deniker und C. Radouco-Thomas, eds.), Elsevier, Amsterdam, 1959, p. 167.
- (4) LEWIN, L., (1888), *Arch. Expt. Pathol. Pharmacol.* 24, 401; *ibid.* (1894), 34, 374.
- (5) HEFFTER, A., (1896), *Ber.* 29, 216.
- (6) SPÄTH, E., (1919), *Monatsh.* 40, 129.
- (7) Siehe Übersicht in Boit, H.G. « Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960 », Akademie-Verlag, Berlin, 1961, p. 23.
- (8) BERINGER, K., « Der Meskalinrausch », Springer, Berlin, 1927.
- (9) SNYDER, S.H., WEINGARTNER, H. und FAILLACE, L.A. in « Psychotomimetic Drugs », edited by H.D. Efron, Raven Press, New York, 1969, p. 247.
- (10) HOFMANN, A., HEIM, R., BRACK, A., KOBEL, H., FREY, A., OTT, H., PETRZILKA, Th. und TROXLER F., (1959), *Helv. Chim. Acta* 42, 1557.
- (11) HOFMANN, A. und TSCHERTER, H. (1960), *Experientia* 16, 414.
- (12) HOFMANN, A. (1961), *Planta Medica* 9, 354.
- (13) HOFMANN, A., (1963), *Botan. Museum Leaflets*, Harvard Univ. 20, 194.
- (14) STOLL, A. und HOFMANN, A., (1943), *Helv. Chim. Acta* 26, 944.
- (15) GARBRECHT, W.L. (1959), *J. Org. Chem.* 24, 368.
- (16) PIOCH, R.P. (1956), U.S.Pat. 2,736,728.
- (17) HOFMANN, A., FREY A.J. und OTT, H. (1961), *Experientia* 17, 206.
- (18) FRANZ. Patent 1,308,758 (Sandoz A.G., Basel) 1961.
- (19) Neueste Übersicht über südamerikanische magische Drogen in « Ethnopharmacological Search for Psychoactive Drugs » (Efron, D.H., Holmstedt, B., Kline N.S., Eds.) Public Health Service Publication No. 1645, Washington, 1967, pp. 233-402.
- (20) AGURELL, S., HOLMSTEDT, B., LINDGREN, J.E. und SCHULTES, R.E. (1969) *Acta Chem. Scand.* 23, 903.
- (21) BÜCHI, G., COFFEN L., KOCIS, K., SONNET, P.E. und ZIEGLER, F.E. (1966), *J. Am. Chem. Soc.* 88, 3099.
- (22) WAGNER, H., « Rauschgift-Drogen », Springer-Verlag, Berlin, 1969, pp. 46-47.
- (23) HEIMANN, H., « Die Scopolaminwirkung », Verlag S. Karger, Basel, 1952.
- (24) WASSON, R.G., « Soma, Divine Mushroom of Immortality », Harcourt, Brace and World, Inc., New York, 1968.
- (25) EUGSTER, C.H., (1968), *Die Naturwissenschaften* 55, 305.
- (26) GAONI, Y. und MECHOULAM, R., (1964), *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1646.
- (27) MECHOULAM, R., (1970), *Science* 168, 1159.
- (28) ISBELL, H., GORODETZKY, C.W., JASINSKI, D., CLAUSSEN, U., v. SPULAK, F. und KORTE, F., (1967), *Psychopharmacologia* 11, 184.
- (29) HIVEY, R.L., MOSHER, W.A. und HOFFMANN, F.W. (1966), *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1832.
- (30) MECHOULAM, R. und GAONI, Y. (1965), *J. Am. Chem. Soc.* 87, 3273.
- (31) MECHOULAM, R. und GAONI, Y. (1967), *Fortschr. Chem. Organ. Naturstoffe* 25, 175 (Springer-Verlag, Wien).
- (32) JEN, T.Y., HUGHES, G.A. und SMITH, H. (1967), *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4551.
- (33) FAHRENHOLTZ, K.E. LURIE, M. und KIERSTEAD, R.W. (1967), *J. Am. Chem. Soc.* 89, 5934.
- (34) PETRZILKA, T., HAEFLIGER, W. and SIKEMEIER, C. (1969), *Helv. Chim. Acta* 52, 1102.