

Tabelle 2. Färbegleichgewichte auf Wolle und acetylierter Wolle

| Messpunkt | Farbstoff | | | | | | | |
|-----------|----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|
| | I | | | | VI | | | |
| | Wolle | | acetylierte Wolle | | Wolle | | acetylierte Wolle | |
| | F _L | F _F | F _L | F _F | F _L | F _F | F _L | F _F |
| 1 | 3,66 | 12,5 | 7,30 | 0,99 | 0,00 | 17,1 | 0,32 | 8,22 |
| 2 | 7,38 | 25,0 | 15,1 | 1,52 | 0,10 | 34,1 | 5,72 | 12,8 |
| 3 | 10,8 | 37,8 | 30,2 | 2,99 | 0,34 | 68,1 | 11,0 | 15,9 |
| 4 | 15,9 | 49,0 | 45,5 | 4,32 | 0,68 | 102,0 | 18,0 | 16,2 |
| 5 | 23,5 | 62,3 | 60,6 | 5,80 | 1,19 | 135,5 | 24,5 | 17,5 |
| 6 | 33,2 | 74,6 | 76,0 | 7,00 | 5,68 | 154,0 | 31,2 | 20,0 |
| 7 | 45,8 | 83,0 | | | 13,0 | 159,0 | | |
| 8 | 69,2 | 91,8 | | | 21,0 | 161,5 | | |

SUMMARY

1. Adsorption isotherms of two neutral dyeing 1:2 chromium complex dyes without ionized substituents on wool, acetylated wool and silk have been determined.

2. In principle, the dyeing mechanism of these dyes on these fibres shows the same characteristics as on polyamides investigated in former papers: two processes, namely salt formation with basic groups of the fibre and a solution mechanism, proceed simultaneously. On wool, the solution mechanism is of minor importance.

3. The affinity of one of these dyes for wool *via* the salt binding mechanism has been calculated. It is lower than its affinity for nylon 66.

Institut für Farbenchemie, Universität Basel

168. Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen¹⁾

von A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott,
Th. Petrzilka und F. Troxler

(11. VI. 59)

Eine besonders faszinierende Gruppe unter den Zauberdrogen bilden die mexikanischen Rauschpilze. Ihre Geschichte ist in dem prächtig illustrierten zweibändigen Werk «Mushrooms Russia and History» des Ehepaares VALENTINA PAVLOVNA und R. GORDON WASSON²⁾ und in der soeben erschienenen Monographie von R. HEIM und

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen (A. H.) am "International Meeting of Neuro-Psycho-Pharmacology", Rom, 8.-13. September 1958, und am Symposium der Königl. Niederländ. Vereinigung für Biochemie, Amsterdam, 7. November 1958. – Vorläufige Mitteilungen: A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK & H. KOBEL, *Experientia* **14**, 107 (1958); A. HOFMANN, A. FREY, H. OTT, TH. PETRZILKA & F. TROXLER, *ibid.* **14**, 397 (1958); A. HOFMANN & F. TROXLER, *ibid.* **15**, 101 (1959). Diese vorläufigen Mitteilungen wurden in den Sammelband «Les Champignons hallucinogènes du Mexique» (vgl. Fussnote ²⁾) übernommen.

²⁾ Pantheon Books, New York 1957.

R. G. WASSON «Les Champignons hallucinogènes du Mexique»³⁾ dargestellt⁴⁾. Schon in den ersten Berichten über Mexiko aus dem 16. und 17. Jahrhundert wurden Pilze erwähnt, die von den Indianern seit alten Zeiten bei religiösen Zeremonien und von Wahrsagern zur Erlangung von hellseherischen Fähigkeiten gegessen wurden. Doch blieben diese Angaben von der wissenschaftlichen Welt unbeachtet, bis amerikanische Forscher (BLAS PABLO REKO, ROBERT J. WEITLANER, JEAN BASSETT JOHNSON, RICHARD EVANS SCHULTES) in den Jahren 1936 bis 1938 entdeckten²⁾³⁾, dass solche heilige Pilze auch heute noch von den Indianern in abgelegenen Gegenden Mexikos zu den gleichen Zwecken verwendet werden. Die systematische Erforschung dieser Pilze und ihres heutigen Gebrauchs erfolgte aber erst durch die Ethnomycologen V. P. und R. G. WASSON auf mehreren Expeditionen in den Jahren 1953 bis 1955²⁾. Im Sommer 1956 begleitete der eine von uns (R. H.) R. G. WASSON auf einer weiteren Reise in die Territorien der Mazateken, Chatinos und Azteken und konnte dabei die wichtigsten der von den Indianern zu Rauschzwecken verwendeten Pilze botanisch bestimmen. Sie gehören zum grössten Teil zur Gattung *Psilocybe* (11 Arten), ferner *Stropharia* (1 Art) aus der Familie der *Strophariaceae* und vielleicht *Conocybe* (1 Art)⁵⁾.

In der Folge gelang es, einige dieser Arten im Laboratorium zu züchten⁶⁾. Bei der künstlichen Zucht erwies sich die Species *Psilocybe mexicana* HEIM besonders ergiebig. In Zusammenarbeit zwischen dem Laboratoire de Cryptogamie des MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE in Paris und den SANDOZ-Laboratorien in Basel konnte eine für die chemische Untersuchung ausreichende Menge Pilzmateriale von *Psilocybe mexicana* HEIM gewonnen werden, wobei in Paris die Fruchtkörper (siehe Tafel, Fig. 1) und in Basel das Mycel und die Sklerotien dieses Pilzes (siehe Tafel, Fig. 2) gezüchtet wurden⁷⁾.

Isolierung der psychotropen Wirkstoffe aus *Psilocybe mexicana* HEIM. —

Bevor mit den Isolierungsversuchen begonnen wurde, war durch Selbstversuche überprüft worden, ob das durch künstliche Zucht gewonnene Pilzmateriale die gleichen psychischen Wirkungen wie die natürlichen, in Mexiko gewachsenen Pilze aufweise. Sowohl nach der Einnahme von 32 frischen, im Pariser Laboratorium gezüchteten Exemplaren von *Psilocybe mexicana* HEIM⁸⁾ (R. H.) als auch nach dem Genuss der gleichen Anzahl bei schwach erhöhter Temperatur an der Luft getrockneter Pilze, die zusammen 2,4 g wogen (A. H.)⁹⁾, stellte sich ein mehrere Stunden andauernder Zustand mit psychischen Alterationen ein, mit den gleichen Symptomen, wie sie von den mexikanischen Pilz-Zeremonien her bekannt waren. Diese Versuche zeigten, dass die im Laboratorium gewachsenen Pilze voll wirksam sind, und dass beim sorgfältigen Trocknen die Wirkstoffe unversehrt bleiben.

³⁾ Editions du Muséum National d'Histoire Naturelle, 36, Rue Geoffroy-Saint-Hilaire, Paris V^e, 1958.

⁴⁾ Ferner: R. SINGER «The History of Teonanácatl, Field Work and Culture Work». Mycologia **50**, 239 (1958).

⁵⁾ R. HEIM, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **242**, 965, 1389 (1956); **244**, 695 (1957); Revue de Mycologie **22**, 58, 183, 300 (1957); **23**, 119 (1958); R. HEIM & R. CAILLEUX, *ibid.* **23**, 352 (1958).

⁶⁾ R. HEIM, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **242**, 965 (1956); **245**, 597, 1761 (1957); R. HEIM & R. CAILLEUX, *ibid.* **244**, 3109 (1957).

⁷⁾ R. HEIM, A. BRACK, H. KOBEL, A. HOFMANN & R. CAILLEUX, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **246**, 1346 (1958).

⁸⁾ R. HEIM, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **245**, 597 (1957).

⁹⁾ Zitat³⁾, p. 278.

Ein weiterer Selbstversuch (A. B.) mit 0,5 g getrocknetem, Sklerotien enthaltendem Mycel ergab, dass auch diese Vegetationsphasen und nicht nur die Fruchtkörper wirksam sind¹⁰⁾. Dieser Befund war auch von grosser praktischer Bedeutung, weil Mycel und Sklerotien leichter in grösserem Maßstab gezüchtet werden können als die Fruchtkörper, und damit rascher eine für die chemische Untersuchung ausreichende Menge Pilzmaterial bereitgestellt werden konnte.

Für die ersten Isolierungsversuche standen uns insgesamt einige Hundert Gramm teils frischer, teils getrockneter Fruchtkörper zur Verfügung, die in kleinen Portionen in dem Mass, wie sie von den Kulturen anfielen, extrahiert wurden.

Da keinerlei Anhaltspunkte vorhanden waren, zu was für einer Klasse von chemischen Verbindungen der Wirkstoff gehören könnte, versuchten wir vorerst, die Extraktions- und Anreicherungsversuche mit Hilfe der Testierung am Tier zu leiten. Doch konnten weder an der Maus noch am Hund die wirksamen von den unwirksamen Fraktionen eindeutig unterschieden werden. Wir mussten uns deshalb zur Testierung am Mensch entschliessen. Auf Grund der oben erwähnten Selbstversuche, bei denen mit 2,4 g getrocknetem Pilzmaterial eine starke, mehrere Stunden dauernde Reaktion erzielt wurde, entnahm man den zu testierenden Fraktionen Proben, die nur einem Bruchteil dieser Menge Ausgangsmaterial, nämlich ca. 0,8 g getrocknetem Pilz, entsprachen, und die daher, wenn sie das aktive Prinzip enthielten, nur eine milde, die Arbeitsfähigkeit kaum beeinträchtigende Wirkung entfalteten, die jedoch noch so deutlich war, dass die leeren und die den Wirkstoff enthaltenden Fraktionen eindeutig voneinander unterschieden werden konnten. Mit Hilfe dieses zuverlässigen Testes¹¹⁾ liess sich das wirksame Prinzip auf die nachstehend beschriebene Weise anreichern und schliesslich zur Kristallisation bringen.

Um die möglicherweise sehr empfindlichen Wirkstoffe zu schonen, wurde die Extraktion und Isolierung mit neutralen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur durchgeführt. Bei der Extraktion des feinpulverisierten Pilzmaterials mit Lipoidlsungsmitteln, wie Chloroform, Benzol oder Aceton, blieb die Wirkung im Rückstand. Der Wirkstoff liess sich jedoch mit Methanol oder wässrigem Athanol vollständig ausziehen. Aus dem Eindampfrückstand des Methanolextraktes liessen sich inaktive Begleitstoffe durch Behandlung mit Petroläther und mit Chloroform entfernen. Das verbleibende, in Wasser spielend lösliche Präparat fllte man aus der konzentrierten Lösung in Wasser mit absolutem Alkohol, wobei fast die gesamte Wirksamkeit im Filtrat blieb. Durch Eindampfen der wässrig-alkoholischen Lösung wurde ein Präparat erhalten, in dem der Wirkstoff gegenüber dem getrockneten Pilz um ungefähr das 100fache angereichert war.

Eine weitere Anreicherung um das 3–5fache liess sich auf papierchromatographischem Weg erzielen. Beim Entwickeln auf WHATMAN-I-Papier mit wassergesättigtem Butanol bildeten sich 4 Zonen, deren Lage durch Zerschneiden des Chromatogramms senkrecht zur Laufrichtung in feine Streifen, Extraktion der einzelnen Streifen mit Methanol und gravimetrische Bestimmung des Eindampfrckstandes ermittelt wurde. Der eine der 4 Flecken enthielt praktisch die gesamte Wirksamkeit in

¹⁰⁾ Zitat³⁾, p. 280.

¹¹⁾ Den Kollegen ausserhalb unseres Teams, die sich ebenfalls an diesen Versuchen beteiligten, den Herren Dres. J. RUTSCHMANN, E. SCHREIER, E. SEEBECK, und Herrn H. TSCHERTER, sei auch an dieser Stelle für ihre wertvolle Mithilfe bestens gedankt.

Form eines spielend wasserlöslichen, halogenhaltigen Pulvers. Nach der Behandlung der wässrigen Lösung mit Silbercarbonat und Entsilbern mit Schwefelwasserstoff kristallisierte nach dem Konzentrieren die Substanz in feinen weissen Nadeln. Der neue Wirkstoff, den wir *Psilocybin* genannt haben, gab sowohl mit KELLER- als auch mit VAN-URK-Reagens eine für Indolderivate charakteristische violette Färbung. Mit Hilfe dieser Farbreaktionen, die von nun an die Selbstversuche ersetzen, konnten die Isolierungs- und Reinigungsoperationen bequem verfolgt und ausgearbeitet werden.

Wurden zum Beispiel die, wie vorstehend beschrieben, hergestellten Papierchromatogramme nach dem Trocknen mit einer Lösung von p-Dimethylaminobenzaldehyd (VAN-URK-Reagens) in Benzol besprüht und dann in eine Atmosphäre von trockenem HCl-Gas gebracht, so entstand an der Stelle des Psilocybins ein violetter Fleck (Rf 0,1). Daneben wurde ein weiterer meist nur sehr schwacher blauer Fleck mit einem Rf von 0,5 beobachtet, der einem zweiten, nur in Spuren vorhandenen Wirkstoff entsprach, den wir *Psilocin* genannt haben.

Aus sklerotienhaltigem Mycel, das, wie oben erwähnt, leichter gezüchtet werden kann als die Carpophoren und sich ebenfalls als psychotrop aktiv erwiesen hatte, liessen sich Psilocybin und Psilocin auf die gleiche Weise extrahieren wie aus den Fruchtkörpern. Für die Aufarbeitung der präparativen Ansätze konnte das papierchromatographische Verfahren auf Säulen aus Zellulosepulver übertragen werden. Wie im experimentellen Teil beschrieben wird, wurde der Methanolextrakt des Pilzmaterials nach der Vorreinigung auf Zellulosepulver aufgezogen, das Adsorbat auf eine Säule aus dem gleichen Material gegeben und das Chromatogramm nach dem Durchlaufverfahren mit wassergesättigtem Butanol entwickelt. Die wirkstoffhaltigen Fraktionen des Filtrates wurden anhand der Farbreaktion mit eisenchloridhaltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure (KELLER-Reaktion) abgetrennt. In einer rascher wandernden Zone erscheint zuerst das Psilocin, das an seiner blauen Färbung mit KELLER-Reagens erkannt wird, worauf nach einigen KELLER-negativen Fraktionen das Psilocybin herausgewaschen wird, das durch seine violette Farbreaktion gekennzeichnet ist.

Psilocybin. – Der Eindampfrückstand der Psilocybin-haltigen Chromatogramm-Fractionen kristallisierte bei einigen Ansätzen ohne weitere Reinigung beim Aufnehmen in Methanol. Aus anderen Kulturansätzen wurden Präparate erhalten, die erst nach einer zweiten chromatographischen Trennung an der Zellosensäule oder nach der Behandlung mit Silbercarbonat in wässriger Lösung kristallisierten. Beim Umkristallisieren aus Wasser erscheint das Psilocybin in weissen, weichen, kristallwasserhaltigen Nadeln, die bei 220–228° schmelzen. Aus Methylalkohol scheidet es sich in massiven Prismen aus, die Kristallmethanol enthalten (siehe Tafel, Fig. 3). Psilocybin reagiert sauer. Die 1-proz. Lösung in 50-proz. wässrigem Alkohol zeigt ein $\text{pH} = 5,2$. Bei der potentiometrischen Titration in 50-proz. Methanol mit 0,1-n. NaOH wurde das Äquivalentgewicht 284 gefunden, das, wie die weitere Untersuchung ergab, mit dem Molekulargewicht übereinstimmt. Psilocybin besitzt amphoterer Charakter, indem es sich sowohl in verdünnter wässriger Lauge als auch in Säure spielend löst. Die Elementaranalysen und die Abbauprobieren, die nachstehend beschrieben werden, ergaben für Psilocybin die Bruttoformel $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{P}$. Die Verbindung ist optisch inaktiv.



Psilocybe mexicana HEIM (Phot. A. B.)

Fig. 1

Fruchtkörper

(auf künstlichem Nährboden, Abb. 1:1)



Fig. 2

Mycel mit Sklerotien

Kultur auf Nährlösung, Abb. 1:4,5)

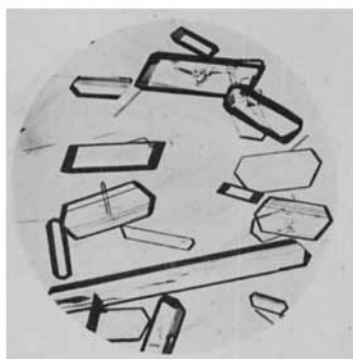


Fig. 3

Psilocybin

(aus Methanol)

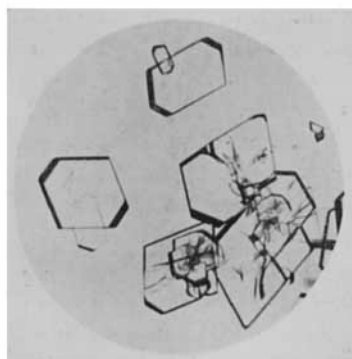


Fig. 4

Psilocin

(aus Methanol)

Das UV.-Spektrum (Fig. 5) zeigt das charakteristische Bild eines in 4-Stellung substituierten Indolderivates mit Maxima bei 220, 267 und 290 $m\mu$. Im IR.-Spektrum (Fig. 6) fällt eine Bande bei 2350 cm^{-1} auf, die vorerst einer P-H-Schwingung zugeschrieben wurde¹²⁾, in Wirklichkeit jedoch auf die Gruppierung eines inneren Ammoniumsalzes zurückzuführen ist.

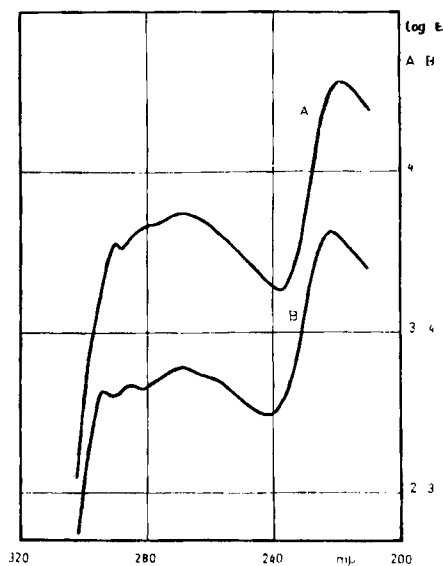


Fig. 5. UV.-Spektren in Methanol
Kurve A: Psilocybin Kurve B: Psilocin

Die Ausbeute an Psilocybin aus getrockneten Fruchtkörpern von *Psilocybe mexicana* HEIM beträgt 0,2 bis 0,4%, aus Mycel oder sklerotienhaltigem Mycel 0,2 bis 0,3%

Psilocin. – Nach dem Eindampfen der Chromatogramm-Fractionen, die eine blaue KELLER'sche Farbreaktion gaben, verblieb ein dunkelbrauner Sirup, aus dem der Wirkstoff nach Alkalisieren mit Natriumhydrogencarbonat mit Äther extrahiert werden konnte. Beim Aufnehmen des Ätherrückstandes in wenig Aceton kristallisierte das Psilocin. Aus Methanol werden kristalllösungsmittelfreie sechseckige Platten erhalten (siehe Tafel, Fig. 4), die bei $173\text{--}176^\circ$ schmelzen. Psilocin besitzt amphoteren Charakter; es löst sich sowohl in wässriger Natronlauge wie in Salzsäure spielend leicht. In Lösung ist es sehr zersetzlich; seine Lösungen, besonders die alkalischen, färben sich rasch blau oder blaugrün. Die Verbindung ist im Hochvakuum bei 120 bis 140° unzersetzt sublimierbar. Die Elementaranalyse ergab für Psilocin die Bruttoformel $C_{12}H_{16}ON_2$.

Das UV.-Spektrum von Psilocin mit Maxima bei 222, 260, 267, 283 und 293 $m\mu$ (Fig. 5) zeigt ebenfalls die charakteristischen Absorptionsbanden eines in 4-Stellung substituierten Indols, ist jedoch vom Spektrum des Psilocybins deutlich verschieden. Das IR.-Spektrum von Psilocin (Fig. 6) weist bei $2300\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ gleich wie dasjenige von Psilocybin eine Ammoniumsalz-Bande auf.

¹²⁾ Experientia **14**, 107 (1958).

Die Ausbeute an Psilocin aus den Fruchtkörpern von *Psilocybe mexicana* HEIM betrug im Durchschnitt nur etwa 0,05%, bezogen auf das getrocknete Pilzmaterial. Die Sklerotien und das Mycel enthielten noch weniger oder überhaupt kein Psilocin.

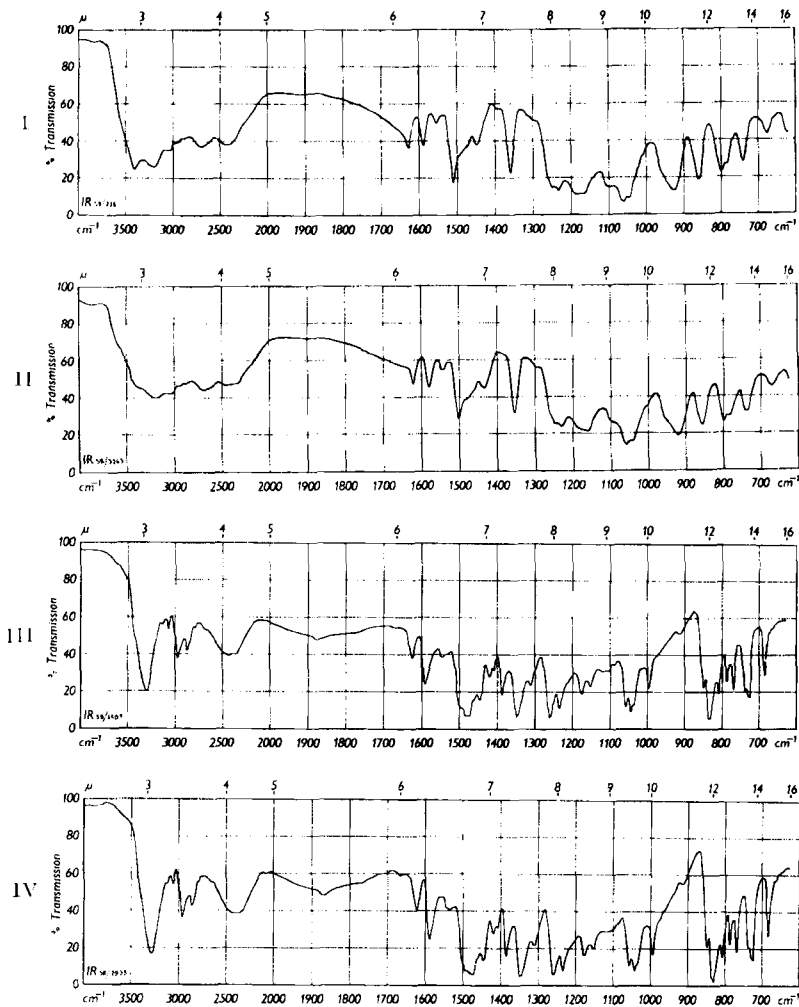


Fig. 6. IR.-Spektren in KBr

I: natürliches Psilocybin III: natürliches Psilocin
 II: synthetisches Psilocybin IV: synthetisches Psilocin

Nachweis von Psilocybin und Psilocin in *Stropharia cubensis* EARLE und in anderen Arten der Gattung *Psilocybe*¹³⁾. – Nach dem gleichen Extraktionsverfahren wie vorstehend für *Psilocybe mexicana* HEIM beschrieben, konnte Psilocybin in kristallisierter Form in einer Ausbeute von 0,25% auch aus den Fruchtkörpern von *Stropharia cubensis* EARLE isoliert werden, die im Laboratorium aus Sporen gezüchtet

¹³⁾ R. HEIM & A. HOFMANN, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **247**, 557 (1958).

worden waren, die der eine von uns (R. H.) im Juli 1956 in Huautla de Jiménez, Mexico, gesammelt hatte. Daneben liessen sich papierchromatographisch in dieser Gattung auch Spuren von Psilocin nachweisen.

Die beiden Wirkstoffe wurden auch in Kulturen von *Stropharia cubensis* nachgewiesen, die aus Sporen stammten, die der eine von uns (R. H.) im November 1957 bei Bangkok (Thailand) und im Dezember desselben Jahres bei Pnom-Penh (Kambodscha) gesammelt hatte. Dieser Befund zeigt, dass das Vorkommen von Psilocybin und Psilocin in Strophariaceen geographisch nicht auf Mexico und die benachbarten Länder beschränkt ist.

Ferner liess sich Psilocybin und in einigen Mustern auch Psilocin in folgenden Arten der Gattung *Psilocybe* papierchromatisch nachweisen: *Psilocybe caerulescens* MURR. var. *mazatecorum* HEIM, *Psilocybe semperviva* HEIM et CALLEUX, *Psilocybe zapatecorum* HEIM und *Psilocybe aztecorum* HEIM.

Konstitutionsaufklärung und Synthese von Psilocin und Psilocybin.

Die UV.-Spektren von Psilocybin und Psilocin (Fig. 5) und typische Farbreaktionen wiesen auf das Vorliegen von im Benzolring substituierten Indolderivaten hin. Beim Vergleich der UV.-Absorptionskurven mit denen der verschiedenen stellungsisomeren Hydroxyindole fiel die gute Übereinstimmung mit dem Kurvenbild des von uns vor 4 Jahren erstmals hergestellten 4-Hydroxyindols auf¹⁴⁾.

Bei der Hydrolyse von Psilocybin in Stickstoffatmosphäre im Bombenrohr bei 150° wurde dieses quantitativ in ein Äquivalent Psilocin und ein Äquivalent Phosphorsäure, die als Magnesiumammoniumphosphat charakterisiert wurde, gespalten. Auch pyrolytisch liess sich Psilocybin in Psilocin überführen, wenn auch nicht in so guter Ausbeute. Erhitzte man das Natriumsalz des Psilocybins unter Stickstoff auf 300–320°, dann bildete sich ein Sublimat von reinem Psilocin.

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 Äquivalent Trimethylamin abspaltet, das als Pikrat gefasst werden konnte. Psilocybin selbst spaltet kein Trimethylamin ab.

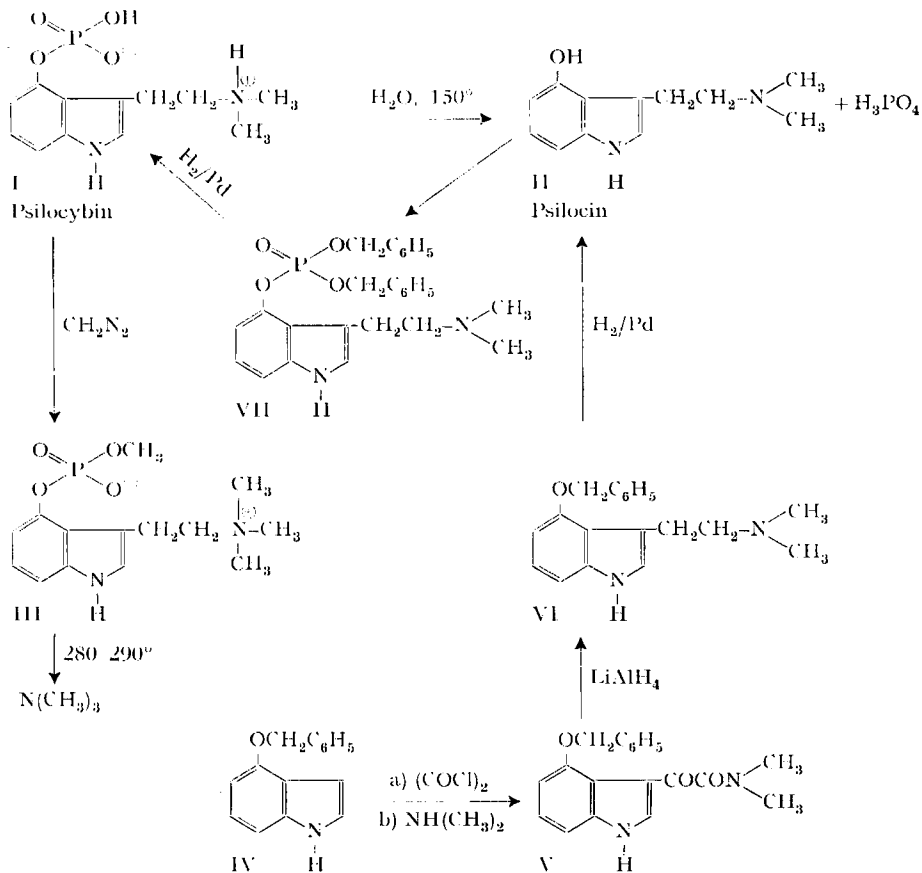
Aus diesen Umsetzungen und unter Berücksichtigung, dass nahezu alle bisher in der Natur aufgefundenen Indolverbindungen den Tryptaminrest enthalten, ergab sich für Psilocybin mit grosser Wahrscheinlichkeit die Formulierung als O-Phosphoryl-4-hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (I), für Psilocin als 4-Hydroxy-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

Die besprochenen Abbaureaktionen und der Gang der Synthese sind aus dem Formelschema ersichtlich.

Für die Synthese gingen wir vom 4-Benzyloxy-indol (IV) aus, das uns von früheren Versuchen¹⁴⁾ noch zur Verfügung stand. Durch Umsatz mit Oxalylchlorid wurde daraus das [4-Benzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäurechlorid hergestellt, das nicht isoliert,

¹⁴⁾ A. STOLL, F. TROXLER, J. PEYER & A. HOFMANN, Helv. 38, 1452 (1955).

sondern sogleich mit Dimethylamin zum [4-Benzoyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dimethylamid (V) umgesetzt wurde. In V reduzierte man die CO-Gruppen mit Lithiumaluminiumhydrid und erhielt so 4-Benzoyloxy-*o*-N,N-dimethyltryptamin (VI), aus dem die Benzylgruppe durch Reduktion mit Hilfe eines Palladium-Katalysators entfernt wurde, wobei 4-Hydroxy-*o*-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-phosphorylchlorid¹⁵⁾ erhalten wurde. Nach der reduktiven Entfernung der Benzylgruppen in VII durch Hydrierung mit Wasserstoff unter Verwendung eines Palladium-Katalysators gelangte man zu 4-Phosphoryloxy-*o*-N,N-dimethyl-tryptamin (I), das in allen Eigenschaften mit dem natürlichen Wirkstoff Psilocybin übereinstimmte.

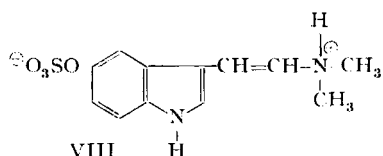
Vergleich des Psilocybins und des Psilocins mit anderen natürlich vorkommenden Indolverbindungen und psychotropen Wirkstoffen. – Psilocybin ist u.W. die erste in der Natur aufgefundene Indolverbindung, die Phosphor enthält.

¹⁵⁾ F. R. ATIERTON, H. T. OPENSHAW & A. R. TODD, J. chem. Soc. **1945**, 382.

Als Hydroxytryptamin-Derivate stehen die zwei neuen psychotropen Wirkstoffe in naher struktureller Beziehung mit anderen natürlich vorkommenden Tryptamin-Abkömmlingen, wie Serotonin (5-Hydroxytryptamin), ω -N,N-Dimethyltryptamin, Bufotenin (5-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin), Bufothionin. Davon sind zwei, nämlich das Dimethyltryptamin¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾ und das Bufotenin¹⁶⁾¹⁹⁾ auch als Inhaltsstoffe von hallucinogenen Drogen aufgefunden worden.

Die strukturelle Verwandtschaft der zwei neuen psychotropen Indolderivate Psilocybin und Psilocin mit dem Serotonin, einem wichtigen biogenen Amin, das auch im Gehirn vorkommt und dort im Chemismus zentralnervöser Vorgänge eine Rolle spielt²⁰⁾, könnte darauf hinweisen, dass gewisse Indolstrukturen in der Biochemie psychischer Funktionen von Bedeutung sind.

Eine besonders weitgehende Analogie im chemischen Bau zum Psilocybin zeigt das Bufothionin (VIII)²¹⁾, wie Bufotenin ein Inhaltsstoff des Krötenhautsekretes, in dem Schwefelsäure anstelle der Phosphorsäure mit einem phenolischen Indolhydroxyl verestert ist und ein inneres Salz mit der basischen Dimethylamino-Gruppe bildet.



Eine allerdings etwas entferntere strukturelle Verwandtschaft zeigen Psilocybin und Psilocin auch mit der grossen Zahl der im Ring A mit Methoxyl substituierten Indolalkaloide, welche durchwegs ebenfalls einen Tryptamin-Rest in ihrer Molekel enthalten, und unter denen sich auch Stoffe mit einer psychotropen Komponente befinden, wie z. B. Harmin, Reserpin, Ibogain. Gegenüber allen diesen verwandten natürlichen Indolverbindungen unterscheiden sich aber die beiden Wirkstoffe aus den mexikanischen Rauschpilzen dadurch, dass sie u.W. die einzigen bisher bekannten natürlichen Indolderivate sind, in denen die Hydroxylfunktion in 4-Stellung sitzt.

In allen bisher in der Natur aufgefundenen Indolverbindungen ist die 4-Stellung des Indolsystems frei, mit Ausnahme der Mutterkornalkaloide, in denen ein Kohlenstoffring an diese Stellung anschliesst. Die Mutterkornalkaloide, denen z.T. auch eine psychotrope Wirkung zukommt, die im halbsynthetischen Lysergsäure-diäthylamid (LSD 25) extrem in Erscheinung tritt, bilden also zusammen mit den zwei Wirkstoffen aus den mexikanischen Pilzen insofern eine strukturelle Sondergruppe innerhalb der grossen Klasse der natürlichen Indolverbindungen, als sie bisher die einzigen Repräsentanten mit substituierter 4-Stellung sind. Wie weit diese strukturelle Sonder-

¹⁶⁾ In *Piptadenia peregrina* L.: M. S. FISH, N. M. JOHNSON & E. C. HORNING, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5892 (1955).

¹⁷⁾ In *Prestonia amazonica* SPRUCE: F. A. HOCHSTEIN & A. M. PARADIES, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5735 (1957).

¹⁸⁾ Dimethyltryptamin erwies sich am Mensch psychisch wirksam, allerdings erst in verhältnismässig hoher Dosierung: ST. SZARA, *Experientia* **12**, 441 (1956).

¹⁹⁾ In *Piptadenia peregrina* L.: V. L. STROMBERG, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1707 (1954).

²⁰⁾ Vgl. die Übersicht über den heutigen Stand der Serotonin-Forschung: A. CERLETTI, *Helv. med. Acta* **25**, 330 (1958).

²¹⁾ H. WIELAND & F. VOCKE, *Liebigs Ann. Chem.* **481**, 216 (1930).

heit mit der psychotropen Wirksamkeit der beiden Pilzprodukte im Zusammenhang steht, und ob sich durch sie auch ein besonders naher biogenetischer Zusammenhang zwischen Mutterkornalkaloiden und den Psilocybe-Wirkstoffen anzeigt, wird die weitere Forschung aufzuklären haben.

Pharmakologische und klinische Prüfung von Psilocybin und Psilocin. – Über die Resultate einer ersten pharmakologischen Untersuchung von Psilocybin, die im pharmakologischen Laboratorium, SANDOZ AG., Basel, durchgeführt wurde, ist an anderer Stelle bereits in einer kurzen Mitteilung berichtet worden²²⁾. Zusammenfassend kann daraus entnommen werden, dass Psilocybin an isolierten Organen (Darm, Uterus, Herz) keine typischen Effekte entfaltet mit Ausnahme einer deutlichen Hemmwirkung gegenüber 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). Am Ganztier löst es jedoch charakteristische vegetative Wirkungen aus (Mydriase, Piloerektion, Tachykardie, Tachypnoë, Hyperthermie, Hyperglykämie, Blutdruckanstieg und Nickenkontraktion), die zur Hauptsache als Folge einer zentralen Erregung sympathischer Strukturen aufgefasst werden können. Im Gegensatz zu diesem Erregungssyndrom steht das motorische Verhalten der Tiere, das im allgemeinen eher gedämpft wird.

Die pharmakologischen Wirkungen des Psilocins, über die an anderer Stelle berichtet werden wird, stimmen in den bisher durchgeführten Untersuchungen qualitativ und quantitativ mit denen des Psilocybins weitgehend überein²³⁾.

Beim Menschen zeigt Psilocybin die gleichen psychischen Wirkungen wie die frischen oder getrockneten Pilze. Nach der Einnahme von 4 bis 8 mg kristallisiertem Psilocybin stellt sich nach etwa 45 Min. ein mehrere Std. andauernder, meist euphorisch gefärbter Rauschzustand ein, der dadurch gekennzeichnet ist, dass bei vollem Bewusstsein das Erleben der Aussenwelt, von Raum und Zeit und auch des eigenen Ichs verändert ist. Dieser Zustand ist oft mit einem Gefühl körperlicher Entspannung oder Leichtigkeit verbunden. Stärke und Qualität der Symptome variieren individuell. Bei höheren Dosierungen, von 10 mg und mehr, treten zu den beschriebenen Symptomen vegetative Störungen, sowie Halluzinationen und Visionen. Auch nach hohen Dosen werden in der Regel keinerlei Nachwirkungen verspürt. Erste Ergebnisse von systematischen klinischen Prüfungen sind bereits von verschiedenen Stellen veröffentlicht worden²⁴⁾.

Psilocin scheint nach bisherigen Untersuchungen am Menschen qualitativ und quantitativ sehr ähnlich wie Psilocybin zu wirken²⁵⁾.

Experimenteller Teil

Wir danken Herrn HANS TSCHERTER für seine ausgezeichnete Mitarbeit bei den Isolierungsversuchen und Herrn F. SEEMANN für seine sehr wertvolle Mithilfe bei den Synthesen.

Sämtliche Smp. sind korrigiert. Für die Analysen wurden die Substanzproben, wenn nichts anderes vermerkt wird, bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

²²⁾ H. WEIDMANN, M. TAESCHLER & H. KONZETT, *Experientia* **14**, 378 (1958).

²³⁾ Wir danken Herrn Dr. A. CERLETTI, pharmakologische Abteilung der SANDOZ AG., Basel, für die Bekanntgabe dieser Befunde.

²⁴⁾ J. DELAY, P. PICHOT, TH. LEMPERIÈRE & P. J. NICOLAS-CHARLES, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **247**, 1235 (1958); J. DELAY, P. PICHOT, TH. LEMPERIÈRE, P. J. NICOLAS-CHARLES & A.-M. QUÉLIN²³⁾, p. 287; W. RÜMMELE & F. GNIRSS: Untersuchungen mit Psilocybin, einer psychotropen Substanz aus *Psilocybe mexicana* (im Druck).

²⁵⁾ Wir danken den Herren PD Dr. med. P. KIELHOLZ und Dr. med. F. GNIRSS, Psychiatrische Universitäts-Klinik, Basel, für die Erlaubnis, dieses vorläufige Ergebnis hier bekanntzugeben.

I. Isolierung von Psilocybin und Psilocin

Das Vorgehen, das mit Hilfe der Testierung am Mensch zur Anreicherung und schliesslich zur Kristallisation der psychotrop wirksamen Prinzipien führte, ist in grossen Zügen im theoretischen Teil beschrieben worden. Wir verzichten auf die detaillierte Beschreibung dieser Versuche im experimentellen Teil, denn nachdem der Indolcharakter der Wirkstoffe zum Vorschein gekommen war und Farbreaktionen für ihren Nachweis aufgefunden worden waren, konnten mit ihrer Hilfe die Isolierungsverfahren vereinfacht werden. Wir beschränken uns im folgenden auf die Wiedergabe der vereinfachten rationellen Arbeitsvorschriften für die Isolierung und Reindarstellung der Wirkstoffe.

A. *Aus den Fruchtkörpern von Psilocybe mexicana* HEIM. 54 g im warmen Luftstrom von 40° getrocknete Pilze, entsprechend 250 g frischem Pilzmaterial, das im Laboratoire de Cryptogamie in Paris gezüchtet worden war, wurden im Tourmix feinst vermahlen und bei Raumtemperatur einmal mit 600 ml, dann dreimal mit je 300 ml Methanol je 1/2 Std. ausgerührt. Der Rückstand der vereinigten, unter Vakuum eingedampften Methanolextrakte (12,0 g) wurde viermal mit je 250 ml Petroläther und anschliessend noch zweimal mit je 10 ml Alkohol unter Verdünnen mit 100 ml Chloroform verrieben, wodurch sich 3,6 g inaktive Begleitstoffe entfernen liessen. Die verbleibenden 8,4 g des Rückstandes, der die gesamte Aktivität enthielt, wurden durch Verreiben mit insgesamt 60 ml Methanol in mehreren Portionen extrahiert, wobei die Wirkstoffe in Lösung gingen. Der in Methanol schwerlösliche Anteil (3,8 g) gab mit KELLER-Reagens (FeCl₃-haltiger Eisessig + konz. H₂SO₄) keine Färbung mehr.

Die vereinigten methanolischen Extrakte wurden mit 20 g Zellulosepulver (WHATMAN Standard) vermischt und dann im Vakuum bei 30° getrocknet. Das Adsorbat füllte man auf eine Säule aus 200 g Zellulosepulver der gleichen Qualität (Ø 4 cm, Länge 48 cm) und entwickelte das Chromatogramm nach dem Durchlaufverfahren mit wassergesättigtem Butanol. Es wurden Portionen von je 10 ml aufgefangen und an Hand der KELLER'schen Farbreaktion auf Indolverbindungen geprüft. Dazu dampfte man von jeder Fraktion 0,5 ml im Reagensglas ein, löste den Rückstand in 1 ml Eisessig, enthaltend 0,01% FeCl₃, unterschichtete mit 1 ml konz. H₂SO₄ und schüttelte nach 1 Min. durch, wobei Indolderivate durch eine violette bis blaue Färbung angezeigt werden.

Das Ergebnis der chromatographischen Aufteilung ist aus der nachstehenden Tab. ersichtlich.

Chromatographie der Rohwirkstoffe aus Fruchtkörpern

| Fraktion Nr. | Rückstand | Farbreaktion nach KELLER |
|--------------|-----------|--------------------------|
| 1-36 | 960 | negativ |
| 37-44 | 91 | blau + |
| 45-46 | 22 | blau ++ |
| 47-52 | 64 | blau +++ |
| 53-55 | 28 | blau ++ |
| 56-59 | 32 | blau + |
| 60-71 | 55 | negativ |
| 72-76 | 45 | violett + |
| 77-78 | 61 | violett ++ |
| 79-94 | 274 | violett +++ |
| 95-106 | 139 | violett ++ |
| 107-139 | 126 | violett + |
| 140-190 | 850 | negativ |

Reindarstellung von Psilocin. Die Eindampfrückstände der Fraktionen 37-59 mit blauer Farbreaktion wurden vereinigt. Das dunkelbraune, ölige Präparat (237 mg) war in 20 ml Wasser mit lakmussaurem Reagenz zum grössten Teil löslich. Nach dem Alkalisieren mit NaHCO₃ wurde mit 100 ml und noch dreimal mit 50 ml Äther ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand der getrockneten Ätherextrakte (45 mg) kristallisierte beim Aufnehmen mit wenig Aceton. Beim Umkristallisieren aus wenig Methanol wurde das reine Psilocin in sechseckigen Platten (Fig. 4) er-

halten, die bei 173–176° schmelzen. Ausbeute an Aceton-Kristallisat: 31 mg, entsprechend 0,057% bezogen auf die getrockneten Pilze. Psilocin löst sich bei Siedehitze in 300 Teilen Wasser oder in 50 Teilen Chloroform. In Methanol und in Äthanol ist es schon bei Raumtemperatur leicht löslich. Die Verbindung ist im Hochvakuum bei 120–140° unzersetzt sublimierbar. UV.-Spektrum (Fig. 5): Absorptionsmaxima bei 222 m μ (log ϵ = 4,6), 260 m μ (log ϵ = 3,7), 267 m μ (log ϵ = 3,8), 283 m μ (log ϵ = 3,7) und 293 m μ (log ϵ = 3,6). IR.-Spektrum siehe Fig. 6.

| | | | | | |
|--------------------|------|--------|-------|--------|---------------------|
| $C_{12}H_{16}ON_2$ | Ber. | C 70,6 | H 7,9 | N 13,7 | (N)- C_3H_3 14,7% |
| (204,3) | Gef. | „ 70,8 | „ 7,5 | „ 13,7 | „ 13,2% |

Papierchromatographisches Verhalten: Auf WHATMAN-Papier, unbehandelt, mit wasser-gesättigtem Butanol aufsteigend, Rf 0,5. Psilocin kann sichtbar gemacht werden durch Besprühen des Chromatogramms mit einer 0,5-proz. Lösung von p-Dimethylaminobenzaldehyd in Benzol und Einbringen des getrockneten Streifens in eine Atmosphäre von trockenem HCl-Gas, wobei an der Stelle des Psilocins ein reinblauer Fleck entsteht.

KELLER'sche Farbreaktion: blau-grün.

Reindarstellung von Psilocybin. Die vereinigten Eindampfrückstände der Chromatogramm-Fractionen 72–139 mit violetter KELLER-Reaktion wurden in 20 ml Wasser gelöst und die braune, schwach kongosaure Lösung durch eine Talknutsche blank filtriert. Nach dem Konzentrieren auf 5 ml kristallisierten beim längeren Stehen im Kühlschrank 184 mg Psilocybin in nahezu farblosen, weichen Nadeln aus. Aus der Mutterlauge konnten weitere 16 mg kristallisierte Substanz gewonnen werden, Gesamtausbeute: 200 mg, entsprechend 0,37%, bezogen auf die getrockneten Pilze.

Aus anderen Pilz-Chargen, die auf gleiche Weise extrahiert wurden, kristallisierte der Wirkstoff erst nach zweimaliger chromatographischer Reinigung oder nach der Behandlung des einmal chromatographierten Präparates in wässriger Lösung mit Silbercarbonat, wie das im nächsten Abschnitt bei der Isolierung des Psilocybins aus Trockenmycel beschrieben wird. Offenbar variiert die Zusammensetzung und die Menge der Begleitstoffe je nach den Wachstumsbedingungen und dem Alter der Pilze.

Zur weiteren Reinigung wurde das Psilocybin aus Methanol umkristallisiert, aus dem es sich in schweren Prismen ausscheidet (Fig. 3). Bei Siedehitze löst sich Psilocybin in 20 Teilen Wasser oder in 120 Teilen Methanol. In Äthanol ist es schwer, in Chloroform oder Benzol praktisch unlöslich. Psilocybin reagiert sauer; die 1-proz. Lösung in 50-proz. Alkohol zeigt pH = 5,2. Der Smp. ist von der Kristallform abhängig. Während das Kristallisat aus Methanol bei 185–195° schmolz, wurde bei reinsten Wasser-Kristallisaten ein Smp. von 220–228° festgestellt. $\alpha_D^{20} = 0$ ($\pm 0,02^\circ$) ($c = 0,5$ in 50-proz. Methanol im 2-dm-Rohr). Beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° zeigte das Wasser-Kristallisat einen Gewichtsverlust von 25,4%, das Methanol-Kristallisat von 10,4%.

| | | | | | |
|---------------------------------|------|--------|-------|-------|------------------------|
| $C_{12}H_{17}O_4N_2 \cdot H_2O$ | Ber. | C 50,7 | H 6,0 | N 9,9 | H ₂ O 10,9% |
| (284,3) | Gef. | „ 50,9 | „ 6,2 | „ 9,8 | „ 10,9% |

Potentiometrische Titration: 29,7 mg Psilocybin, in 3,0 ml 50-proz. Methanol gelöst, verbrauchten 1,049 ml 0,1-n. NaOH. Mol-Gew. Ber. 284, Gef. 284.

Das UV.-Spektrum (Fig. 5) zeigt Absorptionsmaxima bei 220 m μ (log ϵ = 4,6), 267 m μ (log ϵ = 3,8) und 290 m μ (log ϵ = 3,6) sowie eine Schulter bei 280 m μ (log ϵ = 3,7). IR.-Spektrum²⁶ siehe Fig. 6.

Papierchromatographisches Verhalten: Unter den Bedingungen, wie sie vorstehend beim Psilocin angegeben sind, zeigt Psilocybin einen Rf-Wert von 0,1. Beim Anfärben mit p-Dimethylaminobenzaldehyd/HCl entsteht ein violetter Fleck.

KELLER'sche Farbreaktion: violett.

13. Aus Mycel und sklerotienhaltigem Mycel von Psilocybe mexicana HEIM. 1,75 kg im Luftstrom von 40° getrocknetes sklerotienhaltiges Mycel, das in der bakteriologisch-mykologischen Abteilung der SANDOZ-Laboratorien aus einem Pilzstamm von *Psilocybe mexicana* HEIM *in vitro*

²⁶ Die Differenzen gegenüber den in der vorläufigen Mitteilung, Experientia 14, 397 (1958), veröffentlichten Kurven rühren daher, dass die dort gemessenen Substanzproben Kristallwasser enthielten, während die hier verwendeten Präparate vor der Analyse im Hochvakuum bei 100° getrocknet worden waren, wie auch das 1. Präparat von Psilocybin, dessen Spektrum in Experientia 14, 107 (1958) veröffentlicht wurde.

gezüchtet worden war⁷), wurden in der Schlagkreuzmühle feinst vermahlen und viermal mit je 25 l Methanol extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden im Vakuum auf 800 ml eingedampft, das Konzentrat mit 800 ml Wasser verdünnt und hierauf einmal mit 10 l und dann noch zweimal mit je 5 l Petroläther zur Entfernung von lipoidlöslichen Verunreinigungen ausgeschüttelt. Hierauf filtrierte man die wässrig-methanolische Lösung durch eine Hyflo-Schicht und dampfte dann im Vakuum das Lösungsmittel ab: 165 g zähflüssiger, brauner Rückstand. Dieser wurde für die Chromatographie an der Zellulose-Säule in 200 ml 50-proz. wässrigem Methanol aufgelöst, mit 450 g Zellulose-Pulver WHATMAN-Standard vermischt und die Mischung im Vakuum bei 40° getrocknet. Das Adsorbat schichtete man auf eine Säule aus 3 kg Zellulosepulver (12 cm Ø, 90 cm lang) und entwickelte mit Butanol, das mit 0,1-n. wässriger Salzsäure gesättigt worden war. Bei der chromatographischen Zerlegung des Rohextraktes aus Mycel wird bei Verwendung von saurem Butanol eine bessere Abtrennung des Psilocybins von den Begleitstoffen erreicht, als mit neutralem, wassergesättigtem Butanol.

Es wurden Portionen von je 3 l des Perkolates eingedampft, nachdem zuvor Proben von 2 ml an Hand der KELLER-Reaktion auf Wirkstoffgehalt geprüft worden waren.

Chromatographie des Rohextraktes aus Mycel

| Fraktion Nr. | Rückstand g | Farbreaktion nach KELLER |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1-7 | 15,8 | negativ |
| 8 | 1,22 (dunkelbraunes Öl) | rotbraun-violett |
| 9 | 1,32 „ | violett |
| 10 | 1,45 „ | „ |
| 11 | 2,00 „ | „ |
| 12 | 2,79 „ | „ |
| 13 | 2,81 „ | „ |
| 14 | 2,10 „ | „ |
| 15 | 1,76 „ | „ |
| 16 | 1,97 „ | „ |
| 17 | 2,10 „ | „ |
| 18 | 1,61 „ | „ |
| 19 | 1,84 „ | „ |
| 20 | 2,24 „ | violett-braun |
| 21 | 3,08 „ | negativ (braun) |
| alle weiteren Fraktionen | | negativ |

Die Fraktionen 9-19 löste man zusammen in 1 l Wasser, schüttelte 15 Min. mit 20 g Silbercarbonat, filtrierte durch eine Talknutsche, entsilberte das Filtrat durch Sättigen mit H₂S und dampfte das hellgelbe Filtrat im Vakuum zur Trockene. Der Rückstand (14,8 g) wurde in 150 ml Methanol gelöst, worauf das Psilocybin auskristallisierte. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde 3 Tage bei 0° stehengelassen. Ausbeute: 1,77 g Psilocybin (1. Kristallisation).

Der Rückstand der Methanol-Mutterlauge (13,2 g) wurde nochmals, wie vorstehend beschrieben, an einer Zellulose-Säule aus 650 g Zellulose-Pulver chromatographiert. Dabei liessen sich weitere 0,77 g kristallisiertes Psilocybin gewinnen.

Gesamtausbeute: 2,54 g Psilocybin, entsprechend 0,145%, bezogen auf das Trocken-Mycel.

II. Umsetzungen mit Psilocybin

Hydrolytische Spaltung von Psilocybin. 200 mg Psilocybin (Methanol-Kristallisation) wurden in 10 ml dest. Wasser gelöst und 1 Std. im zugeschmolzenen Rohr in Stickstoffatmosphäre auf 150° erhitzt. Die farblose, abgekühlte Lösung wurde mit Kochsalz gesättigt und mit 103 mg NaHCO₃ (entspr. 2 Äquivalenten) in 8 ml Wasser neutralisiert. Hierauf extrahierte man kontinuierlich

mit Äther in einer Stickstoffatmosphäre während 15 Std. Aus der mit Natriumsulfat getrockneten ätherischen Lösung wurden beim Eindampfen im Vakuum 127 mg kristallisiertes Psilocin vom Smp. 166–167° erhalten, entspr. einer Ausbeute von 98%. Die Verbindung stimmte nach dem Umkristallisieren im Smp., im UV.- und IR.-Spektrum mit dem synthetischen 4-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (II) vollständig überein.

| | | | | |
|--------------------|-------------|-------|-------|---------|
| $C_{12}H_{16}ON_2$ | Ber. C 70,6 | H 7,9 | O 7,8 | N 13,7% |
| (204,3) | Gef. „ 70,5 | „ 7,6 | „ 7,9 | „ 13,4% |

Zur Bestimmung der Phosphorsäure wurde die mit Äther extrahierte wässrige Lösung zur Trockene verdampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit Magnesia-Mixtur versetzt. Die entstandene, schwer lösliche, kristalline Fällung wurde abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 166 mg $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$, entspr. 96% d. Th.

Pyrolyse von Psilocybin. 31,6 mg Psilocybin (Methanol-Kristalliat) (0,1 Millimol) wurden in 50-proz. methanolischer Lösung mit 1,0 ml 0,1-n. NaOH neutralisiert. Der Eindampfrückstand wurde im Hochvakuum bei 40° getrocknet und hierauf in einem Kölbchen mit Steigrohr unter Stickstoff auf 300–320° erhitzt. Es bildeten sich weisse Nebel, die als feine Kristallnadeln im Steigrohr kondensierten. Das Sublimat (11 mg) zeigte einen Smp. von 165–166° und stimmte nach dem Umkristallisieren in allen Eigenschaften mit 4-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Psilocin) überein.

Methylierung von Psilocybin mit Diazomethan. Dimethylpsilocybin (III). Zu einer Lösung von 100 mg Psilocybin in 50 ml Methanol wurde ätherische CH_2N_2 -Lösung zugegeben, bis die gelbe Farbe bestehen blieb, und dann sogleich im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus 95-proz. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 69 mg III. Nadeln, Smp. 285–290° (Zers.). Die Verbindung ist in Wasser spielend löslich, schwer in Alkohol und praktisch unlöslich in Äther oder Benzol. KELLER'sche Farbreaktion violett (wie Psilocybin). Für die Elementaranalyse wurde im Hochvakuum bei 150° getrocknet.

| | | | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------|--------|-----------|-------|--------|
| $C_{14}H_{21}O_4N_2P$ (312,3) | Ber. C 53,8 | H 6,8 | N 9,0% | Gef. 53,4 | H 7,0 | N 9,2% |
|-------------------------------|-------------|-------|--------|-----------|-------|--------|

Pyrolyse von Dimethylpsilocybin (III); Abspaltung von Trimethylamin. 50 mg III wurden in einem Kugelrohr im Hochvakuum 20 Min. auf 280–290° erhitzt, wobei unter Aufschäumen ein Gas entwich, welches man in einer U-Rohr-Kapillare durch Kühlen mit flüssiger Luft kondensierte. Die Kapillare wurde im Hochvakuum zugeschmolzen und nach dem Erwärmen auf Zimmertemperatur in einer Lösung von Pikrinsäure in Benzol geöffnet. Es kristallisierte sofort ein gelbes Pikrat aus. Ausbeute 18,5 mg. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Benzol Smp. 215–216°; Misch-Smp. mit authentischem Trimethylamin-Pikrat (Smp. 217–219°) 216–217°.

III. Synthese von Psilocin und Psilocybin

[4-Benzyl-oxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dimethylamid (V). – Zu einer Lösung von 50 g 4-Benzyl-oxy-indol (IV)¹⁴ in 1,2 l trockenem Äther tropfte man unter gutem Rühren und bei einer Innentemperatur von 0° bis 5° 40 ml Oxalylchlorid und rührte nach beendeter Zugabe die orangerote Lösung noch 1 Std. bei 5° bis 10°. Anschliessend wurde mit Eis-Kochsalz-Mischung tiefer gekühlt und langsam eine Lösung von 100 g Dimethylamin in 100 ml Äther zugetropft. Nachdem noch $\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur weitergerührt worden war, nutschte man den Niederschlag unter Nachwaschen mit Äther und dann mit viel Wasser ab. Das im Vakuum getrocknete Rohprodukt wurde in einem Gemisch von Benzol und Methanol gelöst und durch portionenweisen Zusatz von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Prismen vom Smp. 146–150°. Ausbeute 52,6 g (73%). KELLER'sche Farbreaktion blautichig grün.

| | | | | |
|----------------------|-------------|-------|--------|--------|
| $C_{19}H_{18}O_3N_2$ | Ber. C 70,8 | H 5,6 | O 14,9 | N 8,7% |
| (322,4) | Gef. „ 70,6 | „ 5,7 | „ 14,6 | „ 8,7% |

4-Benzyl-oxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (VI). Eine Lösung von 52,5 g V in 1 l abs. Dioxan tropfte man unter kräftigem Rühren in eine siedende Lösung von 66 g $LiAlH_4$ in 1 l des gleichen Lösungsmittels und rührte noch 17 Std. bei dieser Temperatur weiter. Hierauf wurden der Komplex und überschüssiges Reduktionsmittel unter guter Eiskühlung mit Methanol zersetzt, 500 ml gesättigte Natriumsulfat-Lösung zugesetzt, der Niederschlag abgenutscht und gründlich mit Methanol und Dioxan ausgewaschen. Das Filtrat stellte man weinsauer und entfernte Nebenprodukte durch Ausschütteln mit Äther. Hierauf wurde das basische Reaktionsprodukt nach dem Alkalisieren mit NaOH mit Chloroform ausgezogen. Aus dem mit Pottasche getrockneten, auf

ein kleines Volumen konzentrierten Chloroformextrakt kristallisierte VI auf portionenweisen Zusatz von Petroläther in feinen Nadelchen vom Smp. 125–126° aus. Ausbeute an 1. Kristallisat 33 g. Aus der Mutterlauge liessen sich nach einer chromatographischen Reinigung an 300 g Al_2O_3 , wobei VI mit Benzol, das 0,2% Alkohol enthielt, herausgelöst wurde, noch weitere 7,7 g reine Verbindung gewinnen. Totalausbeute 85% d. Th.

| | | | | |
|--|----------------------------|----------------|----------------|------------------|
| $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ (294,4) | Ber. C 77,5 Gef. „ 77,6 | H 7,5 „ 7,4 | O 5,4 „ 5,5 | N 9,5% „ 9,8% |
|--|----------------------------|----------------|----------------|------------------|

4-Hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Psilocin) (II). Eine Lösung von 37,5 g VI in 1,2 l Methanol schüttelte man unter Zusatz von 20 g 5-proz. Palladium-Katalysator auf Aluminiumoxyd-Träger mit Wasserstoff, wobei innert 12 Std. die theoretisch berechnete Menge von 3,2 l aufgenommen wurde. Aus der vom Katalysator abfiltrierten, auf ein kleines Volumen konzentrierten Lösung kristallisierte II in sechseckigen Platten vom Smp. 173–176°. Ausbeute 21 g (81%). KELLER'sche Farbreaktion blau-grün.

| | | | | | | |
|---|-------------|-------|---------|-------------|-------|---------|
| $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ON}_2$ (204,3) | Ber. C 70,6 | H 7,9 | N 13,7% | Gef. C 70,4 | H 8,3 | N 14,1% |
|---|-------------|-------|---------|-------------|-------|---------|

Die synthetische Substanz stimmt in allen Eigenschaften, insbesondere auch im IR.-Spektrum (Fig. 6), mit dem natürlichen Psilocin überein.

4-Dibenzyl-phosphoryloxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (VII). 6,3 g II wurden in 30,5 ml 1-n. methanolischer NaOH gelöst, die Lösung unter Stickstoff zur Trockene verdampft und der Rückstand 3 Std. im Hochvakuum bei 40° getrocknet. Diesen löste man in 100 ml t-Amylalkohol, gab eine Lösung von Dibenzyl-phosphorylchlorid in 30 ml CCl_4 zu, die aus 8,3 g Dibenzylphosphit frisch bereitet worden war¹⁵⁾, und schüttelte 2 Std. bei Raumtemperatur. Dann wurde zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Chloroform-Alkohol 9:1 aufgenommen, von NaCl abfiltriert und das Filtrat an einer Säule aus 750 g Al_2O_3 chromatographiert. Mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch liessen sich 6,8 g VII eluieren. Aus Chloroform-Alkohol Kristalle vom Smp. 238–240°.

| | | | | |
|---|----------------------------|----------------|----------------|------------------|
| $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_2\text{P}$ (464,5) | Ber. C 67,2 Gef. „ 67,1 | H 6,3 „ 6,7 | N 6,0 „ 6,2 | P 6,7% „ 6,4% |
|---|----------------------------|----------------|----------------|------------------|

O-Phosphoryl-4-hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamin (Psilocybin) (I). Eine Lösung von 6,8 g VII in 100 ml Methanol schüttelte man nach Zusatz von 5 g 5-proz. Palladium-Katalysator auf Al_2O_3 -Träger mit Wasserstoff bis zur Sättigung. Der Eindampfrückstand der vom Katalysator befreiten Lösung wurde in 200 ml Wasser aufgenommen, und die ungelösten Nebenprodukte wurden abfiltriert. Die wässrige Lösung dampfte man wiederum zur Trockene und nahm den Rückstand in wenig Methanol auf, woraus sich I in feinen Prismen abschied. Beim Umkristallisieren aus Wasser wurden weiche Nadeln vom Smp. 220–228° erhalten. Ausbeute 3,0 g (42%). KELLER'sche Farbreaktion violett.

| | | | | |
|---|----------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{P}$ (284,3) | Ber. C 50,7 Gef. „ 50,5 | H 6,0 „ 6,1 | N 9,9 „ 9,5 | P 10,9% „ 10,8% |
|---|----------------------------|----------------|----------------|--------------------|

Das synthetische Produkt stimmt auch in allen übrigen Eigenschaften, besonders auch im IR.-Spektrum (vgl. Fig. 6), mit dem aus Pilzen isolierten Psilocybin überein.

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. W. SCHÖNINGER) ausgeführt und die Spektren in der spektralanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. G. LEE-MANN) aufgenommen.

SUMMARY

The psychotropically active principles of the Mexican hallucinogenic fungus *Psilocybe maxicana* HEIM have been isolated and obtained in crystalline form. The two new substances, which have been called *psilocybin* and *psilocin*, are present in the fruit bodies, the artificially cultivated mycelium and in the sclerotia. The dried mushroom contains 0.2 to 0.4 per cent psilocybin. Psilocin is present, at the most, in trace amounts only.

The same active principles were also found in other mushrooms of the genus *Psilocybe* and *Stropharia* which are used to produce states of intoxication.

Oral doses of 4 to 8 mg psilocybin and psilocin elicit vegetative symptoms and mental changes lasting several hours. These effects are identical with those elicited by the fresh or dried mushroom.

The structural formulae of the two substances have been elucidated and confirmed by synthesis. Psilocybin is O-phosphoryl-4-hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamine. Psilocin is dephosphorylated psilocybin, *i. e.* 4-hydroxy- ω -N,N-dimethyl-tryptamine.

Psilocybin and psilocin are the first natural indole derivatives found which possess a hydroxyl group in position 4. In addition, psilocybin is the first natural indole derivative found to contain phosphorus.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel,
und Laboratoire de Cryptogamie
du Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris

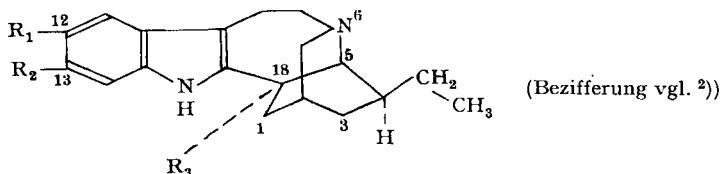
169. Alkaloide aus *Conopharyngia durissima* STAFF Isovoacangin, Conopharyngin, Conodurin und Conoduramin

von U. Renner, D. A. Prins und W. G. Stoll

(11. VI. 59)

Die nach dem botanischen System von ENGLER-PRANTL¹⁾ zum Subtribus *Tabernaemontaninae* der Familie *Apocynaceae* zählenden Gattungen *Tabernaemontana*, *Voacanga*, *Stemmadenia*, *Ervatamia* und *Gabunea* waren in jüngster Zeit Gegenstand chemischer Untersuchungen. Ihrer nahen botanischen Verwandtschaft entsprechend führen die untersuchten Arten Alkaloide desselben Strukturtypus, die als Derivate des Ibogamins aufgefasst werden können.

Tabelle 1. *Ibogamin und verwandte Isochinuclidinalkaloide*



| Alkaloid | R ₃ = H | | Alkaloid | R ₃ = COOCH ₃ | |
|---------------------|--------------------|------------------|---------------------|-------------------------------------|------------------|
| | R ₁ | R ₂ | | R ₁ | R ₂ |
| I. Ibogamin . . . | H | H | V. Coronaridin . . | H | H |
| II. Ibogain . . . | OCH ₃ | H | VI. Voacangin . . | OCH ₃ | H |
| III. Tabernanthin . | H | OCH ₃ | VII. Isovoacangin . | H | OCH ₃ |
| IV. | OCH ₃ | OCH ₃ | VIII. Conopharyngin | OCH ₃ | OCH ₃ |

¹⁾ A. ENGLER & K. PRANTL, «Die natürlichen Pflanzenfamilien», Leipzig 1895.