

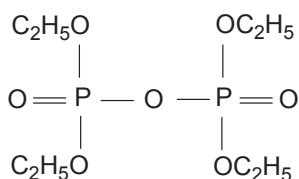
# PŘED 160 LETY BYL SYNTETIZOVÁN NERVOVÝ JED TETRAETHYLPYROFOSFÁT (TEPP)

Jiří Patočka

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva

## ÚVOD

Nervové jedy nebo také neurotoxiny jsou chemické substance, které negativně působí na nervový systém živočichů tím, že narušují jeho fyziologické funkce a ohrožují tak jejich život. Velmi často to jsou smrtelně nebezpečné jedy, které využívají některé organismy k obraně nebo útoku jako součást své životní strategie (Harvey, Harvey, 1993). Zatímco příroda vyrábí nervové jedy již pěkných pár milionů let, člověk připravil takový jed v chemické laboratoři teprve před 160 lety. Tím jedem byla organofosforová sloučenina, tetraethylpyrofosfát – TEPP, obr. 1 (de Clermont, 1855). TEPP byl první synteticky připravenou látkou s nervově paralytickým účinkem (Patočka, 2004). Později syntetizované látky na bázi organofosforových sloučenin, organofosfátů, se staly základem jedné kategorie smrtících chemických zbraní, známých jako nervové plyny. Jsou nejvýznamnější a nejnebezpečnější skupinou bojových chemických látek (Patočka, Měrka, 2004).



Obr. 1 Chemická struktura tetraethylpyrofosfátu (TEPP)

## Počátky chemie organických sloučenin fosforu

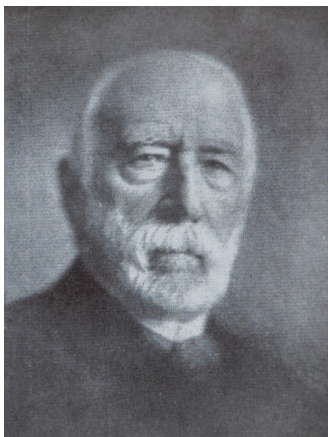
První experimenty se syntézou organických sloučenin fosforu sahají až do druhé poloviny 18. století a ztrácejí se v nepřehledné historii počátku organické chemie neuhlíkatých sloučenin. Mezi významnými osobnostmi, které dláždily cestu chemie organofosfátů, bylo několik slavných jmen: německý chemik A. W.

von Hofmann (1818 až 1892), který mimo jiné připravil methylfosforyl-dichlorid, významnou surovinu pro přípravu nervových plynů, Carl Arnold August Michaelis (1847 až 1916), profesor na univerzitě v Rostocku, který připravil řadu látek s vazbou fosfor–dusík, ruský chemik A. E. Arbusow, dr. Willy Lange a zejména Gerhard Schrader (1903–1990), který v laboratořích německé továrny IG Farbenindustrie v Leverkusenu pracoval na přípravě nových druhů insekticidně účinných látek a jako první připravil do té doby neznámé organofosforové sloučeniny, které se později staly postrachem celého lidstva: v roce 1937 tabun (dimethylamino-kyanofosfonát) a v roce 1938 sarin (O-isopropyl-methylfosfonát) (Szincz, 2005).

## Syntéza TEPP, prvního jedovatého organofosfátu

První silně jedovatý organofosfát, jehož mechanismus toxického účinku spočívá v inhibici enzymu acetylcholinesterázy, syntetizoval francouzský organický chemik Philippe de Clermont (1831–1921) (obr. 2), který pracoval v laboratoři věhlasného Charlese Adolpha Wurtze (1817–1884), profesora na pařížské Sorboně. Pod Wurtzovým vedením se de Clermont věnoval přípravě organických esterů kyseliny pyrofosforečné (Patočka, Měrka, 2005). Jednou z prvních připravených látek byl TEPP – tetraethylpyrofosfát. Výsledky svých výzkumů popsal Clermont ve dvou článcích, které byly publikovány v letech 1854 a 1855 (de Clermont 1854, 1855).

Můžeme jen spekulovat o tom, zda de Clermont věděl o vysoké jedovatosti látky, kterou připravil. Nejnížší smrtelná dávka (LDLo) TEPP pro člověka při perorálním podání je 1,7 mg/kg (Grob, Harvey, 1958), tedy asi 120 mg pro muže s váhou 70 kg. Jako všichni chemici té doby i de Clermont znal Paracelsovu definici jedu (všechny chemické látky jsou jed) a v rámci bezpečné práce v chemické labora-



**Obr. 2 Philippe de Clermont (1831–1921);**  
převzato z práce Holmstedt (1963)

toři jistě zacházel se všemi chemikáliemi opatrně, tedy i s TEPP. Přesto se zřejmě touto látkou přiotrávil. Za svého života prý býval často nemocný, nicméně se dožil pozhnaného věku 91 let. Není bez zajímavosti, že první práce o toxicitě TEPP pro zvířata byla publikována až téměř 100 let po objevu této látky (Douglas, Mathews, 1952). De Clermont byl ale první, kdo syntézu TEPP publikoval, a lze jej tak bez nadsázky považovat za zakladatele chemie jedovatých organofosforových sloučenin, které se ve 20. století staly nejvýznamnější a nejnebezpečnější skupinou bojových otravných látek a dodnes představují vážnou hrozbu pro celé lidstvo.

#### **Syntetizoval TEPP opravdu de Clermont?**

O tom, že de Clermont byl první, kdo syntézu TEPP publikoval, nejsou žádné pochybnosti. Objevily se však pochybnosti o tom, zda jej také jako první připravil. Portugalská studentka Ana Carneiro při psaní své doktorské práce nazvané „The research Schol of Chemistry of Adolphe Wurtz“ došla k přesvědčení, že prvním, kdo syntetizoval TEPP, nebyl de Clermont, nýbrž Wurtzův student jménem Moschnine, resp. Moshnin či Moschnin (Carneiro, 1992). Toto do jisté míry překvapivé zjištění nikdo nekomentoval, protože až donedávna nikdo nevěděl, kdo se pod tímto jménem skrývá. Jako chemik byl neznámý a jeho jedinou publikovanou vědeckou prací z organické chemie byla publikace o oktanolu (kapryl-alkoholu) (Moschnin, 1853). Práce vyšla v němčině v časopise Justus Liebig's Annalen der Chemie v roce 1853 a byla publikována pod vedením Heinricha Willa (1812–1890), mimořádného profesora (Ausserordentlicher Professor) na

Grossherzoglichen Hessischen Ludwigs-Universität v Giessenu, který byl nástupcem slavného Justuse von Liebiga (1803–1873).

#### **De Clermont, nebo Moschnin?**

Byl to de Clermont, anebo Moschnin, kdo poprvé připravil TEPP? Jasně do této záhady vnesl až mnohem později George A. Petroianu, v té době profesor farmakologie na univerzitě v Al Ain ve Spojených arabských emirátech. Ve spolupráci s Ane Carneiro vystopovali tuto záhadnou osobu a identifikovali ji jako Vladimíra Petroviče Mošnina z Moskvy (Petroianu, 2008). Vladimír Mošnina se zřejmě seznámil s Philippem de Clermontem na univerzitě v Giessenu, kde oba studovali chemii. Kdy se sešli v Paříži na Sorbonně, není známo, ale asi se tak stalo někdy v letech 1852–1853 (Carneiro, 1992). Oba pracovali v chemických laboratořích a na syntéze TEPP se evidentně podíleli oba, i když výsledky práce publikoval de Clermont jen pod svým jménem (de Clermont, 1855). Dnes je nemožné posoudit, jaký podíl na syntéze TEPP měl Mošnina a jaký de Clermont (Patočka, 2010).

#### **Kdo byl Vladimír Mošnina?**

Zatímco o Vladimíru Mošnini jako chemikovi toho víme jen málo, o Vladimíru Mošnini jako občanovi toho víme mnohem víc. Po několika letech strávených na Sorbonně se Mošnina někdy před rokem 1860 vrací do Moskvy, kde získává doktorát z chemie na moskevské univerzitě u profesora N. E. Lajskovského (1816–1871). Po ukončení doktorátu se věnuje učitelskému povolání. Vyučuje chemii na Alexandrově vojenském učilišti pro kadety, které bylo v roce 1863 sloučeno s Alexandrovou vojenskou školou.

Vladimír Petrovič Mošnina byl také vysokým státním úředníkem a významným hodnostářem v hierarchii carského Ruska s titulem „státní právní poradce“. Jeho jméno je zmiňováno v souvislosti s jinými významnými ruskými chemiky, jako byli např. Voskresenskij, Lajskoskij, Šiškov, Iljin nebo Sokolov (Mladencev, Tiščenko, 1938). Mošnina byl nejen vlivným, ale také bohatým občanem carského Ruska. V roce 1889 zakládá spolu se svou ženou Naděždou Konstantinovnou a synem Konstantinem Vladimirovičem nadaci pro oceňování prací z přírodních věd a vkládá do ní vstupní kapitál 8 000 rublů. Samotná cena ve výši 300 rublů měla sloužit k rozvoji vědy. Mezi prvními laureáty byl N. P. Kasterin, který získal cenu dokonce dvakrát, poprvé v roce 1892 za studium povrchového napětí kapalin při vysokých teplotách a podruhé roku 1898 za práci o odrazu

akustických vln od kovových těles. Z dalších laureátů to byli např. E. I. Spitalskij (elektrochemie), W. A. Michelson (tepelné záření), I. F. Usagin (transformace elektrického proudu), K. A. Krasuskij (chemie), W. D. Zernow (vzdušné oscilace) nebo I. I. Ostromyšlenskij (syntetický kaučuk). Po odchodu A. P. Šipova (1864 až 1875) z Výboru nižněnovgorodského výstaviště je V. P. Mošnin jmenován na jeho místo a tuto prestižní funkci vykonává v letech 1875 až 1881. Umírá v roce 1899 nebo 1900.

### Jedovaté organofosfáty po 160 letech

Když před 160 lety připravil de Clermont nebo Mošnin (či spíše oba) první jedovatý organofosfát – TEPP, nikdo netušil, že byly položeny základy pro syntézu stovek nových látek, z nichž jedny našly uplatnění v zemědělství a lesnictví v boji člověka proti škůdcům a druhé ve válce v boji člověka proti jinému člověku. De Clermont a Mošnin tak položili základ nové oblasti organické chemie – chemii organických sloučenin fosforu – ale také novému chemickému průmyslu zemědělských pesticidů a bojových otravných látek. V průběhu tzv. studené války jich bylo vyrobeno a naplněno do chemické munice takové množství, že by mohly tyto chemické zbraně vyhubit všechno lidstvo na Zemi.

I když je dnes jejich použití a výroba regulována mezinárodní smlouvou (Úmluva o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a jejich zničení), pořád se jich musíme bát. Cílem Úmluvy je zcela vyloučit možnost použití chemických zbraní a doplnit závazky již dříve přijaté Ženevským protokolem z roku 1925 a státy, které úmluvu ratifikovaly, se zavazují nejen nevyrábět a nezískávat zbraně nové, ale také zničit všechny jejich zásoby a také nepoužívat látky určené k potlačování nepokojů jako bojové prostředky (Středa, Patočka, 2014). Nicméně ne všechny země Úmluvu ratifikovaly a od doby jejího podpisu (1996) byla několikrát porušena.

V roce 1988, v posledním roce irácko-iránské války, zaútočila irácká letadla s chemickými zbraněmi na kurdské městečko Halabďa u iránských hranic. Hlavní bojovou chemickou látkou byl organofosfát sarin. Výsledkem útoku bylo 5 000 mrtvých a 10 000 zraněných, z velké části žen a dětí (Mac-

Ilwain, 1993). V roce 2013, v průběhu občanské války v Sýrii, došlo v Ghútě, na východním předměstí Damašku, k chemickému útoku (Pita, Domingo, 2014). Podle povstalců chemické zbraně použila syrská armáda podporující režim Bašára al-Asada, režim naopak vinil z použití zbraní povstalice (Waterman, 2013; Leander, 2014). Sýrie byla v době útoku jedním z pěti států, které nepodepsaly Úmluvu o chemických zbraních, respektive jedním ze sedmi států, které ji neratifikovaly. Syrská vláda v roce 2012 přiznala, že vlastní chemické zbraně. Podle zjištění Organizace spojených národů bylo při útoku použito 350 litrů sarinu. Uváděný počet obětí se lišil podle toho, která strana vydávala prohlášení. Svobodná syrská armáda oznámila 1 729 mrtvých a až 6 000 zasažených, zatímco nezávislá organizace Lékaři bez hranic potvrdila zhruba 3 600 ošetřených a 355 mrtvých.

Nervově paralytické organofosfáty jsou často také používány při teroristických útocích. Mezi léty 1990 až 1995 provedla japonská náboženská sekta Óm šinrikjó 17 chemických a biologických útoků, z čehož 10 bylo provedeno otravnými látkami (4 sarinem, 4 látkou VX, což je také organofosfát, 1 fosgenem a 1 kyanovodíkem) a 7 útoků bylo provedeno biologickými látkami (Kučera, 2004). Mezi nejznámější teroristické útoky provedené chemickou otravnou látkou patří sarinový útok v tokijském metru v roce 1995. Při útoku zemřelo 12 cestujících a pracovníků metra a více než 5 000 lidí potřebovalo lékařské ošetření (Okumura et al., 1998).

### ZÁVĚR

Historie jedovatých organofosforových sloučenin se začala psát před 160 lety, když byl syntetizován tetraethylpyrofosfát (TEPP). V tomto dlouhém časovém období byly objeveny jejich insekticidní vlastnosti, objasněn mechanismus toxického účinku spočívající v inhibici enzymu acetylcholinesterázy, ale zejména byly objeveny látky s vojenským využitím jako chemické zbraně, které rozhodujícím způsobem změnily pohled na vedení války a přispěly k výrazné polarizaci světa v období studené války. Smutnou skutečností zůstává, že ani 160 let po jejich objevení se těchto jedů, způsobujících krutou a bolestivou smrt, nemůžeme přestat obávat.

## LITERATURA

1. Carneiro A (1992). The Research School of Chemistry of Adolphe Wurtz, Paris, 1853–1884. Thesis, Canterbury, University of Kent.
2. de Clermont P (1854). Note sur la préparation de quelques éthers. C.R. 39: 338–340.
3. de Clermont P (1855). Mémoire sur les éthers phosphoriques Ann Chim Phys. 44: 330–336.
4. Douglas WW, Mathews PB (1952). Acute tetraethyl-pyrophosphate poisoning in cats and its modification by atropine or hyoscine. J. Physiol. 116: 202–218.
5. Grob D, Harvey JC (1958). Effects in man of the anticholinesterase compound sarin (isopropyl methyl phosphonofluoridate). J Clin Invest. 37/3: 350–368.
6. Harvey AL, Harvey AL (1993). Natural and Synthetic Neurotoxins. London Acad. Press, 359 s.
7. Holmstedt B (1963). Structure-activity relationships of the organophosphorus anticholinesterase agents. In: Koelle GB (ed.). Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. Cholinesterases and Anticholinesterase Agents. Springer-Verlag, Berlin, 1220 s.
8. Kučera J (2004). Sarin a jiné nervové jedy: nástroj války a terorismu. Kontakt. 6/3: 144–149.
9. Leander A (2014). Essential and Embattled Expertise: The Knowledge – Expert – Policy Nexus around the Sarin Gas attack in Syria. Politik. 17/2: 26–37.
10. MacIlwain C (1993). Study proves Iraq used nerve gas. Nature. 363/6424: 3.
11. Mladencev MN, Tiščenko VE (1938). Dmitrij Ivanovič Mendělejev, život a dílo. Citováno podle Petroianu, 2008 (cit. 15).
12. Moschnin W (1853). Über den Caprylalkohol. Lieb. Ann. 87: 111–117.
13. Okumura T, Suzuki K, Fukuda A, Kohama A, Takasu N, Ishimatsu S, Hinohara S (1998). The Tokyo subway sarin attack: disaster management, Part 1: Community emergency response. Acad Emerg Med. 5/6: 613–617.
14. Patočka J (2004) Vojenská toxikologie. Praha: Grada, 178 s.
15. Patočka J (2010). Kdo syntetizoval první organofosforový inhibitor acetylcholinesterasy? Voj Zdrav Listy. 79/3: 126–128.
16. Patočka J, Měrka V (2004). 150 let historie jedovatých organofosfátů. Bull ČSBMB. 32/2: 44–46.
17. Patočka J, Měrka V (2005). Les neurotoxiques organo-phosphorés 150 ans d'histoire. Rev Int Services Santé Forc Armées 78: 289–291.
18. Petroianu GA (2008). The history of cholinesterase inhibitors: who was Moschnin(e)? Pharmazie. 63: 325–327.
19. Pita R, Domingo J (2014). The Use of Chemical Weapons in the Syrian Conflict. Toxics 2/3: 391–402.
20. Středa L, Patočka J (2014). Zneschopňující chemické látky – ohrožení účelu a cíle Úmluvy o zákazu chemických zbraní? Kontakt .16/1: 65–72.
21. Szinicz L (2005). History of chemical and biological warfare adents. Toxicology. 214/3: 167–181.
22. Waterman S (2013). Syrian rebels used Sarin nerve gas, not Assad's regime: UN official. Washington Times, May 6.

---

### ✉ Kontakt:

Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc., Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie, toxikologie a ochrany obyvatelstva, E. Destinové 46, 370 05 České Budějovice  
E-mail: toxicology@toxicology.cz