

KDO SYNTETIZOVAL PRVNÍ ORGANOFOSFOROVÝ INHIBITOR ACETYLCHOLINESTERASY?

Jiří PATOČKA

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie, České Budějovice

a

Vysoká škola aplikovaných ekonomických studií, s. r. o., Praha

Souhrn

Tetraethylpyrofosfát (TEPP), první synteticky připravený organofosforový inhibitor cholinesterasy, je přičítán francouzskému chemikovi Phillipe de Clermont. Nicméně některá fakta napovídají, že první syntéza TEPP byla provedena Clermontovým kolegou, který také pracoval v laboratoři Adolpha Wurtze v Paříži. Touto osobou byl ruský student Vladimír Petrovič Mošnin z Moskvy. Zatímco Clermont byl dobře známou osobností, Mošnina nikdo neznal. Zásluhou mladé portugalské badatelky Ana Carneiro a profesora George A. Petroianu z Univerzity ve Spojených arabských emirátech, podařilo se objasnit dosud neznámou historii organofosforových inhibitorů cholinesterasy.

Klíčová slova: Tetraethylpyrofosfát; TEPP; Inhibitor cholinesterasy; Historie.

Who Synthetised the First Organophosphorus Inhibitor of Acetylcholinesterase?

Summary

The tetraethyl pyrophosphate (TEPP), the first synthetically prepared organophosphorus inhibitor of acetylcholinesterase, is put down to the French chemist Philippe de Clermont. Nevertheless, certain facts show that the first synthesis of TEPP was achieved by Clermont's colleague, likewise working in Adolphe Wurtz's laboratory in Paris. This person was a Russian student, Wladimir Petrovich Moschnine from Moscow. While Clermont was well known, nobody knew who Moschnine was. Due to young Portuguese researcher, Ana Carneiro, and Professor George A. Petroianu from the United Arab Emirates University, they managed to elucidated yet unknown history of organophosphate cholinesterase inhibitors.

Key words: Tetraethyl pyrophosphate; TEPP; Cholinesterase inhibitor; History.

Úvod

Organofosforové inhibitory acetylcholinesterasy představují skupinu syntetických látek s vysokou toxicitou pro živočichy (8). Formálně je lze rozdělit na látky se selektivní toxicitou pro hmyz, které našly uplatnění jako insekticidy v zemědělství a lesnictví, a látky s vysokou toxicitou pro savce (6). Ty nejtoxičtější, jako např. sarin, soman či látka VX, se uplatnily jako bojové otravné látky a byly plněny do chemické munice, která dodnes patří mezi nejnebezpečnější chemické zbraně (11). Pro svůj účinek na člověka jsou označovány jako nervově paralytické organofosfáty (12). Jejich historie začíná ve 40. letech minulého století v nacistickém Německu a je spojena se jménem vojenského chemika Gerharda Schradera (1903–1990).

Organofosforové sloučeniny

První experimenty se syntézou organofosforových sloučenin však sahají až do druhé poloviny 18. století a ztrácejí se v nepřehledné historii počátku organické chemie neuhlíkatých sloučenin. Mezi osobnostmi, které dláždily cestu chemie organofosfátů byl slavný německý chemik A. W. von Hofmann (1818 až 1892), který mimo jiné připravil methylfosforyldichlorid, 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 insekticid a syn-

tetizoval do té doby neznámé organofosforové sloučeniny, jež se později staly postrachem celého lidstva: v roce 1937 tabun (dimethylamino-kyanofosfonát) a v roce 1938 sarin (O-isopropyl-methylfosfonát) (13).

Organofosforové jedy

Všichni, kteří se v poslední době o historii organofosforových sloučenin zajímají, vycházejí z jednoho literárního pramene, a tím je Holmstedtova kapitola nazvaná Cholinesterases and Anticholinesterase Agents v knize G. E. Koelleho Handbuch der Experimentellen Pharmakologie z roku 1963 (7). Tato kniha byla po dlouhá léta uznávaným zdrojem informací pro všechny, kteří se vysoce toxickými organofosfáty a cholinesterasami zabývali, ať už teoreticky, nebo prakticky. Po dlouhá léta byla uznávanou neoficiální učebnicí „vojenské toxikologie“ a je velmi pravděpodobné, že její funkci nyní převzme nově vydaná kniha prof. Rameshe C. Gupty Handbook of the Toxicology of Chemical Warfare Agents (5).

Holmstedt studiem starých chemických časopisů vypátral, že první pokusy s přípravou organofosforových sloučenin prováděli francouzští chemici na pařížské Sorboně. První cholinesterasový inhibitor se strukturou organofosfátu syntetizoval organický chemik Philippe de Clermont (1831–1921), který pracoval v laboratoři věhlasného francouzského chemika Charlese Adolpha Wurtze (1817–1884), profesora na Sorboně, kde se pod jeho vedením věnoval přípravě organofosforových sloučenin, esterů kyseliny pyrofosforečné (13, 14). Tímto organofosfátem byl tetraethylpyrofosfát (TEPP), jehož toxicita však byla objevena až mnohem později (4, 16). Clermontovy výzkumy byly publikovány ve dvou pracích v letech 1854 a 1855 (2, 3).

Clermont kontra Mošnin

Portugalská studentka Ana Carneiro při práci na své doktorské práci nazvané „The research Schol of Chemistry of Adolphe Wurtz“ došla k přesvědčení, že prvním, kdo syntetizoval TEPP, nebyl Clermont, nýbrž Wurtzův student jménem Moschnine, resp. Moshnin či Moschnin (1). Až donedávna nikdo nevěděl, kdo se pod tímto jménem skrývá. Jasno do této záhady vnesl až George A. Petroianu, tehdy 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 Mošnina z Moskvy (15).

Kdo byl Mošnin?

Ana Carneiro zjistila (1), že pravděpodobně jedinou Mošninovou publikovanou vědeckou prací z organické chemie je publikace o oktanolu (kaprylalkoholu) (10). Práce vyšla v němčině v časopise Justus Liebigs Annalen der Chemie v roce 1853 a byla publikována pod vedením Heinricha Willa (1812–1890), mimořádného profesora (Ausserordentlicher Professor) na Grossherzoglichen Hessischen Ludwigs Universitaet v Giessenu a syna slavného Justus von Liebiga (1803–1873) (15).

Zde se zřejmě Mošnin seznámil z Philippem de Clermontem, který také studoval chemii na Univerzitě v Giessenu. Kdy se sešli v Paříži není známo, ale asi se tak stalo někdy v letech 1852–1853 (1). Někdy před rokem 1860 se vrací Mošnin do Moskvy, kde získává doktorát z chemie na moskevské univerzitě u profesora N. E. Lajskovského (1816–1871). Poté vyučoval chemii na Alexandrově vojenském učilišti pro kadety, která byla v roce 1863 sloučena s Alexandrovou vojenskou školou. Vladimir Petrovič Mošnin 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 (9).

Mošnin byl bohatý občan, a tak v roce 1889 zakládá spolu se svou ženou Naděždou Konstantinovnou a synem Konstantinem Vladimirovičem nadaci pro ocenění prací z přírodních věd se vstupním kapitálem 8000 rublů. Samotná cena ve výši 300 rublů měla sloužit k rozvoji vědy. Mezi prvními lauréáty 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 pre-

stižní funkci vykonává v letech 1875 až 1881. Umírá v roce 1899 nebo 1900.

Závěr

Historie organofosforových inhibitorů cholinesterasy se začala psát před více než 150 lety. V tomto dlouhém časovém období byly objeveny jejich insekticidní vlastnosti, objasněn mechanismus toxického účinku, ale zejména byly objeveny látky s vojenským využitím jako chemických zbraní, které rozhodujícím způsobem změnily pohled na vedení války a přispěly k výrazné polarizace světa v období studené války.

Poděkování

Můj dík patří prof. George A. Petroianu, vedoucímu katedry buněčné biologie a farmakologie Lékařské fakulty Floridské mezinárodní univerzity v Miami, za poskytnutí cenných informací.

Literatura

1. CARNEIRO, A. *The Research School of Chemistry of Adolphe Wurtz, Paris, 1853–1884*. Thesis, Canterbury, University of Kent, 1992.
2. CLERMONT, C. de. Note sur la preparation de quelques ethers. C. R., 1854, vol. 39, p. 338–340.
3. CLERMONT, P. de. Memoire sur les ethers phosphoriques. *Ann. Chem. Phys.*, 1855, vol. 44, p. 330–336.
4. DOUGLAS, WW. – MATHEWS, PB. Acute tetraethylpyrophosphate poisoning in cats and its modification by atropine or hyoscine. *J. Physiol.*, 1952, vol. 116, p. 202–218.
5. GUPTA, RC. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*. Elsevier Publ., 2009, ISBN 978-0-12-374484-5
6. GUPTA, RC. *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds*. Elsevier Sci. Technol. Book, 2005, 763 p. ISBN 9780120885237.
7. HOLMSTEDT, B. Structure-activity relationship of the organophosphorus anticholinesterase agents. In KOELLE, GB. (Ed.). *Cholinesterases and Anticholinesterase Agents*. Springer, 1963.
8. CHAMBERS, JE. – LEVI, PE. *Organophosphates. Chemistry, Fate and Effects*. Elsevier Publ., 1992, 440 p. ISBN 9780121673451
9. MLADENCEV, MN. – TIŠČENKO, VE. *Dmitrij Ivanovič Mendělejev, život a dílo*. 1938. Citováno podle Petroianu, GA., 2008 (cit. 15).
10. MOSCHNIN, W. Über den Caprylalkohol. *Lieb. Ann.*, 1853, vol. 87, p. 111–117.
11. PATOČKA, J., et al. *Vojenská toxikologie*. Praha, Grada Publ., 2004. 178 s. ISBN 8024706083
12. PATOČKA, J. – KUČA, K. – DOHNAL, V. – JUN, D. Chemický terorismus. *Kontakt*, 2006, roč. 8, s. 123–127.
13. PATOČKA, J. – MĚRKA, V. 150 let historie jedovatých organofosfátů. *Bull. ČSBMB*, 2004, roč. 32, s. 44–46.
14. PATOČKA, J. – MĚRKA, V. Les neurotoxiques organophosphorés 150 ans d'histoire. *Rev. Int. Services Santé Forc Armées*, 2005, vol. 78, p. 289–291.
15. PETROIANU, GA. The history of cholinesterase inhibitors: who was Moschnin(e)? *Pharmazie*, 2008, vol. 63, p. 325–327.
16. POTTER, C. Tetraethyl pyrophosphate as an insecticide. *Nature*, 1949, vol. 163, p. 379.

Korespondence: Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.
Jihočeská univerzita
Fakulta sociálně zdravotní
Katedra radiologie a toxikologie
Matice školské 17
370 01 České Budějovice
e-mail: profesor.patocka@gmail.cz

Do redakce došlo 19. 5. 2009