

## **Pane prezidente odvolejte BIS. Chemické listy 2011 postačí.**

**Jak děsivé je vědět, že premiér lže, ministr obrany lže, vláda se chová jako poslední pohůnek amerického pána velkomožného. Prý Česká republika s plynem Novičok nic společného nemá. A ejhle! Stačí otevřít chemické listy – z roku 2011 (105, str. 323-333) – týkající se chemických bojových látek a „neznámý“ NOVIČOK je náhle na světě a ještě navíc v Česku a s potřebnými chemickými vzorci.**

## POTENCIÁLNÍ BOJOVÉ CHEMICKÉ LÁTKY

**EMIL HALÁMEK a ZBYNĚK KOBLIHA**

*Ústav ochrany proti zbraním hromadného ničení, Univerzita obrany, Váta Nejedlého, 682 03 Vyškov  
emil.halamek@unob.cz., zbynek.kobliha@unob.cz*

Došlo 20.7.09, přepracováno 30.9.10, přijato 2.11.10.

Klíčová slova: bojové chemické látky, chemické zbraně, binární chemická munice, nervově paralytické látky, bojové organofosfáty, novičok, fentanyl, Kolokol-1.

### Obsah

1. Úvod
2. První generace CHZ, bojové chemické látky 1. světové války a období do 30. let dvacátého století
3. Nervově paralytické BCHL druhé generace CHZ, období 30. až 60. let
4. BCHL série V, NPL se zvýšenou toxicitou, 50.–70. léta
5. Tabulkové látky typu VX
6. Další nové BCHL od 2. světové války do 60. let
7. Toxické látky zkoumané v období od 2. světové války až do 60. let, které se nezachycují ve filtru ochranné masky
8. Potenciální bojové látky s neobvyklým účinkem a zvýšenou toxicitou, studované v 50.–80. letech
9. Toxiny jako potenciální bojové látky
10. Třetí generace CHZ, binární NPL, 60.–70. léta
11. Přechod ke čtvrté generaci CHZ, binární NPL se zvýšenou těkavostí, 70. léta
12. Čtvrtá generace CHZ, binární NPL se zvýšenou toxicitou a těkavostí, 70.–90. léta
13. Sloučeniny projektu FOLIANT/NOVIČOK
14. Psychofarmaka jako potenciální vojenské toxické látky, od 2. světové války do současnosti
15. Fentanyl, jeho analoga a homology
16. Závěr, potenciální vojenské toxické látky po roce 1993

### 1. Úvod

Ukázat na malém prostoru průřez více než osmi desítkami let existence chemických zbraní (CHZ) není jednoduché a ani možné bez určitých generalizací. Historie CHZ se ale neomezuje jen na období mezi prvním plynovým útokem chlorem (1915), který je spíše symbolicky považo-

ván za zrod moderních CHZ, a vstupem v platnost mezinárodní Úmluvy o zákazu a likvidaci CHZ (1993)<sup>1,2</sup>. Pomineme-li toto historicky dlouhé období, v minulosti doprovázené četnými pokusy o použití toxických látek v boji, nesmíme zapomenout na aktuální rizika terorismu, hrozícího použitím toxických látek a používajícího tuto hrozbu jako vysoce účinnou, především psychologickou zbraň.

### 2. První generace CHZ, bojové chemické látky 1. světové války a období do 30. let dvacátého století

Novodobá historie CHZ začíná zároveň s 1. světovou válkou. Po rozpačitých začátcích na obou stranách západní fronty s použitím málo efektivní munice plněné dráždivými látkami (ethyl-bromacetát – Francie, *o*-dianisidin – Německo), se iniciativy záhy ujímá Německo v souladu se svou pozicí chemické a průmyslové velmoci. V průběhu války se CHZ prudce vyvíjí, ať již v oblasti prostředků dopravy na cíl, tak i sortimentu použitých bojových chemických látek (BCHL). Získané empirické poznatky jsou zobecnovány a vzniká tak postupně teorie použití těchto novodobých zbraní hromadného ničení. Jako BCHL byly vyzkoušeny desítky chemických látek a používány všechny tehdy možné způsoby dopravy na cíl. Fakticky úspěšných BCHL však bylo jen několik. Použití převážně inhalačních jedů v kombinaci s jedovatými dýmy dráždivých arsinů si vynutilo rozvoj ochranných masek (OM) a jejich filtrů. V postupně probíhající eskalaci chemické války se stal převratným zlomem německý vynález, kterým byla nová BCHL [bis(2-chlorethyl)sulfid, sirmý yperit, hořčičný plyn], která působila na dýchací cesty i lokálně na pokožce. Vzniklé popáleniny se velmi špatně hojily (Schéma 1).

Při působení kapalného aerosolu na oči se dočasně ztrácel zrak<sup>3</sup>. Bojové nasazení yperitu bylo velmi efektivní v podmínkách tehdejší převážně pozíční války vzhledem k jeho schopnosti dlouhodobě kontaminovat povrchy v bojových postaveních. Použití yperitu akcentovalo v rámci individuální protichemické ochrany nutnost chránit celý povrch těla, s důrazem na obnažené okrsky pokožky.

### 3. Nervově paralytické BCHL druhé generace CHZ, období 30. až 60. let

Bezprostředně po 1. světové válce nikdo nepochyboval o tom, že se příští válka bez CHZ neobejde. Čím více se tento konflikt jevil reálný, tím intenzivněji probíhala všestranná příprava potenciálních účastníků. Vedle hromadění zásob chemické munice, BCHL a dalšího chemického

# Pane prezidente odvolejte BIS. Chemické listy 2011 postačí.

Chem. Listy 105, 323–333 (2011)

Referát

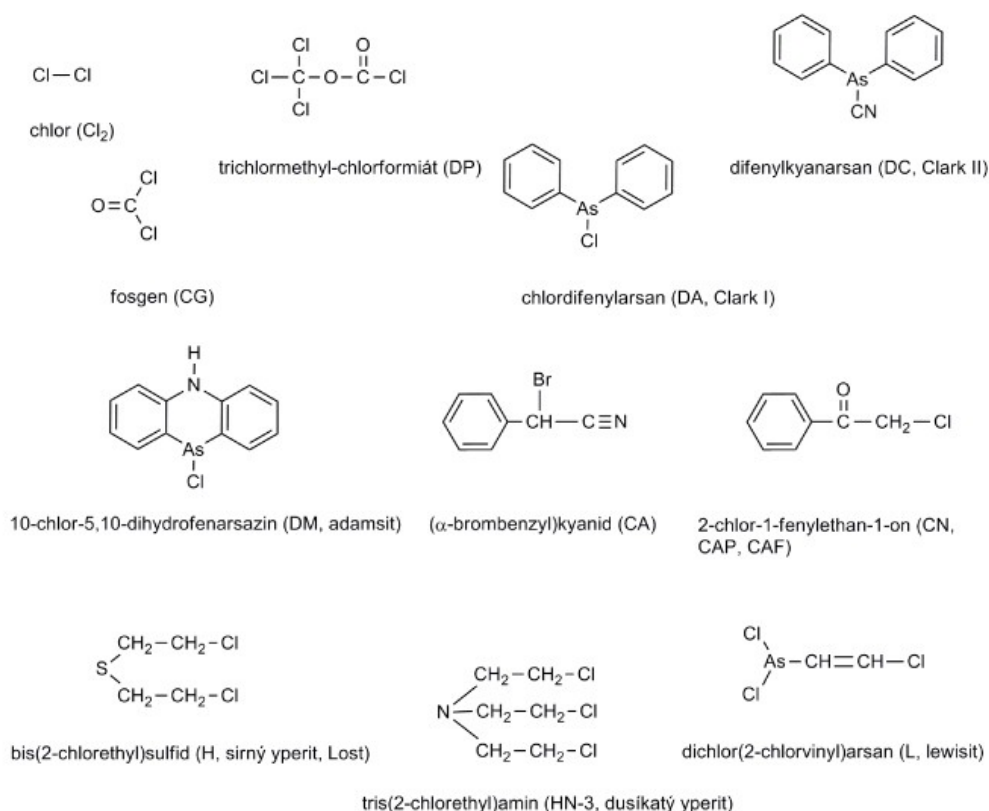


Schéma 1.

materiálu, se realizovaly i projekty výzkumu a vývoje v řadě oblastí. Nikterak překvapivě se již před vypuknutím války dostalo do popředí nacistické Německo, které si i nadále uchovávalo svou vysokou úroveň v oblasti technických a přírodních věd. Chemické vědy tak byly stále německou doménou. Při výzkumu syntetických insekticidů byla v roce 1936 skupinou G. Schradera (IG Farben) objevena (1936) sloučenina analogická tehdy již dlouho známému diisopropyl-fosforofluoridátu (DFP), tabun [ethyl-(dimethylamido)fosforokyanidát, Gelan, Trilon 83, GA], sloučenina, která na svou toxicitu upozornila již své tvůrce přímo v laboratoři. Výzkum dál již cíleně pokračoval v hledání dalších, ještě toxicitějších BCHL. Posléze (1939) byl objeven sarin (isopropyl-methylfosfonofluoridát, Trilon 46, GB) a před koncem 2. světové války (1944) i soman [(3,3-dimethylbutan-2-yl)-methylfosfonofluoridát, GD] (Schéma 2). Němci do dubna 1945 vyrobili 8770 t tabunu, 1260 t sarinu a 20 t somanu. Část tabunu a sarinu byla plněna do dělostřeleckých granátů a leteckých pum, a to vše vedle tisíců tun BCHL první generace. Spojenci v této oblasti značně zaostali, a to i přestože anglický che-

mik B.C. Saunders včas demonstroval kompetentním vojenským představitelům toxické vlastnosti DFP.

Okamžitě po válce spojenci studovali úspěchy nacistické vojenské vědy a tedy i v oblasti CHZ. Ukázalo se, že bojové organofosfáty jsou extrémně toxické a představují nepochybně novou kategorii, generaci CHZ. Jako podstata jejich toxického účinku bylo shledáno, že jde o ireverzibilní silné inhibitory životně důležitého enzymu acetylcholinesterasy (ACHE) působícího v neuronech. Poté začaly práce, urychlené rozpoutanou studenou válkou, směřující k využití německých úspěchů v oboru CHZ. Již koncem 50. let jsou prezentovány práce tří výzkumných skupin – L. E. Tamelin a spol. (Švédsko), R. Gosh a spol. (Porton Down, GB), G. Schrader (Bayer AG, SRN), které se stávají základem pro vznik nové skupiny nervově paralytických látek (NPL) se zvýšenou toxicitou při působení přes pokožku, látek série V. Jejich nejtoxicitějším a neznámějším představitelem je VX, S-[2-(diisopropylamino)ethyl]-O-ethyl-methylfosfonothioát<sup>4,5</sup>.

# Pane prezidente odvolejte BIS. Chemické listy 2011 postačí.

Chem. Listy 105, 323–333 (2011)

Referát

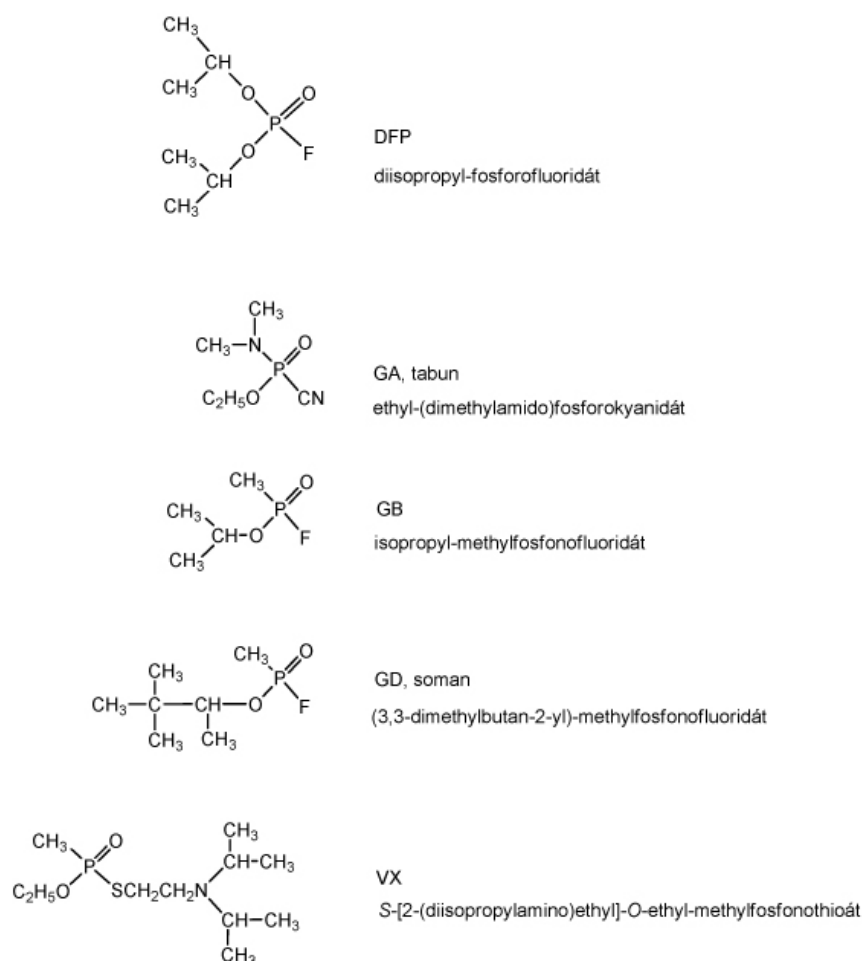


Schéma 2.

## 4. BCHL série V, NPL se zvýšenou toxicitou, 50.–70. léta

Tyto sloučeniny typu fosfonylovaného nebo fosforylovaného thiocholinu, které postrádají silně elektronegativní halogen nebo kyanoskupinu, jen velmi neochotně podléhají, ve srovnání s většinou typických organofosforových BCHL série G typu sarin, nukleofilní substituci a tedy i hydrolýze, včetně enzymatické. Tato skutečnost, vedle extrémně nízké těkavosti zabezpečující plnou resorpci z nechráněné pokožky do krevního řečiště a následující transport na zásahové místo, kterým je především neuronová ACHE, odlišuje obě skupiny. Rozdíl v kožní toxicitě mezi látkami typu sarin a VX, sériemi G a V činí až tři řády (Schéma 3).

## 5. Tabulkové látky typu VX

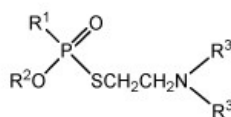
Překvapivě nebo dokonce kuriózně může působit zjištění, že vojenští chemici tří velmocí (USA, SSSR, ČLR) v přísném utajení vyvinuli sloučeniny typu V (VX, R 33, VXC) velmi podobných vlastností, leč odlišných struktur, které jsou isomery (schéma 3).

Výzkumníci při tom nepochybně vycházeli z podobných, ne-li shodných výchozích požadavků, jako je vysoká stálost při skladování BCHL, kapalně skupenství a vysoká kožní toxicita. Na druhé straně můžeme tuto skutečnost považovat za významnou indicii, že již byly nalezeny látky s maximální možnou letální (smrtebnou) toxicitou velmi stabilní v kapalně skupenství, s molekulovou hmotností do 300 Da.

# Pane prezidente odvolejte BIS. Chemické listy 2011 postačí.

Chem. Listy 105, 323–333 (2011)

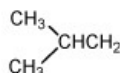
Referát




R¹ = CH₃ VX, R 33, VXC, VM, model Vx  
C₂H₅ VE, VS

R² = C₂H₅ VX, VE, VM, VS, model Vx

CH₃(CH₂)₃ VXC

 R 33

R³ = CH₃ model Vx  
C₂H₅ VM, VE, R 33, VXC

 VX, VS

O-alkyl-S-[2-(dialkylamino)ethyl]-alkylfosforothioát

R¹ = C₂H₅O R² = C₂H₅ R³ = C₂H₅ VG

Schéma 3.

## 6. Další nové BCHL od 2. světové války do 60. let

Období po 2. světové válce, na rozdíl od smrtících BCHL, přineslo hned celou plejádu BCHL dočasně vyřazujících z boje. Pro tyto neusmrcující BCHL je charakteristické velmi široké rozpětí mezi účinnými dávkami vyřazujícími z boje a letálními dávkami. Tyto tuhé sloučeniny, s výjimkou látky CH (1-methoxycyklohepta-1,3,5-trien), která je kapalinou, jsou převážně dráždivé a v kontaktu s pokožkou vyvolávají bolestivé pálení. Pro takové látky se stále častěji používá termín algogeny (Schéma 4).

Poměrně vysoká těkavost v tuhém stavu, která je charakteristická zejména pro látky CS [(2-chlorbenzyliden) malononitril], CR (dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin) a OC (alkaloid kapsaicin), může dlouhodobě kontaminovat prostor se sedimentovaným aerosolem, učinit ho neobyvatelným pro živou sílu bez prostředků individuální protichemické ochrany. Do značné míry přelomovou skutečností bylo zařazení do výzbroje látky BZ, chinuklidin-3-yl-difenyl(hydroxy)acetát, která svými účinky patří mezi psychofarmaka, a jejíž vyřazující účinek je velmi dlouhý. Tato sloučenina (strukturní analog základního neurotransmiteru acetylcholinu a cholinolytikum) je syntetickým alkaloidem blízkým skopolaminu a atropinu (rostlinná čeleď *Solanaceae*). O zařazení látky BZ do chemického arzenálu rozhodla především tepelná stálost, která dovoluje uvedení do bojového stavu ve formě jedovatého dýmu pomocí pyrotechnických směsí a výbušin<sup>6</sup>.

## 7. Toxické látky zkoumané v období od 2. světové války až do 60. let, které se nezachycují ve filtru ochranné masky

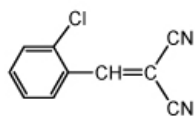
V průběhu těchto let se objevila snaha nalézt a vyvinout BCHL, které jsou schopny překonat bariéru tvořenou moderní OM a jejím filtrem na bázi modifikovaného aktivního uhlí (AU). Kromě obejití OM použitím BCHL s vysokou kožní účinností, byly z tohoto hlediska zkoumány karbonyly kovů (železa, niklu), které se v přítomnosti AU rozkládají za uvolnění toxického CO, dále reaktivních hydridů kovů a polokovů (arsan, borany, fosfany, sulfany), které se v přítomnosti AU přeměňují na oxidy za současného ohřátí ochranné vrstvy filtru OM. Tím však filtr ztrácí schopnost účinně zachycovat toxické látky.

Testy však nevedly k očekávaným výsledkům. Ukázalo se, že je nadějnější věnovat se některým organofluorovým sloučeninám, případně dalším halogensloučeninám, které se obecně málo sorbují na AU (chlorcyan, CK), (dichlorformaldoxim, CX), [trichlor(nitro)methan, chlorpikrin, PS], (pentafluor-2-(trifluormethyl)propen, PFIB) a za určitých podmínek, jako je vysoká relativní vlhkost vzduchu, se sorbují zcela zanedbatelnou měrou, jako např. fosgen (CG). Některé z těchto sloučenin se nám do dnešních dnů dochovaly jako archaické BCHL a jiné, což je vážnější, jako potenciální prekurzory BCHL posledních generací CHZ (Schéma 5).

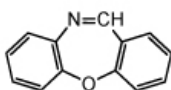
# Pane prezidente odvolejte BIS. Chemické listy 2011 postačí.

Chem. Listy 105, 323–333 (2011)

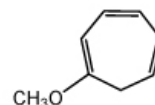
Referát



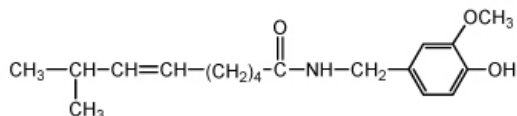
(2-chlorobenzylidene)malononitril (CS)



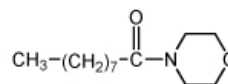
dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin (CR)



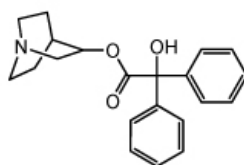
1-methoxycyklohepta-1,3,5-trien (CH)



8-methyl-*N*-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)non-6-enamid (OC)

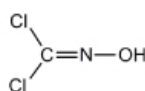


4-nonanoylmorfolin  
(morfolid pelargonové kyseliny)

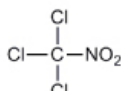


chinuklidin-3-yl-difenyl(hydroxy)acetát, BZ

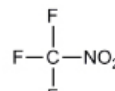
Schéma 4.



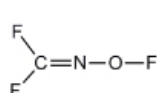
dichlorformaldehyd-oxim (CX)



trichlor(nitro)methan (PS, chlorpikrin)



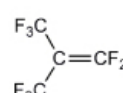
trifluor(nitro)methan



O-fluordifluorformaldehyd-oxim



trifluor(nitroso)methan



pentafluor-2-(trifluormethyl)propen (PFIB)

Schéma 5.

## 8. Potenciální bojové látky s neobvyklým účinkem a zvýšenou toxicitou, studované v 50.–80. letech

Přinejmenším po 2. světové válce byly všechny nové syntetizované nebo izolované sloučeniny soustavně testovány z hlediska toxicity. Kromě těchto objemných souborů informací využívaných vojenskými chemickými specialisty byly toxické látky aktivně vyhledávány, syntetizovány

nebo izolovány a studovány se zřetelem na extrémní toxicitu, nebo neobvyklý mechanismus účinku ve srovnání s aktuálními BCHL. Není překvapením, že velké úsilí bylo vynaloženo na studium organofosforových sloučenin. Přestože se nenaplnilo očekávání objevu celé plejády extrémně toxických organofosfátů, byly objeveny a prostudovány bicycklické fosfity a fosfáty.

Tyto sloučeniny mají mechanismus účinku odlišný než organofosfáty, jsou totiž inhibitory neurotransmiteru  $\gamma$ -aminomáselné kyseliny (GABA). Jsou synteticky snadno

# Pane prezidente odvolejte BIS. Chemické listy 2011 postačí.

Chem. Listy 105, 323–333 (2011)

Referát

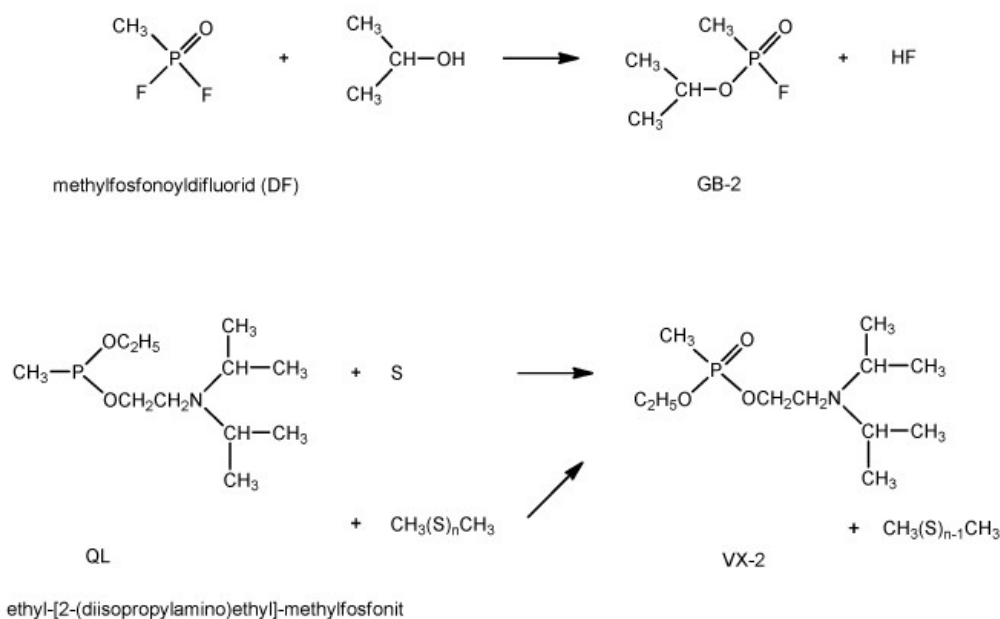


Schéma 6.

dostupné, ale zásadní překážkou jejich využití jako BChL je jejich tuhé skupenství (bicyklické fosfáty) a nebo nedostatečná toxicita (bicyklické fosfity). Obdobně byla syntetizována a studována řada sloučenin, z nichž na sebe nejvíce upozornily norbornany a karbamáty. Mezi nimi byly nalezeny látky, které svou toxicitou předstihly BChL. Nicméně při polních testech se ukázalo, že tyto látky nemají potřebnou stabilitu pro uvedení do bojového stavu a nedostatkem je opět jejich tuhé skupenství. Už v 70. letech byla věnována značná pozornost biochemickým faktorům, regulujícím důležité životní funkce, jako např. krevní tlak apod.

## 9. Toxiny jako potenciální bojové látky

Mezi látky, které byly automaticky akceptovány jako potenciální BChL, patří toxiny rozličných účinků. Tyto látky na sebe zpravidla upozornily právě svou velmi vysokou toxicitou. Přestože se některé toxiny svou toxicitou vyrovnají NPL a některé je i o několik řádů předčí (polypeptidy a proteiny, např. botulin, ricin), nestaly se standardní BChL. Důvody byly nasnadě. Vesměs jde o látky biologicky a strukturně natolik složité, že ani ty jednodušší, nebiřkovinné povahy (saxitoxin, batrachotoxin, palytoxin a další) nelze efektivně syntetizovat, přestože je jejich struktura i syntéza zcela vyřešena. Rovněž biotechnologická výroba není nikterak levná ani dnes. Pokusy o přípravu toxičtějších polosyntetických derivátů toxinů nepřinesly, až na pár drobných výjimek, hodnotný výsledek. Navíc, a to je podstatné, při testech na polygonu se v reálných podmínkách neprokázal jejich efekt úměrný

vysoké toxicitě; výsledky získané např. s VX a botulinem byly srovnatelné. Důvodem byly ztráty toxinu při uvedení do bojového stavu, ztráty účinkem vnějšího prostředí, zejména působením slunečního UV záření a vzdušného kyslíku. V neposlední řadě i tuhé skupenství toxinu je silně znevýhodňovalo proti kapalným BChL. Z celé sestavy toxinů se vydělují mykotoxiny, zvláště pak trichotheceeny (především T-2) a aflatoxiny. Ty byly vesměs shledány dostatečně stabilní pro mechanické a tepelné uvedení do bojového stavu, ale pokud jde o toxicitu při polních testech, značně pokulhávaly za klasickými BChL. Příčinou je zřejmě opět nevhodné skupenství. Jedinou výjimkou je patrně stafylokokový enterotoxin (PG) a to zejména díky svému značnému vyřazujícímu potenciálu, mimo jiné i jako silné emetikum (způsobuje zvracení). Účinkuje již v nepatrných dávkách, ale není schopen působit nevratné zdravotní změny (jen 2–3 % zasažených)<sup>7</sup>.

## 10. Třetí generace CHZ, binární NPL, 60.–70. léta

Problémy s výrobou a skladováním zásob konečných jednosložkových BChL a rovněž náročná a drahá likvidace vadné a expirované (s prošlou lhůtou) chemické munice, nesouhlas místního obyvatelstva, činnost ekologických organizací a v neposlední řadě i absence nových BChL s potřebnou extrémní stálostí při skladování, vyústily v zahájení programu binární chemické munice (CHM). Pro tento program byly nakonec vybrány dvě NPL, sarin a látka VX (Schéma 6).

Pro munici s menší náplní byla navržena prášková

# Pane prezidente odvolejte BIS. Chemické listy 2011 postačí.

Chem. Listy 105, 323–333 (2011)

Referát

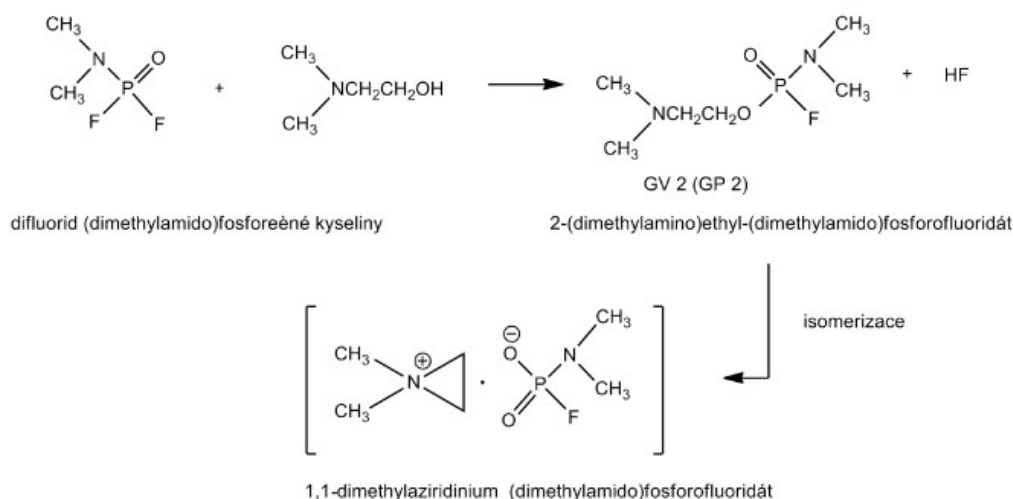


Schéma 7.

sira a pro municí s větší náplní (a tedy i s problémy spojenými s promísením obou komponent) pak kapalným dimethylpolysulfid. Požadavek na dostatečnou stálost byl u binární CHM přesunut na prekurzory, které podle zadání jsou netoxické nebo jen málo toxické. Komplikací je pak celkově složitější konstrukce chemické munice, nižší náplň BCHL v závislosti na mechanismu reakce a její nižší výtěžnosti. Předností je pak možnost rozšíření sortimentu aktuálních BCHL kombinací prekurzorů v určitém typu CHM a možnost snížení některých bezpečnostních konstrukčních prvků.

## 11. Přechod ke čtvrté generaci CHZ, binární NPL se zvýšenou těkavostí, 70. léta

Postupné zdokonalování CHZ a CHM třetí generace vedlo k poznání, že použití sarinu a látky VX v boji nemůže splnit veškeré cíle bojové činnosti. Na jedné straně byla zřetelně patrná snaha o zvýšení efektivity použití CHM přípravou viskózních, zahuštěných BCHL [VR 55, TGD a VR 33, TVX], ale na druhou stranu takto poklesla těkavost a tím i účinnost vyřazení živé síly bezprostředním působením par BCHL. Řešením nedostatečné perzistence (stálosti) sarinu a těkavosti VX měla být tzv. látka se střední těkavostí (IVA). Tato BCHL je nestabilní, v závislosti na teplotě se přeměňuje na tuhý netoxický produkt 1,1-dimethylaziridinium(dimethylamido)fosforofluoridát<sup>8</sup> (Schéma 7). Její toxicita blíží se látce VX, společně se zvýšenou těkavostí umožňuje v reálných polních podmínkách vyřadit živou sílu působením par přes kůži. Tuto schopnost klasické BCHL při použití ve volném terénu a celkovém rozpětí teplot postrádají.

## 12. Čtvrtá generace CHZ, binární NPL se zvýšenou toxicitou a těkavostí, 70.–90. léta

V SSSR se již v průběhu 2. světové války realizovaly dlouhodobé chemické projekty orientované na sloučeniny fluoru a fosforu<sup>7,9</sup>. Tyto projekty měly vysokou prioritu nejenom z ekonomického, ale i zbrojního hlediska. Zvláště pozornost byla věnována sloučeninám se silnými biologickými účinky. Příčinou, ale i důsledkem byl nejenom velký vědecký potenciál soustředěný v této oblasti organické syntézy (V. M. Plec, A. E. Arbuzov, S. I. Volkovič, M. I. Kabačnik, V. A. Kargin, E. J. Nifantěv, I. K. Knunjanc a další), ale i poznatky o nové generaci CHZ, nervově paralytických látkách, získané posléze jako válečná kořist v poraženém Německu.

Prudký poválečný rozvoj přinesl do 60. let většinu zásadních poznatků o syntéze organofosforových a organofluorových sloučenin, které jsou dostatečně reaktivní, strukturně jednoduché a vysoce toxické, aby se mohly stát zásadní inovací v oboru CHZ. Základním nedostatkem byla vesměs nižší stálost při skladování potenciálních NPL. Tento nedostatek však ztratil na významu po rozhodnutí vyvíjet také binární chemickou municí. Již počátkem 60. let byl ve světě zaregistrován a interpretován fakt, že účinkem tzv. reaktivátorů ACHE, což jsou vesměs isonitrososloučeniny tj. oximy, vznikají v některých případech fosforylované nebo fosfonylované oximy, které silně a ireverzibilně inhibují aktivní hydrolytické centrum ACHE<sup>10</sup>. V první polovině 70. let padlo v SSSR rozhodnutí začlenit v rámci projektu FOLIANT do existujícího chemického arsenálu všechny ve výzkumu dosažené výsledky a inovovat tak CHZ ještě před očekávaným přijetím mezinárodní úmluvy o zákazu a likvidaci CHZ. Podstatou projektu FOLIANT, kromě jiného, se stalo ověření nových



# Pane prezidente odvolejte BIS. Chemické listy 2011 postačí.

Chem. Listy 105, 323–333 (2011)

Referát

jednosložkových nebo binárních NPL se zvýšenou toxicitou a těkavostí. Jako prekurzorů pro poslední stupeň syntézy měly být využity sloučeniny využívané jako běžné meziprodukty v chemickém průmyslu. Skupina těchto prekurzorů byla označována krycím názvem NOVIČOK. Přestože značná část poznatků o syntéze a vlastnostech fosforylovaných a fosfonylovaných oximů, amidátů a příbuzných sloučenin se skrývá v jen částečně dostupné, přesto nepochybně objemné, převážně ruské chemické literatuře 60. až 70. let (cit.<sup>11–17</sup>), první určité informace byly získány až po ukončení projektu FOLIANT (po roce 1992), od přeběhlých osob<sup>18</sup>.

## 13. Sloučeniny projektu FOLIANT/NOVIČOK

Odborná literatura s vazbou na americké armádní zdroje<sup>19</sup>, uvádí sloučeniny typu fosforylovaných oximů vznikající kondenzací na základě Allenovy reakce<sup>20</sup> jako novičky, včetně některých analogů<sup>21</sup> látek A 230, 232 a 234 (Schéma 8).

Podle V. Mirzajanova<sup>22,23</sup>, zasvěceného defektora z oboru sovětských CHZ jsou předmětnými sloučeninami projektu FOLIANT/NOVIČOK (Schéma 9): methyl- $\{N$ -[1-(diethylamino)ethyliden]amido} fosfonofluoridát,

$N$ -[1-(diethylamino)ethyliden]amido- $O$ -methyl-fosforofluoridát a  
 $N$ -[1-(diethylamino)ethyliden]amido- $O$ -ethyl-fosforofluoridát.

Jako ověřená receptura pro přípravu binární CHM obsahující látku A 232,  $N$ -[1-(diethylamino)ethyliden]amido- $O$ -methyl-fosforofluoridát, byla schválena reakce prekurzoru methyl-fluorofosforokyanidátu a reakce acetonitrilu s diethylaminem<sup>23</sup> (Schéma 10).

Hlavní předností látky A 232, při srovnání s R 33, je její podstatně vyšší těkavost.

V rámci projektu byla paralelně řešena i dvousložková syntéza látky R 33. Jako základní prekurzor, kromě potřebného 2-(diethylamino)ethan-1-thiolu, byl zvolen novičkům analogický isobutyl-methylfosfonokyanidát (Schéma 11).

Podle neautorizovaných zdrojů mají BCHL na bázi noviček dosahovat nejméně toxicity VX (A 230) a další z nich (A 232, A 234) mají mít toxicitu až 5–8krát vyšší. Pokud budou tyto informace potvrzeny, pak dosavadní parametr (limit detekce) technických prostředků chemického průzkumu již nevyhovuje. To se týká i moderních armád. Výjimkou jsou pouze prostředky založené na biochemické cholinesterasové reakci, protože její citlivost koreluje s inhibičním účinkem a tím i toxicitou NPL. V důsledku dlouhodobé orientace na výzkum biochemické cholineste-

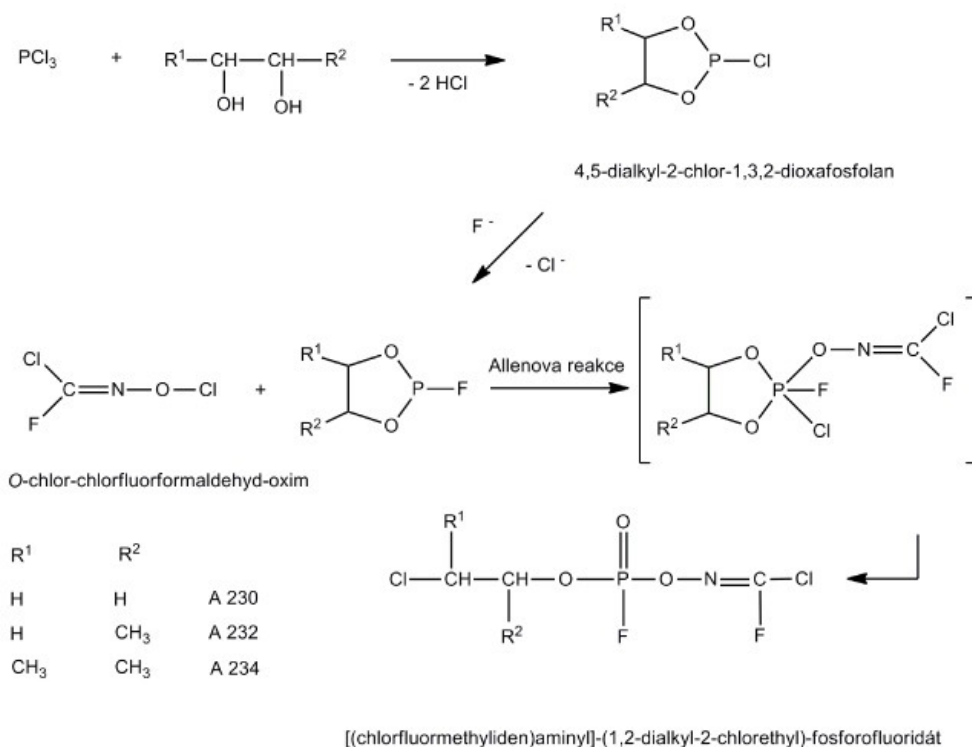
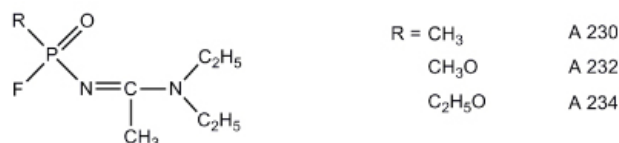


Schéma 8.

# Pane prezidente odvolejte BIS. Chemické listy 2011 postačí.

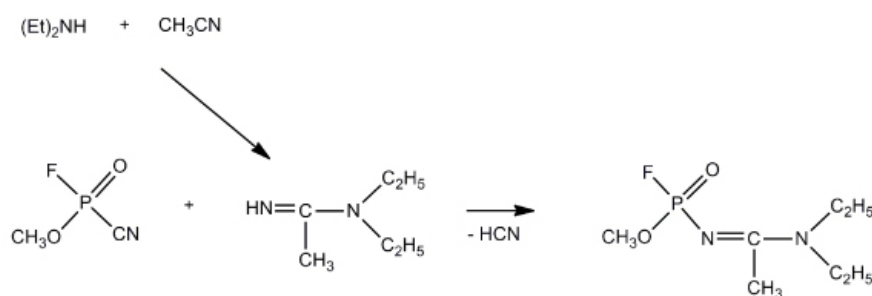
Chem. Listy 105, 323–333 (2011)

Referát



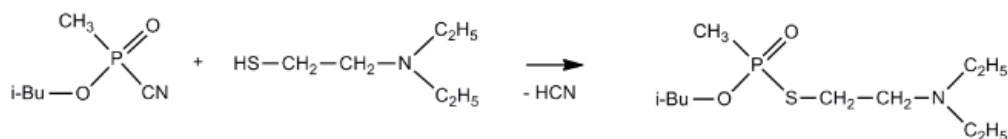
methyl-*N*-[1-(diethylamino)ethyliden]amido}fosfonofluoridát (A 230)  
*N*-[1-(diethylamino)ethyliden]amido-*O*-methyl-fosforofluoridát (A 232)  
*N*-[1-(diethylamino)ethyliden]amido-*O*-ethyl-fosforofluoridát (A 234)

Schéma 9.



*N*-[1-(diethylamino)ethyliden]amido-*O*-methyl-fosforofluoridát

Schéma 10.



*S*-[2-(diethylamino)ethyl]-*O*-isobutyl-methylfosfonothioát

Schéma 11.

rasové reakce má ČR dostatek prostředků chemického průzkumu a kontroly založených na této reakci<sup>24</sup> stejně jako toxikologických poznatků potřebných pro účinnou profylaxi<sup>25</sup>. Indicií potvrzující výše uvedené skutečnosti je fakt, že některé ruské firmy obchodující s prostředky proti-chemické ochrany, nabízejí již prostředky na určení NPL s limitem detekce řádově  $10^{-8}$  mg l<sup>-1</sup> vzduchu, nikoli  $5 \cdot 10^{-7}$  mg l<sup>-1</sup> jak tomu bylo ještě v nedávné minulosti. Na druhé straně nelze přehlédnout skutečnost, že i přes velké úsilí na celém světě se nepodařilo za půlstoletí nalézt novou letální BCHL v kapalném skupenství, která by byla řádově účinnější než látka VX. Vše nasvědčuje tomu, že na současné úrovni vědy bylo, v rámci zmíněných omezujících podmí-

nek, dosaženo hranice letální toxicity kapalných nízkomolekulárních syntetických látek.

## 14. Psychofarmaka jako potenciální vojenské toxické látky, od 2. světové války do současnosti

Tato skupina látek byla zevrubně zkoumána již od dob náhodného objevu psychodysleptických účinků diethyllysergamidu (LSD) A. Hofmannem v roce 1943. Nicméně vysoká účinnost tohoto lysergamidu se při pol-

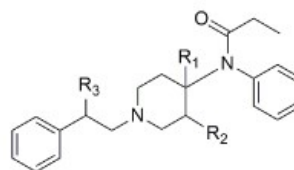
ních experimentech nepotvrdila, byla srovnatelná s mnohem méně účinnými, ale stabilními glykoláty (látka BZ). Nízká tepelná odolnost, nestálost vůči atmosférickému kyslíku a působení UV záření diskvalifikovaly LSD, jeho deriváty i jednodušší analoga na bázi alkyl(indol-3-yl)aminu, jako je psilocybin a řada dalších.

Další závažnou překážkou pro využití diethyllysergamidu jako BCHL je jeho polosyntetický původ; získává se derivatizací námelových alkaloidů z houby paličkovice nachové (*Claviceps purpurea*), která parazituje na travnách a žitu. Mnohastupňová syntéza je technologicky prakticky neschůdná. Řešení pak nabízí nikterak snadný biotechnologický postup založený na genové manipulaci. Navíc se při experimentech na dobrovolnících poměrně přesvědčivě ukázalo, že použití halucinogenů jako potenciálních BCHL není výhodné ani z hlediska výrazně individuální odezvy intoxikovaných osob. Obdobné výsledky jako s deriváty kyseliny lysergové a alkyl(indol-3-yl)aminu, byly získány studiem derivátů *N*-ethylanilinu a kannabinoidů. Za perspektivní byly ve své době považovány spíše psychotropní látky ovlivňující zprostředkovaně některé funkce organismu jako je motorika, vidění, vnímání času a vyvolávající celkový útlum, apatii až somnolenci. Za nedostatek byla považována i nízká účinnost, v některých případech i ireverzibilní efekt (tremorin) a tuhé skupenství dovolující pouze uvedení do bojového stavu ve formě jedovatého dýmu, resp. aerosolu a tedy neschopnost překonat kožní bariéru zasaženého jedince. Za určitý úspěch byla považována analoga acetylcholinu, skupina glykolátů, kam patří i již dříve zmíněná látka BZ. Vedle této dnes již bývalé tabulkové, z chemického arzenálu vyřazené BCHL, byla prostudována řada derivátů kyseliny glykolové a jejich esterů. Mezi nimi byly nalezeny i kapalně sloučeniny (EA 3443) slibující i efekt, který by mohl být synergicky umocněn poznatky z farmaceutického výzkumu a vývoje transdermálních (pronikajících pokožkou) látek. Objev fenylcyklidinu (sernyl) prokázal, že je možné syntetizovat vysoce účinná analgetika a anestetika, která značně převyšují dlouho nepokofený morfin a jeho deriváty. Rychle navazující úspěchy v této oblasti patrně připravily sernyl o postavení perspektivní BCHL.

## 15. Fentanyl, jeho analoga a homology

Potvrzením zájmu ruského vojensko-chemického komplexu o sloučeniny s neobvyklým a silným účinkem na živou sílu je použití rychle působícího anestetika speciální jednotkou proti čečenským teroristům při záchraně rukojmích v moskevském divadle Dubrovka v říjnu 2002 (Schéma 12).

Ponecháme-li bez komentáře průběh unikátní protiteroristické akce, ve které byly ohroženy životy téměř 800 lidí, okamžitě vyvstala odborná otázka, na jejíž zodpovězení s napětím čekali specialisté na CHZ po celém světě, jaká to byla látka použita ve formě aerosolu. V počátečním období se ruská oficiální místa dlouho pokoušela vzbudit



deriváty *N*-(1-fenethylpiperidin-4-yl)-*N*-fenylpropanamidu

Anestetikum	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Násobek účinnosti morfia <sup>26</sup>
Fentanyl	H	H	H	50–100
Carfentanyl	CH <sub>3</sub> COO	H	H	500–3000
3-Methylfentanyl	H	CH <sub>3</sub>	H	800–1600
Ohmefentanyl	H	CH <sub>3</sub>	OH	5500–11000

Schéma 12

dojem, že o žádném plynu nic neví, posléze se připouštělo, že šlo o běžné anestetikum používané při operacích. Ještě později byl několikrát opatrně zmíněn opiat fentanyl. Posléze se nechal slyšet ruský ministr zdravotnictví J. Ševčenko, že byl použit derivát fentanylu, který je asi 80krát účinnější než morfin. Představitel ruské politické opozice a specialista na chemické zbraně L. Fedorov vyhlásil, že byl použit carfentanyl, který je asi tisíckrát silnější než fentanyl a používá se pouze k imobilizaci velkých zvířat<sup>27</sup>. Ruským tiskem proběhly neautorizované zprávy, že byl použit trimethylfentanyl (ve skutečnosti zřejmě 3-methylfentanyl), prostředek, který již dříve údajně zkoumala KGB pod šifrou KOLOKOL-1. Faktem zůstává, že bez ohledu na nátlak domácí i světové veřejnosti, ruské úřady dodnes nevydaly oficiální a určitou informaci o použité látce. Dosud používaly policejní jednotky pouze dráždivé látky. Dubrovka 2002 se stala významným předělem, kdy k protiteroristické policejní akci bylo použito psychofarmakum, silná opioidní sloučenina a jejíž použití nebylo shledáno z pohledu mezinárodního práva nelegálním a porušujícím úmluvu o zákazu a likvidaci CHZ.

## 16. Závěr, potenciální vojenské toxické látky po roce 1993

Klasické CHZ, kladoucí důraz na letální (smrtící) účinky BCHL, zásadním způsobem zastaraly z důvodů politických, vojenských i vědeckotechnických. Platná a široce respektovaná mezinárodní úmluva o zákazu a likvidaci CHZ, stejně jako mezinárodní a národní organizace dozírající na její dodržování, jsou garantem, že výzkum a výroba nových letálních BCHL a prostředků jejich dopravy na cíl nebudou pokračovat a že staré zásoby CHZ

# Pane prezidente odvolejte BIS. Chemické listy 2011 postačí.

Chem. Listy 105, 323–333 (2011)

Referát

budou zničeny. Rovněž moderní armády ztrácejí o klasické CHZ zájem. Důvody jsou početné, počínaje zásadně odlišným charakterem současných konfliktů a válek, kde typicky působí malý počet bojovníků na relativně velkém teritoriu, přes vysokou úroveň protichemické ochrany a kázně běžně dosahovanou i v průměrných armádách, až po moderní přesné zbraně s řízeným účinkem, které dokáží neutralizovat libovolný cíl. Na druhou stranu je třeba vnímat skutečnost, že v rámci chemického a biologického výzkumu, zejména ve farmaceutickém výzkumu jsou hledány, izolovány, syntetizovány a studovány biologicky velmi účinné látky a prostudovány mechanismy jejich účinku až na molekulární úrovni. Mnohdy jde o látky působící v nepatrných koncentracích, které jsou o několik řádů nižší než koncentrace toxické nebo letální a které jsou srovnatelné s parametry moderních OM a jejich ochranných filtrů, jako jsou koeficienty podsávání a průniku. Nepochybně některé z těchto sloučenin mohou být v budoucnu použity jako komponenty tzv. neletálních (nesmrtících) zbraní. Mezi takové potenciální bojové látky mohou být zařazeny např. další vysoce účinná psychofarmaka, emetika, algogeny a perspektivní je i velmi početná oblast bioregulatorů<sup>28,29</sup>. Nemalá překvapení nepochybně přinese rozvíjející se oblast mořské biologie. Možný nástup takových látek do vojenství si vyžádá mnoho a zcela zásadních změn v protichemické ochraně, ale to už bude jiný příběh z jiné doby.

## LITERATURA

1. Pitschmann V.: *Historie chemické války*. Military System, Kounice 1999.
2. Středa L., Koblíha Z., Haláček E.: *Bojové chemické látky ve vztahu k Úmluvě o zákazu chemických zbraní*. Státní úřad pro jadernou bezpečnost, Praha 2004.
3. Pitschmann V., Haláček E., Koblíha Z.: *Boj ohněm, dýmem a jedy: Nejstarší historie vojenského použití chemických a zápalných látek a vznik moderní chemické války*. Military System, Kounice 2001.
4. Schrader G.: *Chemistry of Organophosphorus Pesticides*. Springer-Verlag, New York 1963.
5. Saunders B.C.: *Some Aspects of the Chemistry and Toxic Action of Organic Compounds Containing Phosphorus and Fluorine*. University Press, Cambridge 1957.
6. Haláček E., Koblíha Z.: *Přehled bojových chemických látek (Úvod do problematiky)*. Vysoká vojenská škola pozemního vojska, Vyškov 2002.
7. Antonov N. S.: *Chimičeskije oružije na rubeže dvuch stoletij*. Progres, Moskva 1994.
8. Haláček E., Koblíha Z., Hrabal R.: Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. 19, 49 (2004).
9. Alexandrov V. N., Jemeljanov V. I.: *Otravljajuščije veščevstva*, 2. vyd. Vojennoje izdatelstvo, Moskva 1990.
10. Petrov A. N., Sofronov G. A., Nečiporenko S. P., Komin I. N.: Ross. Khim. Zh. 48, 110 (2004).
11. Nifantjev E. J.: *Chimija fosfororganičeskich sojediněnij*. Moskovskij univerzitet, Moskva 1971.
12. Purdela D., Vilceanu R.: *Chimija organičeskich sojediněnij fosfora*. Chimija, Moskva 1972.
13. Martynov I. V., Kruglak J. L., Privezenceva N. F.: Zh. Obshch. Khim. 37, 1125 (1967).
14. Martynov I. V., Kruglak J. L., Lejbovskaja G. A., Chromova Z. I., Strukov O. G.: Zh. Obshch. Khim. 39, 996 (1969).
15. Kruglak J. L., Malekin S. I., Martynov I. V., Strukov O. G.: Zh. Obshch. Khim. 39, 1265 (1969).
16. Kruglak J. L., Lejbovskaja G. A., Martynov I. V.: Zh. Obshch. Khim. 39, 1263 (1969).
17. Kruglak J. L., Malekin S. I., Martynov I. V.: Zh. Obshch. Khim. 42, 811 (1971).
18. Fedorov L. A.: *Chemical Weapons in Russia: History, Ecology, Politics*. Center of Ecological Policy of Russia, Moskva 1994.
19. Hoenig S. L.: *Compendium of Chemical Warfare Agents*. Springer, New York 2007.
20. Allen J. F.: J. Am. Chem. Soc. 79, 3071 (1957).
21. Ellison D. H.: *Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents*. 2. vyd. CRC Press, Boca Raton 2008.
22. Smithson E. A., Mirzayanov V. S., Lajoie R., Krepon M.: *Chemical Weapons*. H.L.S. Center. Report No. 17 (1995).
23. Mirzayanov V. S.: *State Secrets. An Insider's Chronicle of the Russian Chemical Weapons Program*. Outskirts Press, Denver 2009.
24. Haláček E., Koblíha Z., Pitschmann V.: *Analýza bojových chemických látek*. Univerzita obrany Brno – Ústav ochrany proti zbraním hromadného ničení Vyškov, Vyškov 2007.
25. Gupta R. C.: *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*. Elsevier, London 2009.
26. Došen-Mičovič L.: J. Serb. Chem. Soc. 69, 843 (2004).
27. Dejmek L.: Voj. Zdrav. Listy 78, 27 (2004).
28. Haláček E., Koblíha Z.: Voj. Rozhledy 17, 137 (2008).
29. Matoušek J., Linhart P.: *CBRN, Chemické zbraně*. Sdružení požárního a bezpečnostního inženýrství, Ostrava 2005.

**E. Haláček and Z. Koblíha (NBC Defence Institute, University of Defence, Vyškov): Potential Chemical Warfare Agents**

A brief overview of the history of modern chemical weapons with emphasis on current chemical warfare agents (CWA). Some attempts at finding toxic compounds as potential CWA are mentioned. Recent CWA, V-series nerve agents, binary CWA and compounds with increased toxic effects are accentuated. A new category of CWA, fast-acting opioid anesthetics of the fentanyl type used as legal antiterrorism means is documented on the Dubrovka 2002 event.