VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV CHEMIE A TECHNOLOGIE OCHRANY ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ

INSTITUTE OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ENVIRONMENTAL PROTECTION

SYNTÉZA A CHARAKTERIZACE DERIVÁTŮ VOJENSKY VÝZNAMNÝCH LÁTEK

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF DERIVATIVES OF MILITARILY IMPORTANT SUBSTANCES

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE — Bc. Michal Sláma

AUTHOR

VEDOUCÍ PRÁCE — Ing. Ludmila Mravcová, Ph.D.

SUPERVISOR

BRNO 2024

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
FAKULTA CHEMICKÁ

Zadání diplomové práce

Číslo práce:	FCH-DIP1969/2023	Akademický rok: 2023/24
Ústav:	Ústav chemie a technologie ochrany životního prostředí	
Student:	**Bc. Michal Sláma**	
Studijní program:	Environmentální chemie a technologie	
Studijní obor:	bez specializace	
Vedoucí práce:	**Ing. Ludmila Mravcová, Ph.D.**	

Název diplomové práce:

Syntéza a charakterizace derivátů vojensky významných látek

Zadání diplomové práce:

1. Vypracovat literární rešerši v oblasti přípravy a analýzy bojových látek.
2. Provést syntézu vybraných derivátů v mikroměřítku.
3. Provést základní spektrometrickou charakterizaci těchto derivátů pomocí GC/MS a FTIR.
4. Výsledky vhodně zpracovat a vytvořit knihovnu spekter vybraných látek.

Termín odevzdání diplomové práce: 29.4.2024:

Diplomová práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu. Toto zadání je součástí diplomové práce.

Bc. Michal Sláma student	Ing. Ludmila Mravcová, Ph.D. vedoucí práce	prof. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D. vedoucí ústavu

V Brně dne 1.2.2024

prof. Ing. Michal Veselý, CSc.
děkan

ABSTRAKT

Organizace pro zákaz chemických zbraní dohlíží na dodržování mezinárodní úmluvy o chemických zbraních. Pro svou činnost musí být schopna spolehlivě identifikovat toxické chemické látky. Nejdůležitější metodou kvalitativní a kvantitativní analýzy bojových chemických látek a jejich prekurzorů je bezesporu plynová chromatografie. Databáze spekter není pro velké množství derivátů bojových látek kompletní a musí být nadále doplňována. V diplomové práci je popsána příprava alkyl methylfosfonochloridátů formou mikrosyntéz a následně měření jejich hmotnostních spekter a retenčních indexů.

ABSTRACT

The Organization for the prohibition of chemical weapons verifies the adherence to the Chemical weapons convention. To fulfil this objective, it is necessary to have reliable methods for the identification of chemical warfare agents. Gas chromatography is the most important method in analysis of chemical warfare agents. Central database of prohibited substance is yet not complete and is steadily updated over the years. The experimental part of the diploma thesis describes the preparation of alkyl methylphosphonates. Prepared substances were analysed by means of gas chromatography. Mass spectra and retention indices were obtained.

KLÍČOVÁ SLOVA

Chemické zbraně, nervově paralytické látky, prekurzory, GC/MS, methylfosfonochloridáty, retenční index

KEYWORDS

Chemical weapons, nerve agent, precursors, GC/MS, methylphosphonochloridates, retention index

SLÁMA, Michal. *Syntéza a charakterizace derivátů vojensky významných látek*. Brno, 2024. Dostupné také z: https://www.vut.cz/studenti/zav-prace/detail/156654. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav chemie a technologie ochrany životního prostředí. Vedoucí práce Ludmila Mravcová.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně a že všechny použité literární zdroje jsem správně a úplně citoval. Diplomová práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické VUT v Brně a může být využita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího diplomové práce a děkana FCH VUT.

.....

podpis studenta

PODĚKOVÁNÍ

Chtěl bych poděkovat Ing. Ludmile Mravcové Ph.D. za vedení práce, ochotu a vstřícnost. Dále bych poděkoval Vojenskému výzkumnému ústavu za příležitost práce na nevšedním tématu. Velké díky náleží celému oddělení Detekce za přátelský kolektiv a veškerou podporu při studiu, především Vlaďce za odborné rady, veselí a pomoc s vypracováním práce.

OBSAH

1 Úvod ... 8
2 Teoretická část ... 9
2.1 Bojové chemické látky ... 9
2.2 Nervově paralytické látky ... 9
2.2.1 G série ... 10
2.2.2 V série ... 10
2.2.3 A série ... 11
2.2.4 Působení nervově paralytických látek ... 11
2.3 Úmluva o zákazu chemických zbraní ... 12
2.3.1 Seznamy chemických látek ... 12
2.3.2 Účely nezakázané úmluvou ... 12
2.3.3 Destrukce chemických zbraní ... 12
2.3.4 Česká republika a úmluva ... 13
2.3.5 Organizace pro zákaz chemických zbraní ... 13
2.4 Centrální databáze Organizace pro zákaz chemických zbraní ... 14
2.4.1 Retenční index ... 14
2.4.2 AMDIS ... 15
2.5 Analýza toxických chemických látek ... 15
2.5.1 Plynová chromatografie ... 15
2.5.2 Kapalinová chromatografie ... 16
2.5.3 Spektroskopie nukleární magnetické rezonance ... 16
2.5.4 Iontová mobilní spektroskopie ... 17
2.5.5 Detekční papírky a trubičky ... 17
2.6 Názvosloví vybraných organických sloučenin fosforu ... 17
2.6.1 Doporučené názvosloví uhlovodíkových radikálů pro OCAD ... 18
2.7 Příprava alkyl alkylfosfonochloridátů ... 19
2.7.1 Z dichloridu ... 19
2.7.2 Z dialkyl alkylfosfonátu ... 20
2.7.3 Mikrosyntézy ... 21
3 Cíle práce ... 22
3.1 Cílové látky ... 22
3.2 Databáze spekter ... 22
4 Experimentální část ... 23
4.1 Syntéza ... 23
4.1.1 Použité chemikálie pro přípravu látek ... 23
4.1.2 Použité laboratorní vybavení ... 24

4.1.3 Příprava cílových látek ... 24
4.2 Analýza ... 25
4.2.1 Použitá rozpouštědla pro přípravu vzorků: ... 25
4.2.2 Instrumentace ... 25
4.2.3 Použitý software pro zpracování a vizualizaci dat ... 26
4.2.4 Standardy ... 26
4.2.5 Příprava roztoků standardu ... 27
4.2.6 Příprava vzorku reakční směsi ... 27
4.2.7 Kalibrační soubor ... 28
4.2.8 Měření retenčních indexů ... 28
4.2.9 Nakládání s látkami na Seznamu 2 Úmluvy pro zákaz chemických zbraní ... 29
5 Výsledky a diskuze ... 30
5.1 Mikrosyntéza cílových látek ... 30
5.1.1 Decyl methylfosfonochloridát ... 31
5.1.2 1,1,2-Trimethylpropyl methylfosfonochloridát ... 33
5.2 Chromatogramy reakčních směsí ... 34
5.2.1 Butyl methylfosfonochloridát (1) ... 34
5.2.2 1-Methylpropyl methylfosfonochloridát (2) ... 35
5.2.3 Hexyl methylfosfonochloridát (3) ... 36
5.2.4 1-Methylpentyl methylfosfonochloridát (4) ... 37
5.2.5 2-Methylpentyl methylfosfonochloridát (5) ... 38
5.2.6 Decyl methylfosfonochloridát (6) ... 39
5.2.7 1-Methyl-nonyl methylfosfonochloridát (7) ... 40
5.2.8 Cyklohexyl methylfosfonochloridát (8) ... 41
5.2.9 2,6-Dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridát (9) ... 42
5.2.10 Stabilita vzorku ... 43
5.3 Hmotnostní spektra cílových látek ... 44
5.3.1 Butyl methylfosfonochloridát (1) ... 44
5.3.2 1-Methylpropyl methylfosfonochloridát (2) ... 46
5.3.3 Hexyl methylfosfonochloridát (3) ... 47
5.3.4 1-Methylpentyl methylfosfonochloridát (4) ... 48
5.3.5 2-Methylpentyl methylfosfonochloridát (5) ... 49
5.3.6 Decyl methylfosfonochloridát (6) ... 50
5.3.7 1-Methyl-nonyl methylfosfonochloridát (7) ... 51
5.3.8 Cyklohexyl methylfosfonochloridát (8) ... 53
5.3.9 2,6-Dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridát (9) ... 54
5.4 Retenční indexy cílových látek ... 57

5.4.1 Butyl methylfosfonochloridát ... 57
5.4.2 1-Methylpropyl methylfosfonochloridát ... 58
5.4.3 Hexyl methylfosfonochloridát ... 58
5.4.4 1-Methylpentyl methylfosfonochloridát ... 59
5.4.5 2-Methylpentyl methylfosfonochloridát ... 59
5.4.6 Decyl methylfosfonochloridát ... 60
5.4.7 1-Methylnonyl methylfosfonochloridát ... 60
5.4.8 Cyklohexyl methylfosfonochloridát ... 61
5.4.9 2,6-Dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridát ... 61
6 Závěr ... 62
7 Seznam použitých zdrojů ... 63
8 Seznam použitých zkratek ... 68
9 Přílohy ... 69

1 ÚVOD

Využití toxického účinku chemických látek pro válečné účely je praxí už od doby antiky, ale o opravdových chemických zbraních můžeme hovořit po zapojení průmyslového potenciálu dvacátého století. Patová situace zákopové války vedla nejdříve k použití toxického chlóru jako zbraně a po odhalení potenciálu chemických útoků k rozvoji bojových chemických látek a jejich masivnímu nasazení jakožto prvních zbraní hromadného ničení. Před druhou světovou válkou byly objeveny nervově paralytické látky a jejich další vývoj vedl k objevu jejich ještě smrtelnějších forem.

Použití chemických zbraní provází v moderní dějinách odpor k jejich použití a snaha o jejich zákaz. Haagské úmluvy z 1889, zakazující použití střeliva s dusivým a zhoubně působícími jedy, nedokázaly zabránit chemické válce. Následně pak Ženevský protokol z roku 1925 zakazuje použití všech forem chemických a biologických zbraní v mezinárodním konfliktu, ale nezabránil vzniku nervově paralytických látek a dokud byly tyto látky ve výzbroji armád, nebylo možné vyloučit jejich použití. Změnu přinesla Úmluva o zákazu chemických zbraní z roku 1993. Kromě zákazu použití totiž zakazuje veškerý vývoj chemických zbraní a zavazuje smluvní státy ke zničení všech chemických zbraní, čehož bylo dosaženo v roce 2023. Pro jednoduchou přípravu stále hrozí nebezpečí vzniku a použití toxických chemických látek v konfliktech stran neuznávajících Úmluvu nebo v podobě teroristického činu, a tak je analýza bojových látek nadále nutností i ve světě bez zásob chemické munice.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Bojové chemické látky

Chemické zbraně jsou definovány jako toxické chemické látky a jejich prekurzory, nebo munice či prostředky navržené k usmrcení nebo způsobení jiné újmy na zdraví působením toxických chemických látek. Toxickou látkou je pak „jakákoliv chemická látka, která může svým chemickým působením na životní procesy zapříčinit smrt, dočasné ochromení nebo trvalou újmu na zdraví lidem nebo zvířatům“ [1].

Bojové chemické látky jsou pak látky, které svými fyzikálními, chemickými a toxikologickými vlastnostmi vyhovují k bojovému nasazení proti člověku, nebo zvířatům a rostlinám jako potravinové a surovinové základně [2].

Podle povahy účinku je rozdělujeme na:

a) Dusivé – plynné bojové látky cílící na dýchací soustavu. Způsobují otoky a puchýře na sliznici dýchacích cest a na plicích snižují propustnost plicních kapilár. Projevují se dušností, dráždivým kašlem pálením na prsou a slabostí. Typickým příkladem je fosgen.

b) Všeobecně jedovaté – látky s toxickým účinkem, které nelze zařadit do jiné skupiny. Příkladem jsou kyanovodík, arsan nebo triethylolovo, každý s vlastním mechanismem otravy.

c) Zpuchýřující – látky, které při kontaktu s pokožkou vyvolávají vyrážku a puchýře. Do organismu vstupují všemi cestami. Při vdechnutí způsobují otoky plic, těžce zasahují oči a vyvolávají systematický účinek. Charakteristické jsou dlouho přetrvávající účinky. Příklady zpuchýřujících látek jsou yperit a lewisit.

d) Nervově paralytické – organofosfátové sloučeniny vyvolávající silný paralytický účinek u savců už při velmi malých dávkách.

e) Slzotvorné a dráždivé – látky s cílem krátkodobě zneschopnit bojovou sílu. Působí na senzorické ústrojí jedince. Nejsou zahrnuty v seznamech Úmluvy a jsou uplatňovány pořádkovými jednotkami pro potlačování vnitrostátních nepokojů. Příkladem slzotvorných látek je chloracetofenon a příkladem látek dráždicích dýchací cesty je difenylchlorarsan [3, 4].

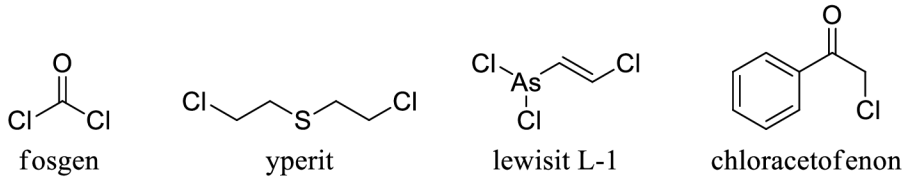


Schéma 1: Strukturní vzorce vybraných bojových chemických látek

2.2 Nervově paralytické látky

Jako nervově paralytické látky (NPL) označujeme skupinu uměle připravených bojových chemických látek s extrémními toxickými účinky pro savce a s rychlým účinkem působení. Pro tyto látky jsou zažité názvy organofosfáty nebo nervové plyny, které nejsou úplně adekvátní. Organofosfáty jsou estery

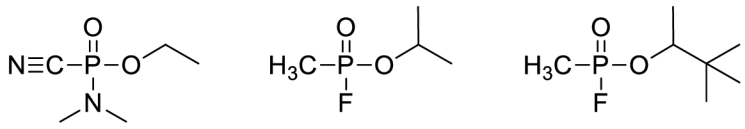
kyseliny fosforečné. Nervově paralytické látky nejsou jen deriváty kyseliny fosforečné (např. tabun), ale naopak většina z nich jsou deriváty kyseliny fosfonové, a tak se jedná převážně o fosfonáty. Vysvětlení názvosloví je uvedeno v pozdější kapitole. Pojmenování nervové plyny pak není přesné, neboť se jedná, za standardních podmínek, o kapaliny s vyšším bodem varu, než má voda (Tabulka 1).

Tabulka 1: Vlastnosti vybraných bojových chemických látek [5]

	M	Bod tání	Bod varu	Tlak par (25°C)	$LC_{t,50}$ (inh.)	LD_{50}
	g/mol	°C	°C	torr	mg·min/m^3	mg
Tabun	162,1	-50	245	0,037	70	1000
Sarin	140,1	-56	158	2,9	35	1700
Soman	182,2	-42	198	0,40	35	350
Cyklosarin	180,2	-12	239	0,044	35	350
VX	267,4	-39	-	0,0007	15	5

2.2.1 G série

V roce 1936 Gerhard Schrader pracoval na výzkumu organofosfátů s cílem připravit nový insekticid pro podporu produkce zemědělství. Připravil látku s neočekávanou toxicitou, po jejímž vystavení se ocitl na několik týdnů v nemocnici a která se později stala první nervově paralytickou látkou vyráběnou jako bojová chemická látka s adekvátním názvem Tabun. Tento objev vzbudil velký zájem vojenského chemického výzkumu a v německých laboratořích byly vytvořeny ještě jedovatější alkyl methylfosfonochloridáty sarin a soman. Jelikož nedošlo k jejich bojovému nasazení, byl pokrok ve vývoji bojových chemických látek spojenci odhalen až na konci druhé světové války. Pro sjednocení nomenklatury spojeneckých států bylo rozhodnuto, že látkám bude přiřazeno kódové označení začínající písmenem G a pokračující abecedně druhým písmenem (tabun GA, sarin GB, soman GD). G bylo zvoleno zřejmě jako Germany. Severoatlantická aliance po svém založení převzala toto názvosloví [6]. Chemicky se jedná o O-ethyl N,N-dimethylmidofosforokyanidáty (tabun) a O-alkyl methylfosfonofluoridáty (sarin, soman, ...).



tabun (GA) sarin (GB) soman (GD)

Schéma 2: Strukturní vzorce vybraných nervově paralytických látek první generace

2.2.2 V série

Po druhé světové válce vyvolalo odhalení nervově paralytických látek vyvinutých v Německu zájem spojeneckých vojsk o tyto zbraně a bylo investováno mnoho úsilí do hledání dalších, ještě jedovatějších látek s účinkem na principu blokovaní acetylcholinesterázy. Výsledkem byly kromě jiných N,N-dialkylaminoethyl alkylfosfonothioláty. Nejvýznamnějším představitelem této skupiny je látka VX s více než stokrát nižší smrtelnou dávkou ve srovnání s tabunem [6]. Nízká těkavost a stálost těchto látek

jim dává funkci zamořování území [3]. Látky VX bylo vyrobeno a později deklarováno skoro 20 000 tun, čímž získala prvenství mezi deklarovanými bojovými chemickými látkami [7].

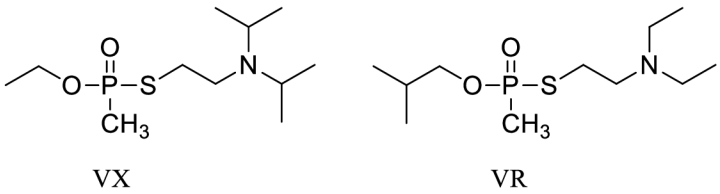


Schéma 3: Strukturní vzorce vybraných nervově paralytických látek druhé generace

2.2.3 A série

Tato skupina nervově paralytických látek nechvalně proslula v nedávné době pod názvem Novičoky. Svědectví ruských disidentů tvrdí, že v letech 1970–1990 probíhal v Sovětském svazu vývoj organofosfátů s ještě smrtelnějším účinkem než látka VX. Informace o těchto látkách jsou utajované a v literatuře nelze najít důvěryhodná data o jejich stabilitě a toxicitě. Dokonce ani v chemické struktuře nepanoval jednotný názor. Organizace pro zákaz chemických zbraní zařadila v roce 2020 na seznam toxických chemických látek P-alkyl N-(dialkyl)alkyliden fluoridofosfonamidy a O-alkyl N-(alkyl)alkyliden fluoridofosfonamidy a lze předpokládat, že jde o nejpravděpodobnější struktury [8, 9].

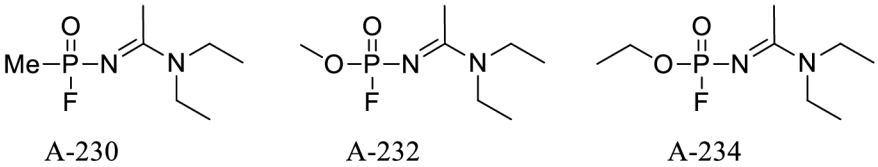


Schéma 4: Strukturní vzorce vybraných nervově paralytických látek

2.2.4 Působení nervově paralytických látek

Hlavním mechanismem účinku NPL je inhibice enzymu acetylcholin esterázy. NPL mají i další účinky, které ale nejsou tak významné. Inhibovaný enzym nemůže rozkládat acetylcholin, který je signální molekulou přenosu nervového vzruchu. Tím dochází k nahromadění acetylcholinu, což způsobuje řadu problému pro organismus. Inhibice je způsobena navázáním organofosfátu v aktivním místě enzymu. Pokud zasažené osobě nejsou včas podány reaktivátory, které hydrolyzují vazbu enzym-NPL, inhibice se stane ireverzibilní a jediným způsobem obnovy funkce zůstane pomalé vytvoření nového enzymu. Intoxikace může proběhnout vdechnutím, zasažením pokožky nebo pozřením kontaminované potravy a vody [2, 3, 10].

Typické příznaky lehké otravy jsou mióza, pocení, dýchací obtíže, bolesti hlavy, deprese a problémy se soustředěním, které mohou trvat několik dní. U střední otravy jsou přechozí příznaky intenzivnější, projevují se po několik týdnů a přidají se k nim svalové křeče, zvracení a vykašlávání hustého hlenu. U těžké otravy dochází k prudkému nástupu dříve zmíněných příznaků a smrtí v řádů hodin. Při zasažení smrtelnou bojovou dávkou dochází k paralýze dýchacího ústrojí a smrtí již v řádu minut [3].

2.3 Úmluva o zákazu chemických zbraní

Celým názvem Úmluva o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a o jejich zničení, je mezinárodní úmluva s cílem úplného odzbrojení a zákazu chemických zbraní [11]. V platnost vstoupila 29. dubna 1997 a má neomezenou platnost. Dosud úmluvu přijalo 193 států. Jediní členové Organizace spojených národů, které Úmluvu dosud nepřijaly jsou Izrael, Egypt, Severní Korea a Jižní Súdán. Úmluvu tak zastřešuje 98% světové populace [12].

Úmluva se skládá z preambule 24 článků a tří příloh. V článku I je vystižen smysl a cíl Úmluvy, článek II obsahuje definice pojmů jako je „chemická zbraň“, „prekurzor“ nebo „výrobní kapacita“ a článek III zavazuje smluvní státy deklarovat všechny držené chemické zbraně, včetně starých a zanechaných chemických zbraní, a objekty určené na výrobu chemických zbraní. Další články stanoví například organizační záležitosti, vzájemnou spolupráci a funkci Organizace pro zákaz chemických zbraní [1, 13].

2.3.1 Seznamy chemických látek

Pro obecnou definici chemických zbraní a toxických chemických látek bylo nutné vytvořit seznam jednoznačně určující, které chemické látky podléhají kontrolním opatřením.

Úmluva obsahuje v přílohách tři seznamy chemických látek. V Seznamu 1 jsou nejpřísněji kontrolované látky, většinou vyvinuté jako bojové chemické látky bez dalšího komerčního využití. Najdeme zde například tabun, sarin, VX a yperit [14]. V Seznamu 2 jsou klíčové prekurzory látek ze Seznamu 1 (například chlorid arsenitý, pinakolyl alkohol) a tři toxické látky nezařazené do Seznamu 1[15]. Seznam 3 je pak vyhrazen pro toxické látky a prekurzory s průmyslovým uplatněním (například fosgen, kyanovodík a chlorid fosforitý) [16]. Nebezpečnost látky tak odpovídá tomu, do jakého je zařazena seznamu a jak přísná musí být opatření pro nakládání s ní.

2.3.2 Účely nezakázané úmluvou

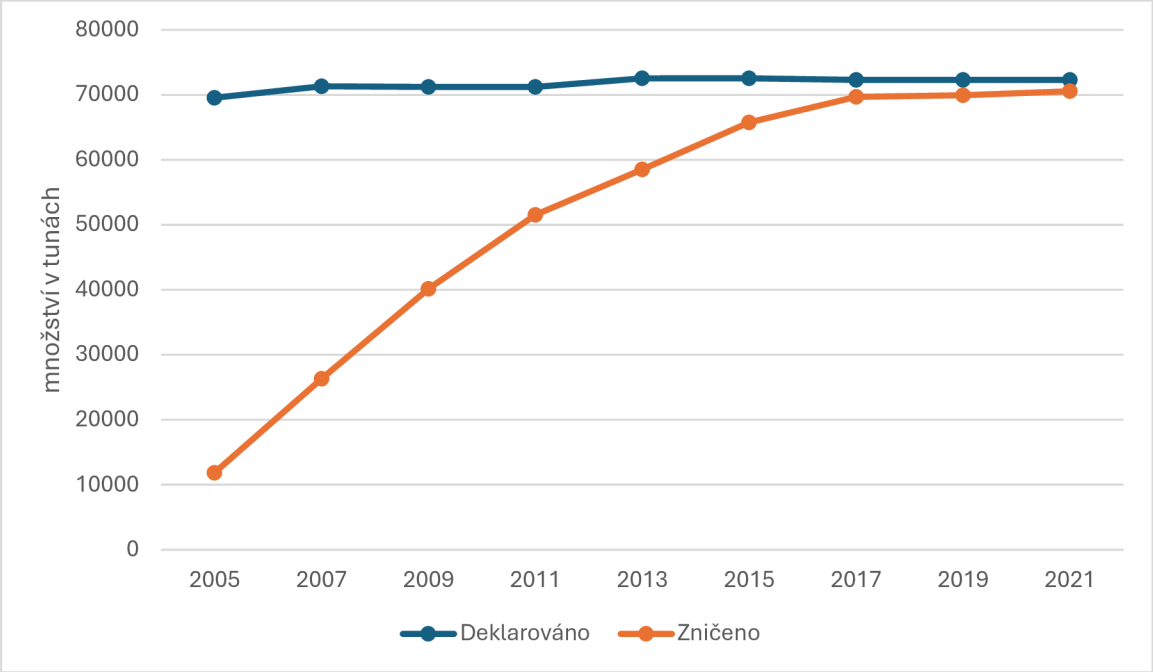
Jelikož Úmluva plošně zakazuje celé skupiny chemických látek, z nichž některé obsahují i látky s uplatněním jiným než pro válečné účely, byly stanoveny podmínky, za kterých mohou smluvní státy nakládat s látkami.

a) Průmyslové, zemědělské, výzkumné, lékařské, farmaceutické nebo další mírové účely
b) Ochranné účely, týkající se ochrany proti toxickým chemickým látkám
c) Vojenské účely, které nejsou spojeny s použitím chemických zbraní a nejsou závislé na použití toxických vlastností látek jako bojových prostředků
d) Účely udržovaní veřejného pořádku včetně potlačování nepokojů [1]

2.3.3 Destrukce chemických zbraní

Součástí Úmluvy bylo deklarovat všechny chemické zbraně na svém území a s desetiletou lhůtou na jejich zničení, která může být ve výjimečných případech prodloužena o pět let, ale nikoliv déle. Největší zásoby byly v důsledku zbrojení z období studené války na straně Ruské federace (40 075 tun) a Spojených států amerických (27 426 tun) [13]. Látky musí být podle Úmluvy zničeny ve zvlášť

určených objektech schváleným způsobem s důrazem na bezpečnost. Široký sortiment chemické munice a bezpečnostní protokoly dělají z ničení chemických látek velmi složitý a nákladný proces. Zmíněným státům se tak nepodařilo v Úmluvou určeném čase zbraně zlikvidovat, a to ani v prodloužené lhůtě. Proces ničení ruských chemických zbraní se podařilo dokončit 27. září 2017 [17]. 7. července 2023 bylo oznámeno zničení posledních zásob chemických zbraní na území USA [18].



Graf 1: Vývoj množství deklarovaných a zničených látek seznamu 1 a 2 v letech 2005-2021 [7, 19–26]

2.3.4 Česká republika a úmluva

Česká republika Úmluvu podepsala 14. ledna 1993 a ratifikovala 6. března 1996. Národním orgánem zodpovědným za implementaci je Státní úřad pro jadernou bezpečnost (SÚJB). Vykonává tak prostřednictvím odborného útvaru Oddělení pro kontrolu zákazu chemických a biologických zbraní.

V české legislativě jsou závazky Úmluvy implementovány prostřednictvím zákona č. 336/2020 Sb. [27], který zakazuje výrobu, vývoj a dovoz chemických zbraní, stanovuje podmínky udělování licencí, povinnosti o evidenci a stanovuje sankce v případě porušení. Zákon je upraven vyhláškou č. 459/2020 Sb. [28], která specifikuje podmínky nakládání s látkami uvedených v seznamu Úmluvy a uvádí požadavky na evidenci stanovených látek.

2.3.5 Organizace pro zákaz chemických zbraní

Organizace pro zákaz chemických zbraní, zkráceně Organizace nebo OPCW (z anglického Organization for Prohibition of Chemical Weapons) je mezinárodní orgán ustanovený v článku VIII Úmluvy. Účelem OPCW je prosazování cílů dohlížení na dodržování Úmluvy. Sídlo Organizace je v Haagu. Organizačně se člení na konferenci smluvních států, výkonnou radu a technický sekretariát. V konferenci zasedají všechny členské státy Úmluvy, schází se jednou ročně a jako kontrolní prvek rozhoduje o přijetí záležitostí předložených výkonnou radou. Výkonná rada je 41členný výbor s dvouletým funkčním obdobím, ve kterém se střídají zástupci členských států tak, aby byl dodrženo rovnoměrné regionální zastoupení a plní exekutivní funkci organizace. Účelem technického sekretariátu je uskutečňovat

kontrolní opatření Úmluvy a plnit funkce mu svěřené Konferencí a Výkonnou radou. Tvoří ho kolem pětiset zaměstnanců z členských států a mezi jeho úlohy patří například provádění inspekcí a vypracovávání výroční zprávy [1, 29].

Organizaci byla v roce 2013 udělena Nobelova cena míru „za rozsáhlé úsilí o likvidaci chemických zbraní“ [30].

2.4 Centrální databáze Organizace pro zákaz chemických zbraní

Zkráceně OCAD (z anglického OPCW Central Analytical Database) je databáze analytických dat látek zakázaných Úmluvou. Hlavním účelem je podpořit ověřovací aktivity technického sekretariátu, nicméně může sloužit i členským státům, kterým je každoročně zaslána aktualizovaná kopie. OCAD obsahuje data získaná technikami infračervené spektroskopie, nukleární magnetické spektroskopie, hmotnostní spektrometrie a retenční indexy látek. Až na výjimky jsou v databázi pouze látky zařazené na seznamech chemických látek Úmluvy a deriváty některých látek vzniklých reakcí s derivatizačními činidly bis(trimethylsilyl)trifluoracetamidem (BSTFA) a dimerkaptomethylbenzenem [31].

Databáze není kompletní a je postupně stále doplňována. Do databáze přispívají dobrovolně členské státy úmluvy. Analytická data jsou kontrolována experty metodikou peer-review a než jsou přijata, prochází technickým a politickým schvalovacím procesem.

Tabulka 2: Vývoj množství dat v databázi OCAD v letech 2012-2020[7]

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
IR	716	723	726	734	734	745	756	775	775
NMR	298	298	298	298	298	298	298	299	300
MS	3657	3731	3898	4003	4022	4225	4566	4602	4647
RI	3470	3560	3740	3866	3878	4089	4439	4482	4543

V databázi je výrazně více dat z měření hmotnostních spekter a retenčních časů. Je to dáno vyšším uplatněním, neboť GC/MS instrumentace je velmi rozšířená, ale částečně také menšími obtížemi se získáním spekter. Pro měření GC/MS ve většině případů postačuje i směs látek obsahující malé množství cílové látky. Naopak pro získání vyhovujících NMR a IR spekter je vyžadována čistá látka, což výrazně zvyšuje nároky na přípravu vzorku.

2.4.1 Retenční index

V chromatografii nese retenční čas kvalitativní informaci, neboť odpovídá času zdržení analytu na stacionární fázi, mezimolekulárním silám mezi stacionární fází a analytem, a tedy složení a struktuře analytu. Retenční čas závisí na podmínkách měření jako je průtok mobilní fáze, složení stacionární fáze nebo na teplotě. U plynové chromatografie dochází ke kolísání teploty a tlaku a postupné degradaci kolony, a tak i stejně nastavený přístroj může dávat při opakovaném měření rozdílné výsledky. Jako řešení drobných odchylek byly zavedeny relativní retenční časy, vyjádřené jako poměr retenčních časů analytu a standardu měřeného za stejných podmínek. Komplikací v budování rozsáhlých knihoven jsou rozdílné fyzikálně-chemické vlastnosti analyzovaných látek, a tudíž nemožnost použití pouze jednoho standardu na všechny skupiny látek [32, 33].

Kovátsovy retenční indexy [34] se tomuto problému vyhýbají tak, že využívají jako standard všechny n-alkany. Lineárním uhlovodíkům odpovídá hodnota stonásobku počtu uhlíkových atomů v řetězci. Lineární interpolací se naměřeným látkám přiřadí bezrozměrné číslo (retenční index) vztažené na nejbližší dva eluované n-alkany před a po analytu podle výpočtu v Rovnici 1. Retenční indexy jsou stále závislé na teplotě (měření musí být izotermické) a polaritě stacionární fáze a musí s tím být počítáno při jejich užití [35].

$$I = \mathrm{n} \cdot 100 + 100 \cdot \frac{\log T_{r,V} - \log T_{r,n}}{\log T_{r,n+1} - \log T_{r,n}}$$

Rovnice 1: Výpočet retenčního indexu podle Kovácse. I je Retenční index, n je počet uhlíků nejbližšího nižšího n-alkanu, $T_{r,V}$ je redukovaný retenční čas analytu, $T_{r,n}$ je redukovaný retenční čas nejbližšího nižšího n-alkanu, $T_{r,n+1}$ je redukovaný retenční čas nejbližšího vyššího n-alkanu [35].

Retenční indexy bojových látek v databázi OCAD nejsou pravé Kovátsovi retenční indexy, neboť se pro měření používá lineární teplotní gradient. Výpočet se také mírně liší. Nejsou použity logaritmy retenčních časů. Tím pádem není nutné použít redukované retenční časy, protože se počítá rozdíl jejich hodnot a výsledek je stejný i s neredukovanými retenčními časy. Ve výpočtu je také zahrnut fakt, že jako standardy se používají sety n-alkanů se sudým nebo lichým počtem uhlíků [36].

$$RI = \mathrm{C}_n \cdot 100 + 100(\mathrm{C}_{n+1} - \mathrm{C}_n) \cdot \frac{\mathrm{t}_{r,V} - \mathrm{t}_{r,n}}{\mathrm{t}_{r,n+1} - \mathrm{t}_{r,n}}$$

Rovnice 2: Výpočet retenčního indexu pro OCAD. RI je retenční index C_n je počet uhlíkových atomu v uhlovodíkového standardu eluovaného před analytem, C_{n+1} a $t_{r,n+1}$ je počet uhlíkových atomu v uhlovodíkového standardu eluovaného po analytu, $t_{r,V}$ je retenční čas analyzované látky, $t_{r,n}$ a $t_{r,n+1}$ jsou retenční časy uhlovodíkových standardů

2.4.2 AMDIS

AMDIS (zkratka anglického Automated Mass spectral Deconvolution and Identification Systém) je bezplatný program na zpracování a interpretaci GC/MS dat. Pro identifikaci látek mohou být použity databáze NIST a OCAD, nebo mohou být vytvořeny za požití naměřených vzorků vlastní knihovny. AMDIS umožňující identifikaci látek pomocí knihovny retenčních indexů, nebo pomocí vnitřních nebo vnějších standardů určit retenční index neznámých látek [37].

2.5 Analýza toxických chemických látek

OPCW provádí inspekce a kontroly objektů, které mohou nakládat s látkami zakázanými podle Úmluvy. Náležitosti inspekcí jsou dány druhou přílohou Úmluvy o provádění a kontrolách. Analýza látek může být prováděna přímo na místě pomocí přenosných detektorů, nebo mohou být odebrány vzorky, které jsou zaslány na analýzu do speciálních laboratoří. Ty musí být certifikované a také prochází pravidelně ověřením způsobilosti pod dohledem technického sekretariátu [38].

2.5.1 Plynová chromatografie

Nejrozšířenější a nejdůležitější analytickou metodou pro jednoznačnou identifikaci i kvantifikaci bojových látek je plynová chromatografie s hmotnostním detektorem. Dokáže detekovat velký rozsah látek, má dobré detekční limity a jednoduchou obsluhu. Často komplikované směsi vzorků jsou

rozděleny na koloně a identifikovány díky obsáhlé databázi spekter látek. Kritickým prvkem analýzy pomocí GC/MS je příprava vzorku. Vzorkování vzduchu je prováděno sorpčními trubičkami, které jsou následně buď desorbovány termicky nebo jejich náplň extrahována rozpouštědly. Pro zpracování kontaminovaných vzorků půdy se používají běžné extrakční metody jako je kapalinová extrakce, nebo extrakce na tuhou fázi. Nejběžnější je elektronová ionizace, pro kterou má databáze OCAD 6249 spekter 4697 látek. Může být použita i chemická ionizace, ale pro velkou závislost měřených spekter na nastavených podmínkách neexistuje knihovna spekter a jde spíše o pomocnou metodu, kterou lze například naměřit molekulové ionty [36, 39].

V případě, kdy není dostatečná shoda naměřených hmotnostních spekter s databází, mohou být na potvrzení použity retenční indexy. Retenční indexy lze také uplatnit i při analýze na plynovém chromatogramu s plamenovým ionizačním detektorem nebo plamenovým fotometrickým detektorem.

Derivatizace

Některé látky sledované podle Úmluvy nelze analyzovat pomocí plynové chromatografie pro jejich nevhodné fyzikální vlastnosti. Jde hlavně o produkty degradace bojových látek, které mohou být důležitým důkazem jejich předchozí přítomnosti. Patří mezi ně například alkylfosfonové kyseliny, které jsou významným produktem hydrolýzy organofosfátových sloučenin. Zvýšení těkavosti těchto látek může být dosaženo aplikací derivatizačních reakcí. Pro analýzu BCHL je nejběžnější derivatizací silylace pomocí BTSFA (N,O-Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid) [40].

2.5.2 Kapalinová chromatografie

Kapalinová chromatografie s je další laboratorní metodou vhodnou pro detekci toxických látek. Je používaná jako hlavní identifikační metoda i metoda doplňková k GC/MS. Výhodou oproti plynové chromatografii jsou nižší nároky na přípravu vzorků. Metoda není omezena těkavostí látek, a tak mohou být měřeny degradační produkty a látky s příliš vysokým bodem varu bez potřeby derivatizace. Vzorky vody mohou být navíc použity přímo bez nutnosti extrakce. Nevýhodou při analýze méně stabilních látek je, že na koloně může docházet k jejich hydrolýze. Kapalinová chromatografie s hmotnostním detektorem bojových chemických látek uplatňuje měkké ionizační techniky ESI a APCI, které umožňují pozorování molekulového iontu. Spektra oproti GC-EI/MS obsahují méně informací a nemají funkci otisku prstu. Databáze spekter je také méně obsáhlá [36, 41].

2.5.3 Nukleární magnetické rezonance

Nukleární magnetická rezonance (NMR) je v detekci BCHL méně rozšířenou metodou nejen z důvodů vysokých pořizovacích a udržovacích nákladů, ale i pro nižší citlivost ve srovnání s hmotnostním detektorem. Obecně je NMR metoda aplikována spíše pro vzorky čistých látek a u ^{1}H NMR je hlavní komplikací, v případě složitější matrice, překryv signálů hledaných látek a pozadí. NMR lze teoreticky kombinovat s kapalinovou chromatografií, ale pak dochází k dalšímu ředění vzorku a nižšímu detekčnímu limitu. Problém s překryvy signálů u ^{1}H NMR lze vyřešit vícedimenzionální NMR analýzou. Taková měření však trvají v řádu hodin. Výhodou NMR je, že se jedná o nedestruktivní metodu a po změření může být vzorek použit na dalších instrumentech. To z něj dělá užitečnou doplňkovou metodu, která dodává informace o struktuře neznámé látky [42–44].

^{13}C NMR se pro malé zastoupení izotopu a překryv signálů s pozadím v detekci BCHL vůbec nevyužívá. Oproti tomu je ^{31}P NMR velmi užitečné pro analýzu organofosfátů. Izotop ^{31}P má spin a stoprocentní zastoupení. Navíc je chemický posun fosforu velmi citlivý na své chemické okolí a hodnoty pozadí jsou

nižší, což umožňuje spolehlivé použití pro identifikaci látek. ^{19}F NMR je potenciálně možné použít pro analýzu alkylfosfonofluoridátů, ale pro potřebu neobvyklé sondy a velmi úzkého rozsahu detekovatelných látek jde o výjimečnou metodu.

2.5.4 Spektrometrie iontové mobility

Detektory pracující na bázi iontové mobilní spektrometrie (IMS) se díky své citlivosti, odolnosti a malým rozměrům uplatnily jako mobilní detektory bojových chemických látek, které byly hojně zařazeny do vojenské výbavy pro potřeby chemického průzkumu. Předností IMS detektorů je schopnost kontinuálního měření s odezvou v řádu sekund. Pro detekci látek jsou naměřená data srovnávána s knihovnou spekter. Nevýhodou je malé rozlišení a selektivita, která může vést k falešně pozitivní detekci. K úhoně může být i vysoká citlivost detektoru. Když je do přístroje uvedena příliš vysoká dávka vzorku, může dojít k přesycení a kontaminaci ovlivňující následující měření [45, 46].

2.5.5 Detekční papírky a trubičky

Jednoduchými prostředky pro detekci nebezpečných látek ve vzduchu a na kontaminovaném povrchu jsou detekční papírky a průkazníkové trubičky. Prosáním kontaminovaného vzduchu nebo aplikací detekovatelné látky na papírek dojde k barevné chemické reakci s obsaženým činidlem. Tyto prostředky mají uplatnění pro rychlou detekci nebezpečných látek armádou a hasičskými záchrannými složkami [47].

2.6 Názvosloví vybraných organických sloučenin fosforu

Názvosloví organických kyselin fosforu [48] může být na první pohled matoucí pro podobnost názvů lišících se mnohdy pouze jednou samohláskou. Je založeno na oxidačním stavu fosforu a počtu P-C vazeb. Hlavní rozdělení je na dvě skupiny, kde kyseliny třívazného fosforu mají příponu -itá a kyseliny pětivazného příponu -ová. Výjimkou z pravidla je kyselina fosforečná, která nese svůj název podle anorganického názvosloví.

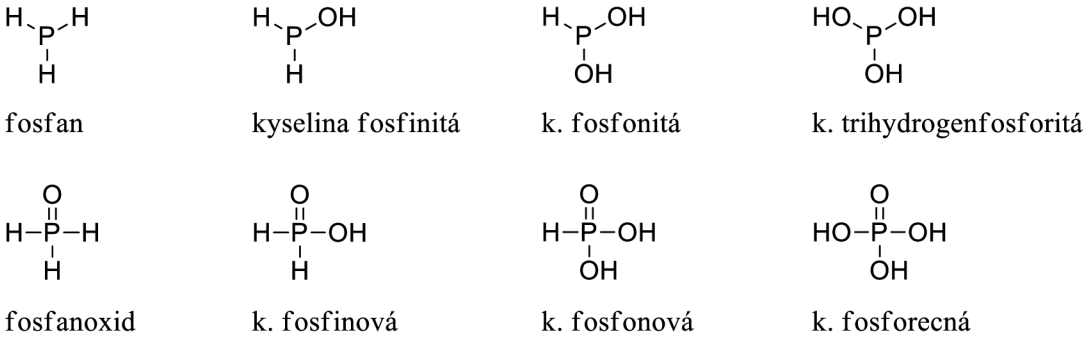
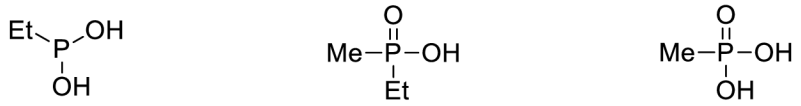


Schéma 4: Strukturní vzorce fosfanu a odvozených kyselin

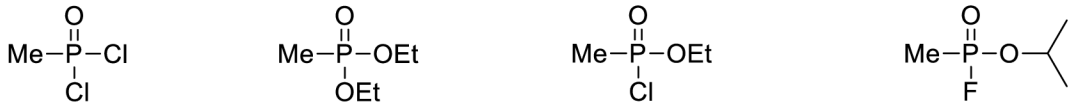
Názvy organických derivátů jsou odvozeny od těchto kyselin. Pokud je navázán přímo na atomu fosforu uhlovodíkový řetězec, předpokládá se, že došlo k substituci za vodík a vybere se odpovídající kyselina. Před název dané kyseliny se pak bez mezery přidá název uhlovodíkového radikálu. V případě více navázaných uhlíkových řetězců jsou uvedeny v abecedním pořadí.



k. ethylfosfonitá k. ethylmethylfosfinová k. methylfosfonová

Schéma 5: Strukturní vzorce organických kyselin fosforu

Pro soli a estery sloučenin pětivazného fosforu se koncovka mění na -át. Dále se názvy tvoří stejně jako u karboxylových kyselin. Substitucí hydroxylových skupin za chlór nebo fluor dojde k vzniku chloridu a fluoridu. V případě směsného derivátu se pak přípony kombinují.



dichlorid k. methylfosfonové | diethyl methylfosfonát | ethyl methylfosfonochloridát | isopropyl methylfosfonofluoridát

Schéma 6: Strukturní schéma derivátů organických kyselin fosforu

2.6.1 Doporučené názvosloví uhlovodíkových radikálů pro OCAD

Směrnice OPCW pro pojmenovávání a označování zařazených látek [49] obsahuje tabulku udávající, jak pojmenovávat uhlovodíkové substituenty. Toto názvosloví upřednostňuje v případě esterů sekundárních alkoholů považovat kratší část uhlovodíku jako substituent nad použitím názvu celého řetězce a lokantu (například methylpentyl namísto hexan-2-yl).

Tabulka 3: Alkoholy použité v diplomové práci a názvy odvozených radikálů

Alkohol	CAS	Radikál
Butanol	71-36-3	butyl
Butan-2-ol	78-92-2	1-methylpropyl
Hexanol	111-27-3	Hexyl
Hexan-2-ol	626-93-7	1-methylpentyl
2-Methylpentanol	105-30-6	2-methylpentyl
Dekanol	112-30-1	decyl
Dekan-2-ol	1120-06-5	1-methylnonyl
Cyklohexanol	108-93-0	cyklohexyl
2,6-Dimethylcyklohexanol	5337-72-4	2,6-dimethylcyklohexyl
2,3-Dimethylbutan-2-ol	594-60-5	1,1,2-trimethylpropyl

2.7 Příprava alkyl alkylfosfonochloridátů

Alkylfosfonochloridáty jsou klíčovým prekurzorem řady bojových látek, a proto jsou zařazeny na Seznamu 2 Úmluvy. Nachází ale i uplatnění pro syntézu dialkyl alkylfosfonátů, které jsou biochemicky zajímavou skupinou přírodních látek [50], kde umožňují zavedení druhé odlišné esterické skupiny.

Rešerše přípravy těchto látek je zatížená tím, že většina primárních zdrojů je z poloviny dvacátého století. Alkylfosfonochloridáty jsou nestabilní, vystupují především jako intermediáty přípravy jiných látek a popis experimentální přípravy je zpravidla velmi kusý.

2.7.1 Z dichloridu

Nejjednodušším způsob přípravy vychází z dichloridu alkylfosfonové kyseliny. P-Cl vazba těchto látek vlastnostmi a reaktivitou připomíná C-Cl vazbu chloridů odvozených od karboxylových kyselin. Působením elektronegativních substituentů vzniká na fosforu parciální kladný náboj umožňující nukleofilní atak. Zároveň je chloridový aniont vhodnou odstupující skupinou. V případě kontaktu s alkoholem dochází k prudké substituční reakci za vzniku alkyl alkylfosfonochloridátu a chlorovodíku. V analogické reakci mohou jako nukleofil vystupovat například i aminy nebo kyanidy. Atom chloru vzniklého alkyl alkylfosfonochloridátu je působením elektrodonorní esterové skupiny méně reaktivní než u dichloridu, ale stále velmi snadno podléhá substituci. V případě nadbytku alkoholu tak při reakci vzniká diester alkylfosfonové kyseliny [51, 52].

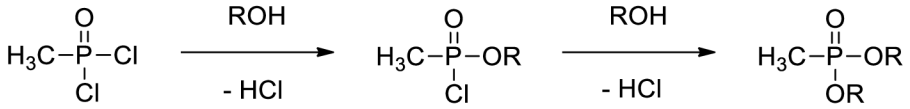


Schéma 7: Alkoholýza methylfosfonyl dichloridu

Pro přípravu alkyl alkylfonosfonochloridátu z dichloridu je tedy potřeba pečlivě kontrolovat podmínky reakce, aby bylo dosaženo uspokojivých výsledků. Při standardním postupu je k chloridu v aprotickém rozpouštědle přidán jeden ekvivalent alkoholu za přítomnosti báze, která neutralizuje vzniklý chlorovodík. Výtěžky nejsou vysoké a je možné pozorovat vznik diesteru [53, 54].

Alternativní konverze dichloridu na alkylkfosfonochloridát byla pospána Hoffmannem [55]. Smícháním jednoho ekvivalentu chloridu, chloridu hlinitého a chlor-alkanu vzniká komplex, který lze přesným přídavkem vody hydrolyzovat na chloridát.

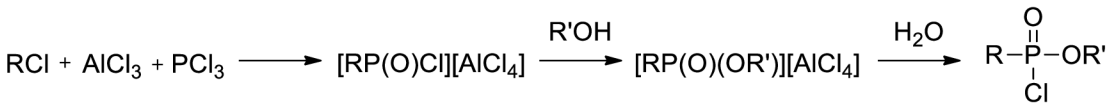


Schéma 8: Příprava alkylfosfonochloridátu rozkladem tetrachlorohlinitého komplexu

2.7.2 Z dialkyl alkylfosfonátu

Druhou dostupnou variantou je příprava z dialkyl alkylfosfonátu působením chloračního činidla jako je fosgen, oxalylchlorid nebo trichlorid fosforylu. Za určitých podmínek je dosaženo výměny pouze jednoho esteru za chlorid [56].

Reakce s fosgenem byla provedena jeho několikahodinovým bubláním suchého fosgenu skrze roztok dialkylfosfonátu [57]. Fosgen je vysoce reaktivní a nebezpečný plyn zařazený na Seznamu 3 Úmluvy a práce s ním vyžaduje vzduchotěsnou aparaturu a výkonnou digestoř. Z bezpečnostních důvodů je v laboratorní přípravě fosgen reagent minulosti a kde je to možné, je nahrazen alternativními činidly.

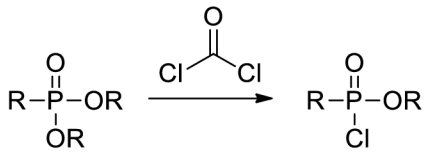


Schéma 9: Příprava alkylfosfonochloridátu pomocí fosgenu

Bezpečnější alternativou k fosgenu je například oxalylchlorid. Jde také o nebezpečnou reaktivní látku, ale za standardních podmínek je to kapalina, což usnadňuje manipulaci a snižuje riziko expozice. Methylfosfonáty byly připraveny přídavkem přebytku oxalylchloridu k dialkylfosfonátu při 0 °C a po 24 hodinách za pokojové teploty byl destilován produkt s výborným výtěžkem [58].

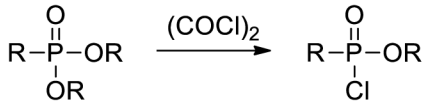


Schéma 10: Příprava alkylfosfonochloridátu pomocí oxalylchloridu

Byla popsána metoda s oxalylchloridem pro přípravu čistých alkylchloridátů s výborným výtěžkem. Využita k tomu byla selektivní monodeprotekce benzylesteru alkylfosfonátu pomocí chinuklidinu (CAS 100-76-5) a následná chlorace vzniklé soli oxalyl chloridem. Poměrně náročnou podmínkou je potřeba méně dostupného benzyl alkylfosfonátu [59].

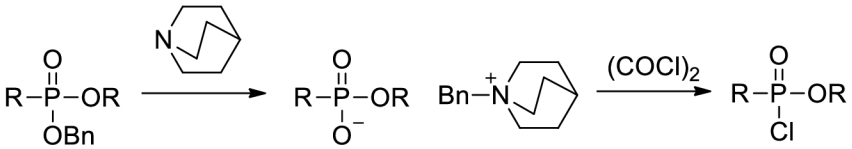


Schéma 11: Příprava alkylfosfonochloridátu pomocí chinuklidinu a oxalylchloridu

Syntéza s chloridem fosforylu byla provedena s mírným nadbytkem chloračního činidla a zahříváním na 70 °C po dobu několika hodin pod dusíkovou atmosférou. Produkt byl od přebytečného $POCl_3$ a dichloridu vznikajícího jako vedlejší produkt oddělen destilací za sníženého tlaku [60].

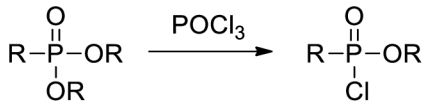


Schéma 12: Příprava alkylfosfonochloridátu pomocí trichloridu fosforylu

2.7.3 Mikrosyntézy

Pro potřeby měření spektroskopických dat na GC/MS není potřeba izolovat čistý produkt a pro přípravu vzorku stačí pouze jednotky mikrolitrů reakční směsi. V mikrosyntetickém přístupu se tohoto využívá a reakce jsou provedeny pouze v mikrolitrovém měřítku. Oproti běžným reakcím se tak výrazně snižuje množství potřebných reaktantů a vzniklého odpadu. Zároveň se při práci s nebezpečnými látkami minimalizuje riziko expozice, což je v případě přípravy derivátů a prekurzorů nervově paralytických látek významný faktor. Nejsou kladeny vysoké nároky na výtěžek, neboť pro získání dat stačí, aby produkt vznikl v detekovatelném množství. To zjednodušuje experimentální podmínky a může být provedeno větší množství experimentů, což je nezbytné pro vytváření databáze spekter. Mohou být připraveny a měřeny celé skupiny látek a určeny charakteristické píky v jejich spektrech [61–63].

Nevýhoda mikrosyntéz je, že takto připravený produkt nemůžeme použít na přístrojích využívajících analytickou metodu, která vyžaduje vzorek čisté látky, jako je například NMR spektroskopie.

3 CÍLE PRÁCE

3.1 Cílové látky

Cílem práce bylo připravit a charakterizovat látky, které by mohly být použity jako prekurzory k přípravě alkyl methylfosfonofluoridátů podle obecné reakce znázorněné ve Schéma 13. Nakládání s těmito látkami je omezeno mezinárodní úmluvou o zákazu chemických zbraní, a proto jsou komerčně nedostupné. Z definice toxických látek kategorie 1.A.01 [1] podle Úmluvy existuje více než sto alkyl methylfosfonofluoridátů a jim odpovídajících alkyl methylfosfonochloridátů. Pro diplomovou práci byla zvolena sada deseti cílových látek tak, aby co nejlépe reprezentovali tuto skupinu prekurzorů. Pro reakci byly vybrány tři páry lineárních alkoholů (s primární a sekundární hydroxylovou skupinou), dva cyklické alkoholy a dva rozvětvené alkoholy. Účelově byl opomenut isopropyl alkohol a pinakolyl alkohol, neboť methylfosfonochloridáty těchto alkoholů jsou chlorsarin a chlorsoman, látky zařazeny do Seznamu 1 Úmluvy.

Schéma 13: Reakce vzniku alkyl methylfosfonofluoridátu z alkyl methylfosfonochloridátu

Tabulka 4: Seznam cílových látek

Označení	Název	M_r
1	Butyl methylfosfonochloridát	170,57
2	1-Methylpropyl methylfosfonochloridát	170,57
3	Hexyl methylfosfonochloridát	198,63
4	1-Methylpentyl methylfosfonochloridát	198,63
5	2-Methylpentyl methylfosfonochloridát	198,63
6	Decyl methylfosfonochloridát	254,73
7	1-Methylnonyl methylfosfonochloridát	254,73
8	Cyklohexyl methylfosfonochloridát	196,04
9	2,6-Dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridát	224,66
10	1,1,2-Trimethylpropyl methylfosfonochloridát	198,63

3.2 Databáze spekter

Hlavním cílem práce pak bylo udělat základní charakteristiku výše zmíněných cílových látek za pomocí plynové chromatografie s hmotnostním detektorem s elektronovou ionizací. Retenční indexy a hmotnostní spektra měla být získána podle pokynů pro měření dat do databáze OCAD. Takto naměřená data by měla sloužit Vojenskému výzkumnému ústavu, s.p. pro identifikaci alkyl methylfosfonochloridátů v neznámých vzorcích.

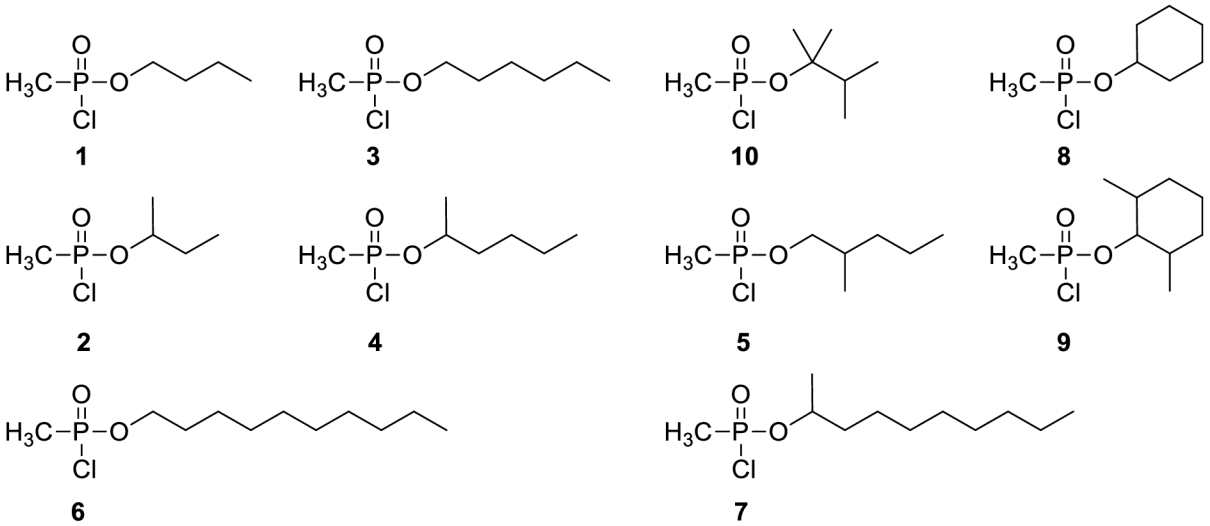


Schéma 14: Strukturní vzorce cílových alkyl methylfosfonochloridátů

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Syntéza

4.1.1 Použité chemikálie pro přípravu látek

Tabulka 5: Seznam použitých chemikálií

Látka	CAS	Dodavatel
Butan-1-ol	71-36-3	Neznámý
Butan-2-ol	78-92-2	Neznámý
Hexan-1-ol	111-27-3	Merck
Hexan-2-ol	626-93-7	Neznámý
Dekan-1-ol	112-30-1	Neznámý
Dekan-2-ol	1120-06-5	Fluka
Cyklohexan-1-ol	108-93-0	Lachema
2,6-Dimethylcyklohexan-1-ol (směs izomerů)	5337-72-4	Fluka
2,3-Dimethylbutan-2-ol	594-60-5	Aldrich
2-Methylpentan-1-ol	105-30-6	Fluka
Triethylamin (TEA)	121-44-8	Penta
Dichlorid kyseliny methylfosfonové	676-97-1	Fluka
4-Dimethylaminopyridin (DMAP)	1122-58-3	Sigma Aldrich
Dichlormethan (DCM) p.a.	75-09-2	Sigma Aldrich
Hexan p.a.	110-54-3	Sigma Aldrich
Benzen p.a.	71-43-2	Sigma Aldrich

Pro vyšší stáří uskladněných chemikálií byla čistota alkoholů před použitím v reakci ověřena pomocí GC/MS analýzy. Nebyla odhalena významná degradace látek, která by mohla ovlivnit experiment. Látky s dodavatelem popsaným jako neznámý byly uloženy v nedostatečně označených nádobách.

4.1.2 Použité laboratorní vybavení

Pro míchání vzorků byla použita magnetická míchačka Heidolph Hei-PLATE a teflonová magnetická míchadla. Přesné objemy rozpouštědel a roztoků látek byly dávkovány a odebírány pomocí setu automatických elektronických pipet Eppendorf Research Pro s nastavitelným objemem. Pevné látky byly váženy na analytických vahách Sartorius 1702. Pomalé přídavky byly provedeny plastovými injekčními stříkačkami s kovovými jehlami.

4.1.3 Příprava cílových látek

Experimentální postup přípravy alkyl methylfosfonochloridátů 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9

Do 2ml vialky bylo nadávkováno 152 mg dichloridu methylfosfonové kyseliny (1 mmol, 1 ekv.) v 0,7 ml suchého DCM. Při přídavcích bylo pracováno rychle, aby se minimalizoval kontakt látek se vzdušnou vlhkostí. Před uzavřením vialky víčkem opatřeným septem bylo přidáno magnetické míchadlo a obsah zafoukán proudem dusíku. Pomocí stříkačky a jehly byl přikapán roztok alkoholu (1 mmol, 1 ekv.) a 101 mg TEA (1 mmol, 1 ekv.) v 0,3 ml DCM. Při přídavku docházelo k prudkému zahřátí reakční směsi. Aby se zabránilo vyvření rozpouštědla, byla vialka zvenku chlazena vodní lázní. V případech, kdy vzniklá sraženina zablokovala magnetické míchadlo, byla reakční směs mechanicky rozmíchána protřepáním celé vialky. Vzorek na analýzu nijak nepřečištěné reakční směsi byl odebrán po 24 hodinách.

Experimentální postup přípravy decyl methylfosfonochloridátu 6

Do suché 5ml baňky s kulatým dnem opatřené magnetickým míchadlem byl nadávkován roztok dichloridu methylfosfonové kyseliny (140 mg, 1 mmol, 1 ekv.) v 2 ml DCM. Před uzavřením pryžovým septem byl do baňky několik vteřin foukán proud dusíku. Reakční směs byla chlazena ledovou lázní na 0 °C. Po alespoň 10 minutách od začátku chlazení bylo do reakční směsi přidáno 0,073 ml TEA (0,5 mmol, 0,5 ekv.) pomocí automatické pipety. Obsah baňky byl před uzavřením opět profouknut proudem dusíku. Po pěti minutách byl zahájen přídavek roztoku *n*-dekanolu (0,100 ml, 0,5 mmol, 0,5 ekv.) v 1 ml DCM. Roztok byl přikapáván po dobu 15 minut do reakční směsi pomocí 2ml stříkačky a jehly skrze septum. Poté byla reakce míchána 60 minut za teploty 0 °C, než byla odebrána chladící lázeň a reakční směs byla ponechána volně vytemperovat na laboratorní teplotu. Půl hodiny po odebrání chladící lázně byl odebrán vzorek nepřečištěné reakční směsi na analýzu.

4.2 Analýza

4.2.1 Použitá rozpouštědla pro přípravu vzorků:

Dichlormethan pro plynovou chromatografii MS SupraSolv® ≥99,8% (Sigma-Aldrich)

Hexan pro kapalinovou chromatografii ≥95% (Sigma-Aldrich)

4.2.2 Instrumentace

K měření spekter byl použit plynový chromatograf Agilent 6890N s injektorem využívajícím technologii split/splitless a vybavený automatickým injektorem Agilent 7683B. Jako detektor sloužil kvadrupólový hmotnostní spektrometr Agilent 5975B s elektronovou ionizací.

Nastavení plynového chromatografu:

Pokud nebylo v postupu uvedeno jinak, byly pro všechna měření použity parametry uvedené v Tabulce 6 a Tabulce 7. Tyto parametry byly převzaty z doporučených podmínek měření pro databázi OCAD [2].

Tabulka 6: Parametry plynové chromatografie

Kolona	Model	HP-5MSI
	Délka	30 m
	Vnitřní průměr	0,25 mm
	Tloušťka filmu	0,25 µm
	Stacionární fáze	(5%-fenyl)-methylpolysiloxan
Nosný plyn	Helium	
	Průtok	0,9 ml/min (konstantní)
	Lineární rychlost	0,35 m/s
Nástřik	Režim	splitless
	Objem (čas)	1 ul (0,5 min)
	Teplota nástřiku	225 °C
Teplotní program	Počáteční teplota	40 °C (2 min)
	Teplotní gradient	10 °C/min (24 min)
	Finální teplota	280 °C (10 min)

Tabulka 7: Parametry hmotnostního detektoru

Teplota iontového zdroje	175 °C
Tlak iontového zdroje	$2 \cdot 10^{-5}$ Torr
Energie elektronů	70 eV
Skenovací rozsah	50-550 amu
Skenovací cyklus	2,78 skenů za minutu

Obrázek 1: GC/MS zařízení použité pro analýzu vzorků

4.2.3 Použitý software pro zpracování a vizualizaci dat

Na ovládání GC/MS zařízení a generování chromatogramů byl použit program MSD Chemstation D.03.00.611. Pro analýzu naměřených dat a generování hmotnostních spekter byl použit program AMDIS Verze 2.71. Pro vytvoření schémat chemických struktur a reakcí a výpočet molárních hmotností reaktantů, cílových látek, vedlejších produktů reakcí a předpokládaných fragmentů zaznamenaných hmotnostním detektorem byl použit program ChemDraw Ultra 12.

4.2.4 Standardy

Pro měření retenčních indexů látek byla využita řada standardů. Chemické látky uvedené v Tabulce 8 byly pořízeny od firmy Sigma Aldrich. Směs uhlovodíkových standardů byla pořízena jako certifikovaný referenční materiál od firmy Chromservis s.r.o.

Tabulka 8: Seznam standardů OPCW pro měření retenčních index

Látka	CAS	Retenční index podle OCAD
Trimethylfosfát	512-56-1	938
2,6-Dimethylfenol	576-26-1	1112
5-Chloro-2-methylanilin	95-79-4	1308
Tributylfosfát	126-73-8	1655
Dibenzothiofen	132-65-0	1774
Malathion	121-75-5	1986
Methyl stearát	112-61-8	2130

Tabulka 9: Seznam uhlovodíkových standardů pro měření retenčních indexů

Látka	CAS	Sumární vzorec
n-Oktan	111-65-9	C_8H_{18}
n-Dekan	124-18-5	$C_{10}H_{22}$
n-Dodekan	112-40-3	$C_{12}H_{26}$
n-Tetradekan	629-59-4	$C_{14}H_{30}$
n-Hexadekan	544-76-3	$C_{16}H_{34}$
n-Oktadekan	593-45-3	$C_{18}H_{38}$
n-Ikosan	112-95-8	$C_{20}H_{42}$
n-Dokosan	629-97-0	$C_{22}H_{46}$
n-Tetrakosan	646-31-1	$C_{24}H_{50}$
n-Hexakosan	630-01-3	$C_{26}H_{54}$
n-Oktakosan	630-01-4	$C_{28}H_{58}$
n-Triakontan	638-68-6	$C_{30}H_{62}$
n-Dotriakontan	544-85-4	$C_{32}H_{66}$
n-Tetratriakontan	14167-59-0	$C_{34}H_{70}$

4.2.5 Příprava roztoků standardu

Na analytických vahách bylo postupně naváženo 25 mg všech standardů a kvantitativně převedeno do společné 50ml odměrné baňky. Odměrná baňka byla doplněna hexanem po rysku a důkladně promíchána. Takto připravený zásobní roztok o koncentraci 50 µg/ml OPCW standardů byl uchováván v lednici pro přípravu kontrolního vzorku.

Pomocí automatické pipety bylo nadávkováno 0,250 ml směsi referenčních uhlovodíků C_8-C_{34} o koncentraci 1000 mg/l do 5 ml odměrné baňky. Odměrná baňka byla doplněna hexanem po rysku a důkladně promíchána. Takto připravený zásobní roztok o koncentraci 50 µg/ml uhlovodíkových standardů byl uchováván v lednici pro přípravu kontrolního vzorku a interního standardu.

Pro potřeby každého měření byl připraven čerstvý kontrolní vzorek a vzorek interního standardu. Zásobní roztoky byly vyňaty z lednice a vytemperovány na laboratorní teplotu. Ve 2ml vialce určené pro měření na plynovém chromatogramu bylo za užití automatické pipety smícháno 0,200 ml zásobního roztoku OPCW standardů, 0,200 ml zásobního roztoku uhlovodíků C_8-C_{34} a 0,800 ml hexanu za vzniku kontrolního vzorku o koncentraci 10 µg/ml všech standardů.

4.2.6 Příprava vzorku reakční směsi

Z reakční směsi bylo odebráno 20 µl kapalné fáze do 2ml vialky a vzorek byl neprodleně zředěn přidáním 1000 µl hexanu pomocí automatické pipety, tak aby se minimalizoval kontakt se vzduchem. V hexanu se vysrážela nerozpustná sůl triethylaminu. Po usazení sraženiny bylo za použití automatické pipety přeneseno 250 µl roztoku do druhé vialky a zředěn 750 µl hexanu.

Výjimkou byla příprava vzorku reakční směsi decyl methylfosfonochloridátu (**6**). Vstupní látky byly o jiné koncentraci a produkt byl nerozpustný v hexanu. Z reakční směsi bylo odebráno 20 µl kapalné fáze do 2ml vialky a vzorek byl neprodleně zředěn přidáním 1000 µl dichlormethanu. Vzorek látky (**6**) pak již nebyl dále ředěn.

4.2.7 Kalibrační soubor

Na vytvoření kalibračního souboru pro program AMDIS byl připraven roztok uhlovodíkových standardů o koncentraci 10 μg/ml nadávkováním 0,200 ml zásobního roztoku uhlovodíků C_8-C_{34} a 0,800 ml hexanu do 2ml vialky určené pro měření na plynovém chromatogramu.

Takto připravený vzorek byl změřen na plynovém chromatografu za stejných parametrů jako vzorky látek. Získaná data byla analyzována programem AMDIS a použita pro vytvoření kalibračního souboru, který sloužil jako externí kalibrace pro určení retenčních indexů měřených látek.

4.2.8 Měření retenčních indexů

Pro určení retenčních indexů se používala sekvence měření. Při prvním měření bylo na kolonu nastříknuto pomocí automatického injektoru 1 μl čistého dichlormethanu, aby se ověřilo, že je systém nástřiku a kolona čistá a ve spektru vzorku nebudou látky z předchozích měření. Se stejným účelem bylo provedeno druhé měření, kde byl nástřik 1 μl čistého hexanu.

Následovalo měření kontrolního vzorku směsi OPCW standardů a uhlovodíků C_8-C_{34}. Na kolonu byl nastříknut 1 μl kontrolního vzorku pomocí automatického injektoru. Měření se opakovalo třikrát po sobě. Data každého měření kontrolního vzorku byla analyzována pomocí programu AMDIS a vypočítány retenční indexy OPCW standardů. Pokud se aritmetické průměry hodnot nelišily více než o 10 jednotek od tabelovaných hodnot, mohlo být přistoupeno k měření cílové látky.

Mezi měřeními kontrolního vzorku a měřením cílové látky bylo provedeno jedno měření s nástřikem 1 μl čistého hexanu.

Nakonec byla provedena měření cílové látky. Do 10 μl stříkačky Hamilton byl nabrán 1 μl uhlovodíkového interního standardu a 1 μl vzorku cílové látky s nástřik na kolonu byl proveden manuálně. Měření cílové látky bylo opakováno minimálně třikrát. Retenční indexy byly spočteny pomocí analytické funkce v programu AMDIS pro každé měření, kde byl pro výpočet použit předem naměřený kalibrační soubor. Retenční index byl určen jako aritmetický průměr získaných hodnot zaokrouhlen na celé číslo.

Decyl methylfosfonochloridát

Decyl methylfosfonochloridát (**6**) se ukázal jako naprosto nerozpustný v hexanu a vzorek na analýzu bylo možné připravit pouze v dichlormethanu. Jelikož směs standardů uhlovodíků byla dostupná pouze v hexanu, pro měření látky **6** bylo upuštěno od použití interního standardu. Měření tak proběhlo ve stejné sekvenci kroků s jediným rozdílem, že při na měření vzorku byl na kolonu nadávkován pouze 1 μl vzorku v dichlormethanu.

4.2.9 Nakládání s látkami na Seznamu 2 Úmluvy pro zákaz chemických zbraní

Veškerá syntetická a analytická činnost byla provedena na pracovišti Vojenského výzkumného ústavu Brno s.p. oprávněným nakládat s vysoce toxickými chemickými látkami [3].

Byly dodržovány pokyny pro bezpečnost a ochranu zdraví na pracovišti dle provozního řádu laboratoře. Přestože cílové látky byly pouze prekurzory potenciálních bojových chemických látek a nepředstavovaly riziko otravy, bylo s nimi nakládáno jako s nebezpečnými látkami a veškerá manipulace s nimi probíhala s řádnými bezpečnostními pomůckami v digestořích s dostatečným odtahem. Laboratorní vybavení a sklo bylo po kontaktu s reakční směsí dekontaminováno dle firemních postupů.

Všechny reakční směsi a vzorky byly po naměření potřebných dat zničeny.

5 VÝSLEDKY A DISKUZE

5.1 Mikrosyntéza cílových látek

Pro přípravu cílových látek byla zvolena reakce dichloridu methylfosfonové kyseliny (dále pouze dichlorid) s odpovídajícími alkoholy. Tato metoda byla upřednostněna pro jednoduchost a široké spektrum komerčně dostupných alkoholů. Jako rozpouštědlo byl vybrán dichlormethan (DCM), protože se osvědčil v podobných reakcích. Pro neutralizaci vznikajícího chlorovodíku byl v reakci použit triethylamin (TEA). Za standardních podmínek je TEA kapalina, což bylo uplatněno pro snadné dávkování automatickou pipetou.

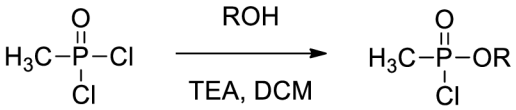
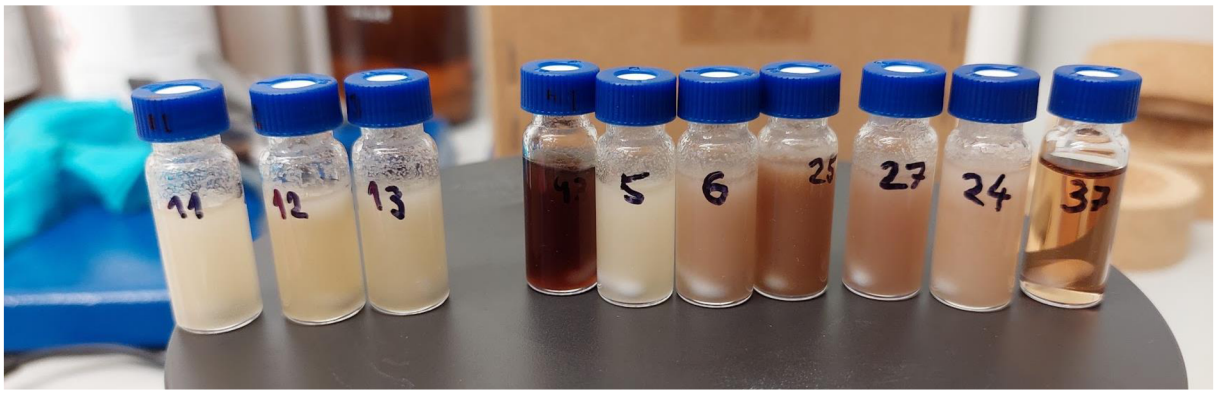


Schéma 15: Obecné schéma přípravy alkyl methylfosfonochloridátu

Dichlorid je za standardních podmínek pevná látka s nízkým bod tání. Pro navažování se osvědčila metoda zahřátí zásobní láhve a skleněné pipety na 50 °C a rychlá práce. Vyšší teplota snižovala riziko zatuhnutí v pipetě, ale významně urychlovala nežádoucí reakci se vzdušnou vlhkostí. Aby mohly být provedeny přídavky přesného množství, byl připraven zásobní roztok dichloridu rozpuštěním v dichlormethanu a doplněním na přesný objem v odměrné baňce. Dichlorid je jako prekurzor nervově paralytických látek zařazen na Seznamu 2 a každé jeho použití muselo být zaznamenáno a deklarováno.

Reakce byly exotermní a při rychlém přídavku alkoholu bez vnějšího chlazení reakční směsi došlo k vyvření rozpouštědla. Pozorované zahřívání bylo mírnější u reakcí alkoholů s vyšší molární hmotností. U reakcí všech alkoholů docházelo k postupnému tmavnutí reakční směsi. Zvolená koncentrace reagentů vedla k vysrážení vznikajícího triethylamonium chloridu v podobě bílé sraženiny. Vznik sraženiny byl pozorován od začátku přídavku. Výjimečně došlo k zablokování míchadla nahromaděnou solí a pro uvolnění bylo potřeba zatřepat celou vialkou. Při nižší koncentraci reagentů k vysrážení nedocházelo.

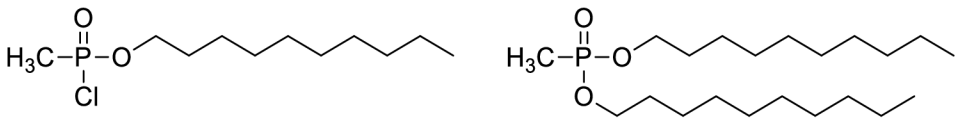
Pro pořízení hmotnostních spekter a retenčních indexů na GC/MS vyhovovalo jakékoliv měřitelné množství cílových látek, tudíž optimalizace podmínek reakce pro získání vyšších výtěžků neměla význam. V rámci pravidel pro mikrosyntézy sledovaných látek byly reakční směsi po naměření analytických dat zničeny v zásaditém roztoku chlornanu vápenatého.



Obrázek 2: Reakční směsi ve vialkách

5.1.1 Decyl methylfosfonochloridát

Při použití výše uvedeného základního postupu s *n*-dekanolem nebyl v reakční směsi pozorován žádný cílový produkt (**6**) Místo toho byl hlavním produktem reakce didecyl methylfosfonát (**11**). Diestery byly vedlejším produktem v přípravě ostatních alkoholů, ale pouze u *n*-dekanolu šlo o hlavní produkt za úplné absence požadovaného monoesteru. Reakce byla opakována za stejných podmínek, aby se vyloučila možnost hrubé chyby při dávkování a bylo dosaženo stejného výsledku.



6 **11**

Schéma 16: monoester a diester dekanolu

Vznik diesteru na úkor produktu znamenal, že cílový produkt byl za daných podmínek zřejmě reaktivnější než dichlorid a je preferována dvojnásobná substituce.

Nejdříve byla opakována reakce se sníženým množstvím přidaného alkoholu, aby poměr dichloridu a alkoholu byl 2:1. Cílem bylo zvýšit šanci reaktivní srážky dichloridu s alkoholem namísto s vznikajícím produktem. Zároveň bylo pro lepší kontrolu nad reakcí zvýšeno zředění a zpomalen přídavek alkoholu na dobu 15 minut. Výsledkem reakce byl opět pouze diester.

Byl proveden pokus s použitím jiné nenukleofilní báze náhradou za TEA. Vhodná volba by byly například báze DBU, DIPEA nebo DTBP. Jediná dostupná organická báze byl dimethylaminopyridin (DMAP), s jehož použitím v základním postupu vznikl opět pouze diester.

Přišlo v úvahu, že by za anomální reaktivitou produktu s druhým ekvivalentem alkoholu mohly být nepolární interakce uhlovodíkových řetězců. V porovnání s *n*-butanolem a *n*-hexanolem má *n*-dekanol výrazně delší uhlovodíkový řetězec. V polárním dichlormethanu mohlo docházet k asociaci uhlovodíkového řetězce monoesteru a uhlovodíkového řetězce druhé molekuly alkoholu a navedení alkoholu k druhé reakci jako při monomolekulárních reakcích. Byla proto provedena reakce v hexanu, který by narušil takový efekt. Kvůli omezené rozpustnosti látek v hexanu byla reakce provedena ve větším množství rozpouštědla. Pro vyloučení dalších efektů rozpouštědla a nejistotu rozpustnosti výchozích látek a produktu v hexanu, byla reakce provedena paralelně i v benzenu. Produktem obou reakcí byl opět převážně diester a nebyl pozorován žádný produkt.

Reakční směs v benzenu, kde vznikl diester a zůstal nezreagovaný dichlorid, byla po několik dní zahřívána s nadějí, že by mohlo dojít k jisté formě transesterifikace mezi těmito dvěma látkami za vzniku monoesteru, ale nestalo se tak.

Poslední neúspěšnou snahou o přípravu produktu bylo nasazení reakce za snížené teploty. Přídavek směsi alkoholu a TEA byl proveden při -76 °C (chladící lázeň z izopropylalkoholu a suchého ledu) a reakční směs byla samovolně ponechána k pomalému ohřátí na laboratorní teplotu. Vzorek na analýzu byl odebrán poté co reakční směs dosáhla laboratorní teploty a cílový produkt nebyl zaznamenán.

Tabulka 10: Nevhodné podmínky pro přípravu decyl methylfosfonochloridátu

Koncentrace dichloridu (mmol/ml)	Ekvivalent alkoholu	báze	Ekvivalent báze	rozpouštědlo	Teplota
1,0	1,0	TEA	1,0	DCM	22 °C
0,025	0,5	TEA	0,5	DCM	22 °C
1,0	1,0	DMAP	1,0	DCM	22 °C
0,05	0,4	TEA	0,4	hexan	22 °C
0,05	0,4	TEA	0,4	benzen	22 → 80 °C
0,2	0,5	TEA	0,5	DCM	0 °C
0,33	0,5	TEA	0,5	DCM	-76 °C

V postupu se byla záměrně vynechána možnost přídavku TEA před přídavkem alkoholu, neboť při obdobné reakci (s jinými substrátem než alkoholem) za laboratorní teploty byla pozorována nežádoucí reakce dichloridu s TEA za vzniku hnědého až černého zákalu. Proto byl TEA vždy přidáván postupně s alkoholem. S předpokladem, že by za teploty -76 °C tyto vedlejší reakce mohly probíhat zanedbatelně rychle, byla nasazena i reakce, kde bylo k dichloridu nejdříve přidáno 0,5 ekvivalentu TEA a po 5 minutách byl zahájen pomalý přídavek roztoku alkoholu. Půl hodiny a hodinu po dokončení přídavku byl odebrán vzorek a analyzován pomocí GC/MS. V reakční směsi byly pozorovány pouze výchozí látky. Nadále již nebyla udržována chladící lázeň a reakční směs se pomalu ohřála na laboratorní teplotu, načež byla opět provedena GC/MS analýza. Tentokrát byl pozorován vznik výhradně monoesteru, tedy cílového produktu.

Obrázek 3: Přídavek alkoholu do chlazené reakční směsi

Jelikož při -76 °C nebyla pozorována žádná reakce, byl postup opakován s jedinou změnou zvýšení teploty. Reakční směs chlazena pouze na 0 °C ledovou lázní. Tento postup byl také úspěšný k přípravě decyl methylfosfonochloridátu (**6**) a byl popsán v experimentální části práce jako postup přípravy.

5.1.2 1,1,2-Trimethylpropyl methylfosfonochloridát

Při použití základních reakčních podmínek nedocházelo v případě 2,3-dimethylbutanolu k žádané reakci a v reakční směsi analyzované plynovou chromatografií nebyl ani po 5 dnech přítomen produkt (**10**), ale pouze výchozí látky. Zvýšení reakční teploty na 40 °C vedlo pouze ke vzniku 2-chlor-2,3-dimethylbutanu.

Byly provedeny reakce se záměnou triethylaminu za dimethylaminopyridin a s použitím benzenu jako rozpouštědla namísto dichlormethanu s postupným zvyšováním teploty. Výsledkem byl opět pouze 2-chlor-2,3-dimethylbutan.

Po úspěchu v přípravě decyl methylfosfonochloridátu (**6**) byly použity obdobné reakční podmínky s jediným rozdílem, že bylo přidáno ekvimolární množství alkoholu. V reakční směsi byly zaznamenány pouze výchozí látky.

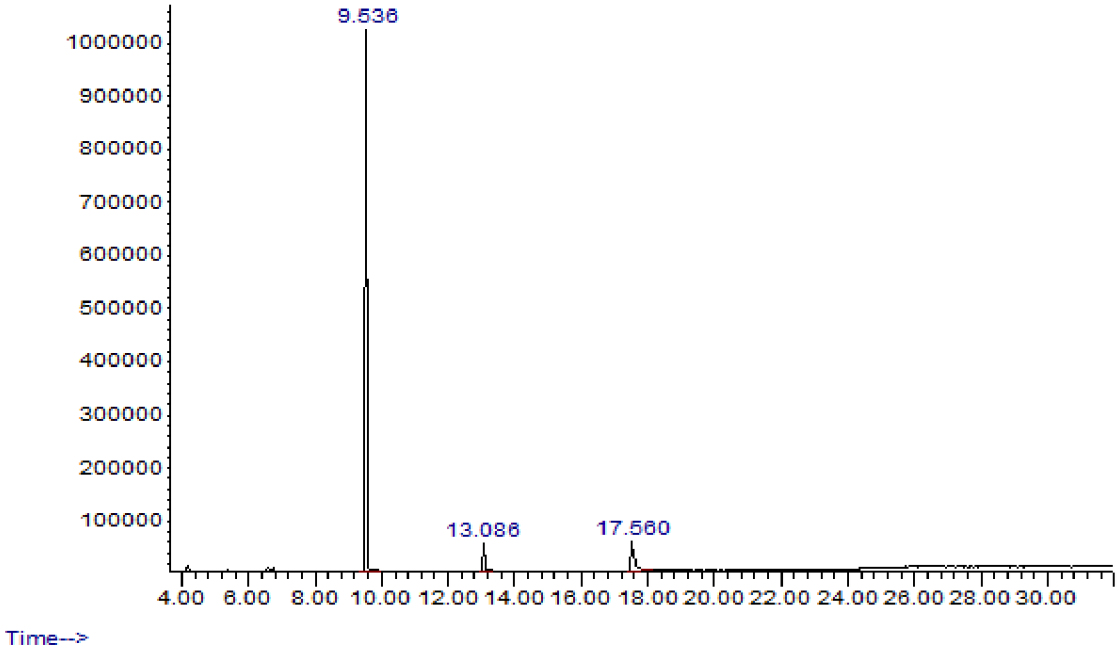
Nízká reaktivita alkoholu byla očekávána, neboť jde o terciální alkohol, který je pro výrazné stérické bránění slabý nukleofil. Pro malé vyhlídky úspěchu a omezené množství výchozí látky bylo upuštěno od dalších pokusů o přípravu 1,1,2-trimethylpropyl methylfosfonochloridátu.

Tabulka 11: Nevhodné podmínky pro přípravu 1,1,2-trimethylpropyl methylfosfonochloridátu

Koncentrace dichloridu mmol/ml	Ekvivalent alkoholu	báze	Ekvivalent báze	rozpouštědlo	Teplota
1,0	1	TEA	1,0	DCM	22 °C
1,0	1	DMAP	1,0	DCM	22 °C
1,0	1	TEA	1,0	benzen	22 → 80 °C
0,33	1	TEA	1,0	DCM	0 → 22 °C

5.2 Chromatogramy reakčních směsí

5.2.1 Butyl methylfosfonochloridát (1)



Obrázek 4: Chromatogram reakční směsi butyl methylfosfonochloridátu

Na chromatogramu reakční směsi byla pozorována cílová látka **1** jako hlavní produkt v podobě ostrého píku s retenčním časem 9,536 min. Významným vedlejším produktem byl produkt dvojnásobné substituce chloridu za alkohol dibutyl methylfosfonát s retenčním časem 13,086 min. Obdobné produkty disubstituce vznikají i v reakcích s ostatními alkoholy a dále jsou nazývány pouze jako diestery. Druhým významným vedlejším produktem byl bis(butyl) dimethylpyrofosfonát s retenčním časem 17,560 min vznikající zřejmě reakcí dvou molekul monoesteru **1** s vodou. Obdobné produkty vzniklé spojením dvou molekul produktu kyslíkovým můstkem budou nadále nazývány pouze jako dimery.

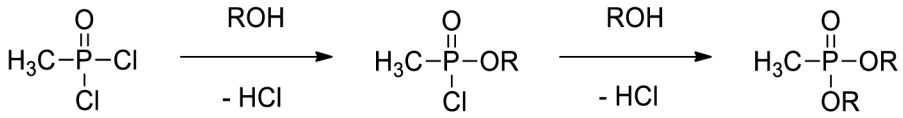


Schéma 17: Reakční schéma vzniku diesteru

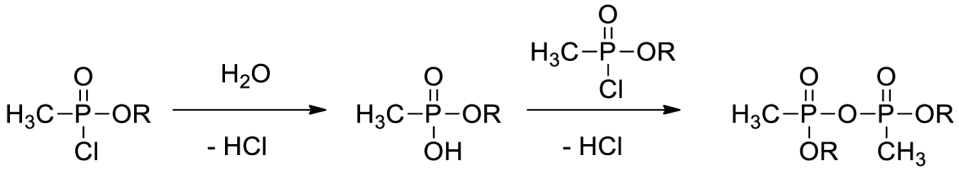
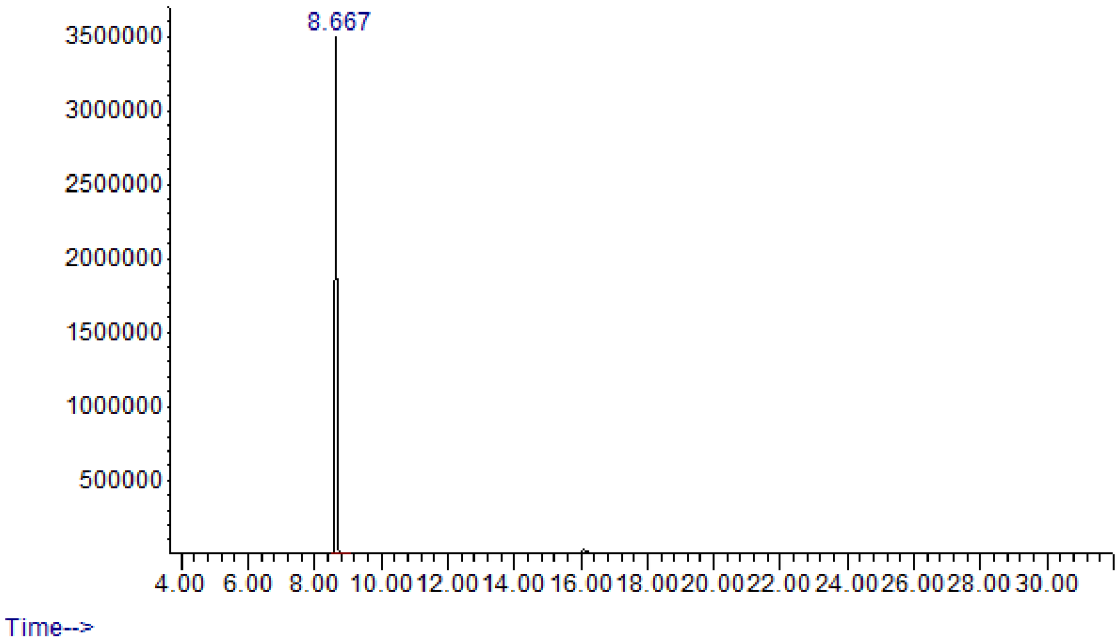


Schéma 18: Reakční schéma předpokládaného vzniku dimeru

5.2.2 1-Methylpropyl methylfosfonochloridát (2)



Obrázek 5: Chromatogram reakční směsi 1-methylpropyl methylfosfonochloridátu

Na chromatogramu reakční směsi byla pozorována pouze cílová látka **2** v podobě ostrého píku s retenčním časem 8,667 min. Protože reakcí dichloridu methylfosfonové kyseliny vzniklo na fosforu nové stereogenní centrum a reagující 2-butanol byl směsí enantiomerů, bylo předpokládano, že budou na chromatogramu pozorovány dva píky izomerů (dvojice S,S a S,R a dvojice R,S a S,R). Spíše, než že by byla produktem pouze jedna dvojice enantiomerů, lze absenci druhého píku vysvětlit velmi podobnými retenčními časy, na které je nedostačující rozlišení kolony.

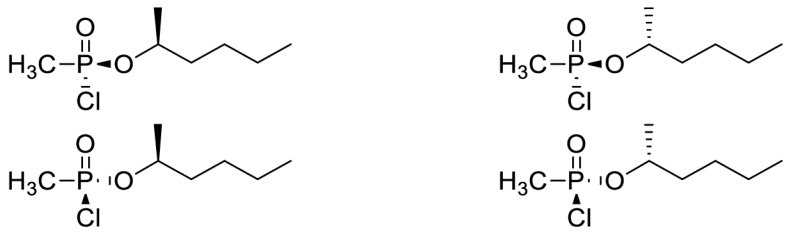
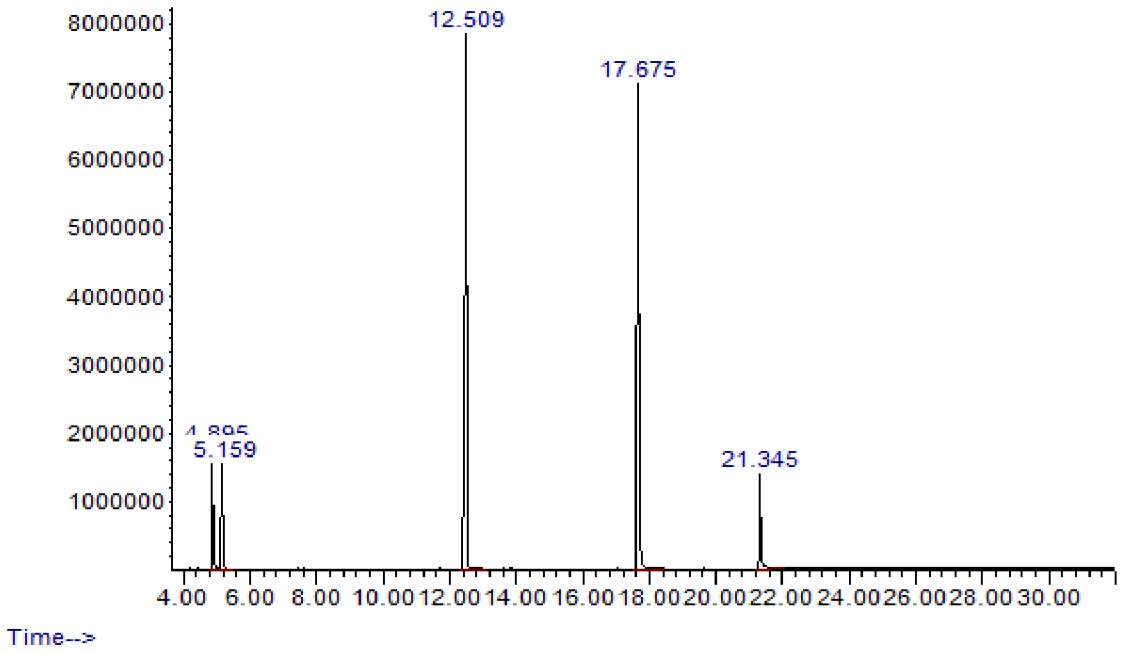


Schéma 19: Stereoizomery 1-methylpropyl methylfosfonochloridátu

5.2.3 Hexyl methylfosfonochloridát (3)



Obrázek 6: Chromatogram reakční směsi hexyl methylfosfonochloridátu

Na chromatogramu reakční směsi byla pozorována cílová látka **3** jako hlavní produkt v podobě ostrého píku s retenčním časem 12,509 min. Významnými vedlejšími produkty jsou stejně jako v případě látky **1** diester a dimer cílového produktu s retenčními časy 17,675 min a 21,345 min, ovšem ve výraznějším množství. Významnější tvorbě diesteru odpovídá i výskyt nezreagovaného dichloridu s retenčním časem 4,895 min. Na 5,159 minutě chromatogramu je pozorován 1-chlorhexan. Jeho vznik lze vysvětlit například substituční reakcí chlorovodíku s alkoholem za vzniku 1-chlorhexanu a vody. Tato reakce pak může být původcem vody, která následně reaguje s hlavním produktem **3** za vzniku dimeru (Schéma 18). Pomalejším přídavkem alkoholu do reakce za nižší teploty by šlo nejspíše dosáhnout potlačení vedlejších reakcí. Cílem práce ovšem nebyla optimalizace přípravy a výskyt cílové látky v reakční směsi byl pro měření spekter a retenčního indexu dostačující.

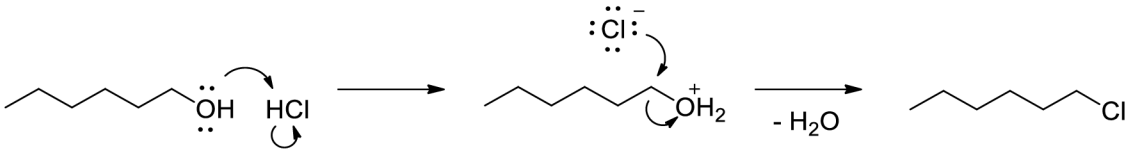
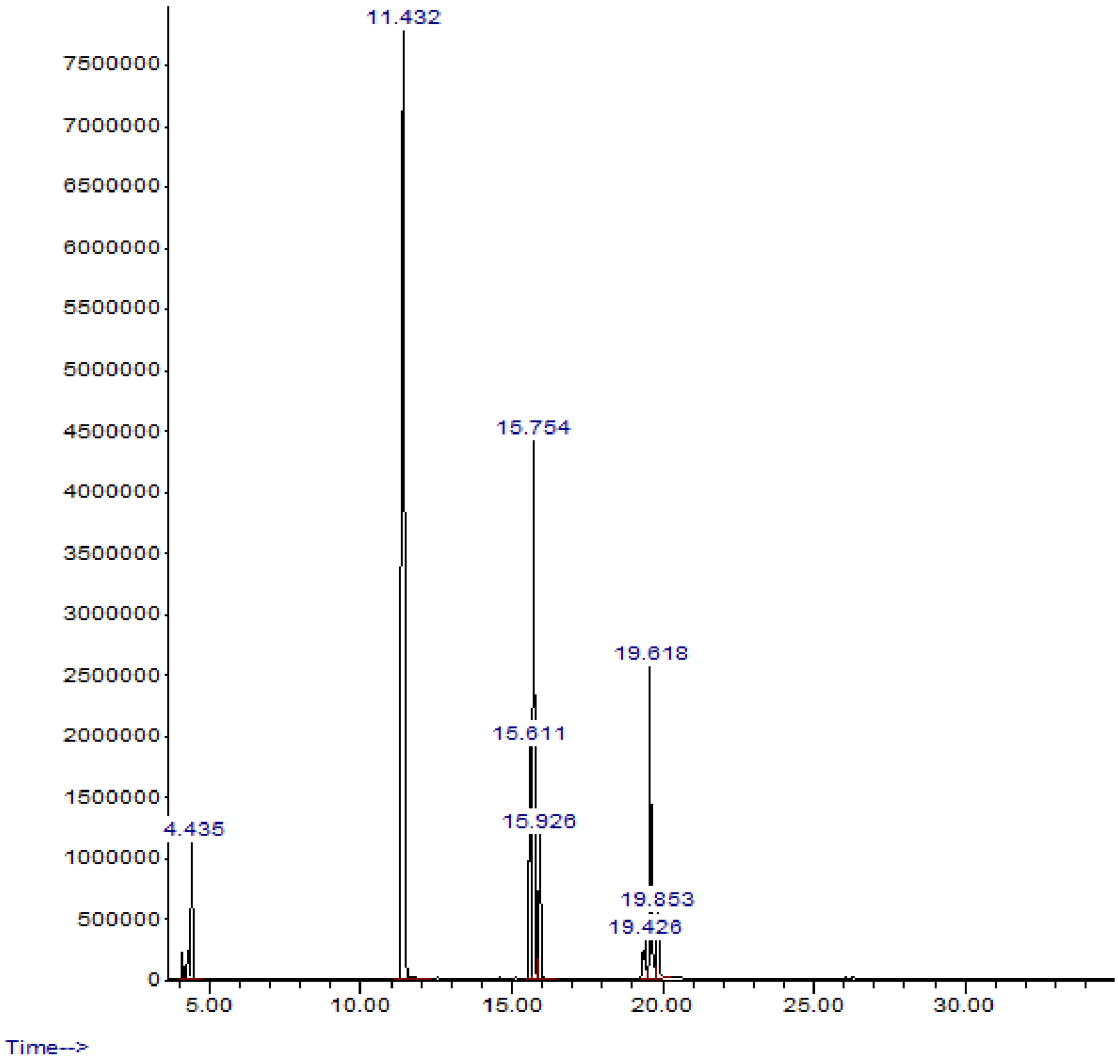


Schéma 20: Navrhovaný vznik 1-chlorhexanu

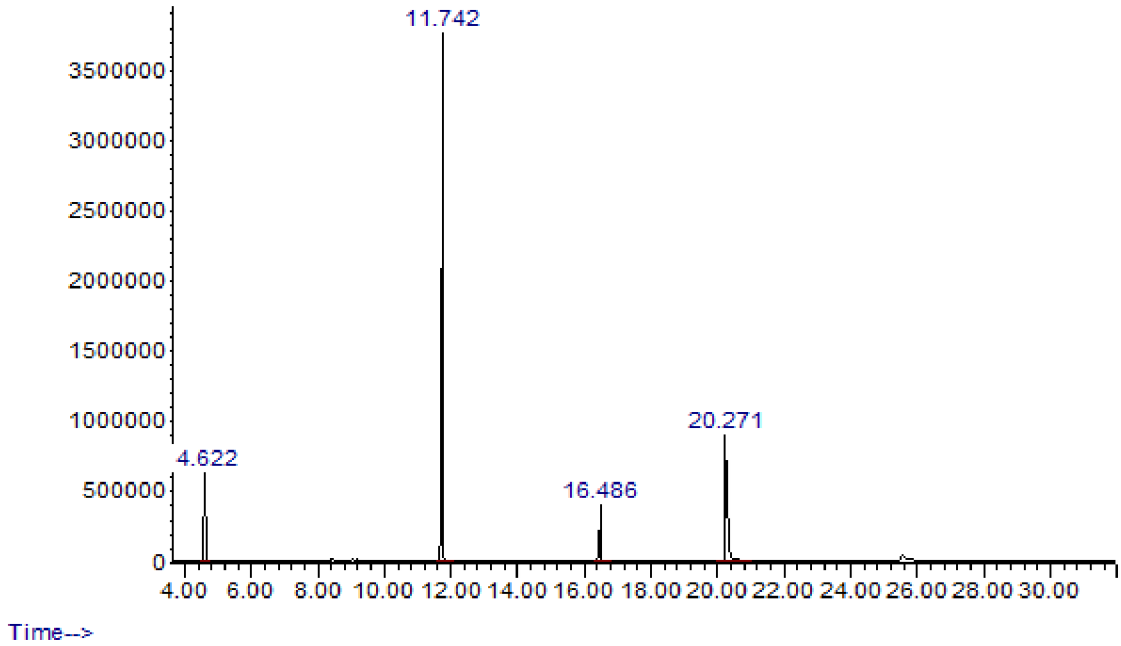
5.2.4 1-Methylpentyl methylfosfonochloridát (4)



Obrázek 7: Chromatogram reakční směsi 1-methylpentyl methylfosfonochloridátu

Na chromatogramu reakční směsi byla pozorována cílová látka **4** jako hlavní produkt s retenčním časem 11,432 min. Opět jako v případě látky **2** je pozorován pouze jeden pík namísto dvou. Vznik izomerů je však patrný v případě diesteru, který je pozorován ve třech pících s retenčními časy 15,611 min, 15,754 min a 15,926 min. Jako směs izomerů vzniká i dimer s řadou píků s retenčními časy kolem 19,618 min. Látka s retenčním časem 4,622 min byla určena jako 2-chlorhexan.

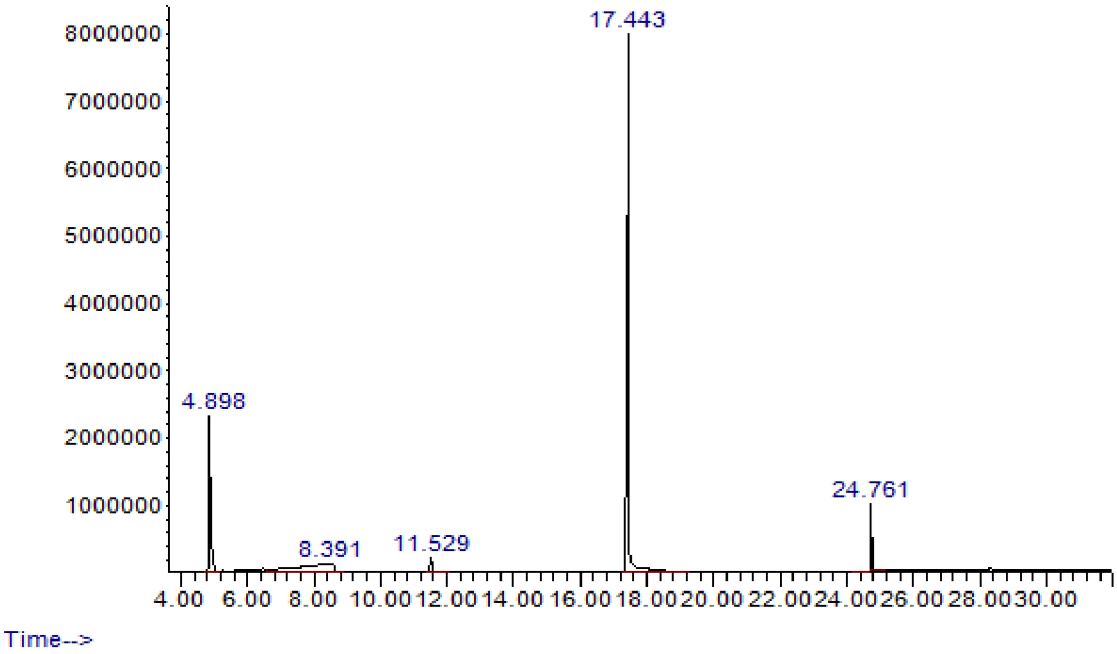
5.2.5 2-Methylpentyl methylfosfonochloridát (5)



Obrázek 8: Chromatogram reakční směsi 2-methylpentyl methylfosfonochloridátu

Na chromatogramu reakční směsi byla pozorována cílová látka **5** jako hlavní produkt s retenčním časem 11,742 min. Stejně jako v případě látky **4** měly vzniklé izomery příliš podobné retenční časy, než aby šly rozlišit na použité koloně. Na rozdíl od chromatogramu látky **4** byl pozorován diester jako pouze jako jeden pík s retenčním časem 16,486 min a taktéž dimer s retenčním časem 20,271 min. V reakční směsi byl pozorován 1-chlor-2-methylpentan s retenčním časem 4,622.

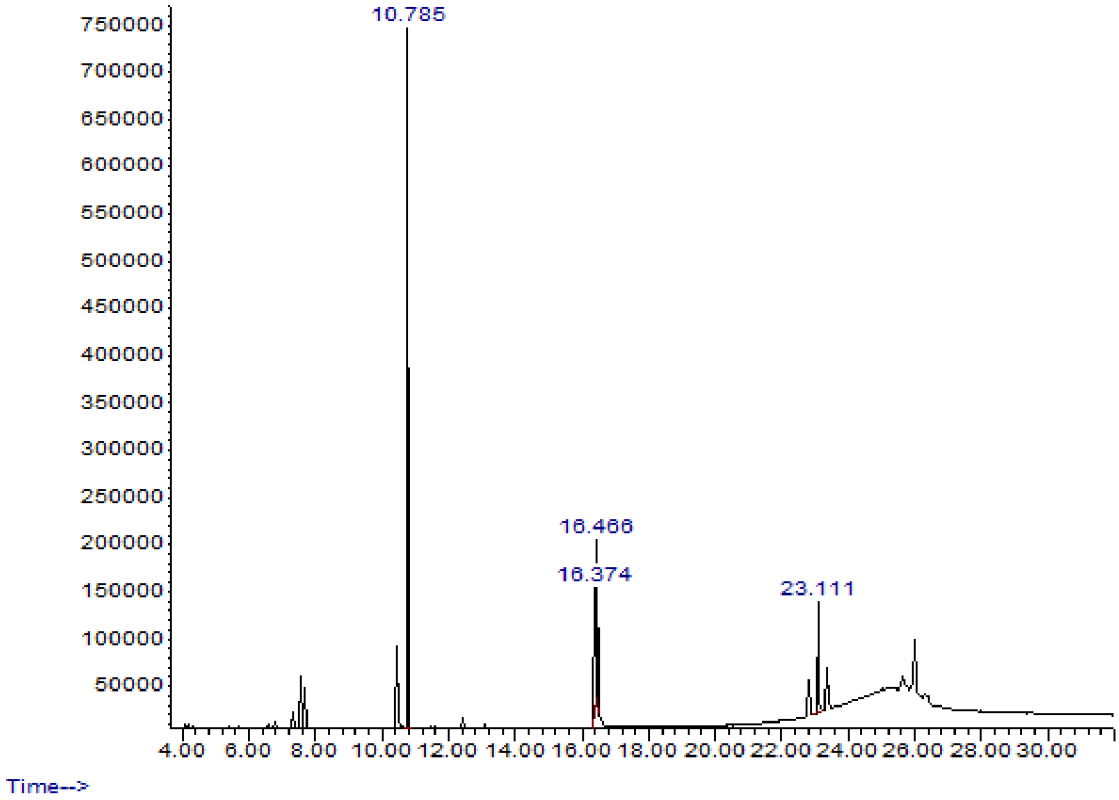
5.2.6 Decyl methylfosfonochloridát (6)



Obrázek 9: Chromatogram reakční směsi decyl methylfosfonochloridátu

Na chromatogramu reakční směsi byla pozorována cílová látka **6** jako hlavní produkt s retenčním časem 17,443 min. Přítomné vedlejší produkty jsou pak diester s retenčním časem 24,761 min a 1-chlordekan s retenčním časem 11,529 min. Vznik dimeru byl v této reakci zanedbatelný. Na chromatogramu je též pozorován nezreagovaný dichlorid s retenčním časem 4,898 min a široký pík triethylaminu, nebo triethylammonium chloridu s retenčním časem 8,391 min.

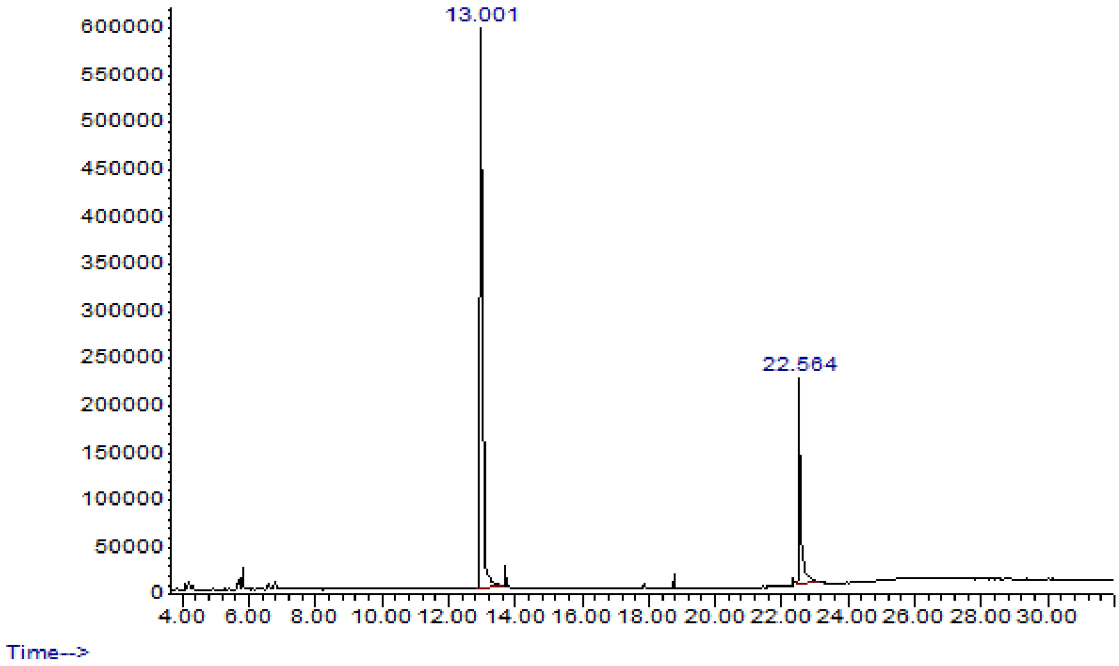
5.2.7 1-Methyl-nonyl methylfosfonochloridát (7)



Obrázek 10: Chromatogram reakční směsi 1-methyl-nonyl methylfosfonochloridátu

Na chromatogramu reakční směsi byla pozorována cílová látka **7** v podobě dvou píků s retenčními časy 16,466 min a 16,374 min. Postupně podle elučního času byly označeny **7a** a **7b**. Byl to jediný cílový produkt reakce sekundárního alkoholu, u kterého se podařilo rozlišit dvojici izomerů. Za zvolných reakčních podmínek vznikl jako hlavní produkt 2-chlordekan s retenčním časem 10,785 min. Na chromatogramu je opět patrný vznik izomerních směsí diesteru s retenčními časy kolem 23 min a dimeru s retenčními časy kolem 26 min.

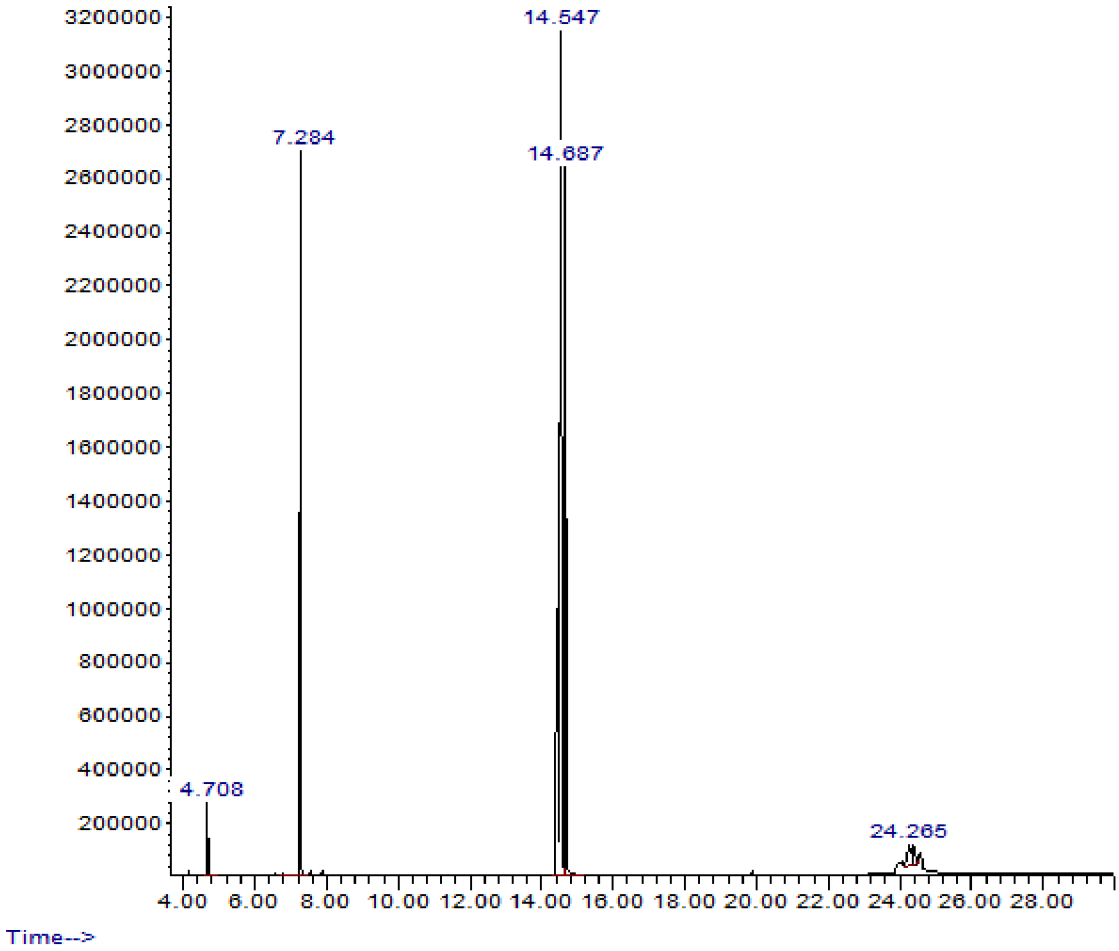
5.2.8 Cyklohexyl methylfosfonochloridát (8)



Obrázek 11: Chromatogram reakční směsi cyklohexyl methylfosfonochloridátu

Na chromatogramu reakční směsi byla pozorována cílová látka **8** jako hlavní produkt v podobě ostrého píku s retenčním časem 13,001 min. Jediný významný vedlejší produkt byl dimer s retenčním časem 22,564 min. Vznik pouze zanedbatelného množství diesteru lze přisoudit stérickému bránění cyklohexanového substituentu.

5.2.9 2,6-Dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridát (9)



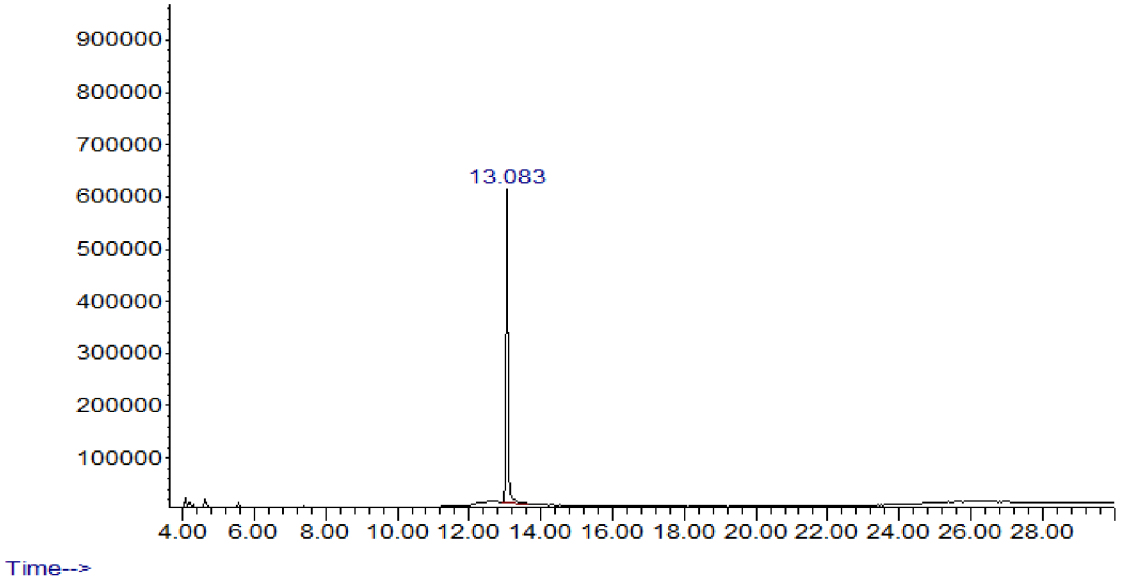
Obrázek 12: Chromatogram reakční směsi 2,6-dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridátu

Na chromatogramu reakční směsi byla pozorována cílová látka **9** v podobě tří píků s retenčními časy 14,442 min, 14,547 min a 14,687 min. V postupném pořadí eluce byly označeny 37a, 37b a 37c. Absenci diesteru lze opět jako u látky **8** vysvětlit stérickým bráněním objemného alkoholu. Jako vedlejší produkty reakce vzniká směs izomerů dimeru s retenčními časy kolem 24 minuty a 2,6-dimethyl-1-chlorcyklohexan s retenčním časem 4,708 min. V reakční směsi zůstává velké množství nezreagovaného alkoholu s retenčním časem 7,284 min.

5.2.10 Stabilita vzorku

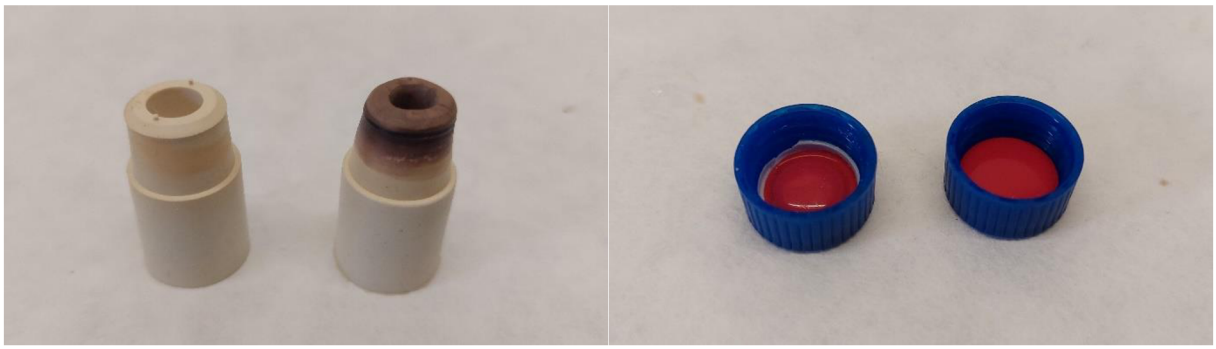
Cílové produkty nebyly izolovány z důvodů omezeného nakládání se sledovanými látkami. Mezi měřeními tak byly uchovávány stále v podobě reakční směsi. To umožňovalo pokračující průběh nežádoucích vedlejších reakcí a degradaci produktů. Přes uchovávání vzorků za snížené teploty a pod inertní atmosférou byla životnost cílových látek v řádu dnů až týdnů. Poměry hlavních a vedlejších produktů reakcí na chromatogramech je tedy nutné brát s rezervou, neboť jsou funkcí času.

Příkladem může být reakční směs butyl methylfosfonochloridátu, kde byl po měsíci od přípravy pozorován pouze pík dibutyl methylfosfonátu s retenčním časem 13,083 min. Absence produktu a dimeru v chromatogramu by mohla být vysvětlena jejich hydrolýzou za vzniku kyselin, které je pro detekci na GC/MS potřeba derivatizovat, nebo polymerizací, která byla pozorována při zahřívání některých alkyl methylfosfonochloridátů [4].



*Obrázek 13: Chromatogram reakční směsi butyl methylfosfonochloridátu **1** po 4 týdnech*

V reakčních směsích s přebytkem dichloridu docházelo k degradaci těsnění a nebylo tak vždy možné zamezit přístupu vzduchu. Pro časovou náročnost jednotlivých měření bylo nezbytné zahrnout úvahu nad stabilitou vzorků do plánování syntéz a analýzy.

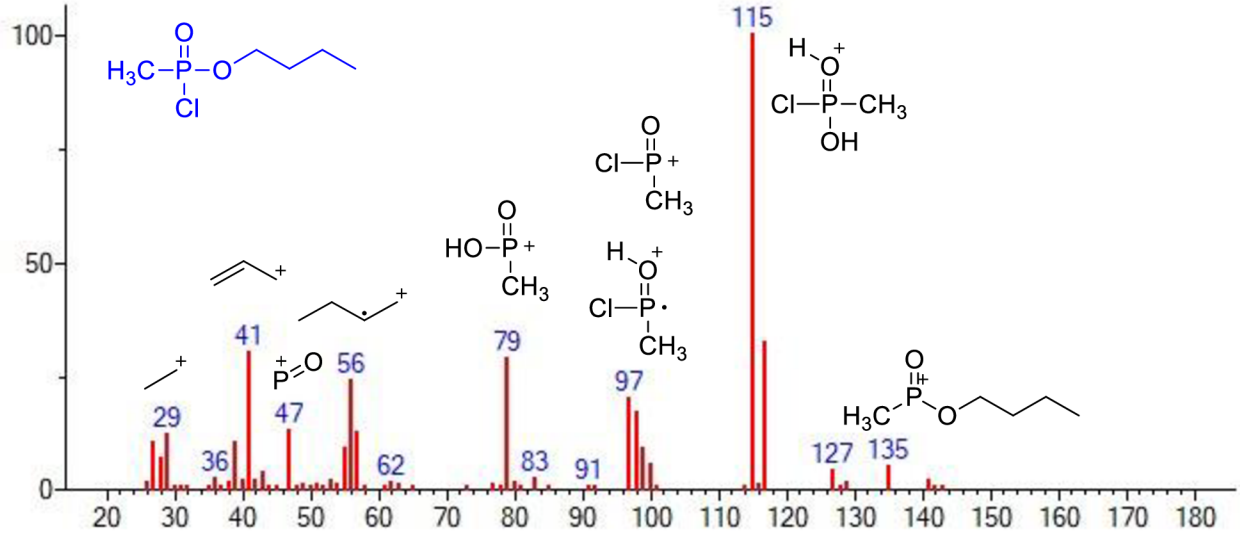


Obrázek 14: Stav degradovaného septa a těsnění víčka.

5.3 Hmotnostní spektra cílových látek

Hmotnostní spektra a hodnoty relativních intenzit byly získány z naměřených dat pomocí programu AMDIS.

5.3.1 Butyl methylfosfonochloridát (1)



*Obrázek 15: Hmotnostní spektrum butyl methylfosfonochloridátu **1***

V hmotnostním spektru látky **1** nebyl pozorovaný molekulový iont s m/z 170. Základním píkem spektra byl pík m/z 115, který společně s píkem m/z 117 tvořil charakteristický dvojpík pozorovaný ve spektrech všech připravených alkyl methylfosfonochloridátů. Poměr píků m/z 115 a m/z 117 byl 10:3, což odpovídalo přirozenému zastoupení izotopů chlóru ^{35}Cl a ^{37}Cl. S jedinou výjimkou 2,6-dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridátu **9** byl m/z 115 také ve všech hmotnostních spektrech základním píkem. Fragment vznikl pravděpodobně odštěpením uhlíkového radikálu, za současného odejmutí dvou vodíků.

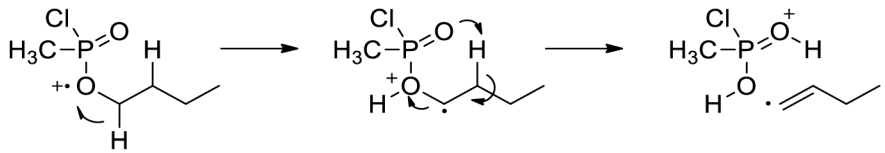


Schéma 21: Navrhovaný mechanismus vzniku fragmentů m/z 115 a m/z 117

Píky s vyšší m/z než 117 měly v hmotnostních spektrech cílových látek vzácné a většinou měly jen nízkou intenzitu. Ve spektru butyl methylfosfonochloridátu byly pozorovány nevýrazné píky s m/z 141 a m/z 127 odpovídající odtržení alkylradikálů C2H5$^{\cdot}$ a C3H7$^{\cdot}$. Intenzity menších píků s m/z 143 a 119 odpovídaly přirozenému zastoupení izotopů chlóru.

Z absence izotopického píku a rozdílu hmot 35 amu oproti molekulovému iontu bylo usouzeno, že fragment s m/z 135 odpovídá fragmentu po odtržení radikálu chlóru.

Dalším významným produktem fragmentačních reakcí nacházejícím se ve spektrech všech připravených alkyl methylfosfonochloridátů byl fragment s m/z 97 a 99. Molekulová hmotnost a výskyt ve spektrech všech cílových látek odpovídá produktu odtržení radikálu alkoholu (viz Schéma 22). Fragment by mohl vznikat i odtržením molekuly vody od fragmentu s m/z 115/117.

*Schéma 22: Fragmentace látky **1** za vzniku fragmentu s m/z 97 a m/z 99*

Fragment o m/z 98/100 se nacházel ve spektrech všech látek. Sudá hodnota hmotnosti znamenala odštěpení neutrální molekuly o hmotnosti 76 amu odpovídající C_4H_8O. Byly navrženy dva fragmentační mechanismy odlišující se tím, že v jednom by vznikl aldehyd a v druhém epoxid původního alkoholu.

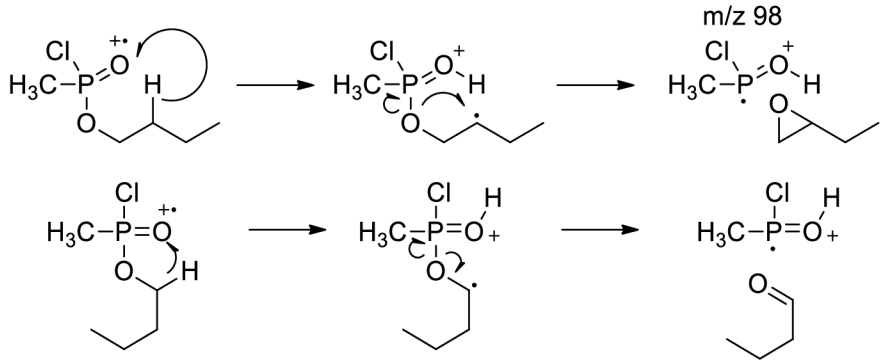


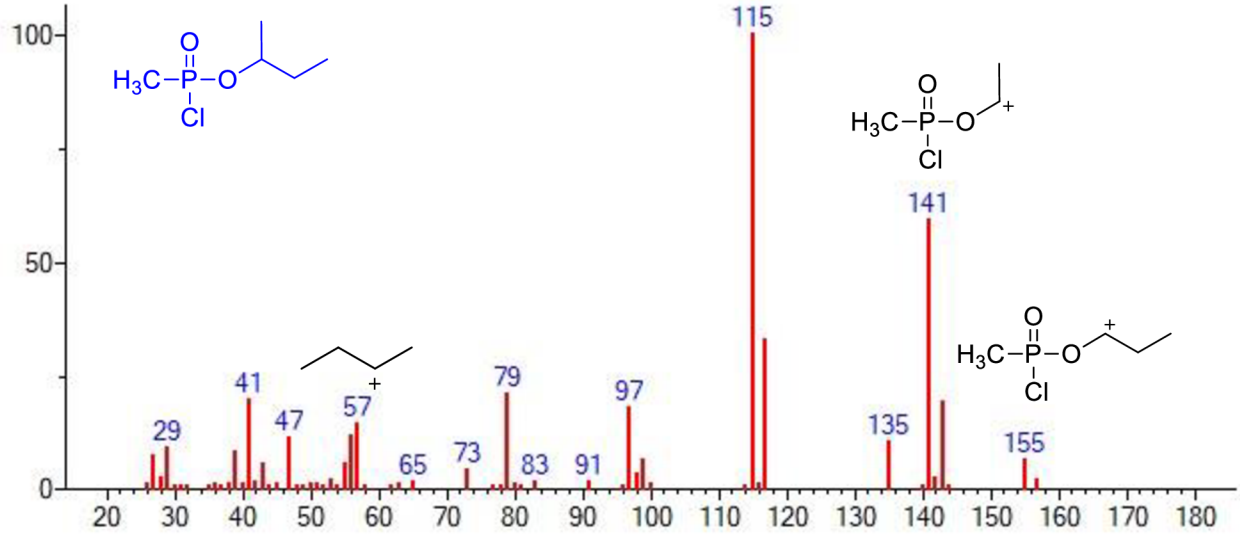
Schéma 23: Navržené mechanismy vzniku fragmentů s m/z 98 a m/z 100

Píky s nižší hmotností byly převážně fragmenty uhlovodíkového řetězce. Za zmínku stojí fragmenty fosforového jádra. Jedním byl fragment s m/z 79, který zřejmě vznikl odštěpením HCl od fragmentu 115/117 a druhým fragment PO^+ s m/z 47. Stabilní poměr relativních intenzit píků s m/z 47 a 79 napovídá, že by mohl vznikat odtržením methanolu od fragmentu s m/z 79.

*Tabulka 12: Relativní intenzita iontů v MS spektru butyl methylfosfonochloridátu **1***

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	12	40	15	53	15	78	6	101	7
27	81	41	251	54	11	79	275	114	8
28	54	42	18	55	77	80	15	115	1000
29	97	43	30	56	209	81	5	116	14
30	2	44	4	57	110	83	25	117	322
31	9	45	8	58	5	85	8	127	43
32	1	47	114	61	3	91	3	128	7
35	3	48	9	62	16	92	6	129	16
36	13	49	11	63	12	97	194	135	51
37	4	50	8	65	9	98	167	141	21
38	11	51	10	73	6	99	87	142	3
39	85	52	3	77	12	100	53	143	7

5.3.2 1-Methylpropyl methylfosfonochloridát (2)



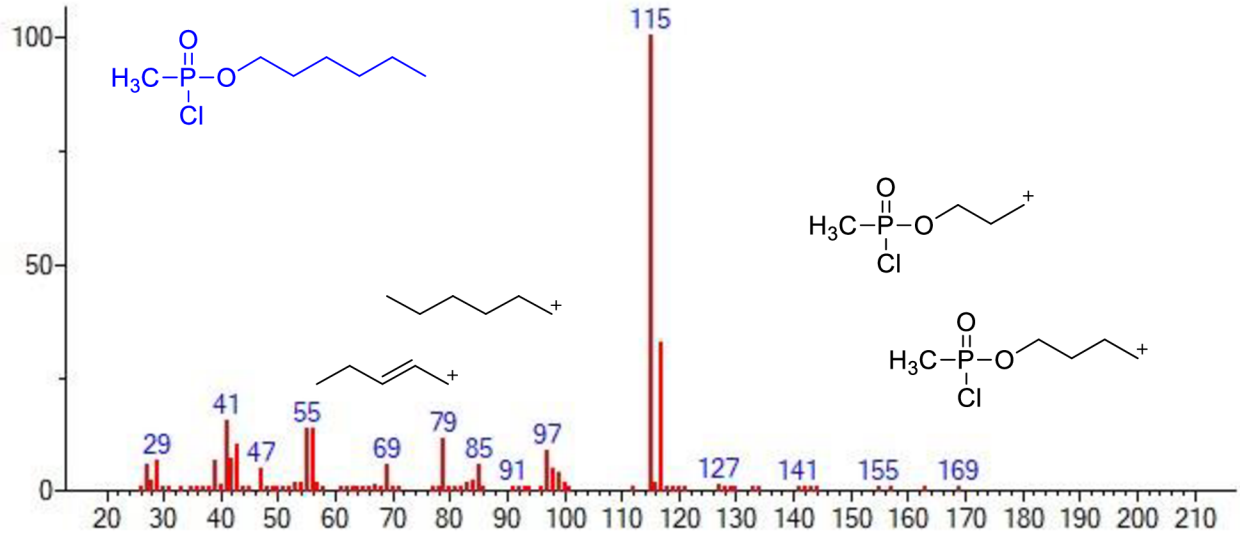
*Obrázek 16: Hmotnostní spektrum 1-methylpropyl methylfosfonochloridátu **2***

Molekulový iont s m/z 170 nebyl v hmotnostním spektru 1-methylpropyl methylfosfonochloridátu pozorován. Výrazným odlišením od spektra strukturního izomeru **1** bylo, že docházelo ke štěpení v místě větvení uhlovodíkového řetězce za vzniku fragmentů m/z 155 a m/z 141. Analogická fragmentace byla pozorována i u methylfosfonochloridátů zbylých sekundárních alkoholů (**4** a **7**). Dále se ve spektru opakovaly fragmenty jeho strukturního izomeru **1**.

*Tabulka 13: Relativní intenzita iontů v MS spektru 1-methylpropyl methylfosfonochloridátu **2***

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	8	41	158	54	6	80	12	117	329
27	55	42	13	55	44	81	6	135	107
28	18	43	48	56	100	83	17	140	6
29	72	44	4	57	124	91	19	141	615
30	2	45	11	58	7	96	2	142	23
31	4	47	95	62	9	97	172	143	199
35	2	48	8	63	10	98	31	144	7
36	7	49	9	65	17	99	64	155	65
37	3	50	8	73	40	100	10	157	21
38	8	51	9	77	2	114	8		
39	66	52	3	78	2	115	1000		
40	9	53	15	79	193	116	14		

5.3.3 Hexyl methylfosfonochloridát (3)



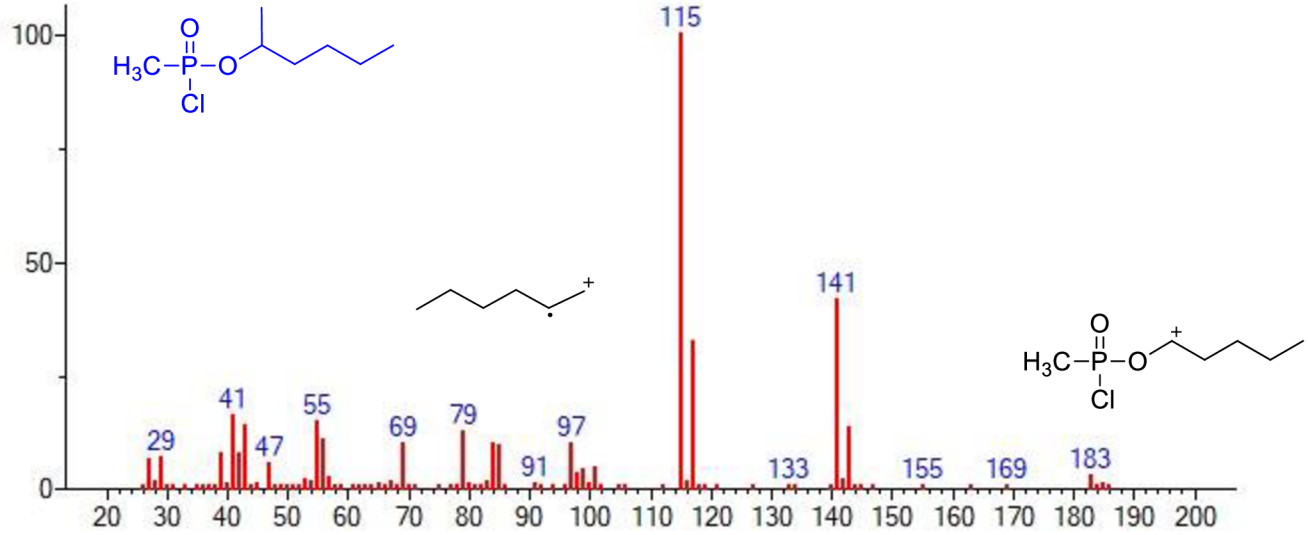
*Obrázek 17: Hmotnostní spektrum hexyl methylfosfonochloridátu **3***

Molekulový iont s m/z 198 ve spektru nebyl pozorován. Ve srovnání se spektry methylfosfonochloridátů **1** a **2** jsou pozorovány stejné hmoty, ke kterým přibyli pouze fragmenty vyplývající z delšího uhlovodíkového řetězce.

*Tabulka 14: Relativní intenzita iontů v MS spektru hexyl methylfosfonochloridátu **3***

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	4	44	4	63	5	84	16	118	4
27	49	45	3	65	7	85	55	119	2
28	16	47	44	67	12	86	3	120	2
29	53	48	3	68	3	92	3	127	10
30	2	49	4	69	50	97	84	128	4
31	3	51	4	70	3	98	47	129	4
38	3	53	14	77	6	99	35	141	7
39	53	54	13	79	106	100	15	142	2
40	11	55	118	80	9	101	3	143	3
41	131	56	117	81	6	115	1000	155	5
42	55	57	15	82	2	116	14	157	2
43	83	62	6	83	15	117	323	163	2

5.3.4 1-Methylpentyl methylfosfonochloridát (4)



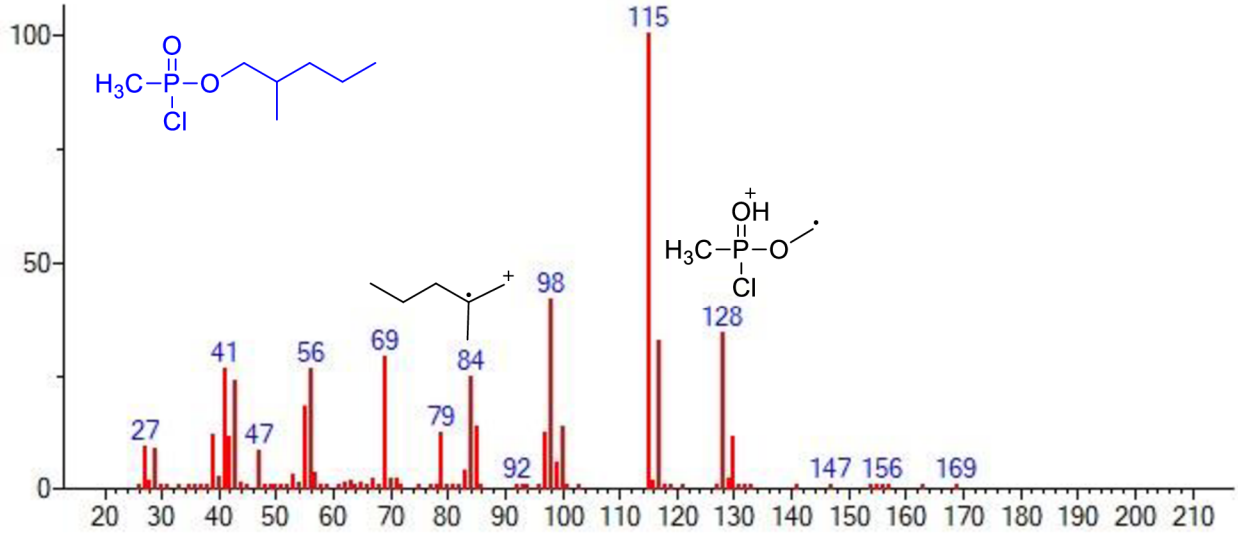
*Obrázek 18: Hmotnostní spektrum 1-methylpentyl methylfosfonochloridátu **4***

Molekulový iont s m/z 198 ve spektru nebyl pozorován. Na spektru jsou patrné produkty fragmentace v místě větvení uhlovodíkového řetězce s m/z 141 a 183. Jinak se výrazně neliší od spektra látky **3**.

*Tabulka 15: Relativní intenzita iontů v MS spektru 1-methylpentyl methylfosfonochloridátu **4***

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	5	47	55	63	6	84	97	119	2
27	64	48	4	65	13	85	89	133	1
28	14	49	5	66	3	86	6	134	2
29	68	50	3	67	13	91	11	141	442
30	2	51	7	68	5	97	101	142	20
31	3	52	3	69	95	98	32	143	143
36	2	53	20	70	6	99	40	144	5
38	4	54	13	71	2	100	11	155	1
39	74	55	140	77	3	101	51	163	2
40	13	56	103	78	3	102	3	169	1
41	159	57	26	79	121	112	3	183	27
42	69	58	3	80	10	115	1000	184	2
43	137	59	2	81	8	116	15	185	9
44	7	61	2	82	3	117	323		
45	9	62	5	83	18	118	4		

5.3.5 2-Methylpentyl methylfosfonochloridát (5)



Obrázek 19: Hmotnostní spektrum 2-methylpentyl methylfosfonochloridátu ***5***

Molekulový iont s m/z 198 ve spektru nebyl pozorován. Výraznou odlišností oproti spektru izomerních methylfosfonochloridátů **3** a **4** byl ojedinělý fragment o m/z 128 a intenzivnější pík fragmentu s m/z 98, který pozorovaný ve spektrech i dalších cílových látek. Pozorování těchto fragmentů by mohlo být opět vysvětleno výše zmíněným mechanismem za vzniku fragmentu o m/z 98 a epoxidu. Vyšší intenzita by pak byla důsledkem stabilnějšího terciálního radikálu.

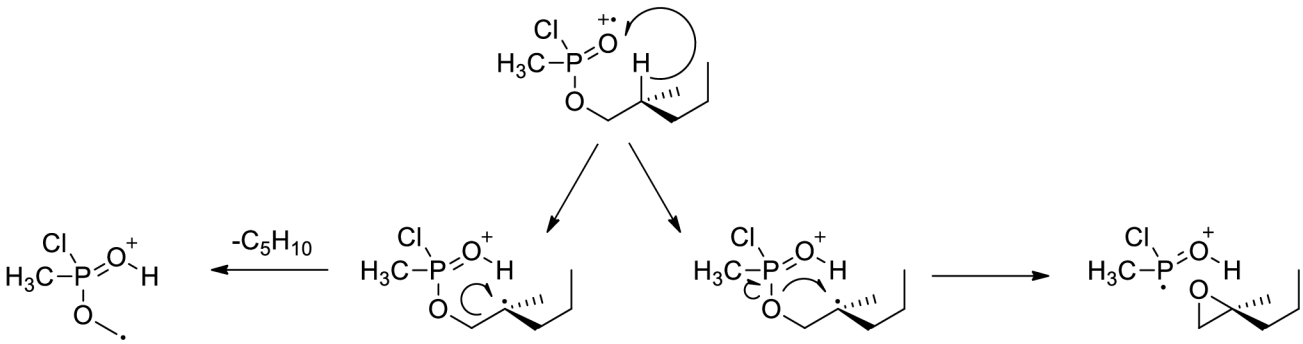
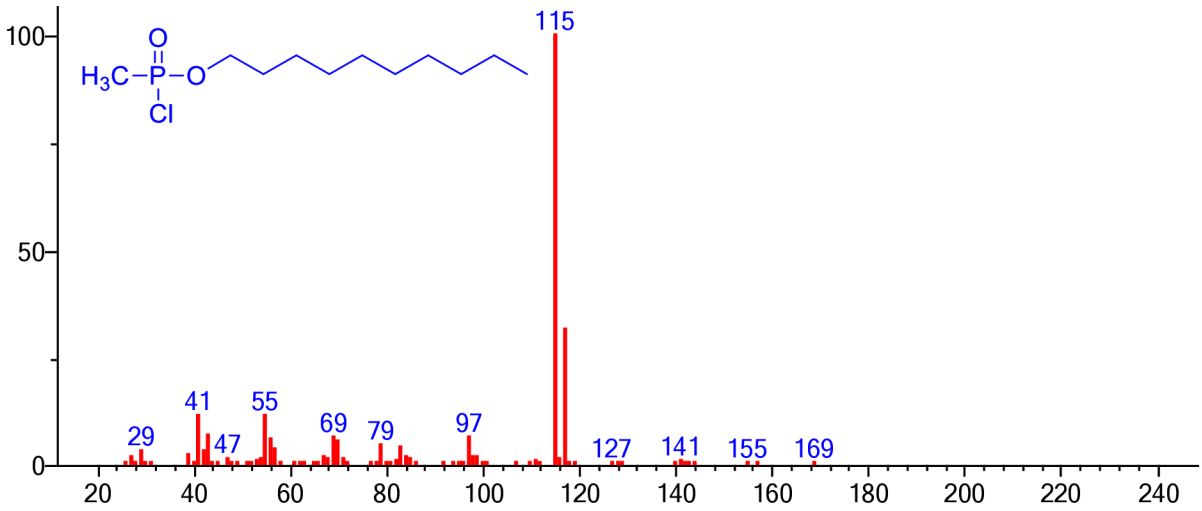


Schéma 24: Navrhovaný mechanismus vzniku fragmentů m/z 128 a m/z 98

Tabulka 16: Relativní intenzita iontů v MS spektru 2-methylpentyl methylfosfonochloridátu ***5***

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	4	43	245	58	3	78	5	99	54
27	71	44	9	59	2	79	116	100	132
28	12	45	6	61	4	80	5	101	7
29	74	47	72	62	9	81	7	115	1000
30	2	48	4	63	15	82	3	116	14
31	5	49	5	64	2	83	34	117	325
33	2	50	3	65	9	84	242	118	4
36	5	51	7	66	4	85	132	119	3
37	2	52	3	67	18	86	8	127	8
38	6	53	26	68	7	92	2	128	345
39	102	54	12	69	286	93	4	129	18
40	19	55	177	70	20	96	3	130	112
41	245	56	281	71	23	97	117	131	5
42	112	57	32	77	8	98	403	155	8

5.3.6 Decyl methylfosfonochloridát (6)



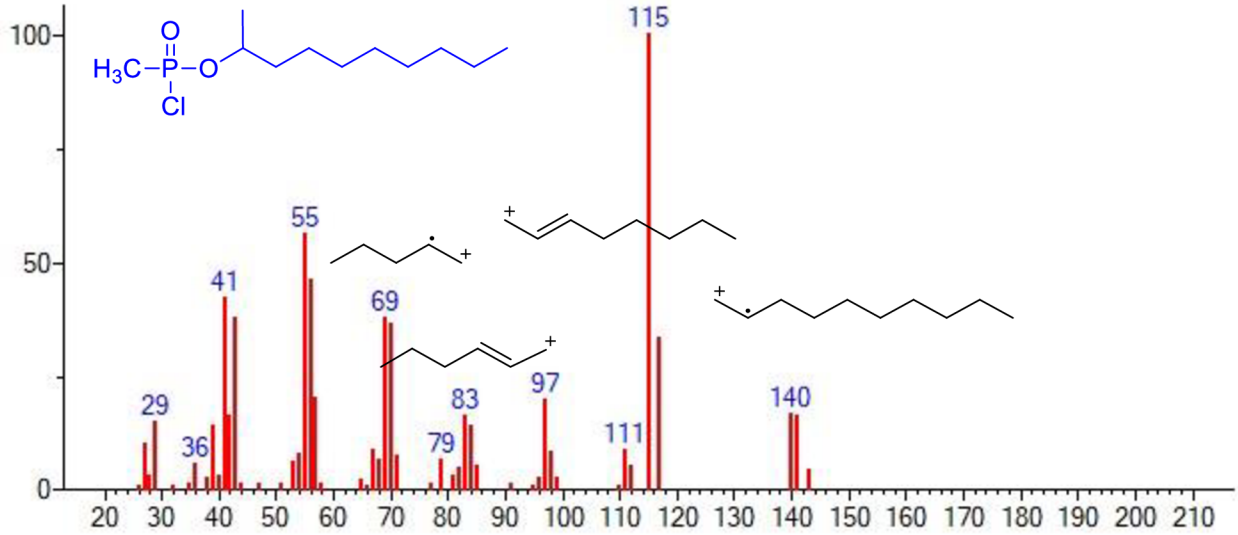
Obrázek 20: Hmotnostní spektrum decyl methylfosfonochloridátu ***6***

Molekulový iont s m/z 254 ve spektru nebyl pozorován. Ve spektru byly zaznamenány fragmenty typické pro methylfosfonochloridáty pozorované v předchozích spektrech a fragmenty uhlovodíkového zbytku bez anomálií žádajících další komentář.

*Tabulka 17: Relativní intenzita iontů v MS spektru decyl methylfosfonochloridátu **6***

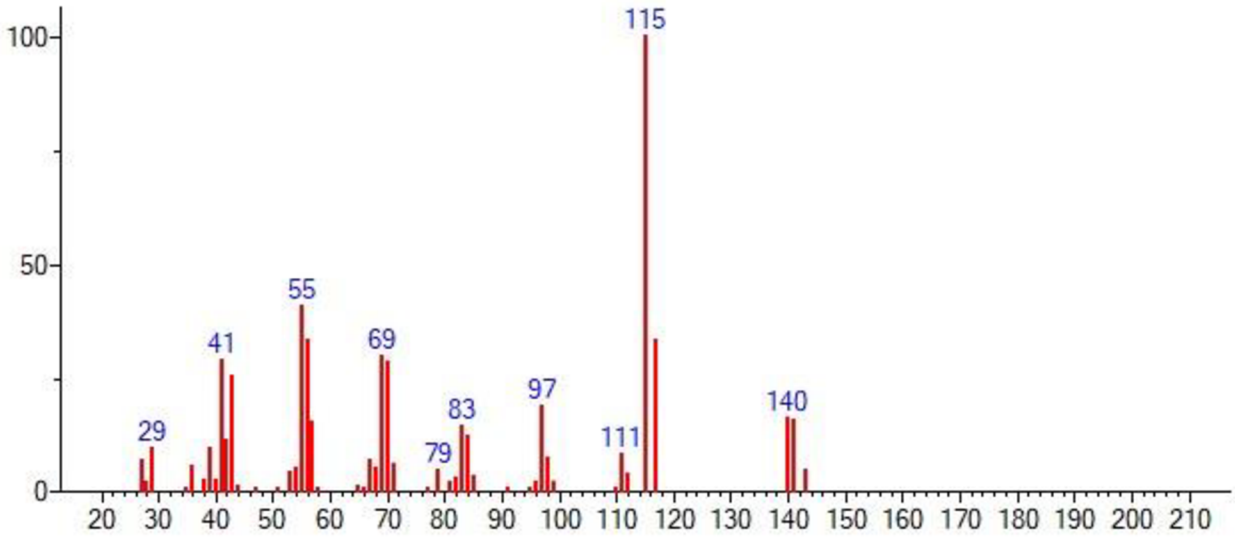
m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	3	44	5	66	3	84	38	111	16
27	30	47	16	67	35	85	28	112	13
28	9	49	3	68	27	91	66	114	5
29	56	51	4	69	134	92	4	115	1000
35	2	53	21	70	108	93	21	116	14
36	13	54	29	71	37	95	3	117	324
37	3	55	212	77	8	96	6	118	4
38	6	56	125	78	3	97	80	119	3
39	43	57	96	79	52	98	27	127	7
40	8	58	4	80	6	99	21	140	10
41	190	62	3	81	14	100	4	141	9
42	59	63	4	82	19	105	13		
43	143	65	7	83	69	107	5		

5.3.7 1-Methyl-nonyl methylfosfonochloridát (7)



*Obrázek 21: Hmotnostní spektrum 1-methylnonyl methylfosfonochloridátu **7a***

Molekulový iont s m/z 254 ve spektru nebyl pozorován. Hmotnostní spektrum se od spektra lineárního izomeru látky **6** lišilo fragmentem s m/z 141 charakteristickým pro methylfosfonochloridáty sekundárních alkoholů doprovázen izotopickým píkem s m/z 143. Fragment s m/z 140 bez izotopického píku odpovídal uhlovodíkovému zbytku $C_{10}H_{20}^{+\cdot}$. Hmotnostní spektrum stereoizomerů **7a** a **7b** se až na malé odchylky nelišilo.

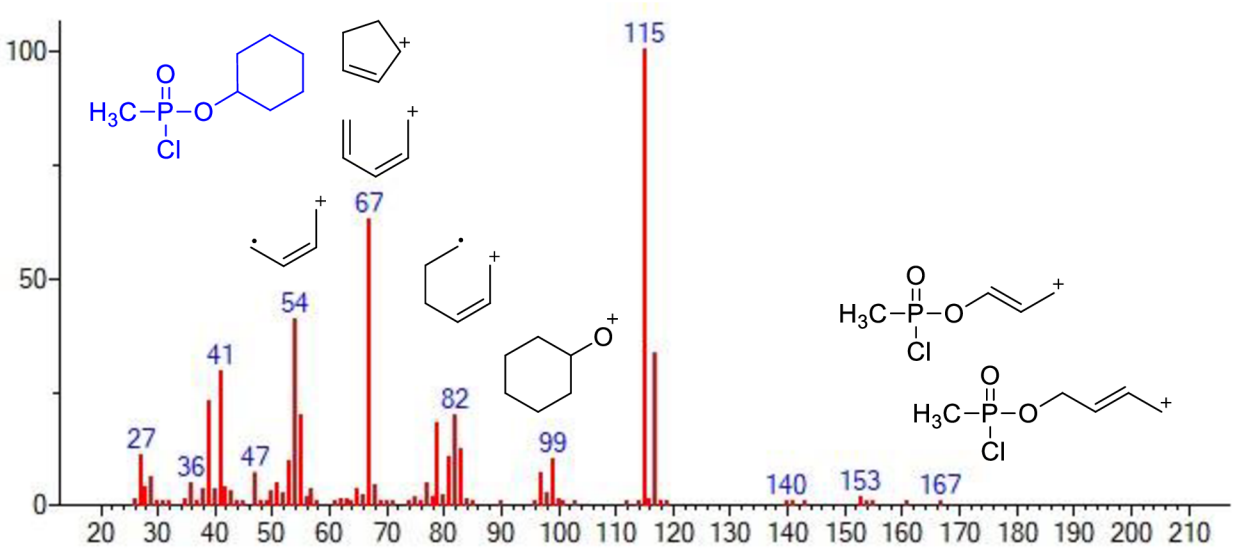


*Obrázek 22: Hmotnostní spektrum 1-methylnonyl methylfosfonochloridátu **7b***

*Tabulka 18: Relativní intenzita iontů v MS spektru 1-methylnonyl methylfosfonochloridátu **7***

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	2	47	16	67	29	84	53	113	2
27	28	51	3	68	19	85	27	115	1000
28	7	52	2	69	122	86	2	116	14
29	49	53	19	70	114	91	7	117	322
36	5	54	24	71	32	95	2	118	4
38	3	55	177	72	2	96	13	119	2
39	40	56	134	77	3	97	107	125	3
40	9	57	72	78	2	98	44	140	41
41	155	58	5	79	60	99	24	141	111
42	51	62	2	80	6	100	4	142	7
43	119	63	3	81	11	110	4	143	31
44	4	65	8	82	18	111	39	144	2
45	3	66	3	83	61	112	24	157	8

5.3.8 Cyklohexyl methylfosfonochloridát (8)



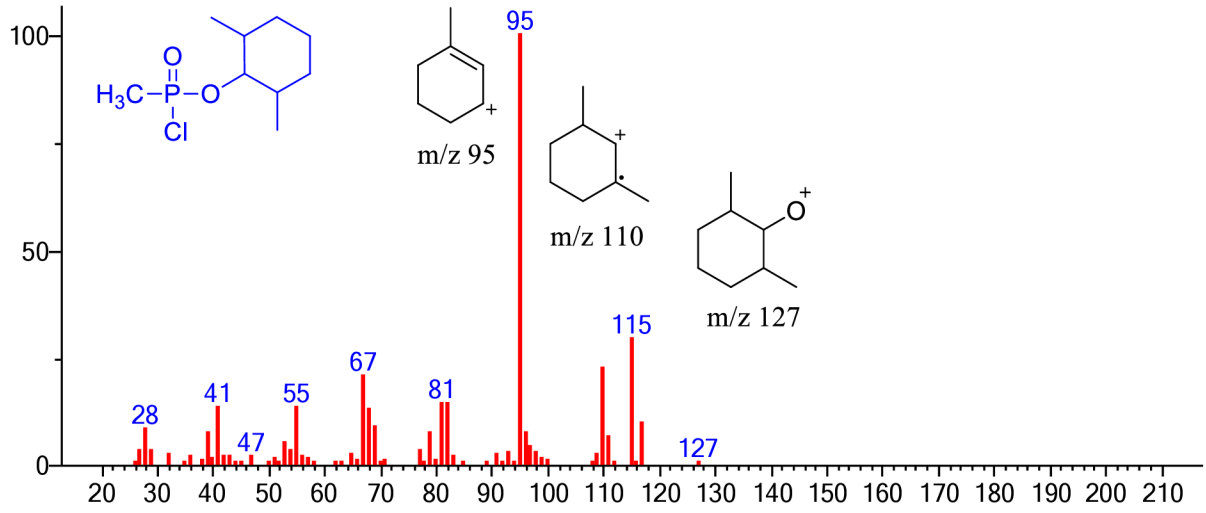
Obrázek 23: Hmotnostní spektrum cyklohexyl methylfosfonochloridátu ***8***

Molekulový iont m/z 196 ve spektru nebyl pozorován. Hmotnostní spektrum se lišilo od přechozích řadou fragmentů cyklického uhlovodíkového zbytku. Jinak stabilní izotopický poměr iontů s m/z 97 a m/z 99 je v tomto spektru narušen fragmentem cyklohexanolu $C_6H_{11}O^+$ s m/z 99.

Tabulka 19: Relativní intenzita iontů v MS spektru cyklohexyl methylfosfonochloridátu ***8***

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	11	58	1	76	1	103	2	141	7
28	28	61	1	78	10	112	3	143	2
30	1	62	8	84	8	114	8	153	19
35	7	63	9	85	1	115	1000	154	1
36	36	64	1	97	60	116	13	155	7
37	7	69	5	98	22	117	335	161	3
38	23	70	1	99	85	118	4	167	2
44	3	71	3	100	11	119	2		
49	7	74	3	101	2	140	1		

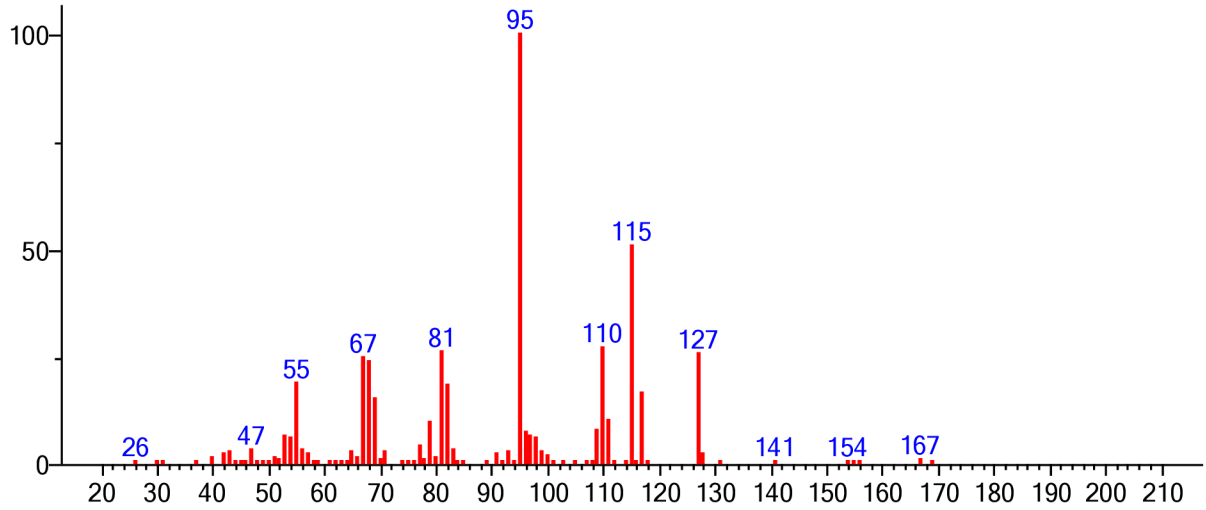
5.3.9 2,6-Dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridát (9)



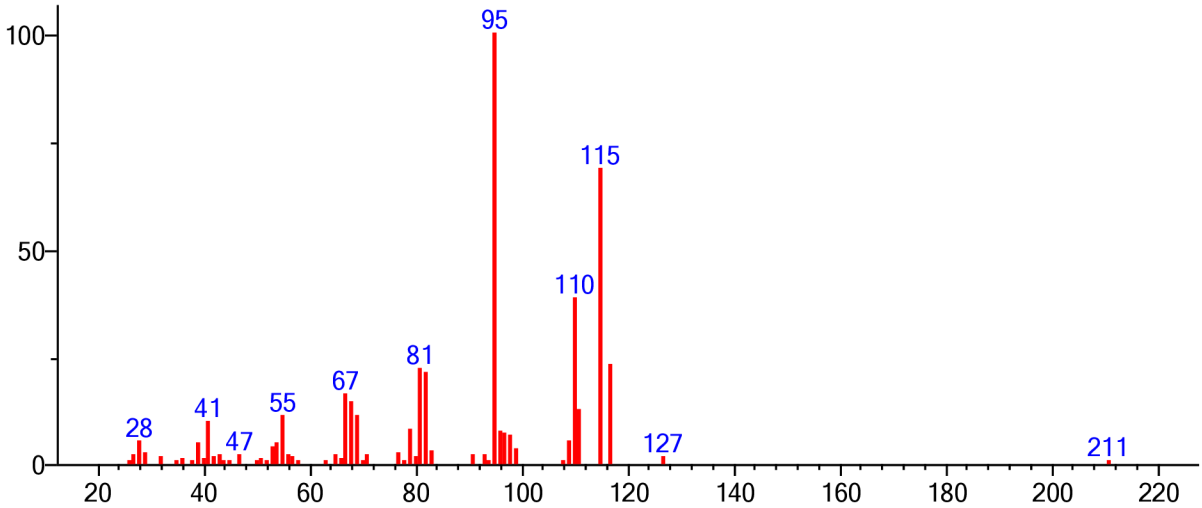
*Obrázek 24: Hmotnostní spektrum 2,6-dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridátu **9a***

Molekulový iont m/z 224 ve spektru nebyl pozorován. Hmotnostní spektrum 2,6-dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridátu bylo jediné, kde byl základní pík s m/z 95 místo m/z 115. Fragmentací na vazbě mezi fosforem a kyslíkem esterové vazby vznikl iont s m/t 127. Pokud došlo při fragmentaci i k odtržení vody vznikl kationtradikál s m/z 110 a z toho pak dalším odtržením methylu fragment s největší intenzitou signálu s m/z 95.

Hmotnostní spektra stereoizomerů obsahovala stejné píky s nepříliš odlišnými intenzitami. Výjimku tvoří pík fragmentu s m/z 127, který byl výrazně intenzivnější ve spektru izomeru **9b**.



*Obrázek 25: Hmotnostní spektrum 2,6-dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridátu **9b***



Obrázek 26: Hmotnostní spektrum 2,6-dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridátu ***9c***

Tabulka 20: Relativní intenzita iontů v MS spektru 2,6-dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridátu ***9a***

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	3	49	3	68	238	91	26	109	81
27	36	50	6	69	154	92	3	110	269
28	8	51	18	70	10	93	28	111	101
29	41	52	10	71	28	94	9	112	8
31	3	53	66	75	3	95	1000	114	5
35	3	54	63	77	41	96	76	115	508
36	16	55	190	78	10	97	68	116	8
38	9	56	35	79	100	98	61	117	168
39	88	57	27	80	18	99	30	127	259
40	18	58	5	81	262	100	19	128	24
41	166	62	6	82	183	101	4	154	8
42	24	63	9	83	36	103	2	155	7
43	29	65	30	84	3	105	2	167	10
45	5	66	17	85	5	107	2	169	4
47	34	67	249	89	7	108	3		

Tabulka 21: Relativní intenzita iontů v MS spektru 2,6-dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridátu ***9b***

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	3	55	190	75	3	95	1000	114	5
31	3	56	35	77	41	96	76	115	507
37	2	57	27	78	10	97	68	116	8
40	18	58	5	79	100	98	61	117	168
42	24	61	2	80	18	99	30	118	2
43	29	62	6	81	262	100	19	127	259
45	5	63	9	82	183	101	4	128	24
47	34	64	2	83	36	103	2	154	8
48	2	65	30	84	3	105	2	155	7
49	3	66	17	85	5	107	2	156	2
50	6	67	249	89	7	108	3	167	10
51	18	68	238	91	26	109	81	169	4
52	10	69	154	92	3	110	269		
53	66	70	10	93	28	111	101		
54	63	71	28	94	9	112	8		

Tabulka 22: Relativní intenzita iontů v MS spektru 2,6-dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridátu ***9c***

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	2	43	20	57	17	78	8	97	72
27	20	44	5	58	4	79	80	98	64
28	54	45	4	63	5	80	16	99	32
29	23	47	22	65	19	81	222	108	3
32	15	50	4	66	12	82	212	109	51
36	11	51	10	67	163	83	29	110	384
38	6	52	6	68	145	91	21	111	124
39	48	53	37	69	110	93	22	115	686
40	11	54	50	70	9	94	4	117	230
41	99	55	112	71	20	95	1000	127	18
42	15	56	19	77	26	96	73	211	2

5.4 Retenční indexy cílových látek

Pro výpočet retenčních indexů byl použit program AMDIS analytickou funkcí využívající předem naměřený externí kalibrační soubor. Vnitřní standard by mohl být použit pro manuální výpočet retenčních indexů podle Rovnice 2 v případě, že by nebyla možnost provést výpočet pomocí programu AMDIS. Program umožňuje i výpočet využívající jak externí kalibrační soubor, tak interní standard pro vyšší přesnost, ale tato funkce nebyla uplatněna pro níže uvedené hodnoty.

V tabulkách uvedený rozdíl mezi hodnotami retenčního času standardů uvedených v databázi OCAD (Tabulka 8) a naměřených retenčních indexů standardů nebyl nikdy víc než 5 jednotek. Naměřené hodnoty RI pro jednotlivé standardy se lišili jen v desetinách jednotky. Hodnoty RI cílových látek byly zaokrouhleny na celá čísla.

5.4.1 Butyl methylfosfonochloridát

*Tabulka 23: Ověřovaní kalibrace přístroje pro měření retenčního indexu látky **1***

	RI 1	RI 2	RI 3	Průměr	Rozdíl
Trimethylfosfát	933,5	933,5	933,5	934	5
2,6-Dimethylfenol	1113,4	1113,4	1113,4	1113	1
5-Chloro-2-methylanilin	1313,3	1313	1313	1313	5
Tributylfosfát	1654,2	1654,1	1654,1	1654	1
Dibenzothiofen	1779,1	1779,1	1779,1	1779	5
Malathion	1986,3	1986,3	1986,3	1986	0
Methyl stearát	2130	2130	2130	2130	0

*Tabulka 24: Naměřený retenční index pro butyl methylfosfonochloridát **1***

	Retenční index
Měření 1	1134,3
Měření 2	1134,3
Měření 3	1134,3
Průměr	1134

5.4.2 1-Methylpropyl methylfosfonochloridát

*Tabulka 25: Ověřovaní kalibrace přístroje pro měření retenčního indexu látky **2***

	RI 1	RI 2	RI 3	Průměr	Rozdíl
Trimethylfosfát	933,3	933,4	933,4	933	5
2,6-Dimethylfenol	1113,4	1113,4	1113,5	1113	1
5-Chloro-2-methylanilin	1313,0	1313,0	1313,0	1313	5
Tributylfosfát	1654	1654,1	1654,2	1654	1
Dibenzothiofen	1779,1	1779,1	1779,1	1779	5
Malathion	1986,4	1986,4	1986,4	1986	0
Methyl stearát	2133,4	2133,4	2133,4	2133	3

*Tabulka 26: Naměřený retenční index pro 1-methylpropyl methylfosfonochloridát **2***

	Retenční index
Měření 1	1077,6
Měření 2	1077,6
Měření 3	1077,6
Průměr	1078

5.4.3 Hexyl methylfosfonochloridát

*Tabulka 27: Ověřovaní kalibrace přístroje pro měření retenčního indexu látky **3***

	RI 1	RI 2	RI 3	Průměr	Rozdíl
Trimethylfosfát	933,3	933,3	933,3	933	5
2,6-Dimethylfenol	1113,5	1113,5	1113,5	1114	2
5-Chloro-2-methylanilin	1313	1313	1313	1313	5
Tributylfosfát	1654	1654,1	1654,1	1654	1
Dibenzothiofen	1779,1	1779,1	1779,1	1779	5
Malathion	1986,4	1986,4	1986,4	1986	0
Methyl stearát	2133,4	2133,4	2133,4	2133	3

*Tabulka 28: Naměřený retenční index pro hexyl methylfosfonochloridát **3***

	Retenční index
Měření 1	1336,7
Měření 2	1336,7
Měření 3	1336,7
Průměr	1337

5.4.4 1-Methylpentyl methylfosfonochloridát

*Tabulka 29: Ověřovaní kalibrace přístroje pro měření retenčního indexu látky **4***

	RI 1	RI 2	RI 3	Průměr	Rozdíl
Trimethylfosfát	933,3	933,3	933,3	933	5
2,6-Dimethylfenol	1113,4	1113,5	1113,5	1113	1
5-Chloro-2-methylanilin	1313,0	1313,0	1313,0	1313	5
Tributylfosfát	1654,1	1654,1	1654,1	1654	1
Dibenzothiofen	1779,1	1779,1	1779,1	1779	5
Malathion	1985,9	1986,4	1986,4	1986	0
Methyl stearát	2133,4	2133,4	2133,4	2133	3

*Tabulka 30: Naměřený retenční index pro 1-methylpentyl methylfosfonochloridát **4***

	Retenční index
Měření 1	1257,3
Měření 2	1257,3
Měření 3	1257,3
Průměr	1257

5.4.5 2-Methylpentyl methylfosfonochloridát

*Tabulka 31: Ověřovaní kalibrace přístroje pro měření retenčního indexu látky **5***

	RI 1	RI 2	RI 3	Průměr	Rozdíl
Trimethylfosfát	933,4	933,3	933,3	933	5
2,6-Dimethylfenol	1113,5	1113,5	1113,5	1114	2
5-Chloro-2-methylanilin	1313,3	1313,0	1313,3	1313	5
Tributylfosfát	1654,2	1654,1	1654,1	1654	1
Dibenzothiofen	1779,1	1779,1	1779,1	1779	5
Malathion	1986,4	1986,4	1985,9	1986	0
Methyl stearát	2133,4	2133,4	2133,4	2133	3

*Tabulka 32: Naměřený retenční index pro 2-methylpentyl methylfosfonochloridát **5***

	Retenční index
Měření 1	1286,3
Měření 2	1286,4
Měření 3	1286,3
Průměr	1286

5.4.6 Decyl methylfosfonochloridát

*Tabulka 33: Ověřovaní kalibrace přístroje pro měření retenčního indexu látky **6***

	RI 1	RI 2	RI 3	Průměr	Rozdíl
Trimethylfosfát	933,3	933,3	933,3	933	5
2,6-Dimethylfenol	1113,5	1113,5	1113,5	1114	2
5-Chloro-2-methylanilin	1313,0	1313,0	1313,0	1313	5
Tributylfosfát	1654,1	1654,1	1654,1	1654	1
Dibenzothiofen	1779,1	1779,1	1779,1	1779	5
Malathion	1986,4	1986,4	1986,4	1986	0
Methyl stearát	2133,4	2133,4	2133,4	2133	3

*Tabulka 34: Naměřený retenční index pro decyl methylfosfonochloridát **6***

	Retenční index
Měření 1	1750,0
Měření 2	1750,0
Měření 3	1749,5
Průměr	1750

5.4.7 1-Methylnonyl methylfosfonochloridát

*Tabulka 35: Ověřovaní kalibrace přístroje pro měření retenčního indexu látky **7***

	RI 1	RI 2	RI 3	Průměr	Rozdíl
Trimethylfosfát	933,3	933,3	933,3	933	5
2,6-Dimethylfenol	1113,5	1113,5	1113,5	1114	2
5-Chloro-2-methylanilin	1313,0	1313,0	1312,7	1313	5
Tributylfosfát	1654,1	1654,1	1654,1	1654	1
Dibenzothiofen	1779,1	1779,1	1779,1	1779	5
Malathion	1986,4	1985,9	1986,4	1986	0
Methyl stearát	2133,4	2133,4	2133,4	2133	3

*Tabulka 36: Naměřený retenční index pro dekan-2-yl methylfosfonochloridát **7***

	Retenční index	
	7a	**7b**
Měření 1	1654,6	1662,5
Měření 2	1654,5	1662,5
Měření 3	1654,6	1662,5
Průměr	1655	1663

5.4.8 Cyklohexyl methylfosfonochloridát

*Tabulka 37: Ověřovaní kalibrace přístroje pro měření retenčního indexu látky **8***

	RI 1	RI 2	RI 3	Průměr	Rozdíl
Trimethylfosfát	933,3	933,3	933,3	933	5
2,6-Dimethylfenol	1113,5	1113,5	1113,5	1114	2
5-Chloro-2-methylanilin	1313,0	1313,0	1313,0	1313	5
Tributylfosfát	1654,1	1654,1	1654,1	1654	1
Dibenzothiofen	1779,1	1779,1	1779,1	1779	5
Malathion	1986,4	1985,9	1985,9	1986	0
Methyl stearát	2133,4	2133,4	2133,4	2133	3

*Tabulka 38: Naměřený retenční index pro cyklohexyl methylfosfonochloridát **8***

	Retenční index
Měření 1	1376,7
Měření 2	1376,7
Měření 3	1376,7
Průměr	1377

5.4.9 2,6-Dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridát

*Tabulka 39: Ověřovaní kalibrace přístroje pro měření retenčního indexu látky **9***

	RI 1	RI 2	RI 3	Průměr	Rozdíl
Trimethylfosfát	933,3	933,4	933,3	933	5
2,6-Dimethylfenol	1113,5	1113,5	1113,5	1114	2
5-Chloro-2-methylanilin	1313,0	1313,0	1313,0	1313	5
Tributylfosfát	1654,1	1654,2	1654,1	1654	1
Dibenzothiofen	1779,1	1779,1	1779,1	1779	5
Malathion	1985,9	1986,0	1985,9	1986	0
Methyl stearát	2133,4	2133,4	2133,4	2133	3

*Tabulka 40: Naměřený retenční index pro 2,6-dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridát **9***

	Retenční index		
	9a	**9b**	**9c**
Měření 1	1492,6	1499,6	1511,1
Měření 2	1492,6	1499,6	1511,1
Měření 3	1492,6	1499,6	1511,1
Průměr	1493	1500	1511

6 ZÁVĚR

V rámci diplomové práce byla formou mikrosyntéz provedena příprava devíti alkyl methylfosfonochloridátů reprezentující skupinu prekurzorů bojových látek. Syntéza byla provedena reakcí dichloridu methylfosfonové kyseliny a příslušných alkoholů. V případě decyl methylfosfonochloridátu bylo zapotřebí vyzkoušet řadu reakčních podmínek, než se podařilo nalézt takové za kterých vzniká. Cílové látky nebyly izolovány a pro získání analytických dat byly reakční směsi rozděleny pouze plynovou chromatografií. Dichlorid i produkty syntéz byly zařazeny na seznam sledovaných látek podle úmluvy o zákazu chemických zbraní a veškeré nakládání s nimi muselo být zaznamenáno a poté deklarováno příslušnému úřadu.

Byla naměřena hmotnostní spektra připravených alkyl methylfosfonochloridátů na hmotnostním detektoru s elektronovou ionizací pro potřeby jejich identifikace v neznámých vzorcích. Naměřená data byla prezentována graficky v podobě grafu a také v tabulce s relativními intenzity iontů. V práci byly popsány charakteristické signály vytvořené elektronovou fragmentací, které by mohly být použity i pro identifikaci dalších alkyl methylfosfonochloridátů, které nebyly v rámci diplomové práce připraveny.

Dále bylo provedeno měření řídící se postupem pro tvorbu spektrometrických dat Centrální analytické databáze Organizace pro zákaz chemických zbraní a byly pro alkyl methylfosfonochloridáty vypočteny jejich retenční indexy, které mohou sloužit jako doplňková metoda pro jejich identifikaci.

7 SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

[1] *Úmluva o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a jejich zničení* [online]. [vid. 2024-04-17]. Dostupné z: https://sujb.gov.cz/zakaz-chemickych-zbrani/umluva-o-zakazu-vyvoje-vyroby-hromadeni-zasob-a-pouziti-chemickych-zbrani-a-jejich-zniceni

[2] PATOČKA, Jiří. *Vojenská toxikologie /*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 978-80-247-0608-5.

[3] FRANKE, Siegfried. *Manual of Military Chemistry: Chemistry of chemical warfare agents*. B.m.: U.S. Department of Commerce, 1967.

[4] STŘEDA, Ladislav, Emil HALÁMEK a Zbyněk KOBLIHA. *Bojové chemické látky ve vztahu k Úmluvě o zákazu chemických zbraní*. Praha: AZIN CZ, 2004. ISBN 80-239-3102-4.

[5] ELLISON, Hank. *Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents*. 2nd vyd. B.m.: Crc Pr Inc, 2007. ISBN 978-0-8493-1434-6.

[6] PITSCHMANN, Vladimír. *Chemická válka ve věku atomu a DNA : kapitoly z dějin chemických, toxinových a zápalných zbraní : období od roku 1945 do roku 2015*. Praha: Naše vojsko, 2016. ISBN 978-80-206-1632-6.

[7] *Report of the OPCW on the Implementation of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction in 2021*. B.m.: OPCW. 30. listopad 2022

[8] FRANCA, Tanos C. C., Daniel A. S. KITAGAWA, Samir F. de A. CAVALCANTE, Jorge A. V. DA SILVA, Eugenie NEPOVIMOVA a Kamil KUCA. Novichoks: The Dangerous Fourth Generation of Chemical Weapons. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2019, **20**(5), 1222. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20051222

[9] CHAI, Peter R., Bryan D. HAYES, Timothy B. ERICKSON a Edward W. BOYER. Novichok agents: a historical, current, and toxicological perspective. *Toxicology Communications* [online]. 2018 [vid. 2024-04-27]. ISSN 2473-4306. Dostupné z: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/24734306.2018.1475151

[10] KOVACIC, Peter. Mechanism of Organophosphates (Nerve Gases and Pesticides) and Antidotes: Electron Transfer and Oxidative Stress. *Current Medicinal Chemistry*. 2003, 10(24), 2705–2709.

[11] TEXT OF THE CONVENTION. In: *OPCW: The Legal Texts* [online]. The Hague: T.M.C. Asser Press, 2015 [vid. 2024-04-28], s. 3–99. ISBN 978-94-6265-044-2. Dostupné z: doi:10.1007/978-94-6265-044-2_1

[12] OPCW by the Numbers. *OPCW* [online]. [vid. 2024-04-22]. Dostupné z: https://www.opcw.org/media-centre/opcw-numbers

[13] STŘEDA, Ladislav. *15 let po vstupu Úmluvy o zákazu chemických zbraní v platnost - úsilí o chemické odzbrojení pokračuje / Ladislav Středa*. Vyd. 1. B.m.: MV - Generální ředitelství hasičského záchranného sboru ČR, 2013. ISBN 978-80-86466-35-4.

[14] *Seznam 1 Úmluvy o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a o jejich zničení* [online]. Dostupné z: https://sujb.gov.cz/fileadmin/sujb/docs/zakaz-zbrani/Seznam_1_Umluvy.pdf

[15] *Seznam 2 Úmluvy o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a o jejich zničení* [online]. Dostupné z: https://sujb.gov.cz/fileadmin/sujb/docs/zakaz-zbrani/Seznam_2_Umluvy.pdf

[16] *Seznam 3 Úmluvy o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a o jejich zničení* [online]. Dostupné z: https://sujb.gov.cz/fileadmin/sujb/docs/zakaz-zbrani/Seznam_3_Umluvy.pdf

[17] OPCW Marks Completion of Destruction of Russian Chemical Weapons Stockpile. *OPCW* [online]. [vid. 2024-04-28]. Dostupné z: https://www.opcw.org/media-centre/news/2017/10/opcw-marks-completion-destruction-russian-chemical-weapons-stockpile

[18] OPCW confirms: All declared chemical weapons stockpiles verified as irreversibly destroyed. *OPCW* [online]. [vid. 2024-04-28]. Dostupné z: https://www.opcw.org/media-centre/news/2023/07/opcw-confirms-all-declared-chemical-weapons-stockpiles-verified

[19] *Report of the OPCW on the Implementation of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction in 2005*. B.m.: OPCW. 6. prosinec 2006

[20] *Report of the OPCW on the Implementation of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction in 2005*. B.m.: OPCW. 6. prosinec 2008

[21] *Report of the OPCW on the Implementation of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction in 2009*. B.m.: OPCW. 30. listopad 2010

[22] *Report of the OPCW on the Implementation of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction in 2011*. B.m.: OPCW. 27. listopad 2012

[23] *Report of the OPCW on the Implementation of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction in 2013*. B.m.: OPCW. 3. prosinec 2014

[24] *Report of the OPCW on the Implementation of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction in 2015*. B.m.: OPCW. 30. listopad 2016

[25] *Report of the OPCW on the Implementation of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction in 2017*. B.m.: OPCW. 19. listopad 2018

[26] *Report of the OPCW on the Implementation of the Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction in 2019*. B.m.: OPCW. 20. duben 2021

[27] Česko, 1997. Zákon č. 19/1997 Sb., o některých opatřeních souvisejících se zákazem chemických zbraní, ve znění zákona č. 336/2020 Sb. In: Sbírka zákonů České republiky. 1997 částka 5, s. 107-114. ISSN 1211-1244

[28] Česko, 2020. Vyhláška 459/2020 o provádění opatření souvisejících se zákazem chemických zbraní. Sbírka zákonů České republiky 2020 částka 188. s. 5098-5112. ISSN 1211-1244

[29] Technical Secretariat. *OPCW* [online]. [vid. 2024-04-28]. Dostupné z: https://www.opcw.org/about/technical-secretariat

[30] The Nobel Peace Prize 2013. *NobelPrize.org* [online]. [vid. 2024-04-28]. Dostupné z: https://www.nobelprize.org/prizes/peace/2013/opcw/facts/

[31] NYANYIRA, Charles. The OPCW Central Analytical Database. In: *Chemical Weapons Convention Chemicals Analysis* [online]. B.m.: John Wiley & Sons, Ltd, 2005 [vid. 2024-04-21], s. 133–149. ISBN 978-0-470-01228-4. Dostupné z: doi:10.1002/0470012285.ch7

[32] ETXEBARRIA, Nestor, Olatz ZULOAGA, Maitane OLIVARES, Luis J. BARTOLOMÉ a Patricia NAVARRO. Retention-time locked methods in gas chromatography. *Journal of Chromatography A* [online]. 2009, 1216(10), Retention Mechanisms in Chromatography and Electrophoresis, 1624–1629. ISSN 0021-9673. Dostupné z: doi:10.1016/j.chroma.2008.12.038

[33] The Kováts Retention Index System. *Analytical Chemistry* [online]. 1964, 36(8), 31A-41A. ISSN 0003-2700. Dostupné z: doi:10.1021/ac60214a727

[34] KOVÁTS, E. Gas-chromatographische Charakterisierung organischer Verbindungen. Teil 1: Retentionsindices aliphatischer Halogenide, Alkohole, Aldehyde und Ketone. *Helvetica Chimica Acta* [online]. 1958, 41(7), 1915–1932. ISSN 1522-2675. Dostupné z: doi:10.1002/hlca.19580410703

[35] ETTRE, L. S. Nomenclature for chromatography (IUPAC Recommendations 1993). *Pure and Applied Chemistry* [online]. 1993, 65(4), 819–872. ISSN 1365-3075. Dostupné z: doi:10.1351/pac199365040819

[36] *Recommended operating procedures for analysis in the verification of chemical disarmament* [online]. Oy Nord Print Ab,Helsinki, Finland: University of Helsinki, 2023. ISBN 978-951-51-9959-1. Dostupné z: http://www.helsinki.fi/verifin/bluebook

[37] D'ARCY a MALLARD. *AMDIS User guide* [online]. B.m.: National Institute of Standards and Technology. Dostupné z: https://www.nist.gov/system/files/documents/srd/AMDISMan.pdf

[38] MOGL, Stefan. Sampling and Analysis in the Chemical Weapons Convention and the OPCW Mobile Laboratory. In: *Chemical Weapons Convention Chemicals Analysis* [online]. B.m.: John Wiley & Sons, Ltd, 2005 [vid. 2024-04-28], s. 7–31. ISBN 978-0-470-01228-4. Dostupné z: doi:10.1002/0470012285.ch2

[39] WITKIEWICZ, Zygfryd, Ewa SLIWKA a Slawomir NEFFE. Chromatographic analysis of chemical compounds related to the Chemical Weapons Convention. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* [online]. 2016, **85**, Trends in CBRN Measurements for safety and security, 21–33. ISSN 0165-9936. Dostupné z: doi:10.1016/j.trac.2016.05.006

[40] VALDEZ, Carlos A., Roald N. LEIF, Saphon HOK a Bradley R. HART. Analysis of chemical warfare agents by gas chromatography-mass spectrometry: methods for their direct detection and derivatization approaches for the analysis of their degradation products. *Reviews in Analytical Chemistry* [online]. 2018, **37**(1) [vid. 2024-04-21]. ISSN 2191-0189. Dostupné z: doi:10.1515/revac-2017-0007

[41] D'AGOSTINO. Recent advances and applications of LC-MS for the analysis of chemical warfare agents and their degradation products–A review. *Trends in Chromatography*. nedatováno, **2005**(1), 23–42.

[42] CULLINAN, David B., George HONDROGIANNIS a Terry J. HENDERSON. Trace Level Detection of Compounds Related to the Chemical Weapons Convention by 1H-Detected 13C NMR Spectroscopy Executed with a Sensitivity-Enhanced, Cryogenic Probehead. *Analytical Chemistry* [online]. 2008, 80(8), 3000–3006. ISSN 0003-2700. Dostupné z: doi:10.1021/ac7021053

[43] KOSKELA, Harri. Use of NMR techniques for toxic organophosphorus compound profiling. *Journal of Chromatography B* [online]. 2010, 878(17), BIOANALYSIS OF ORGANOPHOSPHORUS TOXICANTS AND CORRESPONDING ANTIDOTES, 1365–1381. ISSN 1570-0232. Dostupné z: doi:10.1016/j.jchromb.2009.10.030

[44] MAYER, Brian P., Carlos A. VALDEZ, Saphon HOK, Sarah C. CHINN a Bradley R. HART. 31P-Edited Diffusion-Ordered 1H NMR Spectroscopy for the Spectral Isolation and Identification of Organophosphorus Compounds Related to Chemical Weapons Agents and Their Degradation Products. *Analytical Chemistry* [online]. 2012, 84(23), 10478–10484. ISSN 0003-2700. Dostupné z: doi:10.1021/ac302788x

[45] TURNER, R. B. a J. L. BROKENSHIRE. Hand-held ion mobility spectrometers. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* [online]. 1994, 13(7), 275–280. ISSN 0165-9936. Dostupné z: doi:10.1016/0165-9936(94)87064-0

[46] PUTON, Jarosław a Jacek NAMIEŚNIK. Ion mobility spectrometry: Current status and application for chemical warfare agents detection. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* [online]. 2016, 85, Trends in CBRN Measurements for safety and security, 10–20. ISSN 0165-9936. Dostupné z: doi:10.1016/j.trac.2016.06.002

[47] ŠIMŮNKOVÁ, Eliška. *Místo a role jednoduchých prostředků detekce chemických toxických látek v ochraně obyvatelstva* [online]. Praha, 2017 [vid. 2024-04-21]. Diplomová práce. České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství. Dostupné z: https://theses.cz/id/ph46og/

[48] LIŠKA, František. *Konstituce, konformace, konfigurace v organickém názvosloví : preferované IUPAC názvy (PIN)*. 2. přepracované a rozšířené vydání. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2023. ISBN 978-80-7592-147-5.

[49] *Guidelines for assignement of the chemical key code to the scheduled chemicals in the handbook on chemicals database*. B.m.: OPCW Dostupné z: https://www.opcw.org/sites/default/files/documents/2018/11/Rules for Assigning OPCW Key Codes.pdf

[50] KOLODIAZHNA, Anastasy O. a Oleg I. KOLODIAZHNYI. Catalytic Asymmetric Synthesis of C-Chiral Phosphonates. *Symmetry* [online]. 2022, 14(9), 1758. ISSN 2073-8994. Dostupné z: doi:10.3390/sym14091758

[51] M. TIMPERLEY, Christopher. Chapter 2 - Phosphonyl Compounds. In: Christopher M. TIMPERLEY, ed. *Best Synthetic Methods* [online]. Oxford: Academic Press, 2015 [vid. 2024-04-21], s. 91–325. ISBN 978-0-08-098212-0. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-08-098212-0.00002-9

[52] HERSMAN, M. F. a L. F. AUDRIETH. Nitrogen Compounds of the Phosphoric and Phosphonic Acids. IV. Some Derivatives of Phenylphosphonamidic and Phenylphosphonamidothioic Acids. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 1958, 23(12), 1889–1893. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo01106a017

[53] BAER, Erich a Jonas MAURUKAS. An Improved Procedure for the Synthesis of Enantiomeric α-Lecithins. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1952, 74(1), 158–160. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja01121a039

[54] BAER, Erich, Jonas MAURUKAS a Margaret RUSSELL. Synthesis of Enantiomeric α-Cephalins1,2. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1952, 74(1), 152–157. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja01121a038

[55] HOFFMANN, Friedrich W., Thomas C. SIMMONS a Louis J. III GLUNZ. Organic Phosphorus Compounds. I. The Conversion of the Chloroaluminate Complexes, [RPCl3][AlCl4], to Alkyl Alkylphosphonochloridates and Dialkyl Alkylphosphonates. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1957, 79(13), 3570–3575. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja01570a072

[56] IORGA, Bogdan, Duncan CARMICHAEL a Philippe SAVIGNAC. Phosphonate–phosphonochloridate conversion. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry* [online]. 2000, **3**(11), 821–829. ISSN 1387-1609. Dostupné z: doi:10.1016/S1387-1609(00)01207-X

[57] COE, David, B PERRY a E SHERLOCK. Notes- Alkyl N,N-Dialkyl Methylphosphonamidates. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 1959, 24(7), 1018–1019. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo01089a621

[58] PELCHOWICZ, Zvi. 44. Organic phosphorus compounds. Part I. The reaction of dialkyl methylphosphonates and methylphosphonothionates with inorganic acid chlorides. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* [online]. 1961, (0), 238–240. ISSN 0368-1769. Dostupné z: doi:10.1039/JR9610000238

[59] SAADY, Mourad, Luc LEBEAU a Charles MIOSKOWSKI. Convenient "one-pot" synthesis of chlorophosphonates, chlorophosphates and chlorophosphoramides from the corresponding benzyl esters. *Tetrahedron Letters* [online]. 1995, 36(27), 4785–4786. ISSN 0040-4039. Dostupné z: doi:10.1016/0040-4039(95)00865-A

[60] MORISE, X., P. SAVIGNAC, J. C. GUILLEMIN a J. M. DENIS. A Convenient Method for the Synthesis of α-Functionalized Chlorophosphonic Esters. *Synthetic Communications* [online]. 1991 [vid. 2024-04-22]. Dostupné z: doi:10.1080/00397919108019758

[61] DUBEY, Devendra K., Deepak PARDASANI, Pankaj K. KANAUJIA, Vijay TAK a Hemendra K. GUPTA. Microsynthesis and gas chromatography/electron ionization mass spectrometric and tandem mass spectrometric analysis of cyclic alkylphosphonates for verification of the Chemical Weapons Convention. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* [online]. 2008, **22**(16), 2526–2532. ISSN 1097-0231. Dostupné z: doi:10.1002/rcm.3644

[62] DURST, H. Dupont, Jeffrey R. MAYS, Jill L. RUTH, Barry R. WILLIAMS a Robert V. DUEVEL. Micro-scale Synthesis and In-Situ Spectroscopic Characterization of Some Chemical Weapons Related Organophosphonate Compounds. *Analytical Letters* [online]. 1998, **31**(8), 1429–1444. ISSN 0003-2719. Dostupné z: doi:10.1080/00032719808002877

[63] GUPTA, Arvind. K., Meehir PALIT, Deepak PARDASANI, Purushottam SHAKYA, Rajendra K. SRIVASTAVA a Devendra K. DUBEY. Micro-Synthesis and Electron Ionization Mass Spectral Analysis of O-Alkyl N,N-Dialkylphosphoramidocyanidates. *European Journal of Mass Spectrometry* [online]. 2005, 11(3), 309–318. ISSN 1469-0667. Dostupné z: doi:10.1255/ejms.741

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

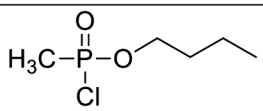
A-230	methyl-(1-(diethylamino)ethylidene)phosphonamidofluoridát
A-232	methoxy-(1-(diethylamino)ethylidene)phosphoramidofluoridát
A-234	ethyl N-[(1E)-1-(diethylamino)ethylidene]-phosphoramidofluoridát
AMDIS	Automated Mass spectral Deconvolution & Identification System
amu	atomová hmotnostní jednotka
APCI	Chemická ionizace za atmosférického tlaku
BCHL	bojová chemická látka
BSTFA	N,O-Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamid
BZ	3-chinuklidyl benzylát
CAS	registrační číslo časopisu Chemical abstracts
CS	2-chlorbenzylidenmalononitril
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	dichlormethan
DIPEA	diisopropylethylamin
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DTBP	2,6-di-t-butylpyridin
ESI	elektrosprejová ionizace
eV	elektronvolt
GA	tabun
GB	sarin
GC	plynová chromatografie
GC/MS	plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií
GD	soman
LC	kapalinová chromatografie
LCt,50 (inh.)	smrtelná koncentrace propolovinu populace
LD50	smrtelná dávka pro polovinu populace
LSD	Diethylamid kyseliny lysergové
Mr	relativní molekulová hmotnost
MS	hmotnostní spektrometrie
NATO	Severoatlantická aliance
NIST	Národní institut standardů a technologie
NMR	nukleomagnetická resonance
NPL	nervově paralytická látka
OCAD	Centrální databáze Organizace pro zákaz chemických zbraní
OPCW	Organizace pro zákaz chemických zbraní
Organizace	Organizace pro zákaz chemických zbraní
rt	laboratorní teplota
SÚJB	Státní úřad pro jadernou bezpečnost
TEA	triethylamin
Torr	milimetr rtuťového sloupce
Úmluva	Úmluva o zákazu chemických zbraní
VR	S-[2-(Diethylamino)ethyl] O-(2-methylpropyl) methylphosphonothioát
VX	Ethyl-({2-[bis(propan-2-yl)amino]ethyl}sulfanyl)(methyl)fosfinát
°C	stupně Celsia

9 PŘÍLOHY

Knihovna naměřených dat

Podmínky měření

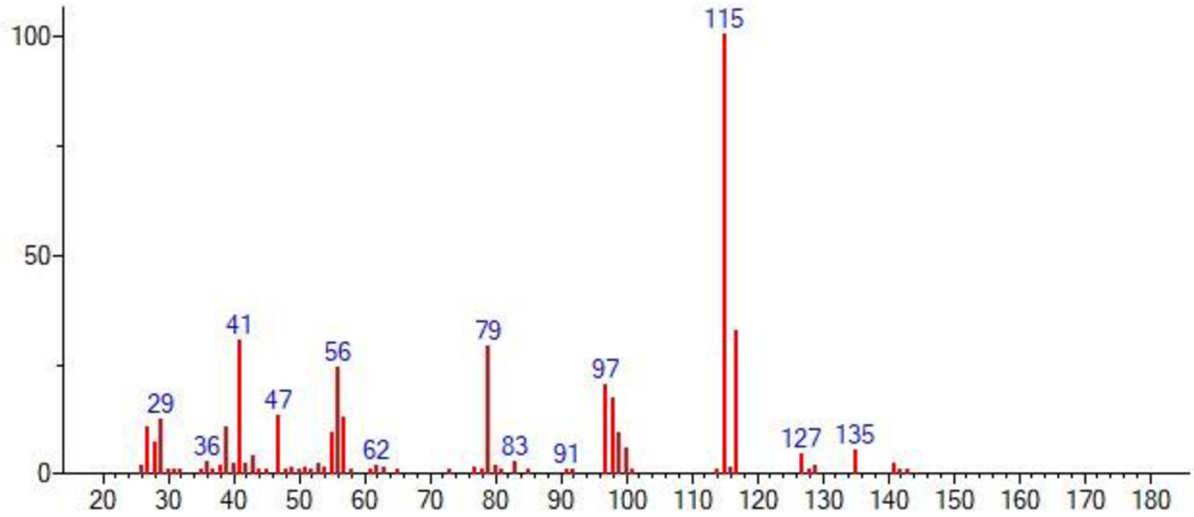
Chromatograf	Agilent 6890N	
Kolona	Model	HP-5MSI
	Délka	30 m
	Vnitřní průměr	0,25 mm
	Tloušťka filmu	0,25 µm
	Stacionární fáze	(5%-fenyl)-methylpolysiloxan
Nosný plyn	Helium	
	Průtok	0,9 ml/min (konstantní)
	Lineární rychlost	0,35 m/s
Nástřik	Režim	splitless
	Objem (čas)	1 ul (0,5 min)
	Teplota nástřiku	225 °C
Teplotní program	Počáteční teplota	40 °C (2 min)
	Teplotní gradient	10 °C/min (24 min)
	Finální teplota	280 °C (10 min)
Hmotnostní detektor	Agilent 5975B	
Teplota iontového zdroje	175 °C	
Tlak iontového zdroje	$2 \cdot 10^{-5}$ Torr	
Energie elektronů	70 eV	
Skenovací rozsah	50-550 amu	
Skenovací cyklus	2,78 skenů za minutu	
Standardy pro retenční index	*n*-alkany C_8-C_{34} (sudé)	

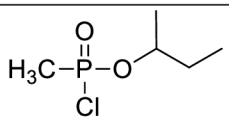
Název sloučeniny	Butyl methylfosfonochloridát
Zařazení	1.B.04
Relativní molekulová hmotnost	170,57
Sumární vzorec	$C_5H_{12}ClO_2P$
Strukturní vzorec	
Retenční index	1134

Tabulka iontových intenzit

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	12	40	15	53	15	78	6	101	7
27	81	41	251	54	11	79	275	114	8
28	54	42	18	55	77	80	15	115	1000
29	97	43	30	56	209	81	5	116	14
30	2	44	4	57	110	83	25	117	322
31	9	45	8	58	5	85	8	127	43
32	1	47	114	61	3	91	3	128	7
35	3	48	9	62	16	92	6	129	16
36	13	49	11	63	12	97	194	135	51
37	4	50	8	65	9	98	167	141	21
38	11	51	10	73	6	99	87	142	3
39	85	52	3	77	12	100	53	143	7

Hmotnostní spektrum

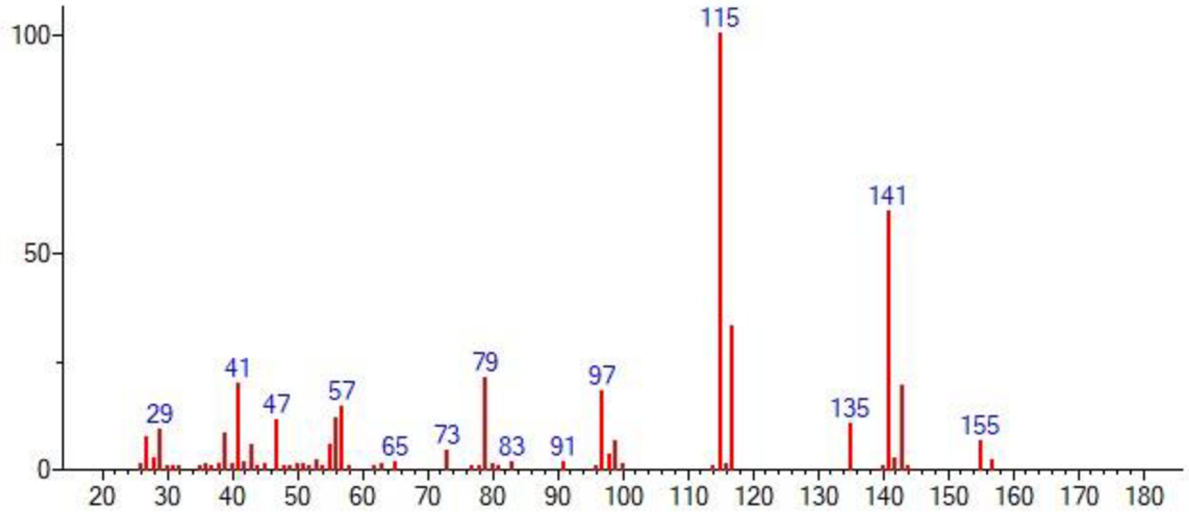


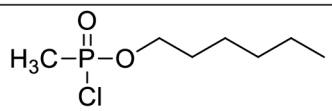
Název sloučeniny	1-Methylpropyl methylfosfonochloridát
Zařazení	1.B.04
Relativní molekulová hmotnost	170,57
Sumární vzorec	$C_5H_{12}ClO_2P$
Strukturní vzorec	
Retenční index	1078

Tabulka iontových intenzit

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	8	41	158	54	6	80	12	117	329
27	55	42	13	55	44	81	6	135	107
28	18	43	48	56	100	83	17	140	6
29	72	44	4	57	124	91	19	141	615
30	2	45	11	58	7	96	2	142	23
31	4	47	95	62	9	97	172	143	199
35	2	48	8	63	10	98	31	144	7
36	7	49	9	65	17	99	64	155	65
37	3	50	8	73	40	100	10	157	21
38	8	51	9	77	2	114	8		
39	66	52	3	78	2	115	1000		
40	9	53	15	79	193	116	14		

Hmotnostní spektrum

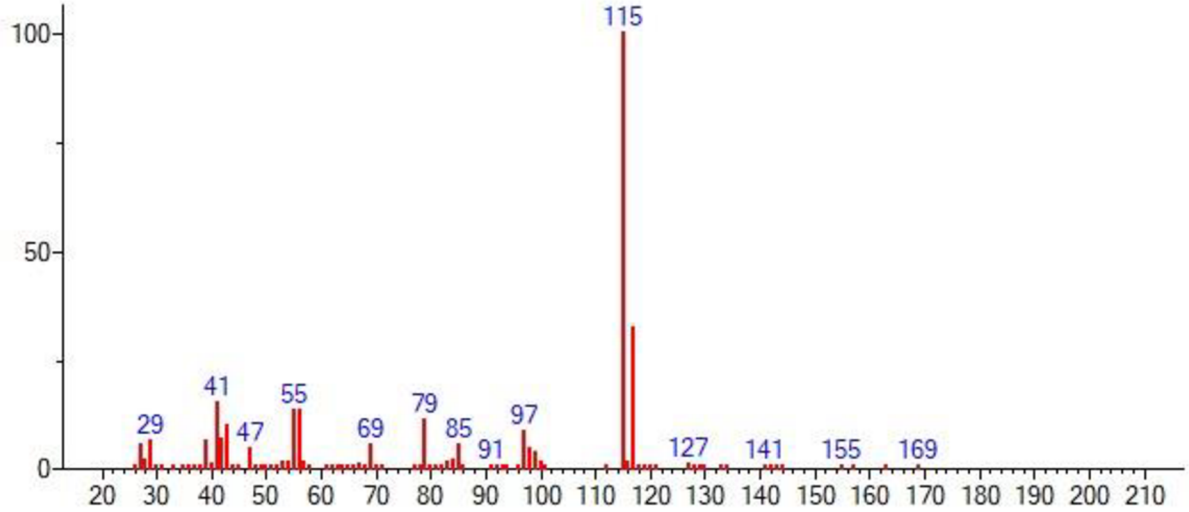


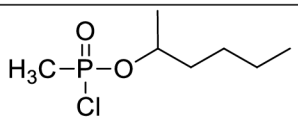
Název sloučeniny	Hexyl methylfosfonochloridát
Zařazení	1.B.04
Relativní molekulová hmotnost	198,63
Sumární vzorec	$C_7H_{16}ClO_2P$
Strukturní vzorec	
Retenční index	1337

Tabulka iontových intenzit

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	4	44	4	63	5	84	16	118	4
27	49	45	3	65	7	85	55	119	2
28	16	47	44	67	12	86	3	120	2
29	53	48	3	68	3	92	3	127	10
30	2	49	4	69	50	97	84	128	4
31	3	51	4	70	3	98	47	129	4
38	3	53	14	77	6	99	35	141	7
39	53	54	13	79	106	100	15	142	2
40	11	55	118	80	9	101	3	143	3
41	131	56	117	81	6	115	1000	155	5
42	55	57	15	82	2	116	14	157	2
43	83	62	6	83	15	117	323	163	2

Hmotnostní spektrum

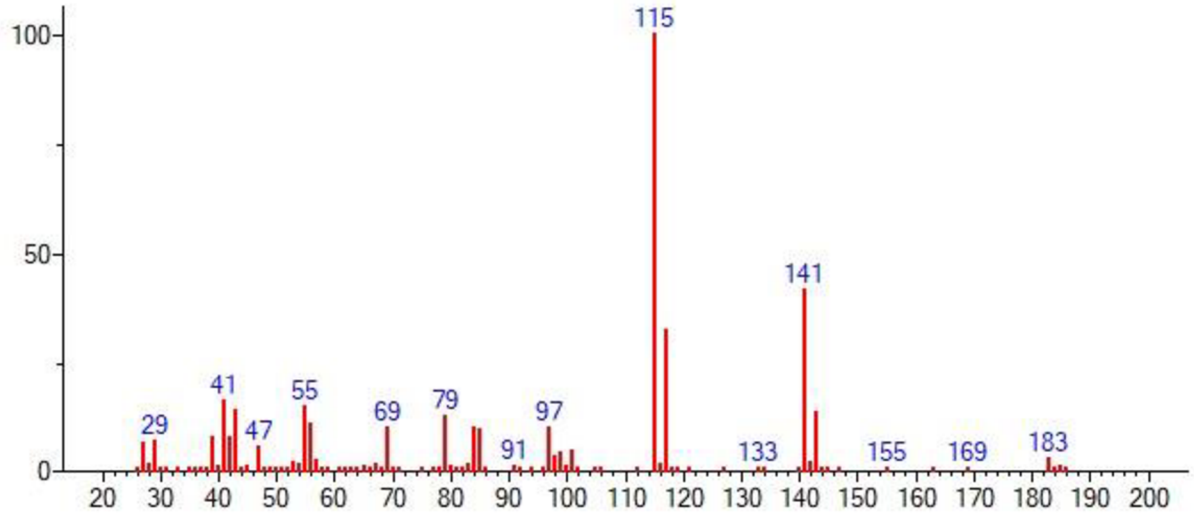


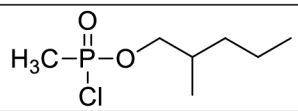
Název sloučeniny	1-Methylpentyl methylfosfonochloridát
Zařazení	1.B.04
Relativní molekulová hmotnost	198,63
Sumární vzorec	$C_7H_{16}ClO_2P$
Strukturní vzorec	
Retenční index	1257

Tabulka iontových intenzit

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	5	47	55	63	6	84	97	119	2
27	64	48	4	65	13	85	89	133	1
28	14	49	5	66	3	86	6	134	2
29	68	50	3	67	13	91	11	141	442
30	2	51	7	68	5	97	101	142	20
31	3	52	3	69	95	98	32	143	143
36	2	53	20	70	6	99	40	144	5
38	4	54	13	71	2	100	11	155	1
39	74	55	140	77	3	101	51	163	2
40	13	56	103	78	3	102	3	169	1
41	159	57	26	79	121	112	3	183	27
42	69	58	3	80	10	115	1000	184	2
43	137	59	2	81	8	116	15	185	9
44	7	61	2	82	3	117	323		
45	9	62	5	83	18	118	4		

Hmotnostní spektrum

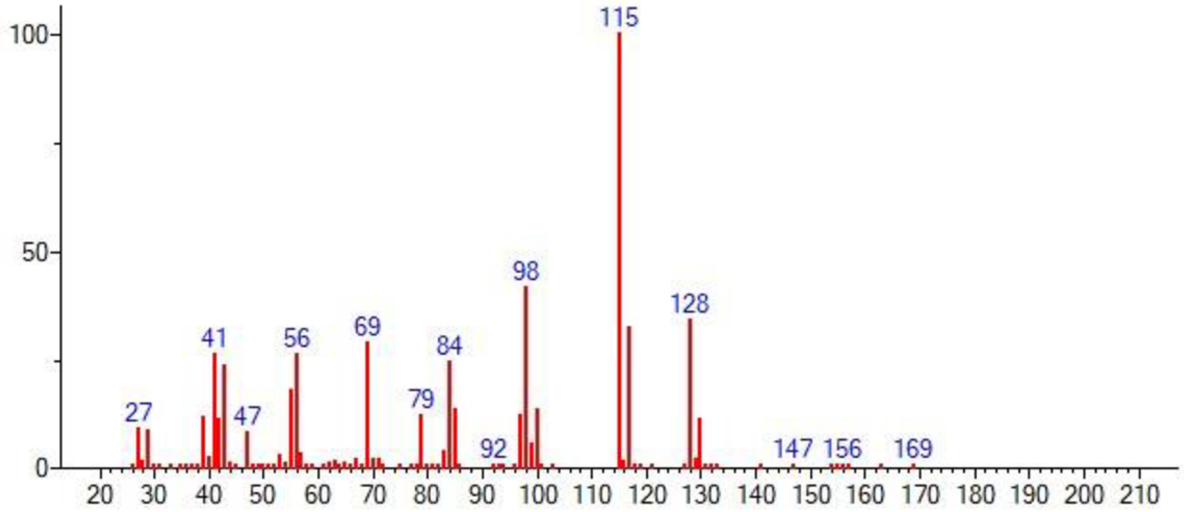


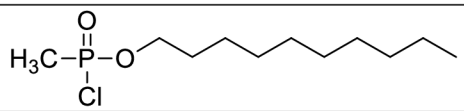
Název sloučeniny	2-Methylpentyl methylfosfonochloridát
Zařazení	1.B.04
Relativní molekulová hmotnost	198,63
Sumární vzorec	$C_7H_{16}ClO_2P$
Strukturní vzorec	
Retenční index	1286

Tabulka iontových intenzit

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	4	43	245	58	3	78	5	99	54
27	71	44	9	59	2	79	116	100	132
28	12	45	6	61	4	80	5	101	7
29	74	47	72	62	9	81	7	115	1000
30	2	48	4	63	15	82	3	116	14
31	5	49	5	64	2	83	34	117	325
33	2	50	3	65	9	84	242	118	4
36	5	51	7	66	4	85	132	119	3
37	2	52	3	67	18	86	8	127	8
38	6	53	26	68	7	92	2	128	345
39	102	54	12	69	286	93	4	129	18
40	19	55	177	70	20	96	3	130	112
41	245	56	281	71	23	97	117	131	5
42	112	57	32	77	8	98	403	155	8

Hmotnostní spektrum

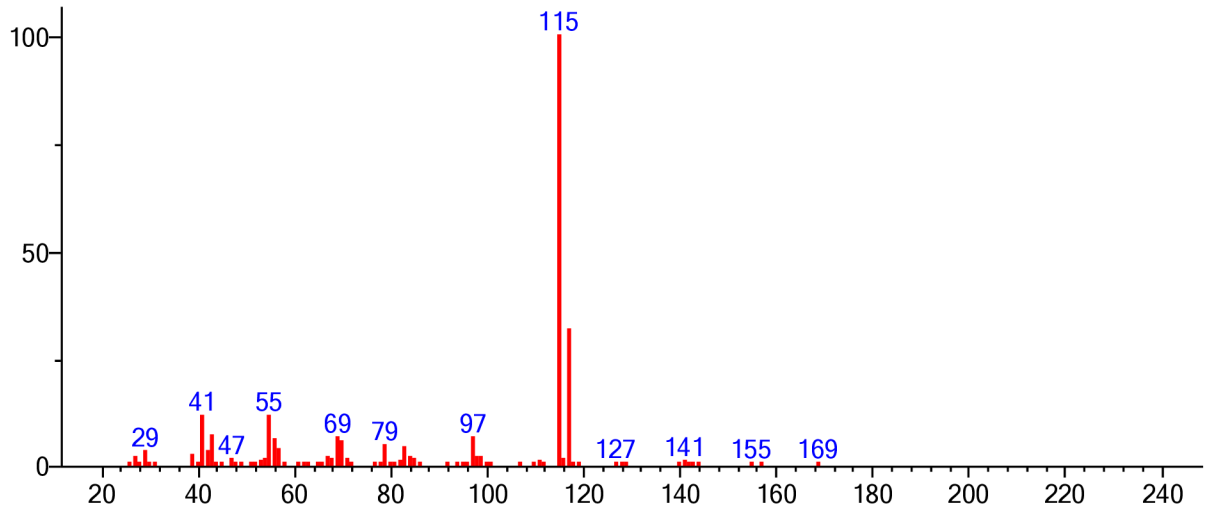


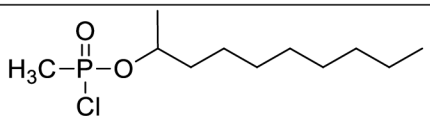
Název sloučeniny	Decyl methylfosfonochloridát
Zařazení	1.B.04
Relativní molekulová hmotnost	254,73
Sumární vzorec	$C_{11}H_{24}ClO_2P$
Strukturní vzorec	
Retenční index	1750

Tabulka iontových intenzit

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	3	44	5	66	3	84	38	111	16
27	30	47	16	67	35	85	28	112	13
28	9	49	3	68	27	91	66	114	5
29	56	51	4	69	134	92	4	115	1000
35	2	53	21	70	108	93	21	116	14
36	13	54	29	71	37	95	3	117	324
37	3	55	212	77	8	96	6	118	4
38	6	56	125	78	3	97	80	119	3
39	43	57	96	79	52	98	27	127	7
40	8	58	4	80	6	99	21	140	10
41	190	62	3	81	14	100	4	141	9
42	59	63	4	82	19	105	13		
43	143	65	7	83	69	107	5		

Hmotnostní spektrum

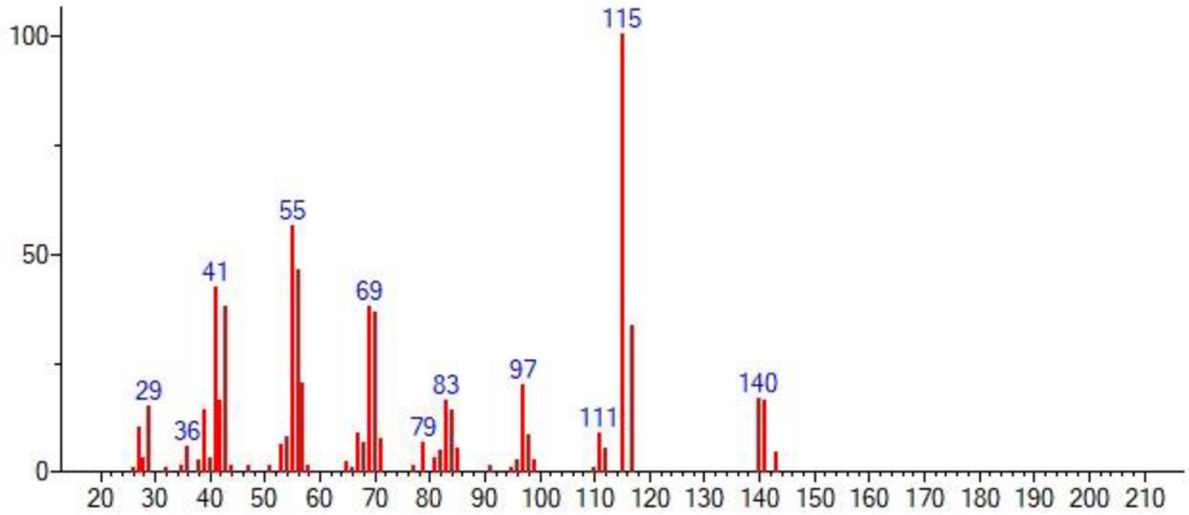


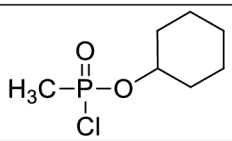
Název sloučeniny	1-Methylnonyl methylfosfonochloridát
Zařazení	1.B.04
Relativní molekulová hmotnost	254,73
Sumární vzorec	$C_{11}H_{24}ClO_2P$
Strukturní vzorec	
Retenční index	1655
	1663

Tabulka iontových intenzit

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	2	47	16	67	29	84	53	113	2
27	28	51	3	68	19	85	27	115	1000
28	7	52	2	69	122	86	2	116	14
29	49	53	19	70	114	91	7	117	322
36	5	54	24	71	32	95	2	118	4
38	3	55	177	72	2	96	13	119	2
39	40	56	134	77	3	97	107	125	3
40	9	57	72	78	2	98	44	140	41
41	155	58	5	79	60	99	24	141	111
42	51	62	2	80	6	100	4	142	7
43	119	63	3	81	11	110	4	143	31
44	4	65	8	82	18	111	39	144	2
45	3	66	3	83	61	112	24	157	8

Hmotnostní spektrum

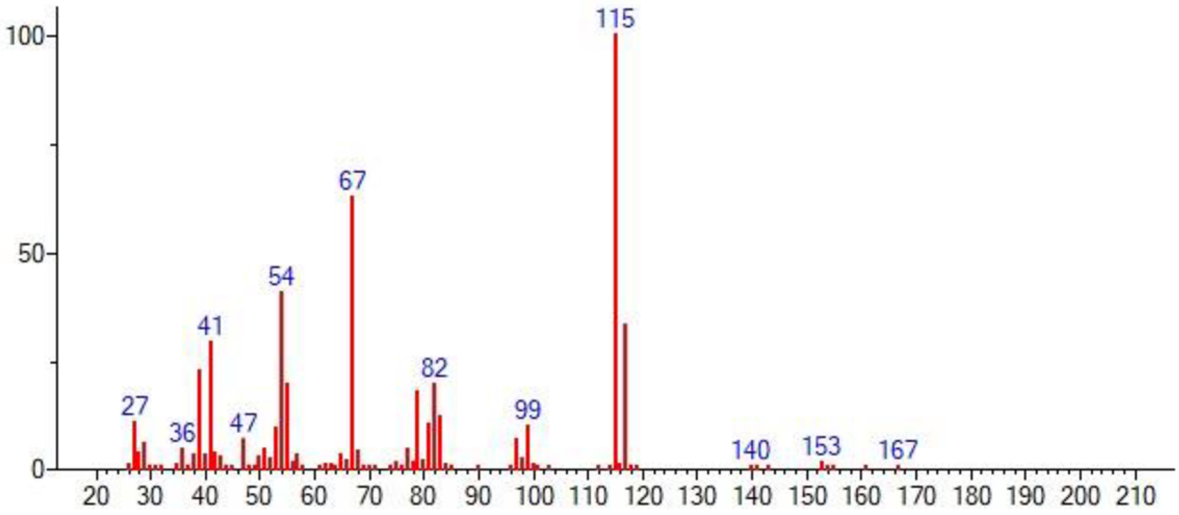


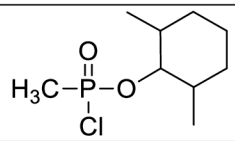
Název sloučeniny	Cyklohexyl methylfosfonochloridát
Zařazení	1.B.04
Relativní molekulová hmotnost	196,04
Sumární vzorec	$C_7H_{14}ClO_2P$
Strukturní vzorec	
Retenční index	1377

Tabulka iontových intenzit

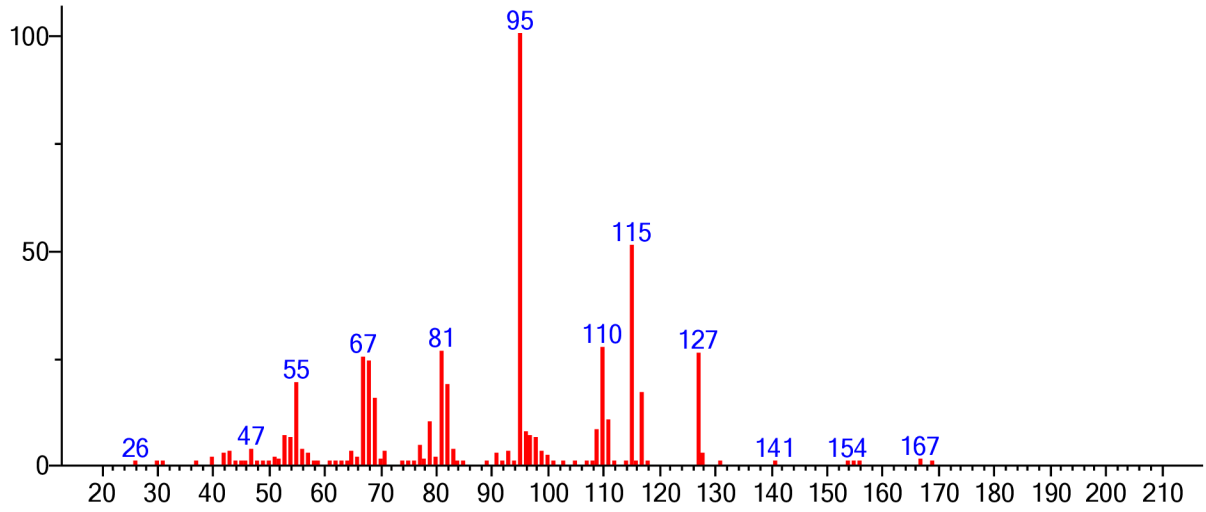
m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	11	58	1	76	1	103	2	141	7
28	28	61	1	78	10	112	3	143	2
30	1	62	8	84	8	114	8	153	19
35	7	63	9	85	1	115	1000	154	1
36	36	64	1	97	60	116	13	155	7
37	7	69	5	98	22	117	335	161	3
38	23	70	1	99	85	118	4	167	2
44	3	71	3	100	11	119	2		
49	7	74	3	101	2	140	1		

Hmotnostní spektrum



Název sloučeniny	2,6-Dimethylcyklohexyl methylfosfonochloridát
Zařazení	1.B.04
Relativní molekulová hmotnost	224,66
Sumární vzorec	$C_9H_{18}ClO_2P$
Strukturní vzorec	
Retenční index	1493
	1500
	1511

Tabulka iontových intenzit

m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I	m/z	I
26	3	55	190	75	3	95	1000	114	5
31	3	56	35	77	41	96	76	115	507
37	2	57	27	78	10	97	68	116	8
40	18	58	5	79	100	98	61	117	168
42	24	61	2	80	18	99	30	118	2
43	29	62	6	81	262	100	19	127	259
45	5	63	9	82	183	101	4	128	24
47	34	64	2	83	36	103	2	154	8
48	2	65	30	84	3	105	2	155	7
49	3	66	17	85	5	107	2	156	2
50	6	67	249	89	7	108	3	167	10
51	18	68	238	91	26	109	81	169	4
52	10	69	154	92	3	110	269		
53	66	70	10	93	28	111	101		
54	63	71	28	94	9	112	8		

Hmotnostní spektrum