

577.153.9.014:615.9:623.459

SROVNÁNÍ VLASTNOSTÍ ESTERŮ DIALKYLAMIDOFLUORFOSFOREČNÉ KYSELINY S OSTATNÍMI FLUORORGANOFOSFÁTY

Mjr. ing. Jiří CABAL
 Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
 (rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Úvod

Tabulka 1

Ve světovém písemnictví je trvale věnována pozornost látkám s vysokou biologickou účinností. Mezi ně patří i inhibitory enzymových reakcí, jako jsou deriváty fosfonových a fosforečných kyselin inhibující cholinesterázy. Je tomu tak mj. i proto, že tyto látky vzhledem k vysoké toxicitě mohou být použity jako komponenty chemických zbraní (ChZ) a jsou v zásobách armád nejméně dvou zemí (1, 2).

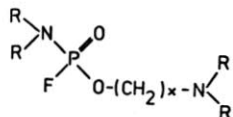
První látky s těmito vlastnostmi byly syntetizovány již v 30. letech v Německu Schraderem (3) při hledání nových typů insekticidních přípravků. Práce na těchto látkách pokračovaly i v průběhu 2. světové války, kdy na tomto poli zahájila výzkumnou činnost skupina Saunderse ve Velké Británii. V poválečném období výzkum v této oblasti pokračoval dvěma směry. Za prvé s cílem najít nové látky určené k ochraně zemědělských kultur před hmyzími škůdci a za druhé látky určené k použití jako komponenty chemických zbraní.

Toxický účinek této skupiny látek je dán jejich schopností inhibovat hydrolytické enzymy acetylcholinesterázu EC 3.1.1.7 a butyrylcholinesterázu EC 3.1.1.8 obsažené v živých organismech. Mezi nejtoxičtější látky vycházející z fosfonových a fosforečných kyselin patří sloučeniny obsahující tuto strukturu:



K dobře prozkoumaným látkám (viz dále) patří např. soman, sarin, DFP a dimefox.

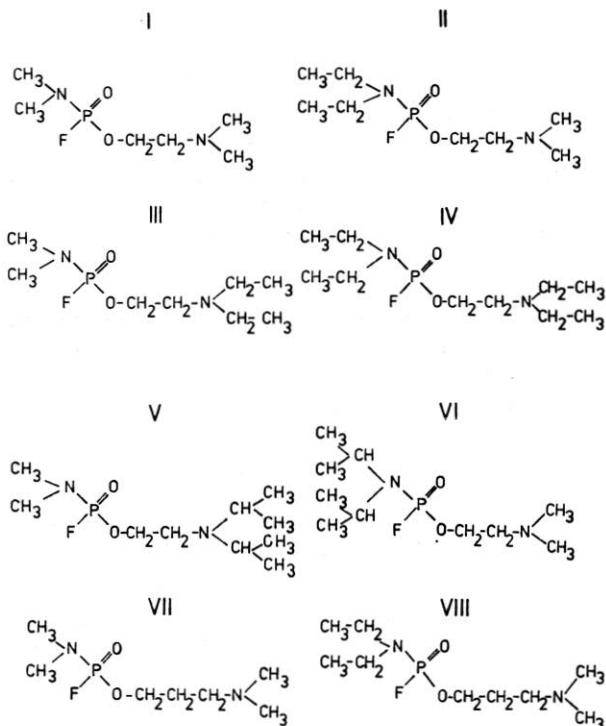
V posledních deseti až dvanácti letech byla věnována značná pozornost pracovníky výzkumu látkám s následujícím uspořádáním molekuly.



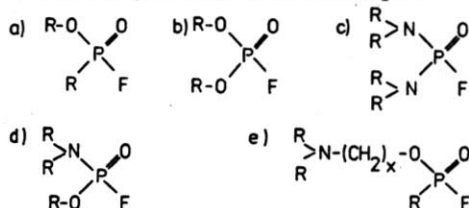
K poměrně dobře prozkoumaným patří deriváty I-VIII. Jsou to látky s vysokou toxicitou vůči teplokrevným živočichům (látky I: LD₅₀ myš i. m. 30,5 µg/kg) a vysokou inhibiční účinností vůči cholinesterázám (koňská plazma pI₅₀=8,9), vyznačují se poměrně malou chemickou stabilitou a sklonem k autodegradaci.

Zdůvodnění vlastností těchto látek lze odvodit ze srovnání s látkami podobných struktur syntetizovanými již dříve. Shrňme-li výsledky prací, zejména Schradera, Saunderse a Tammelina a jejich spolupracovníků na

Koncentrace organofosfátů způsobující 50 % inhibici butyryl cholinesterázy v reakci s acetylthiocholin jodidem vyjádřená jako záporný logaritmus koncentrace pI ₅₀	L Á T K A							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Dávka LD ₅₀ pro myš i. m. (mg/kg)	0,0305	0,1910	0,1620	0,4090			0,1050	12220
dtto p.o.	0,2220		0,8070	5,0000				
dtto i.v.	0,0276	0,0630	0,1130	0,6340			0,0930	0,6340
Dávka LD ₅₀ pro potkana i. m. (mg/kg)	0,0170	0,0355	0,0940	0,2610			0,0590	0,2610
dtto p.o.	0,1900	2,3780	2,1810	10,1890			2,1810	10,1890
dtto i.v.			0,0630	0,6340				
dtto i.p.	0,0315							
dtto p.c.	1,3660	2,3830	0,8180	1,4170				
Literární zdroj Informace	5, 6, 7	5, 6	5	5	5, 6	6	5	5



tomto poli, získáme širokou škálu látek, které lze podle obecnější struktury rozdělit do těchto skupin:



Společná je těmto látkám již uvedená struktura:



Látky, které mají atom fluoru nahrazen jiným atomem nebo skupinou atomů a mají tytéž substituenty jako fluorderivát, jsou vždy méně toxické. V práci Augustinso-
na (8) je to zdůvodňováno vysokou rychlostí fosforylace cholinesterázy těmito látkami a jejich špatnou odbou-
ratelností hydrolytickými enzymy.

Alkalická hydrolyza organofosfátů

Látky obsahující vazbu P-F poměrně snadno podléhají hydrolyze, zejména je-li podpořena zvýšeným pH. Probíhající nukleofilní substituce je umožněna značně asymetricky rozdělenými elektrony v této vazbě. Parametrem, který vyjadřuje snadnost přerušení této vazby, může být rychlostní konstanta druhého řádu reakce organofosfátu s hydroxilovými ionty. Struktura substituentů na atomu fosforu tuto rychlost ovlivňuje.

Porovnáme-li podle tohoto parametru látky ze skupiny a) až e), vidíme, že k nejméně stabilním patří látky ze skupiny e) nazývané Tammelinovy estery. Jejich rychlá hydrolyza je způsobena autodegradací reakcí těchto látek, kterou nukleo-
filní činidla ještě umocňují. Za nimi následují látky skupiny a), dále skupiny b) a c). Pomalost probíhající hydrolytické reakce u látek skupiny b) a c) oproti a) je připisována symetričností těchto molekul, která je příčinou rovno-
měrnějšího rozdělení elektronů v molekule a tím i menších předpokladů pro rozštěpení vazby P-F. Jisté závislosti lze vypočítat i uvnitř jednotlivých skupin. U látek skupiny b) rychlost hydrolyzy vzrůstá od butylu přes propyl a ethyl k methylu. Dále alkyly rozvětvené, jako je izobutyl a izopropyl ve srovnání s lineárními mají menší rychlostní konstantu. U látek skupiny c) se změnou velikosti alkyly od kombinace methyl-methyl přes methyl-ethyl k ethyl-ethyl dá dosáhnout změny rychlostní konstanty o dva řády, přičemž tyto konstanty jsou oproti látkám v ostatních skupinách velmi malé. Látky skupiny a) lze hodnotit podle změn alkyly este-
rového a fosfonového. Např. srovnáme-li řadu esterů, methylfluorofosfonových a ethylfluorofosfonových kyselin, je patrné, že estery methylkyselin jsou méně stálé nežli estery ethylkyselin při esterifikaci stejným alkylem. Dále srovná-
me-li stabilitu esterů, např. methylfluorofosfonové kyseliny

Tabulka 2

Organofosfát	Synonyma kódové označení	Rychlostní konstanta reakce 2. řádu při 25°C $\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	Literární zdroj údaje
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$	CHOLIN	935,0	9,10,11,12
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$	METHYL- CHOLIN	381,0	9,10,11,12
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$	HOMOCOLIN	305,0	9,10,11,12
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		106,0	9,12
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		61,0	12,13
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		54,0	12,13
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$	SARIN GB	26,0	9,10,11
$\text{CH}_3\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		35,0	14,15,16

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		24,0	14,15,16
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		16,0	14,15,16
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		9,4	12
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		1,0	14,15,16
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$	DFP	0,8	9
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		1,2	14,15,16
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		1,4	14,15,16
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-P(=O)(F)CH}_3$		2,8	14,15,16

	12,8	14, 15, 16
	$7,7 \cdot 10^{-5}$	14, 15, 16
	$4,1 \cdot 10^{-7}$	14, 15, 16

z hlediska větvení esterového alkylu, jsou i zde jako u látek skupiny b) stabilnější izoalkyly.

Inhibiční účinnost in vitro

Inhibiční účinnost in vitro může být chápána jako parametr biologické účinnosti (17, 18), u něž je eliminován vliv různých způsobů podání na ztráty látky při jejich transportu k cílovým orgánům. Co však komplikuje jednoznačnost těchto údajů je existence značné druhové citlivosti na organofosfáty (19, 20) dané rozdílnou reaktivitou cholinesteráz s organofosfáty podle orgánu, ze kterého byla izolována (19).

Porovnatelné údaje byly získány pro hodnoty pl_{50} (tj. záporný dekadický logaritmus koncentrace inhibitoru, která vyvolá 50% inhibici enzymu) stanovené pro choli-

nesterázu slepičího mozku, koňského séra a hovězích erytrocytů. Cholinesteráza koňského séra byla využita k sledování inhibiční účinnosti látek skupiny b) v pracích (13, 14). Hodnoty pl_{50} se u všech sledovaných derivátů pohybují v rámci jednoho řádu, vyjma methyl a fenylderivátů, kde jsou hodnoty o řád nižší. Porovnáním hodnot pl_{50} rozvětvených a lineárních alkylů byla zjištěna větší inhibiční účinnost látek s rozvětvenými alkyly. Růst pl_{50} v řadě alkylů methyl, ethyl, propyl ukazuje na růst inhibiční účinnosti s růstem řetězce.

Měření provedená s acetylcholinesterázou a butyrylcholinesterázou hovězích erytrocytů dávají možnost seřadit charakteristické zástupce jednotlivých skupin látek podle stoupající inhibiční účinnosti do řady c), b), d), a). Z této posloupnosti lze vyvodit určité závěry. Například látky se dvěma stejnými substituenty jsou méně účinné než látky se zcela různými substituenty. Tomuto tvrzení se do jisté míry vymyká ethylester-N,N-dimethylamidu kyseliny fluorosforečné a některé další amidoderiváty, které mají značně slabší inhibiční účinky, než by odpovídalo jejich struktuře se čtyřmi různými substituenty.

Tabulka 4

ORGANOFOSFÁT	SYNONYMA KÓDOVÉ OZNACENÍ	pl_{50}	LITERÁRNÍ ZDROJ ÚDAJE
	Sarin GB	8,7	29
	Soman GD	9,3	29
	DFP	6,0	29
		4,3	29
		5,9	29
		7,2	29
$(CH_2)_2$		8,5	29
$(CH_2)_4$		8,5	29
$(CH_2)_5$		9,4	29
		6,6	29
$(CH_2)_2$		6,6	29
$(CH_2)_4$		6,5	29
$(CH_2)_5$		7,4	29

Tabulka 3

ORGANOFOSFÁT	SYNONYMA KÓDOVÉ OZNACENÍ	pl_{50}	LITERÁRNÍ ZDROJ ÚDAJE
		7,0	21, 22, 23, 28
		8,1	21
		8,3	21, 22, 23, 28
	DFP	8,9	21, 22, 23, 24 25, 26
		8,7	28
		8,7	28
		7,2	21, 22, 23, 28

S uvedeným typem cholinesterázy byla též provedena měření se dvěma soubory látek ze skupiny d) a b) určená k posouzení vlivu délky uhlíkatého řetězce na inhibiční účinnost látek. Z hodnot pl_{50} je zřejmé, že látky ze skupiny d) jsou méně účinné než ze skupiny b), přičemž naprostá asymetrie látek skupiny d) není schopna vyrovnat negativní vliv amidoskupiny na účinnost těchto látek. Vliv délky methylenového řetězce je zřejmější u látek skupiny b), kde jsou hodnoty diferencovanější a maximální účinnost je lokalizována na derivátu s pěti methylenovými skupinami. Totéž platí pro skupinu d), kde však u ostatních členů řady není žádná diferenciace, což by mohlo svědčit pro převládající vliv amidoskupiny na účinnost těchto látek.

U měření provedených s cholinesterázou slepičího mozku je možné postihnout též určité souvislosti. Látky ze skupiny c) a d) mají účinnost vcelku stejnou, totéž platí o skupinách a) a b), kde je však průměrná účinnost o dva řády vyšší. U obou skupin je tedy

patrné, že vliv asymetrie molekuly je v tomto případě zanedbatelný.

Zajímavé jsou z tohoto souboru měření údaje o látce GD, která má díky své struktuře 4 stereoizomery, jejichž účinnost se znatelně liší. Tyto rozdíly pravděpodobně vyplývají z lepší adaptace C- P+ izomeru na povrchovou strukturu enzymů v místě jeho fosforylace.

Toxicita

Tento parametr byl hodnocen veličinou LD_{50} (dávka látky na 1 kg živé váhy způsobující úhyn 50 % zvířat v intoxikované skupině). Získání dostatečného počtu údajů pro různé skupiny látek zde bylo velmi obtížné vzhledem k tomu, že toxické údaje jsou získávány na teoreticky neomezeném počtu druhů zvířat zhruba při 6 způsobech podání.

Jisté srovnání umožnila měření provedená na myších

Tabulka 5

ORGANOFOSFÁT	SYNONYMA KÓDOVÉ OZNAČENÍ	pl_{50}	LITERÁRNÍ ZDROJ ÚDAJE
		4,6	29
		4,3	29
		5,5	30
	DFP	6,0	29
		6,6	30
	Sarin GB	0,4	29
		6,5	29
	Soman GD	6,4	29
	Racemát		
C - P + isomer		6,9	29
C - P -		6,1	29
C + P +		6,1	29
C + P -		5,7	29

Tabulka 6

ORGANOFOSFÁT	SYNONYMA KÓDOVÉ OZNAČENÍ	LD_{50} mg/kg	LITERÁRNÍ ZDROJ ÚDAJE
	GF	1,02	31
	Soman GD	0,56	31
	Sarin GB	0,42	10, 31
		0,69	31
		0,10	9,10,11,13, 21
		0,07	9,10,11,13, 21
		0,05	9,10,11,13, 21
	DFP	4,00	31
		0,80	9, 31, 32

Tabulka 7

ORGANOFOSFÁT	SYNONYMA KÓDOVÉ OZNACENÍ	LD 50 mg/kg	LITERÁRNÍ ZDROJ ÚDAJE
	Soman GD	0,13	11
	Sarin GB	0,28	11
	DFP	3,50	11
	DIMEFOX	1,00	9, 11
		2,50	28
		10,00	28
		9,00	28
		16,00	28
		160,00	28, 31, 33, 34

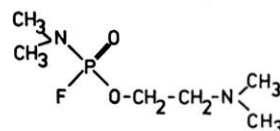
s intraperitoneálním a subkutánním podáním a králících s intravenózním podáním. Porovnané hodnoty toxicity sledovaných látek poměrně dobře potvrzují některé již známé závislosti. Například to, že zcela asymetrické struktury, jako jsou Tammelinovy estery, sarin a soman jsou toxičtější než látky částečně symetrické (látky skupiny b) a c)). Dále že látky, jejichž větvení alkylů je umístěno na prvním uhlíku za kyslíkem esterové vazby, jsou toxičtější než látky s větvením na vzdálenějších uhlících (srovnej soman a 2-terc.butylethylester kyseliny methylfluorofosfonové). Vysokou toxicitu vykazují zejména látky, které svými substituenty napodobují strukturu acylcholinů (Tammelinovy estery, soman).

Vezmeme-li v úvahu vlastnosti již komentovaných látek, máme možnost do jisté míry předpovědět vlastnosti a chování látek nově syntetizovaných.

Pokud zaměříme pozornost na nejvíce frekventovaný derivát z nově syntetizovaných látek, můžeme jeho chemickou strukturu popsat následovně:

Tabulka 8

ORGANOFOSFÁT	SYNONYMA KÓDOVÉ OZNACENÍ	LD 50 mg/kg	LITERÁRNÍ ZDROJ ÚDAJE
		0,10	32
		0,01	9, 32
		0,008	9, 32
		0,006	9, 32
	DFP	0,50	28
	DIMEFOX	3,00	9
		2,50	28



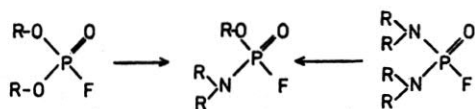
Látka je derivátem kyseliny fosforečné, přičemž atom fosforu je substituován čtyřmi odlišnými substituenty. Toto uspořádání, jak bylo uvedeno již dříve, je předpokladem poměrně vysoké toxicity a inhibičních účinků. Z hlediska hydrolyzy tato látka nebude patřit ke zvláště stabilním.

Zhodnotíme-li vliv jednotlivých substituentů, získáme tyto poznatky:

Atom fluoru: Jak bylo řečeno, fluoroderiváty fosforových nebo fosforečných kyselin patří k nejtoxičtějšími mezi organofosfáty. Dimethylamido skupina: organofosfáty s tímto substituentem patří k silně toxickým, přičemž zvětšení alkylů vždy vede k strmému poklesu toxicity. Z hlediska inhibice patří amidoderiváty k nejslabším inhibitorům. Naopak hydrolytická stabilita amidoderivátů je vysoká.

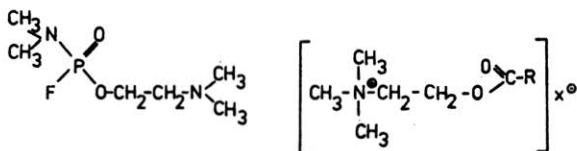
Vliv tohoto substituentu na vlastnosti látky je malý ve srovnání s účinky následujícího, tzv. cholinového esteru.

Zrekapitulujeme-li v této etapě skladbu diskutované sloučeniny, vidíme, že jejími předchůdci byly látky ze skupiny c) a b) a její centrální skelet vznikl kombinací jejich substituentů.

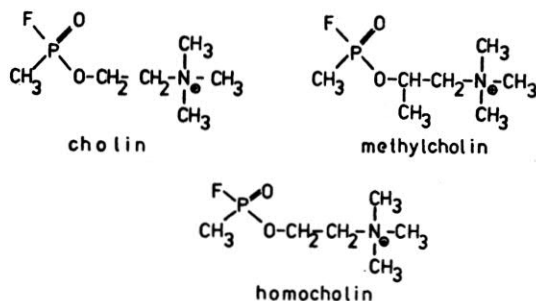


Látky skupiny d) byly syntetizovány jak Schraderem (3), tak Saundersem (35). V rozvoji tohoto syntetického úsilí pravděpodobně nebylo dále pokračováno, protože tyto hybridy látek typu dimefoxu a DFP se nevyznačovaly žádnými výraznými toxicitními a inhibičními vlastnostmi. Hydrolytické údaje, které by mohly něco napovědět o stabilitě těchto látek bohužel nebyly v dostupných pramenech publikovány.

Zásadní pro charakteristiku látky je třetí substituent. Jeho výrazný vliv na toxicitu a inhibiční účinnost je odvoditelný z jeho strukturní podobnosti s cholinem, který je součástí nativních acylcholinů.

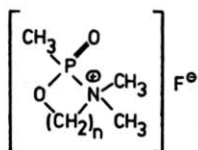


Účinky této struktury byly pozorovány již u somanu, který svým esterovým zbytkem napodobuje prostorovou strukturu kvarterizovaného cholinu. Tohoto poznatku zřejmě využil Tammelin a na jeho základě syntetizoval 3 sloučeniny odvozené od látek skupiny a) (36).



Jsou to sloučeniny vyznačující se vysokou toxicitou a inhibiční účinností. Zcela neobvyklá je u nich jejich hydrolytická stabilita oproti jiným látkám, či spíše nestabilita doložená vysokými hodnotami rychlostních konstant.

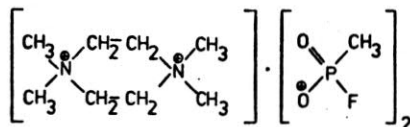
Tyto látky byly připraveny ve dvou variantách. Za prvé jako báze a za druhé jako methyljodidy, tj. kvarterizované báze. Kvarterizované báze vykazují vyšší toxicitu a jsou chemicky stabilní. Samotné báze jsou méně toxické a podléhají autodegradaci. Jejím podstatu se pokusili vysvětlit Tammelin a Larson. Tammelin (36) předpokládá vznik vnitřní soli, která je méně toxická a na rozdíl od původní látky je tuhá.



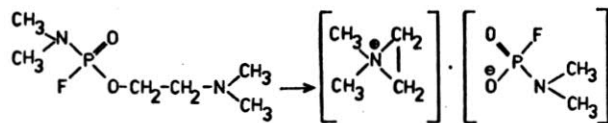
Larsonův model (37) je poněkud odlišný, předpokládá vznik dimerní piperazoniové soli této struktury.

Tabulka 9

ORGANOFOSFÁT	LD ₅₀ myš i. p. mg/kg	PL ₅₀ hum. plasma	rychlostní konstanta reakce 2. řádu	literární zdroj údaje
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{P} \\ \text{F} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,10	8,4	935	9-13, 21, 32
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}_2\text{-CH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{P} \\ \text{F} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,07	8,4	381	9-13, 21, 32
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{P} \\ \text{F} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,05	8,4	305	9-13, 21, 32



Vliv takto formulovaného substituentu se na vlastnostech diskutovaných sloučenin projevil stejně jako u Tammelinových esterů vysokou toxicitou a inhibiční účinností, ale též i sklonem k autodegradaci. Mechanismus tohoto procesu objasnil Halámek se spolupracovníky (38). Autoři předpokládají vznik následujícího degradačního produktu.



Rozdíly v toxicitě látek I - VIII (tab. 1) umožňují vyvození určitých závěrů o vlivu struktury na toxicitu. Například se potvrzuje již komentovaný fakt, že růst velikosti alkylů na amidickém dusíku vede k poklesu toxicity. Při srovnání látek I a II i látek VII a VIII vidíme, že ethylamidy jsou méně toxické než methylamidy. Dále můžeme takto srovnat např. dimefox a jeho ethylderivát v tabulce 7. Dále budeme-li porovnávat vliv délky methylenového řetězce u Tammelinových esterů a látek I + VII a II + VIII vidíme, že závislost toxicity na počtu methylenových jednotek je v obou skupinách právě opačná (viz tab. 1, 8, 9).

Zatím otevřenou otázkou u těchto látek jsou toxické vlastnosti, které by mohly mít jejich kvarterizované analogy, a též jejich hydrolytické vlastnosti. Zatím bylo zjištěno, že tyto látky nepodléhají alkalické hydrolyze zdaleka tak ochotně jako Tammelinovy estery, což by mohlo být způsobeno přítomností amidoskupiny v molekule.

Závěr

Esterům dialkylamidofluorofosforečné kyseliny bude pravděpodobně i nadále věnována značná pozornost pro jejich vysokou toxicitu a to především proto, že dosud známá antidota určená k léčení otrav způsobených organofosfáty nejsou dostatečně účinná i proti této skupině látek a v neposlední řadě také kvůli tomu, že látky této skupiny zatím nejsou předmětem Úmluvy o zákazu chemických zbraní (39).

Souhrn

V článku je provedeno srovnání vlastností látek odvozených od alkylfluorofosfonové a fluorofosforečné kyseliny s vlastnostmi esterů dialkylamidofluorofosforečné kyseliny. Srovnání je zaměřeno na rychlost hydrolýzy těchto látek v alkalickém prostředí, jejich inhibiční účinek vůči cholinesterázám a toxicitu pro teplokrevné živočichy.

Literatura

1. Dokument Konference o odzbrojení CD/711. Geneve 1987.
2. Dokument Konference o odzbrojení CD/789. Geneve 1987.
3. SCHRADER, G.: Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäure-Ester. 3. Aufl. Weinheim 1963.
4. STANĚK, J.: Chem. Listy, 85, 1991, s. 827.
5. HRDINA, V. et al.: Toxikologická charakteristika O-dialkylaminoalkyl-/dialkylamido-/fluorofosfátů, potenciálních otravných látek. [Výzkumná zpráva]. Hradec Králové, Vojenská lékařská akademie 1990.
6. HALÁMEK, E. et al.: Spektrofotometrické stanovení otravných látek. [Výzkumná zpráva]. Vyškov, VVŠ PV 1988.
7. MAŠEK, I. et al.: Výzkum vlastností nových otravných látek. [Výzkumná zpráva]. Brno, VÚ 070 1987.
8. AUGUSTINSSON, K. B. - HEIMBURGER, G.: Acta Chem. Scand., 8, 1954, s. 1533.
9. FRANKE, S.: Lehrbuch der Militarchemie. 1. Aufl. Berlin 1967.
10. TAMMELIN, L. E.: Arch. Chem., 12, 1958, s. 287.
11. MATOUŠEK, J. - TOMČEK, I.: Analýza bojových travních látek. 1. vyd. Bratislava 1963.
12. LARSSON, L.: Acta, Chem. Scand., 11, 1957, s. 1133.
13. TAMMELIN, L. E.: Svensk Kem. Tid., 70, 1958, s. 157.
14. LANDAU, M. A. et al.: Zh. strukt. khim. SSSR, 11, 1970, s. 514.
15. LOŠADKIN, S. M. et al.: Zh. obshch. khim. SSSR, 36, 1966, s. 1105.
16. COX, J. R. - RAMSAY, O. B.: Chem. Rev., 64, 1964, s. 317.
17. BAJGAR, J. - PATOČKA, J. - HRDINA, V.: Čs. Fysiol., 23, 1974, s. 331.
18. BAJGAR, J. - PATOČKA, J.: Voj. zdrav. Listy, 44, 1975, s. 119.
19. BAJGAR, J. et al.: Acta Biol. Med. Ger., 27, 1971, s. 171.
20. PATOČKA, J. - BAJGAR, J.: J. Neurochem., D18, 1971, s. 2545.
21. HOLMSTEDT, B.: Pharmacol. Rev., 11, 1959, s. 560.
22. MACKWORTH, J. F. - WEBB, E. C.: Biochem. J., 42, 1948, s. 91.
23. WEBB, E. C.: In: Conference proceedings for Biochem. Soc. Symp. Cambridge 1948, s. 50.
24. ALDRIDGE, W. N.: Biochem. J., 53, 1953, s. 62.
25. AUGUSTINSSON, K. B. - NACHMANSOHN, D.: J. Biol. Chem., 179, 1949, s. 543.
26. AUGUSTINSSON, K. B. - NACHMANSOHN, D.: Science, 110, 1949, s. 98.
27. KOELLE, G. B. - GILMAN, A.: J. Pharmacol., 87, 1946, s. 421.
28. SAUNDERS, B. C.: Phosphorus and fluorine. 1. ed. Cambridge 1957.
29. GORDON, J. J. et al.: Arch. Toxicol., 52, 1983, s. 71.
30. JOHNSON, M. K.: Biochem. Pharmacol., 37, 1988, s. 4095.
31. MAGER, P. P.: Pharmazie, 36, 1981, s. 513.
32. SWART, H.: Ueber einige hochtoxische, militärisch bedeutsame Phosphorsäureester. [Výzkumná zpráva]. Altenburg, DAMW 1964.
33. HEAP, R. - SAUNDERS, B. C.: J. Chem. Soc., 1948, s. 1313.
34. SCHRADER, G.: Final report. BIOS 1947.
35. COOK, H. G. et al.: J. Chem. Soc., 1949, s. 2921.
36. TAMMELIN, L. E.: Acta Chem. Scand., 11, 1957, s. 859.
37. LARSON, L.: Acta chem. Scand., 12, 1958, s. 587.
38. HALÁMEK, E. et al.: Identifikace produktu spontánního rozkladu modelové látky se střední těkavostí. In: Sborník VVŠ PV. B2. Vyškov 1988, s. 2.
39. Dokument Konference o odzbrojení CD/1046, Geneve 1991.

Klíčová slova: Organofosfáty; Hydrolýza; Toxicita.