(19) URZĄD PATENTOWY RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

(10) **PL 244594 B1**

(12) # Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **422341**
(22) Data zgłoszenia: **2017.07.25**
(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2018.03.26 BUP 07/2018**
(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.02.12 WUP 07/2024**

(51) MKP:
C07F 9/40 *(2006.01)*
C07C 337/08 *(2006.01)*

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:
WALDEMAR GOLDEMAN, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Anna Meissner, Wrocław, PL

(54) Tytuł:
Tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych oraz sposób ich wytwarzania

PL 244594 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych oraz sposób ich wytwarzania.

Tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych znajdują zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej.

Tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych stanowią grupę tzw. trójzębnych ligandów *N,N,S*-donorowych. Tego typu ligandy silnie chelatują szereg różnych kationów jak na przykład Cu(II), Zn(II), Ni(II), Re(I), Pd(II), Pt(II), czy Fe(II) i Fe(III) [T. S. Lobana et al. Coordin. Chem. Rev., 253 (2009) 977–1055]. Ze względu na silne powinowactwo do jonów żelaza Fe(II) i Fe(III) tiosemikarbazony zaliczane są do grupy tzw. chelatorów żelaza o aktywności przeciwnowotworowej. Aktywność ta związana jest z możliwością wiązania żelaza wchodzącego w skład reduktazy rybonukleotydowej (RNR) – enzymu biorącego udział w kluczowej dla syntezy DNA reakcji przemiany rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów. Spośród opisanych w literaturze naukowej chelatorów żelaza o aktywności przeciwnowotworowej to właśnie tiosemikarbazony są obecnie najszerzej badaną i wzbudzająca największe zainteresowanie grupą związków. Odzwierciedleniem, tego są 4,4-dimetylowa pochodna ketonu di-2-pirydylowego tzw. *Dp44mT* [Yuan, J. et al. Blood, 2004, 104(5), 1450–1458] oraz 4-cykloheksylo-4-metylotiosemikarbazon ketonu di-2-pirydylowego tzw. *DpC* będące jednymi z najaktywniejszych chelatorów żelaza o aktywności przeciwnowotworowej. Innym przykładem jest najnowszy tzw. tiosemikarbazon trzeciej generacji *COTI-2* [Lindemann A. et al. Clinical Cancer Research, 2019, 25(18), 5650–5662; Danter, R.W. et al. 2008, WO 2008/083491], będący aktualnie na etapie badań klinicznych.

W znanej ze stanu techniki publikacji Eli Breuer i in. [Drug Design and Discovery 1994, (11), 39–46] opisano syntezę czterech tiosemikarbazonów acylofosfonianów dimetylowych w reakcji tiosemikarbazydu z odpowiednim acylofosfonianem dimetylowym. Reakcję prowadzono w etanolu, w temperaturze pokojowej przez okres trzech dni. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną odparowywano, a produkt otrzymywano w postaci oleju lub krystalizowano z odpowiedniego rozpuszczalnika. Autorzy nie ujawniają jednak wydajności tiosemikarbazonów acylofosfonianów dimetylowych otrzymanych według przedstawionego sposobu wytwarzania.

Podczas próby otrzymania tytułowych związków metodą opisana przez Eli Breuer i in., okazało się, że mieszanina poreakcyjna zawiera ponad 50% nieprzereagowanego substratu, co znacząco utrudnia otrzymanie czystego produktu oraz obniża wydajność reakcji.

Ponadto okazało się, że proces otrzymywania tiosemikarbazonów α-ketofosfonianów dialkilowych można znacząco skrócić oraz uprościć przez zastosowanie kwaśnego katalizatora, np. kwasu octowego oraz podwyższonej temperatury.

Istotą rozwiązania według wynalazku są tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych o wzorze 1, w którym R oznacza naftyl podstawiony w pozycji 1- lub 2-, 4-fenylo-fenyl, fenyl podstawiony grupą metoksylową, metylosulfanylową, dimetyloaminową lub metylową lub atomem bromu, chloru i fluoru lub grupę n-alkilową, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C10 i C14, izobutylu, 3-fenylopropylu, dla cyklopropylu, cykloheksylu oraz 1-adamantylu, natomiast Alk oznacza etyl, n-butyl, izopropyl lub n-heksyl.

Istotą rozwiązania według wynalazku jest również sposób wytwarzania tiosemikarbazonów α-ketofosfonianów dialkilowych znamienny tym, że jedną część molową α-ketofosfonianu dialkilowego przedstawionego wzorem 2, w którym R oznacza naftyl podstawiony w pozycji 1- lub 2-, 4-fenylo-fenyl, fenyl podstawiony grupą metoksylową, metylosulfanylową, dimetyloaminową lub metylową lub atomem bromu, chloru i fluoru lub grupę n-alkilową, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C10 i C14, izobutylu, 3-fenylopropylu, dla cyklopropylu, cykloheksylu oraz 1-adamantylu, natomiast Alk oznacza etyl, n-butyl, izopropyl lub n-heksyl, poddaje się reakcji z co najmniej jedna częścią molową tiosemikarbazydu wobec kwaśnego katalizatora, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 373K w alkoholu, aż do przereagowania substratów, a następnie mieszaninę reakcyjną neutralizuje się przez wylanie do wodnego roztworu węglanu sodu lub wodorowęglanu sodu. Powstały osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i otrzymuje się w wyniku krystaliczne tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych.

Istota wynalazku polega również na tym, że α-ketofosfoniany dialkilowe wytwarza się w reakcji jednej części molowej halogenku kwasowego przedstawionego wzorem 3, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, zaś R ma znaczenie jak podane poprzednio, z co najmniej jedną częścią molową fosforynu trójalkilowego przedstawionego wzorem 4, w którym Alk ma znaczenie jak podane poprzed-

nio, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 273–373K w rozpuszczalniku organicznym wybranym z grupy obejmującej chlorek metylenu, chloroform, dioksan, tetrahydrofuran, toluen, 1,2-dichloroetan oraz eter dietylowy, aż do przereagowania substratów, a następnie rozpuszczalnik oraz lotne składniki usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość poddaje się reakcji z co najmniej jedną częścią molową tiosemikarbazydu wobec kwaśnego katalizatora, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 373K w alkoholu, korzystnie metanolu, etanolu lub izopropanolu, aż do przereagowania substratów, a następnie mieszaninę reakcyjną neutralizuje się przez wylanie do wodnego roztworu węglanu sodu lub wodorowęglanu sodu. Powstały osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i otrzymuje się w wyniku krystaliczne tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych.

W przypadku oleistych produktów, produkt z mieszaniny po neutralizacji wydziela się przez ekstrakcje, dowolnym rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą, korzystanie chlorkiem metylenu, suszy nad środkiem suszącym, odparowuje i otrzymuje się w wyniku odpowiednie tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych.

Katalizator kwaśny stosuje się w postaci dowolnego organicznego kwasu, korzystnie kwasu octowego lub dowolnego kwasu Broensteda korzystnie kwasu p-toluenosulfonowego w ilości od jednej setnej do jednej części molowej.

W charakterze kwaśnego katalizatora stosuje się również dowolny kwas Lewisa, korzystnie trifluorek boru w ilości od jednej setnej do jednej części molowej.

Tytułowe tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych otrzymuje się w formie izomeru E lub Z, lub mieszaniny izomerów E i Z.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest w przykładach wykonania i na schematach reakcji.

Przykład 1. Do roztworu chlorku 2-naftoilu (3.8 g, 0.02 mola) w toluenie (50 ml), dodaje się fosforyn trójetylowy (3.8 g, 0.022 mola) i miesza przez około 18 godzin w temperaturze 343K i około 2 godziny w temperaturze 373K. Następnie rozpuszczalnik oraz lotne składniki odparowuje się z wrzącej łaźni wodnej pod ciśnieniem około 5 hPa. Otrzymany surowy 2-naftoilofosfonian dietylowy rozpuszcza się w etanolu (100 ml), dodaje tiosemikarbazydu (2.4 g, 0.026 mola) i kwasu octowego (1.2 ml). Mieszaninę reakcyjną miesza 24 godziny w temperaturze około 298K i następnie ogrzewa się w stanie wrzenia przez około 4 godziny. Mieszaninę wylewa się do 10% roztworu wodorowęglanu sodu i miesza przez około 30 minut. Powstały olej ekstrahuje się chlorkiem metylenu (1x50 ml i 2x25 ml), suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, osad soli nieorganicznych sączy i przemywa, zaś z połączonych przesączy usuwa się lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem 20 hPa, a oleistą pozostałość zadaje się eterem dietylowym (40 ml) i pozostawia do krystalizacji w temperaturze 273 K na 12 godzin. Powstały osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa zimnym eterem dietylowym (2x10 ml), suszy na powietrzu i otrzymuje w wyniku tiosemikarbazon 2-naftoilofosfonianu dietylowego w postaci białego grubokrystalicznego osadu (2.2 g, 30% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 38:62), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.33 (izomer Z, I=62); 7.57 (izomer E, I=38); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.33 (t, CH_3, J=7.0Hz, izomer E), 1.34 (t, CH_3, J=7.0Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 4.15-4.25 (m, CH_2, izomer Z), 4.27-4.34 (m, CH_2, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 4H], 6.67 (bs, NH, izomer Z), 6.70 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.41 (ddd, ArH, J=0.7Hz, J=1.5Hz, J=8.5Hz, izomer E), 7.85-7.93 (m, ArH, izomer E+Z) [łączna integracja obu izomerów 4H], 7.44 (bs, NH, izomer Z), 7.72 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.56 (m, ArH, izomer Z), 7.63 (m, Ar-H, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 2H], 8.02 (d, Ar-H, J=8.1Hz, izomer E), 8.25 (s, ArH, izomer Z), [łączna integracja obu izomerów 1H], 9.01 (bs, NH, izomer E), 12.80 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 2. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast chlorku 2-naftoilu stosuje się chlorek 1-naftoilu (3.8 g, 0.02 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-naftoilofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku (3.2 g, 44% wydajności, izomer E), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.39; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.21 (t, CH_3, J=6.7Hz, 3H), 1.24 (t, CH_3, J=7.0Hz, 3H), 4.07-4.20 (m, CH_2, 4H), 6.78 (bs, NH, 1H), 7.50 (dt, ArH, J=1.4Hz, J=7.0Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, ArH, 4H), 7.69 (bs, NH, 1H), 7.95-7.98 (m, ArH, 1H), 8.02 (d, ArH, J=8.4Hz, 1H), 8.54 (bs, NH, 1H).

Przykład 3. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast chlorku 2-naftoilu stosuje się chlorek 4-fluorobenzoilowy (3.2 g, 0.02 mola), a kwas octowy stosuje się w ilości 0.6 ml. Osad

powstały po wylaniu mieszaniny poreakcyjnej do wodnego roztworu wodorowęglanu sodu sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą (5x25 ml) i eterem dietylowym (4x25 ml), suszy na powietrzu i otrzymuje w wyniku tiosemikarbazon 4-fluorobenzoilofosfonianu dietylowego w postaci żółtawego proszku (2.6 g, 39% wydajności, izomer Z), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.45; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.29 (t, CH_3, 6H, J=7.0Hz), 4.12 (m, CH_2, 2H), 4.21 (m, CH_2, 2H), 6.54 (bs, 1H, NH), 7.08 (t, ArH, 2H, J=8.6 Hz), 7.29 (bs, 1H, NH) 7.70 (dd, ArH, 2H, J=5.5 Hz, J=8.6), 12.61 (bs, 1H, NH).

Przykład 4. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast chlorku 2-naftoilu stosuje się chlorek 4-metylotiobenzoilowy (3.7 g, 0.02 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-metylotiobenzoilofosfonianu dietylowego w postaci zielonkawego proszku (2.7 g, 38% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 36:64), którego identyczność potwierdzają widma ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.20 (izomer Z, I=64); 7.71 (izomer E, I=36); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.33 (t, CH_3, J=7.0Hz, izomer E), 1.34 (t, CH_3, J=7.2Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 2.54 (s, CH_3S, izomer Z), 2.55 (s, CH_3S, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 3H], 4.11-4.21 (m, CH_2, izomer Z), 4.22-4.29 (m, CH_2, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 4H], 6.53 (bs, NH, izomer Z), 6.60 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.26 (d, ArH, J=8.2Hz, izomer Z), 7.29 (dd, ArH, J=8.3Hz, J=0.9Hz, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 2H], 7.33 (bs, NH, izomer Z), 7.83 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.37 (d, ArH, J=8.3Hz, izomer E), 7.67 (d, ArH, J=8.2Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 2H], 8.98 (bs, NH, izomer E), 12.69 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 5. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast chlorku 2-naftoilu stosuje się chlorek 4-metylobenzoilowy (3.1 g, 0.02 mola), a kwas octowy stosuje się w ilości 0.6 ml i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-metylobenzoilofosfonianu dietylowego w postaci żółtawego krystalicznego osadu (3.6 g, 55% wydajności, izomer Z), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.94; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.28 (t, CH_3, 6H, J=7.0Hz), 4.09 (m, CH_2, 2H), 4.20 (m, CH_2, 2H), 6.71 (bs, 1H, NH), 7.17 (d, ArH, 2H, J=8.2 Hz), 7.34 (bs, 1H, NH) 7.59 (d, ArH, 2H, J=8.2), 12.63 (bs, 1H, NH).

Przykład 6. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast chlorku 2-naftoilu stosuje się chlorek 4-bromobenzoilowy (4.4 g, 0.02 mola), a kwas octowy stosuje się w ilości 0.6 ml. i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-bromobenzoilofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku (5.4 g, 69% wydajności, izomer Z), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.33; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.30 (t, CH_3, 6H, J=7.0Hz), 4.11 (m, CH_2, 2H), 4.22 (m, CH_2, 2H), 6.53 (bs, 1H, NH), 7.29 (bs, 1H, NH), 7.51 (d, ArH, 2H, J=7.3 Hz), 7.58 (d, ArH, 2H, J=7.3), 12.65 (bs, 1H, NH).

Przykład 7. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast chlorku 2-naftoilu stosuje się chlorek 4-metoksybenzoilowy (3,4 g, 0.02 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-metoksybenzoilofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku (2.0 g, 29% wydajności, izomer Z), którego identyczność potwierdzają widma ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.41; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.33 (t, CH_3, 6H, J=7.3Hz), 3.87 (s, 3H, CH_3O), 4.14 (m, CH_2, 2H), 4.25 (m, CH_2, 2H), 6.48 (bs, 1H, NH), 6.93 (d, ArH, 2H, J=8.8 Hz), 7.34 (bs, 1H, NH), 7.70 (d, ArH, 2H, J=8.8Hz), 12.66 (bs, 1H, NH).

Przykład 8. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast chlorku 2-naftoilu stosuje się chlorek 4-dimetyloaminobenzoilowy (3.7 g, 0.02 mola), a kwas octowy stosuje się w ilości 0.6 ml. Osad powstały po wylaniu mieszaniny poreakcyjnej do wodnego roztworu wodorowęglanu sodu sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą (5x25 ml) i eterem dietylowym (4x25 ml), suszy na powietrzu i otrzymuje w wyniku otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-dimetyloaminobenzoilofosfonianu dietylowego w postaci żółtawego proszku (5.2 g, 73% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 58:42), którego identyczność potwierdzają widma ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 8.81 (izomer Z, I=42); 9.37 (izomer E, 1=58); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.28 (t, CH_3, J=7.0Hz, izomer E), 1.29 (t, CH_3, J=7.2Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 3.00 (s, Me_2N, izomer Z), 3.01 (s, Me_2N, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 6H], 4.11 (m, CH_2, izomer E), 4.17 (m, CH_2, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 4H], 6.34 (bs, NH, izomer Z), 6.45 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 6.66 (d, ArH, J=8.8Hz, izomer Z), 6.73 (d, ArH, J=8.6Hz, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 2H], 7.29 (bs, NH, izomer Z), 7.87 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.23 (d, ArH, J=8.6Hz, izomer E), 7.63 (d, ArH, J=8.8Hz, izomer Z) [łączna

integracja obu izomerów 2H], 9.17 (bs, NH, izomer E), 12,64 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H],

Przykład 9. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast chlorku 2-naftoilu stosuje się chlorek 4-fenylobenzoilowy (4.3 g, 0.02 mola). Osad powstały po wylaniu mieszaniny poreakcyjnej do wodnego roztworu wodorowęglanu sodu sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą (5x25 ml) i eterem dietylowym (4x25 ml), suszy na powietrzu i otrzymuje w wyniku tiosemikarbazon 4-fenylobenzoilofosfoniau dietylowego w postaci białego proszku (4.4 g, 57% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 40:60), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.20 (izomer Z, I=60); 7.62 (izomer E, I=40); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.35 (t, CH_3, J=7.3Hz, izomer E), 1.36 (t, CH_3, J=7.0Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 4.15-4.33 (m, CH_2, 4H, izomer E+Z), 6.52 (bs, NH, izomer Z), 6.59 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.39 (bs, NH, izomer Z), 7.74 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.40-7.53 (m, Ar-H, 4H, izomer E+Z), 7.63-7.67 (m, Ar-H, 3H, izomer E+Z), 7.76 (d, ArH, J=8.0 Hz, izomer E), 7.83 (d, ArH, J=8.4 Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 2H], 9.04 (bs, NH, izomer E), 12.75 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 10. Do roztworu chlorku pentanoilu (2.4 g, 0.02 mola) w chlorku metylenu (50 ml), chłodząc w łaźni lodowo-wodnej wkrapla się w ciągu około 15 minut roztwór fosforynu trójetylowego (3.8 g, 0.022 mola) w chlorku metylenu (25 ml) i miesza przez około jedna godzinę w temperaturze około 273K i następnie około 18 godzin w temperaturze około 298K. Następnie rozpuszczalnik oraz lotne składniki odparowuje się z łaźni wodnej pod ciśnieniem około 5 hPa. Otrzymany surowy 1-oksopentylofosfonian dietylowy rozpuszcza się w etanolu (100 ml), dodaje tiosemikarbazydu (2.4g, 0.026 mola) i kwasu octowego (0.6 ml). Mieszaninę reakcyjną miesza 24 godziny w temperaturze około 298K i następnie ogrzewa się w stanie wrzenia przez około 4 godziny. Mieszaninę wylewa się do 10% roztworu wodorowęglanu sodu i miesza przez około 30 minut. Powstały olej ekstrahuje się chlorkiem metylenu (1x50 ml i 2x25 ml), suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, osad soli nieorganicznych sączy i przemywa, zaś z połączonych przesączy usuwa się lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem 20 hPa, a oleistą pozostałość zadaje się eterem dietylowym (40 ml) i pozostawia do krystalizacji w temperaturze 273K na 12 godzin. Powstały osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa zimnym eterem dietylowym (2x10 ml), suszy na powietrzu i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksopentylofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku (3.7 g, 63% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 60:40), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.03 (izomer Z, I=40); 10.22 (izomer E, I=60); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.91 (t, CH_3, J=7.4Hz, izomer Z), 0.94 (t, CH_3, J=7.4Hz, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 3H], 1.34 (m, $\underline{CH_3}CH_2O$, J=7.0Hz, izomer E), 1.35 (m, $\underline{CH_3}CH_2O$, J=7.0Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 1.41 (sekstet, $CH_3\underline{CH_2}$, 2H, izomer E+Z), 1.54 (m, $CH_3CH_2\underline{CH_2}$, 2H, izomer E+Z), 2.36 (m, $CH_3(CH_2)_2\underline{CH_2}$, izomer Z), 2.43 (m, $CH_3(CH_2)_2\underline{CH_2}$, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 2H], 4.08-4.22 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.40 (bs, NH, izomer Z), 6.59 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.16 (bs, NH, izomer Z), 7.54 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 8.90 (bs, NH, izomer E), 11.97 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 11. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą, że zamiast chlorku pentanoilu stosuje się chlorek kwasu cyklopropanokarboksylowego (2.1 g, 0.02 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon cyklopropylo-1-oksometylofosfonianu dietylowego w postaci białego grubokrystalicznego osadu (2.4 g, 43% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 33:67), którego identyczność potwierdzają widma ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 6.83 (izomer Z, I=67); 9.18 (izomer E, I=33); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.88-0.92 (m, CH_aH_b + $C\underline{H_a}H_b$, 3H, izomer E+Z), 0.98-1.08 (m, $CH_a\underline{H_b}$, 1H, izomer E+Z), 1.34 (t, $\underline{CH_3}CH_2$, J=7.0Hz, izomer E), 1.37 (t, $\underline{CH_3}CH_2$, J=7.0Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 1.76 (m, CH, 1H, izomer E+Z), 4.14-4.24 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.24 (bs, NH, izomer Z), 6.48 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.00 (bs, NH, izomer Z), 7.54 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 9.40 (bs, NH, izomer E), 11.97 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 12. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą, że zamiast chlorku pentanoilu stosuje się chlorek kwasu cykloheksanokarboksylowego (2.9 g, 0.02 mola). Osad powstały po wylaniu mieszaniny poreakcyjnej do wodnego roztworu wodorowęglanu sodu sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą (5x25 ml) i eterem dietylowym (4x25 ml), suszy na powietrzu i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon cykloheksylo-1-oksometylofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku

(4.3 g, 67% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 7:93), którego identyczność potwierdzają widma ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.36 (izomer Z, I=93); 10.06 (izomer E, I=7); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.14-1.37 (m, 2x$\underline{CH_3}CH_2$ + 3xCH_2, 12H, izomer E+Z), 1.70 (m, 2xCH_2 izomer E), 1.80 (m, 2xCH_2, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 4H], 2.38 (m, CH, izomer Z), 2.57 (m, CH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 4.07-4.24 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.46 (bs, NH, izomer Z), 6.68 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.16 (bs, NH, izomer Z), 7.52 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 9.02 (bs, NH, izomer E), 11.93 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 13. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą, że zamiast chlorku pentanoilu stosuje się chlorek kwasu adamantylo-1-karboksylowego (4.0 g, 0.02 mola otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-adamantylo-1-oksometylofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku (4.4 g, 59% wydajności, izomer Z), którego identyczność potwierdzają widma ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.33; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.41 (t, CH_3, 6H, J=7.0Hz), 1.70 (m, 3x$\underline{CH_a}H_b$, 3H), 1.76 (m, 3x$CH_a\underline{H_b}$, 3H), 1.92 (m, $(CH_2)_3C$, 6H), 2.07 (m, 3xCH, 3H) 4.11-4.21 (m, CH_2O, 2H), 4.22-4.28 (m, CH_2O, 2H), 6.37 (bs, NH, 1H), 7.20 (bs, NH, 1H), 11.96 (bs, NH, 1H).

Przykład 14. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą, że zamiast chlorku pentanoilu stosuje się chlorek acetylu (1.6 g, 0.02 mola), a zamiast fosforynu trójetylowego stosuje się 90% fosforyn trójbutylowy (6.1 g, 0.022 mola w przeliczeniu na czysty fosforyn) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksoetylofosfonianu dibutylowego w postaci białego drobnokrystalicznego osadu (1.7 g, 28% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 77:23), którego identyczność potwierdzają widma ^{31}P ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 6.31 (izomer Z, I=23); 9.44 (izomer E, I=77); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.960 (t, $\underline{CH_3}CH_2CH_2$. J=7.2Hz, izomer E), 0.965 (t, $\underline{CH_3}CH_2CH_2$, J=7.3Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 1.42 (sekstet, $CH_3\underline{CH_2}CH_2$, J=7.3Hz, izomer E), 1.43 (sekstet, $CH_3\underline{CH_2}CH_2$, J=7.4Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 4H], 1.67-1.72 (m, $CH_3CH_2\underline{CH_2}$, 4H, izomer E+Z), 2.09 (d, CH_3, J=10.6Hz, izomer E), 2.10 (d, CH_3, J=9.2Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 3H], 4.05-4.18 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.48 (bs, NH, izomer Z), 6.70 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.23 (bs, NH, izomer Z), 7.60 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 8.94 (bs, NH, izomer E), 12.00 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 15. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą, że zamiast chlorku pentanoilu stosuje się chlorek acetylu (1.6 g, 0.02 mola), a zamiast fosforynu trójetylowego stosuje się 95% fosforyn trój izopropyl owy (4.8 g, 0.022 mola w przeliczeniu na czysty fosforyn), a zamiast etanolu jako rozpuszczalnik stosuje się izopropanol (50 ml) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksoetylofosfonianu diizopropylowego w postaci białego grubokrystalicznego osadu (4.1 g, 73%, wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 87:13), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]:)4.61 (izomer Z, I=13); 7.92 (izomer E, I=87); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.33 (d, $\underline{CH_3}CH$, J=6.2Hz, izomer E), 1.333 (d, $C\underline{H_3}CH$, J=6.4Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 1.38 (d, $\underline{CH_3}CH$, J=6.2Hz, izomer E), 1.40 (d, $\underline{CH_3}CH$, J=6.3Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 2.08 (d, CH_3C, J=10.7Hz, izomer E), 12,10 (d, CH_3C, J=9.4Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 3H], 4,77 (m, $CH_3\underline{CH}$, 2H, izomer E+Z), 6.51 (bs, NH, izomer Z), 6.75 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.28 (bs, NH, izomer Z), 7.57 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 8.92 (bs, NH, izomer E), 12.11 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 16. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą, że zamiast chlorku pentanoilu stosuje się chlorek 3-metylobutanoilu (2.4 g, 0.02 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 3-metylo-1-oksobutylofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku (3.4 g, 58% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 48:52), którego identyczność potwierdzają widma ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 6.98 (izomer Z, I=52); 10.08 (izomer E, 1-48); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.90 (d, ($\underline{CH_3}CH$, J=6.7, izomer Z), 0.96 (d, $(CH_3)_2CH$, J=6.5, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 6H], 1.32 (t, CH_3, J=7.0, izomer E), 1.34 (t, CH_3, J=7.0, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 2,05 (m, CH, izomer Z), 2.12 (m, CH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 2.22 (dd, CH_2, J=7.3Hz, J=9.2, izomer E), 2.36 (dd, CH_2, J=7.6Hz, J=14.7, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 2H], 4.06-4.24 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.59 (bs, NH, izomer Z), 6.79 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.17 (bs, NH, izomer Z), 7.49 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 8.99 (bs, NH, izomer E), 11.95 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 17. Do roztworu chlorku heksanoilu (3.4 g, 0.025 mola) w chlorku metylenu (50 ml), chłodząc w łaźni lodowo-wodnej wkrapla się w ciągu około 15 minut roztwór fosforynu trójetylowego (4.3 g, 0.026 mola) w chlorku metylenu (25 ml) i miesza przez około jedna godzinę w temperaturze około 273K i następnie około 18 godzin w temperaturze około 298K. Następnie rozpuszczalnik oraz lotne składniki odparowuje się z łaźni wodnej pod ciśnieniem około 5 hPa. Otrzymany surowy 1-oksoheksylofosfonian dietylowy rozpuszcza się w 96% etanolu (50 ml), dodaje tiosemikarbazydu (2.5 g, 0.027 mola) i kwasu octowego (0.8 ml). Mieszaninę reakcyjną miesza 24 godziny w temperaturze około 298K i następnie ogrzewa się w stanie wrzenia przez około 4 godziny. Mieszaninę wylewa się do 10% roztworu wodorowęglanu sodu i miesza przez około 30 minut. Powstały olej ekstrahuje się chlorkiem metylenu (1x60 ml i 2x30 ml), suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, osad soli nieorganicznych sączy i przemywa, zaś z połączonych przesączy usuwa się lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem 20 hPa. Otrzymaną gęstą oleistą pozostałość przemywa się w kolbie eterem naftowym (4x30 ml), następnie resztki rozpuszczalnika i lotnych substancji usuwa pod zmniejszonym ciśnieniem 5 hPa i otrzymuje w wyniku tiosemikarbazon 1-oksoheksylofosfonianu dietylowego w postaci gęstego oleju krzepnącego w temperaturze pokojowej (4.3 g, 56% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 86:14), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.03 (izomer Z, 1=14); 10.27 (izomer E, I=86); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.91 (t, CH_3, J=7.3Hz, izomer Z), 0.92 (t, CH_3, J=7.0Hz, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 3H], 1.30-1.40 (m, 2x$\underline{CH_3}CH_2O$ + $CH_3(\underline{CH_2})_2$, 10H, izomer E+Z), 1.59 (m, $CH_3(CH_2)_2\underline{CH_2}$, 2H, izomer E+Z), 2.38 (m, $CH_3(CH_2)_3\underline{CH_2}$, izomer Z), 2.47 (m, $CH_3(CH_2)_3\underline{CH_2}$, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 2H], 4.14-4.23 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.83 (bs, NH, izomer Z), 6.89 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.20 (bs, NH, izomer Z), 7.54 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 9.00 (bs, NH, izomer E), 11.98 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 18. Postępuje się tak jak w przykładzie 17, z tą różnicą że, zamiast chlorku heksanoilu stosuje się chlorek dodekanoilu (5.5 g, 0.025 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksododecylofosfonianu dietylowego w postaci gęstego oleju (8.5 g, 86% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 78:22), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.01 (izomer Z, I=22); 10.52 (izomer E, I=78); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.84 (t, CH_3, 3H, J=7.2Hz, izomer E+Z), 1.15-1.31 (m, $CH_3(\underline{CH_2})_8$, 16H, izomer E+Z), 1.33 (t, $\underline{CH_3}CH_2O$, J=7.6Hz, 6H, izomer E+Z), 1.47-1.62 (m, $CH_3(CH_2)_8\underline{CH_2}$, 2H, izomer E+Z), 2.33 (m, $CH_3(CH_2)_9\underline{CH_2}$, izomer Z), 2.43 (m, $CH_3(CH_2)_9\underline{CH_2}$, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 2H], 4.05-4.23 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.80 (bs, NH, izomer Z), 6.90 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.15 (bs, NH, izomer Z), 7.75 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 9.27 (bs, NH, izomer E), 11.91 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 19. Postępuje się tak jak w przykładzie 17, z tą różnicą że, zamiast chlorku heksanoilu stosuje się chlorek oktanoilu (4.1 g, 0.025 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksooktylofosfonianu dietylowego w postaci gęstego oleju (5.7g, 68% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 78:22), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 6.41 (izomer Z, I=22); 9.74 (izomer E, I=78); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.90 (t, CH_3, J=7,2Hz, 3H, izomer E+Z), 1.20-1.41 (m, 2x$\underline{CH_3}CH_2O$ + $CH_3(\underline{CH_2})_4$, 14H, izomer E+Z), 1.58 (m, $CH_3(CH_2)_4\underline{CH_2}$, 2H, izomer E+Z), 2.38 (m, $CH_3(CH_2)_5\underline{CH_2}$, izomer Z), 2.46 (m, $CH_3(CH_2)_5\underline{CH_2}$, , izomer E) [łączna integracja obu izomerów 2H], 4.13-4.24 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.58 (bs, NH, izomer Z), 6.76 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.20 (bs, NH, izomer Z), 7.72 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 8.99 (bs, NH, izomer E), 11.99 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H],

Przykład 20. Postępuje się tak jak w przykładzie 17, z tą różnicą że, zamiast chlorku heksanoilu stosuje się chlorek 3-fenylopropionylu (4.2 g, 0.025 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-okso-3-fenylopropylofosfonianu dietylowego w postaci gęstego oleju krzepnącego w temperaturze pokojowej (7.3 g, 85% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 11:89), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 6.70 (izomer Z, I=89); 10.26 (izomer E, I=11); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.33 (t, CH_3, J=7.0Hz, izomer Z), 1.37 (t, CH_3, J=7.6Hz, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 6H], 2.69 (dt, CH_2, J=7.8 Hz, 15.2Hz, 2H, izomer Z + E), 2.91 (t, $PhCH_2$, J=7.8 Hz, 2H, izomer Z+E), 4.03-4.22 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.56 (bs, NH, izomer Z), 6.70 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.03 (bs, NH, izomer Z), 7.52

(bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.10-7.32 (m, Ph, 5H, izomer E+Z), 8.72 (bs, NH, izomer E), 11.95 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 21. Postępuje się tak jak w przykładzie 17, z tą różnicą że, zamiast chlorku heksanoilu stosuje się chlorek dekanoilu (4.8 g, 0.025 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksodecylofosfonianu dietylowego w postaci gęstego oleju (8.5 g, 93% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 62:38), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.05 (izomer Z, I=38); 10.37 (izomer E, I=62); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.85 (t, CH_3, J=7.3Hz), 0.86 (t, CH_3, J=6.7Hz) [łączna integracja obu izomerów 3H], 1.20-1.40 (m, 2x$\underline{CH_3}CH_2O$ + $CH_3(\underline{CH_2})_6$, 18H, izomer E+Z), 1.56 (m, $CH_3(CH_2)_6\underline{CH_2}$, 2H, izomer E+Z), 2.34-2.48 (m, $CH_3(CH_2)_7\underline{CH_2}$, 2H, izomer E+Z), 4.06-4.21 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.52 (bs, NH, izomer Z), 6.67 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.15 (bs,NH, izomer Z), 7.72 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 8.92 (bs, NH, izomer E), 11.96 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 22. Postępuje się tak jak w przykładzie 17, z tą różnicą że, zamiast chlorku heksanoilu stosuje się chlorek tetradekanoilu (6.2 g, 0.025 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksotetradecylofosfonianu dietylowego w postaci gęstego oleju (8.5g, 81% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 65:35), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.03 (izomer Z, I=35); 10.35 (izomer E, I=65); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.85 (t, CH_3, 3H, J=7.0Hz, izomer E+Z),), 1.17-1.30 (m, $CH_3(\underline{CH_2})_{10}$, 20H, izomer E+Z), 1.32 (t, $\underline{CH_3}CH_2O$, J=7.0Hz, izomer E), 1.33 (t, $\underline{CH_3}CH_2O$, J=7.0Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 1.49-1.62 (m, $CH_3(CH_2)_{10}\underline{CH_2}$, 2H, izomer E+Z), 2.27 (m, $CH_3(CH_2)_{11}\underline{CH_2}$, izomer Z), 2.42 (m, $CH_3(CH_2)_{11}\underline{CH_2}$, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 2H], 4.08-4.20 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.64 (bs, NH, izomer Z), 6.82 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.16 (bs, NH, izomer Z), 7.61 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 9.04 (bs, NH, izomer E), 11.94 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 23. Postępuje się tak jak w przykładzie 17, z tą różnicą że, zamiast chlorku heksanoilu stosuje się chlorek dekanoilu (4.8 g, 0.025 mola), zamiast fosforynu trójetylowego stosuje się 95% fosforyn trójizopropylowy (5.7g, 0.026 mola w przeliczeniu na czysty fosforyn), a zamiast etanolu jako rozpuszczalnik stosuje się izopropanol (50 ml) i otrzymuje i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksodecylofosfonianu diizopropylowego w postaci gęstego bezbarwnego oleju (9.4 g, 96% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 60:40), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 4.83 (izomer Z, I=40); 8.35 (izomer E, I=60); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.85 (t, CH_3, 3H, J=7.3Hz, izomer E+Z), 1.16-1.38 (m, 2x$(\underline{CH_3})_2CHO$ + $CH_3(\underline{CH_2})_6$, 24H, izomer E+Z), 1.49-1.60 (m, $CH_3(CH_2)_6\underline{CH_2}$,2H, izomer E+Z), 2.13-2.43 (m, $CH_3(CH_2)_7\underline{CH_2}$,2H, izomer E+Z), 4.60-4.79 (m, CHO, 2H, izomer E+Z), 6.54 (bs, NH, izomer Z), 6.70 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.15 (bs, NH, izomer Z), 7.79 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 8.93 (bs, NH, izomer E), 12.04 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 24. Postępuje się tak jak w przykładzie 17 z tą różnicą że, zamiast chlorku heksanoilu stosuje się chlorek dekanoilu (4.8 g, 0.025 mola), a zamiast fosforynu trójetylowego stosuje się 90% fosforyn trójbutylowy (7.2 g, 0.026 mola w przeliczeniu na czysty fosforyn) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksodecylofosfonianu dibutylowego w postaci gęstego bezbarwnego oleju (9.5 g, 90% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 71:29), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.18 (izomer Z, I=29); 10.44 (izomer E, I=71); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.87 (t, $\underline{CH_3}(CH_2)_8$, J=7.0Hz, izomer Z), 0.88 (t, $\underline{CH_3}(CH_2)_8$, J=7.0Hz, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 3H], 0.943 (t, CH_3, J=7.6Hz, izomer E), 0.946 (t, CH_3, J=7.3Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 1.22-1.34 (m, $CH_3(\underline{CH_2})_6$, 12H, izomer E+Z), 1.41 (m, $CH_3\underline{CH_2}CH_2CH_2O$, 4H, izomer E+Z), 1.53-1.61(m, $CH_3(CH_2)_6\underline{CH_2}$, 2H, izomer E+Z), 1.67-1.72 (m, $CH_3CH_2\underline{CH_2}CH_2O$, 4H, izomer E+Z), 2.44 (m, $CH_3(CH_2)_7\underline{CH_2}$,2H, izomer E+Z), 4.02-4.14 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.58 (bs, NH, izomer Z), 6.77 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.19 (bs, NH, izomer Z), 7.60 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 8.98 (bs, NH, izomer E), 11.97 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 25. Postępuje się tak jak w przykładzie 17, z tą różnicą że, zamiast chlorku heksanoilu stosuje się chlorek dekanoilu (4.8 g, 0.025 mola), a zamiast fosforynu trójetylowego stosuje się 95% fosforyn trójheksylowy (9.1 g, 0.026 mola w przeliczeniu na czysty fosforyn) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksodecylofosfonianu diheksylowego w postaci gęstego bezbarwnego oleju (11,6 g,

97% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 55:45), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 7.17 (izomer Z, I=45); 10.44 (izomer E, I=55); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 0.88-0.91 (m, $\underline{CH_3}(CH_2)_8$+ 2x$\underline{CH_3}(CH_2)_5O$, 9H, izomer E+Z), 1.24-1.33 (m, $CH_3(\underline{CH_2})_6$+2x$CH_3(\underline{CH_2})_2(CH_2)_3O$, 20H, izomer E+Z), 1.37 (m, 2x$CH_3(CH_2)_2\underline{CH_2}(CH_2)_2O$, 4H, izomer E+Z), 1.53-1.63 (m, $CH_3(CH_2)_6\underline{CH_2}$ 2H, izomer E+Z), 1.68 (m, $CH_3(CH_2)_3\underline{CH_2}CH_2O$, 4H, izomer E+Z), 2.30 (m, $CH_3(CH_2)_7\underline{CH_2}$, izomer Z), 2.44 (m, $CH_3(CH_2)_7\underline{CH_2}$, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 2H], 4.01-4.15 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.44 (bs, NH, izomer Z), 6.62 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.18 (bs, NH, izomer Z), 7.57 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 8.95 (bs, NH, izomer E), 11.98 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 26. Do roztworu chlorku acetylu (1.6 g, 0.02 mola) w chlorku metylenu (50 ml), chłodząc w łaźni lodowo-wodnej wkrapla się w ciągu około 15 minut roztwór fosforynu trójetylowego (3.7 g, 0.022 mola) w chlorku metylenu (25 ml) i miesza przez około jedna godzinę w temperaturze około 273K i następnie około 18 godzin w temperaturze około 298K. Następnie rozpuszczalnik oraz lotne składniki odparowuje się z łaźni wodnej pod ciśnieniem około 5 hPa. Otrzymany surowy 1-oksoetylofosfonian dietylowy rozpuszcza się w etanolu (100 ml), dodaje tiosemikarbazydu (2.4 g, 0.026 mola) i kwasu octowego (~0.6ml). Mieszaninę reakcyjną miesza 24 godziny w temperaturze około 298K i następnie ogrzewa się w stanie wrzenia przez około 4 godziny. Mieszaninę wylewa się do 10% roztworu wodorowęglanu sodu i miesza przez około 30 minut. Powstały osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą (5x10 ml), suszy na powietrzu i otrzymuje w wyniku I-wszy rzut tiosemikarbazonu 1-oksoetylofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku. Przesącz ekstrahuje się chlorkiem metylenu (1x50 ml i 2x25 ml), suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, osad soli nieorganicznych sączy i przemywa, zaś z połączonych przesączy usuwa się lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem 20 hPa. Otrzymaną pozostałość uciera się z eterem dietylowym (40 ml), powstały osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa zimnym eterem dietylowym (2x10 ml), suszy na powietrzu i otrzymuje w wyniku II-gi rzut tiosemikarbazonu 1-oksoetylofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku (łącznie 3.6 g, 71% wydajności, analiza widma ^{31}P i ^{1}H NMR pokazuje, iż proporcje izomerów E/Z w I-wszym i II-gim rzucie produktu są identyczne i wynoszą 79:21 mol/mol). Identyczność otrzymanego tiosemikarbazonu 1-oksoetylofosfonianu dietylowego potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 6.12 (izomer Z, I=21); 9.39 (izomer E, I=79); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.37 (t, $\underline{CH_3}CH_2$, J=7.3Hz, izomer E), 1.38 (t, $\underline{CH_3}CH_2$, J=7.3Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 2.098 (d, CH_3, J=8.8Hz, izomer Z), 2.10 (d, CH_3, J=11.0Hz, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 3H], 4.14-4.24 (m, CH_2, 4H, izomer E+Z), 6.70 (bs, NH, izomer Z), 6.93 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.24 (bs, NH, izomer Z), 7.53 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 9.05 (bs, NH, izomer E), 11.97 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 27. Postępuje się tak jak w przykładzie 26, z tą różnicą że, zamiast chlorku acetylu stosuje się chlorek propionylu (1.85 g, 0.02 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksopropylofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku (3.4 g, 64% łącznej wydajności I-szego i II-giego rzutu, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 44:56), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], 6.36 (izomer Z, I=56); 9.56 (izomer E, I=44); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.17 (t, CH_3, J=7.4Hz, izomer Z), 1.21 (t, CH_3, J=7.7Hz, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 3H], 1.376 (t, $\underline{CH_3}CH_2O$, J=7.0Hz, izomer E), 1.382 (t, $\underline{CH_3}CH_2O$, J=7.3Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 2.45 (quintet, CH_2C, J=7.3Hz, izomer Z), 2.52 (dquartet, CH_2C, J=7.7Hz, J=15,4Hz, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 2H], 4.13-4.25 (m, CH_2O, 4H, izomer E+Z), 6.57 (bs, NH, izomer Z), 6.76 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.23 (bs, NH, izomer Z), 7.55 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 9.04 (bs, NH, izomer E), 12.00 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 28. Do roztworu 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego (2.8 g, 0.01 mola) i tiosemikarbazydu (1.1 g, 0.012 mola) w 96% etanolu (50 ml), dodaje się kwasu octowego (0.6 ml), miesza 24 godziny w temperaturze ok. 298K i następnie ogrzewa się w stanie wrzenia przez około 4 godziny. Mieszaninę wylewa się do 10% roztworu wodorowęglanu sodu i miesza przez około 30 minut. Powstały osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą (5x20 ml) i eterem dietylowym (4x25 ml), suszy na powietrzu i otrzymuje w wyniku tiosemikarbazon 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego w postaci żółtawego proszku (1.7g, 49% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 28:72), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [H]: 6.76 (izomer Z, I=72); 7.18 (izomer E, I=28); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.33 (t, CH_3, J=7.1Hz, 6H, izomer E+Z),

4.11-4.29 (m, CH_2, 4H, izomer E+Z), 6.77 (bs, NH, izomer Z), 6.82 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.33 (d, ArH, J=8.4Hz, izomer E), 7.38 (d, ArH, J=8.0 Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 2H], 7.35 (bs, NH, izomer Z), 7.67 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.54 (d, ArH, J=8.4Hz, izomer E), 7.68 (d, ArH, J=8.0 Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 2H], 8.86 (bs, NH, izomer E), 12.66 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 29. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego stosuje się benzoilofosfonian dietylowy (2.4 g, 0.01 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon benzoilofosfonianu dietylowego w postaci białego proszku (1.0 g, 32% wydajności, mieszanina izomerów E/Z w stosunku molowym 39:61), którego identyczność potwierdzają widma: ^{31}P NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], 7.06 (izomer Z, I-61); 7.48 (izomer E, 1=39); ^1H NMR ($CDCl_3$, δ [ppm], J [Hz]): 1.31 (t, CH_3, J=7.7Hz, izomer E), 1.32 (t, CH_3, J=7.3Hz, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 4.11-4.29 (m, CH_2, 4H, izomer E+Z), 6.71 (bs, NH, izomer Z), 6.78 (bs, NH, izomer E) [łączna integracja obu izomerów 1H], 7.36-7.38 (m, ArH izomer E+Z; NH izomer Z), 7.40-7.46 (m, ArH, izomer E+Z) 7.51-7.57 (m, ArH, izomer E +Z), 7.68 (bs, NH, izomer E), 7.72-7.75 (m, ArH, izomer E+Z) [łączna integracja obu izomerów 6H], 8.94 (bs, NH, izomer E), 12.68 (bs, NH, izomer Z) [łączna integracja obu izomerów 1H].

Przykład 30. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego stosuje się 4-fenylobenzoilofosfonian dietylowy (3.2 g, 0.01 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-fenylobenzoilofosfoniau dietylowego identyczny jak w przykładzie 9.

Przykład 31. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego stosuje się 4-metoksybenzoilofosfonian dietylowy (2.7 g, 0.01 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-metoksybenzoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 7.

Przykład 32. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego stosuje się 2-naftoilofosfonian dietylowy (2.9 g, 0.01 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 2-naftoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 1.

Przykład 33. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego stosuje się 4-metylotiobenzoilofosfonian dietylowy (2.9 g, 0.01 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-metylotiobenzoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 4.

Przykład 34. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego stosuje się 4-metylobenzoilofosfonian dietylowy (2.6 g, 0.01 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-metylobenzoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 5.

Przykład 35. Do roztworu 1-oksopentylofosfonianu dietylowego (2.2 g, 0.01 mola) i tiosemikarbazydu (1.1 g, 0.012 mola) w 96% etanolu (50 ml), dodaje się kwasu octowego (0.6 ml), miesza 24 godziny w temperaturze ok. 298K i następnie ogrzewa się w stanie wrzenia przez około 4 godziny. Mieszaninę wylewa się do 10% roztworu wodorowęglanu sodu i miesza przez około 30 minut. Powstały olej ekstrahuje się chlorkiem metylenu (1x30 ml i 2x15 ml), suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, osad soli nieorganicznych sączy i przemywa, zaś z połączonych przesączy usuwa się lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem 20 hPa, a oleistą pozostałość zadaje się eterem dietylowym (30 ml) i pozostawia do krystalizacji w temperaturze 273 K na 12 godzin. Powstały osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa zimnym eterem dietylowym (2x10 ml), suszy na powietrzu i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksopentylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 10.

Przykład 36. Postępuje się tak jak w przykładzie 35, z tą różnicą że, zamiast 1-oksopentylofosfonianu dietylowego stosuje się 1-adamantylo-1-oksometylofosfonian dietylowy (3.0 g, 0.01 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-adamantylo-1-oksometylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 13.

Przykład 37. Postępuje się tak jak w przykładzie 35, z tą różnicą że, zamiast 1-oksopentylofosfonianu dietylowego stosuje się 3-metylo-1-oksobutylofosfonian dietylowy (2.2 g, 0.01 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 3-metylo-1-oksobutylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 16.

Przykład 38. Do roztworu 1-oksoheksylofosfonianu dietylowego (2.4 g, 0.01 mola) i tiosemikarbazydu (1.1 g, 0.012 mola) w 96% etanolu (50 ml), dodaje się kwasu octowego (0.6 ml), miesza 24 godziny w temperaturze ok. 298K i następnie ogrzewa się w stanie wrzenia przez około 4 godziny. Mieszaninę reakcyjną miesza 24 godziny w temperaturze około 298K i następnie ogrzewa się w stanie wrzenia przez około 4 godziny. Mieszaninę wylewa się do 10% roztworu wodorowęglanu sodu i miesza

przez około 30 minut. Powstały olej ekstrahuje się chlorkiem metylenu (1x40 ml i 2x20 ml), suszy nad bezwodnym siarczanem sodu, osad soli nieorganicznych sączy i przemywa, zaś z połączonych przesączy usuwa się lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem 20 hPa. Otrzymaną gęstą oleistą pozostałość przemywa się w kolbie eterem naftowym (4x25 ml), następnie resztki rozpuszczalnika i lotnych substancji usuwa pod zmniejszonym ciśnieniem 5 hPa i otrzymuje w wyniku tiosemikarbazon 1-oksoheksylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 17.

Przykład 39. Postępuje się tak jak w przykładzie 38, z tą różnicą że, zamiast 1-oksoheksylofosfonianu dietylowego stosuje się 1-oksooktylofosfonian dietylowy (2.6 g, 0.01 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksooktylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 19.

Przykład 40. Postępuje się tak jak w przykładzie 38, z tą różnicą że, zamiast 1-oksoheksylofosfonianu dietylowego stosuje się 1-okso-3-fenylopropylofosfonian dietylowy (2.7 g, 0.01 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-okso-3- fenylopropylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 20.

Przykład 41. Postępuje się tak jak w przykładzie 26, z tą różnicą że, zamiast chlorku acetylu stosuje się bromek acetylu (2.5 g, 0.02 mola) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksoetylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 26.

Przykład 42. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, jako katalizator stosuje się kwas octowy w ilości 120 µL i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 2-naftoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 1.

Przykład 43. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, jako katalizator stosuje się kroplę kwas octowy i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 28.

Przykład 44. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, jako katalizator stosuje się kwas octowy w ilości 60 µL i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 28.

Przykład 45. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast kwasu octowego stosuje się eterat trójfluorku boru w ilości 1.2 mL i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 28.

Przykład 46. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast kwasu octowego stosuje się eterat trójfluorku boru w ilości 2.5 mL i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 2-naftoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 1.

Przykład 47. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast kwasu octowego stosuje się eterat trójfluorku boru w ilości 0.12 mL i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 28.

Przykład 48. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast kwasu octowego stosuje się eterat trójfluorku boru w ilości 0.25 mL i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 2-naftoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 1.

Przykład 49. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast kwasu octowego stosuje się eterat trójfluorku boru w ilości ok. 25 µL i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 2-naftoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 1.

Przykład 50. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast kwasu octowego stosuje się monohydrat kwasu p-toluenosulfonowego (~0.2 g) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 28.

Przykład 51. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast kwasu octowego stosuje się monohydrat kwasu p-toluenosulfonowego (1.9 g) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 28.

Przykład 52. Postępuje się tak jak w przykładzie 1, z tą różnicą że, zamiast kwasu octowego stosuje się monohydrat kwasu p-toluenosulfonowego (~40 mg) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 2-naftoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 1.

Przykład 53. Postępuje się tak jak w przykładzie 28, z tą różnicą że, zamiast kwasu octowego stosuje się monohydrat kwasu p-toluenosulfonowego (~20 mg) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 4-chlorobenzoilofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 28.

Przykład 54. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą że, zamiast chlorku metylenu stosuje się chloroform (50 ml) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksopentylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 10.

Przykład 55. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą że, zamiast chlorku metylenu stosuje się dioksan (50 ml) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksopentylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 10.

Przykład 56. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą że, zamiast chlorku metylenu stosuje się tetrahydrofuran (50 ml) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksopentylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 10.

Przykład 57. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą że, zamiast chlorku metylenu stosuje się eter dietylowy (50 ml) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksopentylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 10.

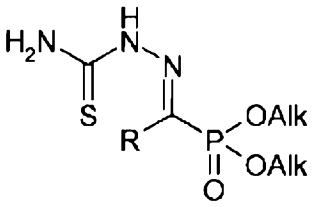
Przykład 58. Postępuje się tak jak w przykładzie 10, z tą różnicą że, zamiast chlorku metylenu stosuje się 1.2-dichloroetan (50 ml) i otrzymuje się w wyniku tiosemikarbazon 1-oksopentylofosfonianu dietylowego identyczny jak w przykładzie 10.

Zastrzeżenia patentowe

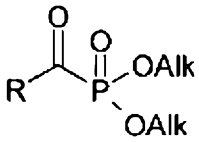
1. Tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych o wzorze 1, w którym R oznacza naftyl podstawiony w pozycji 1- lub 2-, 4-fenylo-fenyl, fenyl podstawiony grupą metoksylową, metylosulfanylową, dimetyloaminową lub metylową lub atomem bromu, chloru i fluoru lub grupę n-alkilową, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C10 i C14, izobutylu, 3-fenylopropylu, dla cyklopropylu, cykloheksylu oraz 1-adamantylu, natomiast Alk oznacza etyl, n-butyl, izopropyl lub n-heksyl.
2. Sposób wytwarzania tiosemikarbazonów α-ketofosfonianów dialkilowych **znamienny tym**, że jedną część molową α-ketofosfonianu dialkilowego przedstawionego wzorem 2, w którym R oznacza naftyl podstawiony w pozycji 1- lub 2-, 4-fenylo-fenyl, fenyl podstawiony grupą metoksylową, metylosulfanylową, dimetyloaminową lub metylową lub atomem bromu, chloru i fluoru lub grupę n-alkilową, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C10 i C14, izobutylu, 3-fenylopropylu, dla cyklopropylu, cykloheksylu oraz 1-adamantylu, natomiast Alk oznacza etyl, n-butyl, izopropyl lub n-heksyl, poddaje się reakcji z co najmniej jedna częścią molową tiosemikarbazydu wobec kwaśnego katalizatora, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 373K w alkoholu, aż do przereagowania substratów, a następnie mieszaninę reakcyjną neutralizuje się przez wylanie do wodnego roztworu węglanu sodu lub wodorowęglanu sodu. Powstały osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i otrzymuje się w wyniku krystaliczne tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych.
3. Sposób wytwarzania tiosemikarbazonów α-ketofosfonianów dialkilowych **znamienny tym**, że α-ketofosfoniany dialkilowe wytwarza się w reakcji jednej części molowej halogenku kwasowego przedstawionego wzorem 3, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, zaś R ma znaczenie jak podane poprzednio, z co najmniej jedną częścią molową fosforynu trójalkilowego przedstawionego wzorem 4, w którym Alk ma znaczenie jak podane poprzednio, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 273–373K w rozpuszczalniku organicznym, aż do przereagowania substratów, a następnie rozpuszczalnik oraz lotne składniki usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość poddaje się reakcji z co najmniej jedna częścią molową tiosemikarbazydu wobec kwaśnego katalizatora, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 373K w alkoholu, aż do przereagowania substratów, po czym mieszaninę reakcyjną neutralizuje się przez wylanie do wodnego roztworu węglanu sodu lub wodorowęglanu sodu. Powstały osad sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i otrzymuje się krystaliczne tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych.
4. Sposób według zastrz. 2 lub zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako alkohol stosuje się metanol, etanol lub izopropanol.
5. Sposób według zastrz. 2 lub zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako kwaśny katalizator stosuje się dowolny kwas organiczny, zwłaszcza kwas octowy lub kwas Broensteda korzystnie kwasu p-toluenosulfonowego w ilości od jednej setnej do jednej części molowej.

6. Sposób według zastrz. 2 lub zastrz. 3, **znamienny tym**, że w charakterze katalizatora kwaśnego stosuje się dowolny kwas Lewisa, korzystnie trifluorek boru w ilości od jednej setnej do jednej części molowej.
7. Sposób według zastrz. 2 lub zastrz. 3, **znamienny tym**, że w przypadku oleistych produktów, produkt z mieszaniny po neutralizacji wydziela się przez ekstrakcje dowolnym rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą, korzystanie chlorkiem metylenu, suszy nad środkiem suszącym, odparowuje i otrzymuje się w wyniku odpowiednie tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych.
8. Sposób według zastrz. 2 lub zastrz. 3, **znamienny tym**, że tiosemikarbazony α-ketofosfonianów dialkilowych otrzymuje się w formie izomeru E lub Z, lub mieszaniny izomerów E i Z.
9. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chlorek metylenu, chloroform, dioksan, tetrahydrofuran, toluen, 1,2-dichloroetan oraz eter dietylowy.
10. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako fosforyn trójalkilowy stosuje się fosforyn wybrany z grapy obejmującej fosforyn trójetylowy, fosforyn trójizopropylowy, fosforyn trójbutylowy oraz fosforyn trójheksylowy.

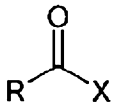
Rysunki



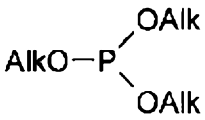
WZÓR 1



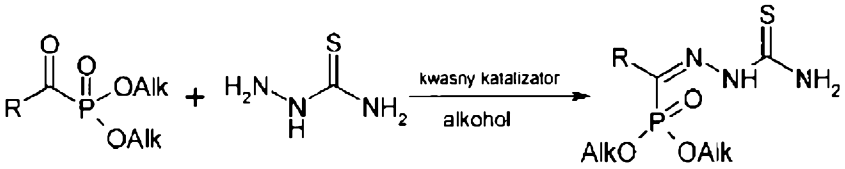
WZÓR 2



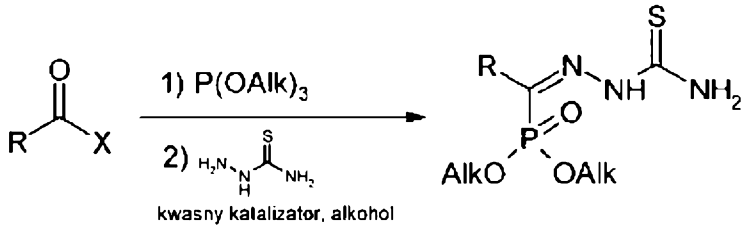
WZÓR 3



WZÓR 4



SCHEMAT REAKCJI 1



SCHEMAT REAKCJI 2