

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FOSFONAT GRUBU İÇEREN BAZI AMİNOPİRAZOL
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

Barış Seçkin ARSLAN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU

Mart 2016

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FOSFONAT GRUBU İÇEREN BAZI AMİNOPİRAZOL
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

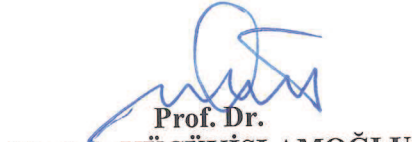
Barış Seçkin ARSLAN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 24 / 03 / 2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.



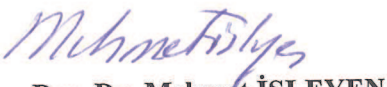
Prof. Dr. Yaşar DÜRÜST
Jüri Başkanı



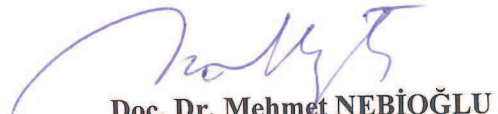
Prof. Dr.
Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Üye



Doç. Dr. Arif BARAN
Üye



Doç. Dr. Mehmet İŞLEYEN
Üye



Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU
Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir şekilde tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.



Barış Seçkin ARSLAN

24.03.2016

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, kimya bölümünün değerli öğretim üyelerine, çalışanlarına ve tüm personeline teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım, doktora öğrencileri; Araş. Gör. Sedat SEVMEZLER'e ve Raşit Fikret YILMAZ'a yüksek lisans öğrencileri; Burcu ÇAYEĞİL'e, İbrahim Halil BAYDİLEK'e, Özcan GÜLEÇ'e, Tuğba SARI'ya ve ismini sayamadığım tüm arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Öğrenim hayatım süresince maddi ve manevi her türlü destekleriyle yanımda olan; babama, anneme, kardeşlerime ve hayatıma anlam katan herkese teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmanın maddi açıdan desteklenmesine olanak sağlayan Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyon Başkanlığına (Proje No: 2012-01-04-036 ve Proje No: 2015-50-02-005) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pirazol.....	3
2.1.1. Pirazol bileşiğinin yapısal özellikleri	5
2.1.2. Pirazol türevlerinin sentezi	7
2.1.3. Pirazol türevlerinin reaksiyonları	10
2.1.3.1. Azota elektrofilik saldırı	10
2.1.3.2. Karbona elektrofilik saldırı.....	12
2.1.3.3. Karbona nükleofilik saldırı	13
2.1.3.4. Hidrojene nükleofilik saldırı.....	14
2.1.3.5. Yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonları	15
2.1.4. (3)5-Aminopirazoller.....	15
2.1.4.1. (3)5-Aminopirazol türevlerinin sentezi	16
2.1.4.2. (3)5-Aminopirazol türevlerinin reaksiyonları.....	18
2.1.5. Pirazol türevlerinin biyolojik özellikleri.....	19

2.2. Organofosfor Kimyası	21
2.2.1. Fosforun biyolojik önemi	22
2.2.2 Organofosfor bileşiklerinin kullanım alanları	23
2.2.3. Organofosfonat bileşikleri	23
2.2.3.1. Fosfonat türevlerinin sentezi.....	26
2.2.3.2. Fosfonat türevlerinin biyolojik özellikleri	31
2.3. Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları.....	33
2.3.1. Paladyum katalizörleri	33
2.3.2. Çapraz kenetlenme reaksiyonlarının genel mekanizması.....	35
2.3.2.1. Paladyum katalizörünün indirgenmesi	36
2.3.2.2. Oksidatif katılma	37
2.3.2.3. Ligand değişimi (Transmetalasyon)	37
2.3.2.4. Redüktif ayrılma	37
2.3.3. Karbon-karbon bağ oluşumu	38
2.3.3.1. Suzuki-Miyaura reaksiyonu.....	38
2.3.4. Karbon-fosfor bağ oluşumu.....	40
2.3.4.1. Hirao reaksiyonu.....	40

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOT	42
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	42
3.2. Deneysel Çalışmalar	43
3.2.1. Yöntem A: β -ketonitril (BS-1) türevlerinin sentezi	43
3.2.2. Yöntem B: 5-aminopirazol (BS-2) türevlerinin sentezi	44
3.2.3. Yöntem C: N-metil (3)5-aminopirazol türevlerinin sentezi	44
3.2.4. Yöntem D: Suzuki-Miyaura reaksiyonu ile benzaldehit (BS-3) türevlerinin sentezi	45
3.2.5. Yöntem E: Hirao reaksiyonu ile arilfosfonat (BS-4) türevlerinin sentezi.....	46
3.2.6. Yöntem F: Pudovik reaksiyonu ile α -hidroksifosfonat (BS-5) türevlerinin sentezi	46

3.2.7. Yöntem G: Kabachnik-Fields reaksiyonu ile α -aminofosfonat (BS-6) türevlerinin sentezi	47
3.2.8. Yöntem H: Arilfosfonik asit (BS-7) ve α -hidroksifosfonik asit (BS-8) türevlerinin sentezi	47
3.2.9. Yöntem I: α -aminofosfonik asit (BS-9) türevlerinin sentezi	48
 BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR	50
4.1. β -ketonitril (BS-1) Türevlerinin Spektral Verileri	50
4.2. (3)5-aminopirazol (BS-2) Türevlerinin Spektral Verileri.....	53
4.3. Benzaldehit (BS-3) Türevlerinin Spektral Verileri.....	63
4.4. Arilfosfonat (BS-4) Türevlerinin Spektral Verileri	65
4.5. α -hidroksifosfonat (BS-5) Türevlerinin Spektral Verileri.....	74
4.6. α -aminofosfonat (BS-6) Türevlerinin Spektral Verileri.....	76
4.7. Arilfosfonik asit (BS-7) Türevlerinin Spektral Verileri	81
4.8. α -hidroksifosfonik asit (BS-8) Türevlerinin Spektral Verileri.....	89
4.9. α -aminofosfonik asit (BS-9) Türevlerinin Spektral Verileri.....	91
 BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR	95
 BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	145
KAYNAKLAR	151
EKLER.....	162
ÖZGEÇMİŞ	291

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

cm	: Santimetre
CDCl_3	: Dötero-kloroform
CD_3OD	: Dötero-metanol
D	: Debye
d	: Dublet
dak.	: Dakika
dd	: Dubletin dubleti
DCM	: Diklormetan
DMSO-d_6	: Dötero-dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
E	: Elektrofil
ek.	: Eşdeğer
E.N.	: Erime noktası
eV	: Elektronvolt
g	: Gram
Hz	: Hertz
IR	: Kızılötesi
İPA	: İzopropil alkol
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
J	: Etkileşme sabiti
K.N.	: Kaynama noktası
m	: Multiplet
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
nm	: Nanometre

NMR	: Nükleer manyetik rezonans
Nu	: Nükleofil
Pd	: Paladyum
pKa	: Asitlik derecesi
ppm	: Milyonda bir
q	: Kuartet
RNA	: Ribonükleik asit
s	: Singlet
sa.	: Saat
t	: Triplet
TEA	: Trietilamin
TMS	: Trimetilsilil
XRD	: X ışını kırınımı
�	: Angstrom
α	: Alfa
β	: Beta
�C	: Santigrat derece
δ	: Delta
Δ	: Isı
ϵ	: Epsilon
λ	: Lamda

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. 1,2-azol ve 1,3-azol bileşiklerinin yapısı	3
Şekil 2.2. Antipirinin yapısı	4
Şekil 2.3. Dekarboksilasyon ile sübstitüe olmayan pirazol eldesi	4
Şekil 2.4. Doğal pirazol bileşikleri.....	4
Şekil 2.5. Pirazolün indirgenme ürünleri	5
Şekil 2.6. Pirazol molekülleri arası etkileşim.....	6
Şekil 2.7. Sübstitüe olmayan pirazolün tautomer yapısı.....	6
Şekil 2.8. Sübstitüe pirazolün tautomer yapısı.....	6
Şekil 2.9. Pirazol bileşiğinin ligant olarak davrandığı yapılar	7
Şekil 2.10. Hidrazinler ile 1,3-dikarbonil bileşiklerinin reaksiyonu.....	8
Şekil 2.11. Asetilenik ketonlar ile hidrazinlerin reaksiyonu	8
Şekil 2.12. Alkinler ile diazoalkan bileşiklerinin reaksiyonu	8
Şekil 2.13. Doymamış aldehit veya ketonlar ile hidrazin türevlerinin reaksiyonu .	8
Şekil 2.14. Proton transferiyle oluşan pirazol iyonları.....	10
Şekil 2.15. N-sübstitüe olmayan pirazol bileşiklerinin alkillenme reaksiyonu.....	10
Şekil 2.16. Sübstitüent üzerinde ortaklanmamış elektron içeren pirazolün alkillenmesi	11
Şekil 2.17. N-sübstitüe olmayan pirazol bileşiklerinin açillenme reaksiyonu	11
Şekil 2.18. Alkinler ile N-sübstitüe olmayan pirazollerin Michael reaksiyonu.....	11
Şekil 2.19. Pirazol bileşiğine elektrofilik katılma pozisyonları	12
Şekil 2.20. Pirazol bileşiğine eletrofilik katılmada oluşan ara ürünler	12
Şekil 2.21. Pirazol bileşiğinin nitrolanma reaksiyonu	12
Şekil 2.22. Pirazol bileşiklerinin sülfolanma reaksiyonu.....	13
Şekil 2.23. Pirazol bileşiklerinin halojenlenmesi	13
Şekil 2.24. Pirazol bileşiğinin diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonu	13
Şekil 2.25. Halopirazollerin nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu	14
Şekil 2.26. Pirazol bileşiğinin nükleofilik fotosübstitüsyon reaksiyonu.....	14

Şekil 2.27. Pirazol bileşiklerinin n-bütillityum ile reaksiyonu	14
Şekil 2.28. Pirazol halkasının açılması	15
Şekil 2.29. Pirazol türevlerinin yükseltgenme reaksiyonları	15
Şekil 2.30. Pirazol bileşiğinin indirgenmesi	15
Şekil 2.31. (3)5-Aminopirazolün tautomer yapısı.....	16
Şekil 2.32. β -ketonitriller ve hidrazinlerin reaksiyonu ile 5-aminopirazol eldesi...	16
Şekil 2.33. Aminopirazol ve aminopirazolon oluşumu.....	16
Şekil 2.34. Hidrazinler ile α,β -doymamış nitrillerden (3)5-aminopirazol eldesi ...	17
Şekil 2.35. Metilen nitril ve hidrazonil halojenür ile (3)5-aminopirazol eldesi.....	17
Şekil 2.36. Malonnitril ve hidrazinin reaksiyonuyla 3,5-diaminopirazol eldesi	17
Şekil 2.37. 4,5-diaminopirazol eldesi.....	18
Şekil 2.38. 5-aminopirazolün saldırıya açık konumları	18
Şekil 2.39. N-sübstitüe olmayan (3)5-aminopirazol bileşiğinin açılması	18
Şekil 2.40. 5-aminopirazol bileşiğinin aldehitler ile reaksiyonu.....	19
Şekil 2.41. 5-aminopirazol bileşiklerinin diazonyum kenetlenmesi	19
Şekil 2.42. Bazı organofosfor bileşikleri.....	21
Şekil 2.43. İlk yıllarda sentezlenen organofosfor bileşikleri.....	22
Şekil 2.44. Fosfonat ile fosfonik asitin genel yapısı ve ilk doğal fosfonat bileşiği.	24
Şekil 2.45. Michaelis-Arbuzov reaksiyonunun genel mekanizması	26
Şekil 2.46. Aril/vinil fosfonatların oluşum reaksiyonu.....	26
Şekil 2.47. Michaelis-Becker reaksiyonunun genel mekanizması.....	27
Şekil 2.48. Abramov reaksiyonu	27
Şekil 2.49. Pudovik reaksiyonunun genel mekanizması.....	27
Şekil 2.50. Kabachnik-Fields reaksiyonu.....	28
Şekil 2.51. İminlere hidrofosforil eklenmesiyle aminofosfonat oluşumu.....	28
Şekil 2.52. Hidroksifosfonatların aminasyonu ile aminofosfonatların eldesi	29
Şekil 2.53. Horner-Wittig-Emmons reaksiyonu ile aminofosfonat eldesi	29
Şekil 2.54. Azotun modifikasyonu ile aminofosfonat eldesi	30
Şekil 2.55. Fosforun modifikasyonu ile aminofosfonat eldesi.....	30
Şekil 2.56. Sübstitüe bisfosfonatların sentez yöntemleri	30
Şekil 2.57. Dialkil fosfonatların hidroliziyle fosfonik asit oluşumu.....	31
Şekil 2.58. Kenetlenme reaksiyonlarının genel mekanizması	35

Şekil 2.59. Paladyum(II) katalizöründen paladyum(0) katalizörü hazırlanması	36
Şekil 2.60. Suzuki-Miyaura reaksiyonu	39
Şekil 2.61. Suzuki-Miyaura reaksiyonunun mekanizması.....	39
Şekil 2.62. Hirao reaksiyonu.....	41
Şekil 2.63. Hirao reaksiyonunun mekanizması.....	41
Şekil 3.1. β -ketonitril (BS-1) türevlerinin sentezi.....	43
Şekil 3.2. 5-aminopirazol (BS-2) türevlerinin sentezi	44
Şekil 3.3. N-metil (3)5-aminopirazol türevlerinin sentezi	44
Şekil 3.4. Suzuki-Miyaura reaksiyonu ile benzaldehit (BS-3) türevlerinin sentezi	45
Şekil 3.5. Hirao reaksiyonu ile arilfosfonat (BS-4) türevlerinin sentezi.....	46
Şekil 3.6. Pudovik reaksiyonu ile α -hidroksifosfonat (BS-5) türevlerinin sentezi.	46
Şekil 3.7. Kabachnik-Fields reaksiyonu ile α -aminofosfonat (BS-6) türevlerinin sentezi	47
Şekil 3.8. Arilfosfonik asit (BS-7) ve α -hidroksifosfonik asit (BS-8) türevlerinin sentezi	47
Şekil 3.9. α -aminofosfonik asit (BS-9) türevlerinin sentezi	48
Şekil 3.10. Elde edilen bileşiklerin toplam sentez şeması	49
Şekil 5.1. Sentezlenen arilfosfonik asit bileşikleri	143
Şekil 5.2. Sentezlenen α -hidroksifosfonik asit ve α -aminofosfonik asit bileşikleri	144
Şekil 6.1. Hidrazon ara ürünü üzerinden aminopirazol oluşumu.....	145
Şekil 6.2. Dialkilfosfit bileşiği ile paladyumun etkileşimi.....	147
Şekil 6.3. Arilfosfonat bileşiğindeki fosfor-karbon etkileşimi.....	149

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Pirazol bileşimine ait bazı parametreler.....	5
Tablo 2.2. Pirazol türevlerinin eldesi için son yıllarda yapılan bazı çalışmalar	9
Tablo 2.3. Bazı pirazol türevlerinin biyolojik özellikleri.....	20
Tablo 2.4. Bazı fosfonat türevlerinin biyolojik özellikleri.....	32
Tablo 2.5. Paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları.....	34

ÖZET

Anahtar kelimeler: Pirazol, aminopirazol, organofosfor, fosfonat, fosfonik asit, paladyum katalizörü, Hirao reaksiyonu, çapraz kenetlenme.

Pirazol türevleri doğada nadir olarak bulunan sentetik kökenli heterosiklik bileşiklerdir. Çeşitli biyolojik aktiviteleri bu bileşiklerin sentezini önemli hale getirmiştir. Önemli pirazol türevlerinden biri de aminopirazol bileşikleridir. Öte yandan organofosfor bileşiklerinin önemli bir sınıfını temsil eden fosfonat ve fosfonik asit türevleri de biyolojik aktivite potansiyeli nedeniyle hem tıbbi hem de zirai olarak geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu çalışmada; başlangıç bileşiği olarak ilerleyen basamaklarda yapılan paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları için 4-bromofenilasetonitril bileşiği kullanıldı. Bu bileşik çeşitli etil esterleri ile reaksiyona sokularak 1,3-ketonitril (BS-1) türevleri elde edildi. Bu bileşiklerin hidrazin türevleriyle reaksiyona sokulmasıyla brom içeren 5-aminopirazol türevleri (BS-2) elde edildi. Bu basamaktan sonra iki farklı sentez yolu izlendi. Öncelikle elde edilen bazı aminopirazol türevleri Suzuki-Miyaura reaksiyonu ile aldehit grubu içeren türevlerine (BS-3) dönüştürüldü. Daha sonra Pudovik reaksiyonu ile α -hidroksifosfonat (BS-5) ve Kabachnik-Fields reaksiyonu ile α -aminofosfonat (BS-6) bileşikleri elde edildi. Ayrıca, brom içeren aminopirazol türevleri Hirao reaksiyonu ile arilfosfonat (BS-4) türevlerine dönüştürüldü. Elde edilen tüm fosfonat bileşiklerinin hidroliz edilmesiyle fosfonik asit (BS-7, BS-8, BS-9) türevleri elde edildi. Sonuç olarak, biyolojik aktivite göstermesi beklenen aminopirazol ve fosfonat gruplarını ihtiva eden bazı heterosiklik bileşikler ilk kez sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR, ^{31}P NMR spektrumları, seçilen bazı bileşiklerin ise, IR ve X-ışını kırınımı spektrumları alınarak yapıları doğrulandı.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME AMINO PYRAZOLE COMPOUNDS CONTAINING PHOSPHONATE GROUP

SUMMARY

Keywords: Pyrazole, amino pyrazole, organophosphorous, phosphonate, phosphonic acid, palladium catalyst, Hirao reaction, cross coupling

Pyrazole derivatives are heterocyclic compounds having synthetic origin and found rarely in the nature. Various biological activities has made it significant of synthesis of these compounds. One of the important pyrazole derivatives are amino pyrazole compounds. On the other hand phosphonate and phosphonic acid derivatives, an important class of compounds representing the organophosphour has a wide range of applications in both medical and agricultural areas because of their potential biological activities. In this study, 4-bromophenyl acetonitrile was used as the starting compound for palladium catalysed cross coupling reactions carried out in the subsequent steps. 1,3-ketonitrile derivatives (BS-1) were obtained via reacting the starting compounds with various ethylesters. These compounds were reacted with some hydrazine derivatives to obtain 5-amino pyrazoles (BS-2). After these steps, two different synthetic routes were followed. Firstly, some of the amino pyrazoles were converted to compounds carrying an aldehyde functional group (BS-3) by Suzuki-Miyaura reaction and then to α -hydroxyphosphonate compounds (BS-5) by Pudovik reaction and α -aminophosphonate compounds (BS-6) by Kabachnik-Fields reaction. Bromine containing amino pyrazoles are also converted to arylphosphonate derivatives (BS-4) by Hirao reaction. At the end, phosphonic acid derivatives (BS-7, BS-8, BS-9) were obtained by hydrolizing all of the phosphonate compounds already synthesized. In conclusion, some heterocyclic compounds having biological activity potential by virtue of containing both amino pyrazole and phosphonic acid were synthesized for the first time. Structures of all the synthesized compounds were verified by ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR, ^{31}P NMR spectrums and structures of some selected compounds by IR and X-ray diffraction spectrums additionally.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Muhtemelen, organik bileşiklerin en çeşitli ve en büyük bölümünü heterosiklik bileşikler oluşturmaktadır. Yapısı ve işlevselliği ne olursa olsun tüm karbosiklik bileşikler, halkadaki karbon atomlarından bir veya daha fazlasının genel olarak; oksijen, azot veya kükürt olmak üzere farklı bir element ile yerdeğiştirmesiyle heterosiklik benzerlerine dönüştürülebilir [1].

Heterosiklik bileşiklerin yaşam için önemi, organik kimyanın olgunlaşma aşamasından iki asır önce; haşhaş tohumlarından elde edilen morfin, kınakına kabuğundan elde edilen kinin gibi alkaloidlerin izole edilmesiyle anlaşıldı. Bugün ise, bu bileşiklerin; fotosentez, amino asitler, DNA bazları ve vitaminler gibi biyokimyasal ve fizyolojik birçok alanın temelini oluşturdukları bilinmektedir. Heterosiklikler, tıbbi kimyada ve ilaç gelişiminde son derece önemli rol oynarlar. Antiinflatuar, antikanser, antiülser, antienfektif vb. ilaçlar ile merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar dahil tedaviyle ilgili tüm alanlarda heterosiklik içeren ilaçlar bulunur [2].

Pirazoller; beş üyeli heterosiklik yapıda, birbirine komşu üç karbon atomu ve iki azot atomuna sahip olan sentetik kökenli kimyasal bileşiklerdir. Farmakolojik etki gösteren çok sayıda pirazol türeği; antiinflatuar, antiviral, antimikrobiyal, antikonvülsan, antitümör, antifungal ve antihistaminik etki gibi biyolojik aktivite potansiyeline sahiptirler. Ayrıca, zirai alanda çok sayıda uygulamaya sahip; mantar, zararlı bitki ve böcek öldürücü aktivitesi olan birçok pirazol türeği vardır [3].

Son zamanlarda 5-aminopirazollerin birçok türevinin antiinflatuar ve antipiretik özelliklerinin rapor edilmesinden dolayı, bu bileşikler önemli hale gelmiştir. Ayrıca,

aminopirazol bileşikleri, son yıllarda biyolojik aktivite potansiyeli olan birleşik pirazol türevlerinin sentezi için yoğun şekilde ara maddeler olarak kullanılmıştır [4].

Organofosfor bileşikleri, doğada her yerde bulunur ve doğal kimyasal özellikleri nedeniyle önemli alanlarda temel rol alırlar. Değişken yükseltgenme dereceleri, çok değerlikli olmaları, asimetri ve metal bağlayıcı özellikleri içermeleri, bu bileşiklerin çok yönlü ve benzersiz olarak göze çarpan özellikleri arasındadır [5].

Fosfonatlar, çok çeşitli uygulamaları ile kimyasal bileşiklerin büyük bir grubunu temsil ederler. Fosfonat grupları, sadece tedavi edici ilaçlarda ve endüstriyel kimyasallarda değil aynı zamanda sentetik kimyada da önemli ara ürünler olarak bulunur [6].

Geçiş metali katalizli prosesler, ilaç endüstrisinde son 30 yıldır yoğun şekilde kullanılmaktadır. Çapraz kenetlenme reaksiyonu sonucunda; karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağlarının olduğu dönüşüm, en sık başvuru alan uygulamalardandır [7].

1960'ların sonunda; paladyumun katalitik ya da sitokiyometrik varlığında aril bileşiklerinin kenetlenme reaksiyonunu geliştiren Richard Heck, paladyumu organik kimyaya tanıtmıştır. Takip eden yıllarda paladyumun aracılık ettiği çok sayıda yeni karbon-karbon kenetlenme reaksiyonları yayınlanmıştır. Günümüzde, paladyum katalizli kenetlenme reaksiyonları; organik sentezler için yaygın kullanılan araçlardır ve son derece yarar sağlarlar [8].

Bu çalışmada; Suzuki-Miyaura ve Hirao tipi paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları ile Pudovik ve Kabachnik-Fields reaksiyonları kullanılarak biyolojik aktivite göstermesi beklenen, aminopirazol ve fosfonat gruplarını ihtiva eden bazı heterosiklik bileşikler ilk kez sentezlenmiştir.

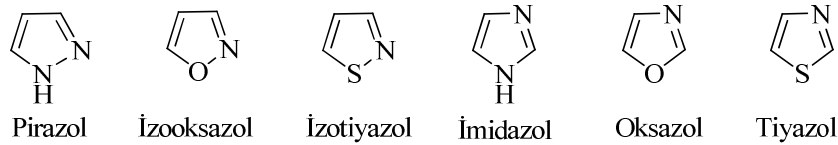
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pirazol

Bilinen tüm organik bileşiklerin yarısından fazlasını oluşturan heterosiklik bileşikler, organik kimyanın önemli bir sınıfını teşkil ederler. Halka sistemi, karbondan başka en az bir tane farklı atomdan oluşan bileşiklere heterosiklik bileşikler adı verilir. En sık görülen heteroatomlar; azot, oksijen ve kükürttür. Fakat, başka heteroatom içeren heterosiklik halkalar da yaygın olarak bilinmektedir. Heterosiklik bileşikler; DNA, RNA, klorofil, hemoglobin, vitaminler gibi birçok biyolojik molekülün ana bileşenleridir. Canlı hücrelerin metabolizmasında önemli rol oynayan heterosiklik bileşiklerin çoğu; bir, iki ya da üç heteroatoma sahip, beş ve altı üyeli bileşiklerdir [9].

Heterosiklik bileşikler; ilaçlar, zirai kimyasallar ve veterinerlikle ilgili kullanılan bileşikler arasında üstünlüğünden dolayı geniş bir uygulama alanına sahiptir. Ayrıca; boyar madde, antioksidan, korozyon inhibitörleri ve kopolimer olarak uygulama alanları bulunur. Diğer organik bileşiklerin sentezinde ara madde olarak kullanılırlar [10].

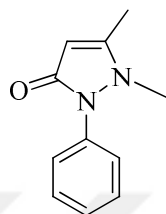
Diazoller; beşli halkada iki azot atomu içeren bileşiklerdir. Azotla birlikte; oksijen içeren iki atomlulara oksazol, kükürt içerenlere ise tiyazol adı verilir. 1,2-azoller ve 1,3-azoller olmak üzere iki gruba ayrılan bu bileşiklere (Şekil 2.1) azol denmesinin nedeni, heteroatomlardan en az birinin azot olmasıdır. [11].



Şekil 2.1. 1,2-azol ve 1,3-azol bileşiklerinin yapısı

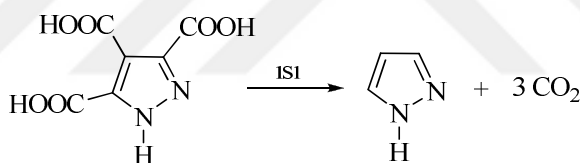
Pirazol; bitişik pozisyonda iki azot ve üç karbon atomundan oluşan beş üyeli halkalı bir yapıya sahip olup, heterosiklik diazol serisinin aromatik organik bileşikler sınıfına aittir [12].

İlk pirazol türevi olan; antipirin (Şekil 2.2) ya da fenazon ticari adıyla bilinen bileşik, 1883 yılında Knorr tarafından sentezlenmiştir [13].



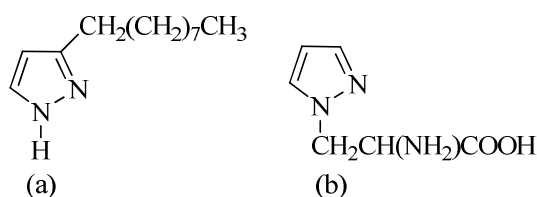
Şekil 2.2. Antipirinin yapısı

Süstitüe olmayan pirazol (Şekil 2.3); ilk kez, 1889'da Buchner tarafından 1H-pirazol-3,4,5-trikarboksilik asitin dekarboksilasyonu ile elde edilmiştir [14].



Şekil 2.3. Dekarboksilasyon ile süstitüe olmayan pirazol eldesi

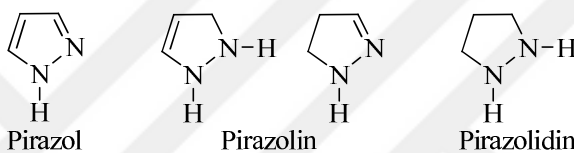
Yakın zamana kadar pirazol halkasının doğada bulunmadığına inanılıyordu. Ancak; 1954 yılında, ilk doğal pirazol türevi olan 3-nonilpirazol (Şekil 2.4a), tropikal Asya karabibergiller familyasından bir bitki olan Houttuynia Cordata'dan izole edilmiş ve antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir. Ayrıca; pirazolik bir amino asit olan levo-β-(1-pirazolil) alanin (Şekil 2.4b), karpuz tohumlarından izole edilen doğal bir pirazol türevidir [14].



Şekil 2.4. Doğal pirazol bileşikler

2.1.1. Pirazol bileşiğinin yapısal özellikleri

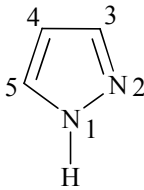
π bağları içeren pirazol, düzlemsel bir moleküldür. Bağ uzunlukları ve bağ açıları mikrodalga spektrumu ile ölçülmüştür. En uzun bağ, yapı formülüne uyumlu olarak üç ve dört numaralı atomlar arasındadır. İyonizasyon enerjisi; 9,15 eV ve benzen içerisindeki dipol moment; 1,92 D olarak ölçülmüştür. Dipol momentinin yönü, molekülün merkezinden 2 ve 3 numaralı atomlar arasındaki bağa doğrudur [15]. Delokalize altı π elektronu ve konjuge halka yapısından dolayı, pirazoller aromatikdir. Pirazoller bileşiklerinin; kısmen indirgenmesiyle pirazolinler ve tamamen indirgenmesiyle pirazolidinler (Şekil 2.5) oluşur [16].



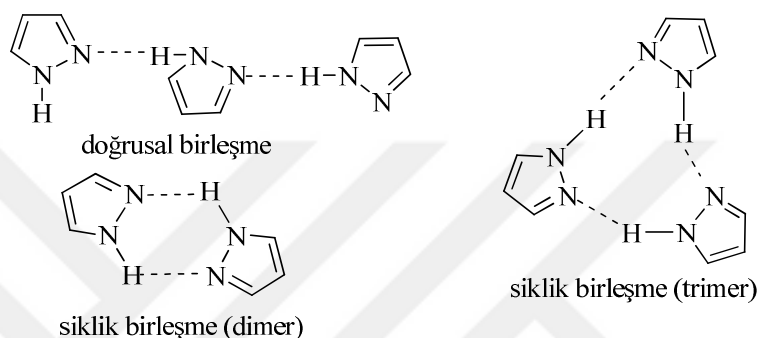
Şekil 2.5. Pirazolün indirgenme ürünleri

Pirazolün rezonas enerjisi 123 kJ/mol'dür ve bu nedenle; izomeri olan imidazole göre kıyaslanabilir kararlılığına rağmen, pirazol imidazolden daha aromatikdir [17].

Tablo 2.1. Pirazol bileşiğine ait bazı parametreler

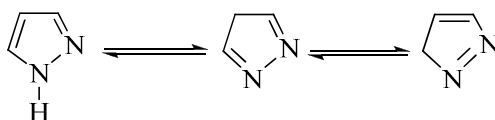
Bağ uzunlukları (Å)		Bağ açıları (°)
N ₁ -N ₂ = 1.349		C ₅ -N ₁ -N ₂ = 113.1
N ₂ -C ₃ = 1.331		N ₁ -N ₂ -C ₃ = 104.1
C ₃ -C ₄ = 1.416		N ₂ -C ₃ -C ₄ = 111.9
C ₄ -C ₅ = 1.373		C ₃ -C ₄ -C ₅ = 104.5
C ₅ -N ₁ = 1.359		C ₄ -C ₅ -N ₁ = 104.1
N ₁ -H = 0.998		
UV(Etanol) λ (nm)(ϵ)	¹ H NMR (CCl ₄) δ (ppm)	¹³ C NMR (CD ₂ Cl ₂) δ (ppm)
201(353) $\pi \rightarrow \pi^*$	H ₁ : 12.64 H ₃ : 7.61 H ₄ : 6.31 H ₅ : 7.61	C ₃ : 134.6 C ₄ : 105.8 C ₅ : 134.6

69-70 °C erime noktasına sahip, renksiz bir katı olan pirazol bileşiğinin kaynama noktası (186-188 °C); N-alkil türevlerine göre (N-metilpirazol K.N.: 127 °C) daha yüksektir. Bu farklılığın nedeni, hidrojen bağlarıdır. Azota bağlı hidrojen ile metil grubunun yerdeğiştirmesi sonucunda; moleküller arasındaki etkileşim azalır ve bu yüzden kaynama noktası düşer. Alkil grubunun karbona bağlanması durumunda ise, kaynama noktası yükselir. Pirazol bileşiğinde, moleküller arası etkileşim (Şekil 2.6); doğrusal ya da siklik olabilir [17].



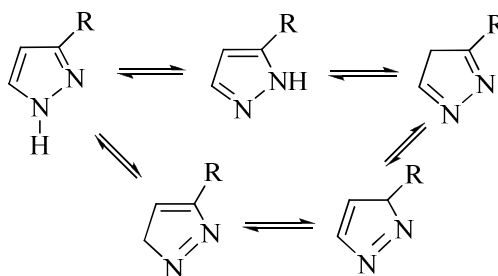
Şekil 2.6. Pirazol molekülleri arası etkileşim

Pirazol, tautomerik bir maddedir. Substitüe olmayan pirazol, üç değişik tautomerik form (Şekil 2.7) gösterebilir [16].



Şekil 2.7. Sübstitüe olmayan pirazolün tautomer yapısı

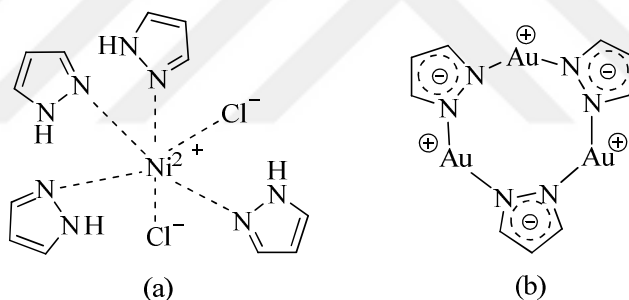
Halkadaki azot atomlarına komşu iki karbon atomunda; farklı bir sübstitüent olan pirazol türevleri için, beş tautomer yapısı (Şekil 2.8) olasıdır [16].



Şekil 2.8. Sübstitüe pirazolün tautomer yapısı

N-süstitüe olmayan pirazoller, N-H asitliğı gösterirler. Pirazoller, oldukça zayıf asitlerdir. Bununla birlikte; elektron çekici grupların varlığı, göreceli olarak asitliğı artırır. N-süstitüe olmayan pirazoller; sodyum ile reaksiyona girerek, sodyum tuzlarını ve sulu gümüş nitrat çözeltisi ile gümüş tuzlarını oluştururlar. Pirazoller; izomeri olan imidazollere göre daha az bazik özelliktedir. Pirazol ve imidazolün bazikliğı arasındaki farklılık; pirazolyum iyonundaki pozitif yükün, imidazolyum iyonundakinden daha az delokalize olmasından kaynaklanmaktadır. İmidazollerde; N₁ konumuna metil grubunun bağlanması bazlığı artırırken, pirazollerde; sterik etkiden dolayı bazlığın azalmasına neden olur [18].

Azot atomunun elektron vericisi olması sebebiyle, pirazolün ligant olarak davrandığı birçok metal kompleksi hazırlanabilir. Örnek olarak; diklorotetrapirazol nikel(II) kompleksi (Şekil.2.9a) verilebilir. Altın(I) kompleksinde (Şekil.2.9b) olduğu gibi, pirazol anyonu da ligant olarak davranabilir [15].



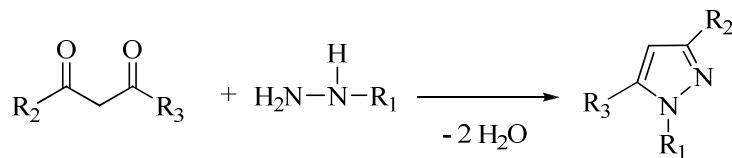
Şekil 2.9. Pirazol bileşiğinin ligant olarak davrandığı yapılar

2.1.2. Pirazol türevlerinin sentezi

Pirazol bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri, onların sentezini popüler hale getirmiştir. Süstitüe pirazollerin sentezi için, çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Pirazollerin sentezi için, genel olarak; hidrazinler ile 1,3-dikarbonil bileşiklerinin reaksiyonu, alkinler ile diazo bileşiklerinin 1,3-dipolar siklo katılması ve hidrazinler ile α,β -doymamış aldehit ve ketonların reaksiyonu kullanılır [16].

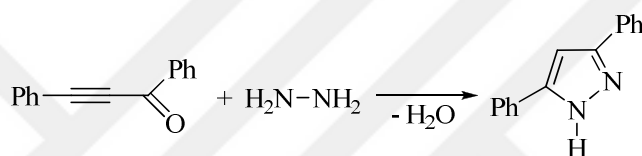
Hidrazin, alkil veya arilhidrazinler ile 1,3-dikarbonil bileşikleri, siklokondenzasyon reaksiyonuyla (Şekil 2.10) pirazol türevlerini verirler. Simetrik olmayan karbonil

bileşikleri, ürünler karışımı verirler. Reaksiyonun mekanizması; pH'a ve sübstitüente bağlıdır [15].



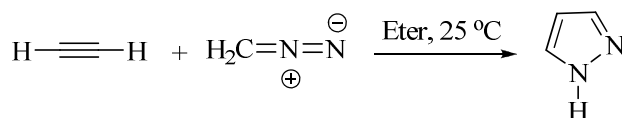
Şekil 2.10. Hidrazinler ile 1,3-dikarbonil bileşiklerinin reaksiyonu

Pirazol türevleri elde etmek için, asetilenik ketonlar (Şekil 2.11) ile hidrazin bileşiklerinin reaksiyonu da kullanılabilir [15].



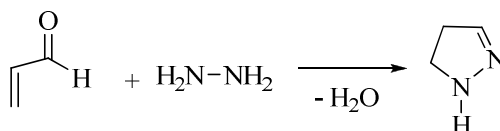
Şekil 2.11. Asetilenik ketonlar ile hidrazinlerin reaksiyonu

Alkinler ile diazoalkan bileşiklerinin siklo katılma reaksiyonuyla, pirazol türevleri (Şekil 2.12) oluşturulabilir. Örneğin; eterli diazometan çözeltisinden asetilen geçirilirse pirazol oluşur [11].



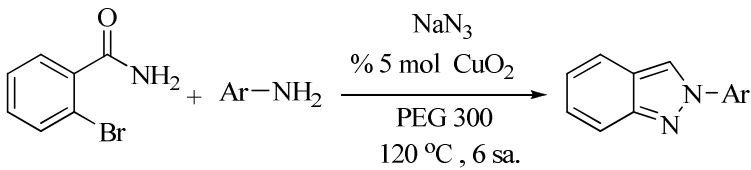
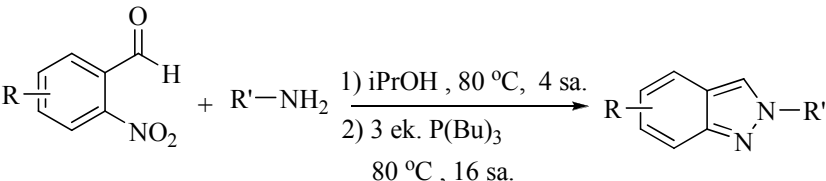
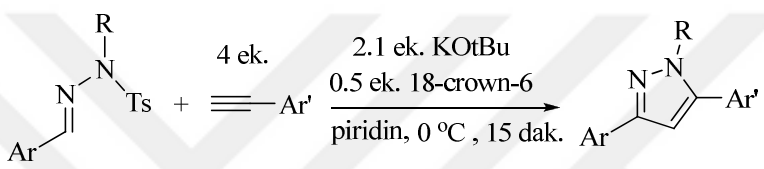
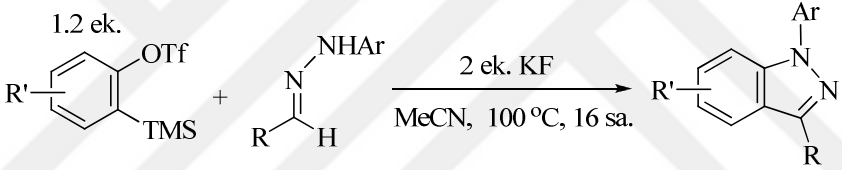
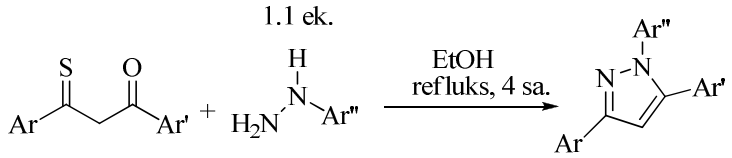
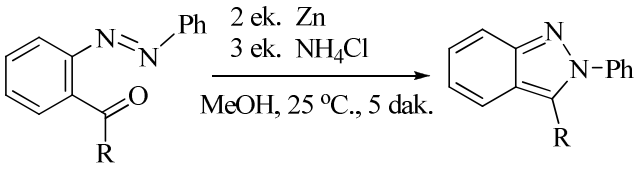
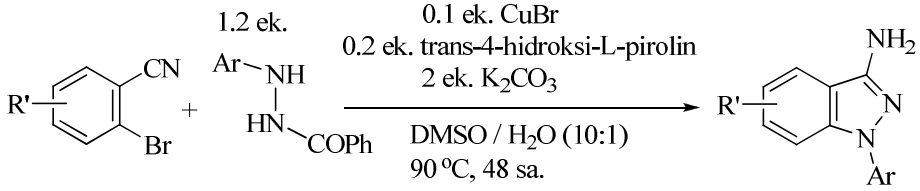
Şekil 2.12. Alkinler ile diazoalkan bileşiklerinin reaksiyonu

α,β -doymamış aldehit veya ketonların hidrazin türevleriyle reaksiyonu (Şekil 2.13) sonucu, pirazolin türevleri oluşturulabilir [19].



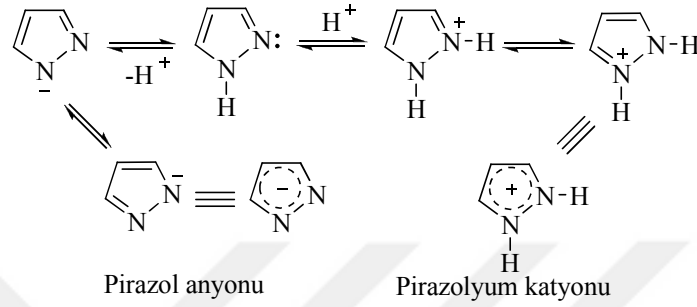
Şekil 2.13. Doymamış aldehit veya ketonlar ile hidrazin türevlerinin reaksiyonu

Tablo 2.2. Pirazol türevlerinin eldesi için son yıllarda yapılan bazı çalışmalar

	Kaynak
	[20]
	[21]
	[22]
	[23]
	[24]
	[25]
	[26]

2.1.3. Pirazol türevlerinin reaksiyonları

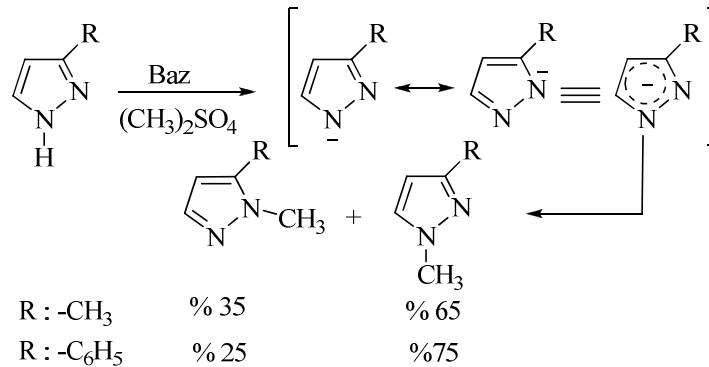
Pirazol bileşiklerine; elektrofilik saldırı C₄ konumundan, nükleofilik saldırı ise C₃ veya C₅ konumundan gerçekleşir. Proton transferiyle; pirazolyum katyonu ve pirazol anyonu olmak üzere, iki iyon (Şekil 2.14) meydana gelir [17].



Şekil 2.14. Proton transferiyle oluşan pirazol iyonları

2.1.3.1. Azota elektrofilik saldırı

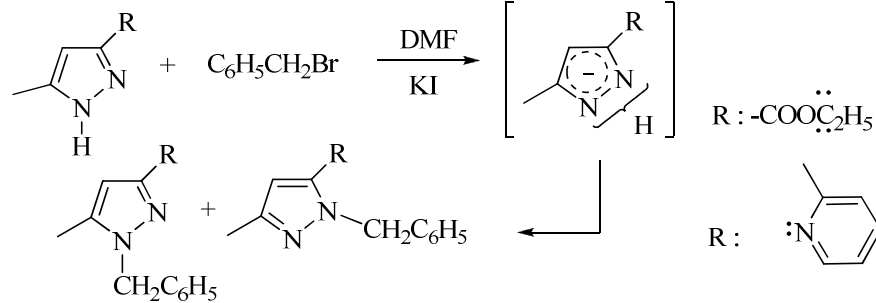
N-süstitüe olmayan pirazollerin; metil iyodür ya da dimetil sülfat ile alkillenmesi durumunda N-alkilpirazoller (Şekil 2.15) oluşur. Simetrik olmayan pirazol bileşiklerinde, alkillenme konumu; alkilleme reaktifine ve deneysel koşullara bağlıdır. Genellikle, N-alkilasyon; sterik engelin daha az olduğu konumda gerçekleşir [17].



Şekil 2.15. N-süstitüe olmayan pirazol bileşiklerinin alkillenme reaksiyonu

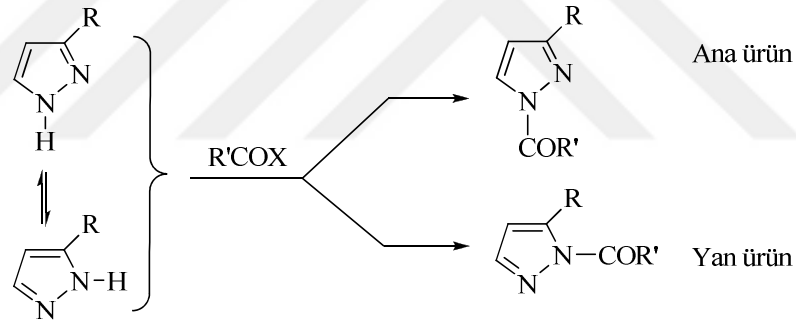
Süstitüent üzerinde ortaklanmamış elektron çifti olması durumunda, yakınında bulunan azot atomunun nükleofilliği artar. Oluşan elektrostatik alan, karışımın

oranını (Şekil 2.16) etkiler. Azot üzerinde herhangi bir sübstituent olan pirazol bileşikleri alkillendiği zaman, kuaterner tuzlarını oluşturur [17].



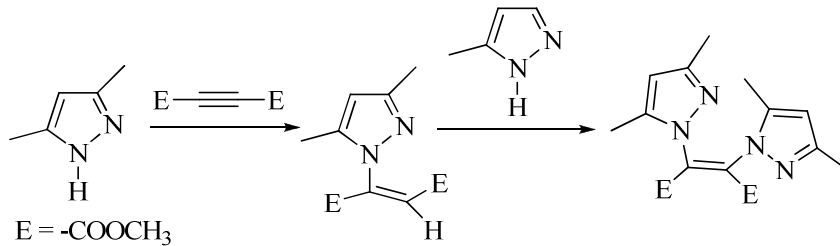
Şekil 2.16. Sübstituent üzerinde ortaklanmamış elektron içeren pirazolün alkillenmesi

Pirazol, açılma reaktifleri ile reaksiyona sokulduğunda açılasyona (Şekil 2.17) uğrar. Simetrik olmayan pirazolde iki azotta da açılasyon olmasına rağmen, ağırlıklı olarak sterik olarak engellenmeyen azotun N-açılasyon ürünü elde edilir [17].



Şekil 2.17. N-sübstitüe olmayan pirazol bileşiklerinin açılma reaksiyonu

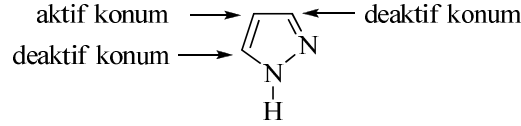
N-sübstitüe olmayan pirazoller; alkenler ve alkinlerle Michael katılması (Şekil 2.18) verirler. Aktive edilmiş alkin kullanıldığında, iki katılma meydana gelir. Reaktifin yeterli olmaması durumunda, alken ara ürünü elde edilir [17].



Şekil 2.18. Alkinler ile N-sübstitüe olmayan pirazollerin Michael reaksiyonu

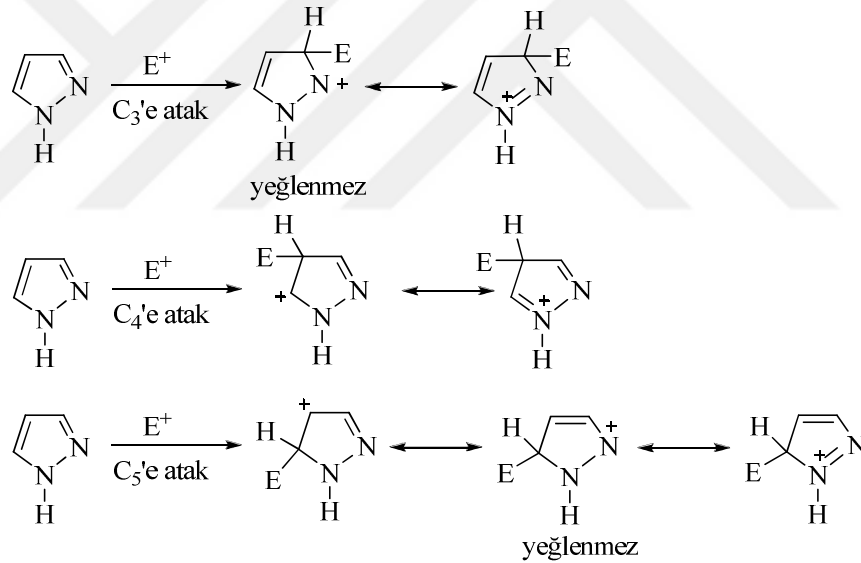
2.1.3.2. Karbona elektrofilik saldırı

Pirazol bileşikleri, elektrofiller ile kolay bir şekilde reaksiyon verirler. Pirazolyum katyonu elektrofillere karşı aktif değilken, pirazol anyonu neredeyse fenoller gibi tepkime verir. Elektrofilik katılma (Şekil 2.19), C₄ konumundan gerçekleşir [17].



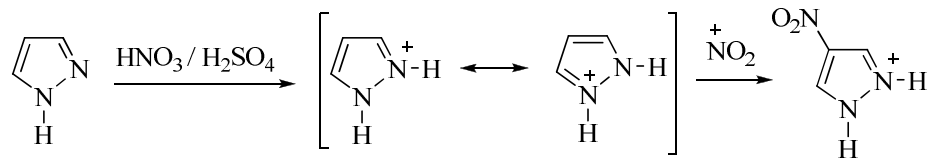
Şekil 2.19. Pirazol bileşiğine elektrofilik katılma pozisyonları

Katılmanın C₄ konumundan gerçekleşmesinin sebebi; C₃, C₄ ve C₅ konumlarına yapılan saldırılarda oluşan ara ürünlerle (Şekil 2.20) ispatlanabilir [17].



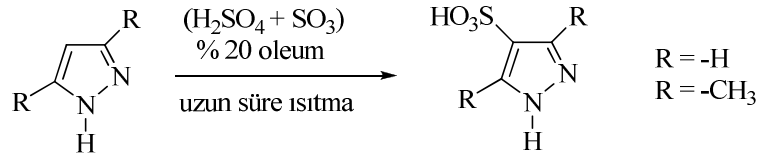
Şekil 2.20. Pirazol bileşiğine elektrofilik katılmada oluşan ara ürünler

Pirazol bileşikleri, derişik nitrik asit ve sülfürik asit karışımı ile reaksiyona sokularak (Şekil 2.21) C₄ konumundan nitrolanabilir [17].



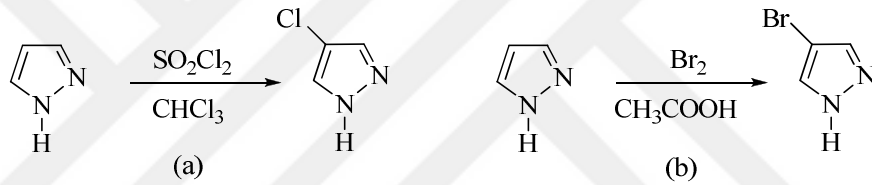
Şekil 2.21. Pirazol bileşiğinin nitrolanma reaksiyonu

Pirazol bileşiklerinin sülfonasyonu (Şekil 2.22) için kuvvetli reaksiyon şartları gereklidir. Sülfürik asit ve kükürt trioksit karışımında uzun süre ısıtıldığında, sülfonik asit grubu C₄ konumuna bağlanır [17].



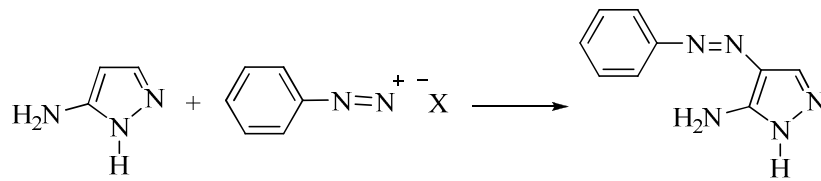
Şekil 2.22. Pirazol bileşiklerinin sülfolanma reaksiyonu

Pirazol bileşikleri; klorlama ajanları ile reaksiyona sokularak C₄ konumundan klorlanabilirler (Şekil 2.23a). Ayrıca, bu bileşiklerin brom ile reaksiyonu sonucunda C₄ konumunda bromlanma meydana gelir (Şekil 2.23b) [17].



Şekil 2.23. Pirazol bileşiklerinin halojenlenmesi

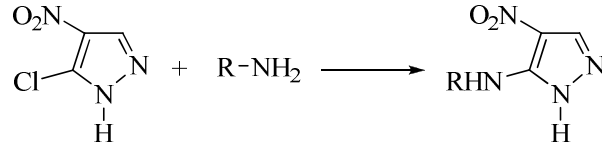
Pirazol bileşikleri, diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonu vermezler. C₃ veya C₅ konumunda aktive edici bir grup olduğunda, kenetlenme C₄ (Şekil 2.24) konumunda gerçekleşir [17].



Şekil 2.24. Pirazol bileşiğinin diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonu

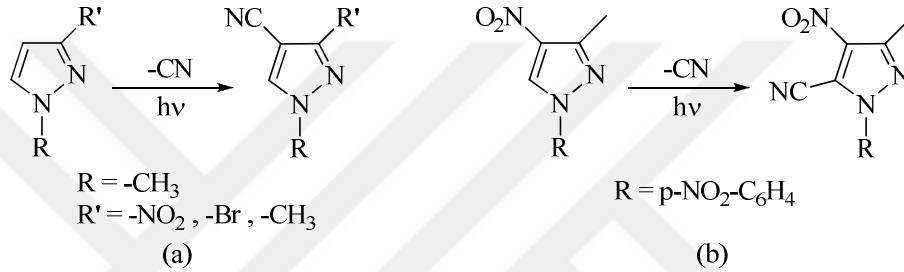
2.1.3.3. Karbona nükleofilik saldırı

Halopirazoller; nükleofilik saldırılara karşı aktif olmamalarına rağmen, halojen atomunun alfa konumunda elektron çekici bir grup olması durumunda nükleofilik süstitüsyona (Şekil 2.25) karşı aktif olurlar [17].



Şekil 2.25. Halopirazollerin nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu

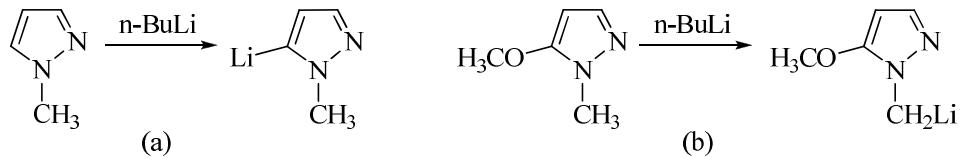
Pirazol bileşiklerinin nükleofiller ile ışıklı ortamda reaksiyon girmesiyle nükleofilin C₄ konumuna yerleştiği fotosüstitüsyon (Şekil 2.26a) meydana gelir. Bunun yanı sıra, C₄ konumunun dolu olması durumunda nükleofil C₅ konumuna (Şekil 2.26b) yerleşir [17].



Şekil 2.26. Pirazol bileşiğinin nükleofilik fotosüstitüsyon reaksiyonu

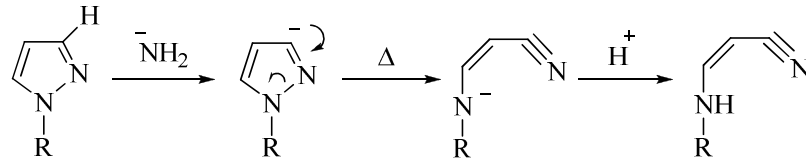
2.1.3.4. Hidrojene nükleofilik saldırı

N-süstitüe pirazol bileşikleri; n-bütillityum bileşiği ile reaksiyona sokulduklarında, lityum C₅ konumuna (Şekil 2.27a) yerleşir. Fakat; C₅ konumunda herhangi bir süstitüent olması durumunda ise, lityum metali N-alkil grubuna (Şekil 2.27b) bağlanır [17].



Şekil 2.27. Pirazol bileşiklerinin n-bütillityum ile reaksiyonu

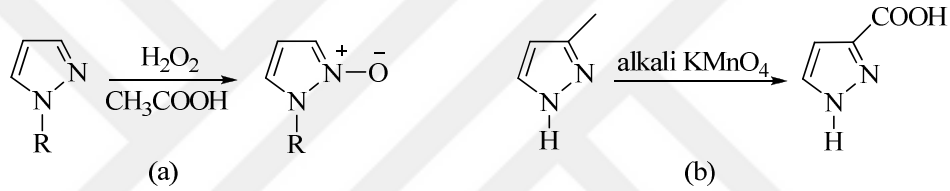
Pirazol halkasının C₃ konumunda herhangi bir süstitüent olmaması durumunda, sodyum amit (NaNH₂) gibi kuvvetli bazlar, C₃ konumuna bağlı olan hidrojeni kopartır. Bu deprotonlanma reaksiyonunun sonucunda (Şekil 2.28), pirazol halkası açılır [17].



Şekil 2.28. Pirazol halkasının açılması

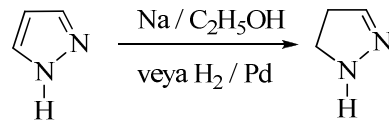
2.1.3.5. Yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonları

Yükseltgenmeye karşı dayanıklı olan pirazol halkası; peroksitlerle reaksiyona sokulduğunda, pirazol 2-oksit (Şekil 2.29a) haline dönüşür. Ancak, alkil süstitüe pirazol bileşikleri; bazik ortamda potasyum permanganat ile yükseltgendiklerinde (Şekil 2.29b), pirazol karboksilik asit bileşiklerine dönüşür [17].



Şekil 2.29. Pirazol türevlerinin yükseltgenme reaksiyonları

Pirazol bileşikleri; sodyum ve etilalkol ile ya da paladyum varlığında katalitik hidrojenlenme ile indirgendiğinde (Şekil 2.30), 2-pirazolin bileşikleri oluşur [17].

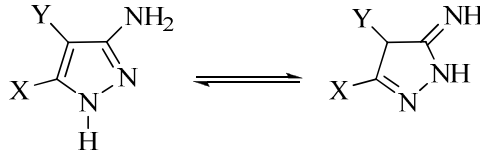


Şekil 2.30. Pirazol bileşiğinin indirgenmesi

2.1.4. (3)5-Aminopirazoller

Pirazoller ve azolopirazollerin önemli biyolojik aktivite göstermeleri ve aminopirazollerin bu bileşiklerin sentezinde öncelikli çıkış maddeleri olmaları nedeniyle, aminopirazollerin kimyası yoğun bir şekilde incelenmiştir [27].

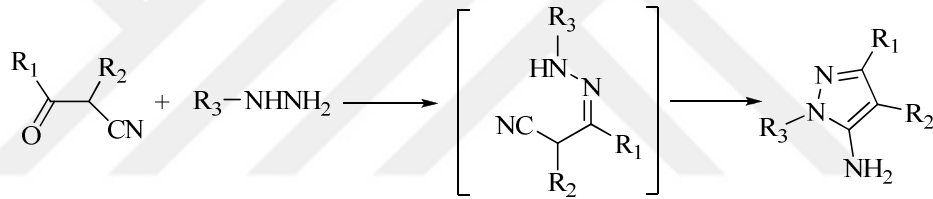
(3)5-Aminopirazoller; amino ve imino olmak üzere iki tautomer yapısına (Şekil 2.31) sahiptir. Bu iki yapı arasında kesin bir ayırım yapmak zordur [4].



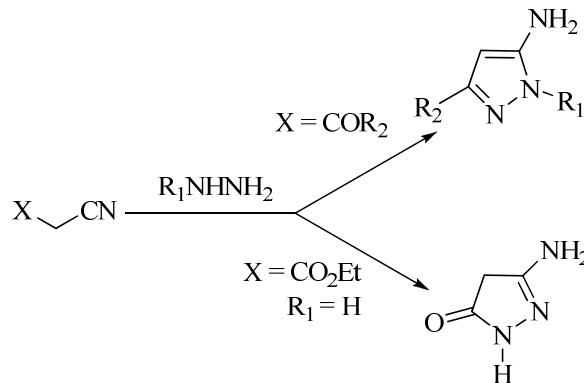
Şekil 2.31. (3)5-Aminopirazolün tautomer yapısı

2.1.4.1. (3)5-Aminopirazol türevlerinin sentezi

β -ketonitriller ile hidrazin bileşiklerinin kondenzasyonu, 5-aminopirazollerin sentezi için kullanılan çok yönlü bir yöntemdir. β -ketonitriller, hidrazin türevleri ile kolayca reaksiyona girerek 5-aminopirazoller (Şekil 2.32) oluşturur. Hidrazin bileşiğindeki terminal azotun karbonil grubuna saldırısı ile hidrazon oluşumunun ardından, hidrazin üzerindeki diğer azotun nitril karbonuna saldırısı ve halkalanma sonucu, 5-aminopirazol türevleri oluşur [28].

Şekil 2.32. β -ketonitriller ve hidrazinlerin reaksiyonu ile 5-aminopirazol eldesi

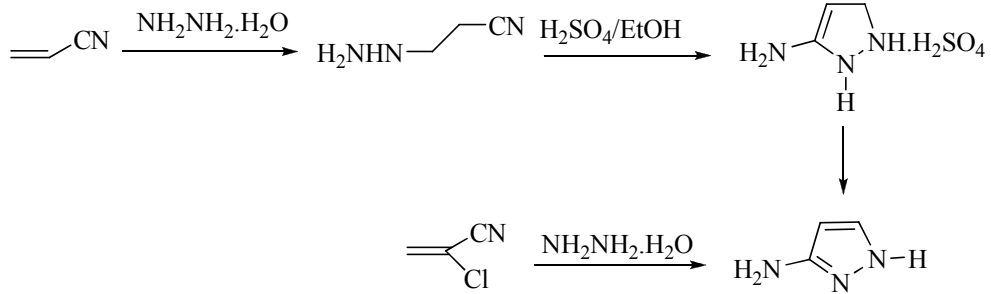
Kullanılan reaktife göre, aminopirazolon (Şekil 2.33) türevleri de oluşabilir [27].



Şekil 2.33. Aminopirazol ve aminopirazolon oluşumu

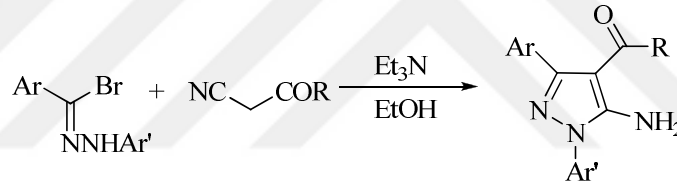
Hidrazinler ile α,β -doymamış nitrillerin reaksiyonu (Şekil 2.34), (3)5-aminopirazol eldesi için yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Akrilonitril bileşiği ile hidrazin

hidratın reaksiyonu ve halkalanması sonucu oluşan ürünün dehidrojenasyonu, aminopirazollerini verir. 2-kloroakrilonitril bileşiği ve hidrazin hidratın kullanılması halinde, bu ürün direk elde edilebilir [27].



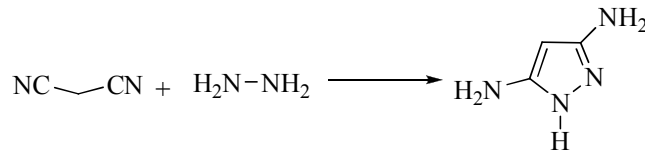
Şekil 2.34. Hidrazinler ile a,b-doymamış nitrillerden (3)5-aminopirazol eldesi

Aktif metilen nitriller ile hidrazonil halojenürlerin reaksiyonu (Şekil 2.35) sonucu, (3)5-aminopirazoller elde edilir [27].



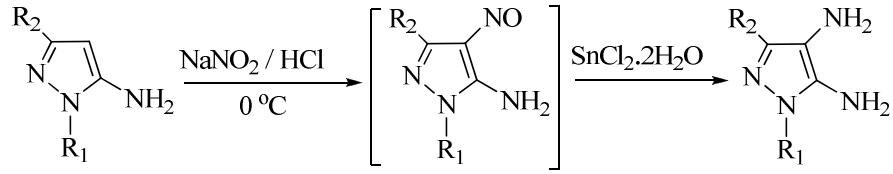
Şekil 2.35. Metilen nitril ve hidrazonil halojenür ile (3)5-aminopirazol eldesi

Malonnitril ve türevlerinin, hidrazinler ile reaksiyona girmesiyle; geniş spektrumlu biyolojik aktiviteye sahip olan, 3,5-diaminopirazoller oluşur. 1884 yılında, Rothenburg; malonnitril ile hidrazinin kondenzasyon reaksiyonuyla, 3,5-diaminopirazol (Şekil 2.36) bileşiğini elde etmiştir [28].



Şekil 2.36. Malonnitril ve hidrazinin reaksiyonuyla 3,5-diaminopirazol eldesi

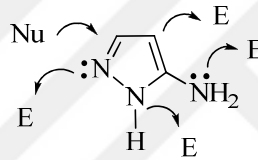
5-aminopirazol bileşiğinin; 4-konumundan nitrozolanması ve oluşan nitrozo bileşiğinin ılımlı şartlarda indirgenmesiyle, 4,5-diaminopirazol (Şekil 2.37) türevleri elde edilir [27].



Şekil 2.37. 4,5-diaminopirazol eldesi

2.1.4.2. (3)5-Aminopirazol türevlerinin reaksiyonları

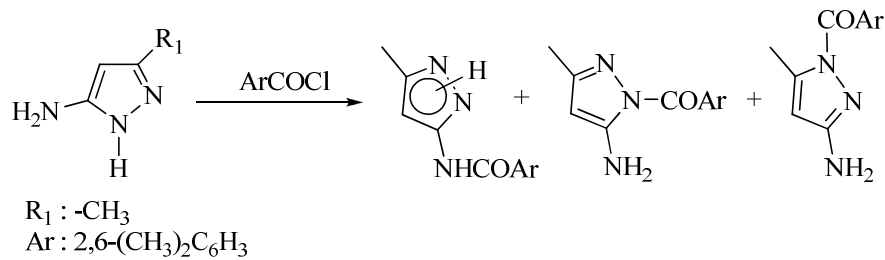
5-aminopirazol bileşiklerinin elektrofillere karşı reaktivitesini gösteren çok sayıda araştırma yapılmıştır. N-süstitüe olmayan aminopirazol bileşiklerinde; elektrofilik saldırıya açık dört bölge (Şekil 2.38) olmasına karşın, N-süstitüe bileşiklerde elektrofilik saldırı üç bölgede gerçekleşebilir. Son ürünün yapısı, reaksiyon şartlarına ve reaktifin türüne bağlıdır [27].



Şekil 2.38. 5-aminopirazolün saldırıya açık konumları

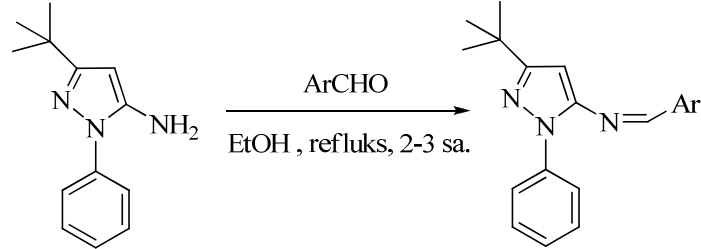
5-aminopirazol bileşiklerinde; diazonyum tuzları ile kenetlenme, halojenasyon, nitrolanma, açılasyon ve sülfolanma gibi elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonları genellikle C₄ konumunda gerçekleşir [4].

N-süstitüe olmayan (3)5-aminopirazol bileşikleri açıldığında (Şekil 2.39); (3)5-açilaminopirazol bileşiğinin yanı sıra, açilpirazol bileşiklerinin oluştuğu ürünler karışımını verir [27].



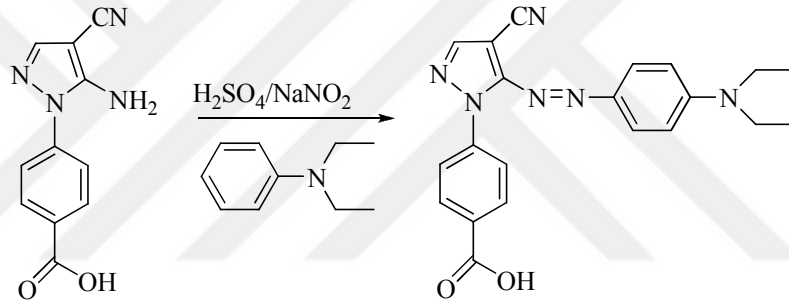
Şekil 2.39. N-süstitüe olmayan (3)5-aminopirazol bileşiğinin açılasyonu

5-aminopirazol bileşikleri ve aldehitlerin reaksiyona girmesi sonucu, Schiff bazları (Şekil 2.40) oluşur [29].



Şekil 2.40. 5-aminopirazol bileşiğinin aldehitler ile reaksiyonu

5-aminopirazol bileşikleri dizonyum tuzları haline getirilerek, aktif aromatik bileşikler ile kenetlenme ürünleri (Şekil 2.41) verirler [30].



Şekil 2.41. 5-aminopirazol bileşiklerinin diazonyum kenetlenmesi

2.1.5. Pirazol türevlerinin biyolojik özellikleri

Pirazol bileşiği ve türevlerinin biyolojik aktivitesini ortaya koyan birçok araştırma yapılmıştır. Pirazol türevlerinin; antiinflamatur [31], antitümör [32], antikönvülsan [33], antimikrobiyal [34], antihipertansif [35], antibakteriyel [36], analjezik [37], antikanser [38], antipiretik [39], antiviral [40], hipoglisemik [41], antifungal [42] vb. farmakolojik etkilerinin yanı sıra, zirai olarak; insektisit [43] ve herbisit [44] olarak kullanıldığı bildirilmiştir.

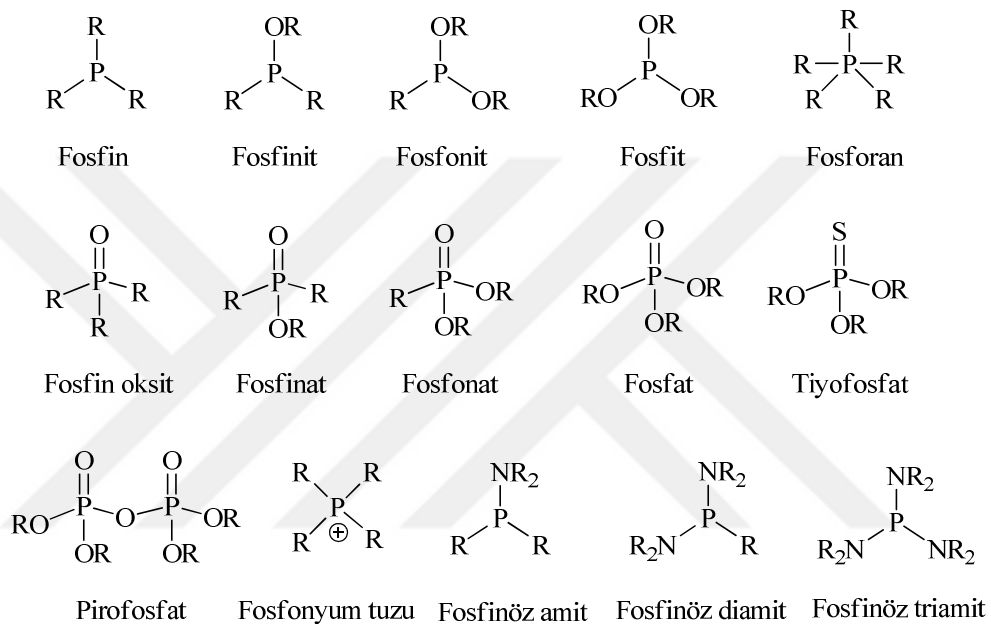
Aminopirazol türevlerinin, biyolojik aktivitelerinin yanı sıra; protein stabilizatörü olarak ve biyolojik aktif birleşik heterosiklik bileşiklerin sentezi için çıkış maddesi olarak kullanımı idealdir [45].

Tablo 2.3. Bazı pirazol türevlerinin biyolojik özellikleri

Molekül	Biyolojik Özellik	Kaynak
	Nöropatik ağrı tedavisi	[46]
	Antitümör ajanı	[47]
	Antiinflamataur	[48]
	Herbisit	[49]
	Antifungal	[50]
	Antibakteriyel	[51]
	GABA inhibitörü	[52]

2.2. Organofosfor Kimyası

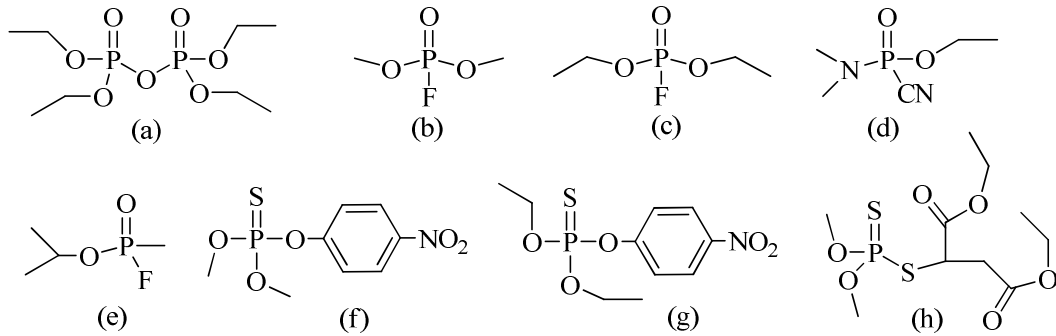
Birçok element ile farklı sayıda bağ oluşturabilen fosfor; boş d-orbitallerine sahip olduğundan, herhangi bir elektron vericisinden kolayca elektron kabul edebilir. Organofosfor bileşikler (Şekil 2.42), karbon-fosfor bağı içeren kimyasal bileşiklerdir. Organofosfor kimyası, organofosfor bileşiklerinin reaktivitesi ve özelliklerini araştıran bilimdir [53].



Şekil 2.42. Bazı organofosfor bileşikler

İlk organofosfor bileşiği olan tetraetil pirofosfat (TEPP) (Şekil 2.43a), 1854 yılında Phillipe de Clermont tarafından sentezlendi. O zaman bu bileşiğin faydasının farkına varılmamıştı, bu yüzden ürün çok önemsenmedi. Yetmiş sekiz yıl sonra 1932’de; dimetilfosforofloridat (Şekil 2.43b) ve dietilfosforofloridat (Şekil 2.43c) bileşikler elde edildi. Sentez boyunca oluşan buharların; araştırmacılarda görme azlığı, boğulma, göğüs kafesinde darlık oluşturduğu rapor edildi. Bu yan etkiler; Gerhard Schraeder’in öncülük ettiği Alman araştırmacıların, organofosfor bileşiklerinin pestisidal aktivitesini değerlendirmesine neden oldu. İkinci Dünya Savaşı sırasında Almanlar tarafından ordu ile alakalı olan; tabun (Şekil 2.43d) ve sarin (Şekil 2.43e) sentezlendi. 1946 yılında; ilk organofosfor bileşiği TEPP, insektisit olarak yeniden piyasaya sürüldü. Bunu, hızlı bir şekilde; 1947’de etil paration (Şekil 2.43f), 1949’da

metil paration (Şekil 2.43g) ve 1950’de malationun (Şekil 2.43h) takdim edilmesi izledi. İlk yıllar boyunca, organofosfor bileşiklerinin birçok; alifatik, fenil ve heterosiklik türevi oluşturuldu [54].



Şekil 2.43. İlk yıllarda sentezlenen organofosfor bileşikleri

2.2.1. Fosforun biyolojik önemi

Fosfor, 1669 yılında Alman simyacı Henning Brand tarafından tanımlandı. O, altın arayışındaydı ve büyük hacimde insan idrarını buharlaştırarak yoğunlaştırdı. Dikkatli bir şekilde altın kalıntılarını kontrol ettiğinde, soluk bir parıltı fark etti. Hava ile okside olduğu zaman, hafif ışık yayan beyaz fosforu elde etmişti. Yunanca’da ışık taşıyan anlamına gelen “phosphorus” adını verdi [55].

Günümüzde fosfor, genellikle fosfat kayalarından ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) elde edilmektedir. Fosfor; beyaz, kırmızı ve siyah olmak üzere üç ana allotropa sahiptir. Beyaz fosfor, zehirlidir ve hava ile temas ettiğinde kendiliğinden tutuşabilir. Bu nedenle; genellikle fosfor bileşiklerinin üretiminde kullanılan beyaz fosfor, su altında saklanmalıdır. Kırmızı fosfor; beyaz fosforun güneş ışığına maruz bırakılmasıyla veya 250°C ’ye ısıtılmasıyla oluşur. Sürtünme ile ısınmasına rağmen kırmızı fosfor, beyaz fosfor gibi tehlikeli ve zehirli değildir. Kırmızı fosfor; duman bombalarında, havai fişeklerde, kibritlerde ve pestisit olarak kullanılır. Siyah fosfor, beyaz fosforun ısıtılmasıyla oluşur. Fakat, bir civa katalizörü gereklidir. Siyah fosfor, fosforun en az reaktif olan formudur ve ticari olarak öneme sahip değildir. Bilinen fosfor bileşiklerinin sayısı muhtemelen bir milyondan fazladır ve bunların büyük kısmını organofosfor bileşikleri oluşturur [53].

Fosfor, bitkiler ve hayvanların yapılarında bulunur. İnsan vücudunda 454 gramın üzerinde bulunan fosfor, temel yaşam bileşenlerinin bir parçasıdır. Kanda, kaslarda ve sinirlerde fosforun kompleks organik bileşikleri bulunur. Dişler ve kemiklerdeki ana madde kalsiyum fosfattır. Beslenme düzeninde fosfor bileşikleri gereklidir. Trikalsiyum fosfat, demir fosfat ve organik fosfatlar gıdalara ilave edilir. Özellikle fosforik asit; fosfat şekerleri, fosfolipitler, nükleik asitler, nükleotidler gibi birçok biyolojik türev için gereklidir [53].

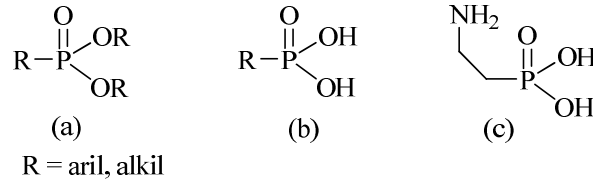
2.2.2. Organofosfor bileşiklerinin kullanım alanları

Dünyanın her tarafında geniş bir kullanım alanına sahip olan organofosfor bileşikleri, çoğunlukla ziraatte; insektisit, herbisit ve bitki büyümesini düzenleyici olarak kullanılır. Tedavi edici özelliklerinin yanı sıra; bazı bileşiklerin, kimyasal savaşlarda sinir sistemine zarar veren ajanlar olarak kullanıldığı bilinmektedir. Organofosfor bileşikleri, akademik araştırmalardaki organik sentez uygulamalarında önemli bir yer bulur. Geçiş metali katalizli dönüşümlerde; kiral veya akiral ligantlar olarak organofosfor bileşiklerinin kullanımı, hem laboratuvar sentezlerinde hem de endüstriyel üretimde hızla artmıştır. Dahası, organofosfor bileşikleri; kumaşlar için alev geciktirici, plastik endüstrisinde plastikleştirici ve dengeleme ajanları, madenlerdeki metal tuzları için seçici ekstraktant, petrol ürünlerine katkı maddesi ve korozyon inhibitörleri olarak kullanılır [53].

Ayrıca, organofosfor bileşikleri; antibakteriyel, antifungal, antikanser, anti-HIV, antiviral ve antiinflamatuvar gibi çeşitli aktiviteleriyle biyolojik olarak önemli bir yer işgal eder [56].

2.2.3. Organofosfonat bileşikleri

Organofosfor bileşiklerinin türevi olan fosfonatlar (Şekil 2.44a) ve fosfonik asitler (Şekil 2.44b), $-C-PO(OR)_2$ ya da $-C-PO(OH)_2$ yapısı içerirler. Bu bileşikler, prokaryotların yanı sıra; mantarlar, yumuşakçalar ve böcekler gibi farklı organizmalar arasında oldukça yaygındır [57].



Şekil 2.44. Fosfonat ile fosfonik asitin genel yapısı ve ilk doğal fosfonat bileşiği

Dialkil alkil fosfonatlar, bir karbon-fosfor bağı içeren organofosfor bileşikleridir. Tüm yaşam sisteminin biyokimyasal süreçlerinde tamamlayıcı rol oynayan biyolojik fosfatlara benzerliklerinin sonucu olarak, önemli derecede ilgi çekmişlerdir. Bir karbon-fosfor bağının, fosfor-oksijen bağı ile yer değiştirmesi bileşiğin karakterinde; özellikle pKa, hidrojen bağlama ve metal bağlama kapasitesi gibi bazı farklılıklara yol açar. Doğal olarak meydana gelen fosfonat ilk kez; Horiguchi ve Kandatsu tarafından, rumen protozoal lipidinin hidrolizatından ekstrakte edilen amino asit içerisinde, 2-aminoetilfosfonik asitin (Şekil 2.44c) saptanmasıyla tanımlanmıştır. Daha sonra, fosfonatların çeşitli organizmalarda doğal olarak meydana geldiği kanıtlanmıştır. Ortaklaşmamış elektronlara sahip olmayan karbon atomunun, karbon-fosfor bağına katkısından dolayı, fosfonat esterleri karşılık gelen fosfat esterlerinden daha reaktiftir. Bu durum; fosfonatların fosfor atomunu, fosfatların fosfor atomuna göre daha elektrofilik yapar. Karbon-fosfor bağı, hidrolitik bölünmeye genellikle dayanıklıdır. Ancak, α -hidroksi alkilfosfonatlarda bir istisna vardır. Bir baz varlığında düzenlenmeye uğrayarak, karbon-fosfor bağının ayrılmasıyla fosfata dönüşürler [59].

Alkil fosfonik asitin sudaki pKa değerleri; 2,6 ve 7,9 iken, buna karşılık gelen aril fosfonik asitin pKa değerleri; 1,42 ve 6,92 olarak belirlenmiştir. Fosfonik asit grubunun çevresindeki süstituentlerin fiziksel ve kimyasal yapılarından dolayı, pKa değerleri etkilenebilir [58].

Sentetik organik kimyada faydalı ara bileşikler olan fosfonatlar, karbon(sp²)-fosfor bağı içeren özel gruplar arasındadır. Arilfosfonatlar, optik özellikleriyle yeni malzemelerin tasarımında kullanılır. Arilfosfonik asit fonksiyonlu iletken polimerlerden, malzemelerin membranlı yakıt hücrelerinde yararlanılır.

Vinilfosfonatlar, polimer biliminin yapı taşlarıdır. Bazı arilfosfonat ve vinilfosfonat bileşiklerinin tedavi edici özellikleri incelenmiştir [60].

Süstitüe hidroksifosfonik asitler, doğal hidroksikarboksilik asitlere benzer. Bu bileşikler hidroksikarboksilik asitler gibi fermentasyon önleyici etki gösterirler. Fosfonik asit türevleri, β -hidroksifosfonatlar, α -hidroksi- β -aminofosfonatlar, polihidroksifosfonatlar ve diflorometilenfosfonatlar; enzim inhibitörü olarak biyolojik aktivite potansiyeli gösterirler [61].

Biyolojik aktivitelerinden dolayı, son yıllarda α -hidroksifosfonatların sentezi önem kazanmıştır. Bu bileşikler, diğer fosfor bileşiklerinin sentezinde faydalı ara bileşiklerdir. Ayrıca; aleve ve korozyona dayanıklı iyon değişim özelliklerine sahip, organofosforpolimerlerinin sentezinde öncü olarak kullanılabilirler [62].

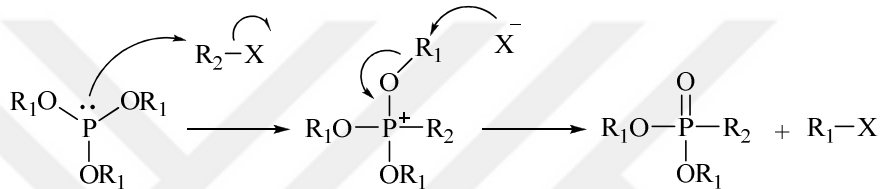
Doğal amino asitlerin organofosfor analogları olan α -aminofosfonatlar üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. β -konumunda bir amino grubu içeren fosfonatlarla az çalışma olmasına rağmen, son çalışmalar bu bileşiklerin biyolojik türler için reseptör olarak yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Fonksiyonlandırılmış organofosfor bileşikleri; insektisit, fungusit, polimerler için dengeleyici ve plastikleştirici, metaryallere eklenerek alevlenmeyi geciktirici, özütleyici ve katalizör olarak kullanılır. Çoğu biyolojik moleküle benzerliğinden dolayı, organofosfor bileşiklerinin amino grubu bağlı türevleri özel ilgi çekmektedir. Aminofosfonatlar, farklı bölgelerinde proton veren ve proton kabul eden ilginç bir kombinasyona sahiptir [63].

19. yüzyılda geliştirilen bisfosfonatlar; kemik metabolizmasındaki düzensizlikte kullanılmak üzere, ilk kez 1960 yılında incelendi. Doğal olarak meydana gelmeyen bis- veya polifosfonatların sentezlenmesi ve biyokimyasal incelenmesi ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. 1969 yılından beri onkoloji de bisfosfonat terapisinin başlamasıyla; kemiklere kötü huylu tümörlerin yayılması, omurilik sıkışması, kemik ağrısı, patolojik kırıklar, hareket bozukluğu, hiperkalsemi gibi iskelet ile ilişkili vakaların önlenmesi ve yönetilmesi büyük ölçüde gelişmiştir [57].

2.2.3.1. Fosfonat türevlerinin sentezi

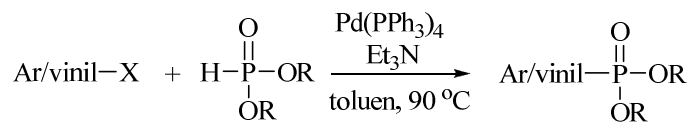
Michaelis-Arbuzov reaksiyonu (Şekil 2.45), fosfonatların sentezi için en çok kullanılan yöntemdir. Bir trialkil fosfit ile bir alkil halojenürün reaksiyonundan, ürün olarak bir dialkil fosfonat ve yeni bir alkil halojenür oluşur [64].

Fosfit üzerindeki ortaklanmamış elektronlar, alkil halojenürün alkil grubuna saldırarak eklenir. Daha sonra fosfit üzerindeki alkil gruplarından biri ayrılarak, fosfor-oksijen çift bağı oluşur. Ayrılan alkil grubu ise, yeni bir alkil halojenür oluşturur [65].



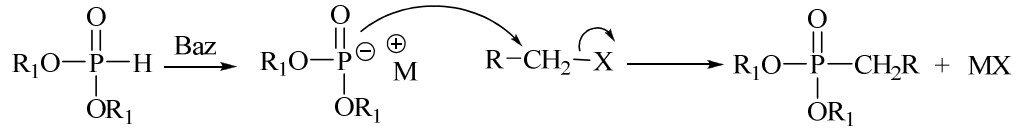
Şekil 2.45. Michaelis-Arbuzov reaksiyonunun genel mekanizması

Aril halojenürlerin düşük aktivitelerinden dolayı, Arbuzov reaksiyonuyla aril fosfonatların eldesi, özel koşullar altında mümkündür. Aril fosfonatların sentezi için en uygun yöntem; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizörü varlığında, çoğu zaman trietilamin ve farklı çözücüler kullanarak, aril ya da vinil halojenürler ile dialkilfosfitler arasındaki, karbon-fosfor Hirao kenetlenme (Şekil 2.46) reaksiyonudur [66].



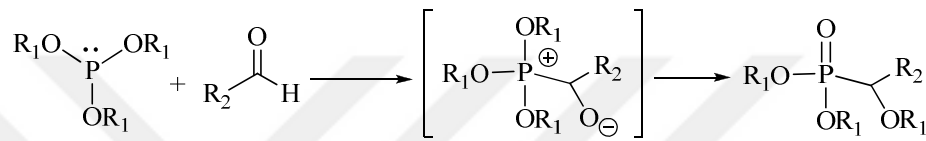
Şekil 2.46. Aril/vinil fosfonatların oluşum reaksiyonu

Dialkil fosfitten türetilmiş bir anyon ile bir alkil halojenür arasında ilerleyen Michaelis-Becker reaksiyonu (Şekil 2.47) sonucunda, alkil fosfonatlar oluşur. Reaksiyonda dialkilfosforil anyonu, elektrofilik halojen karbonuna saldırır ve bunu halojen anyonunun çıkmasıyla, karbon-fosfor bağının oluşması izler. Anyonik nükleofill nötral nükleofilden daha reaktiftir. Bu yüzden, bu reaksiyonun koşulları Michaelis-Arbuzov reaksiyonundan daha ılımlıdır ve sonuç olarak, yan reaksiyonlar daha az meydana gelir [67].



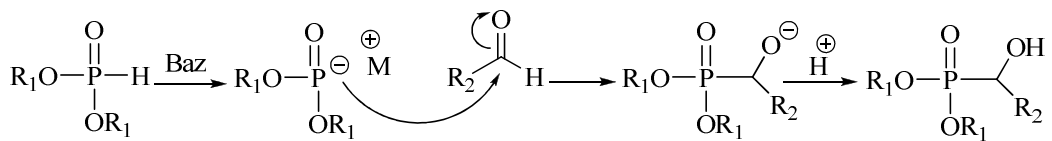
Şekil 2.47. Michaelis-Becker reaksiyonunun genel mekanizması

Abramov reaksiyonu (Şekil 2.48), tamamen esterlenmiş fosforöz asitin; aldehit, keton veya imine eklenmesi ve ardından alkil grubunun transferini içerir. Orjinal Abramov reaksiyonunda, aldehit ile trialkil fosfitin ısıtılmasıyla dialkil alfa-alkoksifosfonat oluşur [64].



Şekil 2.48. Abramov reaksiyonu

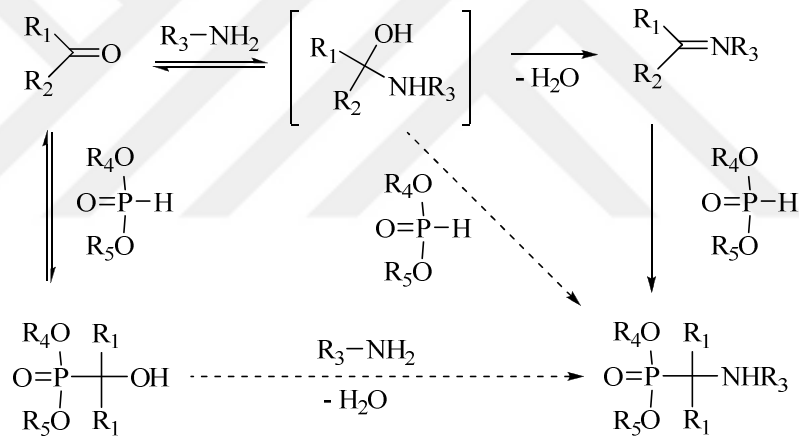
Pudovik reaksiyonu (Şekil 2.49), monobazık fosfor(III) asitinin genellikle bazik şartlar altında; aldehit, keton ya da imine eklenmesidir ve Abramov reaksiyonunun bir Michaelis-Becker tipi başka bir çeşidi olarak kabul edilebilir. Böylece, Abramov reaksiyonunda karşılaşılan dealkilasyon zorluğu önlenir. Pudovik reaksiyonunun genel mekanizması, ortamdaki fosfor merkezli nükleofilin substrata basitçe eklenmesidir [64].



Şekil 2.49. Pudovik reaksiyonunun genel mekanizması

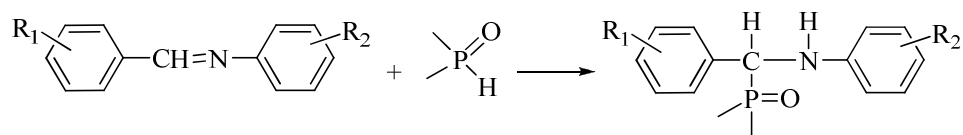
Organofosfor bileşiklerinin sentezi için kullanılan klasik metotlardan biri, Kabachnik-Fields reaksiyonudur (Şekil 2.50). Metot, 1952 yılında; Kabachnik, Medved ve Fields tarafından birbirinden bağımsız olarak keşfedildi. Reaksiyon; hidrofosforil bileşiği, karbonil bileşiği ve bir aminden oluşan üç bileşenli sistemde meydana gelir ve oluşan ürün, α -aminofosfonatlar olarak adlandırılır [68].

Kabachnik-Fields reaksiyonu, çok aşamalı ve oldukça karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Makul olan birinci adımda imin oluşumudur. Reaksiyon tersinir olduğu için, süreç boyunca oluşan suyun herhangi bir yolla ortamdan uzaklaştırılması yararlı olur. İkinci adımda; fosfor-hidrojen bağı içeren bileşikler, Pudovik reaksiyonu ile imin bileşiğinin karbon-azot çift bağına eklenerek α -aminofosfonatları verir. Kabachnik-Fields reaksiyonunun olası karışıklıklarından biri, dialkil fosfitlerin Abramov reaksiyonu ile karbon-oksijen çift bağına eklenerek α -hidroksifosfonatları vermesidir. Böylece; karbon-oksijen çift bağına, fosfor ya da azot kısmının eklendiği yarışmalı bir prosesle karşı karşıya kalınır. Bazı araştırmacıların iddiasına göre; öncelikli olarak, Abramov reaksiyonu ile α -hidroksifosfonatlar oluşur. Daha sonra; ortamda bulunan amin bileşiğinin, hidroksil grubuyla nükleofilik yerdeğiştirmesi sonucunda, α -aminofosfonatlar elde edilir [69].



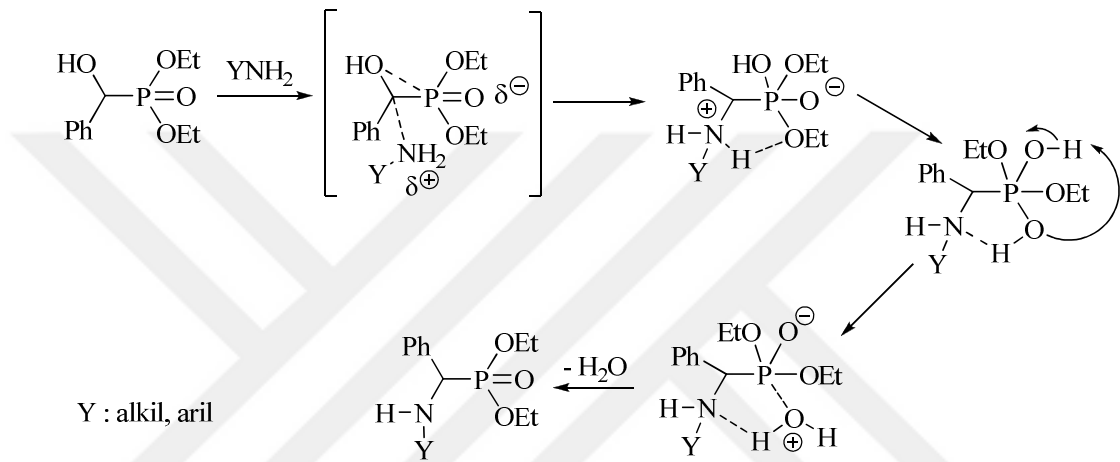
Şekil 2.50. Kabachnik-Fields reaksiyonu

Pudovik reaksiyonunun bir türü olan iminlere hidrofosforil bileşiklerinin eklenmesi, (Şekil 2.51) Kabachnik-Fields reaksiyonu ile aynı zamanda keşfedilmiştir. Pudovik tarafından detaylı bir şekilde incelenen Schiff bazları ile hidrofosforil bileşiklerinin etkileşimi; aminofosfonatların faydalı özellikleri ve reaksiyon şartlarından dolayı, araştırmacıların dikkatini çekmiştir [63].



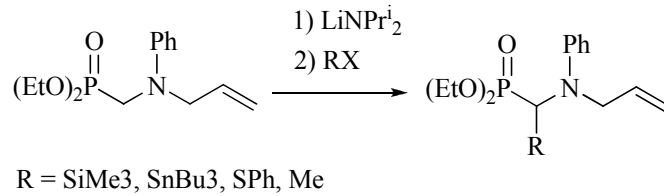
Şekil 2.51. İminlere hidrofosforil eklenmesiyle aminofosfonat oluşumu

Kabachnik-Fields reaksiyonunun ara aşaması olan hidroksi fosfonatların aminasyonu (Şekil 2.52) yöntemi, nadir olarak uygulanır. Hidroksifosfonatlarda; fosforil grubuna komşu olmasından dolayı, hidroksil grubu amin ile kolayca yerdeğiştirir. Reaksiyon, fosfonatın α -karbon atomuna nükleofilik saldırı ile başlar. Hidroksil grubunun fosfor atomuna göçü ile bir Zwitter iyonu oluşur. Daha sonra, fosforil grubunun oksijen atomuna azottan proton transferi gerçekleşir ve oluşan suyun ayrılması ile aminofosfonatlar oluşur [63].



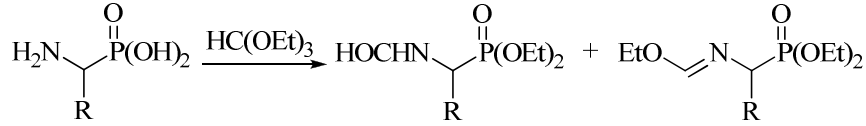
Şekil 2.52. Hidroksifosfonatların aminasyonu ile aminofosfonatların eldesi

Fosforil grubu bağlı karbon atomlarının; elektron çekici özelliklere ve belirgin anyonik karaktere sahip olduğu bilinmektedir. Horner-Wittig-Emmons reaksiyonunda olduğu gibi, aminofosfonatlardan karbanyon üretme ve daha sonra karbonun fonksiyonelleştirilmesi (Şekil 2.53) popüler bir uygulamadır [68].



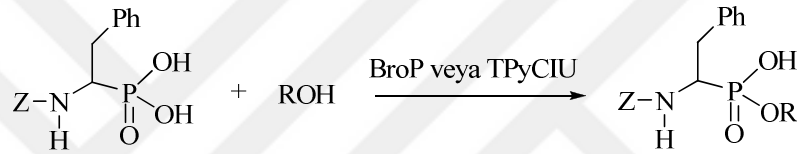
Şekil 2.53. Horner-Wittig-Emmons reaksiyonu ile aminofosfonat eldesi

Aminofosfonik asitin etil ortoformat ile reaksiyonu (Şekil 2.54) sonucunda, alkil fosfonik asitin (N-formil)amino ve (N-etoksümetilen)imino türevleri karışımı kolayca meydana gelir [68].



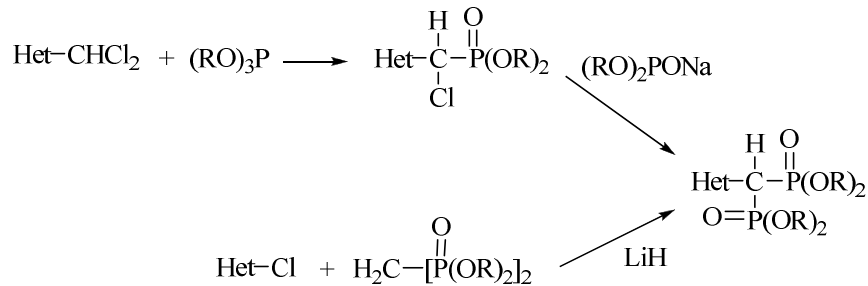
Şekil 2.54. Azotun modifikasyonu ile aminofosfonat eldesi

Fosfor grubunun modifikasyonu, aminofosfonat kimyasında; fosfonik asit türevlerinin esterifikasyonu ve sabunlaştırılması işlemlerindeki klasik reaksiyonlardır. Sterik engelli alkoller ile BroP (Bromotris (dimetilamino) fosfonyum hekzaflorofosfat) veya TPySIU (N,N,N',N'-bis(tetrametilen)kloronyum tetrafloroborat) reaktifleri kullanıldığında, asit grubunun birinde seçici olarak esterleşme (Şekil 2.55) meydana gelir [63].



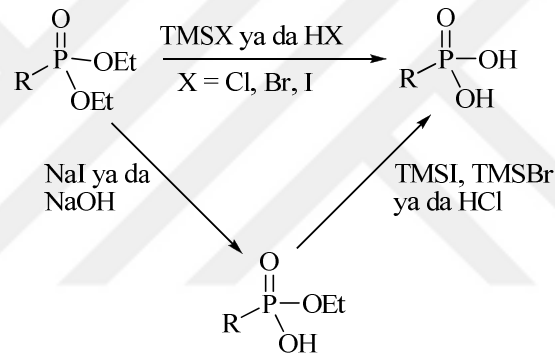
Şekil 2.55. Fosforun modifikasyonu ile aminofosfonat eldesi

Süstitüe bisfosfonatların sentezinde (Şekil 2.56), klasik iki metot vardır. Birinci metotta; ilk olarak, bir halo-substrat ile trialkil fosfit arasında Arbuzov reaksiyonu sonucu monofosfonat oluşur. Bunu, oluşan monofosfonata dialkil fosfonatın eklenmesi izler. Daha sonra bu yöntem geliştirilerek; aynı kap içerisinde, protik bir reaktifin ortama sokulmasıyla dialkil fosfonat kullanımına gerek duyulmadan, simetrik bisfosfonatlar elde edilmiştir. İkinci metotta ise; sentezi istenen bisfosfanat için, halo-substrat ile tetraalkil metan-1,1-bisfosfonat gibi Wittig-Horner reaktifleri kullanılır [70].



Şekil 2.56. Süstitüe bisfosfonatların sentez yöntemleri

Dialkil fosfonatların, fosfonik asite tamamen hidrolizi (Şekil 2.57) için, genellikle iki yöntem uygulanır. Birinci yöntemde, polar bir solvent içerisinde konsantre HCl veya HBr gibi güçlü inorganik asitler kullanılır. Sulu HCl kullanıldığında reflüks etmek gerekirken, HBr kullanıldığında oda sıcaklığı yeterlidir. Ancak; HCl ve HBr güçlü asitler olduğundan, ester veya imin gruplarında da eşzamanlı reaksiyonlar meydana gelebilir. İkinci yöntemde ise, dikolormetan veya aseton gibi polar aprotik çözücüler içerisinde; TMSBr, TMSI veya TMSCl-NaI kombinasyonu gibi trimetilsilil halojenürler kullanılır. Seyreltilmiş hidroklorik asit, alkali metal halojenürler, PhSH/NEt₃ ve TMSOK gibi reaktifler, fosfonik ester gruplarının sadece birini seçici olarak hidroliz etmeye olanak tanır. Bu seçicilik, bu reaktiflerin reaktivitelerinin daha az olmasından kaynaklanır [58].

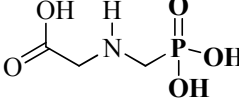
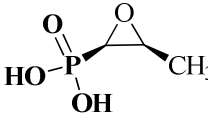
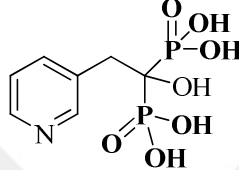
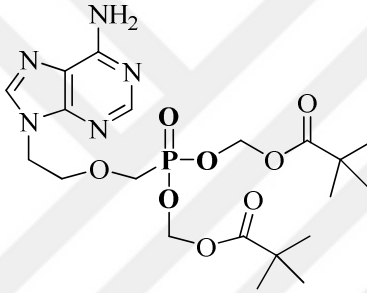
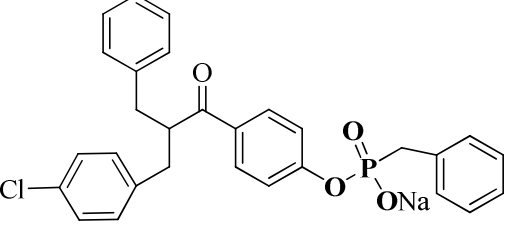
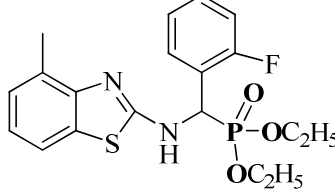
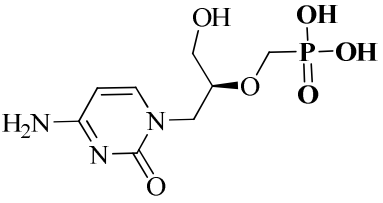


Şekil 2.57. Dialkil fosfonatların hidroliziyle fosfonik asit oluşumu

2.2.3.2. Fosfonat türevlerinin biyolojik özellikleri

Fosfonat ve fosfonik asit türevlerinin biyolojik aktivite potansiyellerini gösteren çok sayıda araştırma yapılmıştır. Çok yararlı ve çeşitli özellikler gösteren bu bileşiklerin; enzim inhibitörü [61], antiinflammatör [71], antimikrobiyal [72], antibakteriyel [73], anti-hepatit-C [74], antikanser [75], antiparazit [76], antiviral [77], antifungal [78], antirezorptif [79], anti-HIV [80] vb. sayısız tıbbi etkilerinin yanı sıra, zirai olarak; insektisit [81], herbisit [82] ve pestisit [83] olarak kullanıldığı belirlenmiştir.

Tablo 2.4. Bazı fosfonat türevlerinin biyolojik özellikleri

Molekül	Biyolojik Özellik	Kaynak
	Herbisit	[84]
	Antibiyotik	[85]
	Antihiperkalsemi	[86]
	Hepatit B tedavisi	[87]
	Prostaglandin antagonisti	[88]
	Pestisit	[89]
	Antiviral	[90]

2.3. Paladyum Katalizli Çapraz Kenetlenme Reaksiyonları

Son otuz yılın kimya literatürü incelendiğinde, organometalik kimya alanındaki araştırmaların her zamankinden daha yaratıcı olduğu görülür. Bu araştırmaların büyük bir kısmını, metal katalizli karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağ oluşumunu içeren reaksiyonlar oluşturur [91].

Metal katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonlarında; katalizör olarak bir metal bileşiği kullanılarak, iki molekül parçası birleştirilir. Kimya alanında 2010 Nobel ödülü, 40 yıl önce ilk kez gerçekleştirilen paladyum katalizli karbon-karbon çapraz kenetlenme reaksiyonunun araştırmacıları; Heck, Negishi ve Suzuki'ye verildi. İlk yıllardan beri, çapraz kenetlenme reaksiyonları modern organik sentezin önemli bir unsuru oldu ve periyodik tablonun d-blokunun birinci ve ikinci sıra neredeyse her elementi için reaksiyonlar geliştirildi. Paladyum, bakır, nikel ve demir elementi içeren katalizörler; çapraz kenetlenme reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılan geçiş metali bileşiklerine örnek olarak verilebilir [92].

2.3.1. Paladyum katalizörleri

Paladyum; 1803'te Wollaston'un keşfinden bu yana kuyumculukta, ilaçlarda, fotoğrafçılıkta, elektronik bileşenlerde ve bir dizi sentetik dönüşümlerde katalizör olarak yaygın bir şekilde kullanıldı. Son yıllarda, karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağlarının oluşumu reaksiyonlarında hem homojen hem de heterojen katalizlerde farklı paladyum katalizörleri geliştirildi [93].

1960'ların sonunda, katalitik ya da sitokiyometrik paladyum(II) varlığında, aril bileşiklerinin kenetlenme reaksiyonunu geliştiren Richard Heck tarafından; paladyum, organik kimyaya tanıtılmıştır. Takip eden yıllarda, paladyumun aracılık ettiği çok sayıda yeni karbon-karbon kenetlenme reaksiyonları yayınlandı. Bugün; paladyum katalizli coupling reaksiyonları, organik sentezler için yaygın olarak kullanılan ve son derece yararlı araçlardır [8].

Tablo 2.5. Paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları

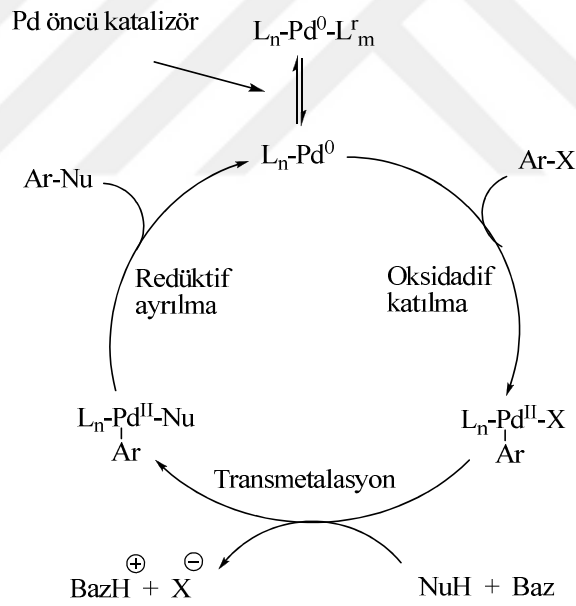
Reaksiyonun Adı	Bağ Türü	Genel Reaksiyon	Kaynak
Kumada-Corriu	C-C	$R-X + R'-MgX \xrightarrow{[Pd]} R-R'$	[95]
Heck-Mizoroki	C-C	$R'-X + H-C \equiv C \xrightarrow[Baz]{[Pd]} R'-C \equiv C$	[96]
Sonogashira-Hagihara	C-C	$R'-X + R''-C \equiv C-H \xrightarrow[Baz, Cu]{[Pd]} R'-C \equiv C-R''$	[97]
Negishi	C-C	$R-X + R'-ZnX \xrightarrow{[Pd]} R-R'$	[98]
Stille-Migita	C-C	$R-X + R'-SnR'' \xrightarrow{[Pd]} R-R'$	[99]
Suzuki-Miyaura	C-C	$R-X + R'-B(OR)_2 \xrightarrow[Baz]{[Pd]} R-R'$	[100]
Hirao	C-P	$R'-X + H-P(OR'')_2 \xrightarrow[Baz]{[Pd]} R'-P(OR'')_2$	[101]
Hiyama-Hatanaka	C-C	$R-X + R'-SiR_3'' \xrightarrow[Baz]{[Pd]} R-R'$	[102]
Buchwald-Hartwig	C-N	$R'-X + H-N \begin{smallmatrix} R'' \\ R''' \end{smallmatrix} \xrightarrow{[Pd]} R'-N \begin{smallmatrix} R'' \\ R''' \end{smallmatrix}$	[103]
Fukuyama	C-C	$R-Zn-I + R'-CO(SEt) \xrightarrow{[Pd]} R-C(=O)-R'$	[104]
Liebeskind-Srogl	C-C	$R'-B(OR)_2 + R''-CO(SR''') \xrightarrow[CuTC]{[Pd]} R'-C(=O)-R''$	[105]

Son zamanlarda; $Pd(PCy_3)_2$ ve $Pd(PBu_3)_2$ gibi katalitik aktif bileşikler rapor edilmesine rağmen, neme duyarlı $Pd(0)$ bileşikleri ve PdL_2 türü katalizörlerin çapraz kenetlenme reaksiyonlarında kullanımı nadirdir. Bu bileşiklerin yerine, kolayca değiştirilebilen ve ticari olarak kullanışlı ön katalizörler tercih edilir. Paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonlarında, yaygın olarak $Pd(OAc)_2$ katalizörü kullanılır. $Pd(II)$ tuzunun çözeltisi veya süspansiyonuna fosfin eklenmesiyle, aktif katalizör oluşturulabilir. Reaksiyon öncesinde veya reaksiyon anında; PdX_2 ve $2PPh_3$

ile oluşturulan $\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)_2$ türü paladyum(II) bileşikleri, çapraz kenetlenme reaksiyonlarında paladyum kaynağı olarak kullanılır. Çapraz kenetlenme kimyasında; en yaygın kullanılan paladyum katalizörlerinden biri $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ bileşiğidir. 18 elektronlu kompleks, çözeltide ayrışarak; üç ligantlı, 16 elektronlu $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ haline gelir. Paladyum(0) katalizörünün oluşumunda yaygın kullanılan diğer paladyum(0) ön katalizörleri; $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ve $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ bileşikleridir. Bu katalizörler; havada kararlı olduklarından ve kolayca saklanıp kullanılmalarından dolayı, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ bileşiğine göre avantajlıdır [94].

2.3.2. Çapraz kenetlenme reaksiyonlarının genel mekanizması

Genel olarak; çapraz kenetlenme reaksiyonlarında, elektrofil olan bir kısım ile nükleofil olan bir kısım bir araya gelir [92].



Şekil 2.58. Kenetlenme reaksiyonlarının genel mekanizması

Bu kataliz döngüsünün (Şekil 2.58) ilk adımı, oksidatif katılma adıdır. Bir metal, elektrofilin sigma bağının içine yerleşir. Bu adım, metalin oksidasyon durumunu artırır ve metale bağlanan ligandların sayısı artar. Transmetalasyon (ligand değişimi) basamağında; nükleofil, metalin bir ligandıyla yer değiştirir. Transmetalasyondan sonra, her iki molekül kısmı metale bağlanır. Redüktif ayrılma basamağında; her iki

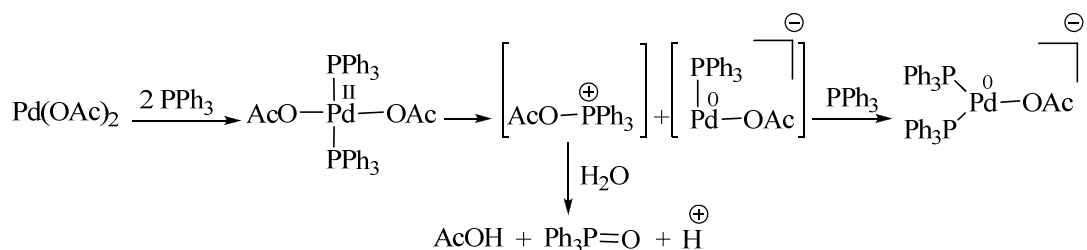
molekül kısmı birleşerek sigma bağının oluşmasıyla, yeni bir organik molekül oluşur. Ayrılan metal ise; başlangıçtaki oksidasyon durumuna dönerek, yeniden kataliz döngüsünü başlatmak için hazır hale gelir [92].

2.3.2.1. Paladyum katalizörünün indirgenmesi

Son yıllarda, paladyum(0) katalizli çok sayıda kenetlenme reaksiyonu geliştirilmiştir. Bu kenetlenme reaksiyonları, organik kimyanın geniş bir alanında kullanılır [93]. Pd(0) katalizörü olan Pd(PPh₃)₄; oldukça pahalıdır ve bekleme süresinde tamamen stabil değildir [106].

Düşük maliyeti ve yüksek kararlılığından dolayı, çapraz kenetlenme reaksiyonlarında sıklıkla, paladyum(II) içeren öncü katalizörler (Şekil 2.59) kullanılır. En sık kullanılan bileşikler; paladyum asetat ve paladyum klorürdür [60].

Paladyum kaynağı olarak Pd(OAc)₂ kullanıldığında, paladyuma koordine olmuş fosfin ligandının yardımıyla indirgenme meydana gelir. Zayıf bağlı paladyum(0) ara ürünü kararsızdır ve çözeltide paladyumu tutmak için fosfin ligandı eklenmek zorundadır. Bu yüzden, aktif katalizör elde edebilmek için; Pd(OAc)₂ ve üç ekvalent fosfin ligandı kullanılmalıdır. Fosfin destekli paladyum indirgeme işlemi, Pd(NO₃)₂ gibi diğer oksiasitlerin paladyum(II) tuzları için de geçerlidir. Ancak; PdCl₂ gibi halojen tuzlarının kullanılması durumunda, bu mekanizma geçerli değildir. PdCl₂ bileşiği; Pd(0) öncüsü olarak kullanıldığı zaman, paladyumun indirgenmesi için reaksiyon karışımında bir tersiyer amin bulunması önerilir [60].



Şekil 2.59. Paladyum(II) katalizöründen paladyum(0) katalizörü hazırlanması

2.3.2.2. Oksidatif katılma

Oksidatif katılma boyunca, $C(sp^2)-X$ bağı kırılır ve hem aril hem de halojen bileşenlerinin ligant olarak taşındığı bir paladyum(II) kompleksi oluşur. Oksidatif katılma oranı, hem başlangıçtaki paladyum(0) kompleksinde bulunan ligantlara hem de aril halojenürün yapısına bağlıdır. Reaksiyon sırasında; paladyum bir dereceye kadar, sp^2 karbonuna saldıran nükleofil olarak davranır. Ancak; bu aşamada hızı belirleyici olan, ayrılan grubun bağının kırılmasıdır. Bu yüzden; halobenzenlerin reaktivitesi, C-X bağının gücü ile uyumludur. Yani, oksidatif katılma basamağı; Ph-I bileşiğinde en hızlı, Ph-Br bileşiğinde daha yavaş ve Ph-Cl bileşiğinde ise en yavaştır (bağ ayrışma enerjileri Ph-X= Cl-96 kcal/mol, Br-81 kcal/mol, I-65 kcal/mol) [60].

2.3.2.3. Ligand değişimi (Transmetalasyon)

Çapraz kenetlenme reaksiyonlarının üç temel basamağı arasında en az bilineni; organometalik ana grubun, ligant olarak paladyuma kovalent bağ ile bağlandığı transmetalasyon kademesidir. Bu dönüşümü geçiren çeşitli organometalik reaktifler (Mg, Zn, B, Si, Sn gibi) bilinir ve mekanizmaları organik kısımlarının benzerliğine veya reaksiyon çözücüsü ve sıcaklığına göre değişebilir [107].

Transmetalasyon reaksiyonları, bir organik R grubunun (alkil, aril, vinil vb.) bir metalden başka bir metale transferiyle oluşur. Bu nedenle, bu reaksiyonlar; bir metal-karbon bağının bölünmesine ve beraberinde yeni bir metal-karbon bağının oluşmasına yol açar [108].

2.3.2.4. Redüktif ayrılma

Redüktif ayrılma basamağında; bir metal kompleksindeki kovalent bağlı iki ligantın ayrılarak, birbirleriyle yeni bir bağ oluşturması sonucunda organik ürün meydana gelir. Redüktif ayrılma, oksidatif katılmanın tersidir. Hacimli kompleksler oksidatif eklenmenin hızını arttırırken, elektronca zengin ligantlar redüktif ayrılmayı yavaşlatır [107].

Hem karbon-karbon hem de karbon-heteroatom bağı oluşum sürecinde, redüktif ayrılma basamağı kapsamlı olarak incelenmiştir. Oksidatif katılmaya zıt olarak, metal merkezinde elektron yoğunluğunun düşük olması, redüktif ayrılmayı kolaylaştırır [60].

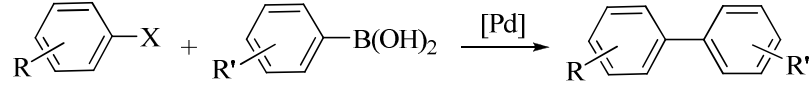
2.3.3. Karbon-karbon bağ oluşumu

Paladyum katalizli kenetlenme kimyasının mucidi, genellikle Profesör Richard Heck olarak düşünülür. Önceden yayınlanan organometalik kenetlenme reaksiyonlarındaki diğer raporlara rağmen; onun çalışmalarıyla, Pd-katalizli reaksiyonlar yaygın olarak uygulanmaya başlandı. O, ilk olarak 1972'de; Pd katalizli aril halojenürler ile vinilik süstitüsyon reaksiyonlarını yayınladı ve bunu Mizoroki tarafından farklı koşullar altında aynı dönüşümün yayınlanması izledi. 1970'ler boyunca, Pd-katalizli karbon-karbon çapraz kenetlenme reaksiyonlarının daha fazla örnekleri görülmeye devam etti. Sonogashira tarafından, alkenlerden ziyade; bakır ve paladyum katalizörü kullanılarak aril halojenür ve alkin bileşiklerinin kenetlenme reaksiyonları geliştirildi. Stille, kenetlenme kimyasında kalay reaktiflerini keşfetti. Sırasıyla; Negishi ve Murahashi (Nikel katalizörünün kullanıldığı daha önceki yayından dolayı, bu reaksiyondan genellikle Kumada kenetlenme reaksiyonu olarak bahsedilir.) tarafından, organometalik çinko ve magnezyum türevleri ile aril halojenürlerin kenetlenme reaksiyonu rapor edildi. Heck kimyasından oldukça sonra gelişmesine rağmen, biaril türevlerinin hazırlanması için boronik asit veya esterlerin kullanıldığı Suzuki-Miyaura reaksiyonu, ilaç kimyasında hızlıca kabul gördü. Suzuki ve Miyaura 1979 yılında; ilk olarak alkenil boronatlar ve alkenil halojenürlerin kullanıldığı ana reaksiyonu yayınladı. Daha sonra 1981 yılında, fenil boronik asit ve aril halojenürlerin klasik kenetlenme reaksiyonu rapor edildi [109].

2.3.3.1. Suzuki-Miyaura reaksiyonu

Organobor bileşikleri ile organik halojenürler veya pseudohalojenürler arasında gerçekleşen Suzuki-Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonu (Şekil 2.60),

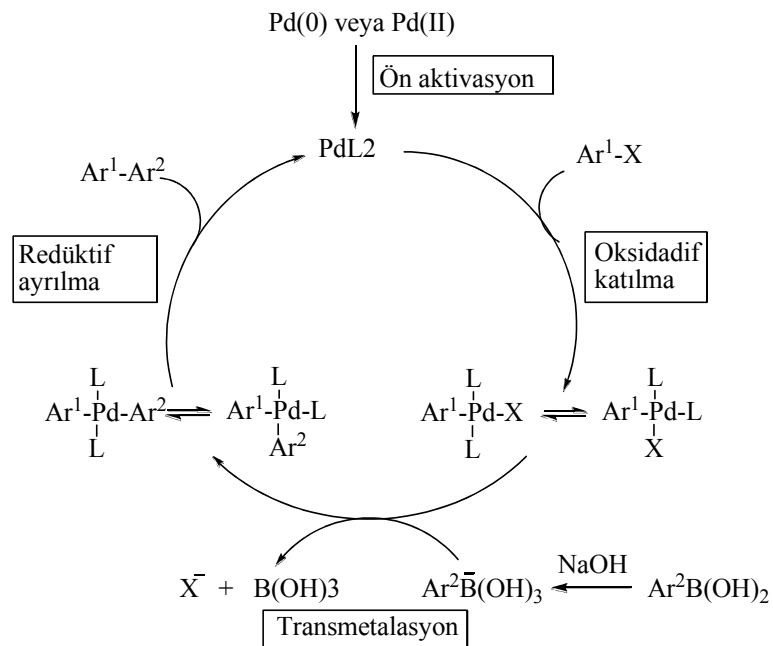
karbon(sp²)-karbon(sp²) bağının oluşturulmasındaki, en etkili yöntemlerden birisi olarak düşünülebilir [110].



Şekil 2.60. Suzuki-Miyaura reaksiyonu

Yeni katalizörler ve metotların gelişmesiyle, çok geniş uygulamalar mümkündür. Böylece, reaksiyon bileşenlerinin kapsamı sadece ariller ile sınırlı olmayıp; alkiller, alkeniller ve alkinilleri de içerir. Boronik asitin yerine; organoboranlar veya boronat esterleri ve potasyum trifloroboratlar kullanılabilir [111].

Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonunun çoğunlukla kabul gören mekanizması; (Şekil 2.61) ilk olarak, aktif paladyum(0) türünün aril halojenüre oksidatif katılmasını içerir. Bunu, paladyum(II) merkezine (transmetalasyon) boronik asitin aril grubunun transferi izler. Son olarak; redüktif ayrılma, biaryl ürününü verir ve aktif paladyum(0) türü katalitik olarak yenilenir. Genel olarak; oksidatif katılma, hız belirleyici basamak olarak düşünülür. Ancak, transmetalasyon kademesini en önemli adım olarak dikkate alan bazı raporlar vardır [110].



Şekil 2.61. Suzuki-Miyaura reaksiyonunun mekanizması

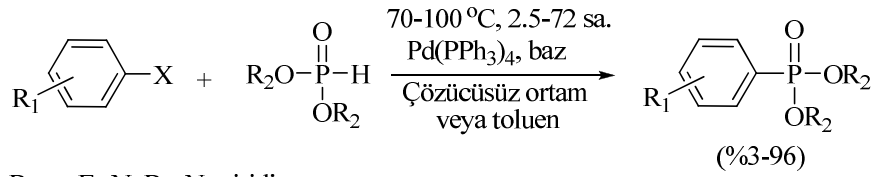
Karbon-karbon bağı oluşumu için son derece etkili bir metot olan Suzuki-Miyaura reaksiyonunu, endüstriyel uygulamalar için kullanışlı yapan bir dizi avantajlı özellik vardır: Başlangıç bileşenleri organoboronlar; kolayca elde edilebilir ve genellikle hava ve neme karşı kararlıdırlar. ılımlı ve elverişli reaksiyon şartları vardır. Daha az toksik inorganik yan ürünler kolayca uzaklaştırılır [113].

2.3.4. Karbon-fosfor bağ oluşumu

Karbon-fosfor bağının oluşumu için en sık kullanılan metot, Michaelis-Arbuzov reaksiyonudur. Ancak, nükleofilik yerdeğiştirmede, sp^2 -halojenlerin düşük reaktivitesinden dolayı; aril-, vinil ve allenilfosfonatların sentezinde, bu yaklaşım uygun değildir. Uzun yıllar arilfosfonatlar; $POCl_3$ ile Fridel-Crafts reaksiyonu veya P_2O_5 ile aromatik bileşiklerin yüksek sıcaklıkta fosfonilasyonu gibi birkaç yöntemle elde ediliyordu. Vinilfosfonat ve fosfinatların sentezinde kullanılan, fosforokloridatlara organometalik bileşiklerin eklenmesi sert reaksiyon koşulları içeriyordu. Hirao grubunun bir dizi raporları ile birlikte; H-fosfonat esterleri ile vinil ve aril halojenürlerin paladyum katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları, aril/vinilfosfonat bileşiklerinin sentezi alanında büyük buluş oldu [60].

2.3.4.1. Hirao reaksiyonu

1980'lerin başında Hirao ve öğrencileri, tetrakis(trifenilfosfin)paladyum katalizörü varlığında; dialkil fosfitler ile aril ve vinil halojenürlerin çapraz kenetlenme reaksiyonunu (Şekil 2.62) rapor etti. Onlar, aril halojenürden başlayarak; toluen içerisinde veya çözücü içermeyen koşullarda, çoğunlukla baz olarak trietilamin kullanarak, yüksek verimle (%92) arilfosfonatları elde etti. İlgi çekici olan bu metottaki tek sorun, $Pd(PPh_3)_4$ (tetrakis(trifenilfosfin)paladyum) katalizörünün oldukça pahalı olması ve sürekli olarak tamamen kararlı olmamasıdır. Bu reaksiyonda, katalizör olarak; sıklıkla P-ligandlarının tek ve iki dişli birçok türü ile birleştirilmiş $Pd(0)$ ve $Pd(II)$ kompleksleri kullanılır. P-ligandının yokluğunda $Pd(OAc)_2$ ve $PdCl_2$ gibi paladyum tuzları kullanılmış, fakat sırasıyla; %58 ve %7 verim alınmıştır [106].



Baz = Et₃N, Bu₃N, piridin

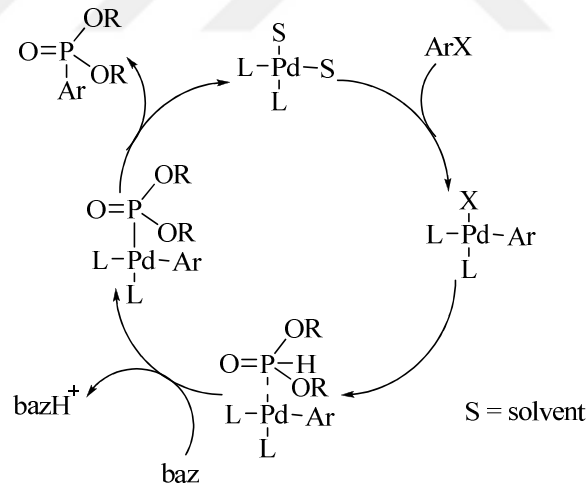
R₁ = 4-NH₂, 2-NH₂-5-Me, 4-OH, 2-CH₂OH, 4-OCH₃, 2-CH₃, 4-F, 4-NO₂ vs.

R₂ = -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃

X = I, Br

Şekil 2.62. Hirao reaksiyonu

Hirao kenetlenme reaksiyonu, geniş ölçüde geliştirilmiş ve mekanistik açıdan ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu çalışmalar, katalitik döngünün (Şekil 2.63); paladyum(0) katalizörünün bir aril halojenüre oksidatif katılmasıyla başladığını ve aril-paladyum kompleksinin oluştuğunu destekler. Bir sonraki adımda, fosfor nükleofili koordine olarak aril-paladyum türüyle kompleks oluşturur. H-fosfonat diesteri bir baz ile proton kaybeder ve daha sonra redüktif ayrılma ile aril fosfonat ürünü oluşur [93].



Şekil 2.63. Hirao reaksiyonunun mekanizması

BÖLÜM 3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneyisel çalışmalarda, Heidolph ve VWR ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemleri IKA döner buharlaştırıcı kullanılarak gerçekleştirildi. Madde tartımları KERN hassas terazide yapıldı.

Elde edilen maddelerin erime noktaları Schorpp MPM-H1 marka cihazı kullanılarak tespit edildi.

^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR ve ^{31}P NMR spektrumları, VARIAN Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

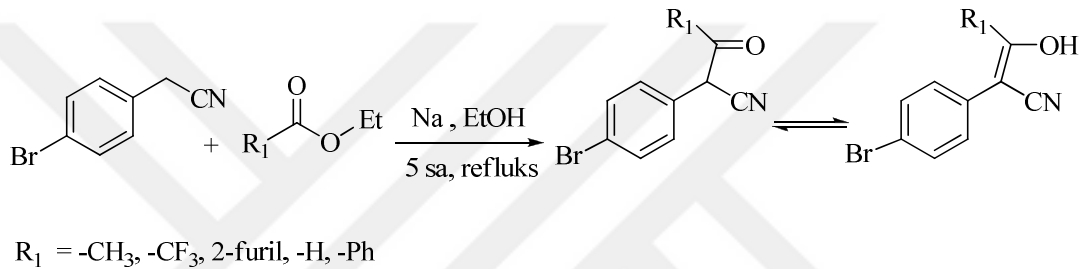
Seçilen bazı bileşiklerin IR spektrumları Perkin Elmer Spectrum Two cihazı ile XRD spektrumları ise Bruker APEX II QUAZAR cihazı ile elde edildi.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar; Fluka, Merck, Alfa Aesar ve Sigma firmalarından temin edildi. Çözücülerin tamamı reaksiyon öncesinde yüksek düzeyde saflaştırıldı[114,115].

3.2. Deneysel Çalışmalar

Hedeflenen bileşiklerin sentezi için ayrıntılı literatür araştırması yapıldı ve bileşiklerin sentezi için farklı metotlar denendi. Bileşiklerin içerdiği fonksiyonel gruplar göz önünde bulundurularak, verimlerin daha yüksek olduğu yöntemler tercih edildi. Bileşiklerin, çözünürlükleri ve içerdiği fonksiyonel grupların farklılığına göre tercih edilen literatürlerin reaksiyon şartlarında bazı değişiklikler yapıldı.

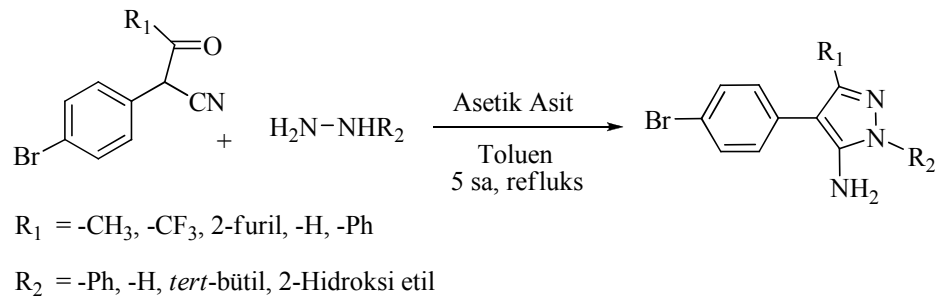
3.2.1. Yöntem A: β -ketonitril türevlerinin (BS-1) sentezi



Şekil 3.1. β -ketonitril türevlerinin (BS-1) sentezi

100 mL'lik iki boyunlu balon içerisine alınan; 0,92 g sodyum metali (0,04 g atom), 20 mL mutlak etanol içerisinde 30 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra karışım üzerine, 3,92 g 4-bromofenilasetonitril (20 mmol) bileşiği eklenerek 30 dakika daha karıştırılmaya devam edildi. Bir damlatma hunisine alınan, 1,25 ek. etil esteri türevi (25 mmol) bir saat süresince damla damla ilave edildi. Karışım, yaklaşık 3-4 saat süreyle refluks edildi. Soğutulan karışıma, eter-su ile ekstraksiyon yapıldı. Sulu faz alınarak üzerine, %10'luk HCl çözeltisi eklendi. Tekrar eter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz %10'luk sodyumbikarbonat çözeltisi ve ardından su ile yıkandı. Organik faz bir erlene alınarak, sodyum sülfat ile kurutuldu. Daha sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Keto-enol tautomerisi içeren ürünler ayrılmadan ileri reaksiyona geçildi [116].

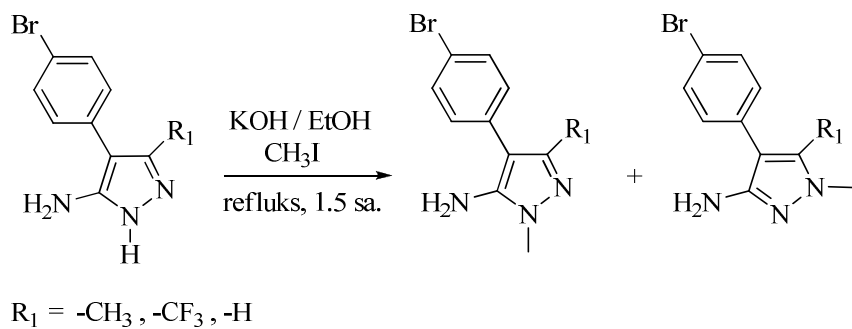
3.2.2. Yöntem B: 5-aminopirazol (BS-2) türevlerinin sentezi



Şekil 3.2. 5-aminopirazol (BS-2) türevlerinin sentezi

10 mmol BS-1 bileşiği ve 1,2 ek. hidrazin türevi (12 mmol) bir balona alınarak üzerlerine, 10 mL toluen ve %10 mol asetik asit (1 mmol) ilave edildi. Daha sonra karışım, 5 saat süreyle refluks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Daha sonra, etil asetat-su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz ayrılarak sodyum sülfat ile kurutuldu. Etil asetat uzaklaştırıldı. Ham ürün uygun bir çözücüde karıştırılarak katı hale getirildi. Çöken madde vakumda süzüldü. Elde edilen katı madde, uygun bir çözücüde kristallendirildi. Kristaller süzildükten sonra, kurumaya bırakıldı. Son olarak, gerekli analizler yapıldı [117].

3.2.3. Yöntem C: N-metil (3)5-aminopirazol türevlerinin sentezi

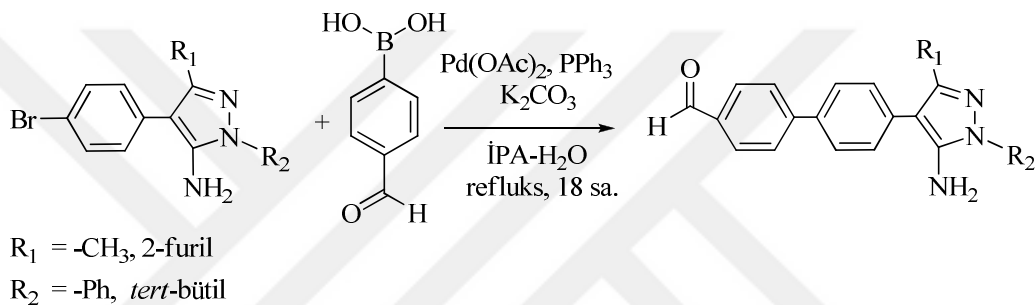


Şekil 3.3. N-metil (3)5-aminopirazol türevlerinin sentezi

10 mmol N-süstitüe olmayan pirazol bileşiği ve 1,25 ek. potasyum hidroksit (12,5 mmol, 0,7 g) bir balon içerisine alındı ve 10 mL mutlak etanol içerisinde karıştırılarak çözüldü. Çözelti üzerine, 1,25 ek. metil iyodür (12,5 mmol, 0,78 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 1.5 saat süre ile refluks edildi. Reaksiyon

tamamlandıktan sonra, karışım oda sıcaklığına getirildi. Etil alkol evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün üzerine 20 mL diklormetan ilave edilerek karıştırıldı. Diklormetan organik maddeleri çözerek, potasyum iyodürü çöktürdü. Karışım süzüldü ve süzöntü içerisindeki diklormetan evaporatörde uzaklaştırıldı. 3- ve 5-aminopirazol türevleri içeren ham ürün kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Ayrılan iki izomer, uygun çözücülerde kristallendirilerek analize hazır hale getirildi [118].

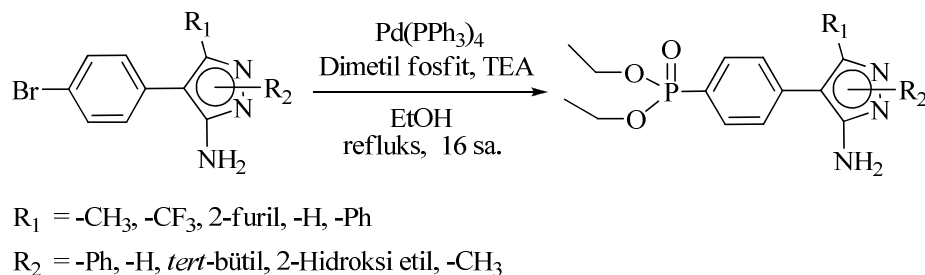
3.2.4. Yöntem D: Suzuki-Miyaura reaksiyonu ile benzaldehit (BS-3) türevlerinin sentezi



Şekil 3.4. Suzuki-Miyaura reaksiyonu ile benzaldehit (BS-3) türevlerinin sentezi

5 mmol BS-2 bileşiği, 1,3 ek. 4-formilbenzenboronik asit (6,5 mmol, 0,975 g), 3,5 ek. K₂CO₃ (17,5 mmol, 2,42 g), %5 mol Pd(OAc)₂ (0,25 mmol, 0,056 g) ve %15 mol PPh₃ (0,75 mmol, 0,197 g) bir balona alındı ve üzerine 20 mL İPA-H₂O (1:1) karışımı ilave edildi. Karışım, yaklaşık 18 saat süreyle refluks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etil asetat-su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz iki defa 50 mL 0.1 M NaOH çözeltisi ile daha sonra suyla yıkandı. Organik faz, sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı [119].

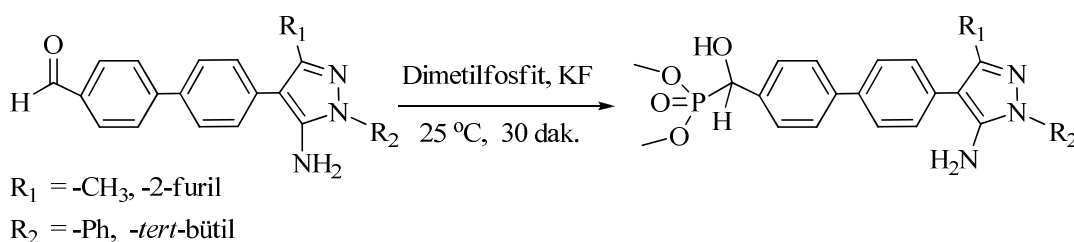
3.2.5. Yöntem E: Hirao reaksiyonu ile arilfosfonat (BS-4) türevlerinin sentezi



Şekil 3.5. Hirao reaksiyonu ile arilfosfonat (BS-4) türevlerinin sentezi

2 mmol arilbromür türevi, 1,2 ek. dimetilfosfit (0,225 mL), % 2 mol (0,04 mmol) tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0) ve 1,5 ek. trietilamin (0,42 mL) bir balon içerisine alınarak, üzerine 10 mL etanol ilave edildi. Karışım, 16 saat süreyle reflux edildi. Organik kısım, önce doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi daha sonra su ile yıkandı. Sodyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı [120].

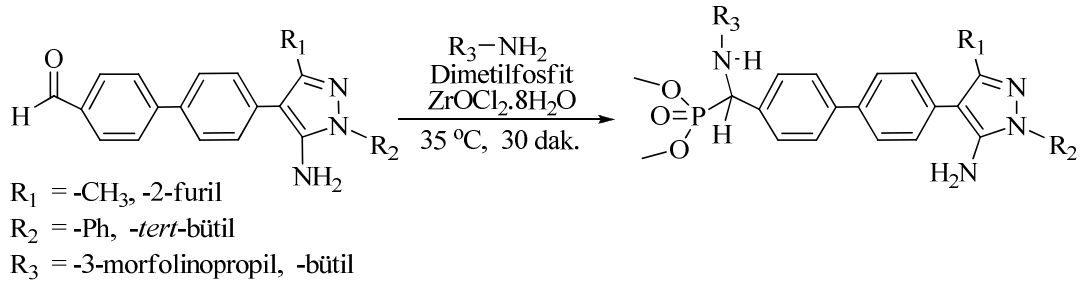
3.2.6. Yöntem F: Pudovik reaksiyonu ile α -hidroksifosfonat (BS-5) türevlerinin sentezi



Şekil 3.6. Pudovik reaksiyonu ile α -hidroksifosfonat (BS-5) türevlerinin sentezi

10 mL'lik bir balon içerisine alınan 2 mmol aldehit türevi çok az miktar kuru DCM ile çözüldü ve üzerine 1,03 ek. dimetilfosfit (0,192 mL) ilave edildi. Karışım, 5 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım üzerine, 5 ek. potasyum florür (0,581 g) eklenerek yaklaşık 30 dakika süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon, İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, diklormetanda çözülerek süzülde. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, kolon kromatografisiyle saflaştırıldı [121].

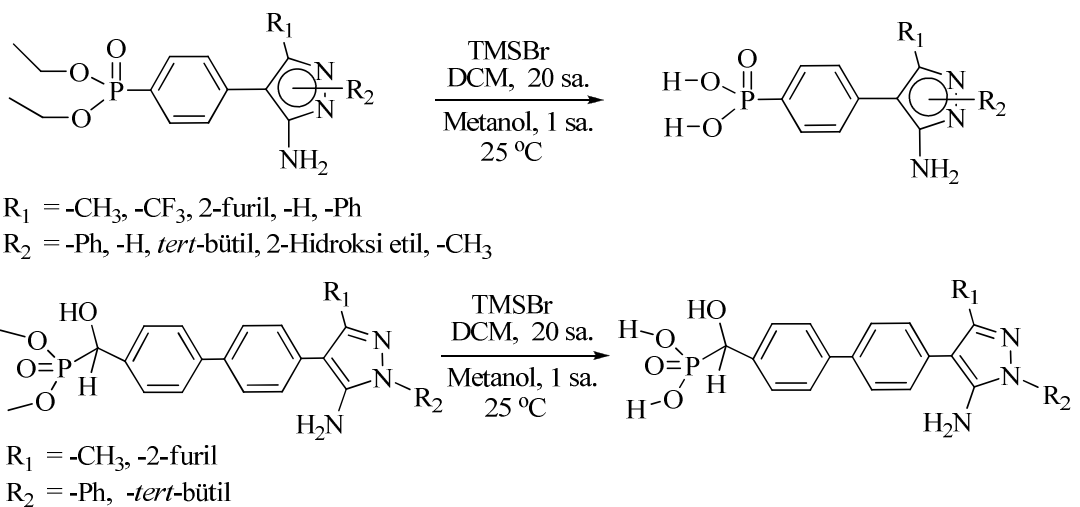
3.2.7. Yöntem G: Kabachnik-Fields reaksiyonu ile α -aminofosfonat (BS-6) türevlerinin sentezi



Şekil 3.7. Kabachnik-Fields reaksiyonu ile α -aminofosfonat (BS-6) türevlerinin sentezi

2,5 mmol aldehit türevi, 2,5 mmol primer amin türevi, 1,2 ek. dimetilfosfit (0,28 mL 3 mmol) ve % 10 mol $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ (81 mg, 0,25 mmol) bileşiği, 10 mL'lik balon içersine alınarak yaklaşık 35 °C de 30 dakika süre ile karıştırıldı. Reaksiyon, İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etil asetat ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz ayrılarak Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı [122].

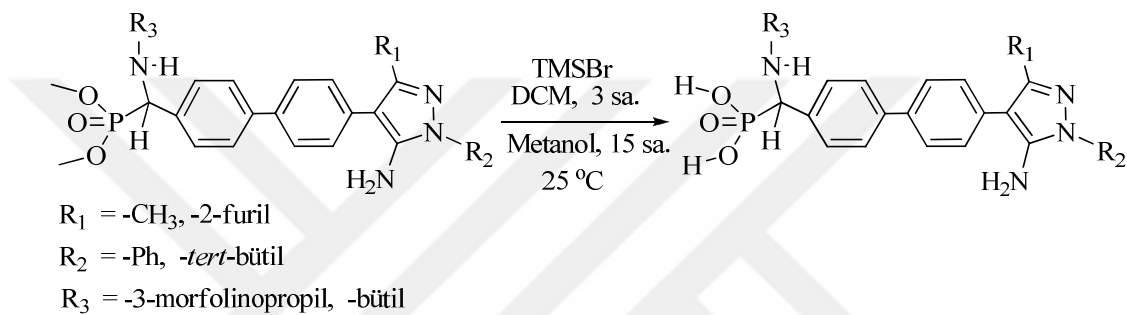
3.2.8. Yöntem H: Arilfosfonik asit (BS-7) ve α -hidroksifosfonik asit (BS-8) türevlerinin sentezi



Şekil 3.8. Arilfosfonik asit (BS-7) ve α -hidroksifosfonik asit (BS-8) türevlerinin sentezi

1 mmol arilfosfonat ya da α -hidroksifosfonat bileşiği, 5 mL kuru diklormetan içerisinde çözüldü. İnert atmosfer altında karışıma, 8 ek. TMSBr (1,06 mL) ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 20 saat süreyle karıştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 5 mL metanol ilave edilerek, 1 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen saf ürünün analizi yapıldı [121].

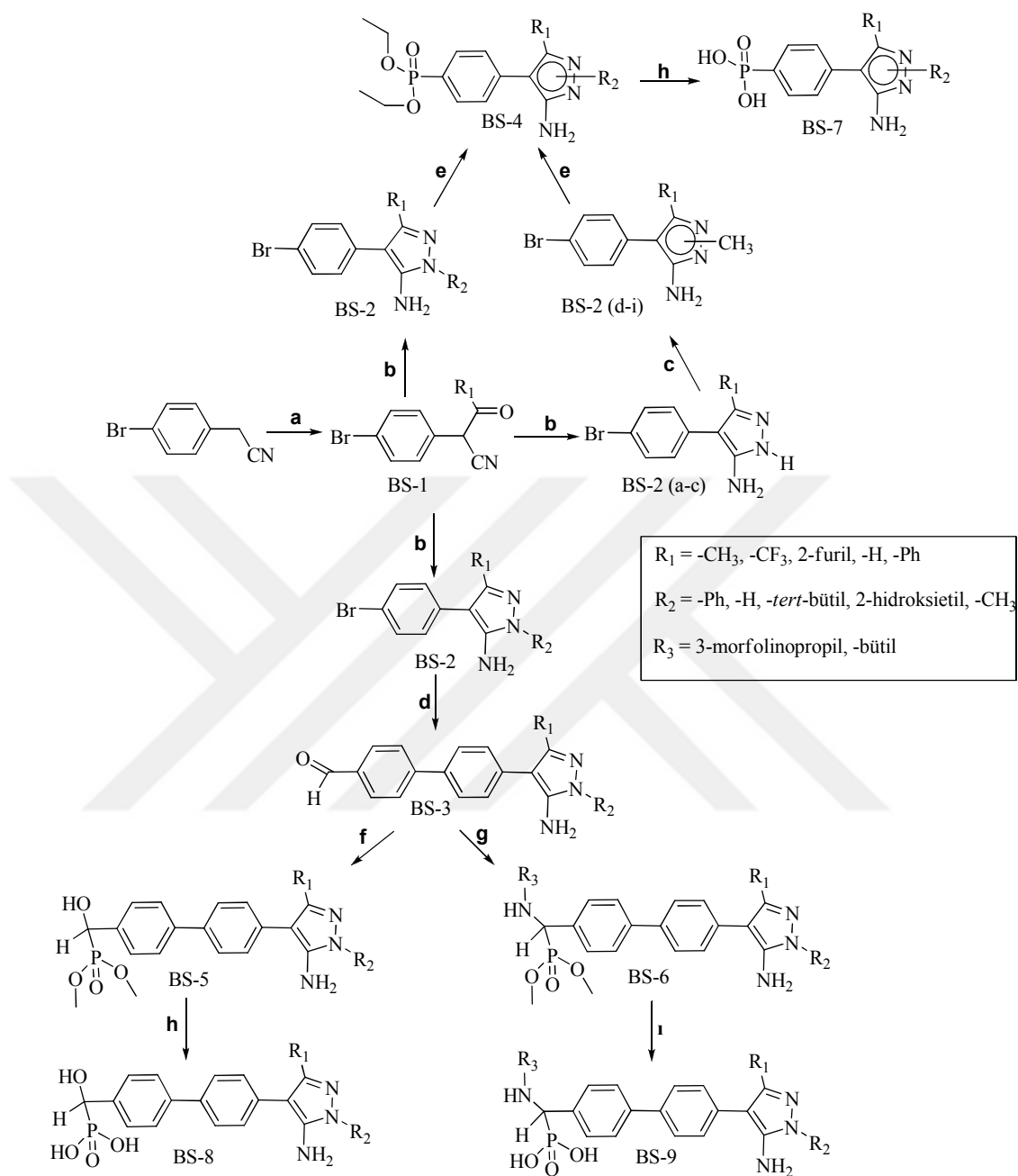
3.2.9. Yöntem I: α -aminofosfonik asit (BS-9) türevlerinin sentezi



Şekil 3.9. α -aminofosfonik asit (BS-9) türevlerinin sentezi

25 mL' lik reaksiyon balonuna konulan α -aminofosfonat bileşiği (1 mmol), buz banyosu içerisinde ve azot atmosferinde, yaklaşık 5 mL kuru diklormetan içerisinde çözüldü. Karışım üzerine 3 ek. TMSBr (0,396 mL, 3 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldıktan sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım üzerine yaklaşık, 15 mL metanol ilave edilerek oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen saf ürünün analizi yapıldı [123].

Sentezlenen bileşikler ve kullanılan yöntemler toplu olarak aşağıda (Şekil 3.10) gösterilmiştir. Başlangıç maddesi olarak 4-bromofenil asetonitril bileşiği kullanılmış ve belli yöntemler sonucunda; fosfonat grubu ve fosfonik asit grubu içeren bazı aminopirazol bileşikler sentezlenmiştir.

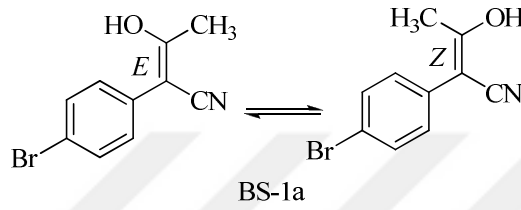


a: Na, EtOH, R_1COOEt , 5 sa., refluks, **b:** Toluene, AcOH, R_2NHNH_2 , 5 sa., refluks, **c:** KOH, EtOH, CH_3I , 1,5 sa., refluks, **d:** K_2CO_3 , IPA- H_2O , 4-formilbenzenboronik asit, $Pd(OAc)_2$, PPh_3 , 18 sa., refluks, **e:** TEA, EtOH, $Pd(PPh_3)_4$, 18 sa., refluks, **f:** Dimetilfosfit, DCM, KF, 30 dak., 25 °C, **g:** R_3NH_2 , Dimetilfosfit, $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$, 30 dak., 35 °C, **h:** (i) TMSBr, DCM, 20 sa., 25 °C, (ii) MeOH, 1 sa., 25 °C, **i:** (i) TMSBr, DCM, 3 sa., 25 °C, (ii) MeOH, 15 sa., 25 °C,

Şekil 3.10. Elde edilen bileşiklerin toplam sentez şeması

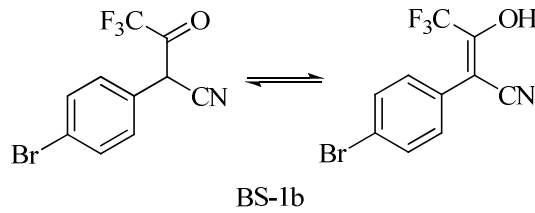
BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. β -ketonitril (BS-1) Türevlerinin Spektrel Verileri



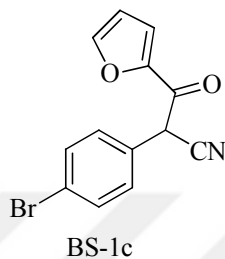
2-(4-bromofenil)-3-oksobütannitril (BS-1a) bileşiği; 2,46 mL etil asetat kullanılarak, Yöntem-A'ya göre sentezlendi. Ham ürün, heptan-etanol karışımında kristallendirildi. Analiz sonuçlarına göre, elde edilen ürünün; E ve Z izomerlerinin bir arada olduğu, enol formunun karışımı halinde bulunduğu görüldü. Verim % 71. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 1 ve Ek 2'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.57 (m), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz), 2.33 (s), 2.05 (s). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 170.51, 169.92, 132.76, 132.22, 131.87, 131.70, 129.47, 121.22, 120.76, 119.51, 86.47, 85.87, 22.48, 19.56.



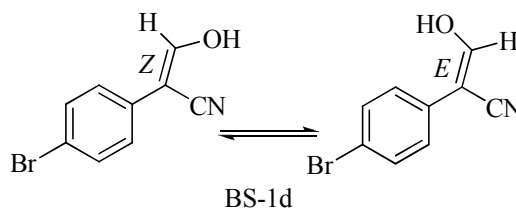
2-(4-bromofenil)-4,4,4-trifloro-3-oksobütannitril (BS-1b) bileşiği; 2,97 mL etil trifloroasetat kullanılarak, Yöntem-A'ya göre sentezlendi. Analiz sonuçlarına göre, elde edilen ürünün; keto ve enol tautomerlerin karışımı halinde olduğu görüldü. Saflaştırma işlemi yapılmadan, ileri reaksiyonlara devam edildi. Verim % 73. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{19}F NMR spektrumları sırasıyla; Ek 3, Ek 4 ve Ek 5'te verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45 (m, 4H), 7.20 (m, 4H), 4.87 (s, 1H), 4.30 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.57, 157.53, 155.44, 154.93, 154.42, 153.81, 149.32, 148.30, 134.99, 134.45, 132.95, 132.77, 132.36, 132.18, 131.29, 130.78, 130.64, 130.41, 130.24, 129.89, 124.32, 121.79, 121.42, 117.87, 117.27, 113.45, 107.37, 105.18, 80.17, 40.09. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -75.87.



2-(4-bromofenil)-3-(furan-2-il)-3-oksopropannitril (BS-1c) bileşiği; 3 mL etil 2-furoat kullanılarak, Yöntem-A'ya göre sentezlendi. Ham ürün, hekzan-etil asetat (10:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak turuncu renkte yağmsı madde elde edildi. Analiz sonuçlarına göre, elde edilen ürünün; keto formunda olduğu görüldü. Verim % 65. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 6 ve Ek 7'de verilmiştir.

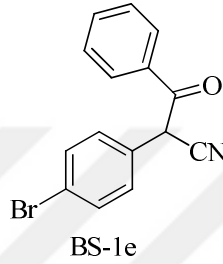
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.60 (dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177.08, 149.83, 148.20, 132.87, 130.26, 129.15, 123.80, 120.92, 115.91, 113.82, 46.02.



2-(4-bromofenil)-3-hidroksiakrilonitril (BS-1d) bileşiği; 2,02 mL etil format kullanılarak, Yöntem-A'ya göre sentezlendi. Ham ürün; hekzan-eter karışımında kristallendirildi. Analiz sonuçlarına göre, elde edilen ürünün; E ve Z izomerlerinin

bir arada olduğu, enol formunun karışımı halinde bulunduğu görüldü. Verim % 60. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 8 ve Ek 9’da verilmiştir.

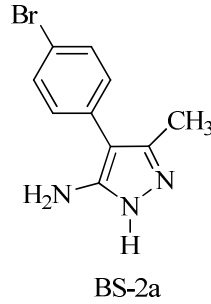
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.09 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 4H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 161.34, 159.89, 132.61, 132.48, 132.39, 131.86, 129.22, 126.88, 120.75, 120.35, 120.13, 117.41, 89.68, 89.38.



2-(4-bromofenil)-3-okso-3-fenilpropannitril (BS-1e) bileşiği; 3,58 mL etil benzoat kullanılarak, Yöntem-A’ya göre sentezlendi. Ham ürün; hekzan-etil asetat (10:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak sarı renkte yağimsı madde elde edildi. Analiz sonuçlarına göre, elde edilen ürünün; keto formunda olduğu görüldü. Verim % 55. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 10 ve Ek 11’de verilmiştir.

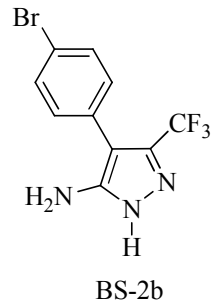
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.93 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 188.79, 134.99, 133.53, 133.06, 130.21, 129.57, 129.50, 129.40, 123.78, 116.50, 46.12.

4.2. (3)5-Aminopirazol (BS-2) Türevlerinin Spektrel Verileri



4-(4-bromofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-amin (BS-2a) bileşiği; 2,38 g BS-1a bileşiği ve 0,97 mL % 62'lik hidrazin hidrat kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün diklormetanda kristallendirilerek, sarımsı renkte katı madde elde edildi. Verim % 69. E.N.: 114-115 °C. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 12 ve Ek 13'te verilmiştir.

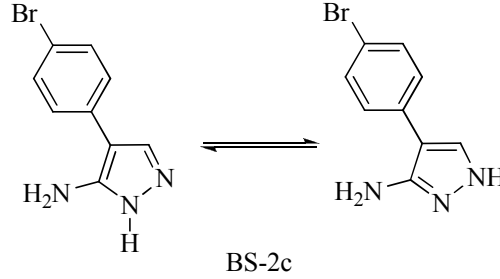
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.71 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 151.89, 138.41, 132.24, 132.19, 130.37, 120.15, 105.61, 11.16.



4-(4-bromofenil)-3-(triflorometil)-1H-pirazol-5-amin (BS-2b) bileşiği; 2,92 g BS-1b bileşiği ve 0,97 mL % 62'lik hidrazin hidrat kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; hekzan-eter karışımında kristallendirilerek, beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 64. E.N.: 144-145 °C. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{19}F NMR spektrumları sırasıyla; Ek 14, Ek 15 ve Ek 16'da verilmiştir.

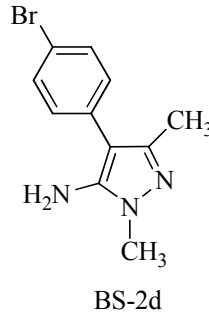
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 146.63, 138.56 (q,

$J = 36.1$ Hz), 132.20, 131.15, 129.53, 121.61, 121.52 (q, $J = 269.4$ Hz), 102.66. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -60.39.



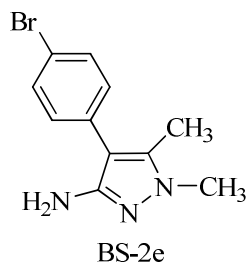
4-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5-amin (BS-2c) bileşiği; 2,24 g BS-1d bileşiği ve 0,97 mL % 62'lik hidrazin hidrat kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; heptan-etanol karışımında kristallendirilerek, sarımsı renkte katı madde elde edildi. Verim % 72. E.N.: 167-168 °C. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 17 ve Ek 18'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.58 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm): 152.16, 134.37, 132.03, 128.08, 117.83, 105.83.



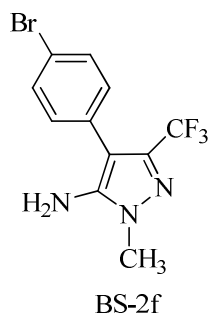
4-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amin (BS-2d) bileşiği; 2,52 g BS-2a bileşiği kullanılarak, Yöntem-C'ye göre sentezlendi. Oluşan 3- ve 5-aminopirazol karışımı; hekzan-etilasetat (2:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak 5-aminopirazol türevi elde edildi. Verim % 45. E.N.: 127-128 °C. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve 2D-NOESY spektrumları sırasıyla; Ek 19, Ek 20 ve Ek 21'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144.92, 142.45, 132.98, 132.19, 130.20, 119.73, 103.99, 34.41, 13.17.



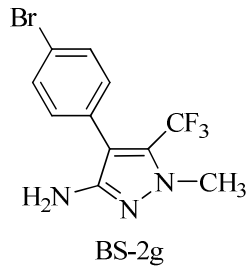
4-(4-bromofenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amin (BS-2e) bileşiği; 2,52 g BS-2a bileşiği kullanılarak, Yöntem-C'ye göre sentezlendi. Oluşan 3- ve 5-aminopirazol karışımı; hekzan-etilasetat (2:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak 3-aminopirazol türevi elde edildi. Verim % 35. E.N.: 118-119 °C. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve 2D-NOESY spektrumları sırasıyla; Ek 22, Ek 23 ve Ek 24'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 150.84, 136.75, 132.69, 132.06, 130.53, 119.87, 105.98, 35.76, 10.65.



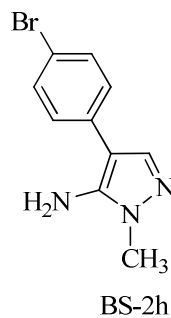
4-(4-bromofenil)-1-metil-3-(triflorometil)-1H-pirazol-5-amin (BS-2f) bileşiği; 3,06 g BS-2b bileşiği kullanılarak, Yöntem-C'ye göre sentezlendi. Oluşan 3- ve 5-aminopirazol karışımı; hekzan-etilasetat (3:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak 5-aminopirazol türevi elde edildi. Verim % 55. E.N.: 94-95 °C. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{19}F NMR spektrumları sırasıyla; Ek 25, Ek 26 ve Ek 27'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.69, 137.86 (q, $J = 35.7$ Hz), 132.27, 131.20, 129.96, 121.72 (q, $J = 269.6$ Hz), 121.70, 103.84, 35.34. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -60.42.



4-(4-bromofenil)-1-metil-5-(triflorometil)-1H-pirazol-3-amin (BS-2g) bileşiği; 3,06 g BS-2b bileşiği kullanılarak, Yöntem-C'ye göre sentezlendi. Oluşan 3- ve 5-aminopirazol karışımı; hekzan-etilasetat (8:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak 3-aminopirazol türevi elde edildi. Verim % 25. E.N.: 101-102 °C. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{19}F NMR spektrumları sırasıyla; Ek 28, Ek 29 ve Ek 30'da verilmiştir.

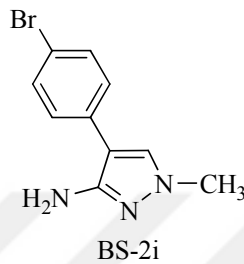
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 151.30, 132.04, 131.73, 129.39, 128.56 (q, $J = 37.2$ Hz), 122.18, 120.26 (q, $J = 270.4$ Hz), 109.14, 38.25. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -58.00.



4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amin (BS-2h) bileşiği; 2,38 g BS-2c bileşiği kullanılarak, Yöntem-C'ye göre sentezlendi. Oluşan 3- ve 5-aminopirazol karışımı; hekzan-eter (2:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak 5-aminopirazol

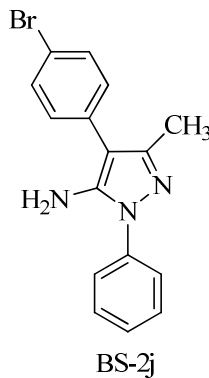
türevi elde edildi. Verim % 38. E.N.: 174-175 °C. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve 2D-NOESY spektrumları sırasıyla; Ek 31, Ek 32 ve Ek 33'te verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 143.67, 136.46, 133.05, 131.64, 127.47, 118.23, 103.87, 33.41.



4-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-amin (BS-2i) bileşiği; 2,38 g BS-2c bileşiği kullanılarak, Yöntem-C'ye göre sentezlendi. Oluşan 3- ve 5-aminopirazol karışımı; hekzan-eter (2:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak 3-aminopirazol türevi elde edildi. Verim % 40. E.N.: 141-142 °C. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve 2D-NOESY spektrumları sırasıyla; Ek 34, Ek 35 ve Ek 36'da verilmiştir.

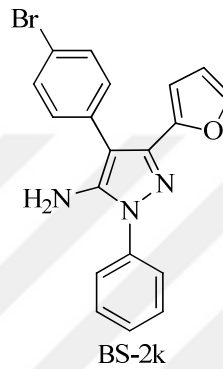
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.61 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 151.47, 132.12, 132.06, 129.36, 128.10, 119.46, 107.76, 38.62.



4-(4-bromofenil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amin (BS-2j) bileşiği; 2,38 g BS-1a bileşiği ve 1,18 mL fenilhidrazin kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; heptan-etanol karışımında, kristallendirilerek beyaz renkte katı madde elde

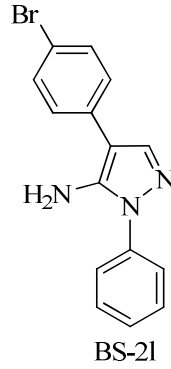
edildi. Verim % 77. E.N.: 129-130 °C. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 37 ve Ek 38’de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56 (m, 6H), 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147.24, 142.42, 138.46, 132.49, 132.33, 130.34, 129.82, 127.67, 124.06, 120.06, 103.89, 13.29.



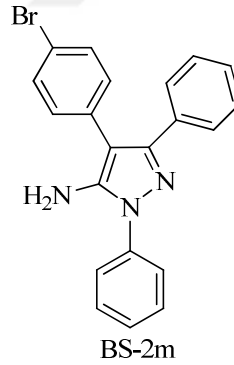
4-(4-bromofenil)-3-(furan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amin (BS-2k) bileşiği; 2,9 g BS-1c bileşiği ve 1,18 mL fenilhidrazin kullanılarak, Yöntem-B’ye göre sentezlendi. Ham ürün; toluende kristallendirilerek, sarı renkte katı madde elde edildi. Verim % 83. E.N.: 146-147 °C. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 39 ve Ek 40’da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.34 (dd, $J = 5.0, 3.5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.05, 143.32, 142.22, 141.36, 138.40, 132.25, 131.81, 131.74, 129.77, 127.98, 124.26, 121.15, 111.21, 108.36, 102.40.



4-(4-bromofenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amin (BS-2l) bileşiği; 2,24 g BS-1d bileşiği ve 1,18 mL fenilhidrazin kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; heptan-etanol karışımında kristallendirilerek, beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 75. E.N.: 207-208 °C. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve APT spektrumları sırasıyla; Ek 41, Ek 42 ve Ek 43'te verilmiştir.

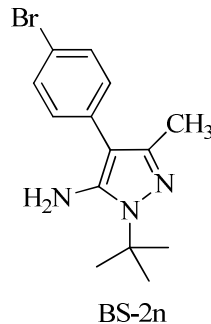
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.58 (m, 7H), 7.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ (ppm): 142.52, 138.38, 132.37, 131.40, 129.09, 127.45, 126.98, 123.66, 117.85, 103.54.



4-(4-bromofenil)-1,3-difenil-1H-pirazol-5-amin (BS-2m) bileşiği; 3 g BS-1e bileşiği ve 1,18 mL fenilhidrazin kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; heptan-etanol karışımında kristallendirilerek, beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 60. E.N.: 163-164 °C. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 44 ve Ek 45'te verilmiştir.

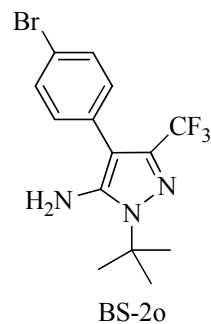
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 2H), 7.51 (m, 6H), 7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H). ^{13}C NMR (75

MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.62, 143.25, 138.52, 133.13, 132.41, 132.37, 131.42, 129.86, 128.50, 128.32, 128.11, 127.94, 124.26, 120.63, 103.01.



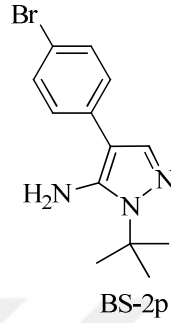
4-(4-bromofenil)-1-tert-bütıl-3-metil-1H-pirazol-5-amin (BS-2n) bileşiği; 2,38 g BS-1a bileşiği ve 1,5 g tert-bütılhidrazin hidroklorür kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; metanolde kristallendirilerek, beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 81. E.N.: 153-154 °C. Bileşiğin; ¹H NMR, ¹³C NMR ve XRD spektrumları sırasıyla; Ek 46, Ek 47 ve Ek 48'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.66 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.21, 142.07, 133.07, 132.19, 130.74, 119.86, 106.17, 58.61, 29.63, 13.26.



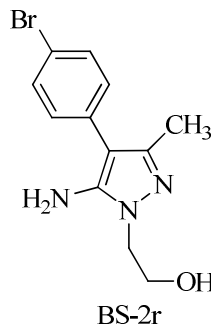
4-(4-bromofenil)-1-tert-bütıl-3-(triflorometil)-1H-pirazol-5-amin (BS-2o) bileşiği; 2,92 g BS-1b bileşiği ve 1,5 g tert-bütılhidrazin hidroklorür kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; hekzanda kristallendirilerek, beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 68. E.N.: 125-126 °C. Bileşiğin; ¹H NMR, ¹³C NMR ve ¹⁹F NMR spektrumları sırasıyla; Ek 49, Ek 50 ve Ek 51'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.68 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 144.55, 135.82 (q, $J = 35.6$ Hz), 131.68, 131.65, 130.70, 122.20 (q, $J = 268.6$ Hz), 120.94, 104.78, 60.01, 20.01. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -60.32.



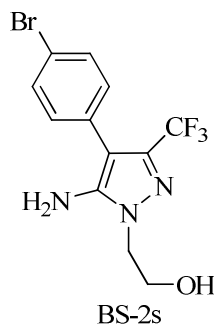
4-(4-bromofenil)-1-tert-bütil-1H-pirazol-5-amin (BS-2p) bileşiği; 2,24 g BS-1d bileşiği ve 1,5 g tert-bütilhidrazin hidroklorür kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; hekzan-eter karışımında kristallendirilerek, beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 65. E.N.: 104-105 °C. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve XRD spektrumları sırasıyla; Ek 52, Ek 53 ve Ek 54'te verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.68 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 141.37, 135.61, 132.87, 132.30, 128.71, 119.56, 107.70, 59.15, 29.51.



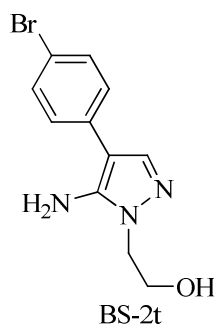
2-(5-amino-4-(4-bromofenil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)etanol (BS-2r) bileşiği; 2,38 g BS-1a bileşiği ve 0,82 mL (2-hidroksietil)hidrazin kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; kloroformda kristallendirilerek, beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 69. E.N.: 129-130 °C. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 55 ve Ek 56'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.00 (m, 6H), 2.97 (s, 1H), 2.15 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.45, 143.64, 132.76, 132.25, 130.26, 119.89, 103.99, 62.34, 49.79, 13.08.



2-(5-amino-4-(4-bromofenil)-3-(triflorometil)-1H-pirazol-1-il) etanol (BS-2s) bileşiği; 2,92 g BS-1b bileşiği ve 0,82 mL (2-hidroksietil)hidrazin kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; izopropanolde kristallendirilerek, beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 55. E.N.: 143-144 °C. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{19}F NMR spektrumları sırasıyla; Ek 57, Ek 58 ve Ek 59'da verilmiştir.

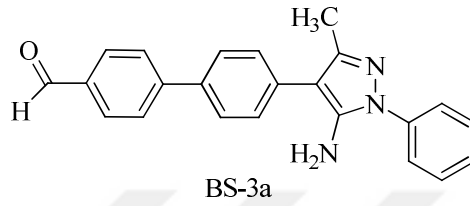
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 146.43, 137.72 (q, $J = 35.7$ Hz), 131.64, 131.32, 130.42, 121.91 (q, $J = 268.8$ Hz), 120.89, 102.26, 60.83, 50.61. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -60.58.



2-(5-amino-4-(4-bromofenil)-1H-pirazol-1-il) etanol (BS-2t) bileşiği; 2,24 g BS-1d bileşiği ve 0,82 mL (2-hidroksietil)hidrazin kullanılarak, Yöntem-B'ye göre sentezlendi. Ham ürün; kloroformda kristallendirilerek, beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 60. E.N.: 151-152 °C. Bileşiğin; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 60 ve Ek 61'de verilmiştir.

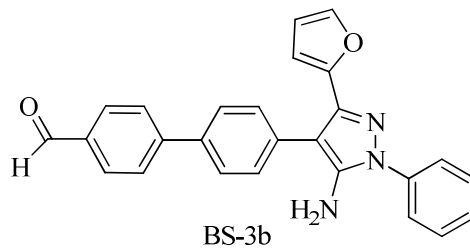
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.48, 136.61, 133.02, 131.77, 127.53, 118.22, 103.96, 61.68, 50.57.

4.3. Benzaldehit (BS-3) Türevlerinin Spektral Verileri



4'-(5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-karbaldehit (BS-3a) bileşiği; 1,64 g BS-2j bileşiği kullanılarak, Yöntem-D'ye göre sentezlendi. Ham ürün; hekzan-etil asetat (2:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak turuncu renkte katı madde elde edildi. Verim % 65. E.N.: 127-128 °C. Bileşiğin; IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 62, Ek 63 ve Ek 64'te verilmiştir.

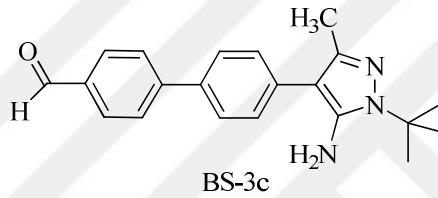
IR (cm^{-1}): 3388, 3281, 3187, 3026, 2926, 2818, 2732, 1693, 1592, 1571. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.07 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.14, 147.47, 146.93, 142.55, 138.61, 137.33, 135.34, 134.10, 130.60, 129.82, 129.18, 128.15, 127.63, 124.09, 104.34, 13.48.



4'-(5-amino-3-(furan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-karbaldehit (BS-3b) bileşiği; 1,9 g BS-2k bileşiği kullanılarak, Yöntem-D'ye göre sentezlendi. Ham ürün; hekzan-etil asetat (1:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak sarı

renkte katı madde elde edildi. Verim % 80. E.N.: 179-180 °C. Bileşiğin; IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve APT spektrumları sırasıyla; Ek 65, Ek 66, Ek 67 ve Ek 68’de verilmiştir.

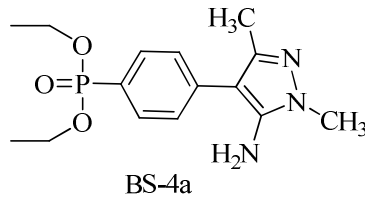
IR (cm⁻¹): 3411, 3330, 3131, 3070, 3021, 2850, 2757, 1681, 1600, 1559. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.07 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.72 (m, 4H), 7.54 (m, 4H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (dd, *J* = 10.6, 2.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.14, 148.20, 146.85, 143.26, 142.25, 141.59, 138.51, 138.28, 135.42, 133.24, 130.65, 130.60, 129.81, 128.03, 127.71, 124.43, 111.10, 108.37, 102.96.



4'-(5-amino-1-tert-bütıl-3-metil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-karbaldehit (BS-3c) bileşiği; 1,54 g BS-2n bileşiği kullanılarak, Yöntem-D’ye göre sentezlendi. Ham ürün; hekzan-etil asetat (3:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak sarı renkte katı madde elde edildi. Verim % 65. E.N.: 163-164 °C. Bileşiğin; IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla; Ek 69, Ek 70 ve Ek 71’de verilmiştir.

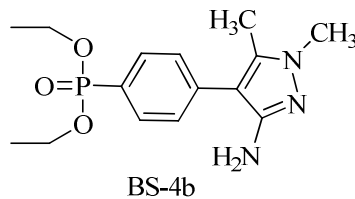
IR (cm⁻¹): 3442, 3417, 3306, 3220, 2983, 2829, 2736, 1696, 1635, 1600, 1557. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.06 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.69 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.16, 146.97, 143.40, 142.41, 137.04, 135.24, 134.64, 130.58, 129.56, 128.02, 127.59, 106.54, 58.68, 29.67, 13.44.

4.4. Arilfosfonat (BS-4) Türevlerinin Spektral Verileri



Dietil 4-(5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4a) bileşiği; 0,53 g BS-2d bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 52. E.N.: 128-130 °C. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 72, Ek 73, Ek 74 ve Ek 75'te verilmiştir.

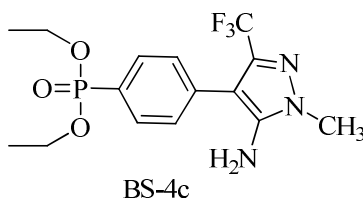
IR (cm^{-1}): 3413, 3334, 3230, 2976, 2926, 1632, 1603, 1567, 1442, 1212, 1022. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.72 (dd, $J_{\text{P-H}} = 12.9$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.0$, $J_{\text{P-H}} = 3.7$ Hz, 2H), 4.04 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144.99, 143.30, 138.82 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.3$ Hz), 132.46 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.3$ Hz), 128.06 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.2$ Hz), 124.66 (d, $J_{\text{P-C}} = 191.2$ Hz), 103.65, 62.33 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.5$ Hz), 34.37, 16.54 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.6$ Hz), 13.35. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.24.



Dietil 4-(3-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il) fenilfosfonat (BS-4b) bileşiği; 0,53 g BS-2e bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 45. E.N.: 107-109 °C. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 76, Ek 77, Ek 78 ve Ek 79'da verilmiştir.

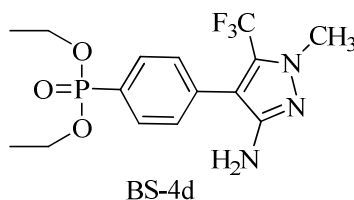
IR (cm^{-1}): 3427, 3377, 3306, 3205, 2987, 2929, 1603, 1567, 1445, 1230, 1019. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.83 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.1$, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 (dd, J

= 8.2, $J_{P-H} = 3.9$ Hz, 2H), 4.12 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.22, 138.46, 137.10 (d, $J_{P-C} = 3.3$ Hz), 132.66 (d, $J_{P-C} = 10.2$ Hz), 128.73 (d, $J_{P-C} = 15.2$ Hz), 126.12 (d, $J_{P-C} = 191.3$ Hz), 106.00, 62.42 (d, $J_{P-C} = 5.4$ Hz), 35.62, 16.63 (d, $J_{P-C} = 6.6$ Hz), 10.68. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.02.



Dietil 4-(5-amino-1-metil-3-(triflorometil)-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4c) bileşiği; 0,64 g BS-2f bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 64. E.N.: 141-143 °C. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 80, Ek 81, Ek 82, Ek 83 ve Ek 84'te verilmiştir.

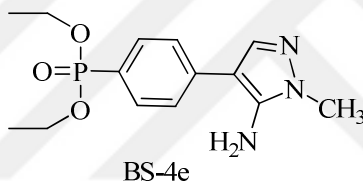
IR (cm^{-1}): 3342, 3202, 2994, 2908, 1657, 1614, 1578, 1442, 1241, 1022. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.82 (dd, $J_{P-H} = 13.0$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 8.1$, $J_{P-H} = 3.8$ Hz, 2H), 4.12 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144.97, 137.48 (q, $J_{F-C} = 36.0$ Hz), 136.01 (d, $J_{P-C} = 3.2$ Hz), 132.12 (d, $J_{P-C} = 10.2$ Hz), 129.25 (d, $J_{P-C} = 15.1$ Hz), 126.33 (d, $J_{P-C} = 190.1$ Hz), 121.74 (q, $J_{F-C} = 269.3$ Hz), 102.69, 62.42 (d, $J_{P-C} = 5.7$ Hz), 35.26, 16.33 (d, $J_{P-C} = 6.5$ Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -60.42. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.54.



Dietil 4-(3-amino-1-metil-5-(triflorometil)-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4d) bileşiği; 0,64 g BS-2g bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham

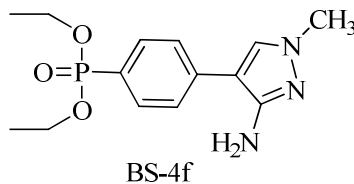
ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak beyaz renkte katı madde elde edildi. Verim % 76. E.N.: 102-104 °C. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 85, Ek 86, Ek 87, Ek 88 ve Ek 89'da verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3395, 3324, 3227, 2987, 2951, 2911, 1635, 1607, 1521, 1438, 1245, 1022. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.81 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.1$, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.0$, $J_{\text{P-H}} = 3.7$ Hz, 2H), 4.11 (m, 4H), 3.84 (s, 5H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 151.51, 134.89 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.4$ Hz), 132.05 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.2$ Hz), 130.00 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.2$ Hz), 128.37 (q, $J_{\text{F-C}} = 36.4$ Hz), 127.61 (d, $J_{\text{P-C}} = 189.6$ Hz), 120.14 (q, $J_{\text{F-C}} = 270.2$ Hz), 109.00, 62.32 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.5$ Hz), 38.14, 16.42 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.6$ Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -57.92. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.47.



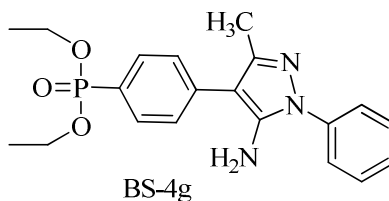
Dietil 4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4e) bileşiği; 0,5 g BS-2h bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 50. E.N.: 63-65 °C. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 90, Ek 91, Ek 92 ve Ek 93'te verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3406, 3334, 3216, 2987, 2936, 2904, 1600, 1567, 1531, 1438, 1234, 1022. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.78 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.0$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.2$, $J_{\text{P-H}} = 3.8$ Hz, 2H), 4.09 (m, 6H), 3.74 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.08, 138.54 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.2$ Hz), 136.95, 132.53 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.4$ Hz), 125.60 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.2$ Hz), 123.78 (d, $J_{\text{P-C}} = 191.5$ Hz), 104.66, 62.29 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.5$ Hz), 34.78, 16.47 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.6$ Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.18.



Dietil 4-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4f) bileşiği; 0,5 g BS-2i bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 45. E.N.: 151-153 °C. Bileşiğin; IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 94, Ek 95, Ek 96 ve Ek 97'de verilmiştir.

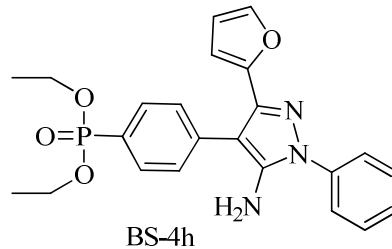
IR (cm⁻¹): 3402, 3327, 3212, 2979, 2936, 2904, 1603, 1567, 1524, 1445, 1238, 1026. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (dd, *J*_{P-H} = 13.0, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 7.9, *J*_{P-H} = 3.9 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.73 (s, 5H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 151.82, 137.78 (d, *J*_{P-C} = 3.3 Hz), 132.47 (d, *J*_{P-C} = 9.9 Hz), 129.63, 125.89 (d, *J*_{P-C} = 15.3 Hz), 124.52 (d, *J*_{P-C} = 192.3 Hz), 107.72, 62.13 (d, *J*_{P-C} = 5.4 Hz), 38.71, 16.46 (d, *J*_{P-C} = 6.6 Hz). ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.27.



Dietil 4-(5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4g) bileşiği; 0,66 g BS-2j bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 75. Bileşiğin; IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 98, Ek 99, Ek 100 ve Ek 101'de verilmiştir.

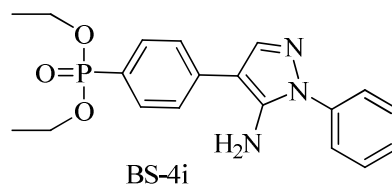
IR (cm⁻¹): 3420, 3306, 3205, 2983, 2926, 2904, 1596, 1567, 1517, 1445, 1234, 1022. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.71 (dd, *J*_{P-H} = 13.1, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.25, 143.02, 138.43, 138.31 (d, *J*_{P-C} = 3.1 Hz), 132.51 (d, *J*_{P-C} = 10.2 Hz), 129.69, 128.15 (d, *J*

$J_{P-C} = 15.3$ Hz), 127.53, 124.99 (d, $J_{P-C} = 190.8$ Hz), 124.00, 103.72, 62.25 (d, $J_{P-C} = 5.5$ Hz), 16.55 (d, $J_{P-C} = 6.6$ Hz), 13.52. ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 20.12.



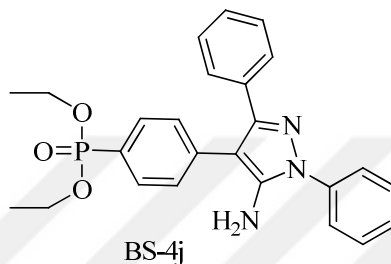
Dietil 4-(5-amino-3-(furan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4h) bileşiği; 0,76 g BS-2k bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; hekzan-etil asetat (1:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 84. Bileşiğin; IR, 1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 102, Ek 103, Ek 104 ve Ek 105'te verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3427, 3309, 3205, 2987, 2922, 2854, 1600, 1560, 1499, 1449, 1238, 1019. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.81 (dd, $J_{P-H} = 13.1$, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.35 (td, $J = 3.7$, 1.6 Hz, 2H), 6.33 (m, 2H), 4.12 (m, 6H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 147.88, 143.50, 142.31, 141.40, 138.27, 137.41 (d, $J_{P-C} = 3.1$ Hz), 132.41 (d, $J_{P-C} = 10.2$ Hz), 129.82 (d, $J_{P-C} = 15.2$ Hz), 129.80, 128.12, 126.49 (d, $J_{P-C} = 190.5$ Hz), 124.45, 111.15, 108.47, 102.47, 62.44 (d, $J_{P-C} = 5.5$ Hz), 16.64 (d, $J_{P-C} = 6.4$ Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 19.98.



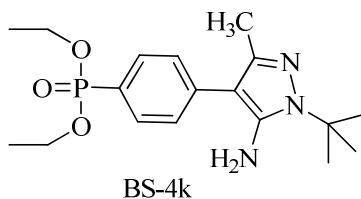
Dietil 4-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4i) bileşiği; 0,63 g BS-2l bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 82. Bileşiğin; IR, 1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 106, Ek 107, Ek 108 ve Ek 109'da verilmiştir.

IR (cm⁻¹): 3417, 3313, 3202, 3062, 2987, 2904, 1600, 1574, 1503, 1438, 1234, 1019.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.80 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.0$, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (m, 6H), 7.40 (m, 1H), 4.11 (m, 6H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 142.72, 139.19, 138.26, 138.00 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.2$ Hz), 132.65 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.3$ Hz), 129.76, 127.99, 125.75 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.2$ Hz), 124.29, 124.27 (d, $J_{\text{P-C}} = 191.0$ Hz), 104.72, 62.20 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.4$ Hz), 16.52 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.6$ Hz).
³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.20.



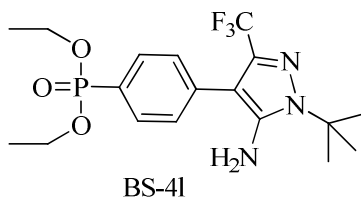
Dietil 4-(5-amino-1,3-difenil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4j) bileşiği; 0,78 g BS-2m bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; hekzan-etil asetat (1:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 80. Bileşiğin; IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 110, Ek 111, Ek 112 ve Ek 113'te verilmiştir.

IR (cm⁻¹): 3420, 3309, 3205, 3058, 2983, 2904, 1596, 1564, 1499, 1442, 1234, 1022.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.2$, 8.1 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.39 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 4.16 (m, 6H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.89, 143.65, 138.43, 138.06 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.2$ Hz), 133.12, 132.46 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.4$ Hz), 129.84, 129.43 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.2$ Hz), 128.50, 128.44, 128.15, 128.95, 125.83 (d, $J_{\text{P-C}} = 191.1$ Hz), 124.29, 103.01, 62.41 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.5$ Hz), 16.62 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.4$ Hz).
³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.14.



Dietil 4-(5-amino-1-tert-bütill-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4k) bileşiği; 0,62 g BS-2n bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 73. E.N.: 79-81 °C. Bileşiğin; IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 114, Ek 115, Ek 116 ve Ek 117'de verilmiştir.

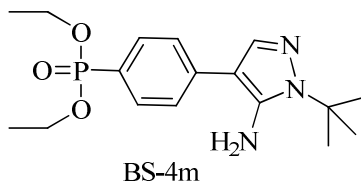
IR (cm⁻¹): 3399, 3313, 3248, 2979, 2929, 1643, 1607, 1560, 1503, 1442, 1241, 1026. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.74 (dd, *J*_{P-H} = 13.1, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.9, *J*_{P-H} = 4.0 Hz, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.27, 142.57, 138.77 (d, *J*_{P-C} = 3.3 Hz), 132.48 (d, *J*_{P-C} = 10.2 Hz), 128.63 (d, *J*_{P-C} = 15.1 Hz), 125.01 (d, *J*_{P-C} = 190.9 Hz), 106.07, 62.27 (d, *J*_{P-C} = 5.4 Hz), 58.64, 29.55, 16.57 (d, *J*_{P-C} = 6.6 Hz), 13.39. ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ (ppm). 20.27.



Dietil 4-(5-amino-1-tert-bütill-3-(triflorometil)-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4l) bileşiği; 0,72 g BS-2o bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; hekzan-etil asetat (1:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak beyaz katı madde elde edildi. Verim % 60. E.N.: 118-120 °C. Bileşiğin; IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 118, Ek 119, Ek 120, Ek 121 ve Ek 122'de verilmiştir.

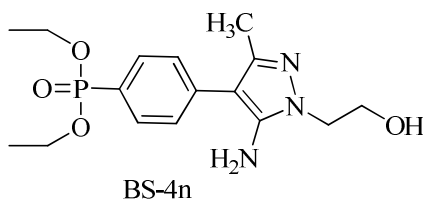
IR (cm⁻¹): 3474, 3338, 3238, 3058, 2997, 2933, 1632, 1610, 1485, 1438, 1238, 1116. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.84 (dd, *J*_{P-H} = 13.1, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, *J*_{P-H} = 3.9 Hz, 2H), 4.14 (m, 6H), 2.95 (s, 2H), 1.69 (s, 9H), 1.35 (t, *J* =

7.0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.40, 136.44, 135.88 (F-C , m), 132.42 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.2$ Hz), 129.81 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.1$ Hz), 127.04 (d, $J_{\text{P-C}} = 190.2$ Hz), 121.91 (q, $J_{\text{F-C}} = 269.5$ Hz), 105.70, 62.50 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.5$ Hz), 60.46, 29.19, 16.58 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.4$ Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -60.17. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.75.



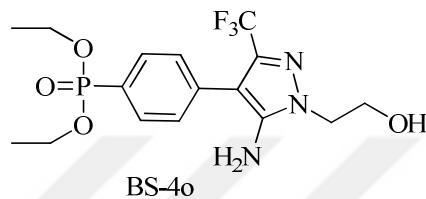
Dietil 4-(5-amino-1-tert-bütill-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4m) bileşiği; 0,59 g BS-2p bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 55. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 123, Ek 124, Ek 125 ve Ek 126'da verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3431, 3345, 3238, 2983, 2936, 2908, 1603, 1564, 1513, 1449, 1227, 1019. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.0$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J = 8.1$, $J_{\text{P-H}} = 3.9$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.00 (m, 6H), 1.58 (s, 9H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 142.21, 138.43 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.2$ Hz), 135.66, 132.65 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.3$ Hz), 126.38 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.2$ Hz), 124.49 (d, $J_{\text{P-C}} = 190.8$ Hz), 107.32, 62.20 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.4$ Hz), 59.10, 29.39, 16.52 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.6$ Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.26.



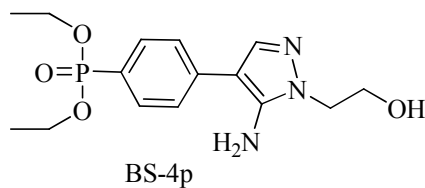
Dietil 4-(5-amino-1-(2-hidroksietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4n) bileşiği; 0,59 g BS-2r bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (10:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 50. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 127, Ek 128, Ek 129 ve Ek 130'da verilmiştir.

IR (cm⁻¹): 3324, 3227, 2983, 2926, 2868, 1603, 1567, 1528, 1445, 1227, 1019. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (dd, $J_{P-H} = 13.1$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.2$, $J_{P-H} = 3.9$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (m, 6H), 3.94 (dd, $J = 5.2$, 3.6 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145.30, 144.56, 138.74 (d, $J_{P-C} = 3.5$ Hz), 132.54 (d, $J_{P-C} = 10.3$ Hz), 128.19 (d, $J_{P-C} = 15.0$ Hz), 124.61 (d, $J_{P-C} = 191.5$ Hz), 103.70, 62.51 (d, $J_{P-C} = 5.7$ Hz), 62.41, 50.24, 16.60 (d, $J_{P-C} = 6.7$ Hz), 13.33. ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.44.



Dietil 4-(5-amino-1-(2-hidroksietil)-3-(triflorometil)-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4o) bileşiği; 0,7 g BS-2s bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (10:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak beyaz katı madde elde edildi. Verim % 75. E.N.: 148-150 °C. Bileşiğin; IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 131, Ek 132, Ek 133, Ek 134 ve Ek 135'te verilmiştir.

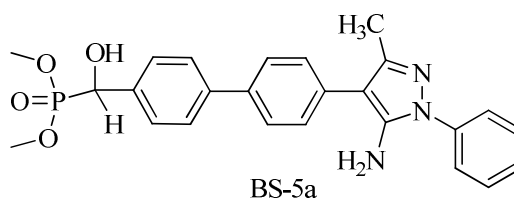
IR (cm⁻¹): 3392, 3320, 2987, 2954, 2926, 1632, 1610, 1481, 1431, 1216, 1022. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.76 (dd, $J_{P-H} = 13.2$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.0$, $J_{P-H} = 3.9$ Hz, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.08 (m, 9H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146.51, 137.85 (q, $J_{F-C} = 36.3$ Hz), 136.11, 132.24 (d, $J_{P-C} = 5.4$ Hz), 129.39 (d, $J_{P-C} = 15.3$ Hz), 125.78 (d, $J_{P-C} = 191.3$ Hz), 121.57 (q, $J_{F-C} = 269.7$ Hz), 102.68, 62.69 (d, $J_{P-C} = 5.2$ Hz), 61.73, 51.30, 16.32 (d, $J_{P-C} = 6.0$ Hz). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -60.40. ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.77.



Dietil 4-(5-amino-1-(2-hidroksietil)-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonat (BS-4p) bileşiği; 0,56 g BS-2t bileşiği kullanılarak, Yöntem-E'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (10:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 52. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 136, Ek 137, Ek 138 ve Ek 139'da verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3327, 3223, 2983, 2940, 2908, 2872, 1603, 1571, 1528, 1438, 1223, 1019. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.1$, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.3$, $J_{\text{P-H}} = 3.9$ Hz, 2H), 4.42 (s, 3H), 4.05 (m, 6H), 3.90 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144.17, 138.48 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.4$ Hz), 137.22, 132.65 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.4$ Hz), 125.86 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.3$ Hz), 123.86 (d, $J_{\text{P-C}} = 191.8$ Hz), 104.88, 62.51 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.5$ Hz), 62.21, 50.80, 16.54 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.6$ Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.55.

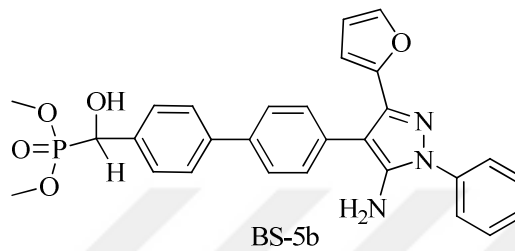
4.5. α -hidroksifosfonat (BS-5) Türevlerinin Spektral Verileri



Dimetil (4'-(5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il) (hidroksi) metil fosfonat (BS-5a) bileşiği; 0,71 g BS-3a bileşiği kullanılarak, Yöntem-F'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (5:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 92. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 140, Ek 141, Ek 142 ve Ek 143'te verilmiştir.

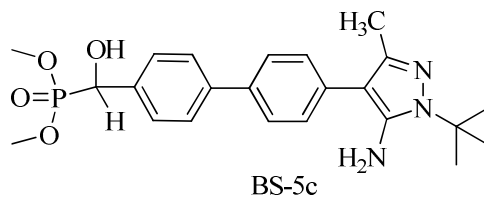
IR (cm^{-1}): 3463, 3316, 3209, 3023, 2960, 2856, 1600, 1572, 1516, 1453, 1250, 1040. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.63 (m, 7H), 7.46 (q, $J = 7.8$ Hz, 5H), 7.34

(m, 1H), 5.08 (d, $J_{\text{P-H}} = 11.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.72 (dd, $J_{\text{P-H}} = 10.4$, 7.5 Hz, 6H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147.54, 142.45, 140.74 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.2$ Hz), 138.69, 138.35, 135.72, 132.84, 129.77, 129.05, 128.92, 127.80 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.2$ Hz), 127.49, 127.10 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.5$ Hz), 124.04, 104.55, 70.51 (d, $J_{\text{P-C}} = 160.6$ Hz), 54.11 (t, $J_{\text{P-C}} = 7.5$ Hz), 13.43. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.53.



Dimetil (4'-(5-amino-3-(furan-2-il) -1-fenil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il) (hidroksi) metil fosfonat (BS-5b) bileşiği; 0,81 g BS-3b bileşiği kullanılarak, Yöntem-F'ye göre sentezlendi. Ham ürün etil asetat-metanol (5:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 90. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 144, Ek 145, Ek 146 ve Ek 147'de verilmiştir.

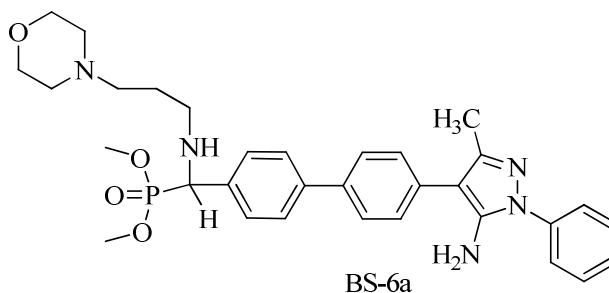
IR (cm^{-1}): 3418, 3298, 3212, 3029, 2954, 2853, 1600, 1567, 1507, 1453, 1223, 1031. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (m, 6H), 7.56 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 6.35 (m, 2H), 5.11 (d, $J_{\text{P-H}} = 11.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.73 (t, $J_{\text{P-H}} = 9.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.22, 143.40, 142.17, 141.60, 140.62, 139.28, 138.54, 135.90, 131.94, 130.52, 129.77, 127.88 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.7$ Hz), 127.77, 127.67, 127.12 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.4$ Hz), 124.39, 111.09, 108.36, 103.20, 70.51 (d, $J_{\text{P-C}} = 160.1$ Hz), 54.05 (d, $J_{\text{P-C}} = 8.2$ Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.68.



Dimetil (4'-(5-amino-1-tert-bütöl-3-metil-1H-pirazöl-4-il)bifenil-4-il)(hidroksi)metilfosfonat (BS-5c) bileşiğı; 0,81 g BS-3c bileşiğı kullanılarak, Yöntem-F'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (5:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 88. Bileşiğın; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 148, Ek 149, Ek 150 ve Ek 151'de verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3424, 3295, 3209, 2951, 2926, 2854, 1603, 1567, 1510, 1449, 1230, 1033. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.60 (m, 6H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J_{\text{P-H}} = 13.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (dd, $J_{\text{P-H}} = 10.4$, $J = 5.8$ Hz, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.66 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.57, 142.44, 140.70 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.4$ Hz), 138.22 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.6$ Hz), 135.84 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.0$ Hz), 133.11, 129.45, 127.84 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.0$ Hz), 127.70, 127.06 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.7$ Hz), 106.81, 70.48 (d, $J_{\text{P-C}} = 161.2$ Hz), 58.74, 54.15 (dd, $J_{\text{P-C}} = 12.9$, $J_{\text{P-C}} = 7.1$ Hz), 29.63, 13.26. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24.74.

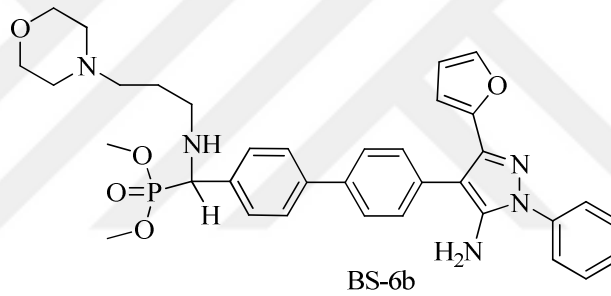
4.6. α -aminofosfonat (BS-6) Türevlerinin Spektral Verileri



Dimetil (4'-(5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazöl-4-il)bifenil-4-il) (3-morfolinopropil amino)metilfosfonat (BS-6a) bileşiğı; 0,88 g BS-3a bileşiğı ve 0,37 mL 4-(3-aminopropil)morfolin kullanılarak, Yöntem-G'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı

madde elde edildi. Verim %64. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 152, Ek 153, Ek 154 ve Ek 155'te verilmiştir.

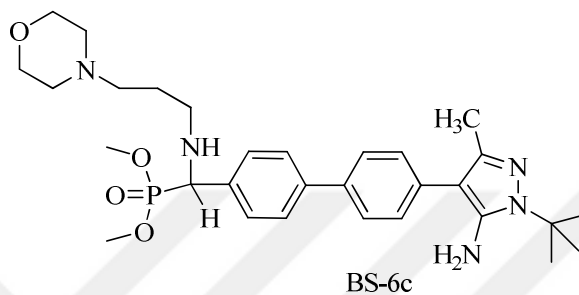
IR (cm^{-1}): 3417, 3316, 3205, 3030, 2954, 2854, 1600, 1571, 1499, 1449, 1238, 1030. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 (m, 6H), 7.48 (m, 6H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J_{\text{P-H}} = 20.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.75 (m, 7H), 3.59 (d, $J = 10.3$ Hz, 3H), 2.56 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 1.71 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147.50, 142.42, 140.57 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.0$ Hz), 138.79, 138.27, 134.95 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.8$ Hz), 132.88, 129.77, 129.16, 129.06 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.4$ Hz), 127.76, 127.44, 127.26 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.3$ Hz), 123.98, 104.55, 66.82, 60.70 (d, $J_{\text{P-C}} = 153.7$ Hz), 57.47, 53.99, 53.84 (q, $J_{\text{P-C}} = 3.5$ Hz), 46.87 (d, $J_{\text{P-C}} = 17.3$ Hz), 26.15, 13.52. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.82.



Dimetil (4'-(5-amino-3-(furan-2-il)- 1-fenil-1H- pirazol- 4-il) bifenil-4-il) (3-morpholinopropilamino) metil fosfonat (BS-6b) bileşiği; 1,01 g BS-3b bileşiği ve 0,37 mL 4-(3-aminopropil)morfolin kullanılarak, Yöntem-G'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 68. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, APT ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 156, Ek 157, Ek 158, Ek 159 ve Ek 160'ta verilmiştir.

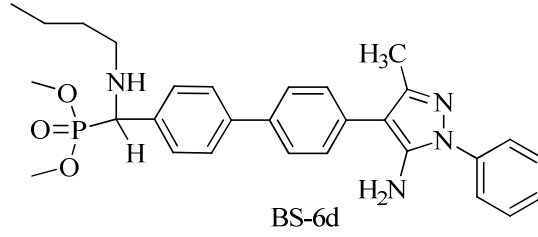
IR (cm^{-1}): 3417, 3320, 3209, 3030, 2958, 2850, 1596, 1564, 1506, 1449, 1227, 1030. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.61 (dd, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 6H), 7.44 (ddd, $J = 10.1, 8.0, 2.3$ Hz, 6H), 7.33 (m, 2H), 6.29 (ddd, $J = 4.7, 3.6, 2.4$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J_{\text{P-H}} = 20.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.70 (d, $J = 10.6$ Hz, 3H), 3.66 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.54 (d, $J = 10.5$ Hz, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 1.63 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H). ^{13}C

NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.24, 143.35 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.2$ Hz), 142.12, 141.55 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.6$ Hz), 140.39 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.5$ Hz), 139.20, 138.60, 135.19 (d, $J_{\text{P-C}} = 4.0$ Hz), 131.92, 130.53, 129.71 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.5$ Hz), 129.13 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.2$ Hz), 127.83, 127.62, 127.24, 124.29, 111.08, 108.29, 103.15, 67.07, 60.74 (d, $J_{\text{P-C}} = 153.7$ Hz), 57.52, 53.94, 53.85 (dd, $J_{\text{P-C}} = 13.6, 6.9$ Hz), 47.03 (d, $J_{\text{P-C}} = 17.1$ Hz), 26.38. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.90.



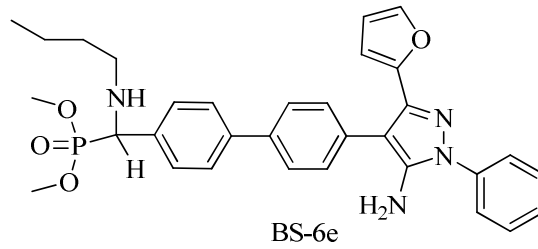
Dimetil (4'-(5-amino-1-tert-bütöl-3-metil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il)(3-morfolino propilamino) metilfosfonat (BS-6c) bileşigi; 0,83 g BS-3c bileşigi ve 0,37 mL 4-(3-aminopropil)morfolin kullanılarak, Yöntem-G'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağmsı madde elde edildi. Verim % 72. Bileşigin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, APT ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 161, Ek 162, Ek 163, Ek 164 ve Ek 165'te verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3341, 3227, 2958, 2858, 1610, 1560, 1506, 1449, 1234, 1037. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.61 (m, 4H), 7.45 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J_{\text{P-H}} = 20.2$ Hz, 1H), 3.70 (m, 9H), 3.56 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.4$ Hz, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.39 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.64 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.41, 142.23, 140.59 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.6$ Hz), 138.06 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.5$ Hz), 134.91 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.7$ Hz), 133.34, 129.44, 129.08 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.2$ Hz), 127.60, 127.19 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.7$ Hz), 106.83, 67.05, 60.75 (d, $J_{\text{P-C}} = 153.4$ Hz), 58.56, 57.48, 53.93, 53.77 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.9$ Hz), 46.99 (d, $J_{\text{P-C}} = 17.4$ Hz), 29.64, 26.38, 13.34. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.86.



Dimetil (4'-(5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il) (bütil amino) metil fosfonat (BS-6d) bileşiği; 0,88 g BS-3a bileşiği ve 0,25 mL n-bütilamin kullanılarak, Yöntem-G'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 55. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 166, Ek 167, Ek 168 ve Ek 169'da verilmiştir.

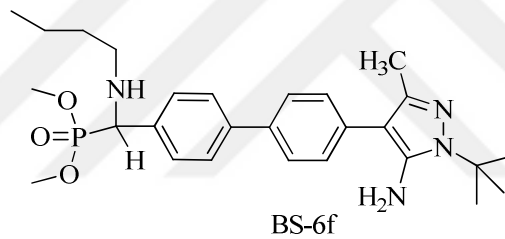
IR (cm^{-1}): 3424, 3316, 3205, 2958, 2926, 2861, 1600, 1567, 1513, 1456, 1245, 1030. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (m, 6H), 7.49 (m, 6H), 7.35 (m, 1H), 4.15 (d, $J_{\text{P-H}} = 20.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.77 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.6$ Hz, 3H), 3.61 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.5$ Hz, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.49 (dt, $J = 14.4, 7.4$ Hz, 2H), 1.31 (m, 3H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147.53, 142.41, 140.60 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.3$ Hz), 138.77, 138.32, 134.67, 132.85, 129.79, 129.17 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.2$ Hz), 129.05, 127.79, 127.47, 127.30 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.8$ Hz), 124.01, 104.58, 60.56 (d, $J_{\text{P-C}} = 153.2$ Hz), 53.99 (dd, $J_{\text{P-C}} = 15.4, 7.4$ Hz), 47.93 (d, $J_{\text{P-C}} = 16.3$ Hz), 31.99, 20.55, 14.23, 13.53. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.48.



Dimetil (4'-(5-amino-3-(furan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il)(bütilamino) metilfosfonat (BS-6e) bileşiği; 1,01 g BS-3b bileşiği ve 0,25 mL n-bütilamin kullanılarak, Yöntem-G'ye göre sentezlendi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi.

Verim % 63. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 170, Ek 171, Ek 172 ve Ek 173'te verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3417, 3313, 3205, 2954, 2929, 2854, 1600, 1564, 1506, 1449, 1238, 1030. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (m, 6H), 7.48 (m, 6H), 7.37 (m, 2H), 6.32 (m, 2H), 4.12 (d, $J_{\text{P-H}} = 20.1$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.6$ Hz, 3H), 3.59 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.6$ Hz, 3H), 2.52 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.31 (m, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.23, 143.30, 142.16, 141.59, 140.44 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.5$ Hz), 139.27 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.6$ Hz), 138.59, 135.01 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.0$ Hz), 131.90, 130.54, 129.76, 129.16 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.4$ Hz), 127.89, 127.67, 127.32 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.2$ Hz), 124.34, 111.09, 108.32, 103.18, 60.60 (d, $J_{\text{P-C}} = 153.5$ Hz), 53.95 (dd, $J_{\text{P-C}} = 17.5, 7.1$ Hz), 47.93 (d, $J_{\text{P-C}} = 16.4$ Hz), 32.07, 20.55, 14.25. ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.66.

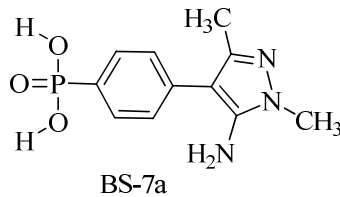


Dimetil (4'-(5-amino-1-tert-bütill-3-metil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il) (bütillamino) metilfosfonat (BS-6f) bileşiği; 0,83 g BS-3c bileşiği ve 0,25 mL n-bütillamin kullanılarak, Yöntem-G'ye göre elde edildi. Ham ürün; etil asetat-metanol (20:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak yağimsı madde elde edildi. Verim % 61. Bileşiğin; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 174, Ek 175, Ek 176 ve Ek 177'de verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3424, 3334, 3234, 2962, 2933, 2872, 1610, 1564, 1503, 1449, 1230, 1037. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J_{\text{P-H}} = 20.1$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.5$ Hz, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.60 (d, $J_{\text{P-H}} = 10.5$ Hz, 3H), 2.53 (ddt, $J = 25.0, 11.3, 5.5$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.47 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 2H), 1.30 (m, 3H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.38, 142.28, 140.55 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.5$ Hz), 138.10, 135.92 (d, $J_{\text{P-C}} = 4.0$ Hz), 133.31, 129.42, 129.07 (d, $J_{\text{P-C}} = 6.1$ Hz), 127.64, 127.25,

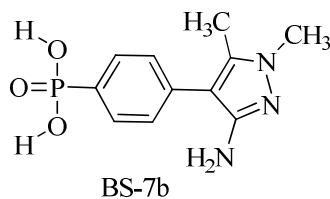
106.81, 60.67 (d, $J_{P-C} = 153.2$ Hz), 58.55, 53.91 (dd, $J_{P-C} = 18.4, 7.0$ Hz), 47.94 (d, $J_{P-C} = 16.5$ Hz), 32.16, 29.65, 20.55, 14.25, 13.41. ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 26.83.

4.7. Arilfosfonik asit (BS-7) Türevlerinin Spektral Verileri



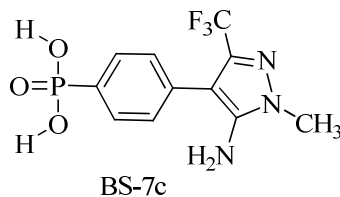
4-(5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7a) bileşiği; 0,32 g BS-4a kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 92. Bileşiğin; 1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 178, Ek 179 ve Ek 180'de verilmiştir.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.91 (dd, $J_{P-H} = 13.2, J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 7.8, J_{P-H} = 3.5$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 149.11, 143.23, 132.91 (d, $J_{P-C} = 3.2$ Hz), 131.56 (d, $J_{P-C} = 10.5$ Hz), 131.17 (d, $J_{P-C} = 187.5$ Hz), 129.17 (d, $J_{P-C} = 15.1$ Hz), 104.56, 32.99, 9.53. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 16.57.



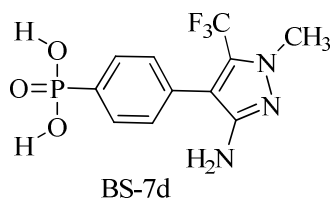
4-(3-amino-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7b) bileşiği; 0,32 g BS-4b kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 90. Bileşiğin; 1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 181, Ek 182 ve Ek 183'te verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.91 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.3$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.0$, $J_{\text{P-H}} = 3.8$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 142.86, 142.68, 133.34 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.2$ Hz), 131.50 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.3$ Hz), 131.40 (d, $J_{\text{P-C}} = 187.7$ Hz), 129.25 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.0$ Hz), 108.23, 34.75, 9.16. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 16.58.



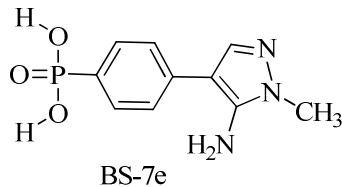
4-(5-amino-1-metil-3-(triflorometil)-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7c) bileşiği; 0,38 g BS-4c kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 95. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 184, Ek 185, Ek 186 ve Ek 187'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.84 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.3$, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.2$, $J_{\text{P-H}} = 3.6$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 144.67 (s), 136.55 (q, $J_{\text{F-C}} = 36.9$ Hz), 133.94 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.3$ Hz), 131.26 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.8$ Hz), 130.09 (d, $J_{\text{P-C}} = 187.9$ Hz), 129.62 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.2$ Hz), 121.22 (q, $J_{\text{F-C}} = 269.2$ Hz), 104.49, 34.89. ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ (ppm): -61.75. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 17.49.



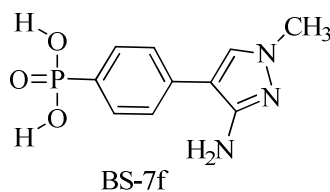
4-(3-amino-1-metil-5-(triflorometil)-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7d) bileşiği; 0,38 g BS-4d kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 97. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 188, Ek 189, Ek 190 ve Ek 191'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.91 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.2$, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.1$, $J_{\text{P-H}} = 3.4$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 139.04, 132.84 (d, $J_{\text{P-C}} = 186.4$ Hz), 131.19 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.6$ Hz), 130.31 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.7$ Hz), 119.79 (q, $J_{\text{F-C}} = 270.5$, 270.1 Hz), 116.38, 39.05. ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ (ppm): -59.58. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 15.98.



4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7e) bileşiği; 0,31 g BS-4e kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 92. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 192, Ek 193 ve Ek 194'te verilmiştir.

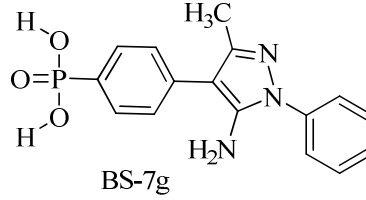
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.19 (s, 1H), 7.87 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.0$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J = 8.2$, $J_{\text{P-H}} = 3.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 148.14, 133.13 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.3$ Hz), 132.47, 131.59 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.5$ Hz), 130.86 (d, $J_{\text{P-C}} = 188.2$ Hz), 126.88 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.2$ Hz), 106.46, 33.28. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 16.63.



4-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7f) bileşiği; 0,31 g BS-4f kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 90. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 195, Ek 196 ve Ek 197'de verilmiştir.

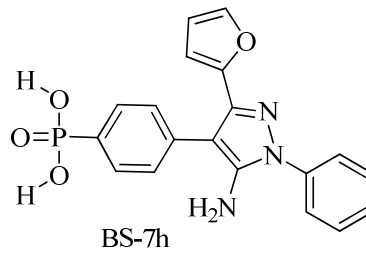
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.77 (s, 1H), 7.57 (dd, $J_{\text{P-H}} = 12.6$, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 7.2$, $J_{\text{P-H}} = 4.2$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 139.93, 133.85, 133.41 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.9$ Hz), 131.62 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.8$

Hz), 129.02, 127.07 (d, $J_{\text{P-C}} = 14.6$ Hz), 111.73, 38.40. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 16.65.



4-(5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7g) bileşiği; 0,39 g BS-4g kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 93. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 198, Ek 199 ve Ek 200'de verilmiştir.

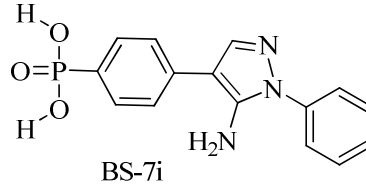
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.94 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.2$, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.60 (m, 5H), 7.60 (dd, $J = 8.3$, $J_{\text{P-H}} = 3.7$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 148.78, 145.54, 132.83, 132.67 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.2$ Hz), 131.86 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.6$ Hz), 131.47 (d, $J_{\text{P-C}} = 186.8$ Hz), 131.31, 130.86, 129.56 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.0$ Hz), 126.34, 104.65, 10.36. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 16.51.



4-(5-amino-3-(furan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7h) bileşiği; 0,44 g BS-4h kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 92. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 201, Ek 202 ve Ek 203'te verilmiştir.

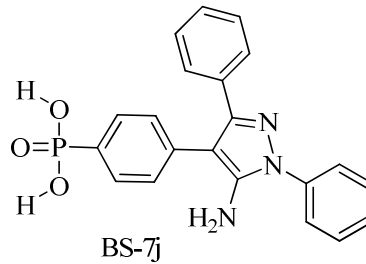
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.95 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.3$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.70 (m, 6H), 7.60 (dd, $J = 8.4$, $J_{\text{P-H}} = 3.6$ Hz, 2H), 6.52 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz,

CD₃OD) δ (ppm): 149.90, 145.52, 141.61, 137.11, 133.07, 132.73 (d, $J_{P-C} = 186.8$ Hz), 132.22 (d, $J_{P-C} = 3.2$ Hz), 131.72 (d, $J_{P-C} = 10.4$ Hz), 131.28, 130.52 (d, $J_{P-C} = 14.7$ Hz), 130.42, 126.62, 113.59, 112.14, 101.98. ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 16.31.



4-(5-amino-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)fenilfosfonik asit (BS-7i) bileşiği; 0,37 g BS-4i kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 95. Bileşiğin; ¹H NMR, ¹³C NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 204, Ek 205 ve Ek 206'da verilmiştir.

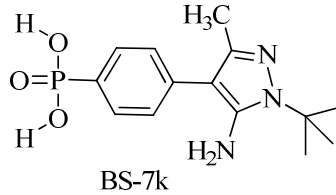
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 7.92 (dd, $J_{P-H} = 13.2$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (m, 7H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 148.10, 134.45, 133.03 (d, $J_{P-C} = 3.2$ Hz), 132.65, 131.70 (d, $J_{P-C} = 10.7$ Hz), 130.99 (d, $J_{P-C} = 187.8$ Hz), 130.76, 127.18 (d, $J_{P-C} = 15.0$ Hz), 126.67, 106.14. ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 16.72.



4-(5-amino-1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)fenilfosfonik asit (BS-7j) bileşiği; 0,45 g BS-4j kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 88. Bileşiğin; ¹H NMR, ¹³C NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 207, Ek 208 ve Ek 209'da verilmiştir.

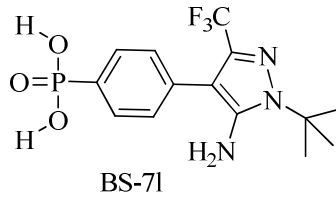
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.81 (m, 8H), 7.46 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 149.71, 147.00, 133.21, 133.05, 132.66 (d, $J_{P-C} = 3.3$ Hz),

131.75 (d, $J_{P-C} = 10.5$ Hz), 131.28, 131.05, 130.72, 130.23 (d, $J_{P-C} = 15.0$ Hz), 129.21, 128.82, 126.58, 126.53, 103.93. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 16.41.



4-(5-amino-1-tert-bütöl-3-metil-1H-pirazöl-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7k) bileşigi; 0,37 g BS-4k kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 91. Bileşigin; 1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 210, Ek 211 ve Ek 212'de verilmiştir.

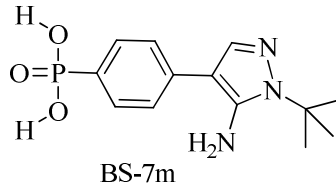
1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.91 (dd, $J_{P-H} = 13.2$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.0$, $J_{P-H} = 3.4$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.75 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 148.60, 143.86, 132.38 (d, $J_{P-C} = 3.0$ Hz), 131.89 (d, $J_{P-C} = 186.4$ Hz), 131.68 (d, $J_{P-C} = 10.4$ Hz), 129.69 (d, $J_{P-C} = 14.9$ Hz), 106.90, 62.36, 27.04, 9.48. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 16.21.



4-(5-amino-1-tert-bütöl-3-(triflorometil)-1H-pirazöl-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7l) bileşigi; 0,42 g BS-4l kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 89. Bileşigin; 1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 213, Ek 214, Ek 215 ve Ek 216'da verilmiştir.

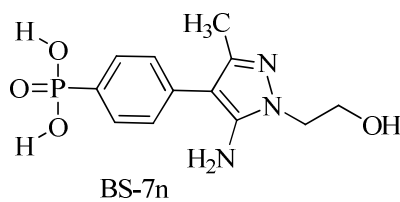
1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.84 (dd, $J_{P-H} = 13.3$, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.1$, $J_{P-H} = 3.7$ Hz, 2H), 1.68 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

144.47, 135.36 (q, $J_{F-C} = 2.1$ Hz), 133.77, 131.28 (d, $J_{P-C} = 11.2$ Hz), 130.20 (d, $J_{P-C} = 187.8$ Hz), 129.63 (d, $J_{P-C} = 14.9$ Hz), 120.11 (d, $J_{F-C} = 269.3$ Hz). 105.08, 60.15, 27.99. ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ (ppm): -61.52. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 17.38.



4-(5-amino-1-tert-bütül-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7m) bileşiği; 0,35 g BS-4m kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 90. Bileşiğin; 1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 217, Ek 218 ve Ek 219'da verilmiştir.

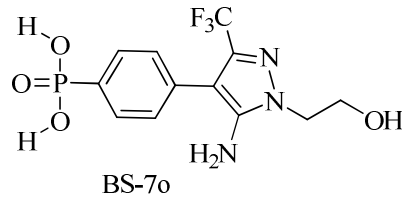
1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.05 (s, 10H), 7.88 (dd, $J_{P-H} = 13.1, 8.0$ Hz, 2H), 7.63 (m, 2H), 1.77 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 147.46, 132.95 (d, $J_{P-C} = 3.3$ Hz), 132.75, 131.63 (d, $J_{P-C} = 10.3$ Hz), 131.43 (d, $J_{P-C} = 187.4$ Hz), 127.59 (d, $J_{P-C} = 14.9$ Hz), 108.48, 62.58, 26.83. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 16.61.



4-(5-amino-1-(2-hidroksietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7n) bileşiği; 0,35 g BS-4n kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 87. Bileşiğin; 1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 220, Ek 221 ve Ek 222'de verilmiştir.

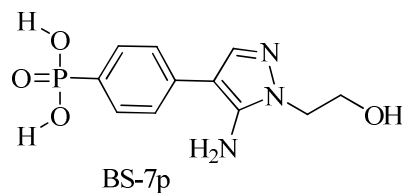
1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.92 (dd, $J_{P-H} = 13.3, J = 8.2$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.2, J_{P-H} = 3.6$ Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C NMR

(75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 148.97, 143.35, 132.91 (d, $J_{P-C} = 3.2$ Hz), 131.57 (d, $J_{P-C} = 10.5$ Hz), 131.25 (d, $J_{P-C} = 187.6$ Hz), 129.21 (d, $J_{P-C} = 15.0$ Hz), 104.54, 59.15, 49.71, 9.54. ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 16.70.



4-(5-amino-1-(2-hidroksietil)-3-(triflorometil)-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7o) bileşiği; 0,41 g BS-4o kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 93. Bileşiğin; ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 223, Ek 224, Ek 225 ve Ek 226'da verilmiştir.

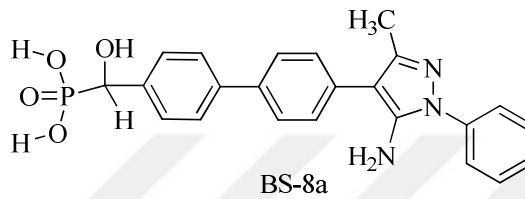
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.91 (dd, $J_{P-H} = 13.4$, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.0$, $J_{P-H} = 3.5$ Hz, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.95 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 143.48, 137.10 (q, $J_{F-C} = 37.1$ Hz), 133.63 (d, $J_{P-C} = 3.2$ Hz), 131.29 (d, $J_{P-C} = 10.8$ Hz), 130.19 (d, $J_{P-C} = 188.3$ Hz), 129.80 (d, $J_{P-C} = 15.3$ Hz), 121.16 (q, $J_{F-C} = 269.3$ Hz), 105.87, 60.33, 51.38. ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -61.50. ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 17.78.



4-(5-amino-1-(2-hidroksietil)-1H-pirazol-4-il)fenilfosfonik asit (BS-7p) bileşiği; 0,34 g BS-4p kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 90. Bileşiğin; ¹H NMR, ¹³C NMR ve ³¹P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 227, Ek 228 ve Ek 229'da verilmiştir.

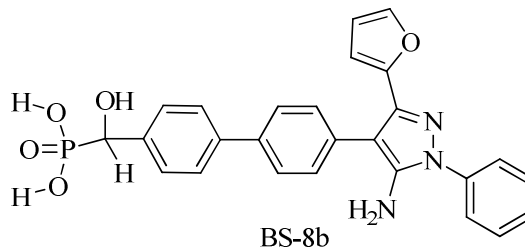
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.25 (s, 1H), 7.88 (dd, $J_{\text{P-H}} = 13.2$, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.3$, $J_{\text{P-H}} = 3.6$ Hz, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 5.4$, 4.1 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 148.07, 133.19 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.3$ Hz), 132.64, 131.58 (d, $J_{\text{P-C}} = 10.5$ Hz), 130.84 (d, $J_{\text{P-C}} = 188.0$ Hz), 126.96 (d, $J_{\text{P-C}} = 15.0$ Hz), 106.42, 59.05, 49.96. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 16.78.

4.8. α -hidroksifosfonik asit (BS-8) Türevlerinin Spektral Verileri



(4'-(5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il)(hidroksi)metilfosfonik asit (BS-8a) bileşiği; 0,46 g BS-5a kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 95. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 230, Ek 231 ve Ek 232'de verilmiştir.

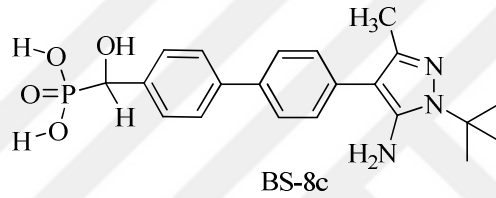
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.56 (m, 2H), 7.45 (m, 7H), 7.38 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.74 (d, $J_{\text{P-H}} = 13.7$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 149.10, 145.19, 140.74, 139.75 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.2$ Hz), 138.28, 132.96, 131.10, 130.60, 129.95, 128.04 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.5$ Hz), 127.75, 127.63, 126.45 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.6$ Hz), 126.19, 105.13, 70.74 (d, $J_{\text{P-C}} = 161.6$ Hz), 9.59. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 21.25.



(4'-(5-amino-3-(furan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il)(hidroksi)metilfosfonik asit (BS-8b) bileşiği; 0,52 g BS-5b kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde

edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 97. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 233, Ek 234 ve Ek 235'te verilmiştir.

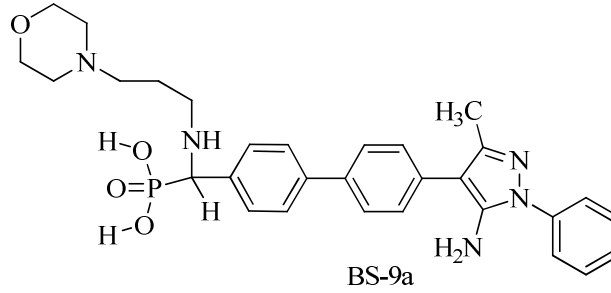
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.68 (m, 7H), 7.53 (dd, $J = 17.8, 9.6$ Hz, 4H), 7.42 (t, $J = 8.2$ Hz, 3H), 6.44 (dd, $J = 28.6, 3.7$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J_{\text{P-H}} = 14.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 150.14, 145.48, 141.68, 139.64, 138.45, 137.10, 133.04, 131.28, 131.00, 130.61, 128.12, 128.05, 127.90, 127.83, 127.32, 126.53, 113.74, 112.17, 102.62, 70.77 (d, $J_{\text{P-C}} = 160.2$ Hz). ^{31}P NMR (121 MHz, DMSO) δ (ppm): 20.56.



(4'-(5-amino-1-tert-bütül-3-metil-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il)(hidroksi)metilfosfonik asit (BS-8c) bileşiği; 0,44 g BS-5c kullanılarak, Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 95. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 236, Ek 237 ve Ek 238'de verilmiştir.

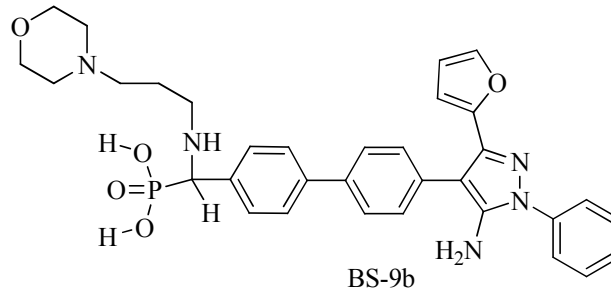
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.75 (m, 2H), 7.63 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.00 (d, $J_{\text{P-H}} = 13.5$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.77 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 148.75, 143.68, 140.77 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.4$ Hz), 139.71 (d, $J_{\text{P-C}} = 3.4$ Hz), 138.31 (d, $J_{\text{P-C}} = 1.9$ Hz), 130.19, 128.04, 127.97, 127.66, 126.44 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.5$ Hz), 107.38, 70.67 (d, $J_{\text{P-C}} = 162.1$ Hz), 62.13, 26.90, 9.22. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 21.30.

4.9. α -amino fosfonik asit (BS-9) Türevlerinin Spektral Verileri



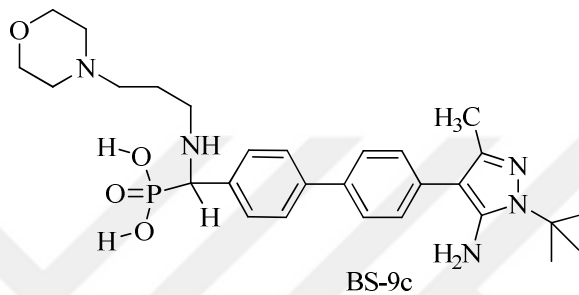
(4'-(5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il)(3-morfolinopropilamino) metilfosfonik asit (BS-9a) bileşiği; 0,59 g BS-6a kullanılarak, Yöntem-I'ya göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 92. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 239, Ek 240 ve Ek 241'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.85 (t, $J = 5.5$ Hz, 6H), 7.73 (m, 6H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J_{\text{P-H}} = 16.9$ Hz, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.43 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 149.04, 145.22, 141.59, 139.72, 132.93, 131.19, 130.72, 130.56, 130.20, 129.78 (d, $J_{\text{P-C}} = 4.9$ Hz), 128.47, 127.88, 127.77 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.5$ Hz), 126.27, 104.98, 63.82, 59.40 (d, $J_{\text{P-C}} = 145.5$ Hz), 53.94, 52.16 (d, $J_{\text{P-C}} = 8.0$ Hz), 44.39, 20.50, 9.93. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 11.44.



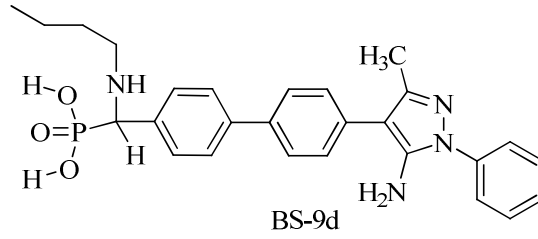
(4'- (5- amino-3- (furan-2-il)-1- fenil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il)(3-morfolino propilamino) metil fosfonik asit (BS-9b) bileşiği; 0,64 g BS-6b kullanılarak, Yöntem-I'ya göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 94. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 242, Ek 243 ve Ek 244'te verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.89 (m, 6H), 7.73 (m, 6H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.58 (m, 2H), 4.91 (d, $J_{\text{P-H}} = 16.7$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 39.3, 10.9$ Hz, 4H), 3.55 (dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.42 (tt, $J = 15.9, 8.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 149.10, 146.17, 144.83, 142.92, 141.24, 140.26, 137.88, 134.11, 131.06, 130.83, 130.67, 130.38, 128.86, 127.79, 127.57, 126.18, 112.60, 112.93, 102.36, 63.74, 60.74 (d, $J_{\text{P-C}} = 45.8$ Hz), 53.95, 52.07, 47.67 (d, $J_{\text{P-C}} = 45.2$ Hz), 24.13. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 11.57.



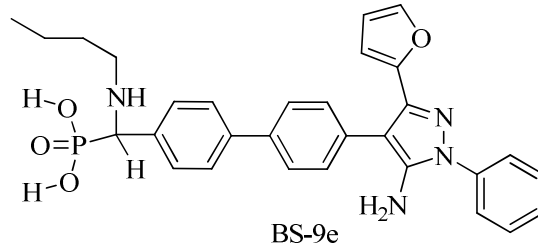
(4'-(5-amino- 1-tert-bütöl-3-metil- 1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il) (3-morfolinopropil amino) metilfosfonik asit (BS-9c) bileşigi; 0,57 g BS-6c kullanılarak, Yöntem-I'ya göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 94. Bileşigin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 245, Ek 246 ve Ek 247'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.84 (m, 6H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J_{\text{P-H}} = 16.3$ Hz, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.26 (m, 8H), 2.41 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.78 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 148.74, 143.72, 140.83, 140.02, 131.87 (d, $J_{\text{P-C}} = 4.6$ Hz), 130.41, 128.27, 127.79, 127.41, 107.35, 63.71, 63.15, 61.96 (d, $J_{\text{P-C}} = 28.4$ Hz), 54.02, 52.00, 44.16 (d, $J_{\text{P-C}} = 5.1$ Hz), 26.94, 20.53, 9.35. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.16.



(4'-(5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il) (bütilamino) metilfosfonik asit (BS-9d) bileşiği; 0.52 g BS-6d kullanılarak, Yöntem-I'ya göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 96. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 248, Ek 249 ve Ek 250'de verilmiştir.

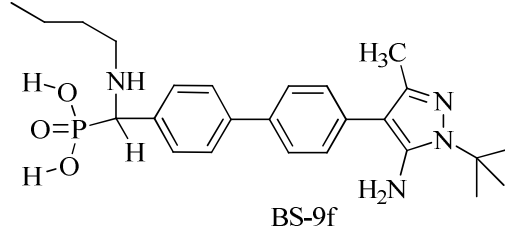
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.79 (m, 6H), 7.69 (q, $J = 5.0$ Hz, 5H), 7.55 (m, 2H), 4.57 (d, $J_{\text{P-H}} = 15.4$ Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J = 22.1, 11.4, 5.7$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.74 (m, 3H), 1.33 (dd, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 148.77, 145.27, 141.13, 139.82, 133.25, 130.90, 130.55, 130.17, 129.99, 129.91 (d, $J_{\text{P-C}} = 2.4$ Hz), 128.55, 127.71, 127.36, 126.09, 104.84, 60.15 (d, $J_{\text{P-C}} = 132.2$ Hz), 47.38, 27.55, 19.82, 12.90, 9.79. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 12.02.



(4'-(5-amino-3-(furan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il) (bütilamino) metil fosfonik asit (BS-9e) bileşiği; 0,57 g BS-6e kullanılarak, Yöntem-I'ya göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 95. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 251, Ek 252 ve Ek 253'te verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.90 (m, 4H), 7.76 (m, 8H), 7.63 (m, 2H), 6.59 (m, 2H), 4.80 (d, $J_{\text{P-H}} = 17.3$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 39.3, 5.7$ Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

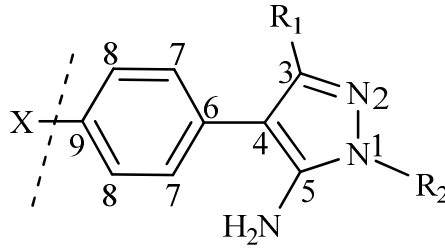
150.07, 145.48, 141.74, 141.58, 140.70, 137.06, 133.12, 131.24, 131.19, 130.61, 130.24, 130.18, 128.07, 127.98, 127.67, 126.56, 113.65, 112.19, 102.40, 59.07 (d, $J_{P-C} = 147.0$ Hz), 48.77, 27.52, 19.81, 12.87. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 12.85.



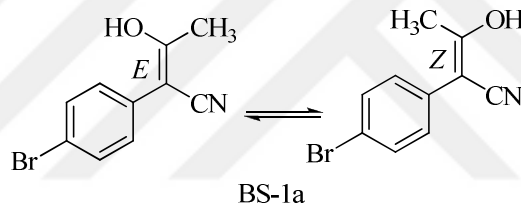
(4'-(5-amino-1-tert-bütül-3-metil-1H-pirazol-4-il) bifenil-4-il) (bütülamino) metil fosfonik asit (BS-9f) bileşiği; 0,50 g BS-6f kullanılarak, Yöntem-I'ya göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün, herhangi bir işlem uygulanmadan analiz edildi. Verim % 94. Bileşiğin; 1H NMR, ^{13}C NMR ve ^{31}P NMR spektrumları sırasıyla; Ek 254, Ek 255 ve Ek 256'da verilmiştir.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.82 (m, 4H), 7.71 (m, 2H), 7.48 (d, $J_{P-H} = 7.9$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J_{P-H} = 16.7$ Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.77 (m, 11H), 1.36 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 148.72, 143.82, 141.44, 139.89, 130.41, 128.23, 127.93, 127.60, 107.39, 62.39, 59.32 (d, $J_{P-C} = 146.6$ Hz), 27.58, 27.29, 19.89, 13.06, 9.73. ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 12.39.

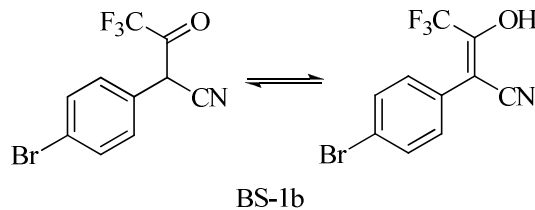
BÖLÜM 5. SONUÇLAR



Sentezlenen bileşikler karakterize edilirken kolaylık olması açısından, 4-fenil sübstitüe 5-aminopirazol iskeleti esas alınarak atomlar numaralandırıldı.

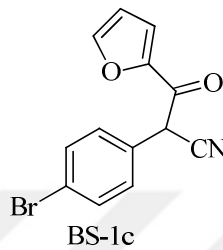


BS-1a bileşiğinin ^1H NMR (DMSO- d_6) spektrumunda (Ek 1); 7.57 ve 7.25 ppm'de görülen sinyaller aromatik protonlara aittir. Metil gruplarına ait singlet sinyaller ise, 2.33 ve 2.05 ppm'de görülmektedir. ^{13}C NMR (DMSO- d_6) spektrumunda (Ek 2), sinyallerin fazlalığı ve yaklaşık aynı bölgede rezonans olmaları; bileşiğin E ve Z yapılarının birlikte karışım halinde bulunduğu, enol formuna ait olduğunu göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

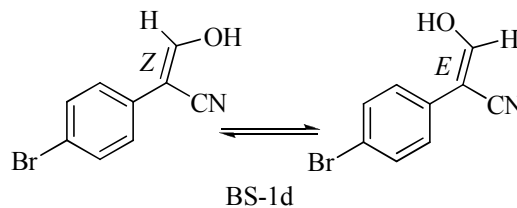


BS-1b bileşiğinin ^1H NMR (DMSO- d_6) spektrumunda (Ek 3); 7.45 ve 7.20 ppm'de görülen multipler sinyaller aromatik protonlara aittir. 4.87 ppm'de $-\text{OH}$ grubuna ait

hidrojenin ve 4.30 ppm'de ise, nitril grubunun bağlı olduğu alifatik karbondaki hidrojenin sinyali görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 4); sinyallerin fazlalığı, bileşiğin keto-enol yapılarının birlikte karışım halinde bulunduğunu göstermektedir. ^{19}F NMR spektrumunda (Ek 5) görülen -75.87 ppm'deki sinyal, triflorometil grubunun flor atomlarına aittir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

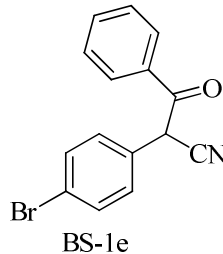


BS-1c bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 6); 7.66, 7.39 ve 6.60 ppm'de görülen birer protonluk sinyaller furil grubunun hidrojenlerine, 7.52 ve 7.36 ppm'deki ikişer protonluk dublet sinyaller ise fenil grubunun hidrojenlerine aittir. Nitril grubunun bağlı olduğu alifatik karbondaki hidrojenin sinyali 5.45 ppm'de singlet olarak görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 7); 177.08 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller; furil, fenil ve nitril gruplarının karbonlarına aittir. 46.02 ppm'de ise, alifatik karbonun sinyali görülmektedir. Bu sinyaller bileşiğin keto- formunda olduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-1c molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

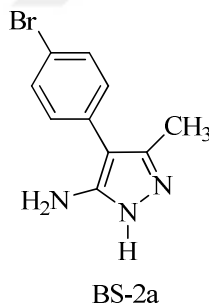


BS-1d bileşiğinin ^1H NMR (DMSO-d_6) spektrumunda (Ek 8); 8.09 ve 7.71 ppm'de görülen birer protonluk singlet sinyaller, çift bağa bağlı hidrojenlere aittir. Diğer hidrojenlerin sinyalleri ise, aromatik bölgede görülmektedir. ^{13}C NMR (DMSO-d_6) spektrumunda (Ek 9); sinyallerin fazlalığı ve yaklaşık aynı bölgede rezonans olmaları; bileşiğin E ve Z yapılarının birlikte karışım haline bulunduğu, enol

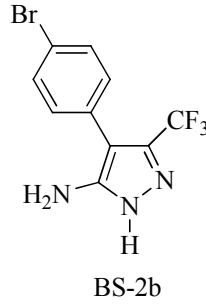
formuna ait olduğunu göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin, önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.



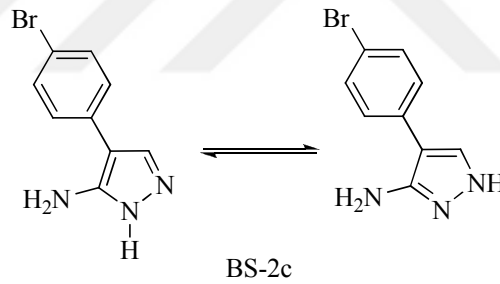
BS-1e bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 10); aromatik bölgede olması beklenen dokuz hidrojenin sinyali görülmektedir. Nitril grubunun bağlı olduğu alifatik karbondaki hidrojenin sinyali ise, 5.61 ppm'de singlet olarak görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 11); 188.79 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, iki fenil ve nitril grubunun karbonlarına aittir. 46.12 ppm'de ise alifatik karbonun sinyali görülmektedir. Bu sinyaller bileşiğin keto- formunda olduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-1e molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.



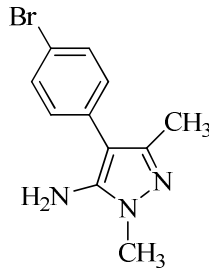
BS-2a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 12); 7.54 ve 7.20 ppm'de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına, 4.71 ppm'deki üç protonluk geniş sinyal ise $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenleri ve N_1 atomuna bağlı hidrojene aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 13) sırasıyla; 151.89(C_5), 138.41(C_3), 132.24(C_6), 132.19(C_8), 130.37(C_7), 120.15(C_9), 105.61(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca; 11.16 ppm'deki sinyal, süstitüe metil grubunun karbonuna aittir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



BS-2b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 14); 7.56 ve 7.24 ppm'de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına, 5.74 ppm'deki üç protonluk geniş sinyal ise $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenleri ve N_1 atomuna bağlı hidrojene aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 15) sırasıyla; 146.63(C_5), 138.56(C_3), 132.20(C_8), 131.15(C_7), 129.53(C_6), 121.61(C_9), 102.66(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca; süstitüe triflorometil grubunun karbonuna ait kuartet sinyal 121.52 ppm'de görülmektedir. ^{19}F NMR spektrumunda (Ek 16); -60.39 ppm'de görülen sinyal, triflorometil grubunun flor atomlarına aittir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

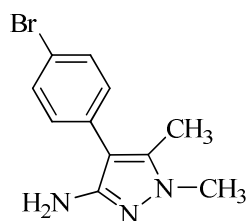


BS-2c bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 17); 7.46 ppm'de görülen iki protonluk dublet ile bir protonluk singlet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_3 atomlarına, 7.30 ppm'deki iki protonluk dublet sinyal H_7 atomlarına, 4.58 ppm'deki üç protonluk geniş sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenleri ve N_1 atomuna bağlı hidrojene aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 18) sırasıyla; 152.16(C_5), 117.83(C_9), 105.83(C_4) aromatik karbonlara ait üç sinyal görülmekteyken, biri çakışık olmak üzere diğer karbonların sinyalleri de aromatik bölgede rezonans olmaktadır. C_5 ve C_4 sinyallerinin yayvan olması, bileşiğin 3-ve 5-aminopirazol tautomerik formunda olduğunu göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.



BS-2d

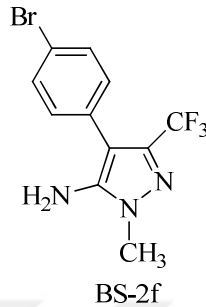
BS-2d bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 19); 7.48 ve 7.12 ppm'de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 3.75 ppm'de $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan iki protonluk geniş sinyal görülmektedir. 3.60 ve 2.17 ppm'deki üç protonluk singlet sinyaller sırasıyla N_1 ve C_3 atomlarına bağlı metil gruplarının hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 20) sırasıyla; 144.92(C_5), 142.45(C_3), 132.98(C_6), 132.19(C_8), 130.20(C_7), 119.73(C_9), 103.99(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 34.41 ve 13.17 ppm'deki sinyaller sırasıyla; N_1 ve C_3 atomlarına bağlı süstitüe metil gruplarının karbonlarına aittir. Bileşiğin NOESY spektrumunda (Ek 21); metil gruplarına ait hidrojenler arasında herhangi bir etkileşimin görülmemesi, molekülün 5-aminopirazol yapısında olduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-2d molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.



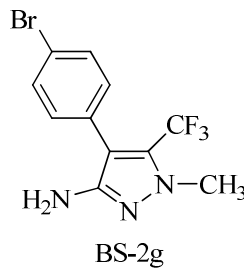
BS-2e

BS-2e bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 22); 7.44 ve 7.13 ppm'de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 3.73 ppm'de $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan iki protonluk geniş sinyal görülmektedir. 3.58 ve 2.14 ppm'deki üç protonluk singlet sinyaller sırasıyla; N_2 ve C_3 atomlarına bağlı metil gruplarının hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 23) sırasıyla; 150.84(C_5), 136.75(C_3), 132.69(C_6), 132.06(C_8), 130.53(C_7), 119.87(C_9), 105.98(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 35.76 ve 10.65 ppm'deki sinyaller sırasıyla, N_2 ve C_3 atomlarına bağlı süstitüe metil gruplarının

karbonlarına aittir. Bileşiğin NOESY spektrumunda (Ek 24), metil gruplarına ait hidrojenler arasında etkileşimin görülmesi, molekülün 3-aminopirazol yapısında olduğunu göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin, önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

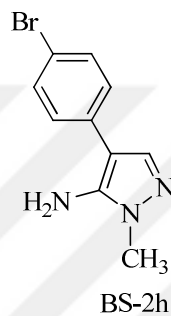


BS-2f bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 25); 7.52 ve 7.18 ppm'de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 3.70 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal sübstitüe metil grubunun hidrojenlerine ve 3.62 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 26) sırasıyla; 143.69(C_5), 137.86(C_3), 132.27(C_8), 131.20(C_7), 129.96(C_6), 121.70(C_9), 103.84(C_4) aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, sübstitüe triflorometil grubunun karbonuna ait kuartet sinyal ve metil grubunun karbonuna ait sinyal sırasıyla; 121.72 35.34 ppm'de görülmektedir. ^{19}F NMR spektrumunda (Ek 27); -60.42 ppm'de görülen sinyal, triflorometil grubunun flor atomlarına aittir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-2f molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

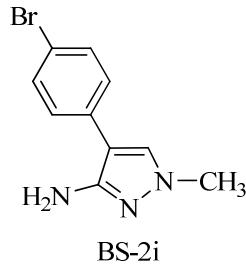


BS-2g bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 28); 7.51 ve 7.18 ppm'de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına, 3.82 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal sübstitüe metil grubunun hidrojenlerine ve 3.61 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal ise $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR

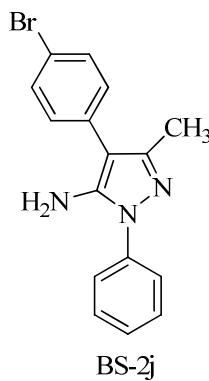
spektrumunda (Ek 29) sırasıyla; 151.30(C₅), 128.56(C₃), 122.18(C₉), 103.84(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait dört sinyal görülmektedir. Diğer karbon atomlarına ait sinyaller de aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, sübstitüe triflorometil grubunun karbonuna ait kuartet sinyal ve metil grubunun karbonuna ait sinyal sırasıyla; 120.26 ve 38.25 ppm'de görülmektedir. ¹⁹F NMR spektrumunda (Ek 30); -58.00 ppm'de görülen sinyal, triflorometil grubunun flor atomlarına aittir. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.



BS-2h bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (CD₃OD) (Ek 31); 7.46 ve 7.31 ppm'de görülen iki protonluk dublet sinyaller ile 7.40 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyal, sırasıyla; H₈, H₇ ve H₃ atomlarına, 3.64 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal ise N₁ atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 32) sırasıyla; 143.67(C₅), 136.46(C₃), 133.05(C₆), 131.64(C₈), 127.47(C₇), 118.23(C₉), 103.87(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 33.41 ppm'deki sinyal, sübstitüe metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin NOESY spektrumunda (Ek 33), metil grubunun hidrojenleri ile C₃ atomuna bağlı hidrojen arasında herhangi bir etkileşimin görülmemesi, molekülün 5-aminopirazol yapısında olduğunu göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

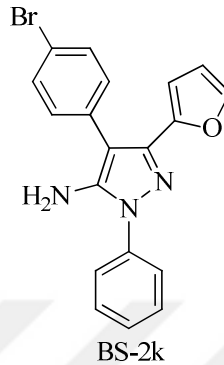


BS-2i bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) (Ek 34); 7.35 ve 7.19 ppm'de görülen iki protonluk dublet sinyaller ile 7.15 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyal sırasıyla; H_8 , H_7 ve H_3 atomlarına, 3.79 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ve 3.61 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal ise N_2 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 35) sırasıyla; 151.47(C_5), 132.06(C_8), 128.10(C_7), 119.46(C_9), 107.76(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait beş sinyal görülmektedir. Diğer karbon atomlarına ait sinyaller de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, 38.62 ppm'deki sinyal N_2 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin NOESY spektrumunda (Ek 36); metil grubunun hidrojenleri ile C_3 atomuna bağlı hidrojen arasında etkileşimin görülmesi, molekülün 3-aminopirazol yapısında olduğunu göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

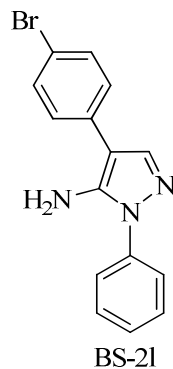


BS-2j bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 37); 7.25 ppm'de görülen iki protonluk dublet sinyal H_7 atomlarına, 7.56 ve 7.36 ppm'deki toplam yedi protonluk multiplet sinyaller ise diğer aromatik hidrojenlere aittir. 3.89 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerinin ve 2.29 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal ise metil grubunun hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 38) sırasıyla; 147.24(C_5), 120.06(C_9) ve 103.89(C_4) ppm'de aromatik karbonlara

ait üç sinyal görülmektedir. Diğer karbon atomlarına ait olan sekiz sinyal de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, süstitüe metil grubuna ait sinyal, 13.29 ppm'de görülmektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin, önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

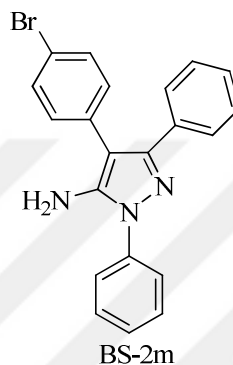


BS-2k bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 39); 7.66, 7.55, 7.39 ve 7.29 ppm'de dokuzu fenil gruplarının hidrojenlerine ve biri süstitüe furil grubunun hidrojenine ait olmak üzere, toplam on protonluk sinyal görülmektedir. 6.34 ppm'deki sinyal, süstitüe furil grubunun diğer iki hidrojenine aittir. 3.85 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerini göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 40) sırasıyla; 148.05(C_5), 121.15(C_9), 102.40(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait üç sinyal, 111.21 ve 108.36 ppm'de süstitüe furil grubuna ait iki karbonun sinyalleri görülmektedir. Diğer karbon atomlarına ait olan on sinyal de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre, BS-2k molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

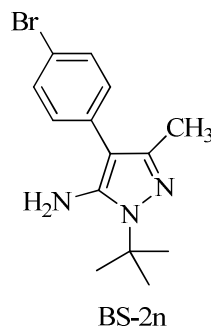


BS-2l bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 41); 7.58, 7.40, ve 7.33 ppm'de dokuzu fenil gruplarının hidrojenleri ve biri pirazol halkasına bağlı H_3 atomuna ait

olmak üzere, toplam on protonluk sinyal görülmektedir. 3.97 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal $-NH_2$ grubunun hidrojenlerini göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 42) sırasıyla; 142.52(C₅), 117.85(C₉), 103.54(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait üç sinyal görülmektedir. İkişi çakışık olmak üzere geri kalan sekiz karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. APT spektrumunda (Ek 43); 138.38 ppm'deki çakışık piklerin ayrımı görülmektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

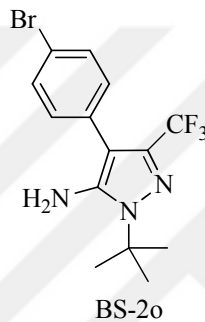


BS-2m bileşiğinin 1H NMR spektrumunda (Ek 44); 7.70, 7.51, 7.41, 7.29 ve 7.18 ppm'de görülen toplam ondört protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 3.91 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal ise $-NH_2$ grubunun hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 45) sırasıyla; 149.62(C₅), 120.63(C₉), 103.01(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait üç sinyal görülmektedir. Diğer aromatik karbonlara ait oniki karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.

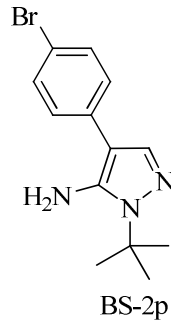


BS-2n bileşiğinin 1H NMR spektrumunda (Ek 46); 7.52 ve 7.15 ppm'de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H₈ ve H₇ atomlarına, 3.64 ppm'deki iki

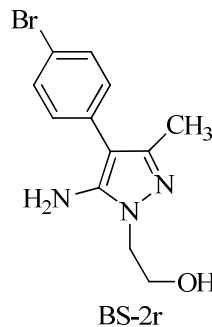
protonluk geniş sinyal $-NH_2$ grubunun hidrojenlerine aittir. 2.18 ppm'de görülen üç protonluk singlet sinyalsüstitüe metil grubunun ve 1.66 ppm'de görülen dokuz protonluk singlet sinyal ise süstitüe tersiyer bütıl grubunun varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 47) sırasıyla; 143.21(C_5), 142.07(C_3), 133.07(C_6), 132.19(C_8), 130.74(C_7), 119.86(C_9), 106.17(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, süstitüe tersiyer bütıl ve metil gruplarının karbonlarına ait sinyaller sırasıyla; 58.61, 29.63 ve 13.26 ppm'de rezonans olmaktadır. Molekülün XRD spektrumu da (Ek 48), yapıyı doğrulamaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.



BS-2o bileşiğinin 1H NMR spektrumunda (Ek 49); 7.54 ve 7.19 ppm'de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 3.62 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal $-NH_2$ grubunun ve 1.68 ppm'de görülen dokuz protonluk singlet sinyal ise süstitüe tersiyer bütıl grubunun varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 50) sırasıyla; 144.55(C_5), 135.82(C_3), 131.68(C_8), 131.65(C_7), 130.70(C_6), 120.94(C_9), 104.78(C_4) karbonlarına ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, süstitüe triflorometil grubunun karbonuna ait kuartet sinyal ve tersiyer bütıl grubunun karbonlarına ait sinyaller sırasıyla; 122.20, 60.01, 20.21 ppm'de rezonans olmaktadır. ^{19}F NMR spektrumunda (Ek 51); -60.32 ppm'de görülen sinyal, triflorometil grubunun flor atomlarına aittir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

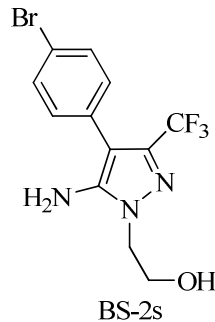


BS-2p bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 52); 7.49 ve 7.22 ppm'de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına, 7.37 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyal H_3 atomuna aittir. 3.78 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun varlığını göstermektedir. 1.68 ppm'de görülen dokuz protonluk singlet sinyal ise sübstitüe tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 53) sırasıyla; 141.37(C_5), 135.61(C_3), 132.87(C_6), 132.30(C_8), 128.71(C_7), 119.56(C_9), 107.70(C_4) karbonlarına ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, sübstitüe tersiyer bütıl grubunun karbonlarına ait sinyaller; 59.15, 29.51 ppm'de rezonans olmaktadır. Molekülün XRD spektrumu da (Ek 54) yapıyı doğrulamaktadır. Spektrumlardan elde edilen verilerin, önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

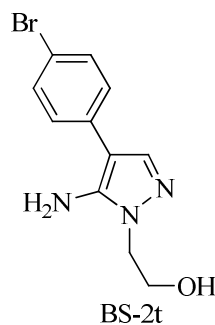


BS-2r bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 55); 7.50 ve 7.12 ppm'de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 4.00 ppm'de $-\text{NH}_2$ grubuna ait hidrojenler ve sübstitüe hidroksi etil grubunun alifatik hidrojenleri çakışarak altı protonluk multiplet sinyal şeklinde görülmektedir.. 2.97 ve 2.15 ppm'de görülen singlet sinyaller sırasıyla; $-\text{OH}$ grubunun hidrojenine ve sübstitüe metil grubunun hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 56) sırasıyla; 132.76(C_8), 130.26(C_7), 119.89(C_9), 103.99(C_4) karbonlarına ait dört sinyal görülmektedir. Diğer üç aromatik karbonun sinyalleri de, aromatik bölgede rezonans

olmaktadır. Ayrıca, sübstitüe hidroksietil ve metil grubunun karbonları sırasıyla 62.34, 49.79 ve 13.08 ppm’de görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-2r molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

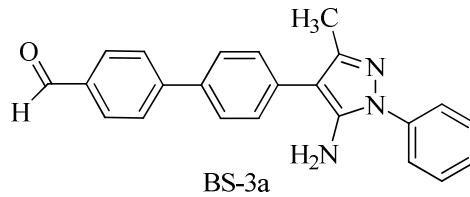


BS-2s bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 57); 7.55 ve 7.24 ppm’de görülen ikişer protonluk dublet sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 4.15 ve 3.90 ppm’de sübstitüe hidroksi etil grubunun alifatik hidrojenleri, ikişer protonluk triplet sinyaller olarak görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 58) sırasıyla; 146.43(C_5), 137.72(C_3), 131.64(C_8), 131.32(C_7), 130.42(C_6), 120.89(C_9), 102.26(C_4) ppm’de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, sübstitüe triflorometil grubunun karbonuna ait kuartet sinyal ve sübstitüe hidroksietil grubunun karbonlarına ait sinyaller sırasıyla; 121.91, 60.83 ve 50.61 ppm’de rezonans olmaktadır. ^{19}F NMR spektrumunda (Ek 59); -60.58 ppm’de görülen sinyal, triflorometil grubunun flor atomlarına aittir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

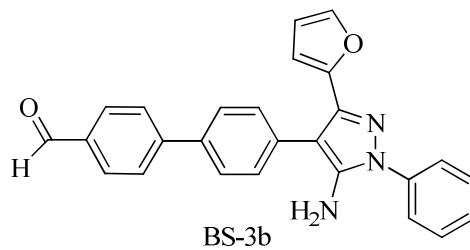


BS-2t bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$) (Ek 60); 7.10, 7.04 ve 6.92 ppm’de görülen sinyaller sırasıyla H_8 , H_3 ve H_7 atomlarına aittir. 3.77 ve 3.52 ppm’de sübstitüe hidroksi etil grubunun alifatik hidrojenleri ikişer protonluk triplet sinyaller olarak görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 61) sırasıyla;

143.48(C₅), 131.77(C₈), 127.53(C₇), 118.22(C₉), 103.96(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait beş sinyal görülmektedir. Diğer iki aromatik karbonun sinyalleri de aromatik bölgede rezons olmaktadır. Ayrıca, sübstitüe hidroksietil karbonlarına ait sinyaller; 61.68 ve 50.57 ppm'de görülmektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.

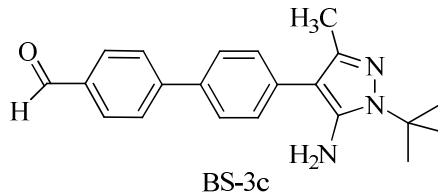


BS-3a bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Ek 63); 10.07 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyal, aldehit grubunun hidrojenine aittir. 7.74 ppm'de görülen iki protonluk dublet sinyal H₈ atomlarına aittir. Aromatik bölgede görülen diğer sinyal ise, sübstitüe fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 4.00 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal -NH₂ grubunun hidrojenlerine ve 2.38 ppm'de görülen üç protonluk singlet ise sübstitüe metil grubunun hidrojenlerine aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 64); 192.14 ppm'de aldehit grubunun karbonuna ait sinyal ve 104.34(C₄) ppm'de bir aromatik karbona ait sinyal görülmektedir. 13.48 ppm'deki sinyal ise sübstitüe metil grubunun karbonuna aittir. İkişi çakışık olmak üzere diğer ondört karbonun sinyali de aromatik bölgede görülmektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

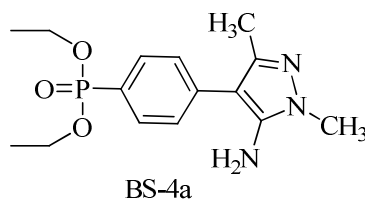


BS-3b bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Ek 66); 10.07 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyal, aldehit grubunun varlığını göstermektedir. 7.97, 7.83, 7.72, 7.54 ve 7.41 ppm'de görülen toplam ondört protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine ve furil grubunun bir hidrojenine aittir. 6.38 ppm'deki iki protonluk sinyal furil grubunun diğer iki hidrojeninin varlığını göstermektedir. 3.92 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal -NH₂ grubunun hidrojenlerine aittir. ¹³C NMR

spektrumunda (Ek 67); 192.14 ppm'de aldehit grubunun karbonuna ait sinyal ve 102.96(C₄) ppm'de bir aromatik karbona ait sinyal görülmektedir. İkisi çakışık olmak üzere aromatik bölgedeki diğer onsekiz sinyal; fenil grupları ve furil grubunun karbonlarına aittir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

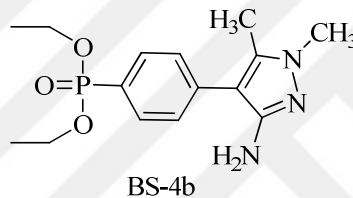


BS-3c bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Ek 70); 10.06 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyal aldehit grubunun, 7.96, 7.79, 7.70 ve 7.41 ppm'de görülen ikişer protonluk dört dublet sinyal ise fenil gruplarının varlığını göstermektedir. 3.73 ppm'deki iki protonluk geniş sinyal -NH₂ grubunun hidrojenlerine, 2.26 ppm'de görülen üç protonluk singlet sinyal sübstitüe metil grubunun hidrojenlerine ve 1.69 ppm'de görülen dokuz protonluk singlet sinyal ise sübstitüe tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerine aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 71); 192.16 ppm'de aldehit grubunun karbonuna ait sinyal ve 106.54(C₄) ppm'de bir aromatik karbona ait sinyal görülmektedir. 13.44 ppm'deki sinyal ise sübstitüe metil grubunun karbonuna, 58.68 ve 29.67 ppm'deki sinyaller ise sübstitüe tersiyer bütıl grubunun karbonlarına aittir. Diğer on karbonun sinyalleri de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre, BS-3c molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

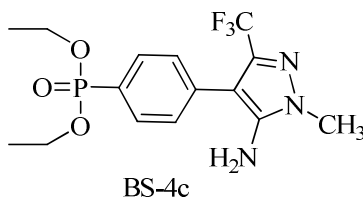


BS-4a bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Ek 73); 7.72 ve 7.31 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H₈ ve H₇ atomlarına aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının -OCH₂- hidrojenlerine ait dört protonluk multipllet sinyal ve -NH₂ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal çakışık olarak 4.04 ppm'de görülmektedir. 3.58 ve 2.17 ppm'deki üç protonluk singlet sinyaller

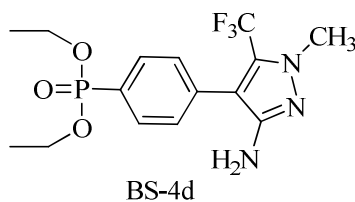
sırasıyla, N₁ ve C₃ atomlarına bağlı metil gruplarının hidrojenlerine aittir. 1.26 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki –CH₃ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 74) sırasıyla; 144.99(C₅), 143.30(C₃), 138.82(C₆), 132.46(C₈), 128.06(C₇), 124.66(C₉), 103.65(C₄) ppm'de yedi aromatik karbona ait sinyal görülmektedir. Ayrıca, 62.33 ve 16.54 ppm'deki sinyaller sırasıyla, fosfor atomuna bağlı –OCH₂-ve –CH₃ gruplarının karbonlarına aittir. 34.37 ppm'de N₁ atomuna bağlı metil grubunun ve 13.35 ppm'de ise C₃ atomuna bağlı metil grubunun karbonlarına ait olan sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 75) görülen 20.24 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.



BS-4b bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Ek 77); 7.83 ve 7.41 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H₈ ve H₇ atomlarına aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının –OCH₂- hidrojenlerine ait dört protonluk multipler sinyal 4.12 ppm'de ve –NH₂ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal 3.94 ppm'de görülmektedir. 3.68 ve 2.25 ppm'deki üç protonluk singlet sinyaller sırasıyla, N₂ ve C₃ atomlarına bağlı metil gruplarının hidrojenlerine aittir. 1.33 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki –CH₃ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 78) sırasıyla; 150.22(C₅), 138.46(C₃), 137.10(C₆), 132.66(C₈), 128.73(C₇), 126.12(C₉), 106.00(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 62.42 ve 16.63 ppm'deki sinyaller sırasıyla, fosfor atomuna bağlı –OCH₂-ve –CH₃ gruplarının karbonlarına aittir. 35.62 ppm'de N₂ atomuna bağlı metil grubunun ve 10.68 ppm'de ise C₃ atomuna bağlı metil grubunun karbonlarına ait olan sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 79) görülen 20.02 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını kanıtlamaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.

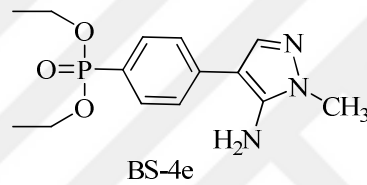


BS-4c bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 81); 7.82 ve 7.42 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2-$ hidrojenlerine ait dört protonluk multiplet sinyal 4.12 ppm'de ve $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal 3.57 ppm'de görülmektedir. 3.77 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal, N_1 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine aittir. 1.34 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 82) sırasıyla; 144.97(C_5), 137.48(C_3), 136.01(C_6), 132.12(C_8), 129.25(C_7), 126.33(C_9), 102.69(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. 121.72 ppm'deki kuartet sinyal, süstitüe triflorometil grubunun karbonuna aittir. Ayrıca, 62.42 ve 16.33 ppm'deki sinyaller sırasıyla, fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2-$ ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarının varlığını göstermektedir. 35.26 ppm'de N_1 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna ait olan sinyal görülmektedir. ^{19}F NMR spektrumunda (Ek 83); -60.42 ppm'de görülen sinyal triflorometil grubunun flor atomlarının ve ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 84) görülen 19.54 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

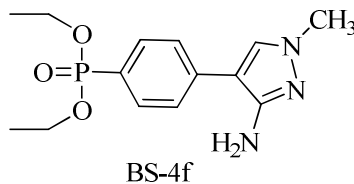


BS-4d bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 86); 7.81 ve 7.41 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2-$ hidrojenlerine ait dört protonluk multiplet sinyal 4.11 ppm'de görülmektedir. 3.84 ppm'deki beş protonluk geniş singlet sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenleri ile N_2 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerinin çakıştığını göstermektedir. 1.32 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor

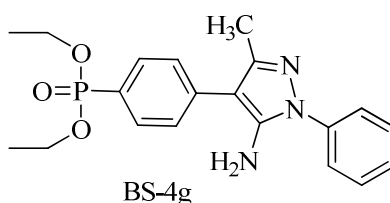
atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlere aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 87) sırasıyla; 151.51(C_5), 134.89(C_6), 132.05(C_8), 130.00(C_7), 128.37(C_3), 127.61(C_9), 109.00(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. 120.14 ppm'deki kuartet sinyal, süstitüe triflorometil grubunun karbonuna aittir. Ayrıca, 62.32 ve 16.42 ppm'deki sinyaller sırasıyla; fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2-$ -ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarının varlığını göstermektedir. 38.14 ppm'de N_2 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna ait olan sinyal görülmektedir. ^{19}F NMR spektrumunda (Ek 88); -57.92 ppm'de görülen sinyal triflorometil grubunun flor atomlarının ve ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 89) görülen 19.47 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-4d molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.



BS-4e bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 91); 7.78 ve 7.45 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına, 7.50 ppm'deki bir protonluk singlet sinyal ise H_3 atomuna aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2-$ hidrojenlerine ait dört protonluk multiplet sinyal ve $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal çakışık olarak 4.09 ppm'de görülmektedir. 3.74 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal N_1 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine aittir. 1.32 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 92) sırasıyla; 143.08(C_5), 138.85(C_6), 136.95(C_3), 132.53(C_8), 125.60(C_7), 123.78(C_9), 104.66(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 62.29 ve 16.47 ppm'deki sinyaller sırasıyla, fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2-$ -ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarına aittir. 34.78 ppm'de N_1 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna ait olan sinyal görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 93) görülen 20.18 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

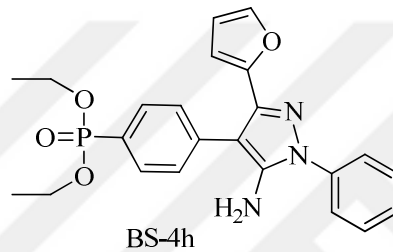


BS-4f bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 95); 7.76 ve 7.50 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına, 7.34 ppm'deki bir protonluk singlet sinyal ise H_3 atomuna aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2-$ hidrojenlerine ait dört protonluk multiplet sinyal 4.08 ppm'de görülmektedir. 3.73 ppm'deki beş protonluk geniş singlet sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenleri ile N_2 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerinin çakıştığını göstermektedir. 1.29 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 96) sırasıyla; 151.82(C_5), 137.78(C_6), 132.47(C_8), 129.63(C_3), 125.89(C_7), 124.52(C_9), 107.72(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 62.13 ve 16.46 ppm'deki sinyaller sırasıyla; fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2-$ -ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarına aittir. 38.71 ppm'de N_1 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna ait olan sinyal görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 97) görülen 20.27 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını kanıtlamaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.

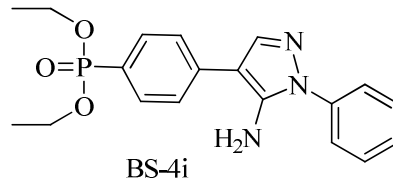


BS-4g bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 99); 7.71 ppm'de görülen iki protonluk dubletin dubleti sinyal H_8 atomuna ve 7.46, 7.37 ve 7.23 ppm'deki toplam yedi protonluk sinyaller diğer aromatik hidrojenlere aittir. $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal 4.14 ppm'de ve fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2-$ hidrojenlerine ait dört protonluk multiplet sinyal 4.00 ppm'de görülmektedir. 2.20 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine aittir. 1.22 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir.

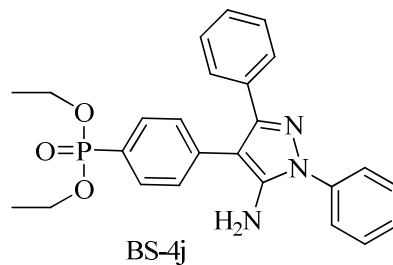
^{13}C NMR spektrumunda (Ek 100) sırasıyla; 147.25(C_5), 138.31(C_6), 132.51(C_8), 128.15(C_7), 124.99(C_9), 103.72(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait altı sinyal görülmektedir. Diğer beş aromatik karbonunun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, 62.25 ve 16.55 ppm'deki sinyaller sırasıyla, fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2$ -ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarına aittir. 13.52 ppm'de ise C_3 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna ait olan sinyal görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 101) görülen 20.12 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



BS-4h bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 103); 7.81 ppm'de görülen iki protonluk dubletin dubleti sinyal H_8 atomlarına ve 7.61, 7.47 ve 7.35 ppm'deki toplam sekiz protonluk sinyaller furil grubunun bir hidrojeni ile diğer aromatik hidrojenlere ve 6.33 ppm'deki sinyal ise, süstitüe furil grubunun diğer iki hidrojenine aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2$ - hidrojenlerine ait dört protonluk multipler sinyal ve $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal çakışık olarak 4.12 ppm'de görülmektedir. 1.32 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 104) sırasıyla; 147.88(C_5), 137.41(C_6), 132.41(C_8), 129.82(C_7), 126.49(C_9), 102.47(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait altı sinyal görülmektedir. Fenil grupları ile furil grubuna ait diğer dokuz aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, 62.44 ve 16.64 ppm'deki sinyaller sırasıyla, fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2$ -ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarına aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 105) görülen 19.98 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-4h molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

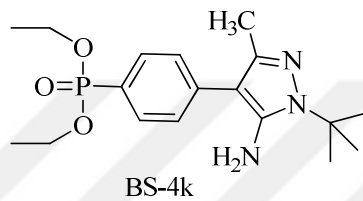


BS-4i bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 107); 7.80 ppm'de görülen iki protonluk dubletin dubleti sinyal H_8 atomlarına ve 7.69, 7.55 ve 7.40 ppm'deki toplam sekiz protonluk sinyaller pirazol halkasındaki H_3 atomu ile diğer aromatik hidrojenlere aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2-$ hidrojenlerine ait dört protonluk multipler sinyal ve $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal, çakışık olarak 4.11 ppm'de görülmektedir. 1.31 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 108) sırasıyla; 142.72(C_5), 138.00(C_6), 132.65(C_8), 125.75(C_7), 124.27(C_9), 104.72(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait altı sinyal görülmektedir. Diğer beş aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, 62.20 ve 16.52 ppm'deki sinyaller sırasıyla; fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2-$ ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarına aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 109) görülen 20.20 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

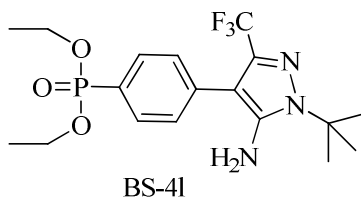


BS-4j bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 111); 7.78 ppm'de görülen iki protonluk dubletin dubleti sinyal H_8 atomlarına ve 7.69, 7.51, 7.39 ve 7.28 ppm'deki toplam oniki protonluk sinyaller diğer aromatik hidrojenlere aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2-$ hidrojenlerine ait dört protonluk multipler sinyal ve $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal çakışık olarak 4.16 ppm'de görülmektedir. 1.35 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR

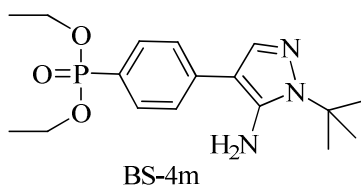
spektrumunda (Ek 112) sırasıyla; 149.89(C₅), 138.06(C₆), 132.46(C₈), 129.43(C₇), 125.83(C₉), 103.01(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait altı sinyal görülmektedir. Diğer dokuz aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, 62.41 ve 16.62 ppm'deki sinyaller sırasıyla; fosfor atomuna bağlı -OCH₂-ve -CH₃ gruplarının karbonlarına aittir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 113) görülen 20.14 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını kanıtlamaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.



BS-4k bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Ek 115); 7.74 ve 7.31 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H₈ ve H₇ atomlarına aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının -OCH₂- hidrojenlerine ait dört protonluk multiplet sinyal 4.05 ppm'de ve -NH₂ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal 3.79 ppm'de görülmektedir. 2.14 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal C₃ atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine ve 1.59 ppm'deki dokuz protonluk singlet sinyal ise N₁ atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerine aittir. 1.27 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki -CH₃ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 116) sırasıyla; 143.27(C₅), 142.57(C₃), 138.77(C₆), 132.48(C₈), 128.63(C₇), 125.01(C₉), 106.07(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 62.27 ve 16.57 ppm'deki sinyaller sırasıyla, fosfor atomuna bağlı -OCH₂-ve -CH₃ gruplarının karbonlarına aittir. 58.64 ile 29.55 ppm'de N₁ atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun ve 13.39 ppm'de ise C₃ atomuna bağlı metil grubunun karbonlarına ait olan sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 117) görülen 20.27 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

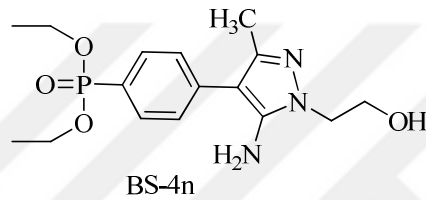


BS-4l bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 119); 7.84 ve 7.43 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2-$ hidrojenlerine ait dört protonluk multiplet sinyal 4.14 ppm'de ve $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal 2.95 ppm'de görülmektedir. 1.69 ppm'deki dokuz protonluk singlet sinyal, N_1 atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerine aittir. 1.35 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 120) sırasıyla; 143.34(C_5), 136.44(C_6), 135.88(C_3), 132.42(C_8), 129.81(C_7), 127.04(C_9), 105.70(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 121.91 ppm'deki kuartet sinyal süstitüe triflorometil grubunun karbonuna, 62.50 ve 16.58 ppm'deki sinyaller sırasıyla; fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2-$ ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarına aittir. 60.46 ile 29.19 ppm'de N_1 atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun karbonlarına ait olan sinyaller görülmektedir. ^{19}F NMR spektrumunda (Ek 121); -60.17 ppm'de görülen sinyal, triflorometil grubunun flor atomlarının ve ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 122) görülen 19.75 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

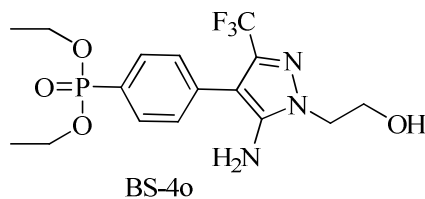


BS-4m bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 124); 7.68 ile 7.38 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına ve 7.34 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyal H_3 atomuna aittir. Fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2-$ hidrojenlerine ait dört protonluk multiplet sinyal ve $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal çakışık olarak 4.00 ppm'de görülmektedir. 1.58 ppm'deki dokuz protonluk singlet sinyal, N_1 atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerine aittir. 1.22 ppm'deki altı protonluk triplet

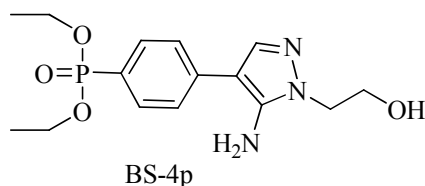
sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 125) sırasıyla; 142.21(C_5), 138.43(C_6), 135.66(C_3), 132.65(C_8), 126.38(C_7), 124.49(C_9), 107.32(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 62.20 ve 16.52 ppm'deki sinyaller sırasıyla, fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2$ -ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarına aittir. 59.10 ile 29.39 ppm'de N_1 atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun karbonlarına ait olan sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 126) görülen 20.26 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.



BS-4n bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 128); 7.76 ve 7.33 ppm'de görülen ikiyeşer protonluk dubletin dubleti sinyalleri sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal 4.30 ppm'de, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2$ - hidrojenlerine ait dört protonluk multiplet sinyal ve süstitüe hidroksietil grubunun ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) iki hidrojeni çakışık olarak 4.09 ppm'de, hidroksietil grubunun diğer hidrojenleri ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ile $-\text{OH}$ grubunun hidrojeni çakışık olarak 3.94 ppm'de görülmektedir. 2.20 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal, C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine aittir. 1.31 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 129) sırasıyla; 145.30(C_5), 144.56(C_3), 138.74(C_6), 132.54(C_8), 128.19(C_7), 124.61(C_9), 103.70(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 62.51 ve 16.60 ppm'deki sinyaller sırasıyla; fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2$ -ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarına aittir. 62.41 ile 50.24 ppm'de N_1 atomuna bağlı hidroksietil grubunun ve 13.33 ppm'de ise C_3 atomuna bağlı metil grubunun karbonlarına ait olan sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 130) görülen 20.44 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını kanıtlamaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.

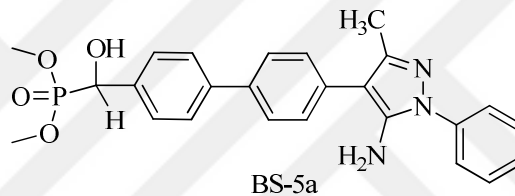


BS-4o bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 132); 7.76 ve 7.40 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. Sübstitüe hidroksietil grubunun ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) iki hidrojeninin sinyali 4.26 ppm'de, $-\text{NH}_2$ grubunun iki hidrojeni, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının dört $-\text{OCH}_2-$ hidrojeni, hidroksietil grubunun diğer iki hidrojeni ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ve $-\text{OH}$ grubunun hidrojeni çakışarak toplam dokuz protonluk geniş multiplet sinyal olarak 4.08 ppm'de görülmektedir. 1.33 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) (Ek 133) sırasıyla; 146.51(C_5), 137.85(C_3), 136.11(C_6), 132.24(C_8), 129.39(C_7), 125.78(C_9), 102.68(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 121.57 ppm'deki kuartet sinyal, sübstitüe triflorometil grubunun karbonuna, 62.69 ve 16.32 ppm'deki sinyaller sırasıyla; fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2-$ ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarına aittir. 61.73 ile 51.30 ppm'de N_1 atomuna bağlı hidroksietil grubunun karbonlarına ait olan sinyaller görülmektedir. ^{19}F NMR spektrumunda (Ek 134); -60.40 ppm'de görülen sinyal, triflorometil grubunun flor atomlarının ve ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 135) görülen 19.77 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

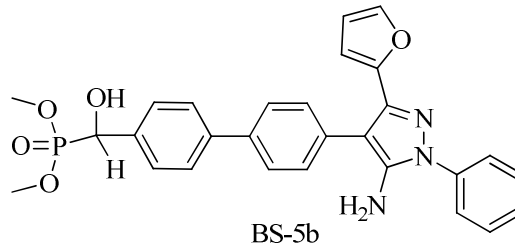


BS-4p bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 137); 7.68 ile 7.37 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına, 7.41 ppm'deki bir protonluk singlet sinyal H_3 atomuna aittir. $-\text{NH}_2$ grubu ve $-\text{OH}$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal 4.42 ppm'de, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarının $-\text{OCH}_2-$ hidrojenlerine ait dört protonluk multiplet sinyal ve sübstitüe hidroksietil grubunun ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) iki hidrojeni çakışık olarak 4.05

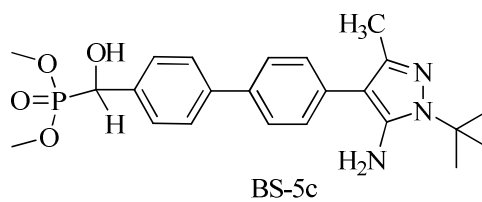
ppm'de, hidroksietil grubunun diğer hidrojenlerine ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ait sinyal 3.90 ppm'de görülmektedir. 1.27 ppm'deki altı protonluk triplet sinyal, fosfor atomuna bağlı etoksi gruplarındaki $-\text{CH}_3$ hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 138) sırasıyla; 144.17(C_5), 138.48(C_6), 137.22(C_3), 132.65(C_8), 125.86(C_7), 123.86(C_9), 104.88(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 62.51 ve 16.54 ppm'deki sinyaller sırasıyla, fosfor atomuna bağlı $-\text{OCH}_2$ -ve $-\text{CH}_3$ gruplarının karbonlarına aittir. 62.21 ile 50.80 ppm'de N_1 atomuna bağlı hidroksietil grubunun karbonlarına ait olan sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 139) görülen 20.55 ppm'deki sinyal ise, fosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.



BS-5a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 141); 7.63, 7.46 ve 7.34 ppm'de görülen toplam onüç protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 5.08 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosforun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal 3.94 ppm'de ve fosfor atomuna bağlı metoksi gruplarının hidrojenlerine ait altı protonluk dubletin dubleti sinyal ise 3.72 ppm'de görülmektedir. 2.33 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 142) sırasıyla; 147.54(C_5), 142.45(C_3), 104.55(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait üç sinyal görülmektedir. Diğer onbir aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, 70.51 ppm'deki sinyal fosforun bağlı olduğu karbon atomuna ve 54.11 ppm'deki sinyal ise fosfora bağlı metoksi gruplarının karbonlarına aittir. Bu sinyallerin fosfor atomundan dolayı yarıldığı görülmektedir. 13.39 ppm'deki sinyal ise C_3 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 143) görülen 24.53 ppm'deki sinyal ise, α -hidroksifosfonat esterinin varlığını kanıtlamaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.

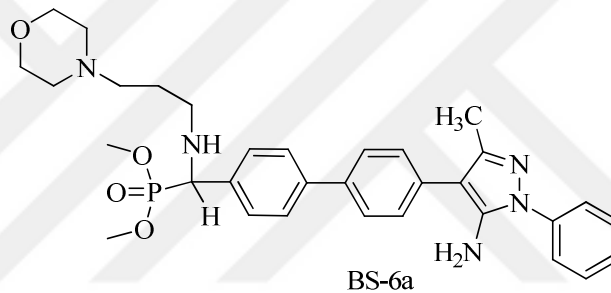


BS-5b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 145); 7.67, 7.56, 7.48, 7.39 ppm'de görülen toplam ondört protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine ve furil grubunun bir hidrojenine, 6.35 ppm'deki iki protonluk sinyal ise furil grubunun diğer hidrojenlerine aittir. 5.11 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosforun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal 3.90 ppm'de ve fosfor atomuna bağlı metoksi gruplarının hidrojenlerine ait altı protonluk triplet sinyal 3.73 ppm'de görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 146) sırasıyla; 148.22(C_5), 103.20(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait iki sinyal görülmektedir. Diğer onyediyi aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, 70.51 ppm'deki sinyal fosforun bağlı olduğu karbon atomuna ve 54.05 ppm'deki sinyal ise fosfora bağlı metoksi gruplarının karbonlarına aittir. Bu sinyallerin fosfor atomundan dolayı yarıldığı görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 147) görülen 24.68 ppm'deki sinyal ise, α -hidroksifosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-5b molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.



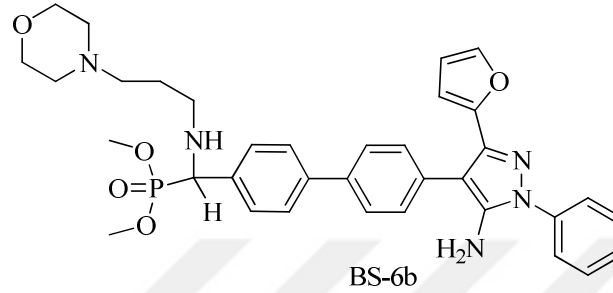
BS-5c bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 149); 7.60 ppm'de görülen altı protonluk multiplet sinyal ve 7.31 ppm'de görülen iki protonluk dublet sinyal fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 5.11 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosforun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine ait olan geniş sinyal 3.79 ppm'de ve fosfor atomuna bağlı metoksi gruplarının hidrojenlerine ait altı protonluk dubletin dubleti sinyal 3.71 ppm'de görülmektedir. 2.21 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine ve 1.66 ppm'deki dokuz protonluk singlet sinyal ise N_1

atomuna bağılı tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 150) sırasıyla; 143.57(C_5), 142.44(C_3), 133.11(C_6), 138.22(C_9), 106.81(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait beş sinyal görölmektedir. Diğır altı aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonas olmaktadır. Ayrıca, 70.48 ppm' deki sinyal fosforun bağılı olduğı karbon atomuna ve 54.15 ppm'deki sinyal ise fosfora bağılı metoksi gruplarının karbonlarına aittir. Bu sinyallerin fosfor atomundan dolayı yarıldığı görölmektedir. 58.74 ile 29.63 ppm'deki sinyaller, N_1 atomuna bağılı tersiyer bütıl grubunun karbonlarına ve 13.39 ppm'deki sinyal ise C_3 atomuna bağılı metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğın ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 151) görölen 24.74 ppm'deki sinyal ise, α -hidroksifosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görölen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

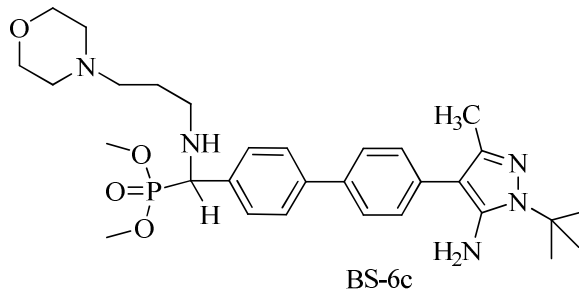


BS-6a bileşiğının ^1H NMR spektrumunda (Ek 153); 7.62, 7.48 ve 7.33 ppm'de görölen toplam onüç protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 4.09 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağılı olduğı karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 3.97 ppm'deki geniş sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine, 3.75 ppm'deki yedi protonluk sinyal fosfor atomuna bağılı metoksi gruplarından biri ile morfolin halkasındaki oksijene komşu hidrojenlere ve 3.75 ppm'deki üç protonluk dublet sinyal ise diğır metoksi grubunun hidrojenlerine aittir. N-propil morfolin sübstitüentindeki azot atomlarına komşu olan sekiz hidrojen çakışık olarak 2.56 ppm'de, C_3 atomuna bağılı metil grubunun hidrojenlerine ait olan üç protonluk singlet sinyal 2.34 ppm'de ve N-propil grubunda azot atomuna bağılı olmayan karbondaki iki hidrojene ait olan sinyal 1.71 ppm'de görölmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 154) sırasıyla; 147.50(C_5), 104.55(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait iki sinyal görölmektedir. Diğır onüç aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca; 66.62, 57.47, 53.99, 46.87, 26.15 ppm' deki beş sinyal N-propilmorfolin sübstitüentinin karbonlarına, 60.70 ppm'deki

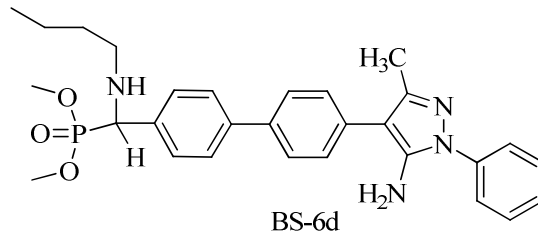
sinyal fosfor atomunun bağılı olduğu karbona, 53,84 ppm'deki sinyal fosfora bağılı metoksi gruplarının karbonlarına ve 13.52 ppm'deki sinyal ise C₃ atomuna bağılı olan metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 155) görülen 26.82 ppm'deki sinyal ise, α-aminofosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



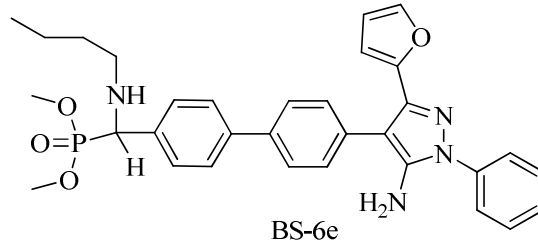
BS-6b bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Ek 157); 7.61, 7.44 ve 7.33 ppm'de görülen toplam ondört protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine ve furil grubunun bir hidrojenine, 6.29 ppm'deki sinyal ise furil grubunun diğer iki hidrojenine aittir. 4.05 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağılı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 3.94 ppm'deki geniş sinyal –NH₂ grubunun hidrojenlerine, 3.75 ve 3.54 ppm'deki üçer protonluk iki dublet sinyal fosfor atomuna bağılı metoksi gruplarının hidrojenlerine, 3.66 ppm'deki dört protonluk sinyal morfolin halkasındaki oksijene komşu olan hidrojenlere aittir. N-propil morfolin süstitüentindeki azot atomlarına komşu olan sekiz hidrojen 2.54 ve 2.37 ppm'de, azot atomuna bağılı olmayan karbondaki iki hidrojene ait olan sinyal ise 1.63 ppm'de görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 158) sırasıyla; 148.24(C₅), 103.15(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait iki sinyal görülmektedir. Diğer onyeddi aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca; 67.07, 57.52, 53.94, 47.03 ve 26.38 ppm' deki beş sinyal N-propilmorfolin süstitüentinin karbonlarına, 60.74 ppm'deki sinyal fosfor atomunun bağılı olduğu karbona, 53.94 ppm'deki sinyal fosfora bağılı metoksi gruplarının karbonlarına aittir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 160) görülen 26.90 ppm'deki sinyal ise, α-aminofosfonat esterinin varlığını kanıtlamaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.



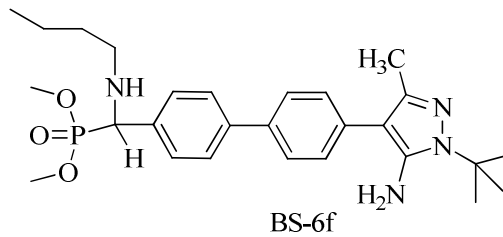
BS-6c bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (Ek 162); 7.61, 7.45 ve 7.32 ppm'de görülen toplam sekiz protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 4.06 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 3.70 ppm'de -NH₂ grubunun hidrojenleri, fosfor atomuna bağlı metoksi gruplarından biri ile morfolin halkasındaki oksijene komşu hidrojenlere ait sinyaller çakışarak dokuz protonluk multipllet olarak görülmektedir. 3.56 ppm'deki üç protonluk dublet sinyal ise diğer metoksi grubunun hidrojenlerine aittir. N-propil morfolin sübstitüentindeki azot atomlarına komşu olan sekiz hidrojen 2.56 ve 2.39 ppm'de, C₃ atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine ait olan üç protonluk singlet sinyal 2.21 ppm'de, N-propil grubunda azot atomuna bağlı olmayan karbondaki iki hidrojenine ait olan sinyal 1.71 ppm'de ve tersiyer bütill grubunun dokuz hidrojenine ait olan singlet sinyal 1.64 ppm'de görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 163) sırasıyla; 143.41(C₅), 106.83(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait iki sinyal görülmektedir. Diğer dokuz aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca; 67.05, 57.48, 53.93, 46.99, 26.38 ppm'deki beş sinyal N-propilmorfolin sübstitüentinin karbonlarına, 60.75 ppm'deki sinyal fosfor atomunun bağlı olduğu karbona, 53.77 ppm'deki sinyal fosfora bağlı metoksi gruplarının karbonlarına, 58.56, 29.64 ppm'deki iki sinyal tersiyer bütill grubunun karbonlarına ve 13.34 ppm'deki sinyal ise C₃ atomuna bağlı olan metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 165) görülen 26.86 ppm'deki sinyal ise, α-aminofosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.



BS-6d bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 167); 7.65, 7.49 ve 7.35 ppm'de görülen toplam onüç protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 4.15 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 3.97 ppm'deki geniş sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine, 3.77 ve 3.61 ppm'deki üçer protonluk iki dublet sinyal fosfor atomuna bağlı metoksi gruplarının hidrojenlerine aittir. N-bütül sübstitüentindeki azot atomuna komşu olan iki hidrojenin sinyali 2.56 ppm'de, C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine ait olan üç protonluk singlet sinyal 2.35 ppm'de ve bütül grubunun diğer hidrojenlerinin sinyalleri sırasıyla; 1.49, 1.31 ve 0.87 ppm'de görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 168) sırasıyla; 147.53(C_5), 104.58(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait iki sinyal görülmektedir. Diğer onüç aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, 60.56 ppm'deki sinyal fosfor atomunun bağlı olduğu karbona, 53.99 ppm'deki sinyal fosfora bağlı metoksi gruplarının karbonlarına, 47.93, 31.99, 20.55, 14.23 ppm'deki dört sinyal bütül sübstitüentinin karbonlarına ve 13.53 ppm'deki sinyal ise C_3 atomuna bağlı olan metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 169) görülen 26.48 ppm'deki sinyal ise, α -aminofosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

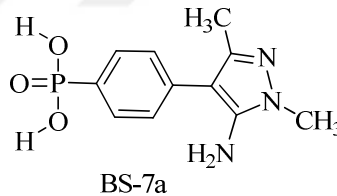


BS-6e bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 171); 7.65, 7.48 ve 7.37 ppm'de görülen toplam ondört protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine ve furil grubunun bir hidrojenine, 6.32 ppm'deki sinyal ise furil grubunun diğer iki hidrojenine aittir. 4.12 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 3.93 ppm'deki geniş sinyal $-\text{NH}_2$ grubunun hidrojenlerine, 3.75 ve 3.59 ppm'deki üçer protonluk iki dublet sinyal fosfor atomuna bağlı metoksi gruplarının hidrojenlerine aittir. N-bütül süstitüentindeki hidrojenlerin sinyalleri sırasıyla; 2.52, 1.46, 1.31 ve 0.86 ppm'de görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 172) sırasıyla; 148.23(C_5), 103.18(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait iki sinyal görülmektedir. Diğer onyeddi aromatik karbonun sinyali de aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, 60.60 ppm'deki sinyal fosfor atomunun bağlı olduğu karbona, 53.95 ppm'deki sinyal fosfora bağlı metoksi gruplarının karbonlarına, 47.93, 32.07, 20.55, 14.25 ppm'deki dört sinyal bütül süstitüentinin karbonlarına aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 173) görülen 26.66 ppm'deki sinyal ise, α -aminofosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-6e molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.



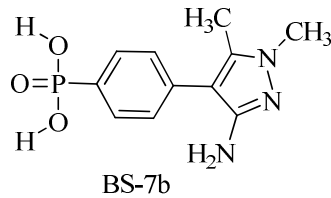
BS-6f bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (Ek 175); 7.64, 7.50 ve 7.35 ppm'de görülen toplam sekiz protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 4.16 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 3.76 ve 3.60 ppm'deki üçer protonluk iki dublet sinyal fosfor atomuna bağlı metoksi gruplarının hidrojenlerine,

3.72 ppm'deki geniş sinyal $-NH_2$ grubunun hidrojenlerine aittir. 3.56 ppm'deki üç protonluk dublet sinyal ise diğer metoksi grubunun hidrojenlerine aittir. N-bütül sübstitüentindeki azot atomuna komşu olan iki hidrojenin sinyali 2.53 ppm'de, C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine ait olan üç protonluk singlet sinyal 2.24 ppm'de , tersiyer bütül grubunun dokuz hidrojenine ait olan sinyal 1.68 ppm'de ve bütül grubunun diğer hidrojenlerinin sinyalleri sırasıyla; 1.47, 1.30 ve 0.86 ppm'de görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 176) sırasıyla; 143.38(C_5), 106.81(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait iki sinyal görülmektedir. Diğer dokuz aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Ayrıca, 60.67 ppm'deki sinyal fosfor atomunun bağlı olduğu karbona, 58.55 ve 29.65 ppm'deki sinyaller tersiyerbütül grubunun karbonlarına, 53.91 ppm'deki sinyal fosfora bağlı metoksi gruplarının karbonlarına, 47.94, 32.16, 20.55, 14.25 ppm'deki dört sinyal bütül sübstitüentinin karbonlarına ve 13.41 ppm'deki sinyal ise C_3 atomuna bağlı olan metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 177) görülen 26.83 ppm'deki sinyal ise, α -aminofosfonat esterinin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

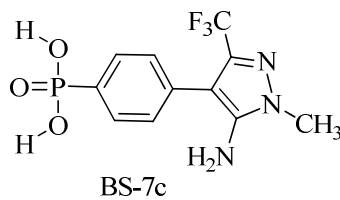


1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7a bileşiğinin 1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 178); 7.91 ve 7.51 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 3.77 ve 2.31 ppm'deki üç protonluk singlet sinyaller sırasıyla, N_1 ve C_3 atomlarına bağlı metil gruplarının varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 179) sırasıyla; 149.11(C_5), 143.23(C_3), 132.91(C_6), 131.56(C_8), 131.17(C_9), 129.17(C_7), 104.56(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. 32.99 ppm'deki sinyal N_1 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna ve 9.53 ppm'deki sinyal ise C_3 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 180) görülen 16.57 ppm'deki sinyal ise,

fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

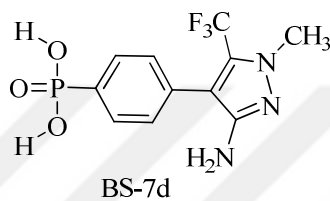


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 181); 7.91 ve 7.51 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 3.83 ve 2.33 ppm'deki üç protonluk singlet sinyaller sırasıyla, N_2 ve C_3 atomlarına bağlı metil gruplarının varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 182) sırasıyla; 133.34(C_6), 131.50(C_8), 131.40(C_9), 129.25(C_7), 108.23(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait beş sinyal görülmektedir. Diğer iki aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. 34.75 ppm'deki sinyal N_2 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna ve 9.16 ppm'deki sinyal ise C_3 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 183) görülen 16.58 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-7b molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

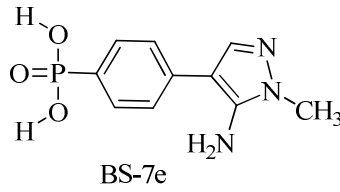


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7c bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 184); 7.84 ve 7.45 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 3.73 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal, N_1 atomuna bağlı metil grubunun varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 185) sırasıyla;

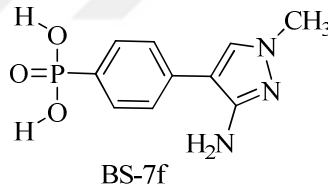
144.67(C₅), 136.55(C₃), 133.94(C₆), 131.26(C₈), 130.09(C₉), 129.62(C₇), 104.49(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 121.22 ppm'deki kuartet sinyal sübstitüe triflorometil grubunun karbonuna, 34.89 ppm'deki sinyal ise N₁ atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. ¹⁹F NMR spektrumunda (Ek 186); -61.75 ppm'de triflorometil grubunun flor atomlarına ait sinyal görülmektedir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 187) görülen 17.49 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.



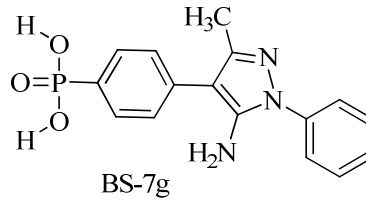
¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7d bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (CD₃OD) (Ek 188); 7.91 ve 7.51 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H₈ ve H₇ atomlarına aittir. 4.08 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal, N₂ atomuna bağlı metil grubunun varlığını göstermektedir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 189) sırasıyla; 139.04(C₅), 132.84(C₉), 131.19(C₈), 130.31(C₇), 116.38(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait beş sinyal görülmektedir. Bazı sinyallerin beklenenden uzun olması diğer iki aromatik karbonun sinyallerinin, bu sinyallerle çakıştığını göstermektedir. Ayrıca, 119.79 ppm'deki kuartet sinyal sübstitüe triflorometil grubunun karbonuna, 39.05 ppm'deki sinyal ise N₂ atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. ¹⁹F NMR spektrumunda (Ek 190); -59.58 ppm'de triflorometil grubunun flor atomlarına ait sinyal görülmektedir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 191) görülen 15.98 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını kanıtlamaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.



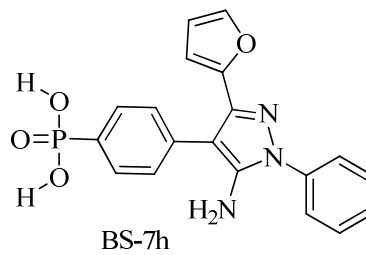
^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7e bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 192); 8.19 ppm'deki bir protonluk singlet sinyal H_3 atomuna, 7.91 ve 7.51 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 3.84 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal, N_1 atomuna bağlı metil grubunun varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 193) sırasıyla 148.14(C_5), 133.13(C_6), 132.47(C_3), 131.59(C_8), 130.86(C_9), 126.88(C_7), 106.46(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. 33.28 ppm'deki sinyal N_1 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 194) görülen 16.63 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7f bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 195); 7.77 ppm'deki bir protonluk singlet sinyal H_3 atomuna, 7.57 ve 7.29 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 3.63 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal, N_2 atomuna bağlı metil grubunun varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 196) sırasıyla; 139.93(C_5), 133.85(C_3), 133.41(C_6), 131.62(C_8), 129.02(C_9), 127.07(C_7), 111.73(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. 38.40 ppm'deki sinyal N_2 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 197) görülen 16.65 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

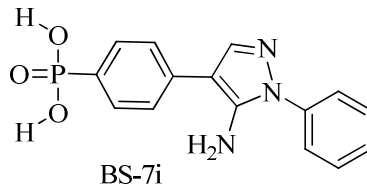


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7g bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 198); 7.94 ve 7.60 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına, 7.60 ppm'de görülen beş protonluk multiplet sinyal ise sübstitüe fenil grubunun hidrojenlerine aittir. 2.38 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal C_3 atomuna bağlı metil hidrojenlerini göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 199) sırasıyla; 148.78(C_5), 132.67(C_6), 131.86(C_8), 131.47(C_9), 129.56(C_7), 104.65(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait altı sinyal görülmektedir. Diğer beş aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. 10.36 ppm'deki sinyal C_3 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 200) görülen 16.51 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-7g molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

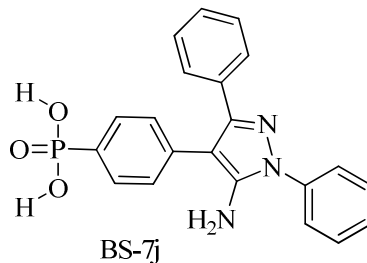


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7h bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 201); 7.95 ve 7.60 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına, 7.70 ppm'de görülen altı protonluk multiplet sinyal sübstitüe fenil grubunun beş hidrojeni ve furil grubunun bir hidrojenine, 6.52 ppm'deki iki protonluk sinyal ise furil grubunun diğer iki hidrojenine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 202) sırasıyla; 132.73(C_9), 132.22(C_6), 131.72(C_8), 130.52(C_7),

101.98(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait beş sinyal görülmektedir. Diğer on aromatik karbonun sinyali de aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 203) görülen 16.31 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

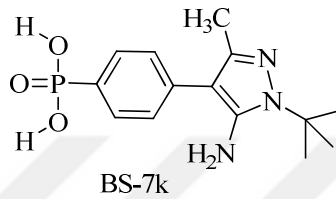


¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7i bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (CD₃OD) (Ek 204) 8.50 ppm'deki bir protonluk singlet sinyal H₃ atomuna, 7.92 ppm'deki iki protonluk dubletin dubleti sinyal H₈ atomlarına aittir. 7.75 ppm'de görülen yedi protonluk multipler sinyal, H₇ ile süstitüe fenil grubunun hidrojenlerinin çakıştığını göstermektedir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 205) sırasıyla; 148.10(C₅), 133.03(C₆), 131.70(C₈), 130.99(C₉), 127.18(C₇), 106.14(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait altı sinyal görülmektedir. İkişi çakışık olmak üzere diğer beş aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 206) görülen 16.72 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını kanıtlamaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.

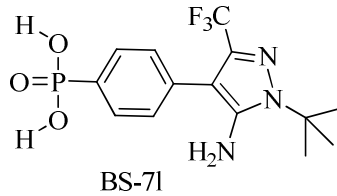


¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7j bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (CD₃OD) (Ek 207); 7.81

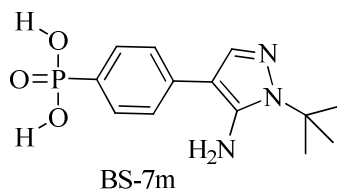
ve 7.46 ppm'deki toplam ondört protonluk multipler sinyaller, fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 208) sırasıyla; 133.21(C₉), 132.66(C₆), 131.75(C₈), 130.23(C₇), 103.93(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait beş sinyal görülmektedir. Diğer on aromatik karbonun sinyali de, aromatik bölgede rezonans olmaktadır. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 209) görülen 16.41 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7k bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD₃OD) (Ek 210); 7.91 ve 7.48 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H₈ ve H₇ atomlarına aittir. 2.31 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal C₃ atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerinin, 1.75 ppm'deki dokuz protonluk singlet sinyal ise N₁ atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 211) sırasıyla; 148.60(C₅), 143.86(C₃), 132.38(C₆), 131.89(C₉), 131.68(C₈), 129.16(C₇), 106.90(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. 62.39 ve 27.04 ppm'deki iki sinyal N₁ atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun karbonlarına, 9.48 ppm'deki sinyal ise C₃ atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 212) görülen 16.21 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.

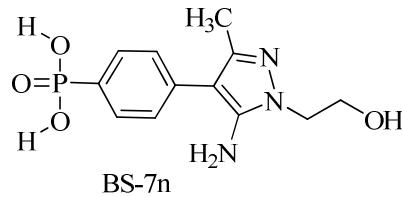


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7l bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 213); 7.84 ve 7.44 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 1.68 ppm'deki dokuz protonluk singlet sinyal, N_1 atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 214) sırasıyla; 144.47(C_5), 135.36(C_3), 133.77(C_6), 131.28(C_8), 130.20(C_9), 129.63(C_7), 105.08(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 120.11 ppm'deki dublet sinyal süstitüe triflorometil grubunun karbonuna, 60.15 ve 27.99 ppm'deki iki sinyal N_1 atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun karbonlarına aittir. ^{19}F NMR spektrumunda (Ek 215); -61.52 ppm'de triflorometil grubunun flor atomlarına ait sinyal görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 216) görülen 17.38 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-7l molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

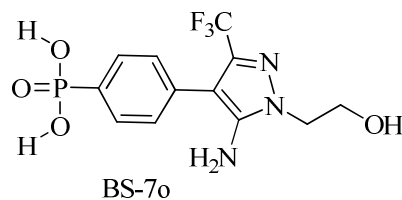


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7m bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 217); 8.05 ppm'deki bir protonluk singlet sinyal H_3 atomuna, 7.88 ppm'deki görülen iki protonluk dubletin dubleti sinyal H_8 atomlarına, 7.63 ppm'deki iki protonluk sinyal ise H_7 atomlarına aittir. 1.75 ppm'deki dokuz protonluk singlet sinyal ise, N_1 atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 218) sırasıyla; 147.46(C_5), 132.95(C_6), 132.75(C_3), 131.63(C_8), 131.43(C_9), 127.59(C_7), 108.48(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi

sinyal görülmektedir. 62.58 ve 26.83 ppm'deki iki sinyal N_1 atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun karbonlarına aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 219) görülen 16.61 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

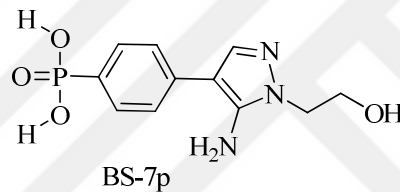


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7n bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 220); 7.92 ve 7.55 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H_8 ve H_7 atomlarına aittir. 4.31 ve 3.93 ppm'deki ikişer protonluk iki sinyal N_1 atomuna bağlı süstitüe hidroksietil grubunun hidrojenlerinin, 2.34 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal ise C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 221) sırasıyla; 148.97(C_5), 143.35(C_3), 132.91(C_6), 131.57(C_8), 131.25(C_9), 129.21(C_7), 104.54(C_4) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. 59.15 ve 49.71 ppm'deki iki sinyal N_1 atomuna bağlı hidroksietil grubunun karbonlarına, 9.54 ppm'deki sinyal ise C_3 atomuna bağlı metil grubunun karbonuna aittir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 222) görülen 16.70 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını kanıtlamaktadır. Spektrumlarda görülen sinyaller, önerilen molekül yapısının doğru olduğunu göstermektedir.

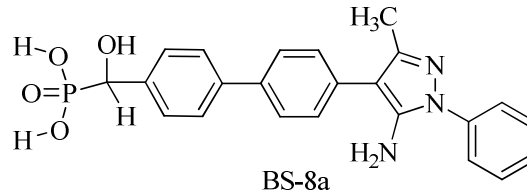


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7o bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 223); 7.91

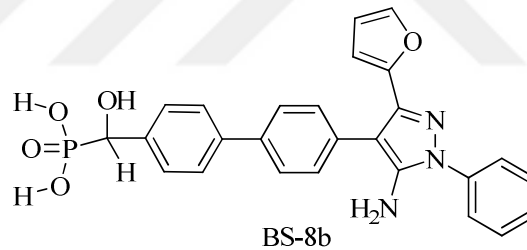
ve 7.56 ppm'de görülen ikişer protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla H₈ ve H₇ atomlarına aittir. 4.35 ve 3.95 ppm'deki ikişer protonluk iki sinyal, N₁ atomuna bağlı sübstitüe hidroksietil grubunun hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 224) sırasıyla; 143.48(C₅), 137.10(C₃), 133.63(C₆), 131.29(C₈), 130.19(C₉), 129.80(C₇), 105.87(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. Ayrıca, 121.16 ppm'deki kuartet sinyal sübstitüe triflorometil grubunun karbonuna, 60.33 ve 51.38 ppm'deki iki sinyal N₁ atomuna bağlı hidroksietil grubunun karbonlarına aittir. ¹⁹F NMR spektrumunda (Ek 225); -61.50 ppm'de triflorometil grubunun flor atomlarına ait sinyal görülmektedir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 226) görülen 16.70 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.



¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan etoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-7n bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (CD₃OD) (Ek 227); 8.25 ppm'deki bir protonluk singlet sinyal H₃ atomuna, 7.88 ve 7.65 ppm'deki iki protonluk dubletin dubleti sinyaller sırasıyla, H₈ ve H₇ atomlarına aittir. 4.37 ve 3.93 ppm'deki ikişer protonluk iki sinyal N₁ atomuna bağlı sübstitüe hidroksietil grubunun hidrojenlerinin varlığını göstermektedir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 228) sırasıyla; 148.07(C₅), 133.19(C₆), 132.64(C₃), 131.58(C₈), 130.84(C₉), 129.96(C₇), 106.42(C₄) ppm'de aromatik karbonlara ait yedi sinyal görülmektedir. 59.05 ve 49.96 ppm'deki iki sinyal N₁ atomuna bağlı hidroksietil grubunun karbonlarına aittir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 229) görülen 16.78 ppm'deki sinyal ise, fosfonik asit grubunun varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

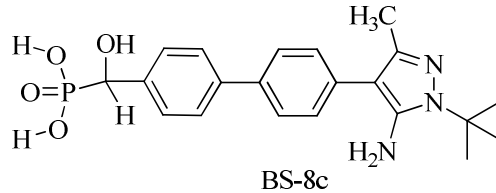


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan metoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-8a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 230); 7.56, 7.45, 7.38 ve 7.34 ppm'de görülen toplam onüç protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 4.74 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosforun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 2.15 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 231); onbeş aromatik ve iki alifatik olmak üzere, toplam onyediy karbona ait sinyaller görülmektedir. ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 232) görülen 21.25 ppm'deki sinyal ise, α -hidroksifosfonik asitin varlığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-8b molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

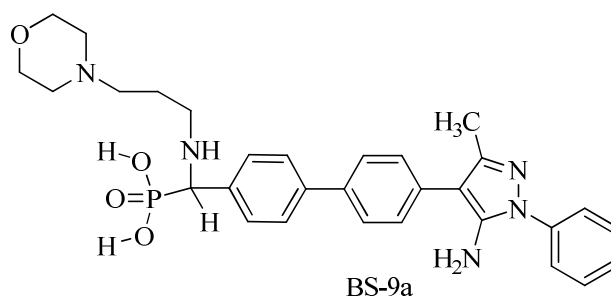


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan metoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-8b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 233); 7.68, 7.53, 7.42, ppm'de görülen toplam ondört protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine ve furil grubunun bir hidrojenine, 6.44 ppm'deki iki protonluk sinyal furil grubunun diğer hidrojenlerine aittir. 4.76 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosforun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 234); ondokuz aromatik ve bir alifatik olmak üzere, toplam yirmi karbona ait sinyaller görülmektedir. ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 235) görülen 20.56 ppm'deki sinyal ise, α -hidroksifosfonik asitin varlığını göstermektedir.

Spektrumlardan elde edilen verilerin önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

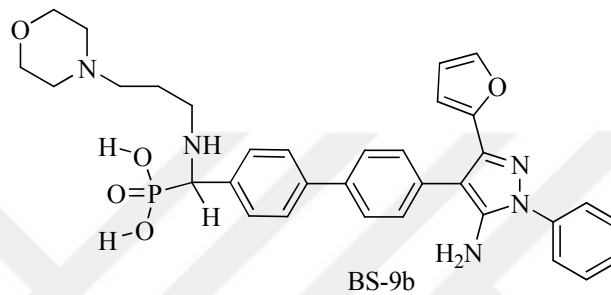


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan metoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-8c bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 236); 7.75, 7.63 ve 7.43 ppm'de görülen toplam sekiz protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 5.00 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 2.25 ppm'deki üç protonluk singlet sinyal C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine ve 1.77 ppm'deki dokuz protonluk singlet sinyal ise N_1 atomuna bağlı tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 237); onbir aromatik ve dört alifatik olmak üzere, toplam onbeş karbona ait sinyaller görülmektedir. ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 238) görülen 21.30 ppm'deki sinyal ise, α -hidroksifosfonik asitin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.

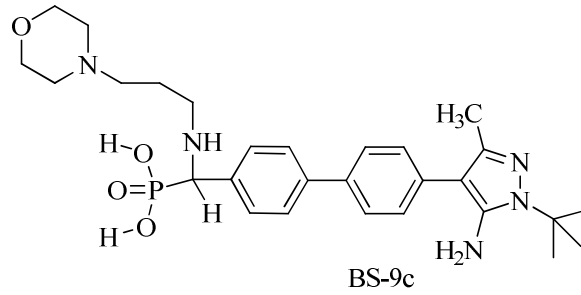


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan metoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-9a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 239); 7.85, 7.73 ve 7.59 ppm'de görülen toplam onüç protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 4.83 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 3.97, 3.54,

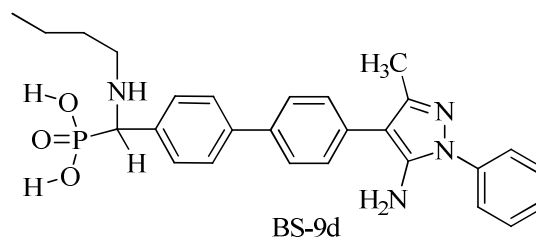
3.28, 3.18 ppm'deki sinyaller N-propilmorfolin grubunun oniki hidrojenine, 2.43 ppm'deki beş protonluk sinyal ise C₃ atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine ve N-propil morfolin grubunun diğer iki hidrojenine aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 240); onbeş aromatik ve yedi alifatik olmak üzere, toplam yirmiiki karbona ait sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 241) görülen 11.44 ppm'deki sinyal ise, α-aminofosfonik asitin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.



¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan metoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-9b bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda (CD₃OD) (Ek 242); 7.89, 7.73 ve 7.61 ppm'de görülen toplam ondört protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine ve furil grubunun bir hidrojenine, 6.58 ppm'deki sinyal ise furil grubunun diğer iki hidrojenine aittir. 4.91 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 3.94, 3.55, 3.20, 2.42 ppm'deki sinyaller N-propilmorfolin grubunun ondört hidrojenine aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 243); ondokuz aromatik ve altı alifatik olmak üzere, toplam yirmibeş karbona ait sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ³¹P NMR spektrumunda (Ek 244) görülen 11.57 ppm'deki sinyal ise, α-aminofosfonik asitin varlığını göstermektedir. Spektrumlardan elde edilen verilerin önerilen molekül yapısıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

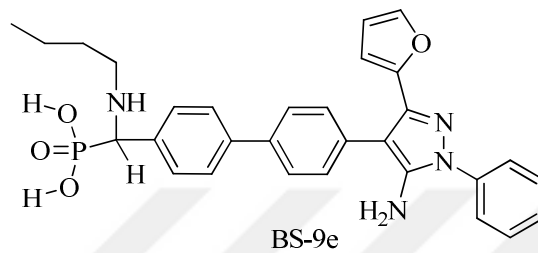


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan metoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-9c bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 245); 7.84 ve 7.47 ppm'de görülen toplam sekiz protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 4.75 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. 3.84, 3.26, 2.41 ppm'deki sinyaller N-propilmorfolin grubunun ondört hidrojenine, 2.31 ppm'deki üç protonluk sinyal ise C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine ve 1.78 ppm'deki dokuz protonluk singlet sinyal tersiyer bütıl grubunun hidrojenlerine aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 246); onbir aromatik ve dokuz alifatik olmak üzere, toplam yirmi karbona ait sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 247) görülen 9.16 ppm'deki sinyal ise, α -aminofosfonik asitin varlığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, BS-9d molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

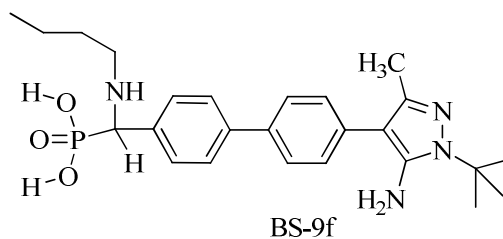


^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan metoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-9d bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 248); 7.79, 7.69 ve 7.55 ppm'de görülen toplam onüç protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 4.57 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. N-bütıl süstitüentinin hidrojenlerine ait sinyaller; 3.02, 1.74, 1.33, 0.92 ppm'de, C_3 atomuna

bağlı metil grubunun hidrojenlerine ait olan üç protonluk singlet sinyal 2.37 ppm’de görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 259); onbeş aromatik ve altı alifatik olmak üzere, toplam yirmibir karbona ait sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 250) görülen 12.02 ppm’deki sinyal ise, α -aminofosfonik asitin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen sinyaller önerilen molekül yapısıyla uyumludur.



^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan metoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü göstermektedir. BS-9e bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 251); 7.90, 7.76 ve 7.63 ppm’de görülen toplam ondört protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine ve furil grubunun bir hidrojenine, 6.59 ppm’deki sinyal ise furil grubunun diğer iki hidrojenine aittir. 4.80 ppm’deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. N-bütül süstituentinin hidrojenlerine ait sinyaller; 3.11, 1.77, 1.35, 0.95 ppm’de görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 252); ondokuz aromatik ve beş alifatik olmak üzere, toplam yirmidört karbona ait sinyaller görülmektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 253) görülen 12.85 ppm’deki sinyal ise, α -aminofosfonik asitin varlığını göstermektedir. Spektrumlarda görülen bu veriler, molekül için önerilen yapıyı doğrulamaktadır.



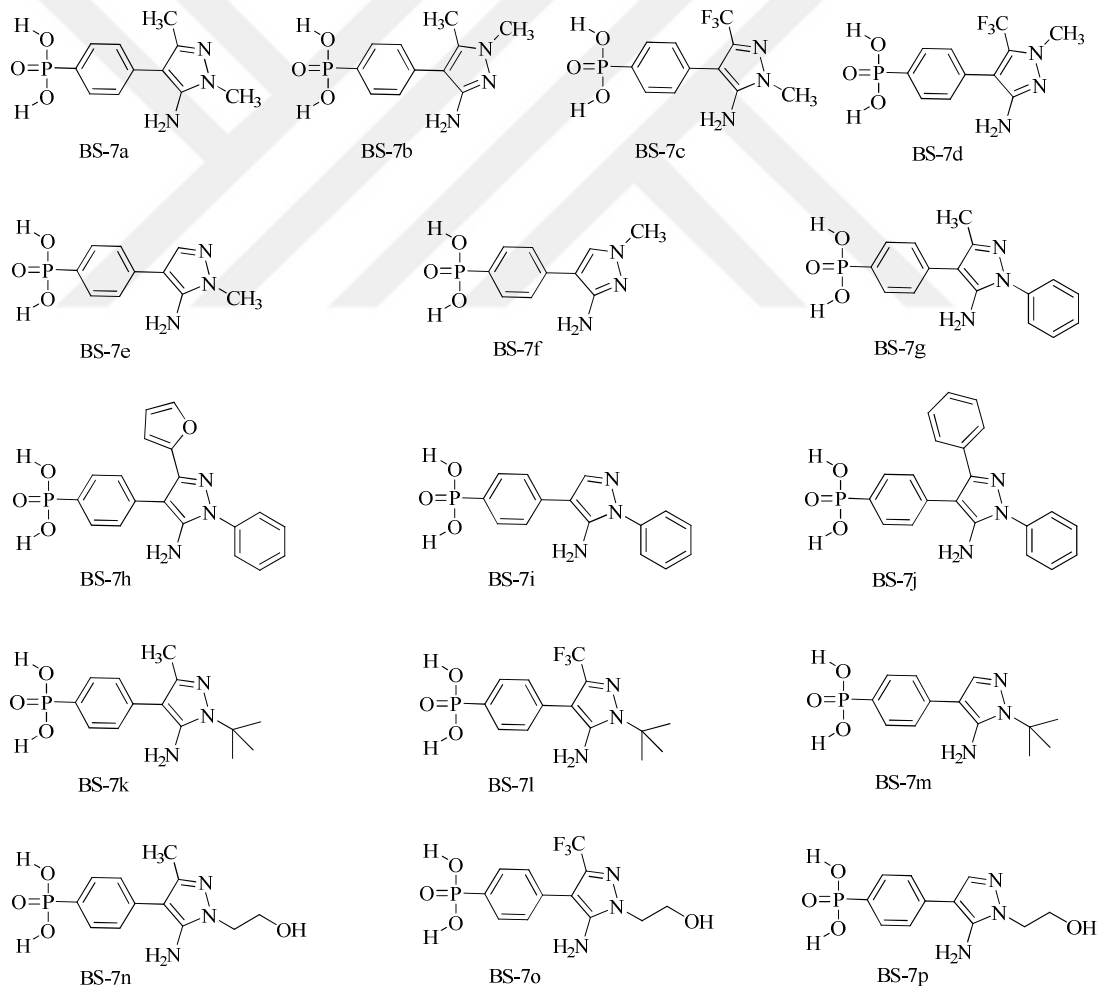
^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında; başlangıç maddesinde bulunan metoksi gruplarına ait sinyallerin kaybolması, fosfonat esterinin fosfonik asite dönüştüğünü

göstermektedir. BS-9f bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (CD_3OD) (Ek 254); 7.82, 7.71 ve 7.48 ppm'de görülen toplam sekiz protonluk sinyaller fenil gruplarının hidrojenlerine aittir. 4.64 ppm'deki bir protonluk dublet sinyal, fosfor atomunun bağlı olduğu karbon atomundaki hidrojenin varlığını göstermektedir. N-bütül sübstitüentinin hidrojenlerine ait üç sinyal; 3.05, 1.36, 0.94 ppm'de, C_3 atomuna bağlı metil grubunun hidrojenlerine ait olan üç protonluk singlet sinyal 2.31 ppm'de, bütül grubunun iki hidrojeni ile tersiyerbütül grubunun hidrojenleri çakışık olarak 1.77 ppm'de görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 255); dokuz aromatik ve yedi alifatik olmak üzere, toplam onaltı karbona ait sinyaller görülmektedir. Aromatik bölgedeki sinyallerin uzunluğu, bazı karbon sinyallerinin çakıştığını göstermektedir. Bileşiğin ^{31}P NMR spektrumunda (Ek 256) görülen 12.39 ppm'deki sinyal ise, α -aminofosfonik asitin varlığını kanıtlamaktadır. Elde edilen sonuçlara göre, BS-9f molekülü için önerilen yapının doğru olduğu tespit edilmiştir.

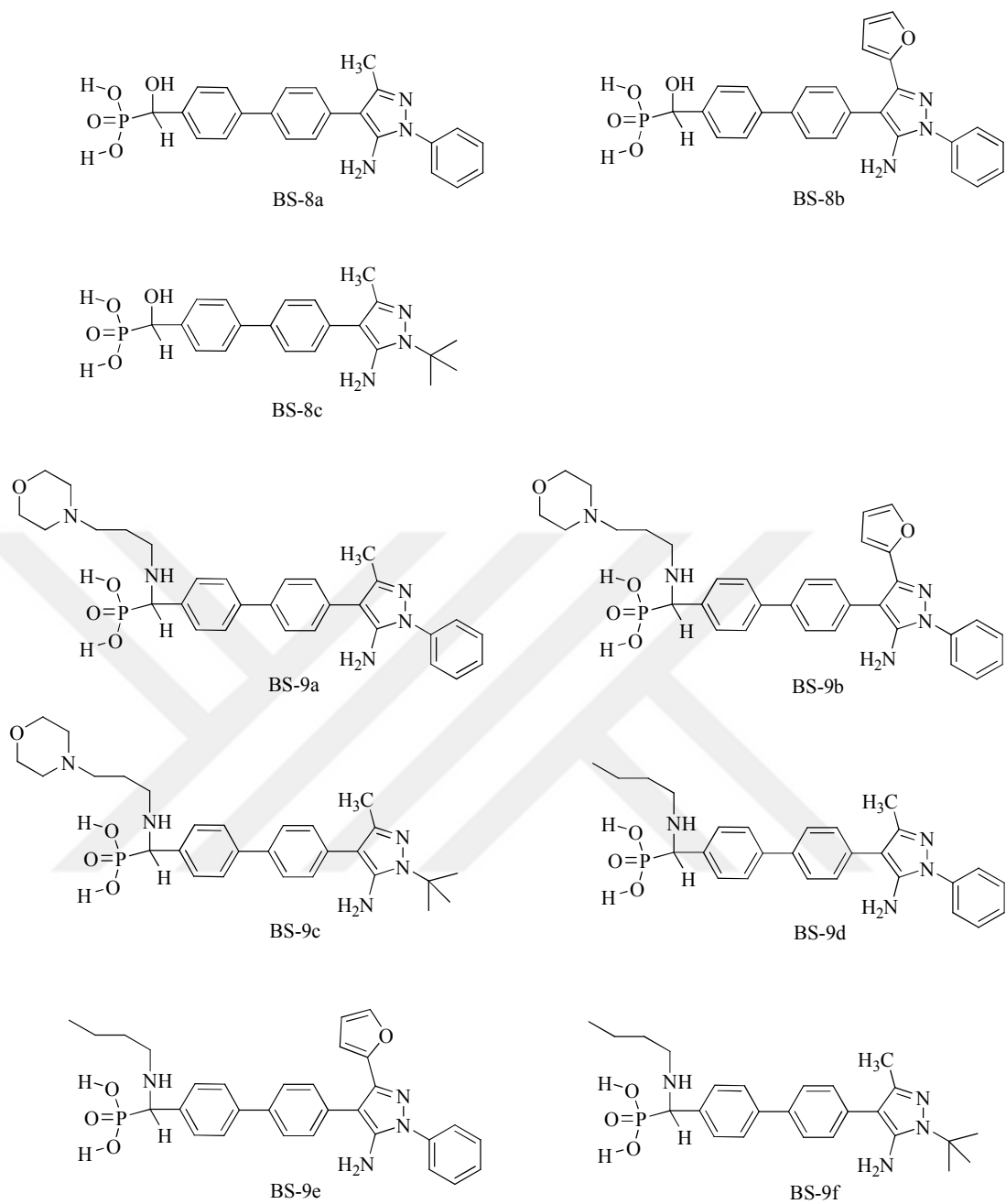
Aldehit grubu içeren BS-3, arilfosfonat grubu içeren BS-4, α -hidroksifosfonat grubu içeren BS-5 ve α -aminofosfonat grubu içeren BS-6 türevlerinin, IR spektrumlarına bakılmış ve elde edilen sonuçların molekül yapılarıyla uyumlu olduğu görülmüştür.

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumlarında gözlenmesi gereken bantların yaklaşık değerleri şöyledir [124,125,126]: 3640-3400 cm^{-1} (O-H gerilme), 3550-3420 cm^{-1} (primer, N-H asimetric gerilmesi), 3450-3320 cm^{-1} (primer, N-H simetric gerilmesi), 1640-1560 cm^{-1} (primer, N-H eğilme), 3450-3310 cm^{-1} (sekonder, N-H gerilme) ve 1580-1490 cm^{-1} (sekonder, N-H eğilme), 3300-3050 cm^{-1} (C-H gerilme), 2980-2900 cm^{-1} (alkan, C-H gerilme), 2900-2700 cm^{-1} (aldehit, C-H gerilme-çift bant), 2000-1600 cm^{-1} (aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi), 1720-1680 cm^{-1} (aromatik aldehit, C=O gerilme), yaklaşık 1600-1590 cm^{-1} (pirazol, C=N gerilme), 1600-1430 cm^{-1} (aromatik, C=C gerilme), 1450-1430 cm^{-1} (aromatik, P-C gerilme), 1260-1230 cm^{-1} (P=O gerilme), 1100-950 cm^{-1} (P-O-R, P-O gerilmesi).

Bu çalışmada; başlangıç bileşiği olarak 4-bromofenilasetonitril bileşiğinden yola çıkılarak, belirlenen metotlarla aminopirazol iskeleti içeren; arilfosfonat, α -hidroksifosfonat ve α -aminofosfonat bileşikler sentezlendi. Daha sonra bu fosfonat esterlerinin hidroliziyle nihai ürün olarak, aminopirazol bileşiği içeren; arilfosfonik asit (Şekil 5.1), α -hidroksifosfonik asit (Şekil 5.2) ve α -aminofosfonik asit (Şekil 5.2) türevleri elde edildi. Bileşikler karakterize etmek için; ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR, ^{31}P NMR spektrumlarından yararlanıldı. Seçilen bazı bileşiklerin yapılarının doğruluğu bu yöntemlerin yanı sıra; IR, X-ışını kırınımı, 2D-NOESY ve APT spektrumlarıyla desteklendi.



Şekil 5.1. Sentezlenen arilfosfonik asit bileşikler

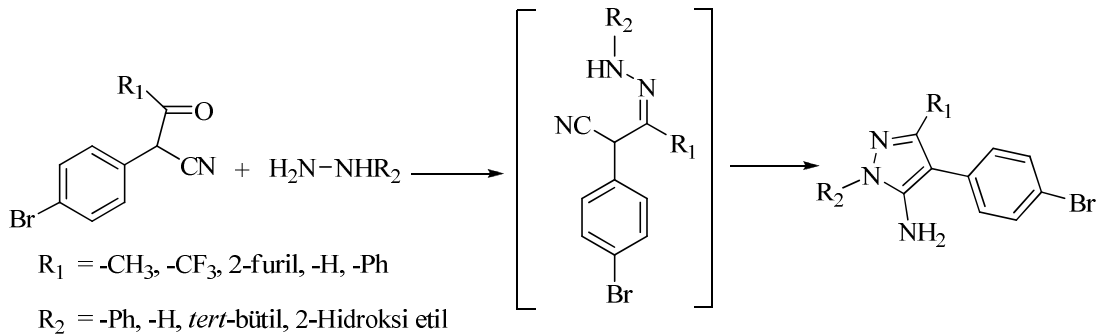


Şekil 5.2. Sentezlenen α -hidroksifosfonik asit ve α -aminofosfonik asit bileşikleri

BÖLÜM 6. TARTIŞMA ve ÖNERİLER

β -ketonitril (BS-1) türevlerini elde ederken başlangıç maddesi olarak, 4-bromofenilasetonitril bileşiği kullanılmıştır. Bu bileşikteki asidik protonu koparmak için ilk olarak; sodyum etoksit, sodyum metoksit ve sodyum amit gibi bazı bazlar denenmiştir. Fakat, bu maddelerin neme karşı dayanıksız olmalarının reaksiyon veriminde kayba yol açtığı görülmüştür. Azot atmosferinde; mutlak etanol ve sodyum metali kullanılarak, reaksiyon ortamında sodyum etoksitin hazırlanması yöntemiyle, reaksiyon verimlerinde artış olduğu gözlenmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonraki; en son yapılan ekstraksiyon işleminde, ortamın pH'ına göre bileşiğin farklı tautomer yapılarında olduğu tespit edilmiştir. Eğer, ortam asidik ise molekülün enol formuna, nötr ise keto formuna daha yatkın olduğu görülmüştür.

Aminopirazol bileşiklerinin (BS-2) oluşum mekanizmasında iki aşama bulunmaktadır. İlk olarak; hidrazin bileşiğindeki terminal azotun, karbonil grubuna saldırmasıyla hidrazon oluşmaktadır. İkinci aşamada ise; hidrazin bileşiğindeki diğer azotun, nitril grubuna saldırması sonucu halkalanma meydana gelerek ve aminopirazol bileşikleri oluşmaktadır. Bu basamakta, reaksiyon süresi ve kontrolü önemlidir. Eğer, yeterli süre sağlanmazsa, reaksiyonun hidrazon (Şekil 6.1) aşamasında kaldığı görülmüştür.



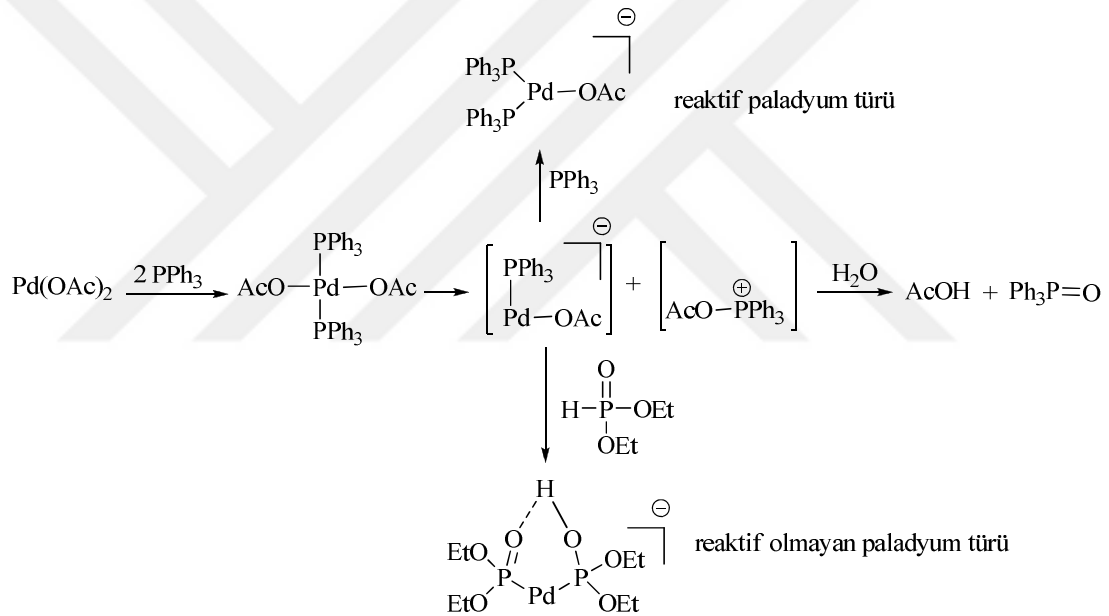
Şekil 6.1. Hidrazon ara ürünü üzerinden aminopirazol oluşumu

Eğer, karbonil bileşiğinin bitişiğinde fenil ve furil gibi hacimli gruplar varsa ve kullanılan hidrazin bileşiği de tersiyer bütül hidrazin gibi hacimli ise, belirlediğimiz yöntemle göre, reaksiyonun gerçekleşmesinin daha zor olduğu görülmüştür. Reaktif olarak; hacimli gruplar ile tersiyer bütül hidrazin kullanıldığında, diğer aminopirazol türevlerinin sentezindeki yöntem ile istenen sonuç alınamamıştır.

N-süstitüe olmayan pirazol bileşikler, metil iyodür ile N-metil aminopirazol türevlerine dönüştürülmüştür. Pirazol halkasının tautomerik yapısından dolayı, her iki azot atomunun da, ayrı ayrı metillendiği tespit edilmiştir. Burada izomerlerin oranını belirleyen en önemli faktör; N₂ atomuna komşu olan, karbon (C₃) atomuna bağlı olan süstitüentlerin yapısıdır. Bağlı süstitüentin hacminin artması sonucu, 5-aminopirazol türevlerinin miktarının arttığı görülmüştür. C₃ konumunda; hidrojen veya metil grubu içeren türevlerin metillenmesi sonucunda oluşan izomerlerin oranları birbirlerine yakındır. Süstitüentin triflorometil grubu olması durumunda meydana gelen sterik etkiden dolayı, 5-aminopirazol miktarının fazla olduğu görülmüştür. Oluşan 3- ve 5-aminopirazol türevleri; kolon kromatografisiyle birbirlerinden ayrılmış, 2D-NOESY spektrumu ile proton etkileşimlerine bakılarak yapıları tayin edilmiştir.

Benzaldehit türevleri elde edilirken, Suzuki-Miyaura tipi çapraz kenetlenme reaksiyonu uygulanmıştır. Aldehit içeren boronik asit bileşiğinin, aminopirazol bileşiğindeki brom ile yerdeğiştirmesiyle BS-3 türevleri elde edilmiştir. Boronik asit reaktifinin aldehit grubu içermesinde dolayı; aminopirazol bileşiklerindeki serbest amin ile reaksiyona girebilme olasılığına karşı, amin grubunu korumaya ihtiyaç duyulabilir. Fakat; aminopirazol halkasındaki azota bağlı süstitüe grupların hacimli olması, amin grubunu sterik olarak engellemiş ve yan ürün olarak imin oluşumu ihmal edilebilir düzeyde olmuştur. Bazı aminopirazol türevlerinin kenetlenme reaksiyonlarından ise istenen sonuçlar alınamamıştır. Hem aldehit hem de amin grubu içeren bu bileşiklerin bazı türevlerinde reaksiyon verimlerinin düşük olduğundan dolayı, ileri reaksiyonları yapılmamıştır.

BS-4 türevleri Hirao çapraz kenetlenme reaksiyonuyla sentezlenmiştir. Paladyum kaynağı olarak öncelikle, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizörü ile PPh_3 kombinasyonu denenmiştir. Fakat, diğer reaktifleri eklemekten önce; paladyum(II) katalizörünün paladyum(0) katalizörüne indirgenmesi gerektiğinden ve bu işleminde hassas reaksiyon şartları içermesinden dolayı, verimlerin istenen ölçülerde olmadığı tespit edilmiştir. Reaksiyonda dikkat edilmesi gereken hususlardan biri de, dialkylfosfit miktarının iyi ayarlanmasıdır. Bu reaktifin aşırı alınması durumunda (Şekil 6.2) ortamda bulunan paladyum ara ürünü, dialkylfosfit bileşiği ile kompleks oluşturarak reaktif olmayan yan ürün oluşturur. Ortamda bulunan paladyum katalizörünün aktivitesinin azalması sonucu, reaksiyon verimlerinde büyük ölçüde kayıplar olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 6.2. Dialkylfosfit bileşiği ile paladyumun etkileşimi

Hirao çapraz kenetlenme reaksiyonunda $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ katalizörü kullanıldığında ise, reaksiyon verimlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu reaksiyonda farklı çözücüler denenmiş ve etil alkol kullanılan reaksiyonların daha iyi sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Reaktif olarak dimetilfosfitin kullanılması nedeniyle, ürünün fosfonik asitin metil esteri şeklinde oluşması beklenebilir. Fakat, ürün fosfonik asitin etil esteri şeklindedir. Bunun sebebi, çözücü olarak kullanılan etil alkolün, trans-esterleşmeyle fosfora bağlı metoksi gruplarıyla yer değiştirmesidir.

N-sübstitüe olmayan aminopirazol bileşikleriyle de; Suzuki-Miyaura ve Hirao çapraz kenetlenme reaksiyonları denenmiştir. Fakat, asidik proton içeren pirazol halkasının, reaksiyonda kullanılan bazlar ile etkileşmesi ve protonunu kaybederek anyon haline gelmesi sonucunda, istenmeyen polimerik ürünlerin oluştuğu gözlenmiştir.

α -hidroksifosfonat türevleri (BS-5) Pudovik yöntemi ile yüksek verimle elde edilmiştir. Burada kullanılan potasyum florür, dimetil fosfit bileşiğindeki fosfora bağlı hidrojeni kopararak anyon haline getirir. Oluşan bu anyonun karbonil grubuna eklenmesiyle ürün oluşur. Kullandığımız literatüre göre reaksiyon çözücüsüz ortamda gerçekleşmesine rağmen, kullandığımız reaktiflerin katı olması nedeniyle az miktar diklormetan eklenerek, reaktiflerin çözülmesi önerilir.

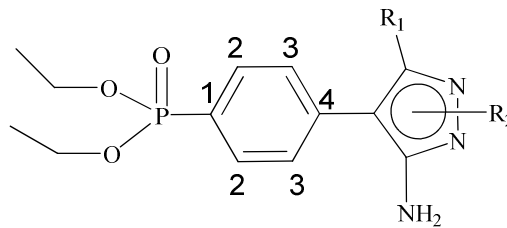
BS-6 bileşikler Kabachnik-Fields metoduyla sentezlenmiştir. Karbonil bileşiği, amin bileşiği ve hidrofosforil bileşiğinden oluşan üç bileşenli bu yöntemin problemlerinden biri, istenen α -aminofosfonat bileşiğinin yanında yan ürün olarak α -hidroksifosfonat oluşmasıdır. Amin bileşiği ile karbonil bileşiğinin imin vermek üzere reaksiyona girmesi ve daha sonra bu ara bileşiğe hidrofosforil bileşiğinin eklenmesiyle α -aminofosfonat oluşumu beklenen durumdur. Bunun yanında, ortamdaki amin bileşiği baz olarak davranarak, hidrofosforil bileşiğinin protonunu kopartır. Oluşan anyon, Pudovik yoluyla karbonil bileşiğine katılarak α -hidroksifosfonat oluşturur. Bu nedenle, amin bileşiğinin bazlık değeri reaksiyonun mekanizmasının nasıl yürüyeceğini belirleyen etkenlerden biridir. Reaksiyonlarda seçiciliği arttırmak için, öncelikle karbonil bileşiği ve amin türevi ile, imin oluşturulabilir. Daha sonra elde edilen bu imin bileşiğine dialkil fosfit bileşiğinin Pudovik tipi katılması ile α -aminofosfonat türevlerinin eldesi yöntemi tercih edilebilir.

Fosfonat esterlerinin (BS-4, BS-5,BS-6), arilfosfonat türevlerindeki bazı istisnalar dışında genellikle yağimsı formda oldukları görülmüştür. Katı olan türevlerin erime noktaları tespit edilmiştir.

Fosfonik asit türevleri (BS-7, BS-8, BS-9) fosfonat esterlerinin trimetilsililbromür ile hidroliz edilmesiyle sentezlenmiştir. Reaktif olarak HCl kullanıldığında, aminopirazol bileşiğinde serbest amin grubu bulunması sebebiyle, bazı yan ürünlerin oluştuğu görülmüştür. Bileşiklerin eldesi ve korunmasındaki en büyük sıkıntı, bu türevlerin aşırı derecede higroskopik olmalarıdır. Bu nedenle bileşikler, reaksiyondan sonra hava ile temas ettirilmemeli ve azot gazı ile muamele edilerek saklanmalıdır. Bununla birlikte, fosfonik asit türevlerinin fosfonat esterleri şeklinde saklanması ve ihtiyaç durumunda hidroliz edilerek fosfonik asit türevlerine dönüştürülmesinin daha yararlı olacağı göz ardı edilmemelidir.

Elde edilen bileşiklerin saflaştırılması aşamasında bir takım problemler ile karşılaşmıştır. Genel olarak yağimsı formda olan fosfonat bileşiklerinin saflaştırılması için kolon kromatografisi kullanılmıştır. Özellikle fosfonat bileşiklerinin, kolonda silika jel ile etkileşerek kısmen polimerik bileşiklere dönüşebildiği gözlenmiştir. Bunu engellemek için kolonda kullanılan silika jel, bir miktar trietilamin ile muamele edilerek deaktif edilmiştir.

Fosfonat esterleri ve fosfonik asit grubu içeren bileşiklerin NMR spektrumları incelendiğinde, fosfor atomunun hidrojenler ve karbonlarla yaptığı etkileşimlere göre, bu atomlara ait sinyalleri dublete yarıya düşürdüğü görülmüştür. Aril fosfonat (Şekil 6.3) bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, bu etkileşimin dört bağa kadar ilerlediği tespit edilmiştir. Fakat etkileşim beklentinin aksine düzenli değildir. Yani, karbon atomları fosfora olan uzaklığa göre sıralandığında, etkileşimin (J) büyüklüğünün $1 > 3 > 2 > 4$ şeklinde olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, fosfora bağlı etoksi gruplarındaki fosfor-karbon etkileşimine bakıldığında, fosfora daha uzak olan alifatik karbonun J değerinin daha fazla olduğu belirlenmiştir [127].



Şekil 6.3. Arilfosfonat bileşiğindeki fosfor-karbon etkileşimi

Benzer şekilde; bileşiklerde bulunan triflorometil grubundaki üç flor atomunun, bağlı olduğu karbon atomu ile etkileşerek dörde yardığı, aynı şekilde pirazol halkasında bulunan triflorometil grubunun bağlı olduğu karbonu da dörde yardığı görölmüştür. Bu sinyaller iyi gözlenmediğı takdirde analizlerde karmaşıklığa yol açabilir.

Bu sebeplerden dolayı, NMR sonuçları değerdendirilirken; fosfor-karbon, fosfor-hidrojen ve flor-karbon etkileşimleri göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmanın sonucunda; ara bileşikler ile birlikte yetmişyedi tane molekül sentezlenmiştir. Birkaç başlangıç bileşiğı dışında, elde edilen moleküllerin tamamına yakını literatürde bulunmamaktadır. Farklı çıkış bileşikleri ve reaktifler kullanılarak çalışmanın kapsamı genişletilebilir. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik olarak iyi bir potansiyele sahip oldukları düşünölmektedir. Biyolojik aktivitesi yüksek olan; aminopirazol kısımları ve fosfonat gruplarının bir arada olmasının aktiviteye olumlu yansıması beklenmektedir. Bu nedenle; bundan sonraki aşamada, sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkileri ve enzim inhibisyonlarının incelenmesi düşünölmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Hote, S. V., Bhoyar, S. P. Heterocyclic compound-A review. Journal of Applied Chemistry, 43-46, 2014.
- [2] Li, J. J. Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery. John Wiley&Sons, 2013.
- [3] Du, K., Mei, Y. J., Cao, X. T., Zhang, P. F., Zheng, H. The synthesis of pyrazole derivatives based on glucose. International Journal of Chemical Engineering and Applications, 4(4), 2013
- [4] Abu-Elmaati, T. M., El-Taweel, F. M. New trends in the chemistry of 5-aminopyrazoles. Journal of Heterocyclic Chemistry, 41, 109-134, 2004.
- [5] Hanson, P. R. Organophosphorus chemistry. Beilstein Journal of Organic Chemistry, 10, 2087–2088, 2014.
- [6] Richardson, R. M. New synthesis and reactions of phosphonates. University of Iowa, 2012.
- [7] Crawley, M. L., Trost, B. M. Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development. John Wiley & Sons, 2012.
- [8] Molnar, A. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. John Wiley&Sons, 2nd Edition, 2013.
- [9] Gupta, M. Heterocyclic compounds and their biological significance: A review. International Journal of Physical, Chemical & Mathematical Sciences, 4(1), 21-24, 2015.
- [10] Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., Wadhwa, D. Importance of heterocyclic chemistry: A review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 3(9), 2947-2954, 2012.
- [11] Tüzün, C. Organik Kimya. Palme Yayın Dağıtım, 7. Baskı, 1996.
- [12] Pal, D., Saha, S., Singh, S. Importance of pyrazole moiety in the field of cancer. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 4(2), 98-104, 2012.
- [13] Sloop, J. C., Holder, C., Henary, M. Selective incorporation of fluorine in pyrazoles. European Journal of Organic Chemistry, 3405-3422, 2015.

- [14] Wiley, H. R. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. John Wiley&Sons, 22, 2007.
- [15] Eicher, T., Hauptmann, S. The Chemistry of Heterocycles. Wiley VCH, First edition, 179-184, 2003.
- [16] Kumar, K. A., Jayaroopa, P. Pyrazoles: Synthetic strategies and their pharmaceutical applications-an overview. International Journal of PharmTech Research, 5(4), 1473-1486, 2013.
- [17] Gupta, R. R., Kumar, M., Gupta, V. Heterocyclic Chemistry II Five-Membered Heterocycles, Springer, 435-455, 1998.
- [18] Arslan, B. S. Bazı süstitüe pirazol karboksilik asitlerin yeni türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu. Dumlupınar Üniversitesi, 2008.
- [19] İkizler, A. Heterohalkalı Bileşikler. Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi, 2. Baskı, 1996.
- [20] Sharghi, H., Aberi, M. Ligand-free copper(I) oxide nanoparticle catalyzed three-component synthesis of 2H-Indazole derivatives from 2-halobenzaldehydes, amines and sodium azide in polyethylene glycol as a green solvent. Synlett, 25, 1111-1115, 2014.
- [21] Genung, N. E., Wei, L., Aspnes, G. E. Regioselective synthesis of 2H-indazoles using a mild, one-pot condensation-cadogan reductive cyclization. Organic Letters, 16, 3114-3117, 2014.
- [22] Kong, Y., Tang, M., Wang, Y. Regioselective synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles from N-alkylated tosylhydrazones and terminal alkynes. Organic Letters, 16, 576-579, 2014.
- [23] Li, P., Wu, C., Zhao, J., Rogness, D. C., Shi, F. Synthesis of substituted 1H-indazoles from arynes and hydrazones. Journal of Organic Chemistry, 77, 3149-3158, 2012.
- [24] Kumar, S. V., Yadav, S. K., Raghava, B., Saraiah, B., Ila, H., Rangappa, K. S., Hazra, A. Cyclocondensation of arylhydrazines with 1,3-bis(het)arylmonothio-1,3-diketones and 1,3-bis(het)aryl-3-(methylthio)-2-propenones: synthesis of 1-aryl-3,5-bis (het)arylpyrazoles with complementary regioselectivity. Journal of Organic Chemistry, 78, 4960-4973, 2013.
- [25] Li, H., Li, P., Wang, L. Direct access to acylated azobenzenes via Pd-catalyzed C-H functionalization and further transformation into an indazole backbone. Organic Letters, 15(3), 620-623, 2013.

- [26] Xu, L., Peng, Y., Pan, Q., Jiang, Y., Ma, D. Assembly of substituted 3-aminoindazoles from 2-bromobenzonitrile via a CuBr-catalyzed coupling/condensation cascade process. *Journal of Organic Chemistry*, 78, 3400–3404, 2013.
- [27] Anwar, H. F., Elnagdi, M. H. Recent developments in aminopyrazole chemistry. *ARKIVOC*, 198-250, 2009.
- [28] Aggarwal, R., Kumar, V., Kumar, R., Singh, S. P. Approaches towards the synthesis of 5-aminopyrazoles. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7, 179–197, 2011.
- [29] Abonia, R., Castillo, J., Insuasty, B., Quiroga, J., Nogueras, M., Cobo, J. An efficient synthesis of 7-(arylmethyl)-3-tert-butyl-1-phenyl-6,7-dihydro-1H,4H-pyrazolo[3,4-d][1,3]oxazines. *European Journal of Organic Chemistry*, 6454–6463, 2010.
- [30] Gupta, S., Sivasubramanian, A., Rodrigues, L. M., Esteves, A. P., Hrdina, R., Oliveira-Campos, A. M. F. Synthesis of dyes derived from 1-aryl-5-amino-4-cyanopyrazoles. *Dyes and Pigments*, 75, 82-87, 2007.
- [31] Tewari, A. K., Mishra, A. Synthesis and anti-inflammatory activities of N⁴,N⁵-disubstituted-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridazines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 715-718, 2001.
- [32] Park, H., Lee, K., Park, S., Ahn, B., Lee, J., Cho, H., Lee, K. Identification of antitumor activity of pyrazole oxime ethers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 3307–3312, 2005.
- [33] Michon, V., Penhoat, C., Tombret, F., Gillardin, J., Lepage, F., Berthon, L. Preparation, structural analysis and anticonvulsant activity of 3- and 5-aminopyrazole N-benzoyl derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30, 147-155, 1995.
- [34] Sridhar, R., Perumal, P. T., Etti, S., Shanmugam, G., Ponnuswamy, M. N., Prabavathy, V. R., Mathivanan, N. Design, synthesis and anti-microbial activity of 1H-pyrazole carboxylates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 6035–6040, 2004.
- [35] Bonesi, M., Loizzo, M. R., Statti, G. A., Michel, S., Tillequin, F., Menichini, F. The synthesis and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 1990–1993, 2010.
- [36] Malladi, S., Isloor, A. M., Isloor, S., Akhila, D. S., Fun, H. Synthesis, characterization and antibacterial activity of some new pyrazole based Schiff bases. *Arabian Journal of Chemistry*, 6, 335-340, 2013.

- [37] Ochi, T., Jobo-Magari, K., Yonezawa, A., Matsumori, K., Fujii, T. Anti-inflammatory and analgesic effects of a novel pyrazole derivative, FR140423. *European Journal of Pharmacology*, 365, 259–266, 1999.
- [38] Balbi, A., Anzaldi, M., Macciò, C., Aiello, C., Mazzei, M., Gangemi, R., Castagnola, P., Miele, M., Rosano, C., Viale, M. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 5293–5309, 2011.
- [39] Malvar, D., Ferreira, R. T., Castro, R. A., Castro, L. L., Freitas, A. C. C., Costa, E. A., Florentino, I. F., Mafra, J. C. M., Souza, G. E. P., Vanderlinde, F. A. Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic effects of 1,5-diphenyl-1H-Pyrazole-3-carbohydrazide, a new heterocyclic pyrazole derivative. *Life Sciences*, 95, 81–88, 2014.
- [40] Rashad, A. E., Hegab, M. I., Abdel-Megeid, R. E., Micky, J. A., Abdel-Megeid, F. M. E. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 7102–7106, 2008.
- [41] Cottineau, B., Toto, P., Marot, C., Pipaud, A., Chenault, J. Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2105–2108, 2002.
- [42] Patil, A., Jadhav, R., Raundal, H., Sharma, L., Badgujar, R., Bobade, V. Synthesis and antifungal activities of diaryl pyrazoles carboxamide derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(8), 218–223, 2014.
- [43] Jiang, D., Zheng, X., Shao, G., Ling, Z., Xu, H. Discovery of a novel series of phenyl pyrazole inner salts based on fipronil as potential dual-target insecticides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62, 3577–3583, 2014.
- [44] Muehlebach, M., Boeger, M., Cederbaum, F., Cornes, D., Friedmann, A. A., Glock, J., Niderman, T., Stoller, A., Wagner, T. Aryldiones incorporating a [1,4,5]oxadiazepane ring. Part I: Discovery of the novel cereal herbicide pinoxaden. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 4241–4256, 2009.
- [45] Etman, H. A., Sadek, M. G., Khalil, A. M. Synthesis of some new heterocycles derived from 3-amino-5-hydrazinopyrazole dihydrochloride. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6(2), 247–254, 2015.
- [46] Yang, J., Gharagozloo, P., Yao, J., Ilyin, V. I., Carter, R. B., Nguyen, P., Robledo, S., Woodward, R. M., Hogenkamp, D. J. J. 3-(4-Phenoxyphenyl)pyrazoles: A novel class of sodium channel blockers. *Medicinal Chemistry*, 47, 1547–1552, 2004.

- [47] Bronson, J., Dhar, M., Ewing, W., Lonberg, N. Chapter Thirty-One—To Market, To Market-2011. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 47, 548, 2012.
- [48] Shi, S., Klotz, U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64, 233-252, 2008.
- [49] Kudo, N., Furuta, S. Synthesis and herbicidal activity of 1, 5-diaryl pyrazole derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 47, 857-868, 1999.
- [50] Hassan, S. Y. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new pyrazoline and pyrazole derivatives. *Molecules*, 18, 2683-2711, 2013.
- [51] Shamroukh, A. H., Rashad, A. E., Sayed, H. H. Synthesis of some pyrazolo[3, 4]pyrimidine derivatives for biological evaluation. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 180, 2347–2360, 2005.
- [52] Meegalla, S. K., Doller, D., Sha, D., Soll, R., Wisnewski, N., Silver, G. M., Dhanoa, D. Synthesis and GABA receptor potency of 3-thiomethyl-4-(hetero)aryl-5-amino-1-phenylpyrazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 4949–4953, 2004.
- [53] Mangini, A. Advanced studies on the synthesis of organophosphorus compounds. *Alma Mater Studiorum Universita Di Bologna, Dottorato Di Ricerca in Scienze Chimiche*.
- [54] Carlson, K. R. The molecular mechanism of organophosphorus compound-induced cytotoxicity. *Veterinary Medical Sciences*, Blacksburg, Virginia, 2000.
- [55] Butusov, M., Jernelöv, A. Phosphorus An Element That Could Have Been Called Lucifer. *Springer Briefs in Environmental Science*, 2013.
- [56] Praveena, C. H. L., Rani, V. E., Ravindranath, L. K. Synthesis characterization and antimicrobial activity of N-((5-((6-oxido-6-(4 substituted phenoxy)-4,8-dihidro-1H-[1,3,2] dioxaphosphepino [5,6-c]pyrazol-1-il) methyl)-1,3,4-thiadiazol-2-il)carbamoyl) substituted benzene sulfonamides. *International Journal of ChemTech Research*, 7(1), 55-67, 2014-15.
- [57] Kamel, A. A. Phosphorus compounds in pharmaceutical drugs and their rising role as antioxidants and antidiabetics: A review. *International Journal of Chemical and Biomedical Science*, 1(3), 56-69, 2015.
- [58] Demmer, C. S., Larsen, N. K., Bunch, L. Review on modern advances of chemical methods for the introduction of a phosphonic acid group. *Chemical Reviews*, 111, 7981–8006, 2011.

- [59] Troev, K. D. Chemistry and Application of H-Phosphonates, Elsevier, 53-54, 2006.
- [60] Kalek, M. Synthesis of C(sp²)-P bonds by palladium-catalyzed reactions-Mechanistic investigations and synthetic studies. Stockholm University, 2011.
- [61] Kolodiazhnyi, O. I. Asymmetric synthesis of hydroxyphosphonates. Tetrahedron: Asymmetry, 16, 3295-3340, 2005.
- [62] Reddy, G. S., SyamaSundar, C., Prasad, S. S., Dadapeer, E., Raju, C. N., Reddy, C. S. Synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of α -hydroxyphosphonates. Der. Pharma Chemica, 4(6), 2208-2213, 2012.
- [63] Chen, M. Y., Yang, D. X. Chemical Engineering Methods and Technology : Phosphorus : Properties, Health Effects and the Environment. Nova, 2012.
- [64] Murphy, P. J. Organophosphorus Reagents: A practical Approach in Chemistry. Oxford University Press, 2004.
- [65] Bhattacharya, A. K., Thyagarman, G. The Michaelis-Arbuzov rearrangement. Chemical Reviews, 81, 415-430, 1981.
- [66] Keglevich, G., Jablonkai, E., Balazs, L. B. A “green” variation of the Hirao reaction: the P–C coupling of diethyl phosphite, alkyl phenyl-H-phosphinates and secondary phosphine oxides with bromoarenes using a P-ligand-free Pd(OAc)₂ catalyst under microwave and solvent-free conditions. Royal Society of Chemistry Advances, 4, 22808–22816, 2014.
- [67] Clearfield, A., Demadis, K. Metal Phosphonate Chemistry: From Synthesis to Applications. Royal Society of Chemistry, 2011.
- [68] Cherkasov, R. A., Galkin, V. I. The Kabachnik-Fields reaction: synthetic potential and the problem of the mechanism. Russian Chemical Reviews, 67(10), 857-882, 1998.
- [69] Zefirov, N. S., Matveeva, E. D. Catalytic Kabachnik-Fields reaction: new horizons for old reaction. ARKIVOC, 1-17, 2008.
- [70] Abdou, W. M., Shaddy, A. A. The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration. ARKIVOC, 143-182, 2009.
- [71] Moradov, D., Shifrin, H., Harel, E., Milbauer, N. N., Weinstock, M., Srebnik, M., Rubinstein, A. The anti-inflammatory activity of a novel fused-cyclopentenone phosphonate and its potential in the local treatment of experimental colitis. Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice, 1-10, 2015.

- [72] Kumar, B. S., Reddy, M. V. N., Reddy, G. C. S., Reddy, N. B., Reddy, C. S. Synthesis and antimicrobial activity of tris phosphonates. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 48, 221, 2011.
- [73] Czerwonka, A., Lejczak, B., Boduszek, B., Kafarski, P. Phosphonic acid analogue of forfenicine-synthesis, antibacterial activity and degradation by *pseudomonas fluorescens*. *Amino Acids*, 12, 101-106, 1997.
- [74] Sheng, X. C., Pyun, H. J., Chaudhary, K., Wang, J., Doerffler, E., Fleury, M., McMurtrie, D., Chen, X., Delaney IV, W. E., Kim, C. U. Discovery of novel phosphonate derivatives as hepatitis C virus NS3 protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19, 3453–3457, 2009.
- [75] Chen, W. B., Liu, J. B., Dou, D. L., Song, F. B., Li, L. Y., Xi, Z. Synthesis and screening of novel inositol phosphonate derivatives for anticancer functions in vitro. *Chinese Chemical Letters*, 26, 329–333, 2015.
- [76] Martin, M. B., Grimley, J. S., Lewis, J. C., Heath, H. T., Bailey, B. N., Kendrick, H., Yardley, V., Caldera, A., Lira, R., Urbina, J. A., Moreno, S. N. J., Docampo, R., Croft, S. L., Oldfield, E. Bisphosphonates Inhibit the Growth of *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, and *Plasmodium falciparum*: A potential route to chemotherapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 909-916, 2001.
- [77] Vanpouille, C., Khandazhinskaya, A., Karpenko, I., Zicari, S., Souza, V. B., Frolova, S., Margolis, L., Kochetkov, S. A new antiviral: Chimeric 3TC–AZT phosphonate efficiently inhibits HIV-1 in human tissues ex vivo. *Antiviral Research*, 109, 125-131, 2014.
- [78] Yang, S., Gao, X. W., Diao, C. L., Song, B. A., Jin, L. H., Xu, G. F., Zhang, G. P., Wang, W., Hu, D. Y., Xue, W., Zhou, X., Lu, P. Synthesis and Antifungal Activity of Novel Chiral α -Aminophosphonates Containing Fluorine Moiety. *Chinese Journal of Chemistry*, 24, 1581-1588, 2006.
- [79] Stepan, J. J., Alenfeld, F., Boivin, G., Feyen, J. H. M., Lakatos, P. Mechanism of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Regulations*, 37, 225-238, 2003.
- [80] Vanpouille, C., Khandazhinskaya, A., Karpenko, I., Zicari, S., Souza, V. B., Frolova, S., Margolis, L., Kochetkov, S. A new antiviral: Chimeric 3TC–AZT phosphonate efficiently inhibits HIV-1 in human tissues ex vivo. *Antiviral Research*, 109, 125-131, 2014.†
- [81] Lopes, R. B., Paraiba, L. C., Ceccarelli, P. S., Tornisiello, V. L. Bioconcentration of trichlorfon insecticide in pacu (*Piaractus mesopotamicus*). *Chemosphere*, 64, 56-62, 2006.

- [82] Gardner, G., Steffens, J. J., Grayson, B. T., Kleier, D. A. 2-Methylcinnolinium herbicides: Effect of 2-methylcinnolinium-4-(O-methyl phosphonate) on photosynthetic electron transport. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 40, 318-321, 1992.
- [83] Alcocer, M. J. C., Dillon, P. P., Manning, B. M., Doyen, C., Lee, H. A., Daly, S. J., O’Kennedy, R., Morgan, M. R. A. Use of phosphonic acid as a generic hapten in the production of broad specificity anti-organophosphate pesticide antibody. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 2228-2233, 2000.
- [84] Duke, S. O., Powles, S. B. Mini-review Glyphosate: a once-in-a-century herbicide. *Pest Management Science*, 64, 319–325, 2008.
- [85] Grif, K., Dierich, M. P., Pfaller, K., Miglioli, P. A., Allerberger, F. In vitro activity of fosfomycin in combination with various antistaphylococcal substances. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48, 209-217, 2001.
- [86] Rao, D. V. N. S., Dandala, R., Lenin, R., Sivakumaran, M., Shivashankar, S., Naidu, A. A facile one pot synthesis of bisphosphonic acids and their sodium salts from nitriles. *ARKIVOC*, (xiv), 34-38, 2007.
- [87] Manolakopoulos, S., Bethanis, S., Koutsounas, S., Goulis, J., Vlachogiannakos, J., Christias, E., Saveriadis, A., Pavlidis, C., Triantos, C., Christidou, A., Papatheodoridis, G., Karamanolis, D., Tzourmakliotis, D. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27, 266-273, 2007.
- [88] Eakins, K. E., Rajadhyaksha, V., Schroer, R. Prostaglandin antagonism by sodium p-benzyl-4-[1-oxo-2-(4-chlorobenzyl)-3-phenylpropylphenyl phosphonate (N-0164). *British Journal of Pharmacology*, 58, 333-339, 1976.
- [89] Wang, H. Z., Zuo, H. G., Ding, Y. J., Miaoi S. S., Jiang, C., Yang, H. Biotic and abiotic degradation of pesticide Dufulin in soils. *Environmental Science and Pollution Research*, 21, 4331–4342, 2014.
- [90] Bonvicini, F., Bua, G., Manaresi, E., Gallinella, G. Antiviral effect of cidofovir on parvovirus B19 replication. *Antiviral Research*, 113, 11-18, 2015.
- [91] Meijere, A., Brase, S., Oestreich, M. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*. Wiley-VCH, Volume 1, 2014.
- [92] Jaseer, E. A, Prasad, D. J. C., Dandapat, A., Sekar, G. Metal catalyzed cross coupling reaction in organic synthesis. 21st Annual Saudi-Japan Symposium, Catalysts in Petroleum Refining&Petrochemicals, Dhahran, Saudi Arabia, November 2011.

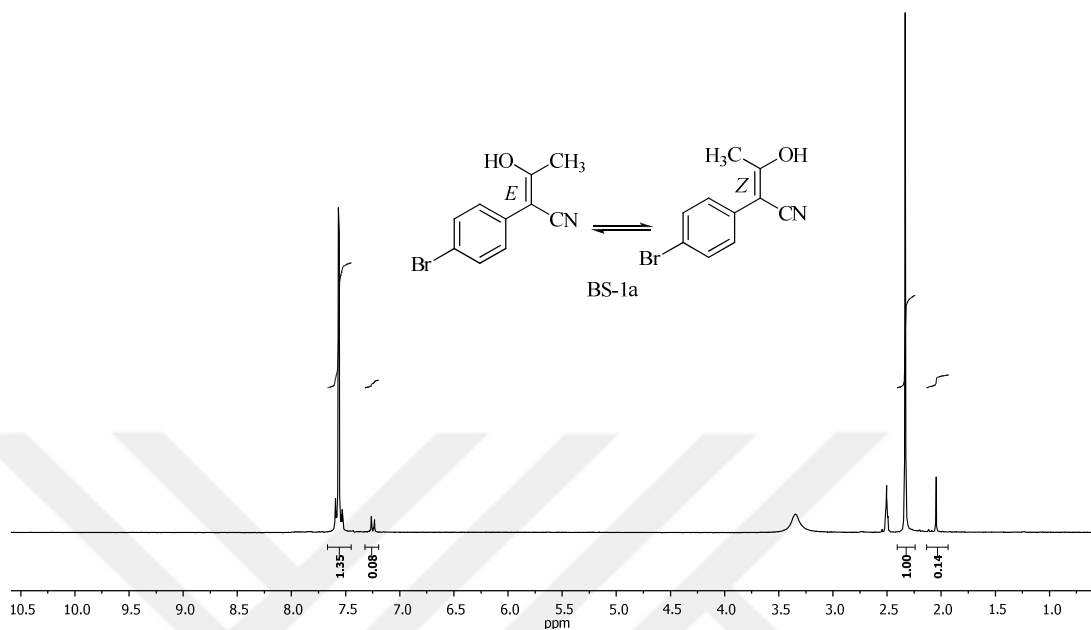
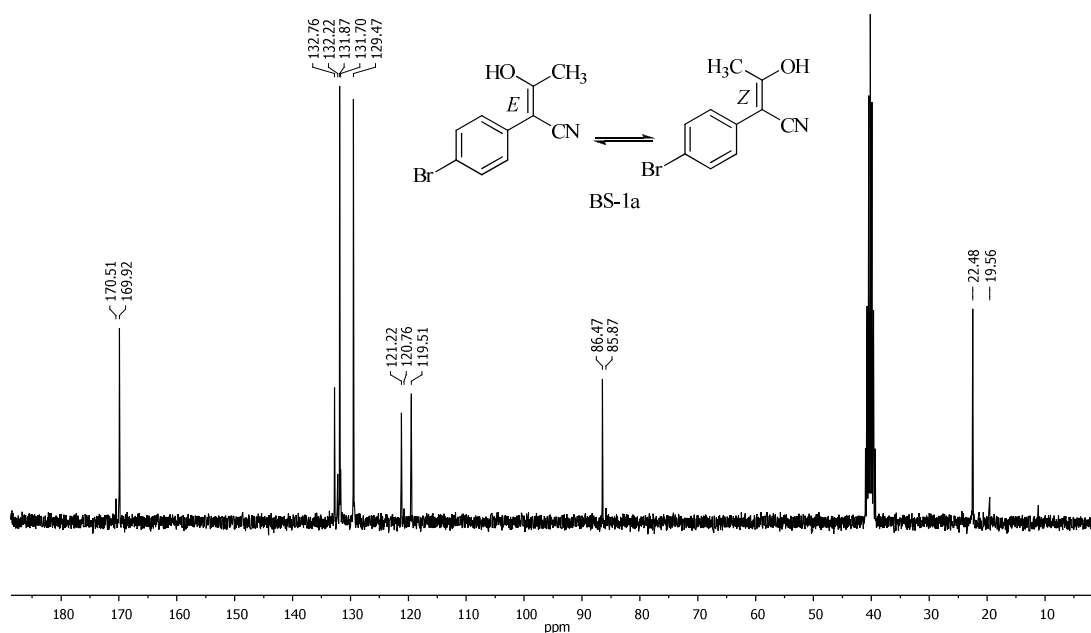
- [93] Lindh, J. Palladium(II)-catalyzed coupling reactions. Uppsala University, Faculty of Pharmacy, 2010.
- [94] Fraser, A. W. Investigations of a new and improved precatalyst for palladium catalyzed cross coupling reactions. Queen's University Kingston, Ontario, Canada, 2013.
- [95] Ackermann, L., Potukuchi, H. K., Kapdi, A. R., Schulzke, C. Kumada–Corriu cross-couplings with 2-pyridyl Grignard reagents. *Chemistry-A European Journal*, 16, 3300-3303, 2010.
- [96] Heck, R. F., Nolley, J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *Journal of Organic Chemistry*, 37(14), 2320-2322, 1972.
- [97] Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N. A convenient synthesis of acetylenes: Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes, and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, 50, 4467-4470, 1975.
- [98] King, A. O., Okukado, N., Negishi, E. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd -catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 683-684, 1977.
- [99] Milstein, D., Stille, J. K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *Journal of the American Chemical Society*, 100(11), 3636-3638, 1978.
- [100] Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynylhalides. *Tetrahedron Letters*, 36, 3437-3440, 1979.
- [101] Hirao, T., Masunaga, T., Yamada, N., Ohshiro Y., Agawa, T. Palladium-catalyzed new carbon-phosphorus bond formation. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 55(3), 909-913, 1982.
- [102] Hatanaka, Y., Hiyama, T. Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate. *Journal of Organic Chemistry*, 53(4), 918-920, 1988.
- [103] Guram, A.S., Rennels, R.A., Buchwald, S.L. A Simple catalytic method for the conversion of aryl bromides to arylamines. *Angewandte Chemie International Edition*, 34(12): 1348-1350, 1995.
- [104] Tokuyama, H., Yokoshima, S., Yamashita, T., Fukuyama, T. A novel ketone synthesis by a palladium-catalyzed reaction of thiol esters and organozinc reagents. *Tetrahedron Letters*, 39, 3189-3192, 1998.

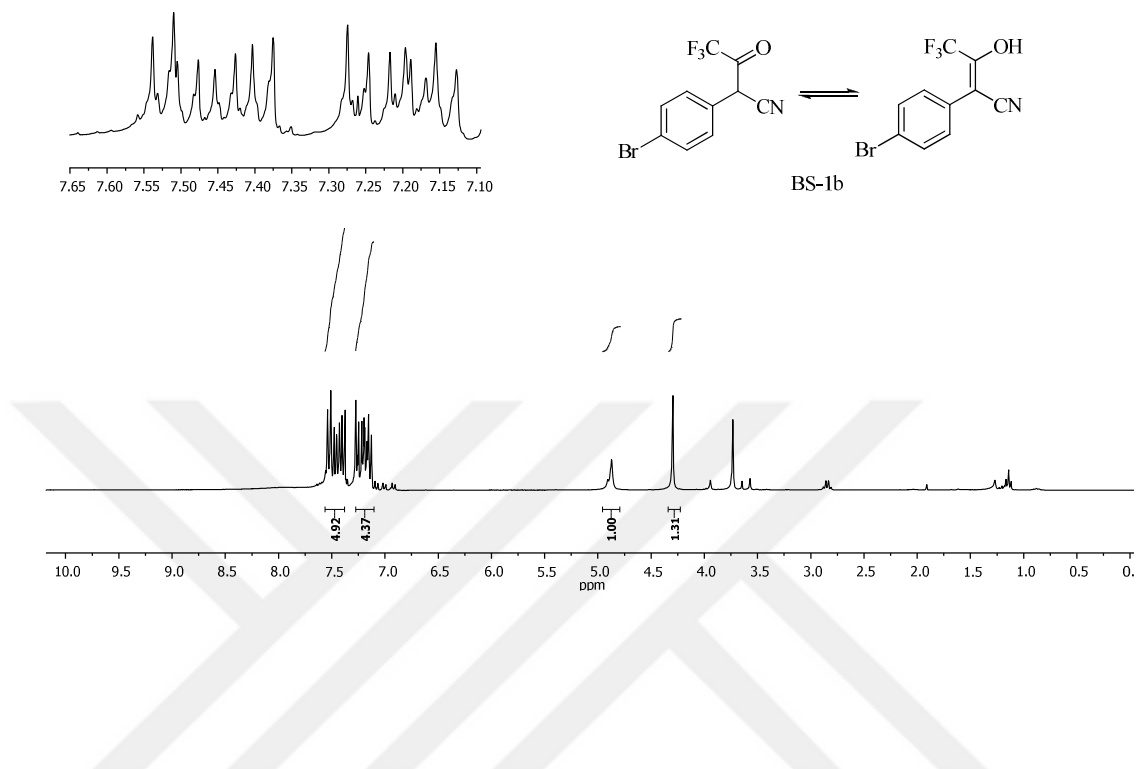
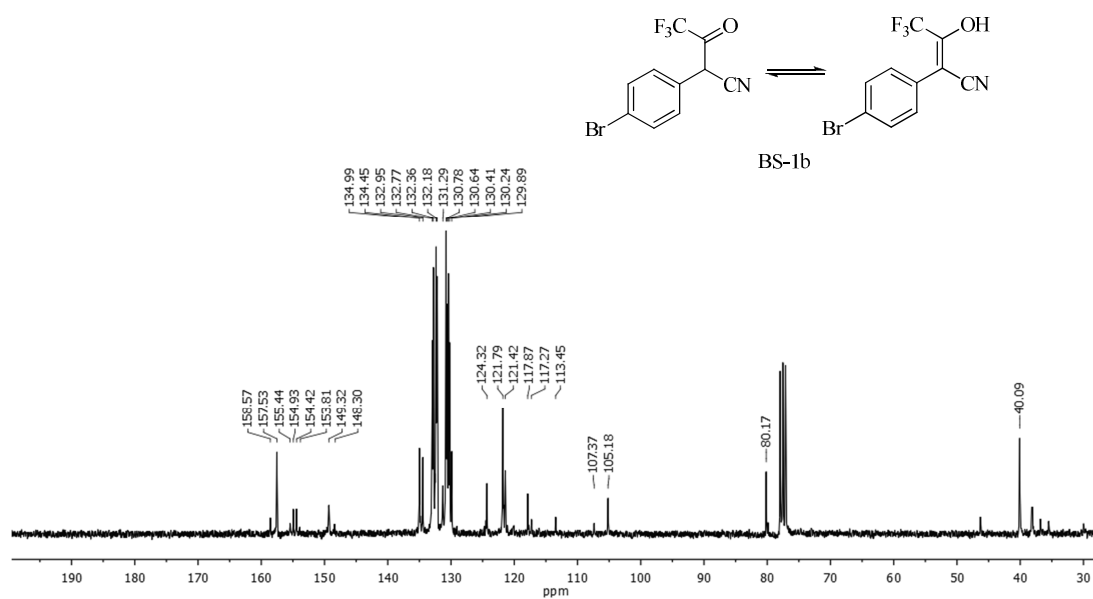
- [105] Liebeskind, L. S., Srogl, J. Thiol Ester-Boronic Acid Coupling. A Mechanistically Unprecedented and General Ketone Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 122(45), 11260-11261, 2000.
- [106] Jablonkai, E., Keglevich, G. Advances and new variations of the Hirao reaction. *Organic Preparations and Procedures International*, 46, 281-316, 2014.
- [107] Carrow, B. P. Mechanistic studies on palladium-catalyzed coupling reactions. University of Illinois at Urbana-Champaign, 2011.
- [108] Melchor, M. G. Theoretical study on Pd-catalyzed cross-coupling reactions. Universitat Autònoma de Barcelona, 2012.
- [109] Barnard, C. Palladium-catalysed C–C coupling: Then and now. *Platinum Metals Reviews*, 52(1), 38-45, 2008.
- [110] Soomro, S. S. C-C coupling reactions catalyzed by supported palladium in liquid phase. Technische Universität München, 2009.
- [111] Soloducho, J., Olech, K., Swist, A., Zajac, D., Cabaj, J. Recent advances of modern protocol for C-C bonds- The Suzuki cross-coupling. *Advances in Chemical Engineering and Science*, 3, 19-32, 2013.
- [112] LeBlond, C. Scope and mechanistic studies of the palladium on carbon catalyzed Suzuki cross coupling reaction. Seton Hall University, 2011.
- [113] Seechurn, C. C. C. J., Kitching, M. O., Colacot, T. J., Snieckus, V. Palladium-catalyzed cross-coupling: A historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie International Edition*, 51, 5062-5085, 2012.
- [114] Furniss, B. S. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th Edn., Longman, Harlow, England, 1989.
- [115] Perrin, D. D., Armarego, W. L. F., Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*. 2nd Edn., Pergamon Press, Oxford, England, 1982
- [116] Julian, P. L., Oliver, J. J., Kimball, R.H., Pike, A. B., Jefferson, G. D. α -Phenylacetoacetonitrile. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 2*, p.487 (1943); *Vol. 18*, p.66 (1938).
- [117] Tamer, Ö., Arslan, B. S., Avcı, D., Nebioğlu, M., Atalay, Y., Çoşut, B. Synthesis, molecular structure, spectral analysis and nonlinear optical studies on 4-(4-bromophenyl)-1-tert-butyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-amine: A combined experimental and DFT approach. *Journal of Molecular Structure*, 1106, 89-97, 2016.

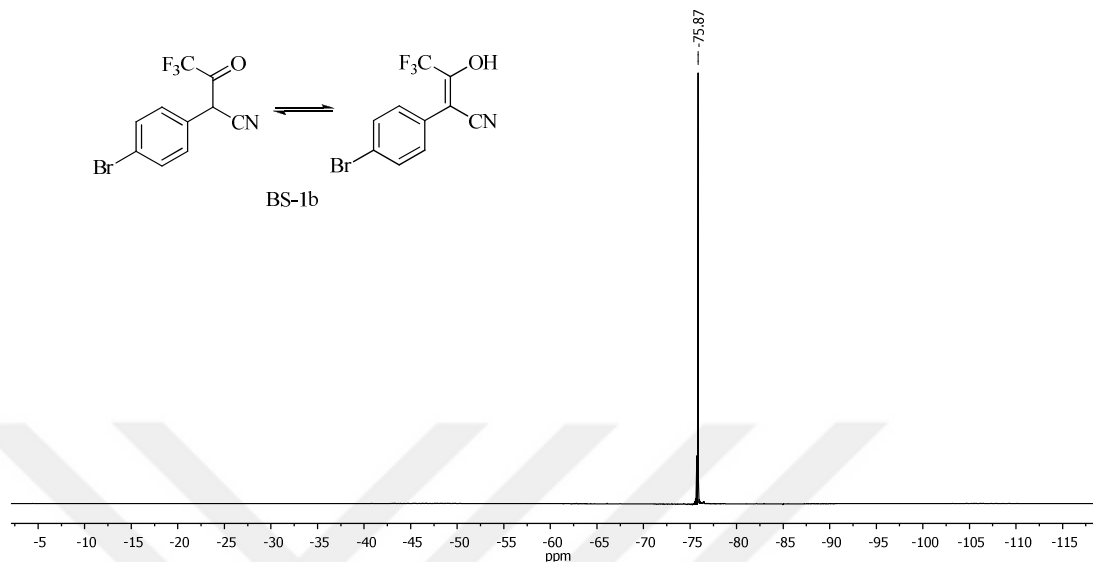
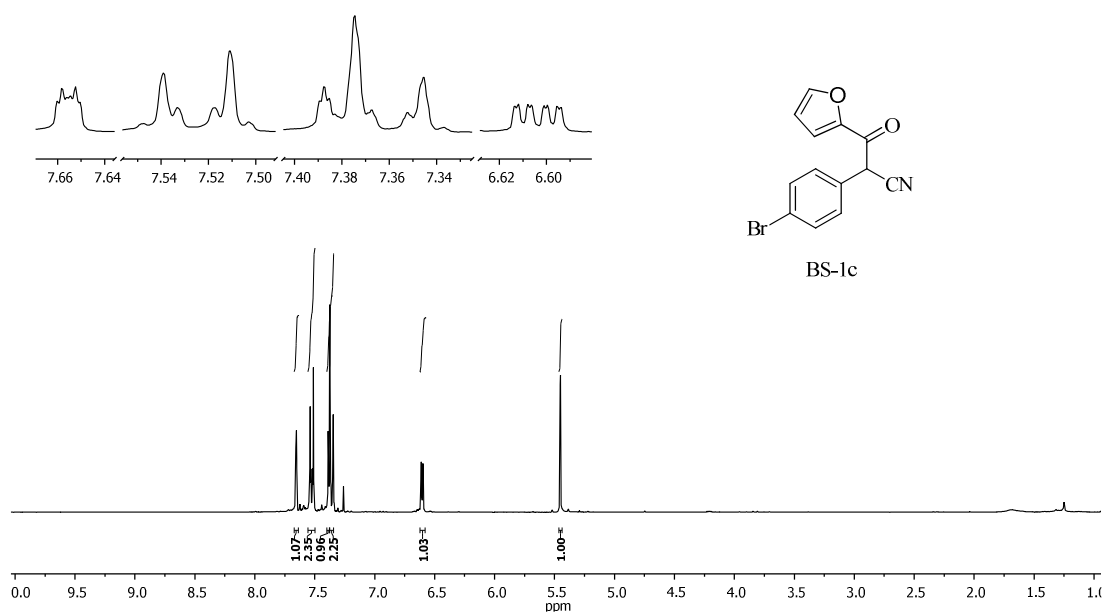
- [118] Ivachtchenko, A. V., Kravchenko, D. V., Zheludeva, V. I., Pershin, D. G. Synthesis of pinacol esters of 1-alkyl-1H-pyrazol-5-yl- and 1-alkyl-1H-pyrazol-4-yl boronic acids. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 41, 931, 2004.
- [119] Davies, M., Heikkila, T., McConkey, G. A., Fishwick, C. W. G., Parsons, M. R., Johnson, A. P. Structure-based design, synthesis, and characterization of inhibitors of human and plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenases. *Journal of Medicinal Chemistry*. 52, 2683-2693, 2009.
- [120] Wydysh, E. A., Medghalchi, S. M., Vadlamudi, A., Townsend, C. A. Design and synthesis of small molecule glycerol 3-phosphate acyltransferase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 3317-3327, 2009.
- [121] Tulsi, N. S., Downey, A. M., Cairo, C. W. A protected L-bromophosphonomethylphenylalanine amino acid derivative (BrPmp) for synthesis of irreversible protein tyrosine phosphatase inhibitors. *Bioorganic&Medicinal Chemistry* 18, 8679-8686, 2010.
- [122] Bhagat, S., Chakraborti, A. K. Zirconium(IV) compounds as efficient catalysts for synthesis of α -aminophosphonates. *Journal of Organic Chemistry*, 73, 6029-6032, 2008.
- [123] Altin, A., Akgun, B., Bilgici, Z. S., Turker, S. B., Avci, D. Synthesis, photopolymerization, and adhesive properties of hydrolytically stable phosphonic acid-containing (meth)acrylamides. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 52, 511-522, 2014.
- [124] Erdik, E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 2.Baskı, Gazi Kitabevi, 1998.
- [125] Stuart, B., H. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. John Wiley&Sons, 2004.
- [126] Swarnkar, D., Ameta, R., Vyas, R. Microwave assisted synthesis of some pyrazole derivatives and their antibacterial and antifungal activity. *The Pharma Innovation Journal*, 3(10), 5-9, 2014.
- [127] Kalek, M., Ziadi, A., Stawinski, J. Microwave-assisted palladium-catalyzed cross-coupling of aryl and vinyl halides with H-phosphonate diesters. *Organic Letters*, 10(20), 4637-4640, 2008.

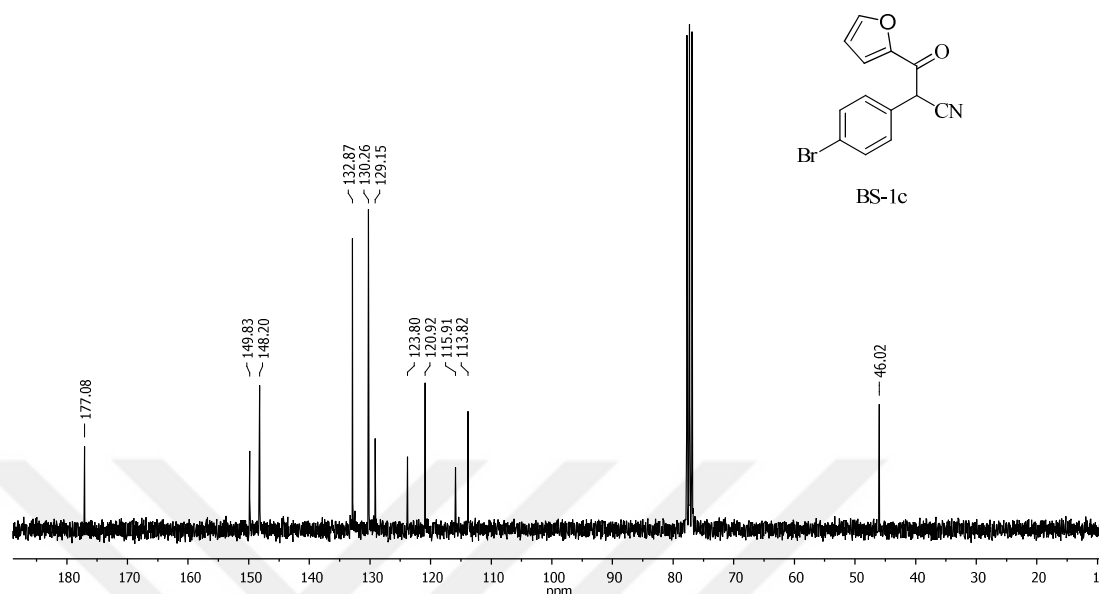
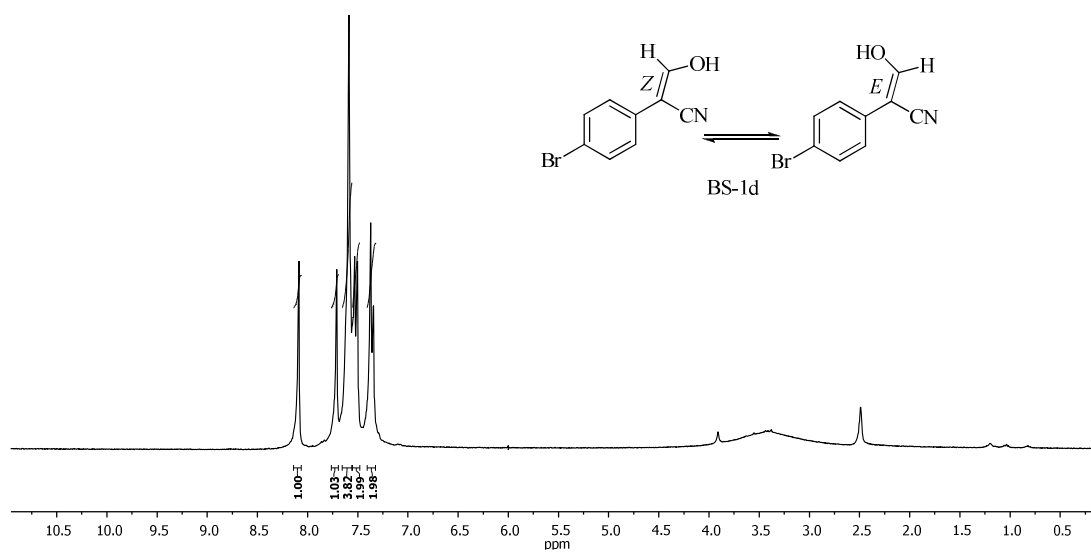
EKLER

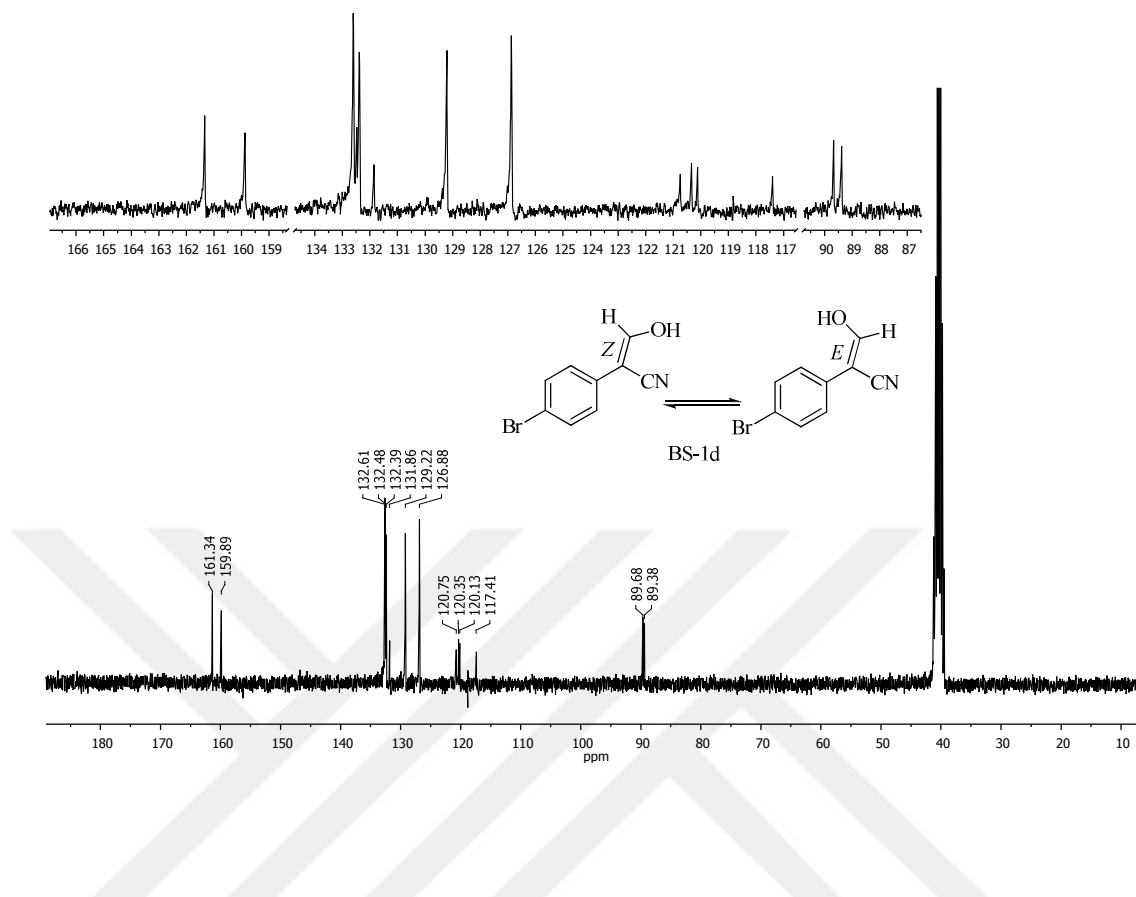
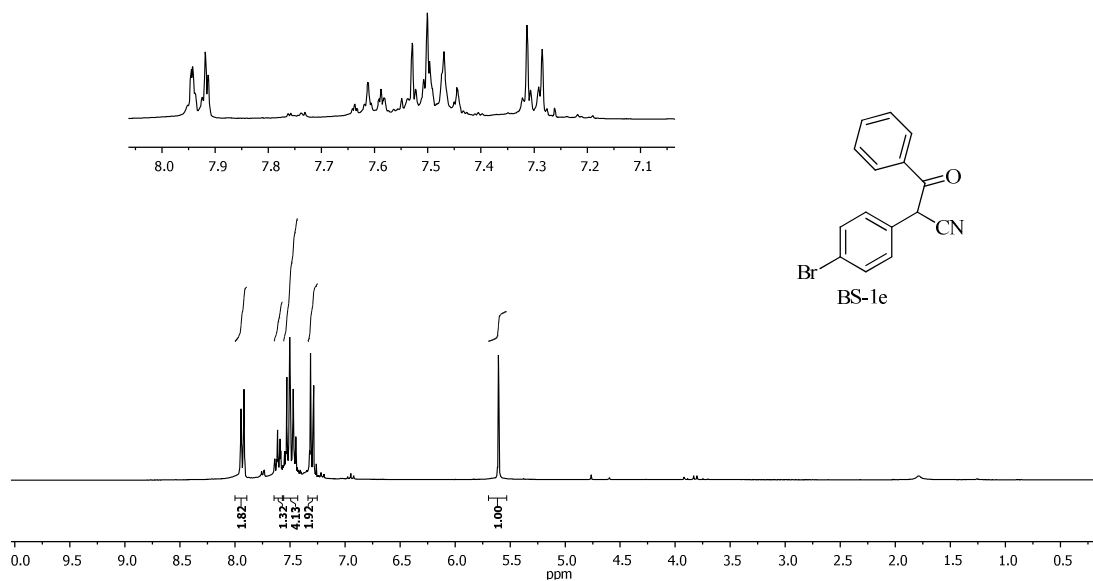


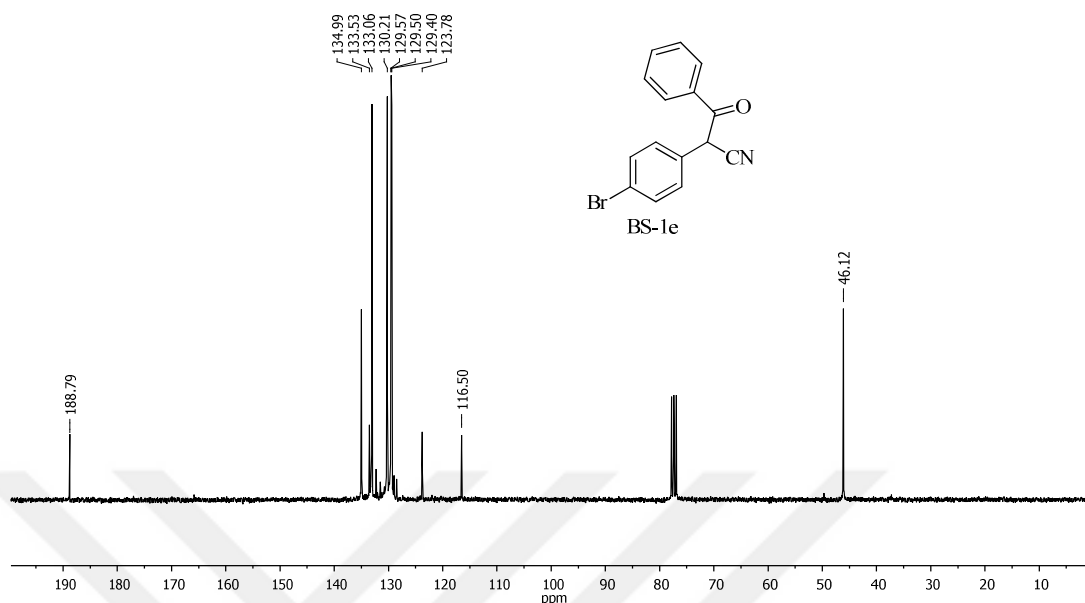
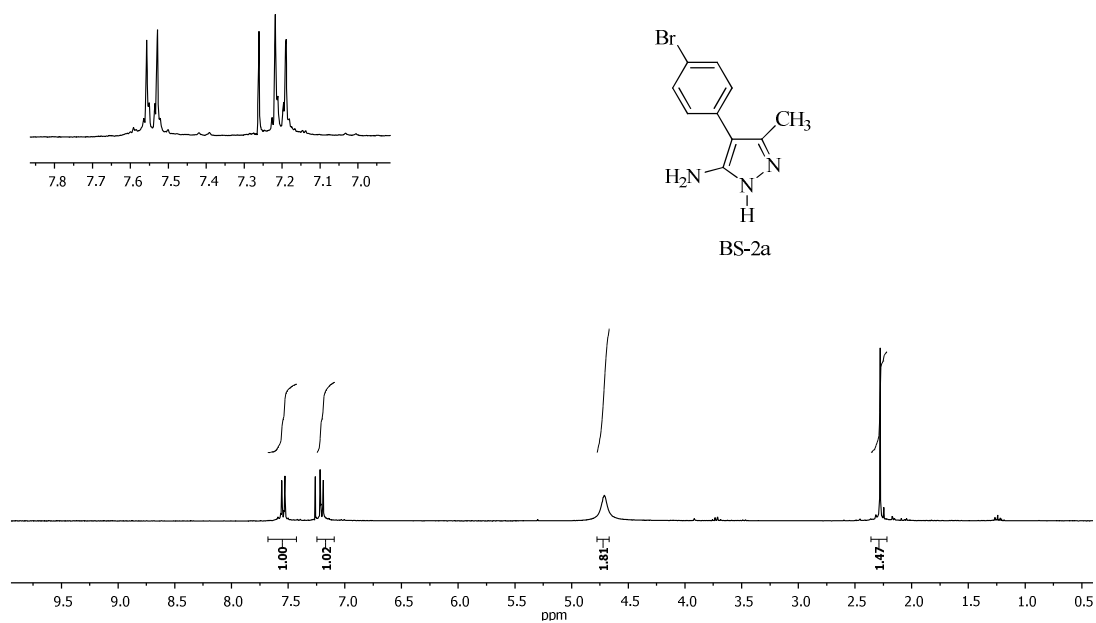
Ek 1: BS-1a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)Ek 2: BS-1a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

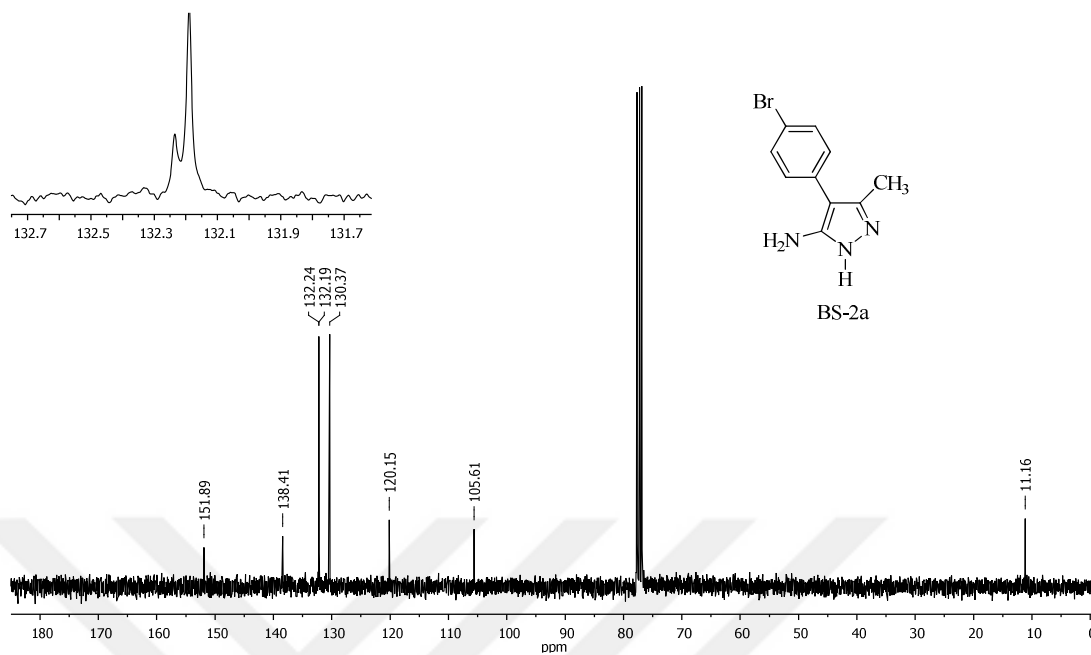
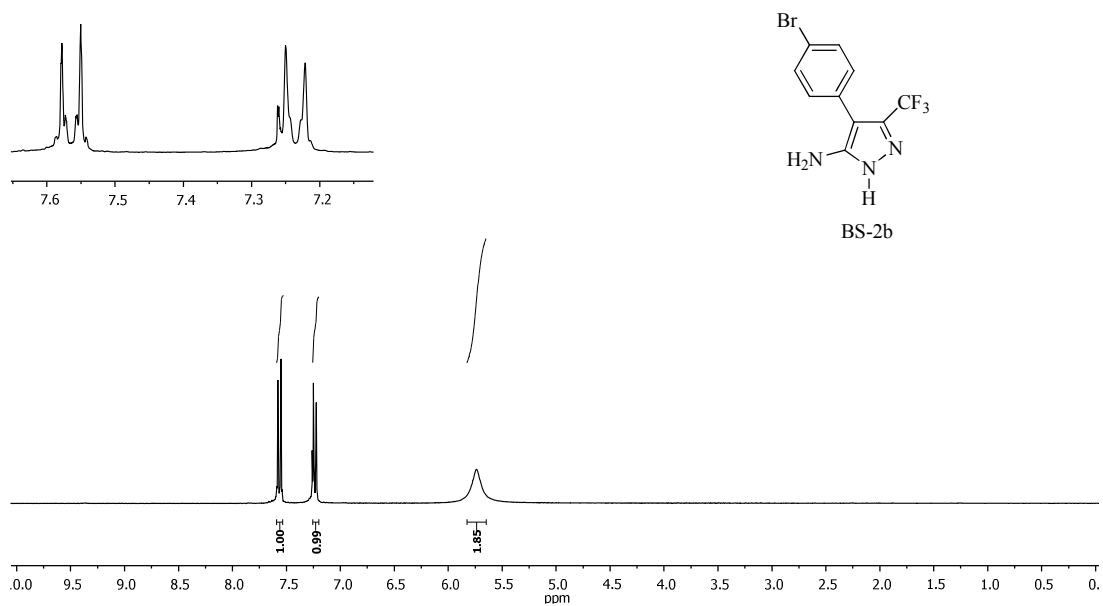
Ek 3: BS-1b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 4: BS-1b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

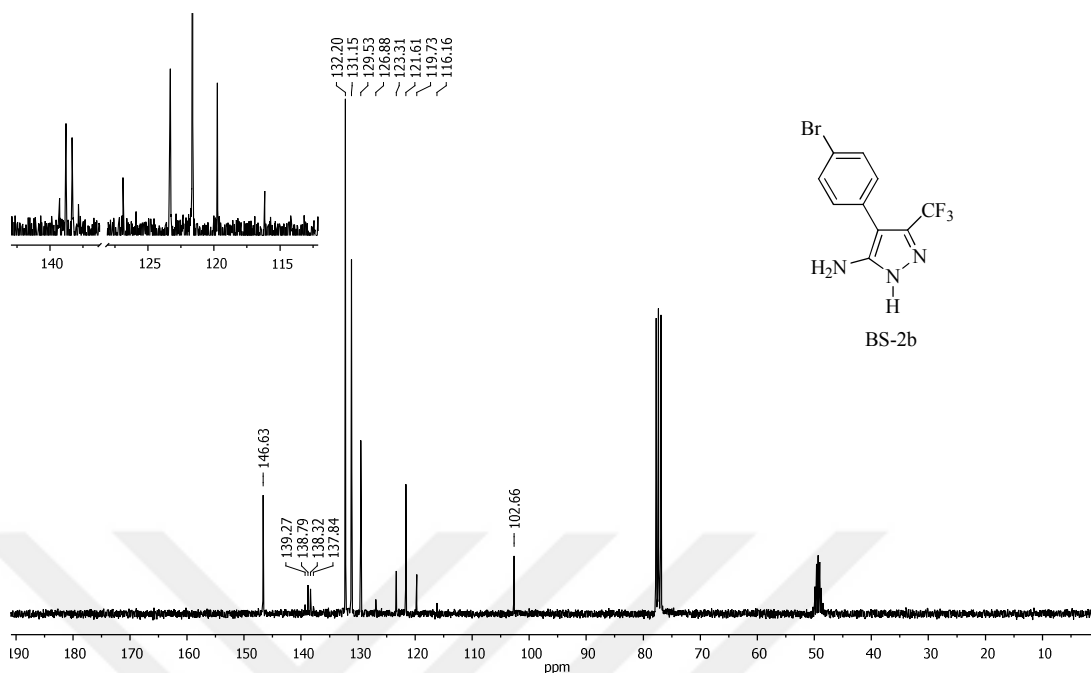
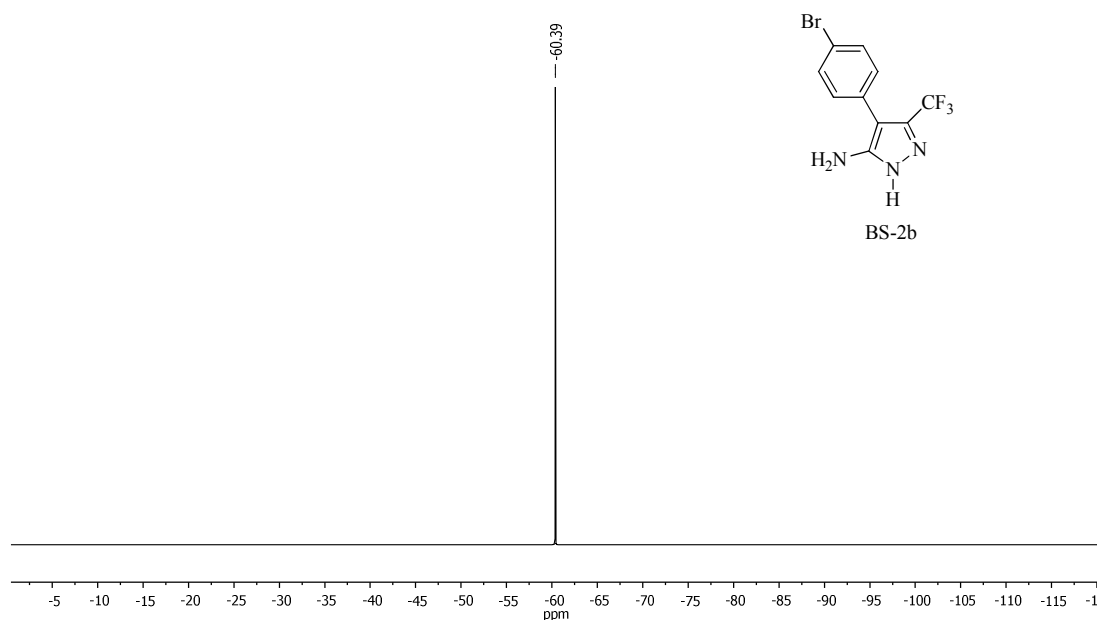
Ek 5: BS-1b bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (282 MHz, CDCl_3)Ek 6: BS-1c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

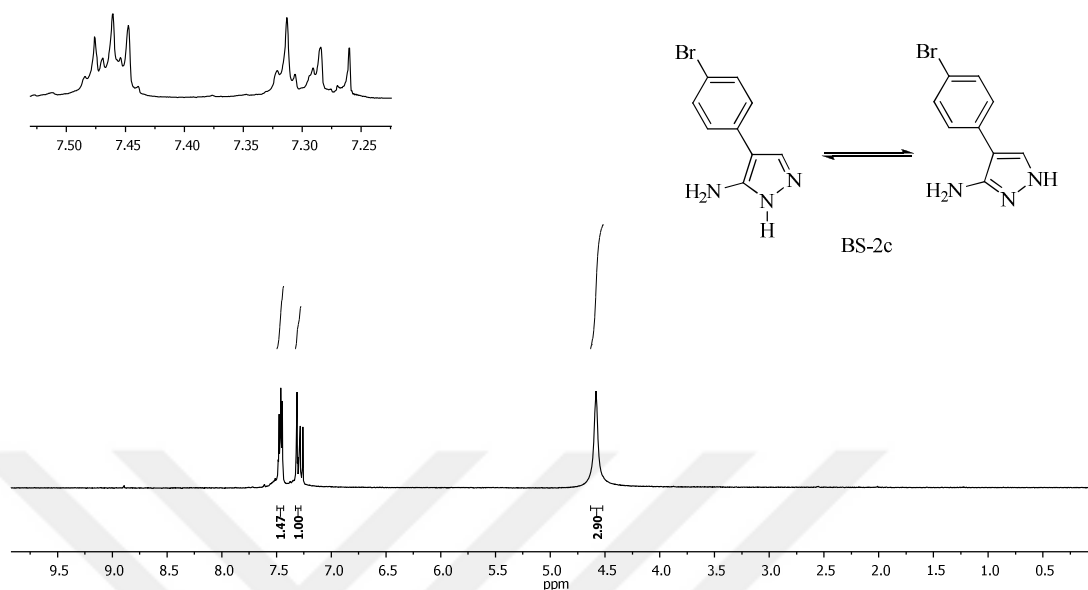
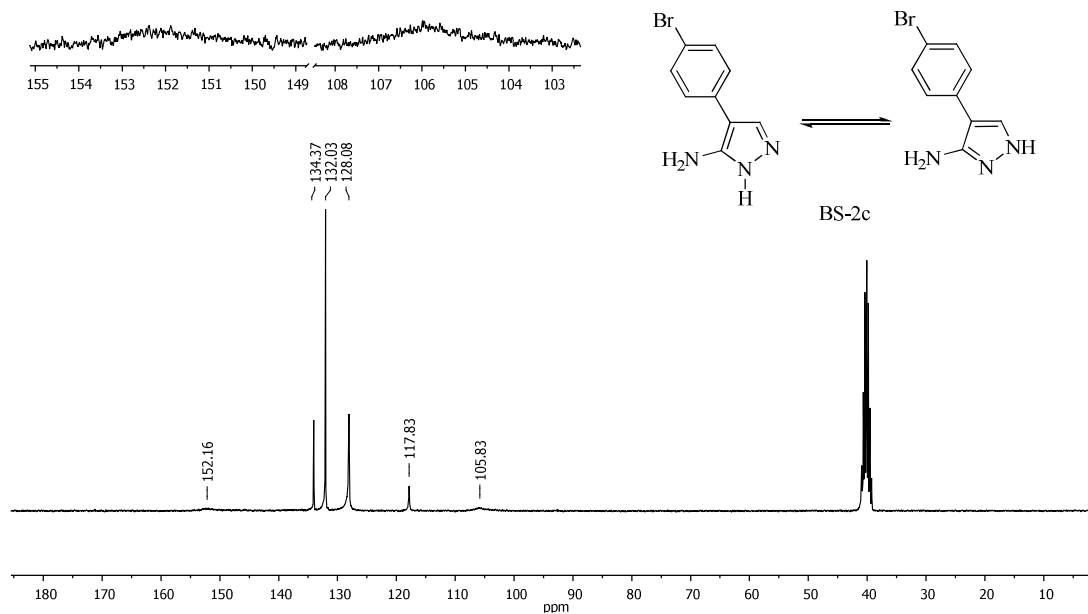
Ek 7: BS-1c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 8: BS-1d bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

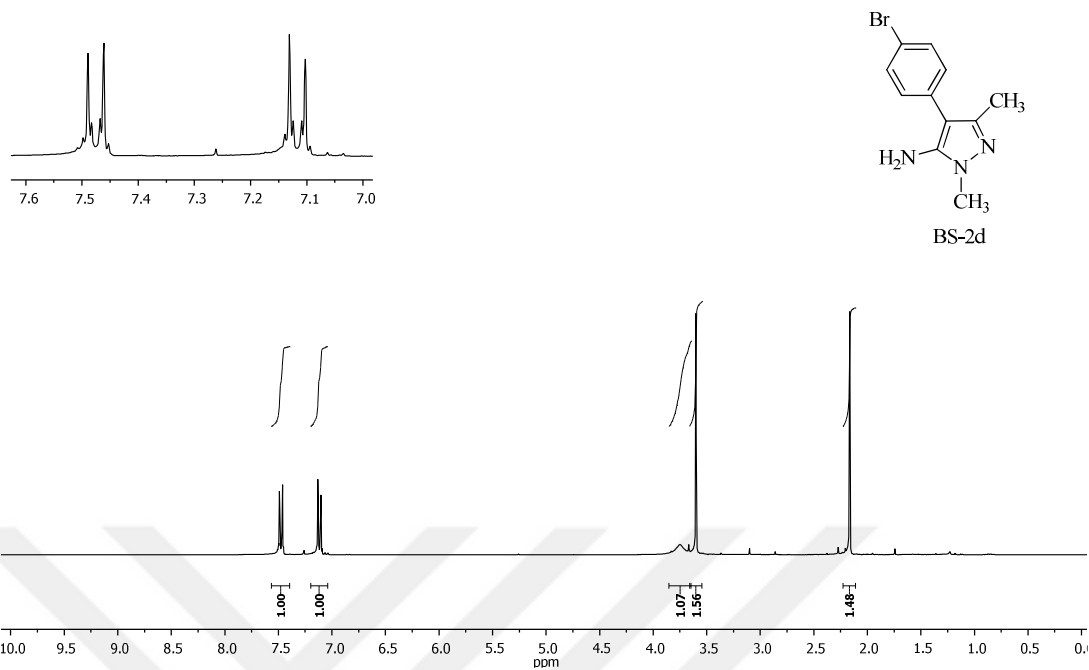
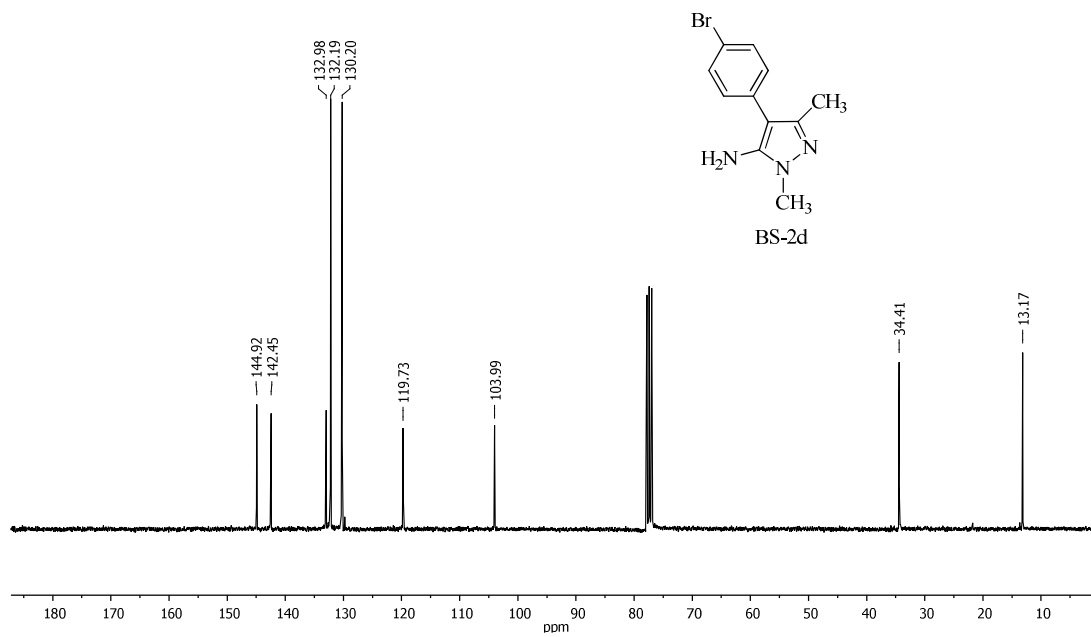
Ek 9: BS-1d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)Ek 10: BS-1e bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

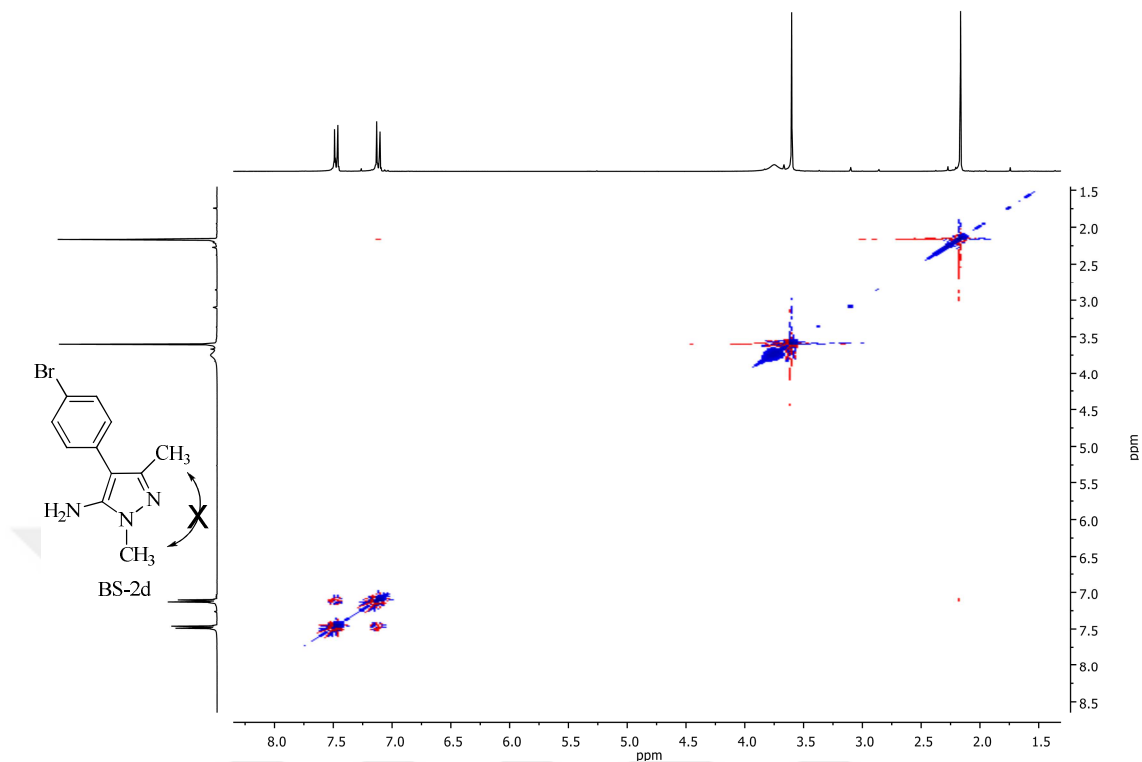
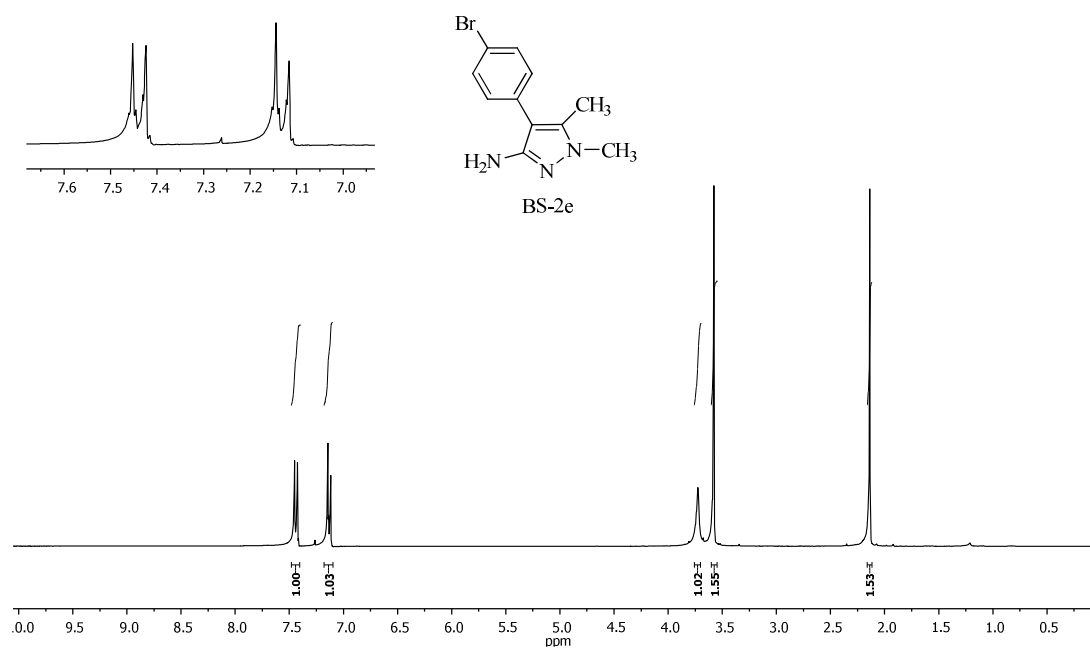
Ek 11: BS-1e bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 12: BS-2a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

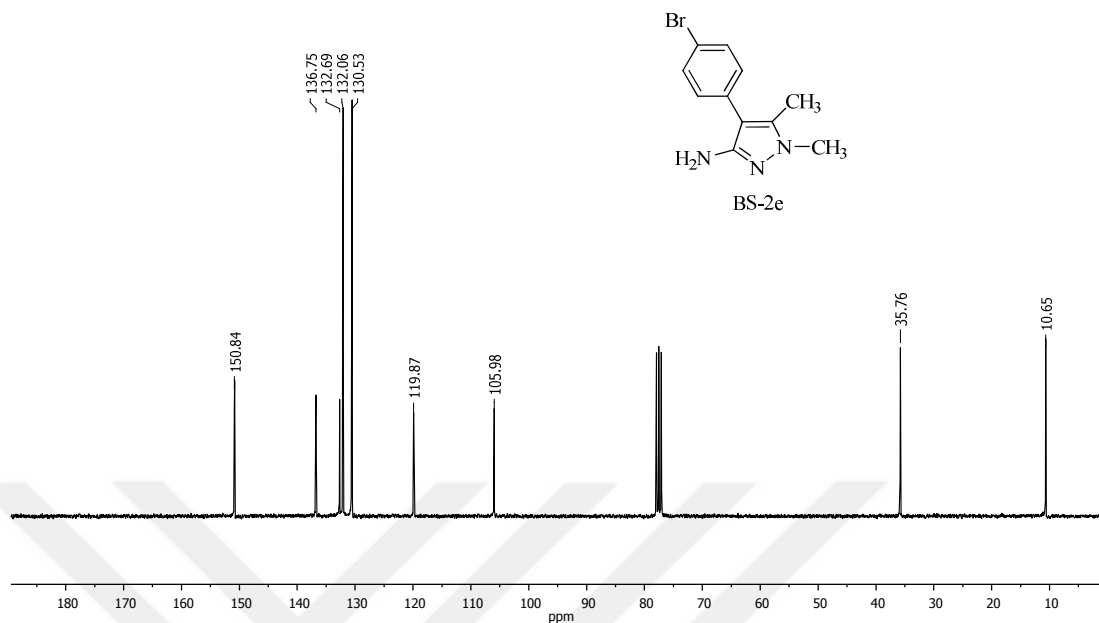
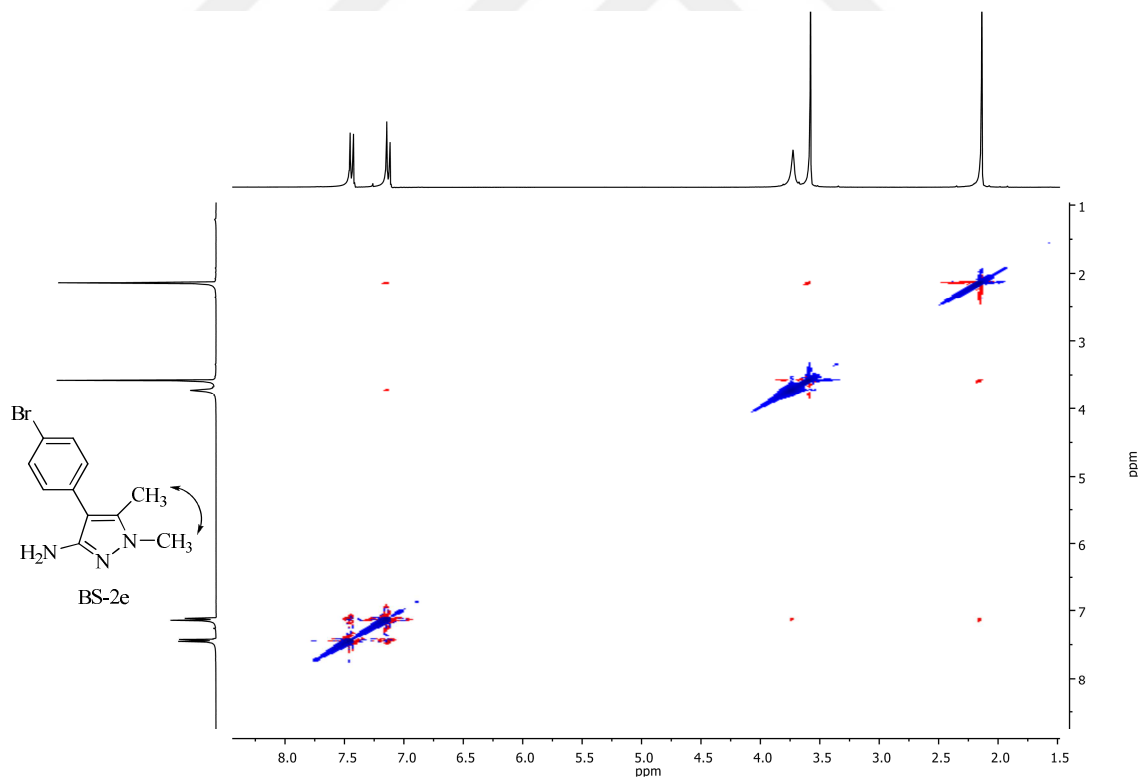
Ek 13: BS-2a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 14: BS-2b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

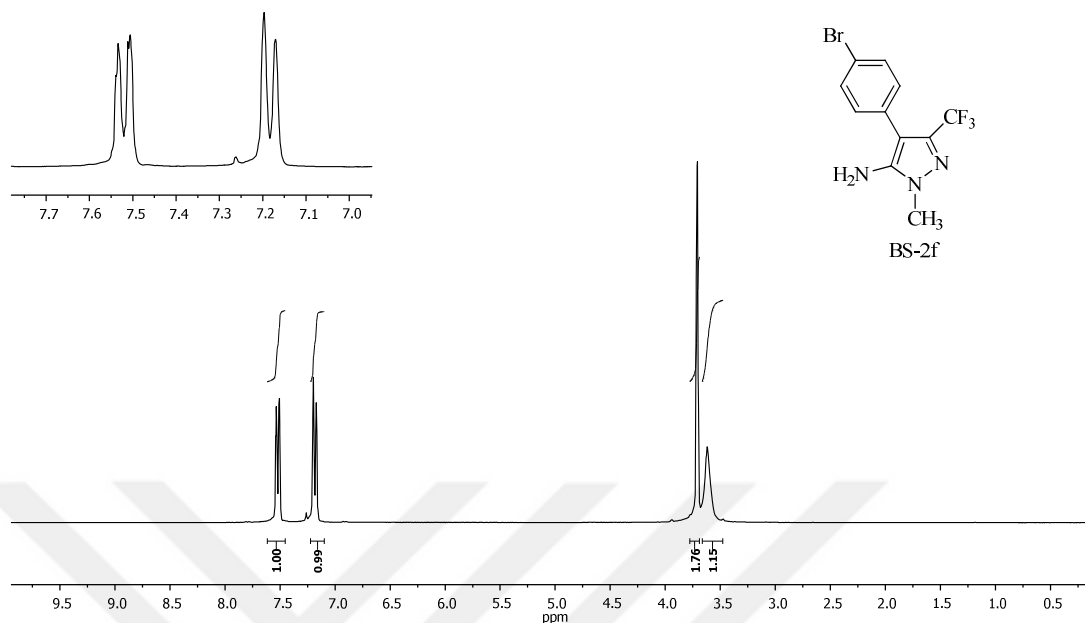
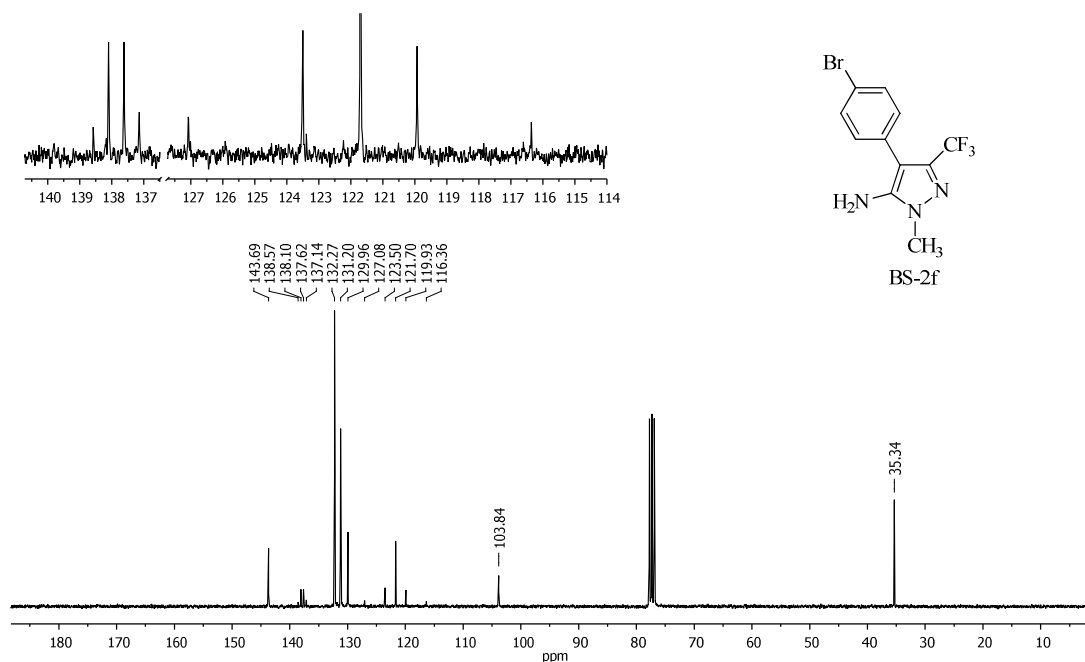
Ek 15: BS-2b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)Ek 16: BS-2b bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (282 MHz, CDCl_3)

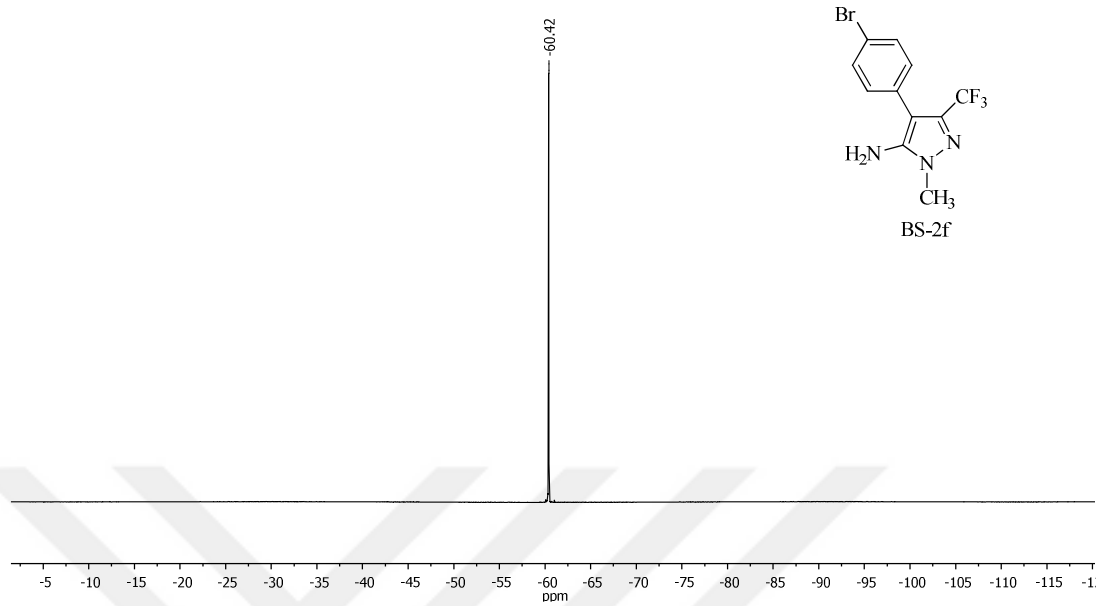
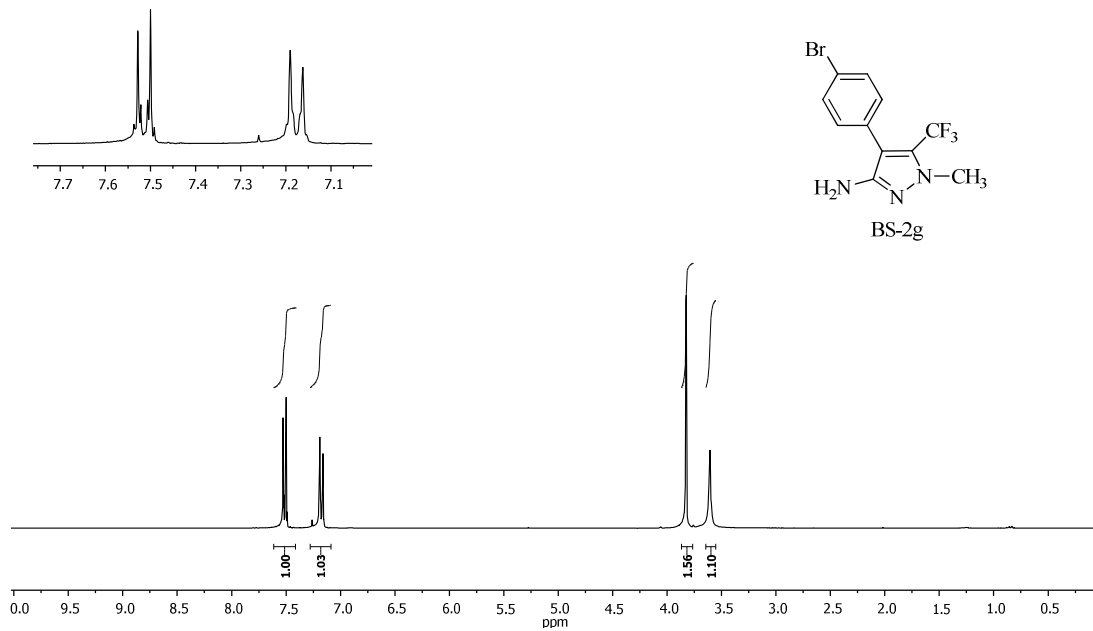
Ek 17: BS-2c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 18: BS-2c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

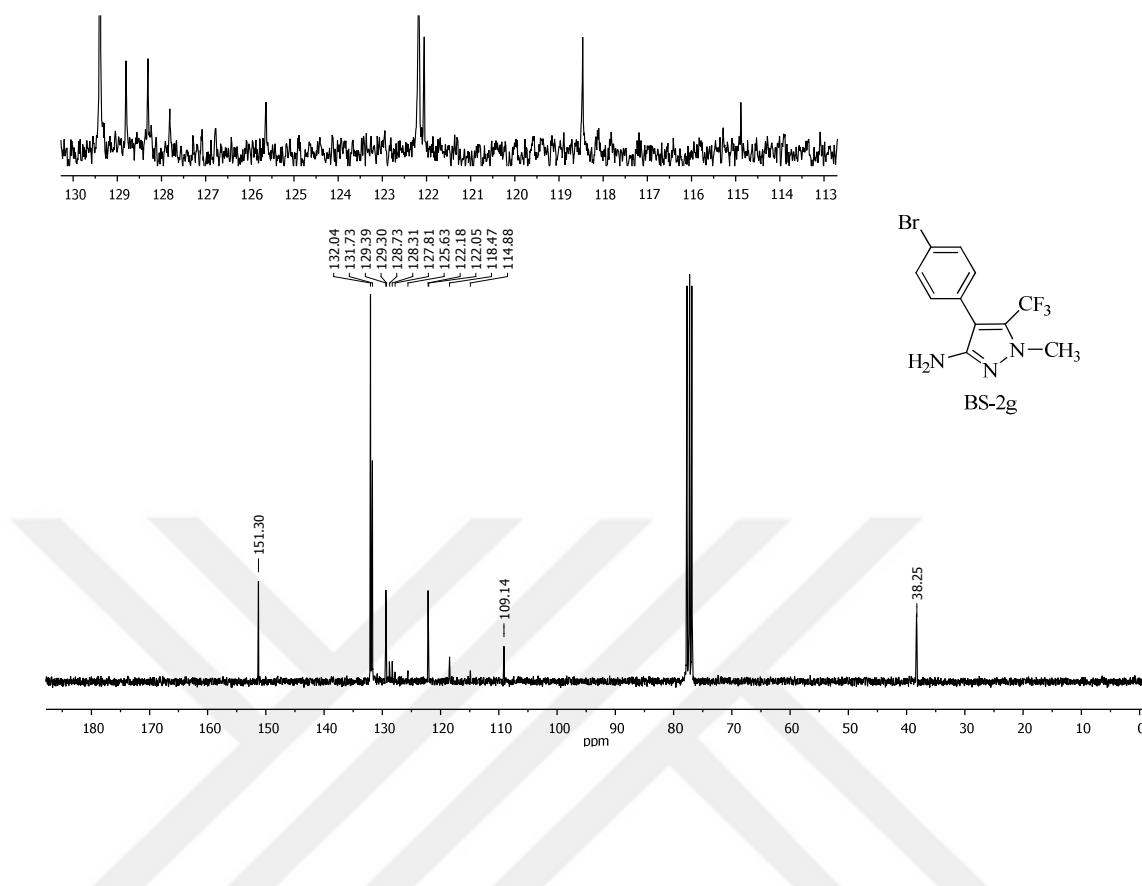
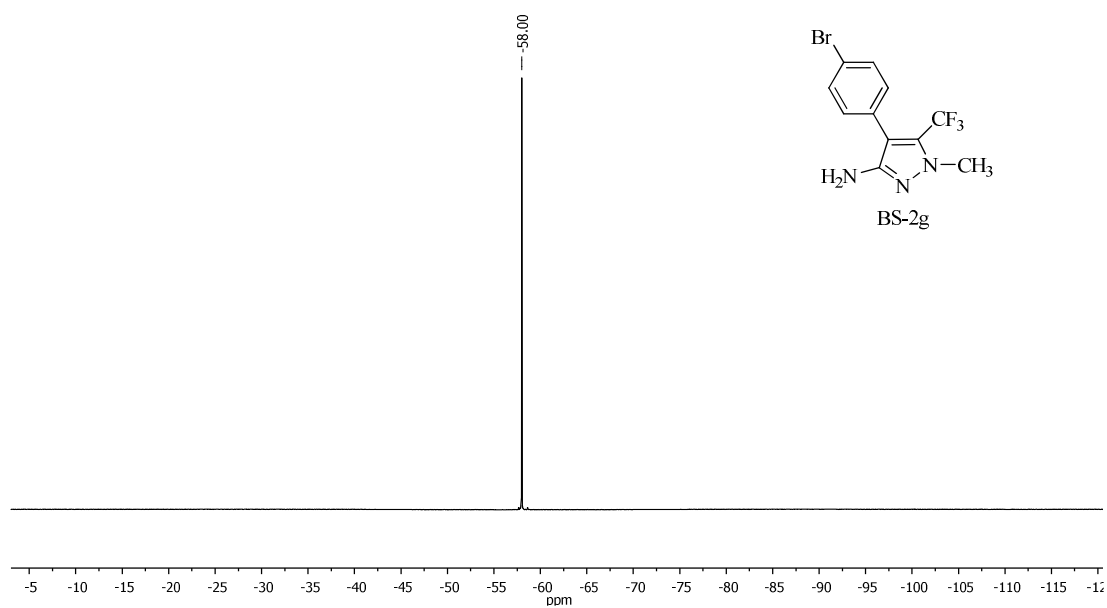
Ek 19: BS-2d bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 20: BS-2d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

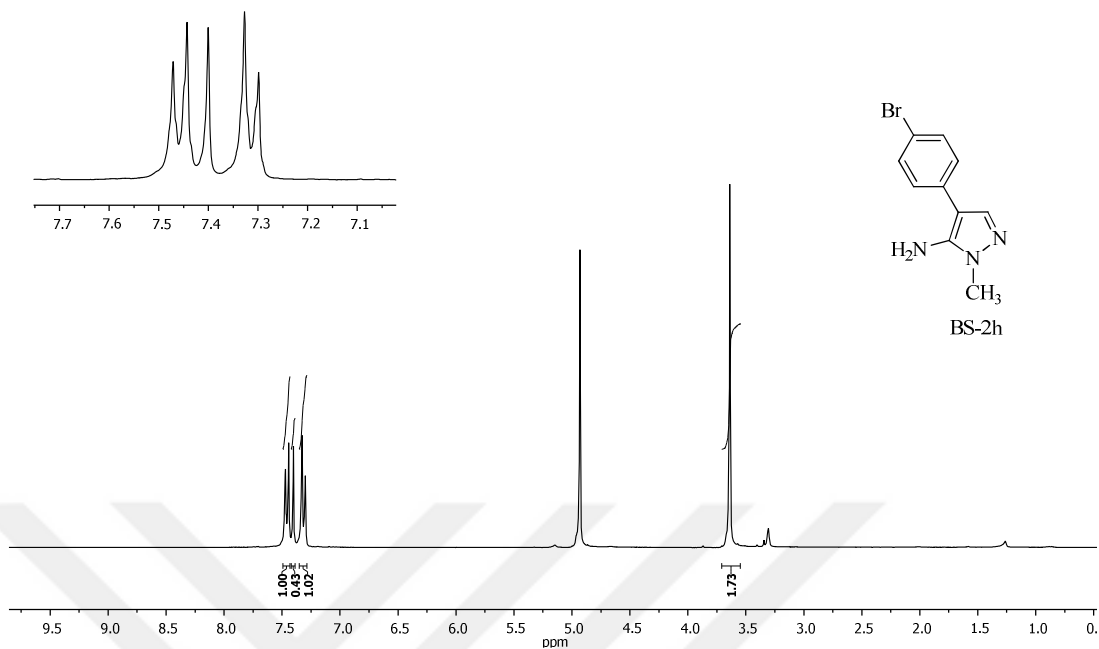
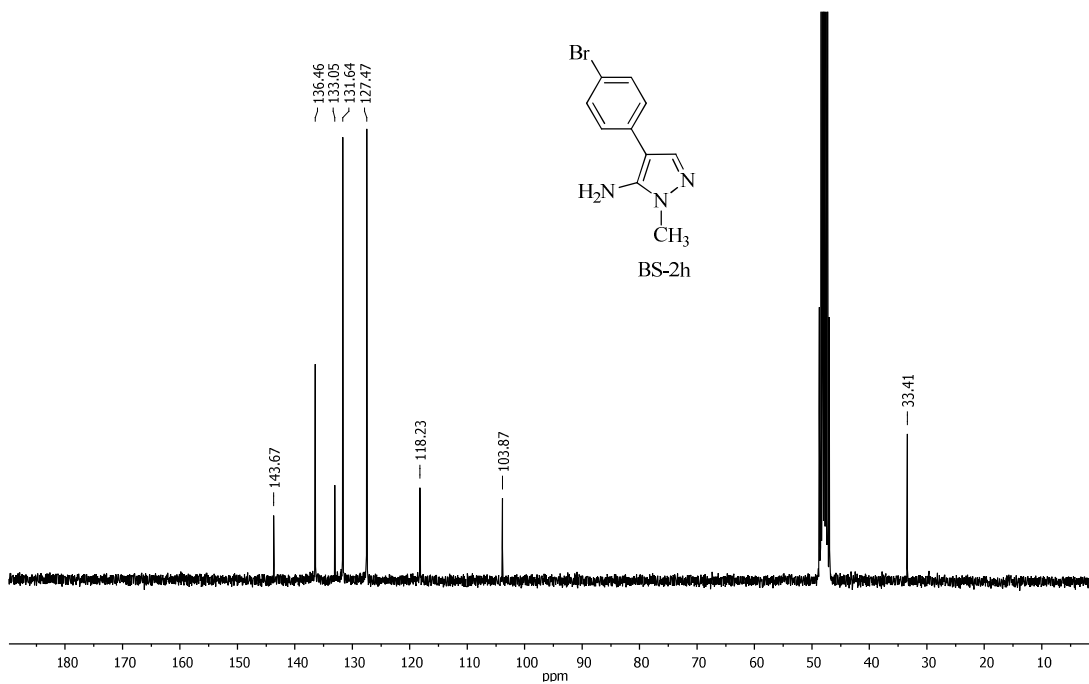
Ek 21: BS-2d bileşiğinin 2D-NOESY spektrumu (300 MHz, CDCl₃)Ek 22: BS-2e bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

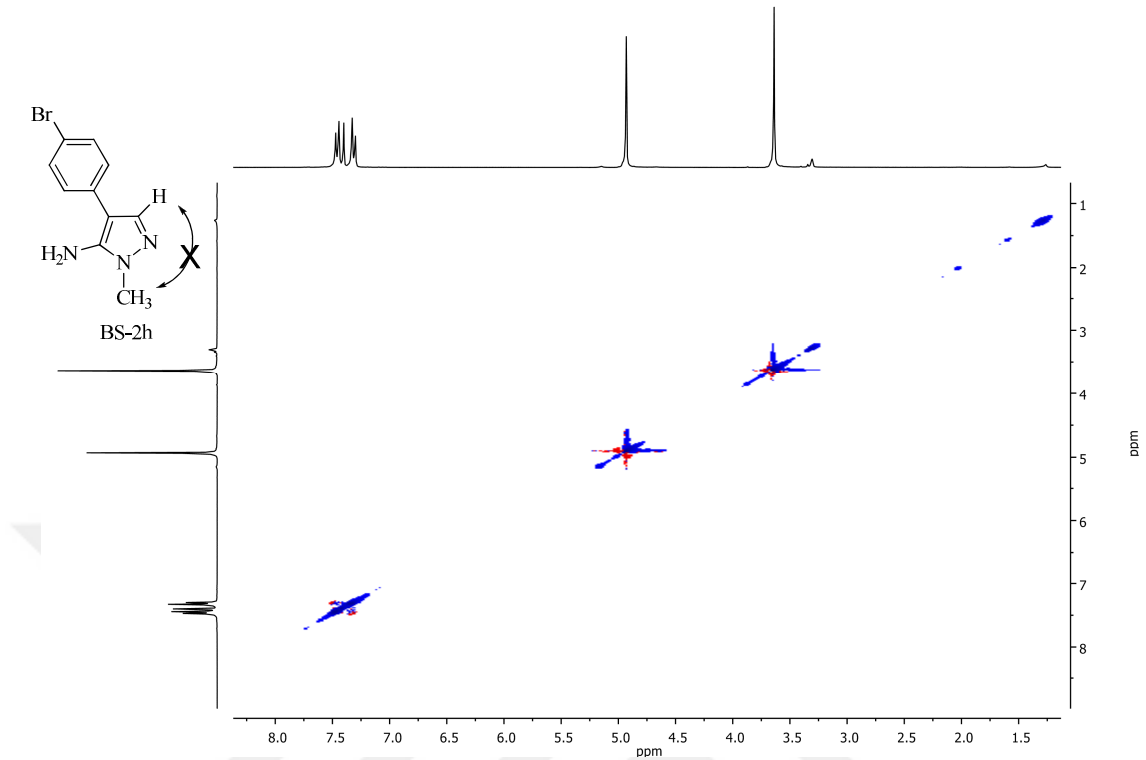
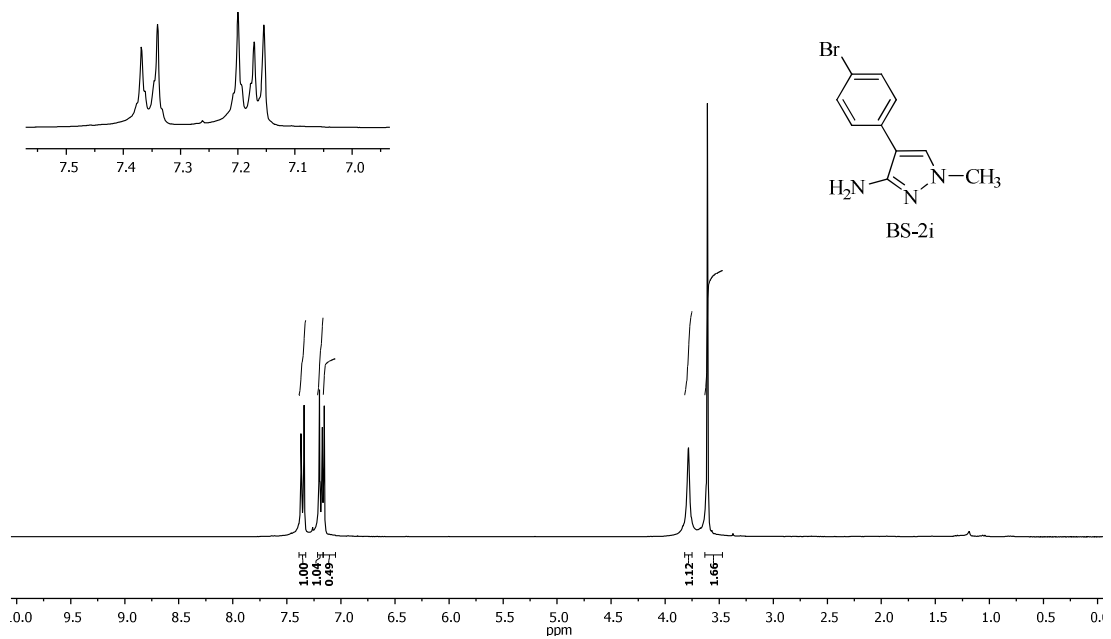
Ek 23: BS-2e bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 24: BS-2e bileşiğinin 2D-NOESY spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

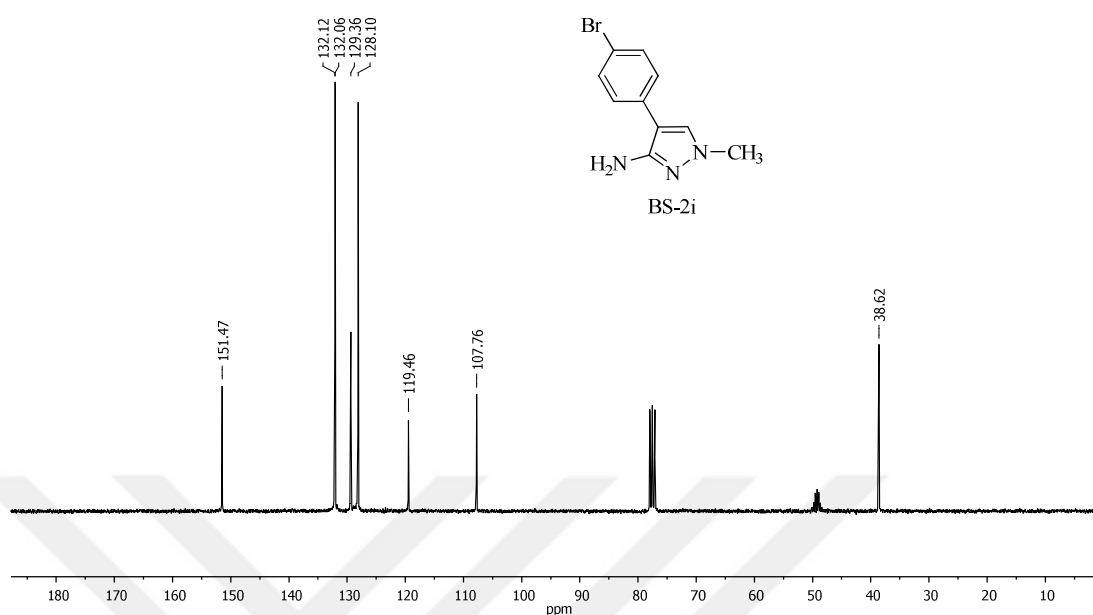
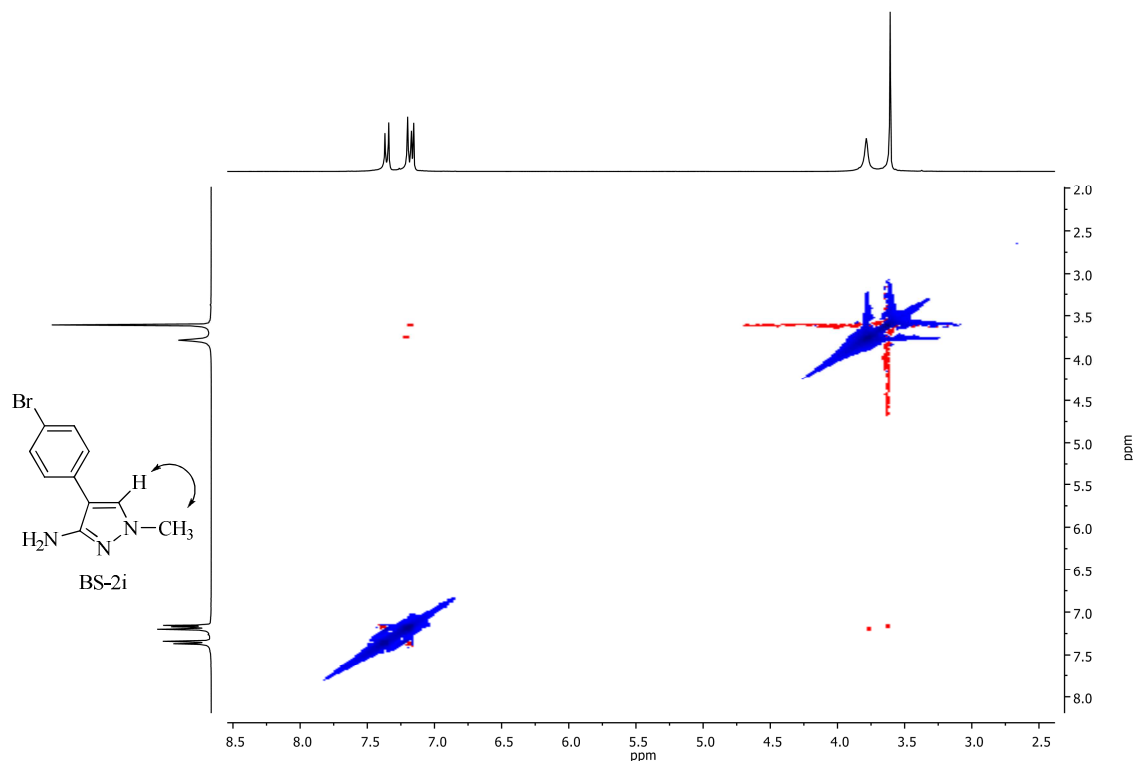
Ek 25: BS-2f bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 26: BS-2f bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

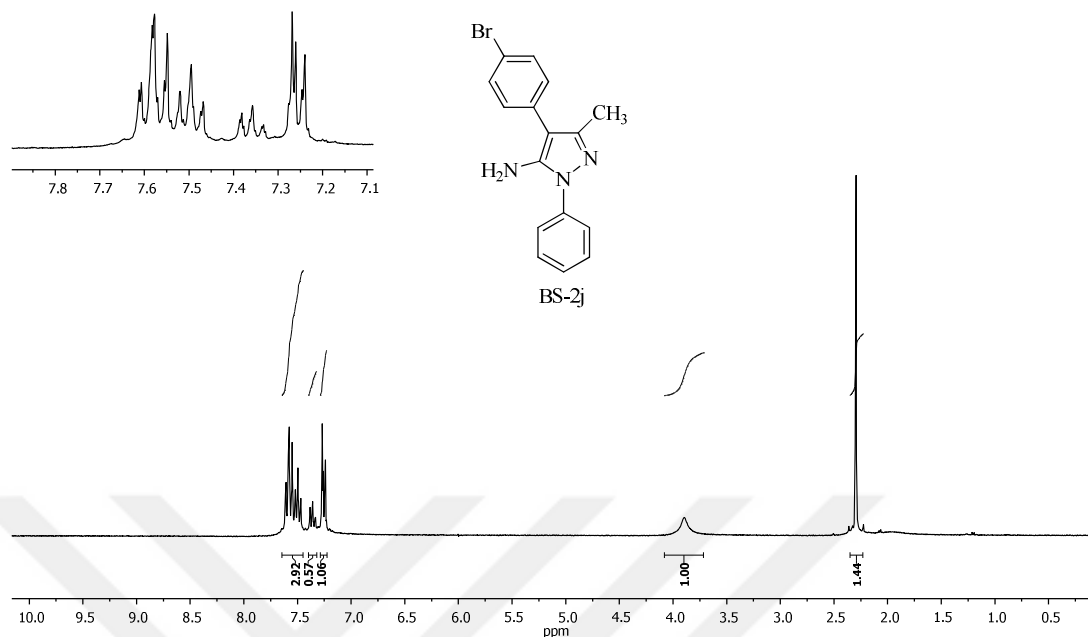
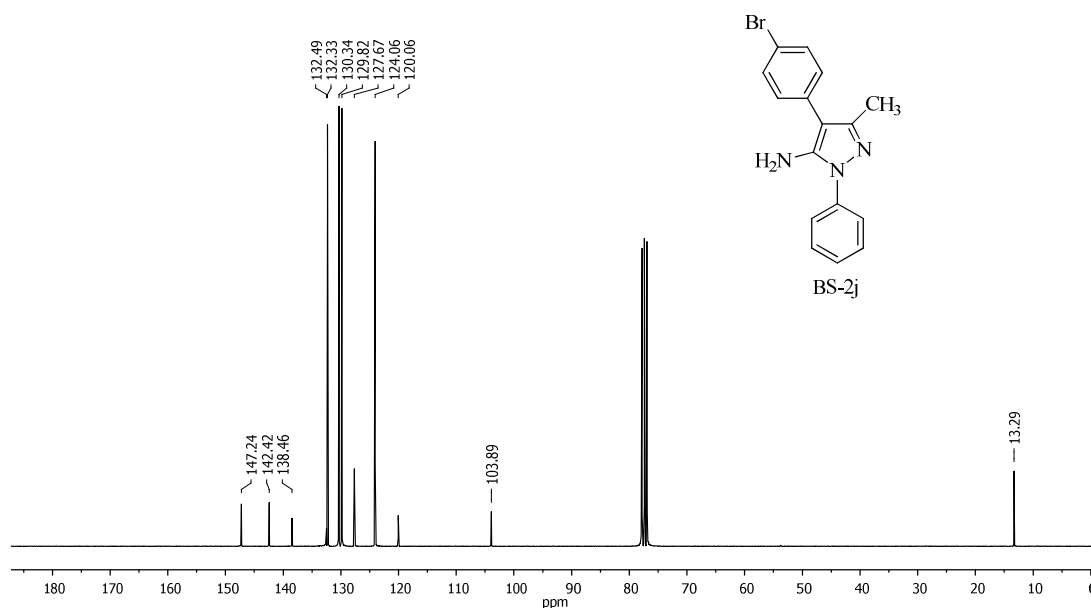
Ek 27: BS-2f bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (282 MHz, CDCl_3)Ek 28: BS-2g bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

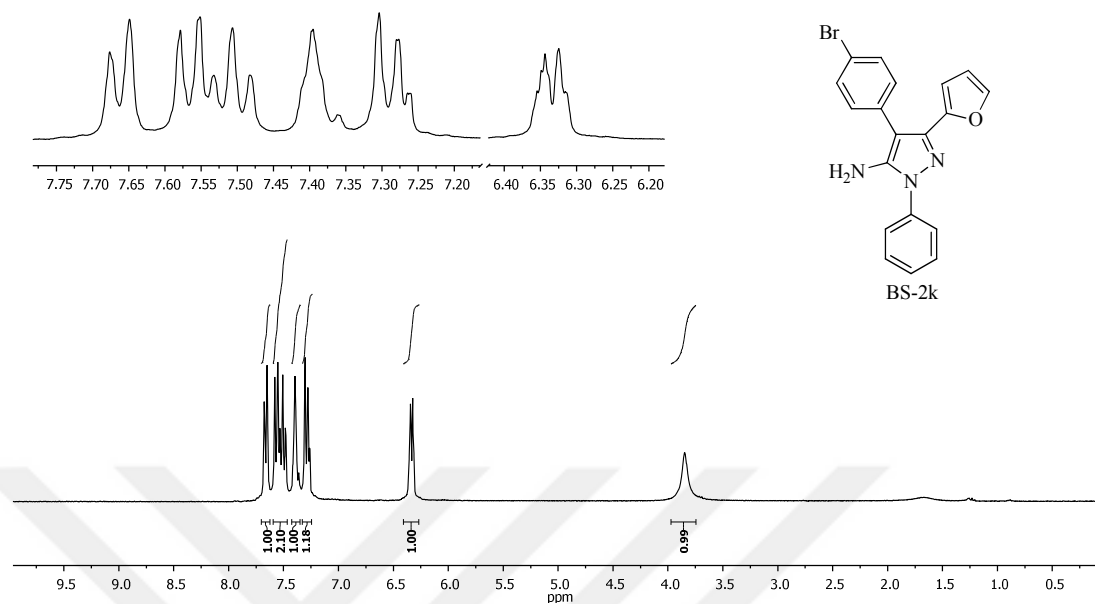
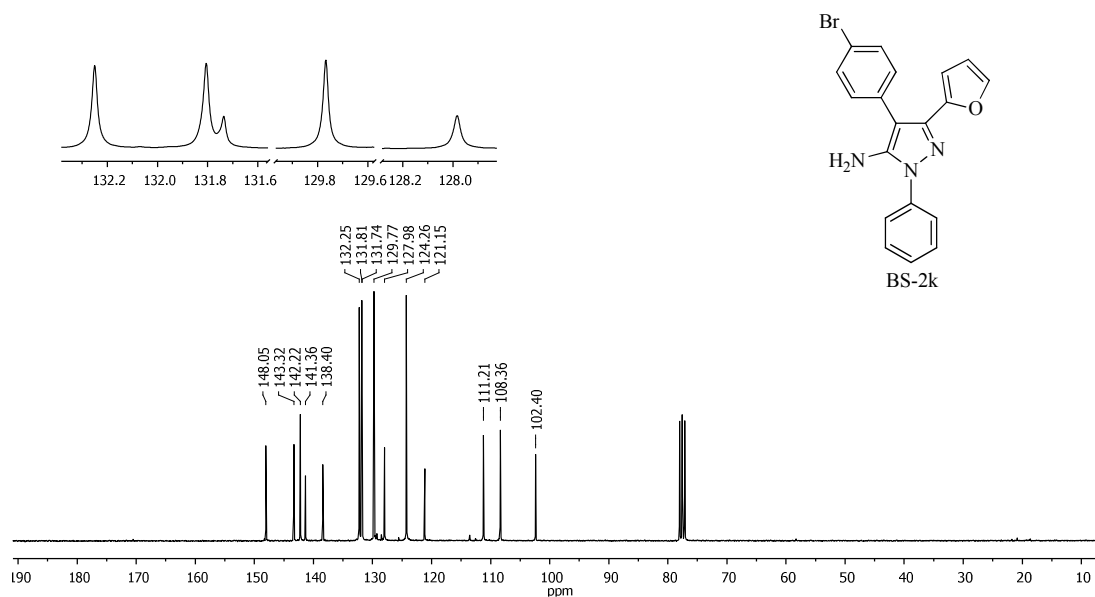
Ek 29: BS-2g bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 30: BS-2g bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (282 MHz, CDCl_3)

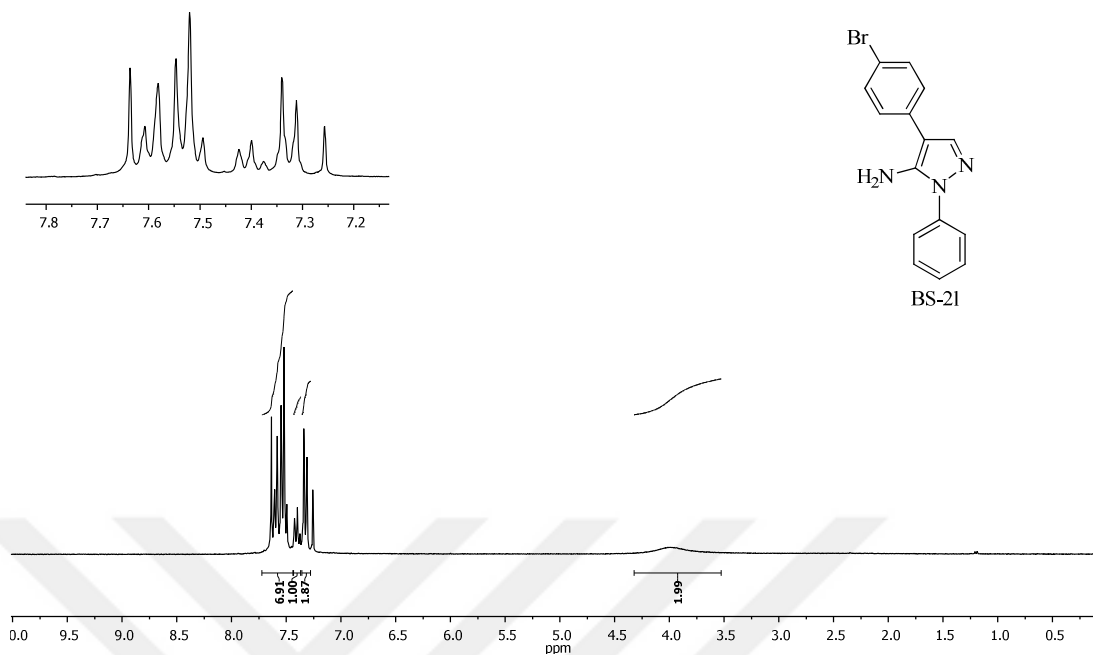
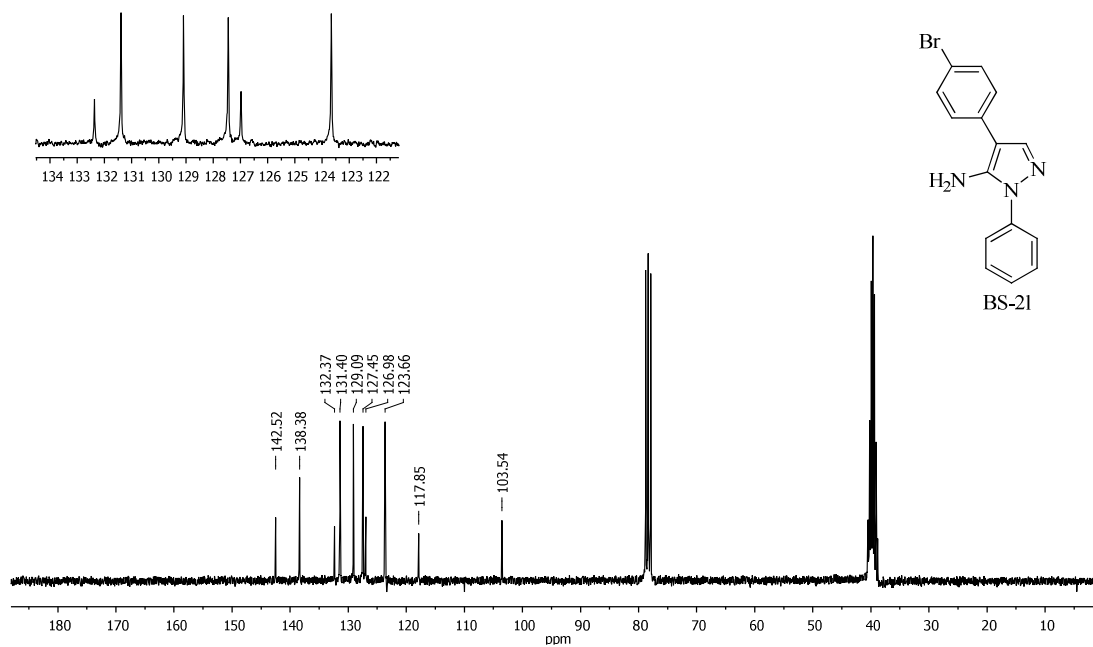
Ek 31: BS-2h bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 32: BS-2h bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)

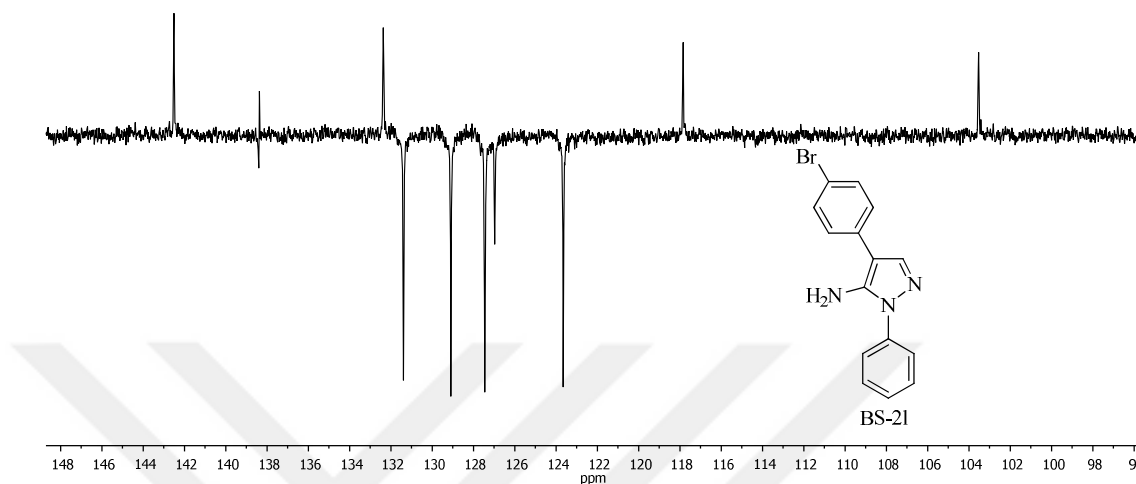
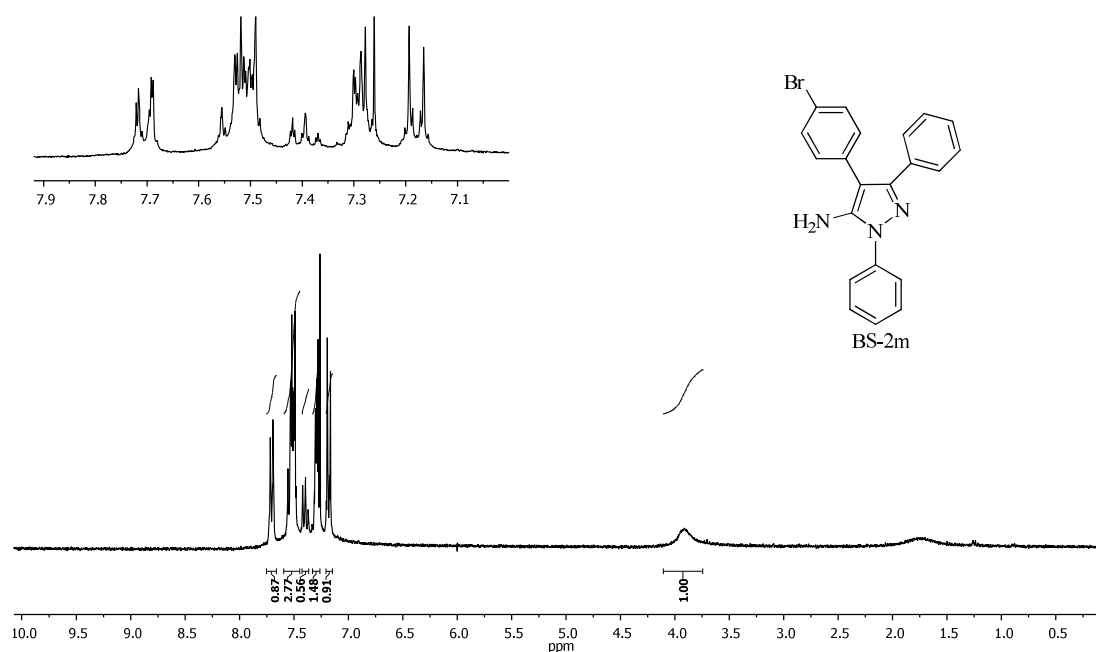
Ek 33: BS-2h bileşiğinin 2D-NOESY spektrumu (300 MHz, CD₃OD)Ek 34: BS-2i bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

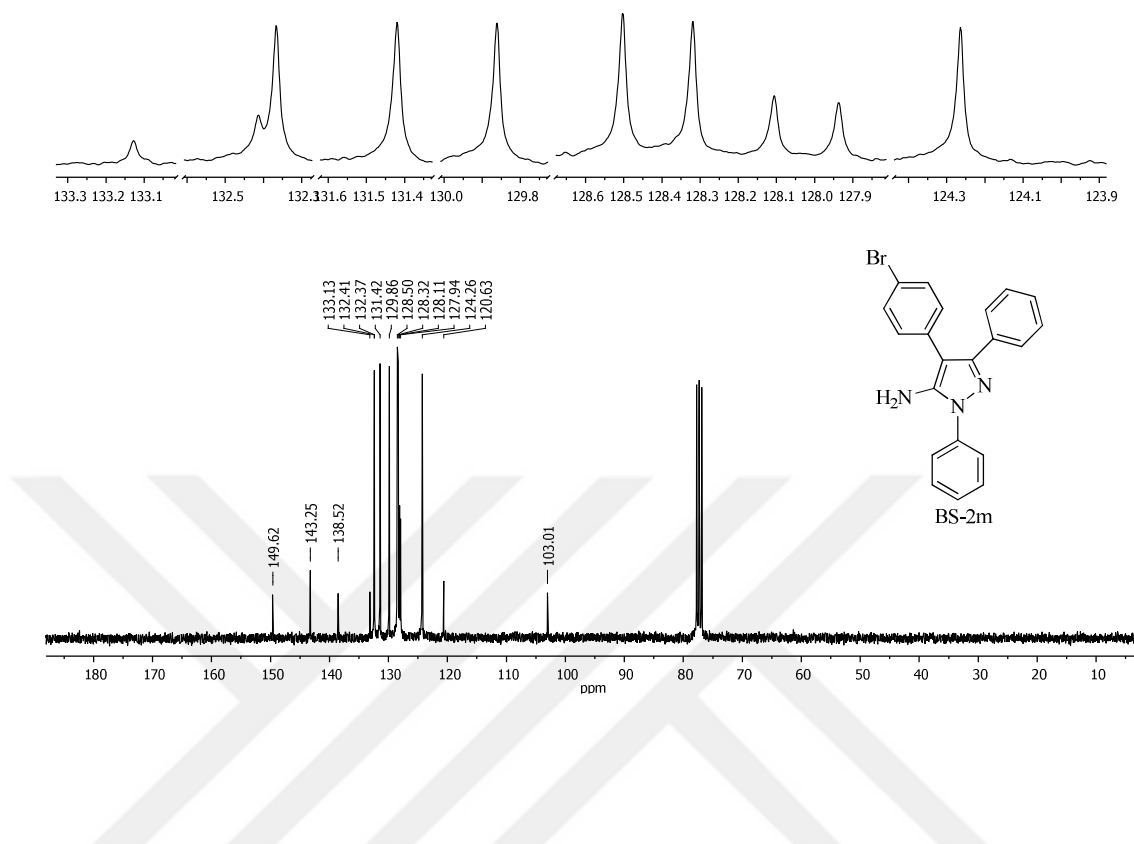
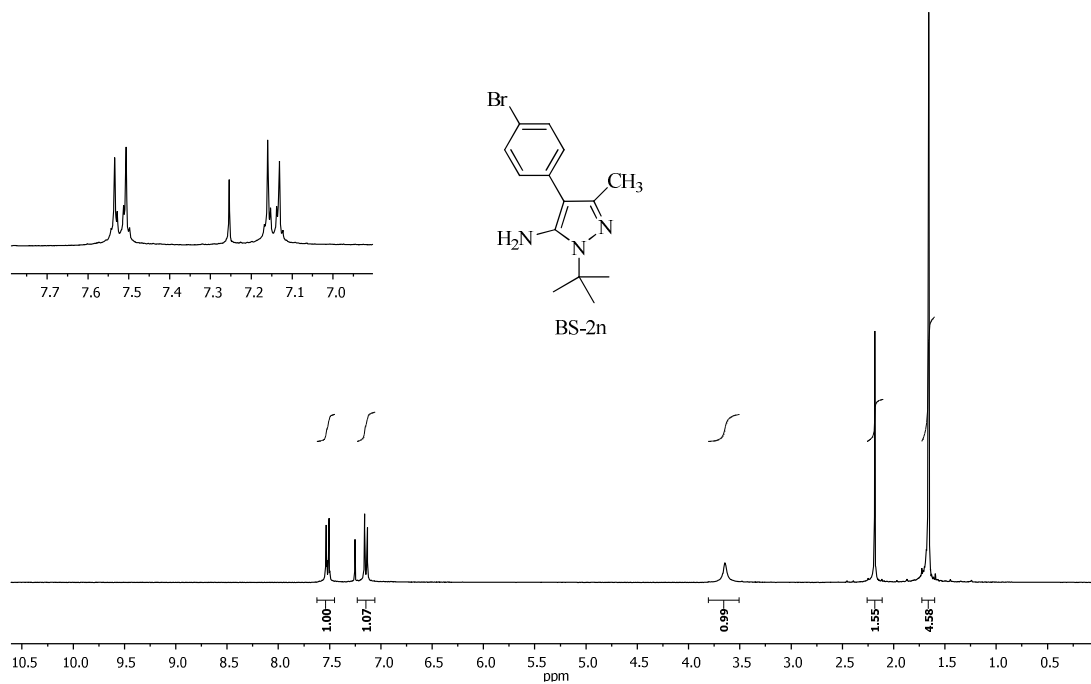
Ek 35: BS-2i bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)Ek 36: BS-2i bileşiminin 2D-NOESY spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

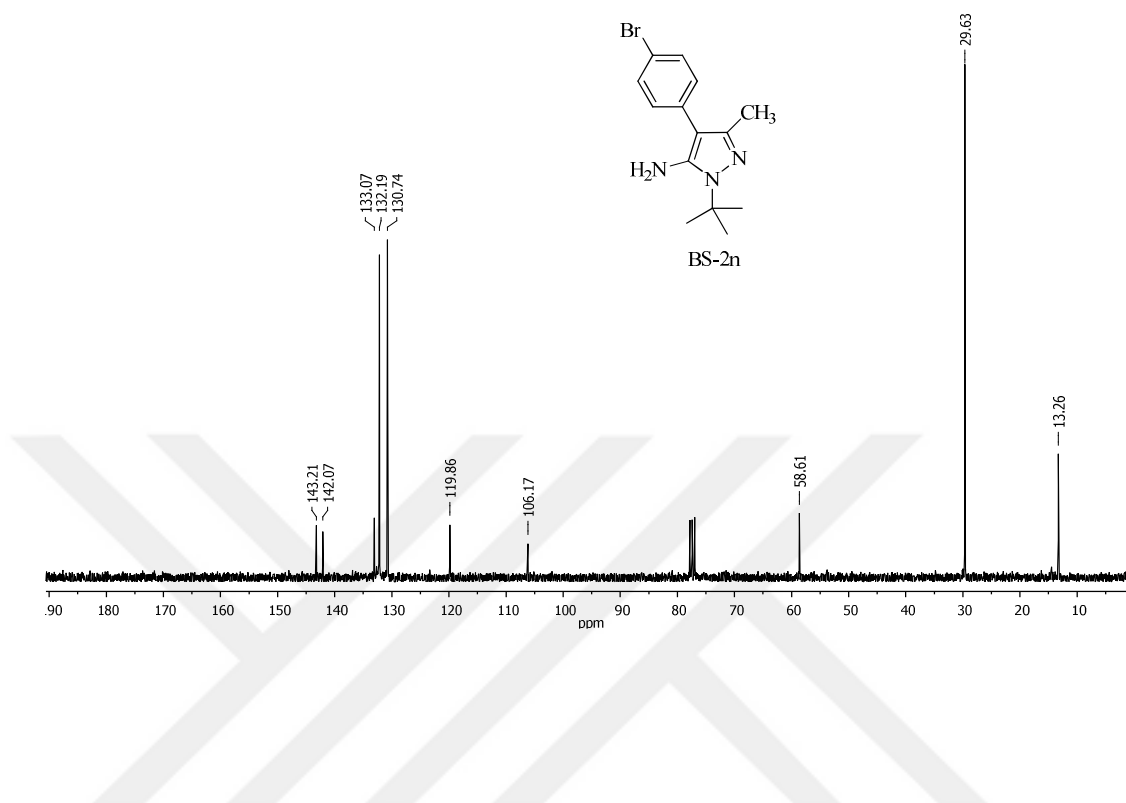
Ek 37: BS-2j bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 38: BS-2j bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Ek 39: BS-2k bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 40: BS-2k bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

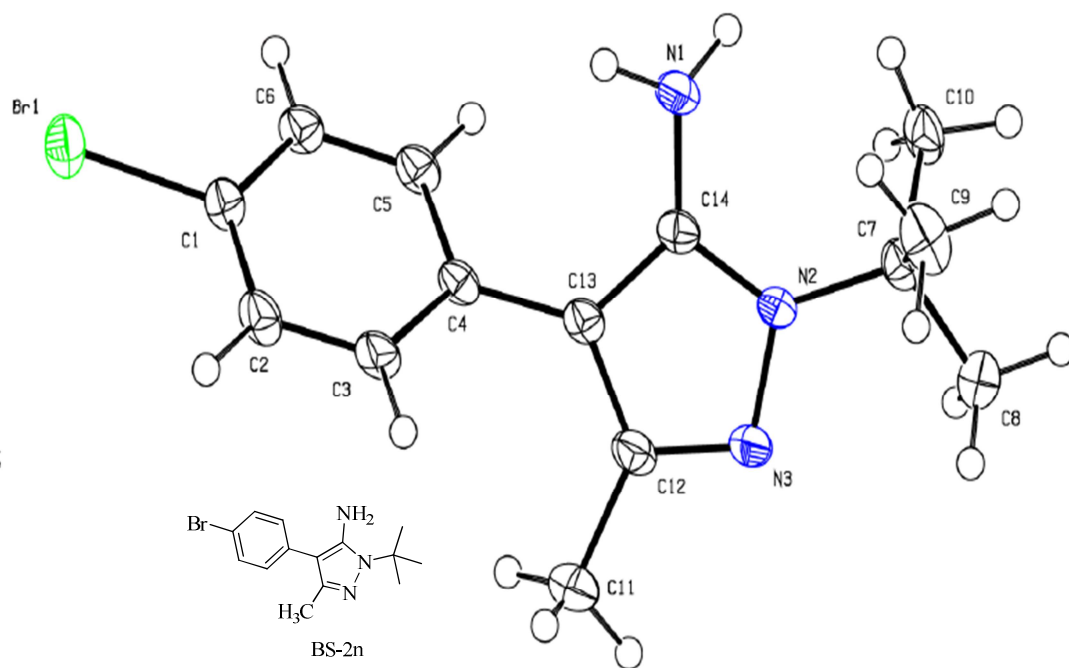
Ek 41: BS-21 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 42: BS-21 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)

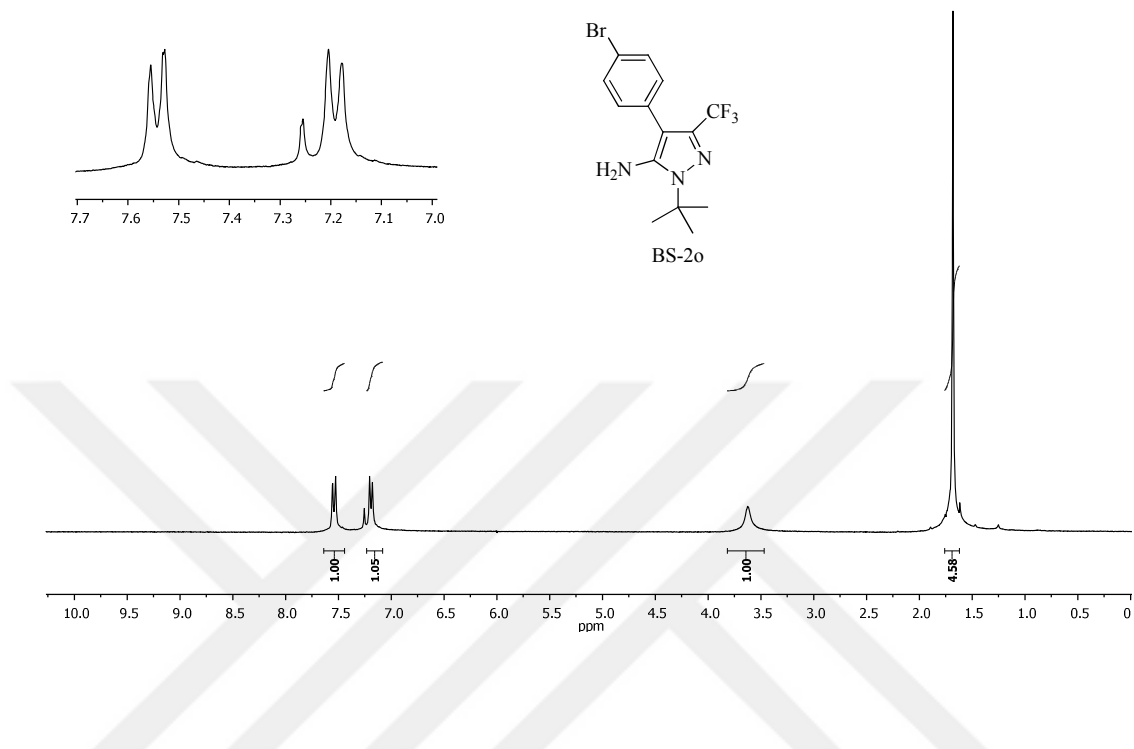
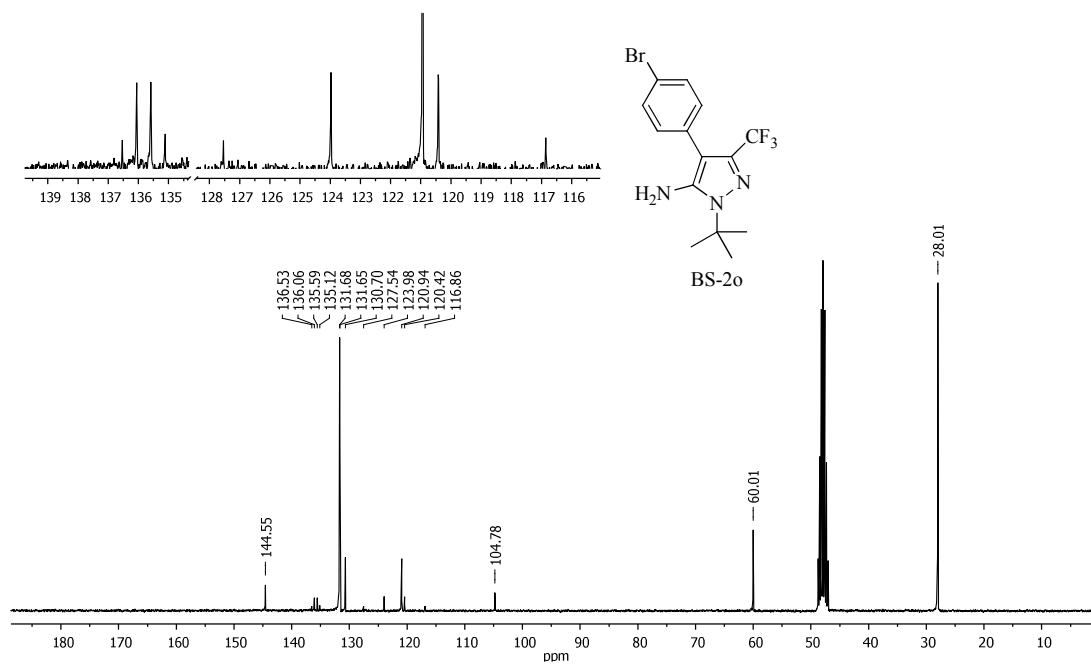
Ek 43: BS-2l bileşiminin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆)Ek 44: BS-2m bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

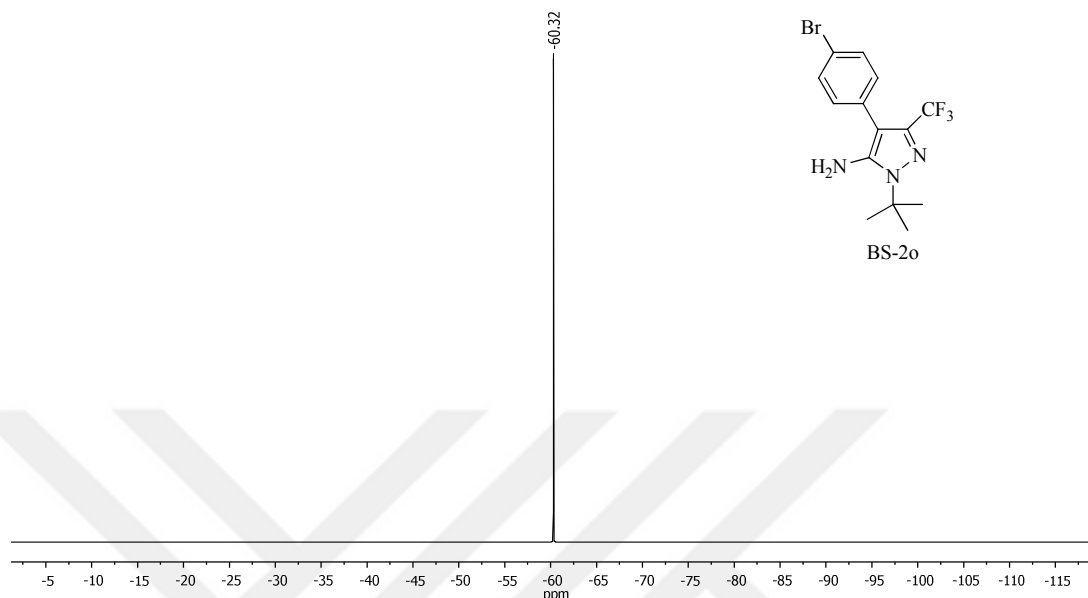
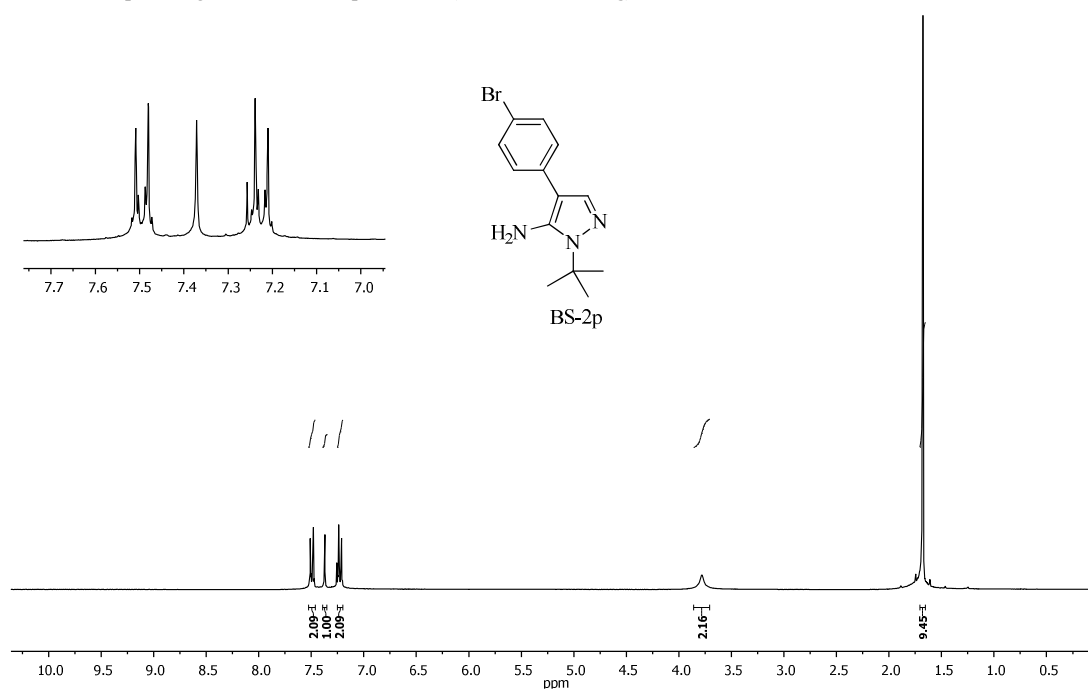
Ek 45: BS-2m bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 46: BS-2n bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

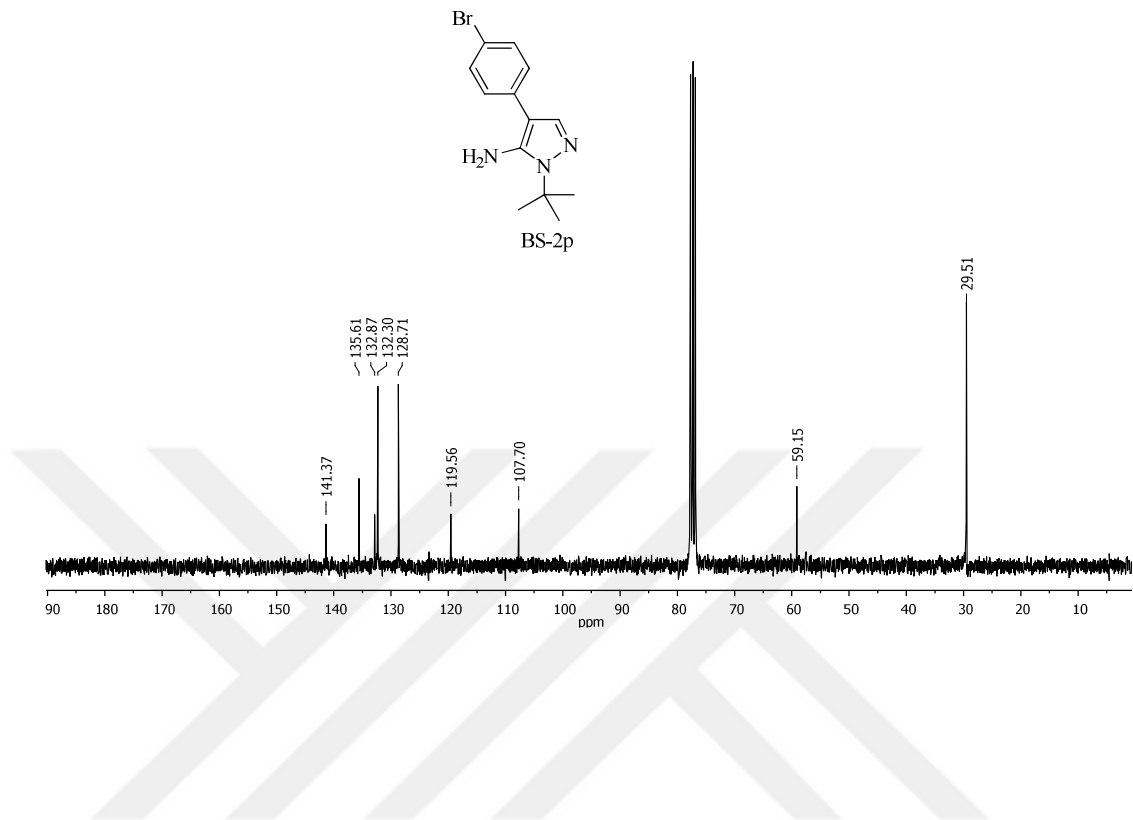
Ek 47: BS-2n bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Ek 48: BS-2n bileşiğinin XRD spektrumu

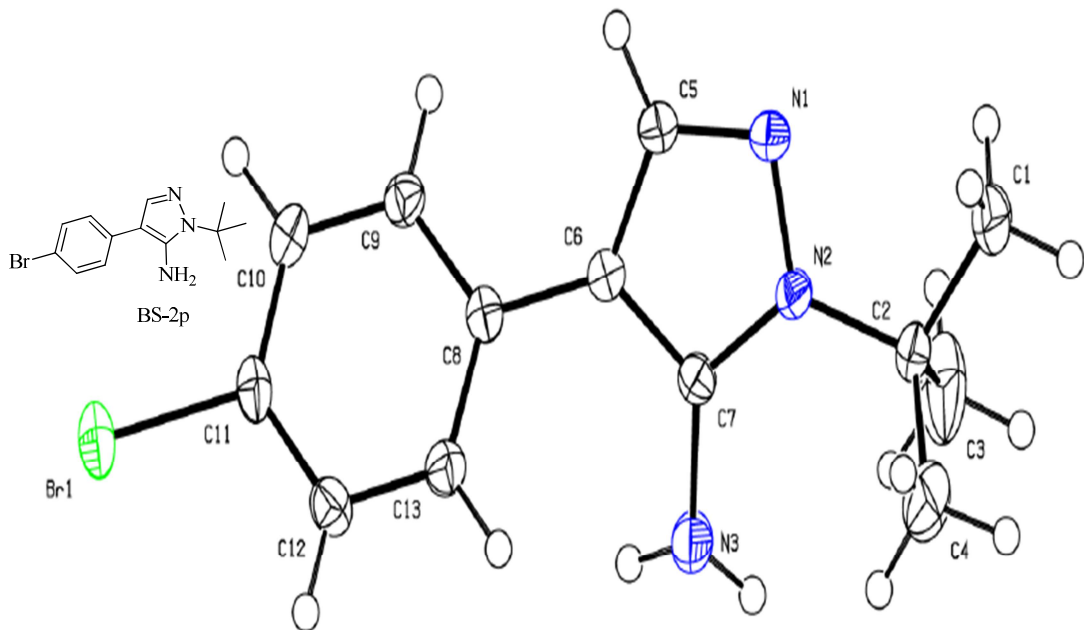


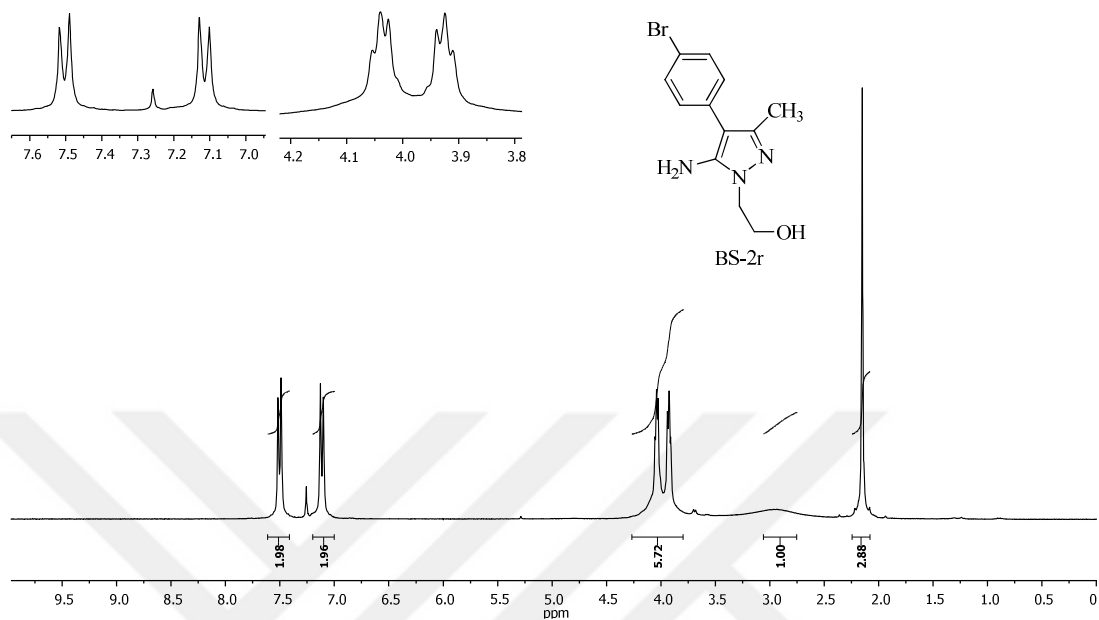
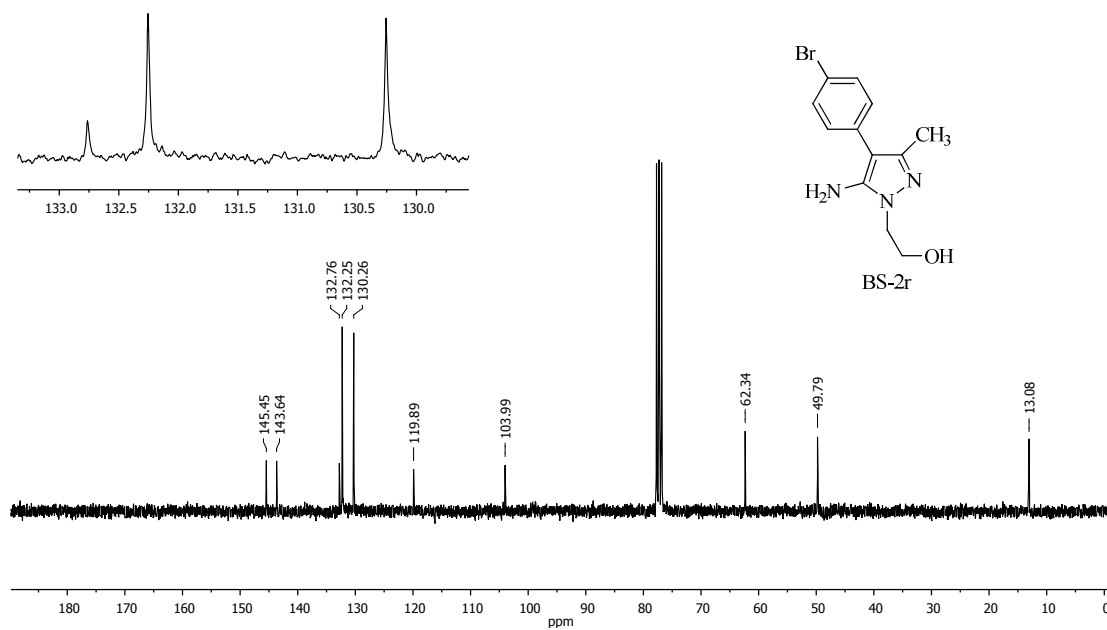
Ek 49: BS-2o bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 50: BS-2o bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)

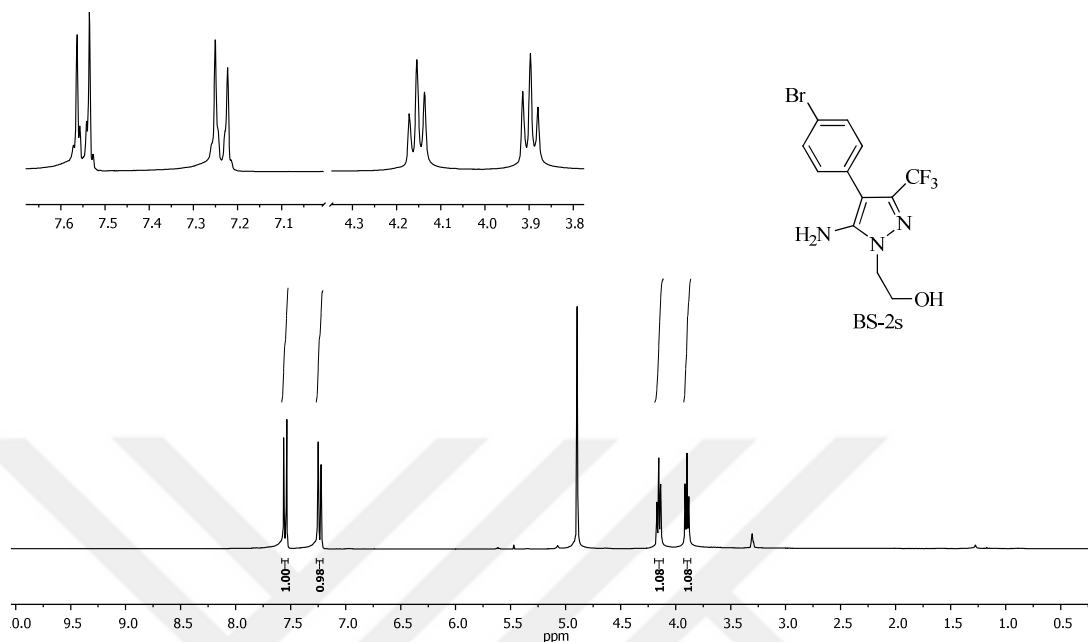
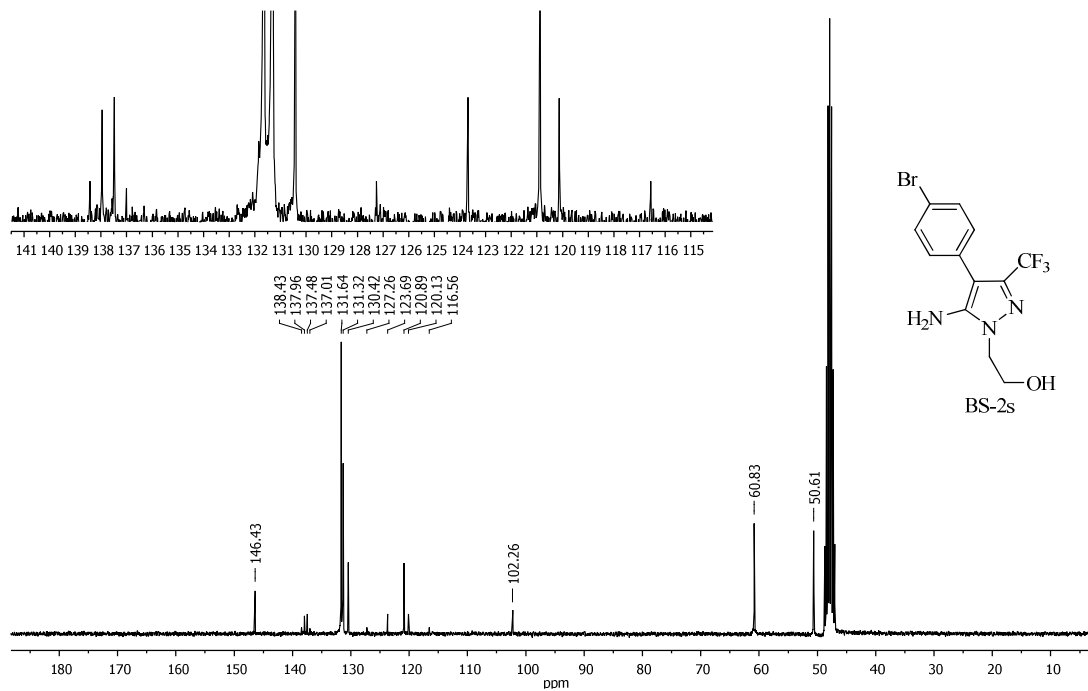
Ek51: BS-2o bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (282 MHz, CDCl_3)Ek 52: BS-2p bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

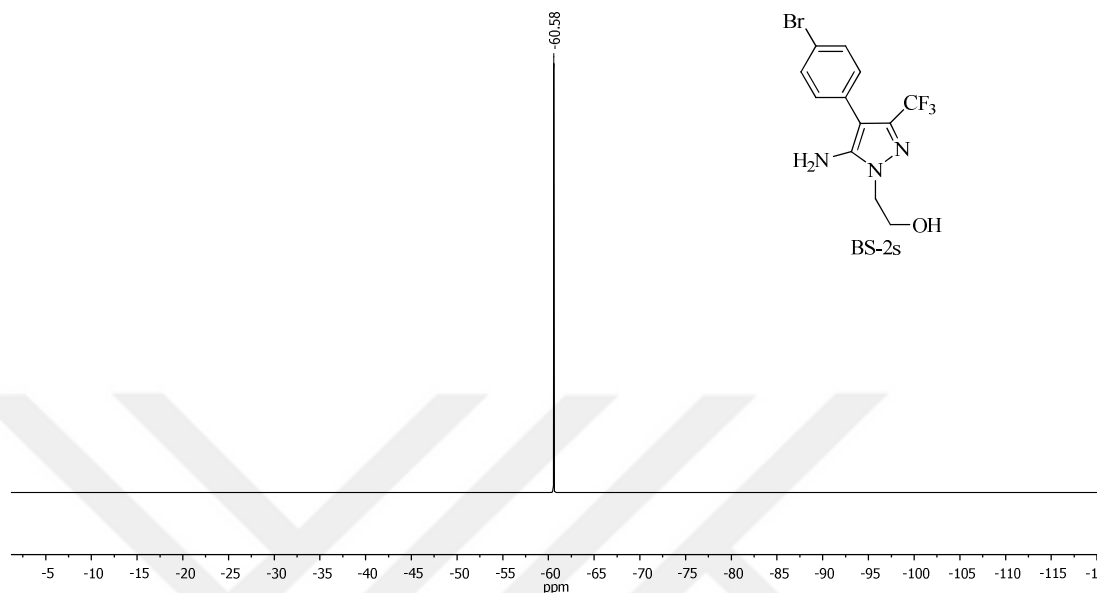
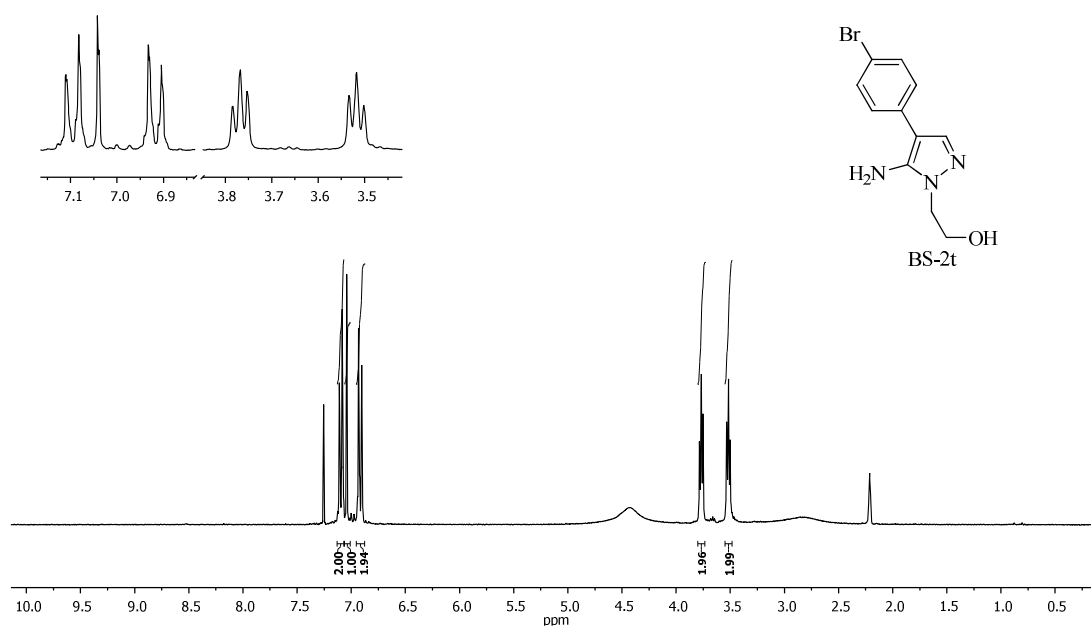
Ek 53: BS-2p bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

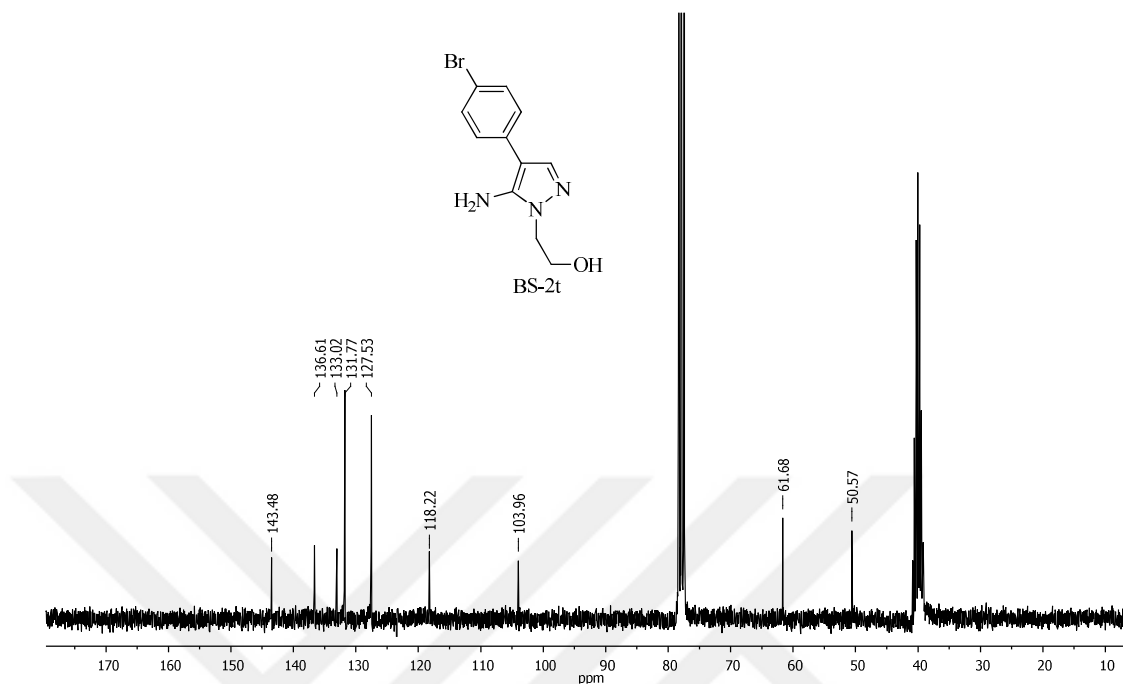
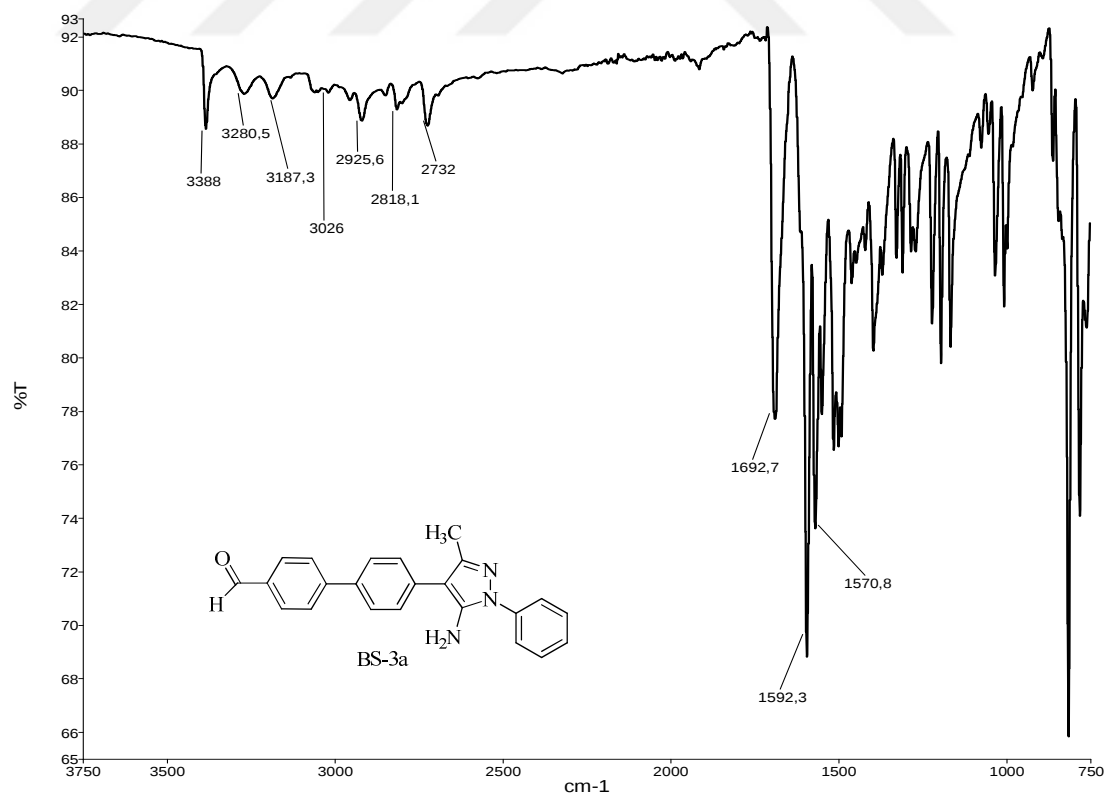
Ek 54: BS-2p bileşiğinin XRD spektrumu

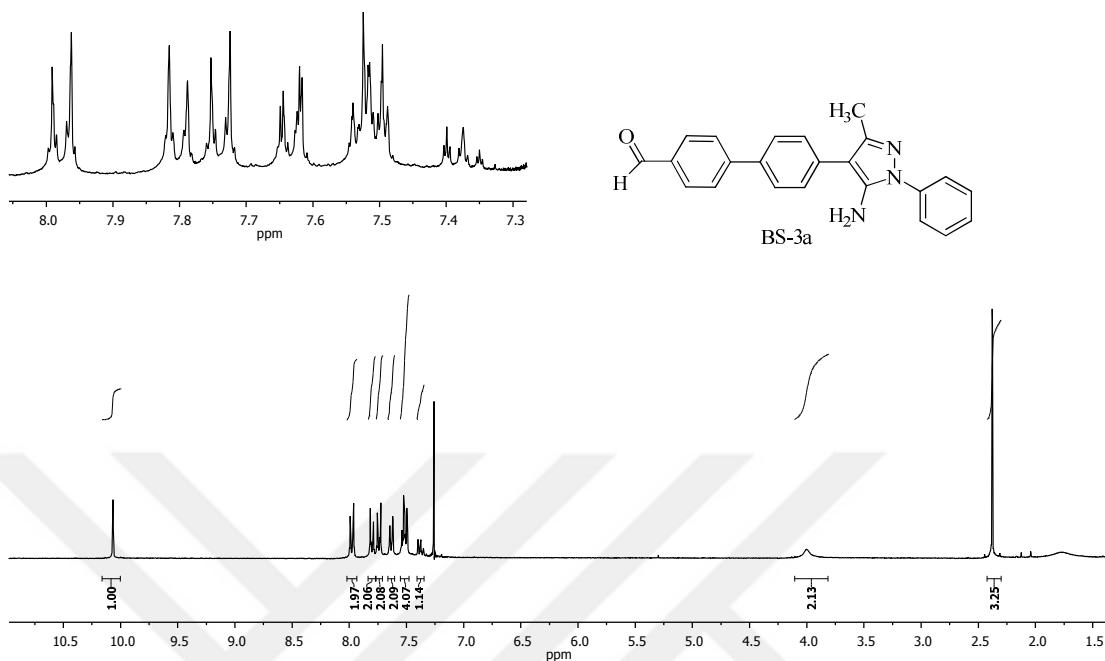
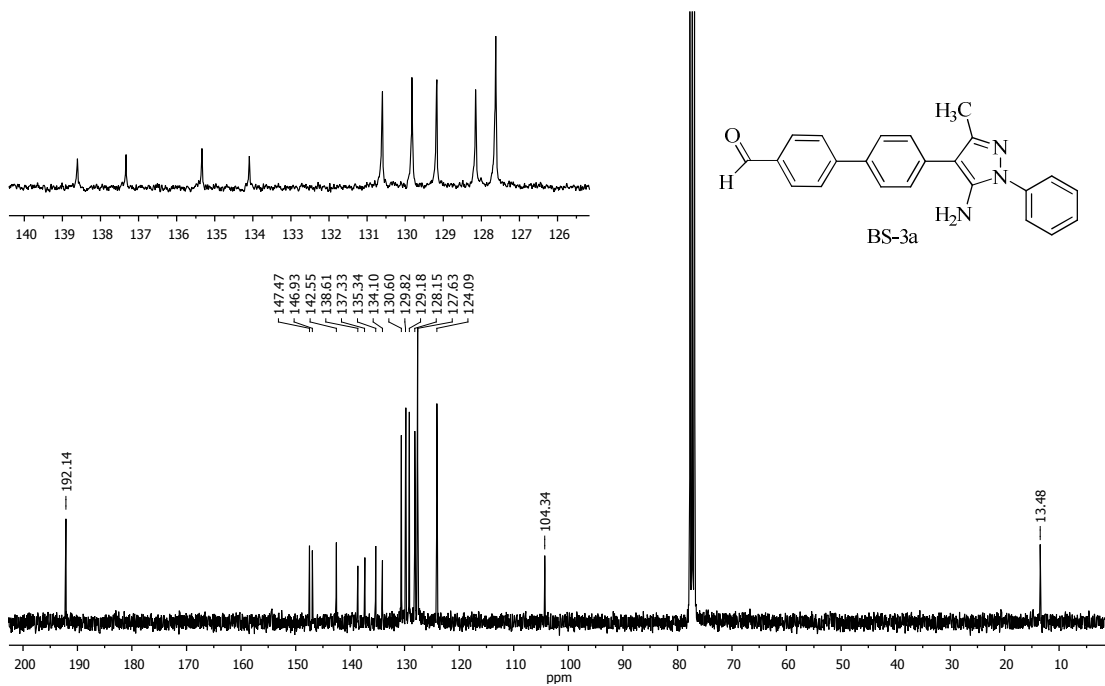


Ek 55: BS-2r bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 56: BS-2r bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

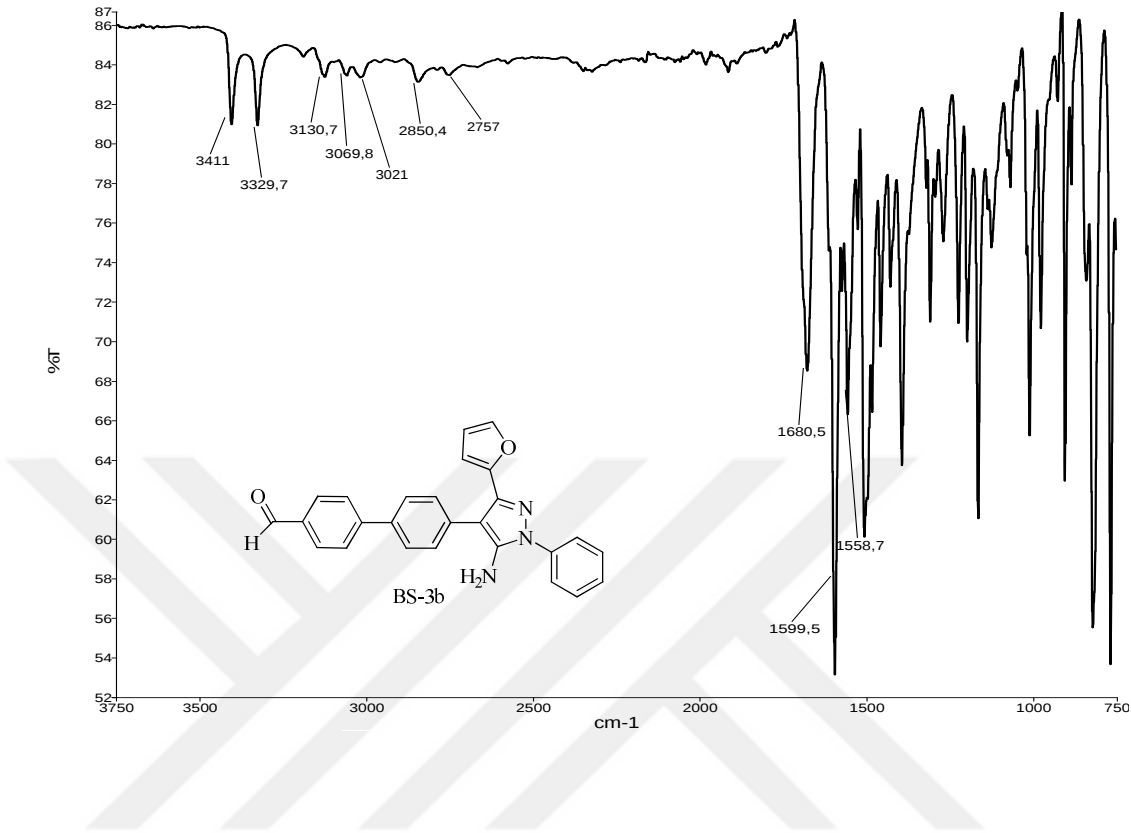
Ek 57: BS-2s bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 58: BS-2s bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)

Ek 59: BS-2s bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (282 MHz, CDCl_3)Ek 60: BS-2t bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)

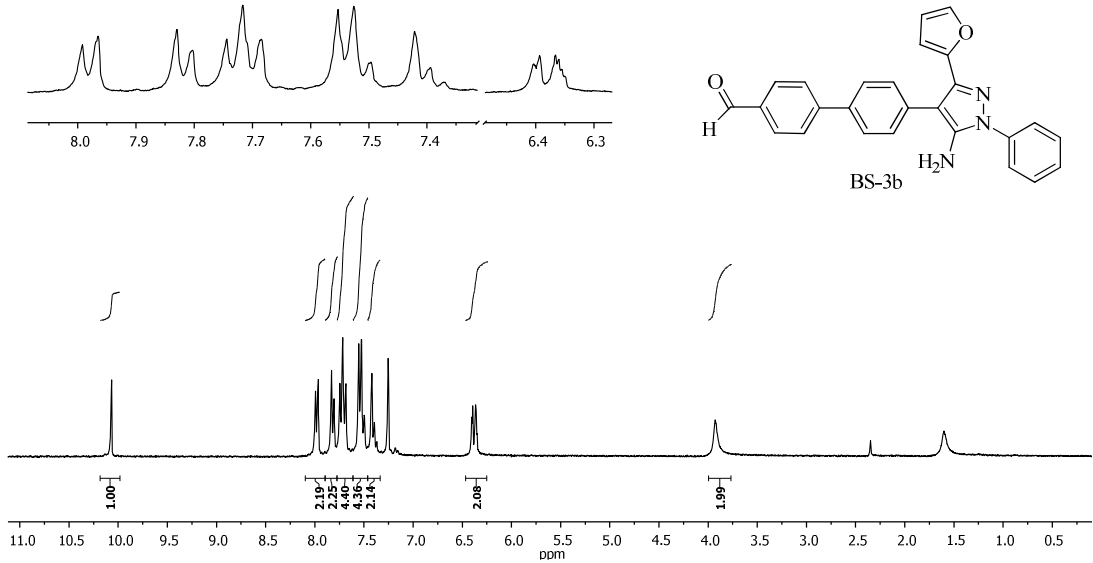
Ek 61: BS-2t bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)Ek 62: BS-3a bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

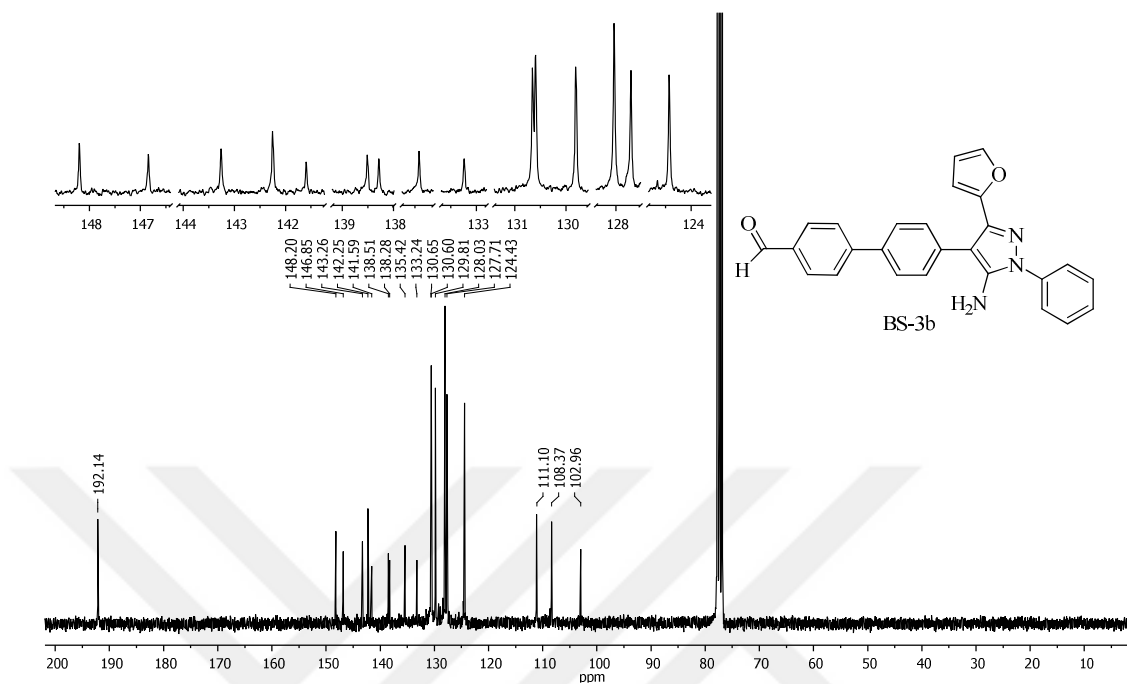
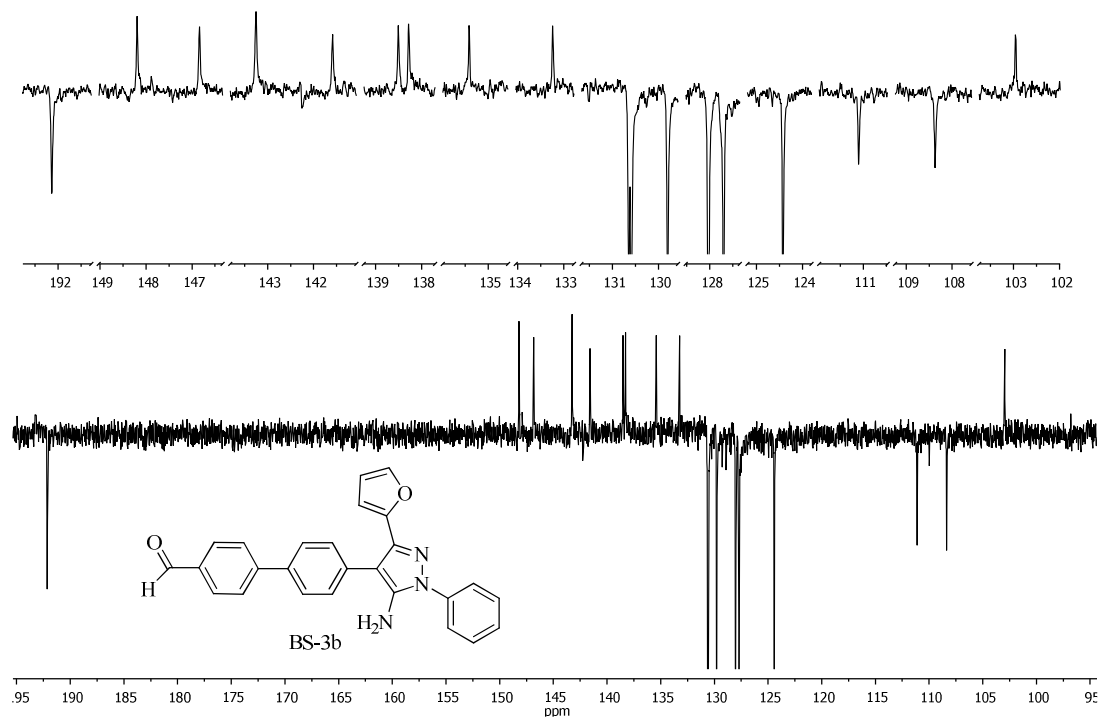
Ek 63: BS-3a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 64: BS-3a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

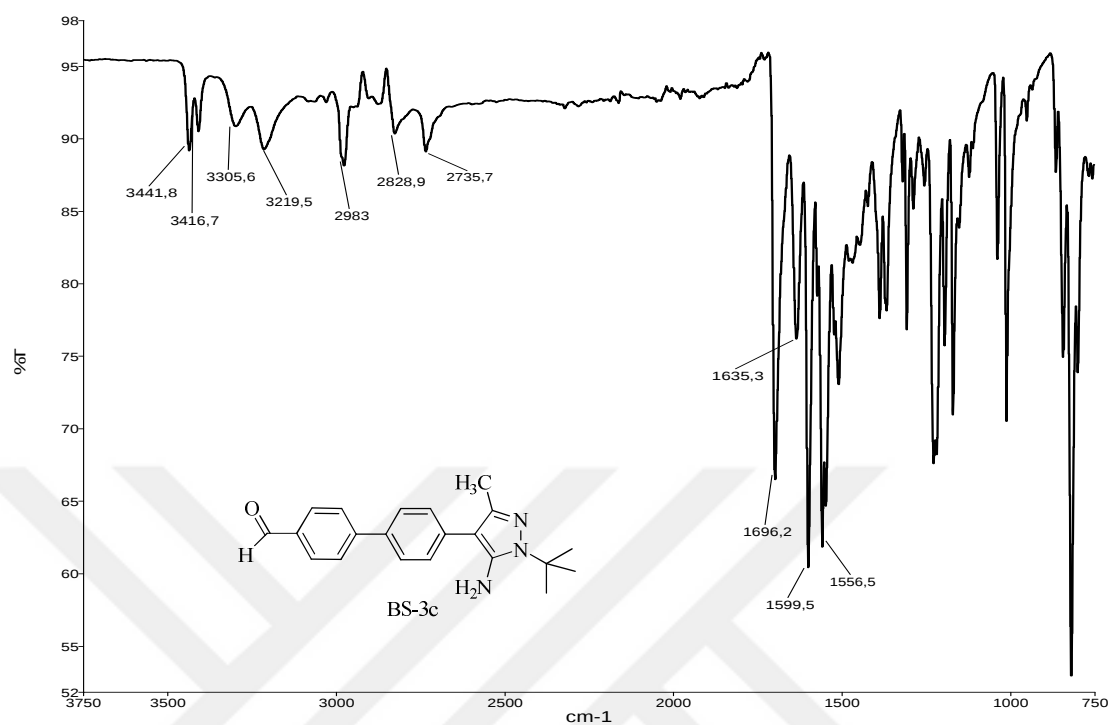
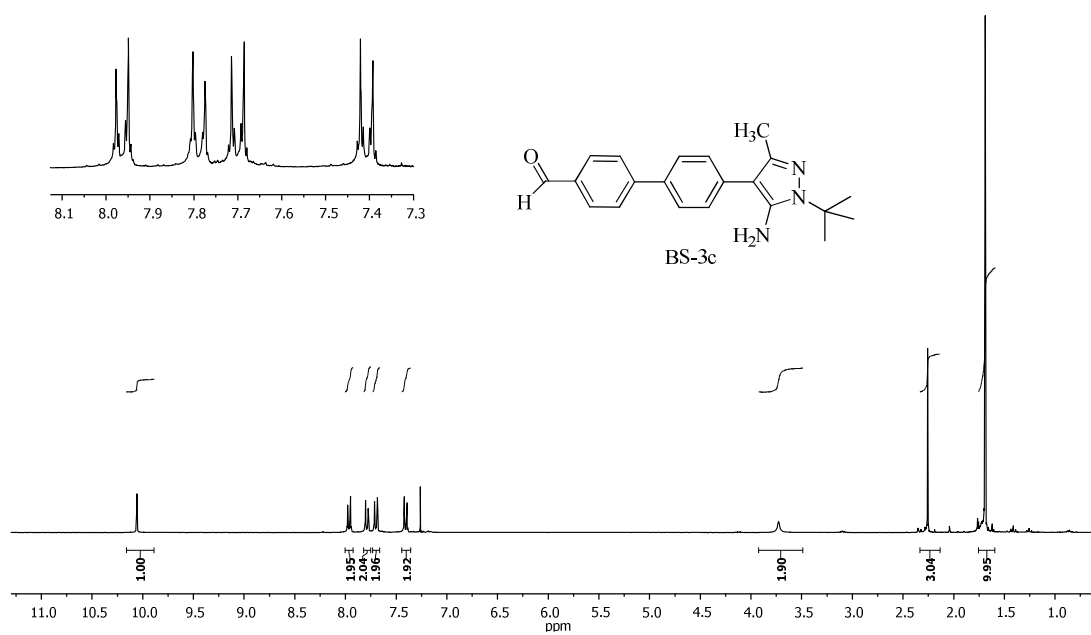
Ek 65: BS-3b bileşiminin IR spektrumu (cm^{-1})

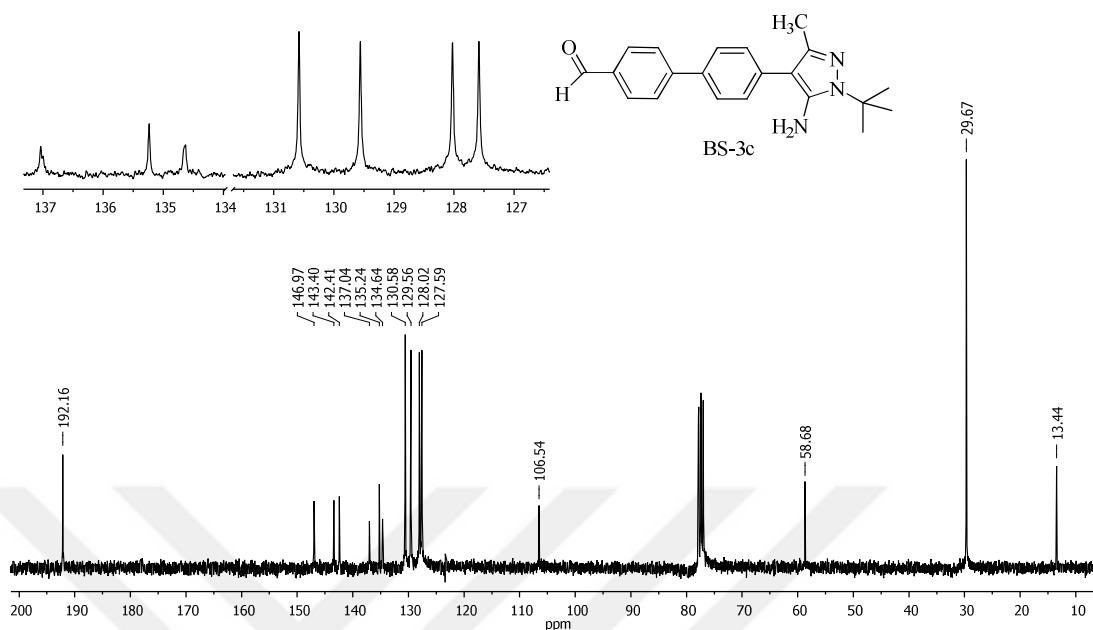
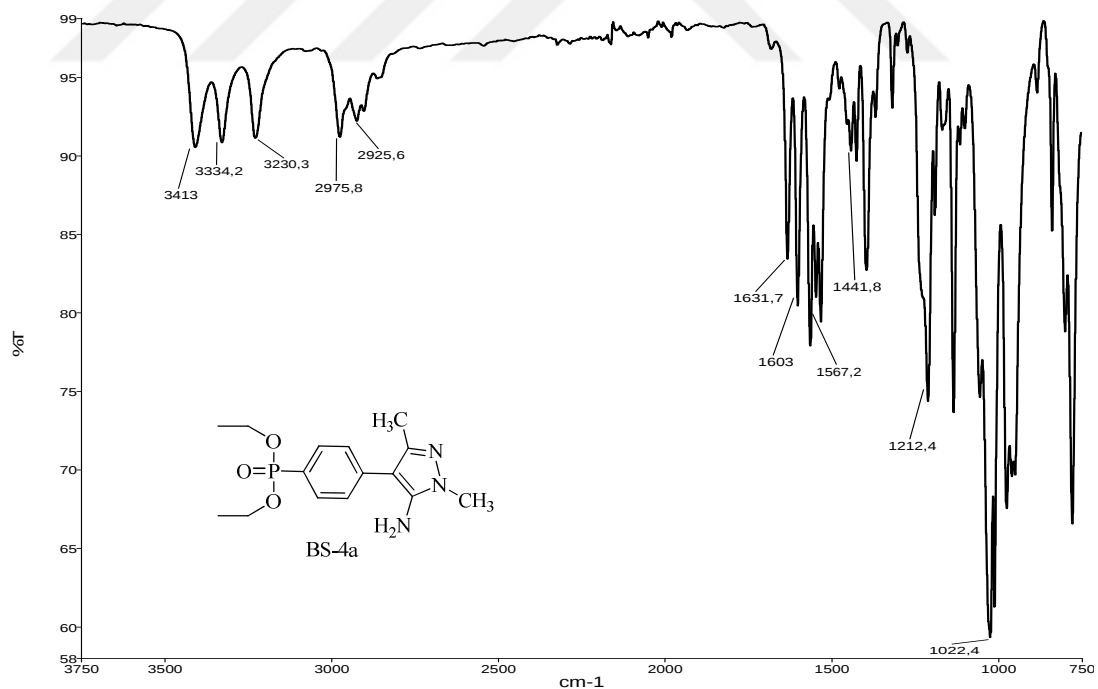


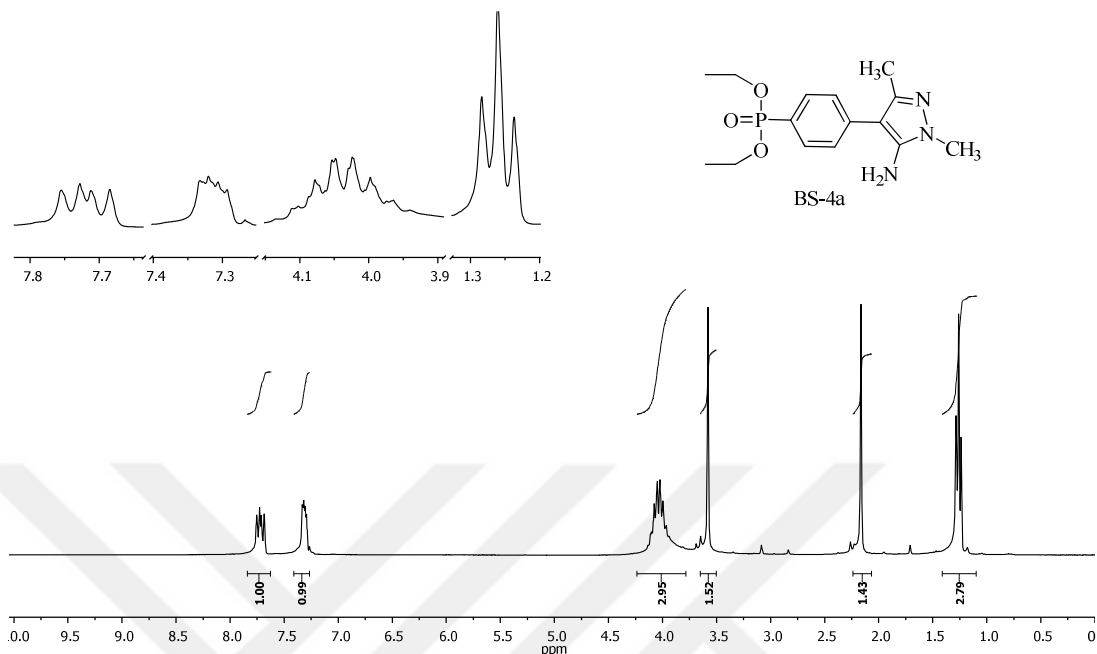
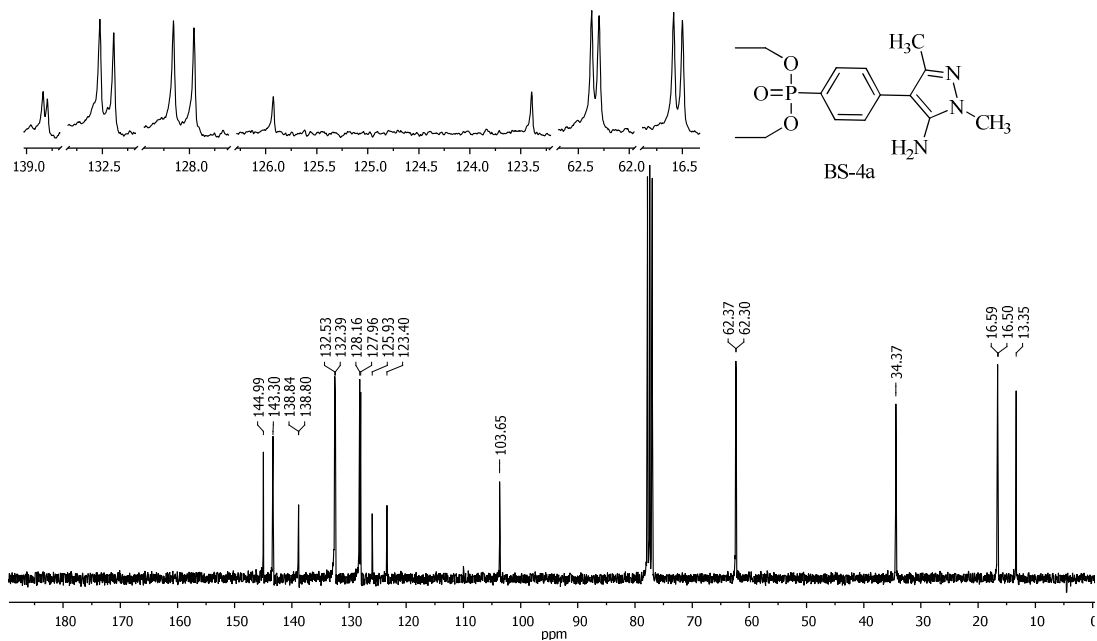
Ek 66: BS-3b bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

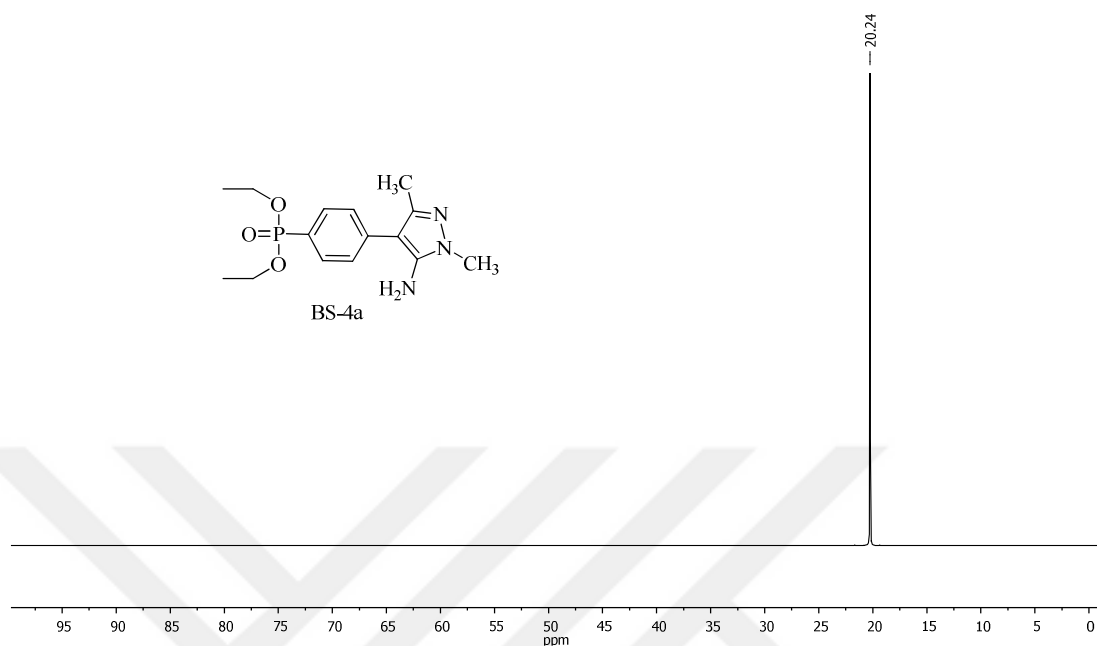
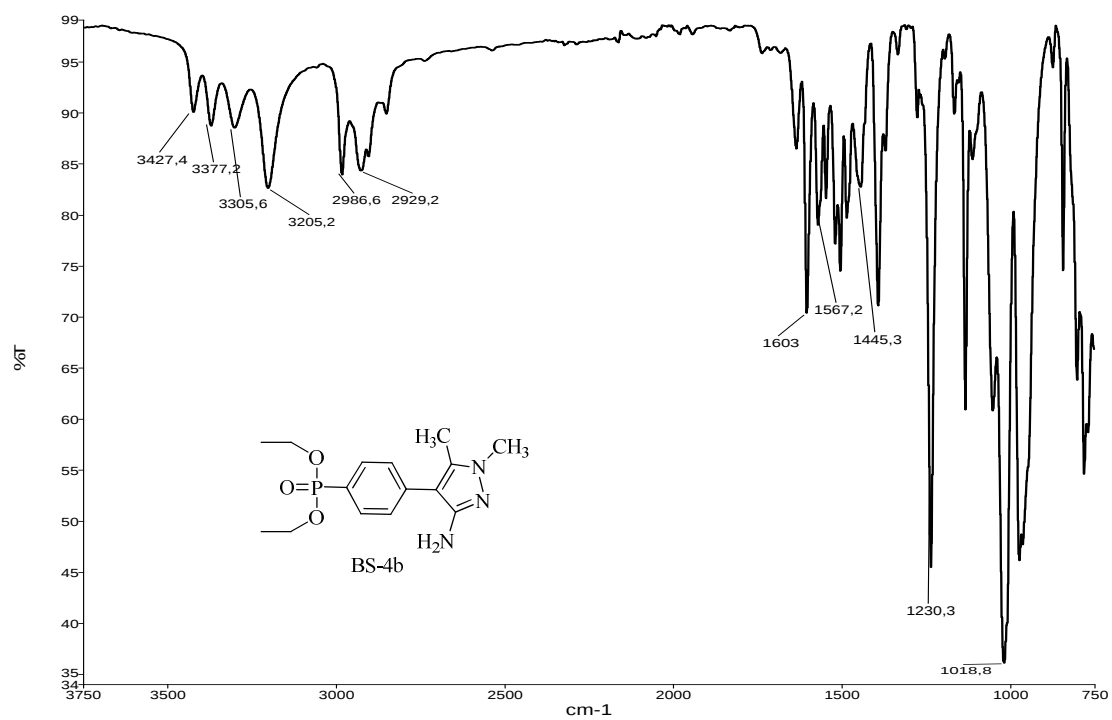


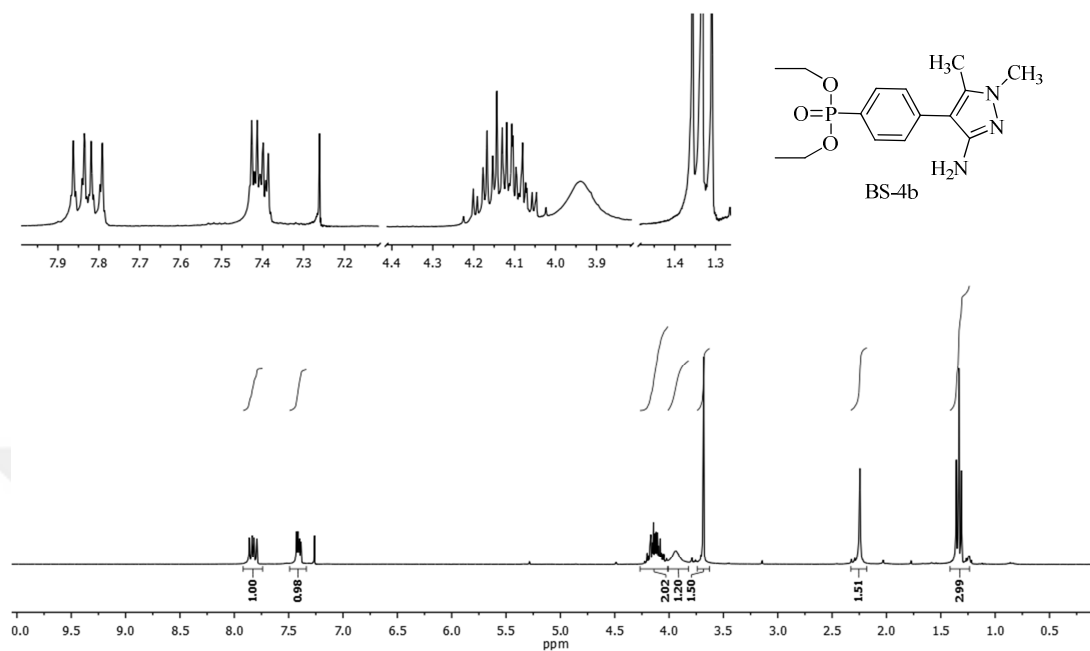
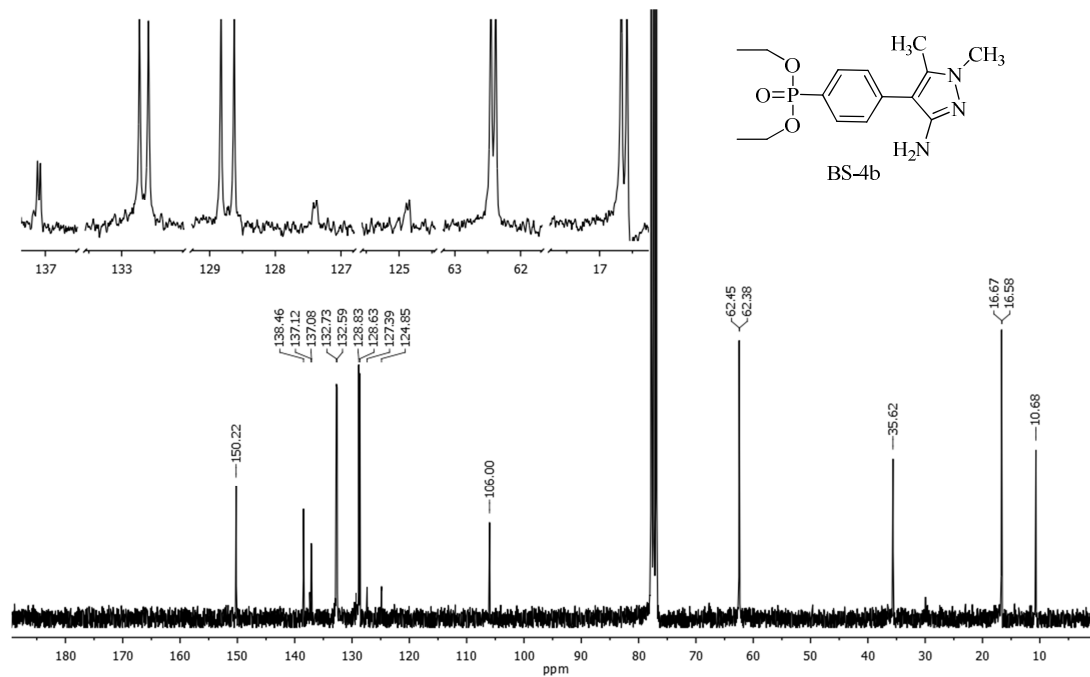
Ek 67: BS-3b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 68: BS-3b bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

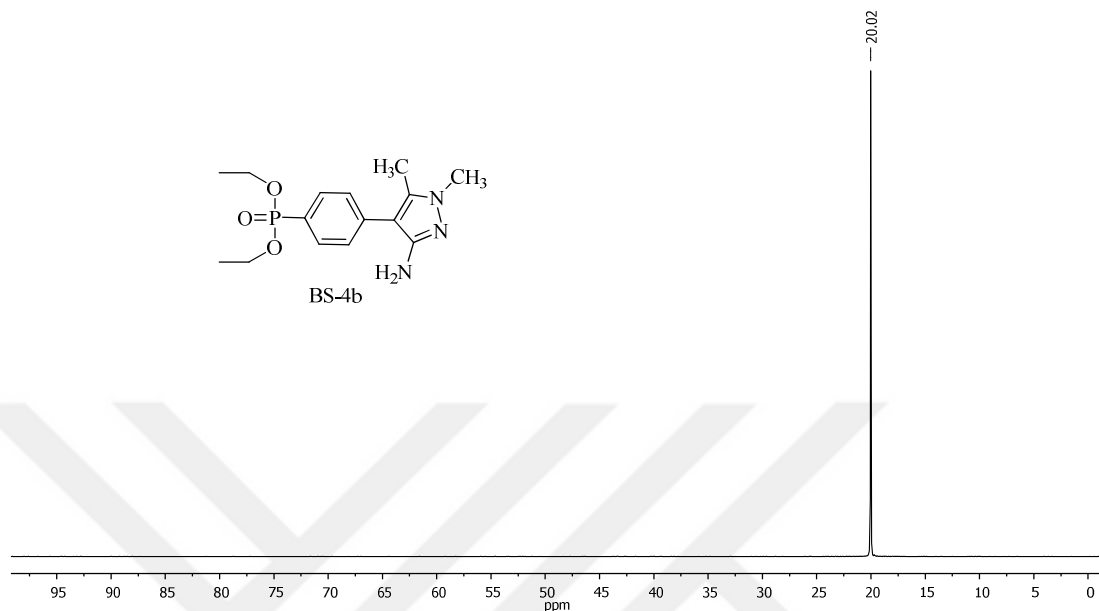
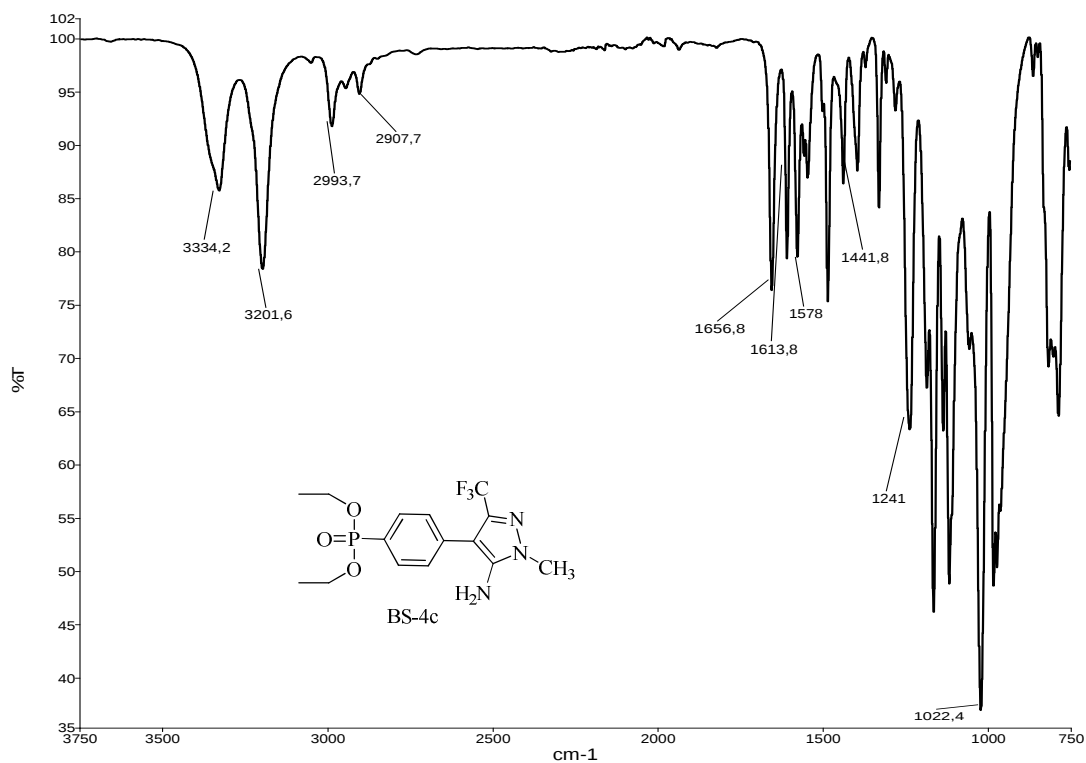
Ek 69: BS-3c bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})Ek 70: BS-3c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

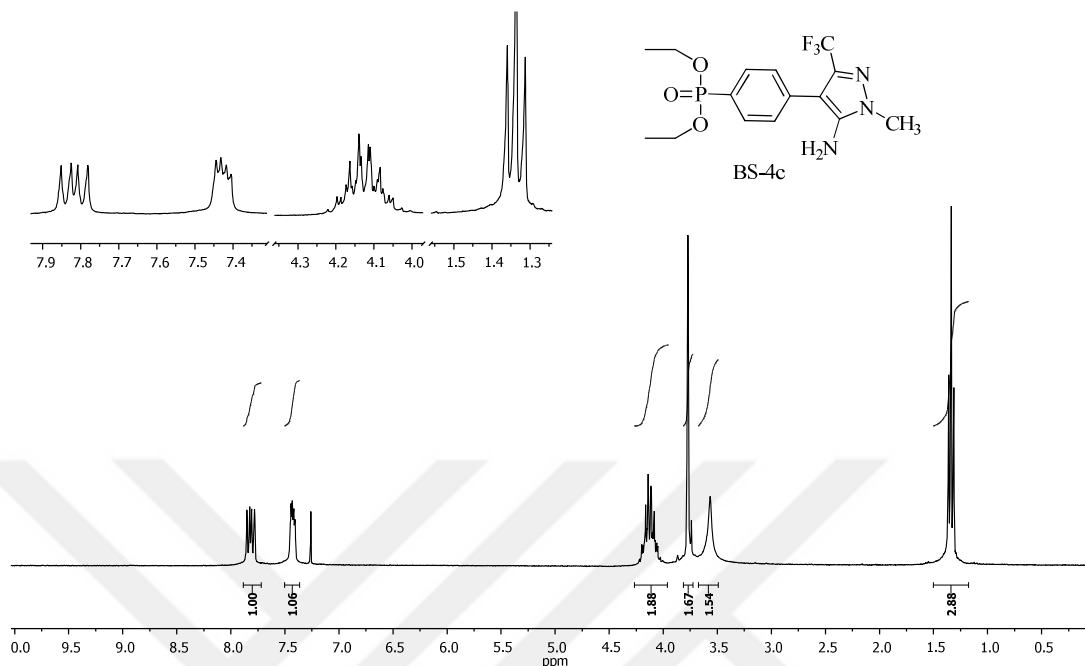
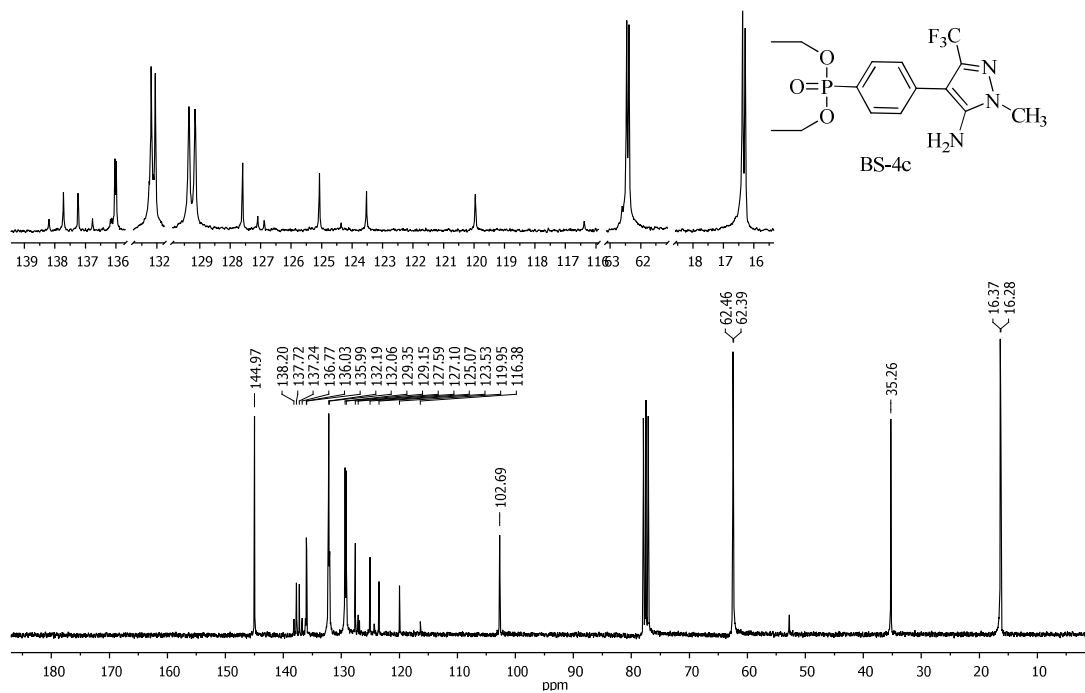
Ek 71: BS-3c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 72: BS-4a bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

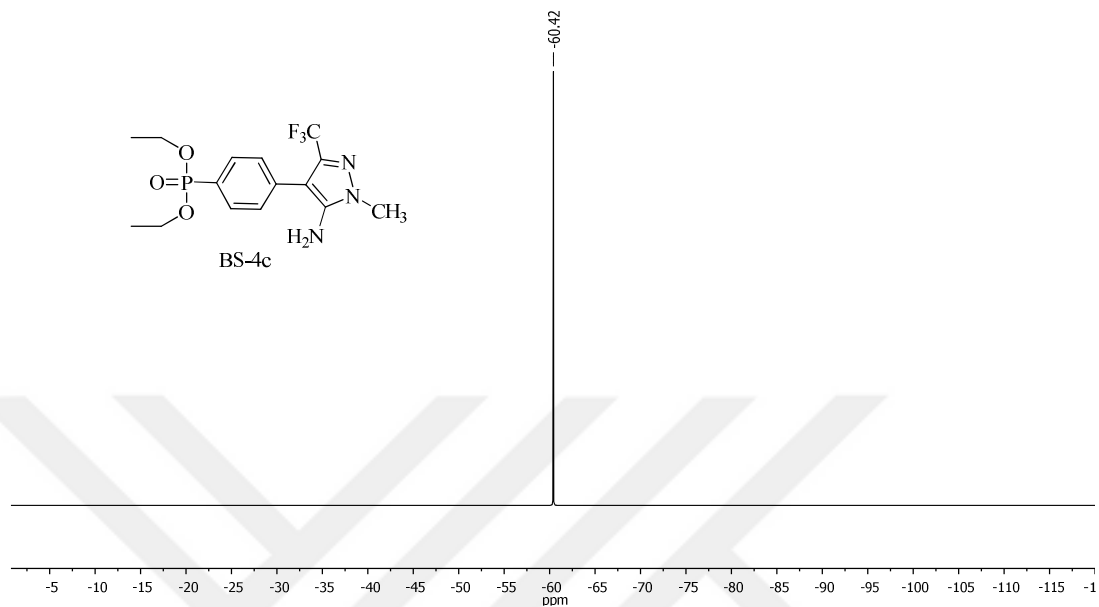
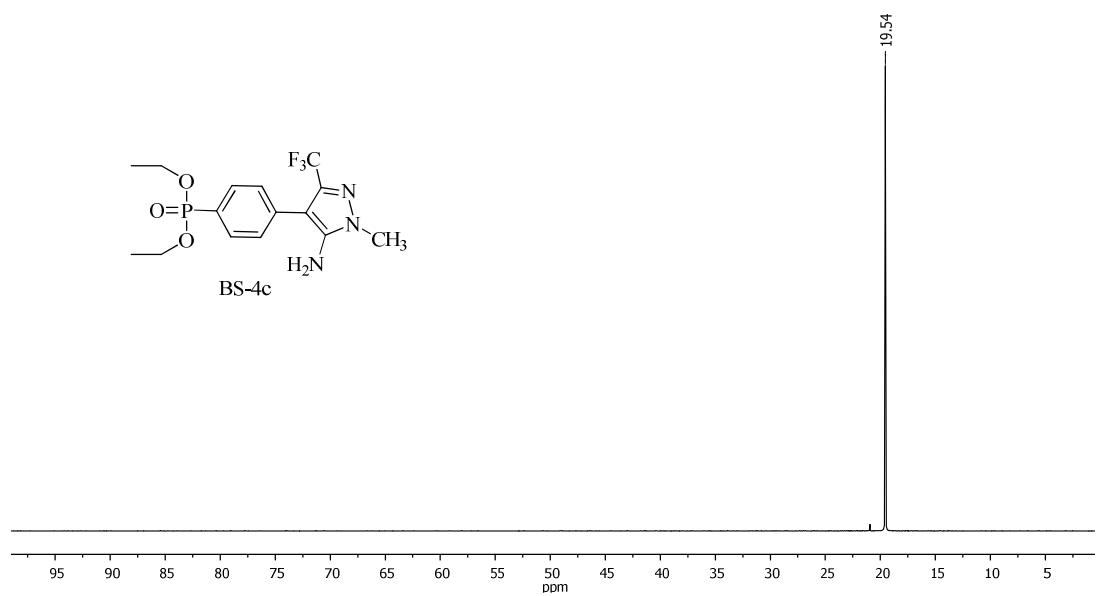
Ek 73: BS-4a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 74: BS-4a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

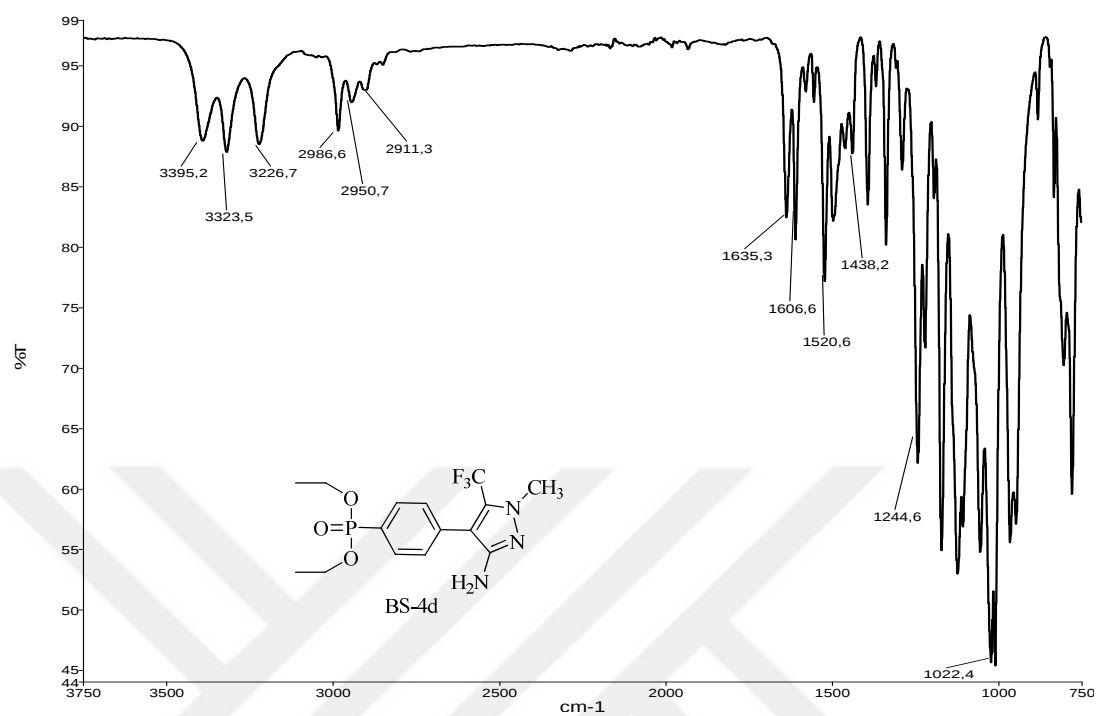
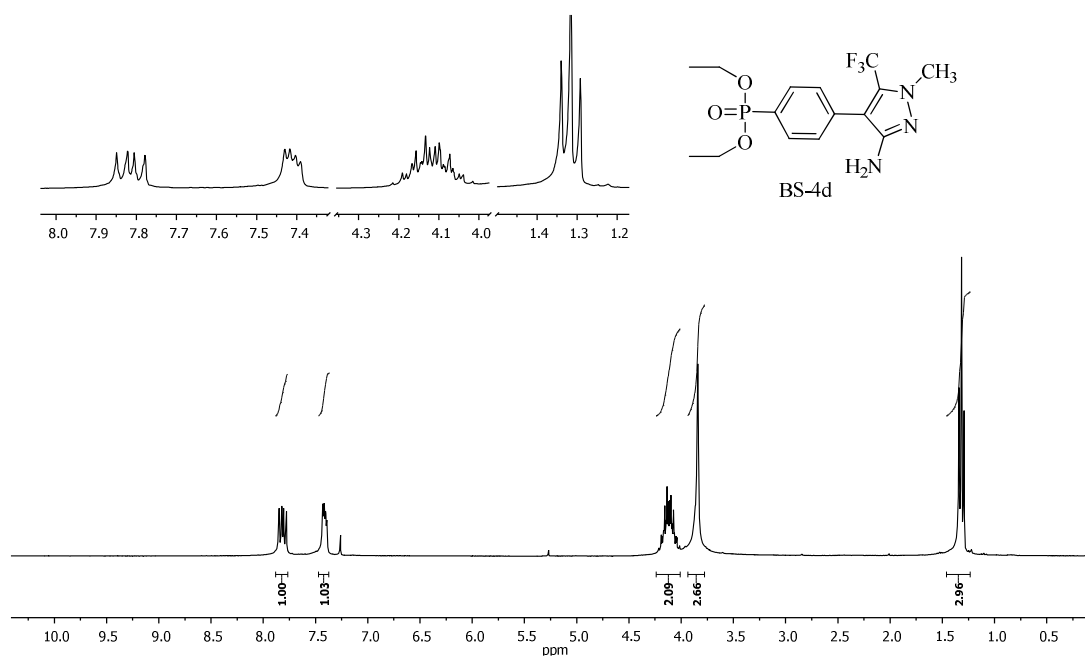
Ek 75: BS-4a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 76: BS-4b bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

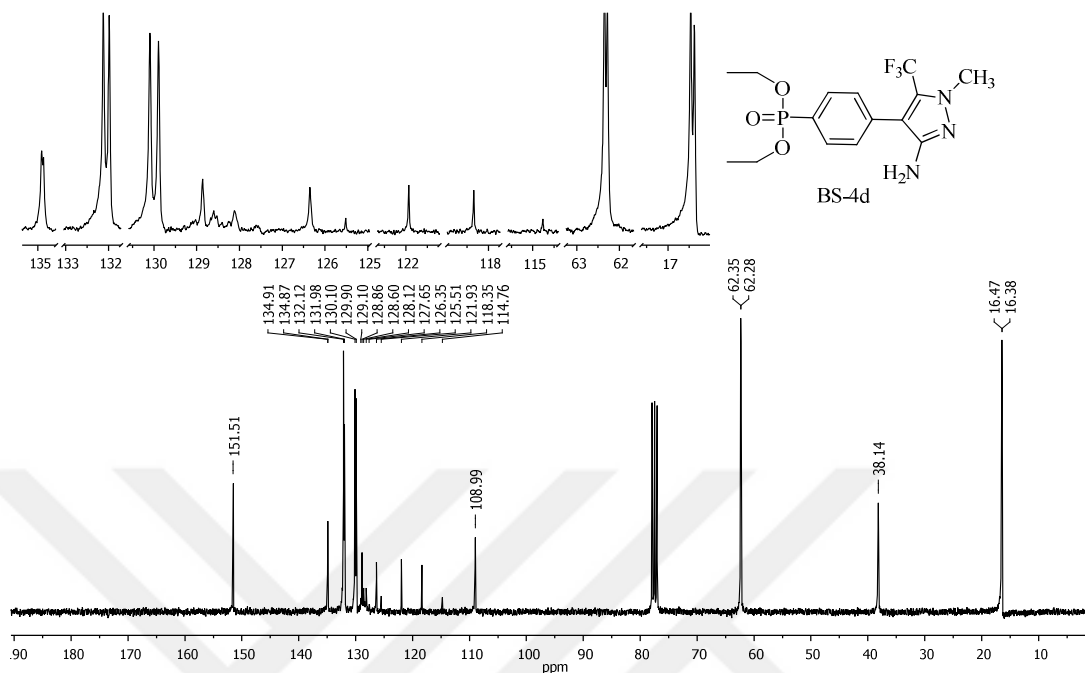
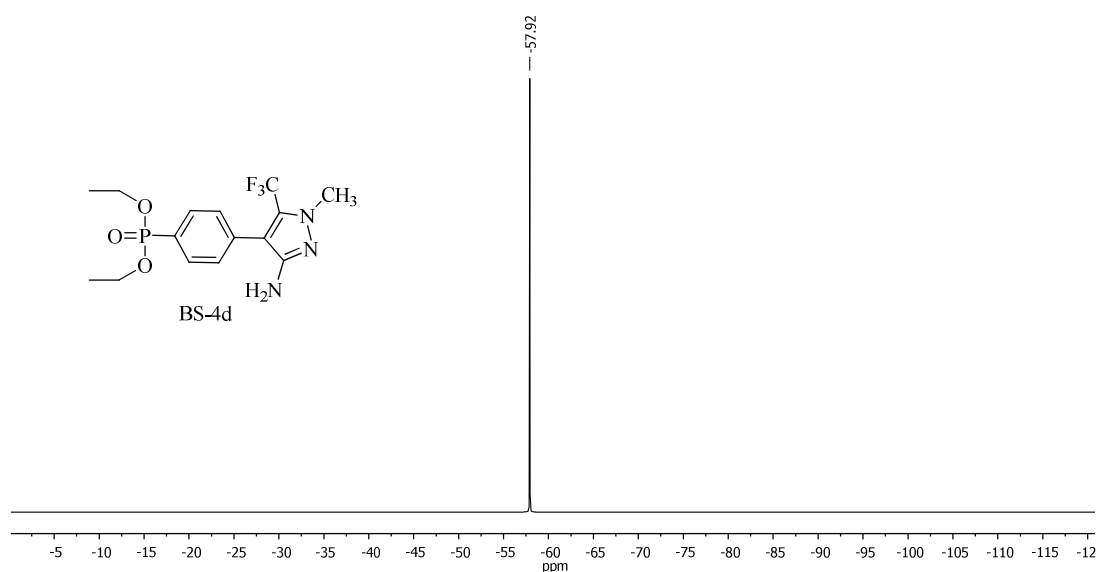
Ek 77: BS-4b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 78: BS-4b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

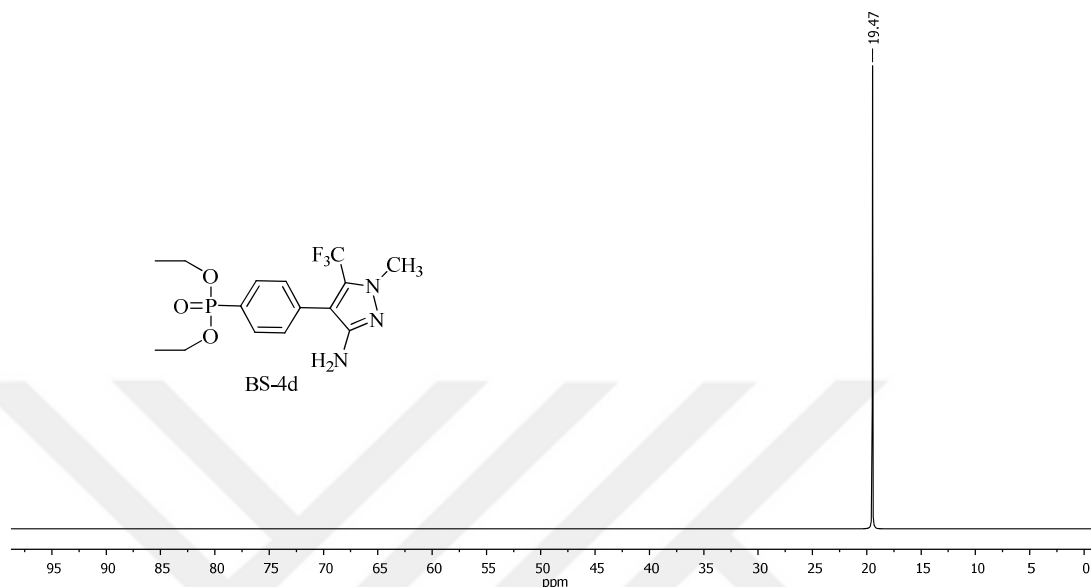
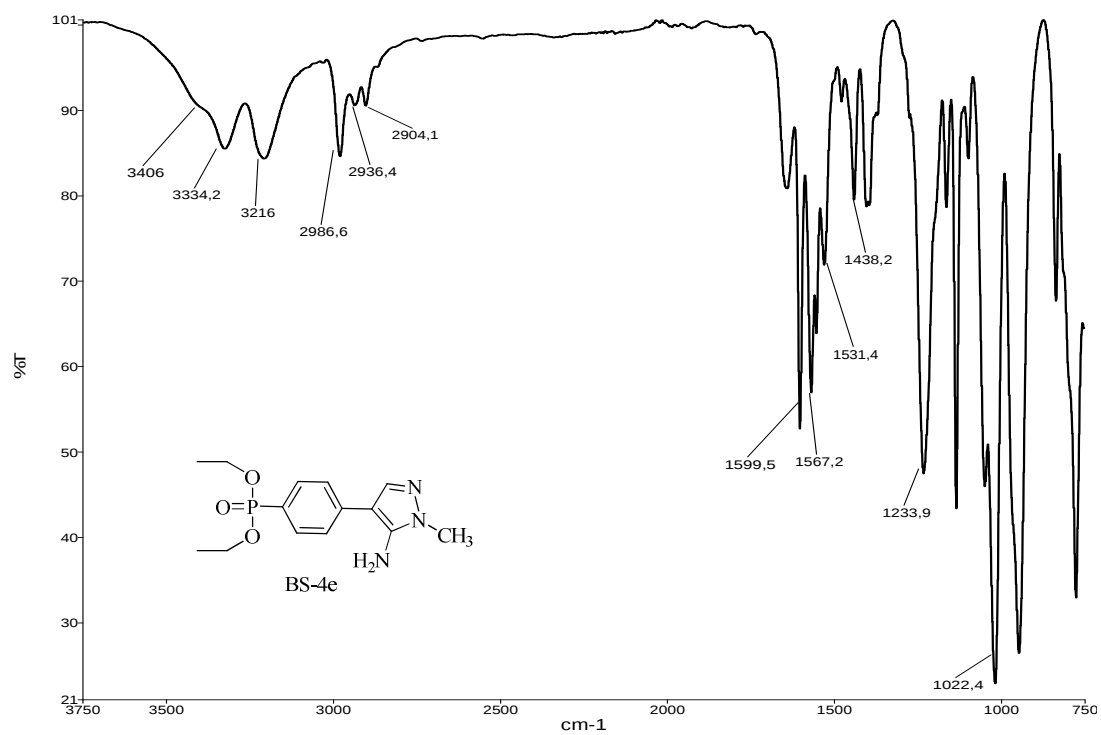
Ek 79: BS-4b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 80: BS-4c bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

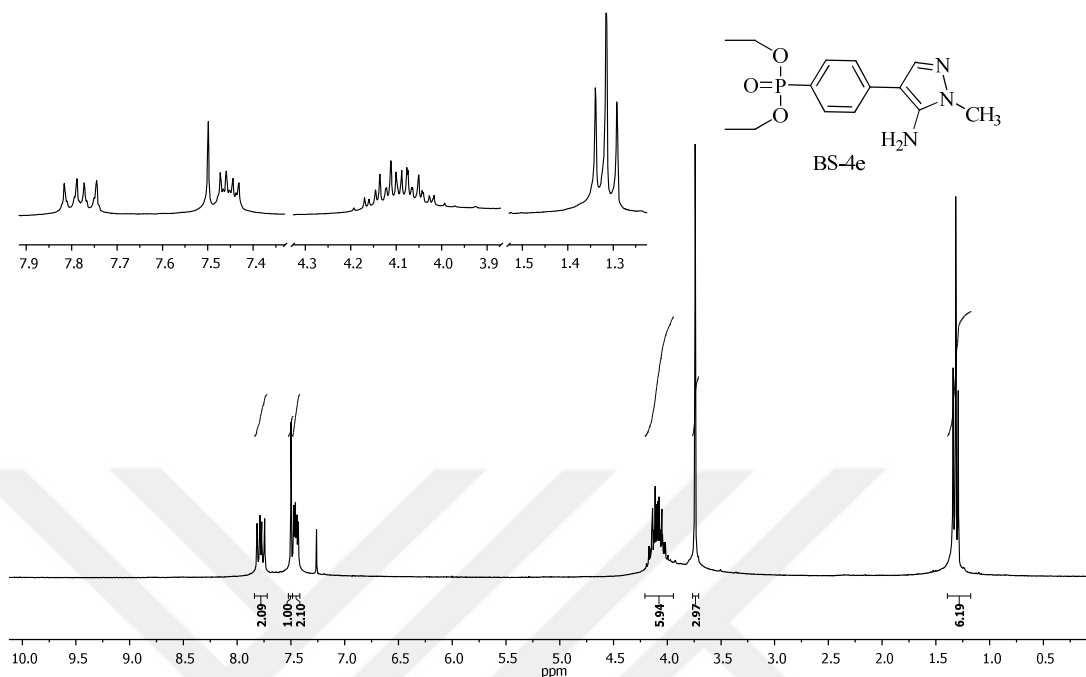
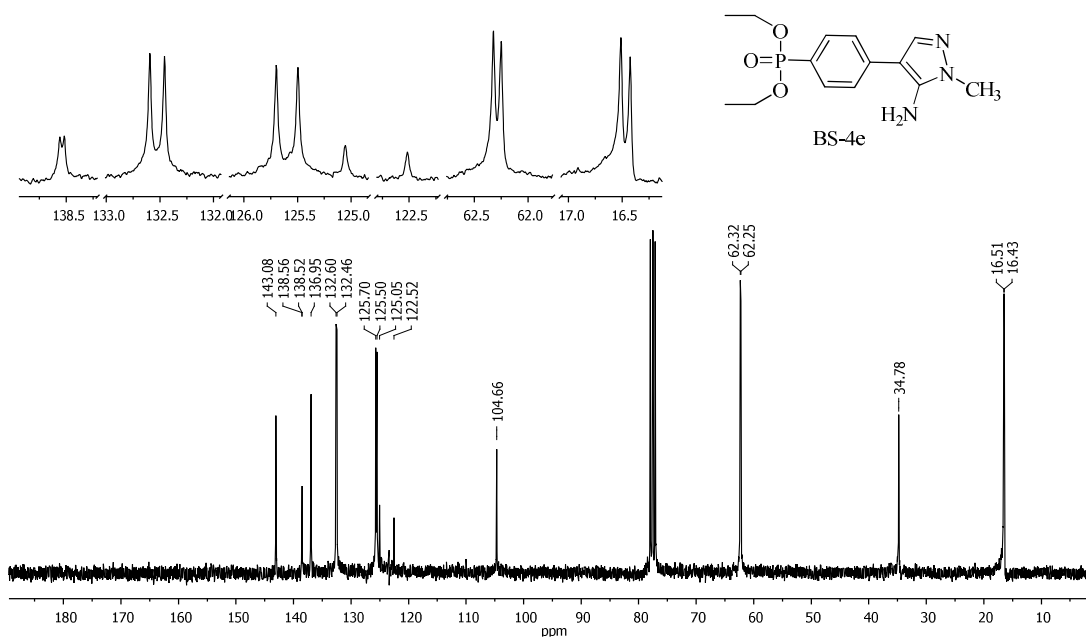
Ek 81: BS-4c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 82: BS-4c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

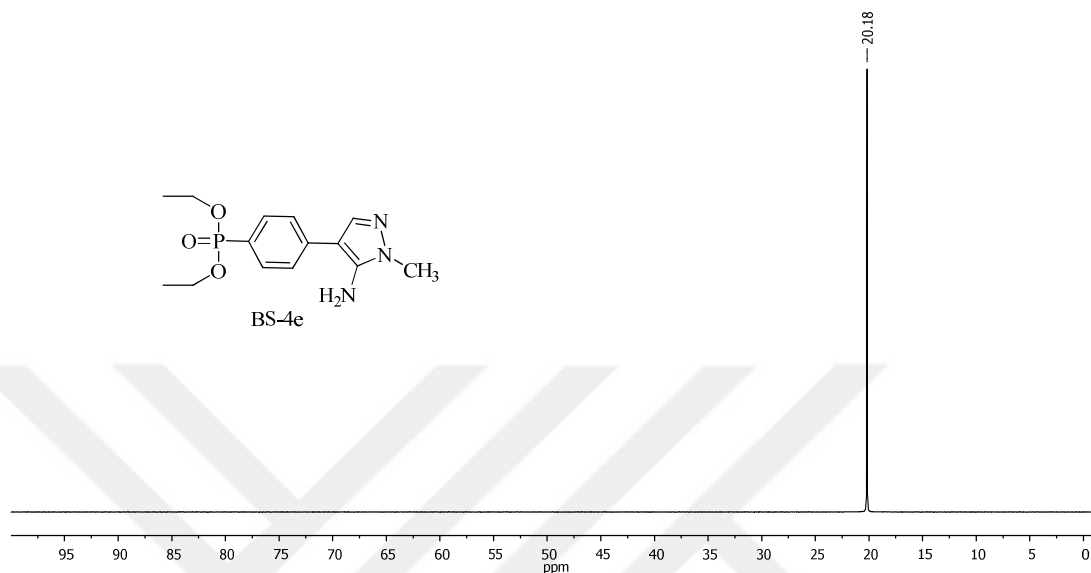
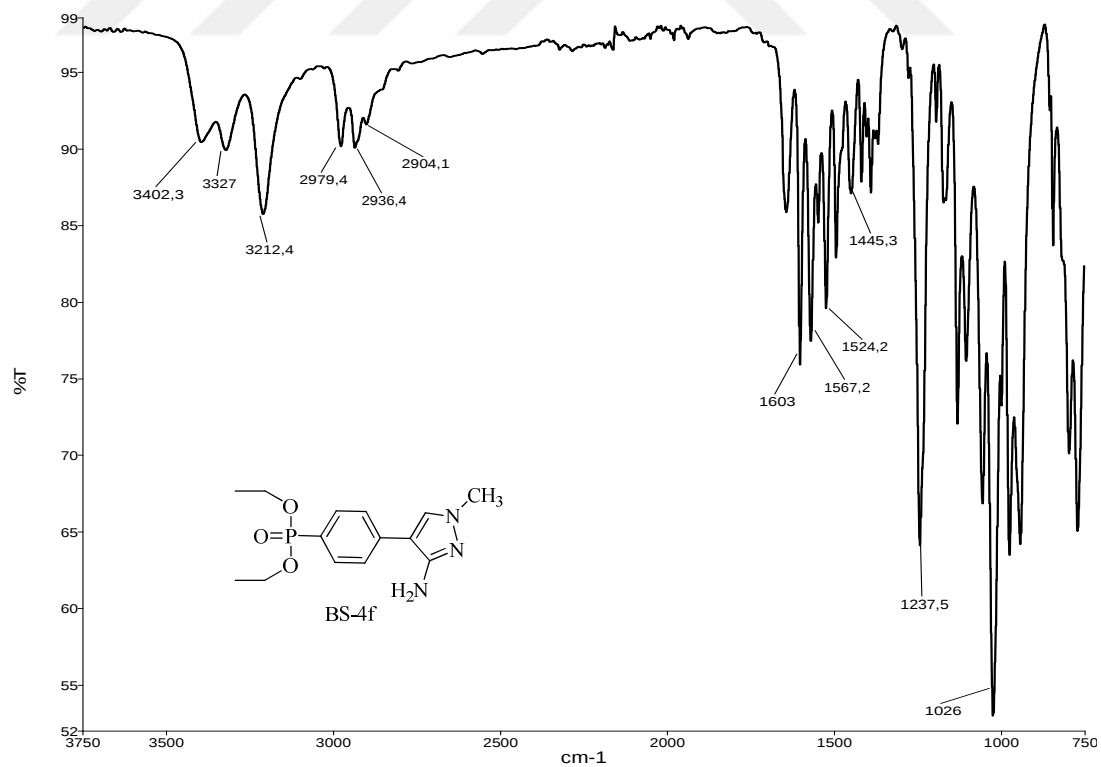
Ek 83: BS-4c bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (282 MHz, CDCl_3)Ek 84: BS-4c bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)

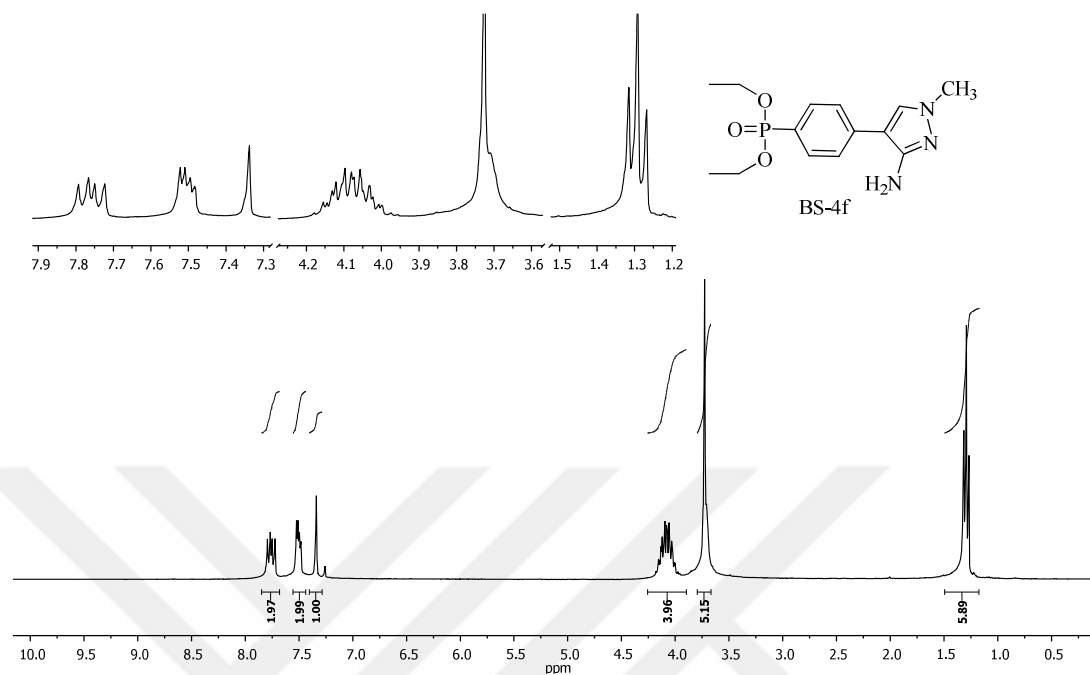
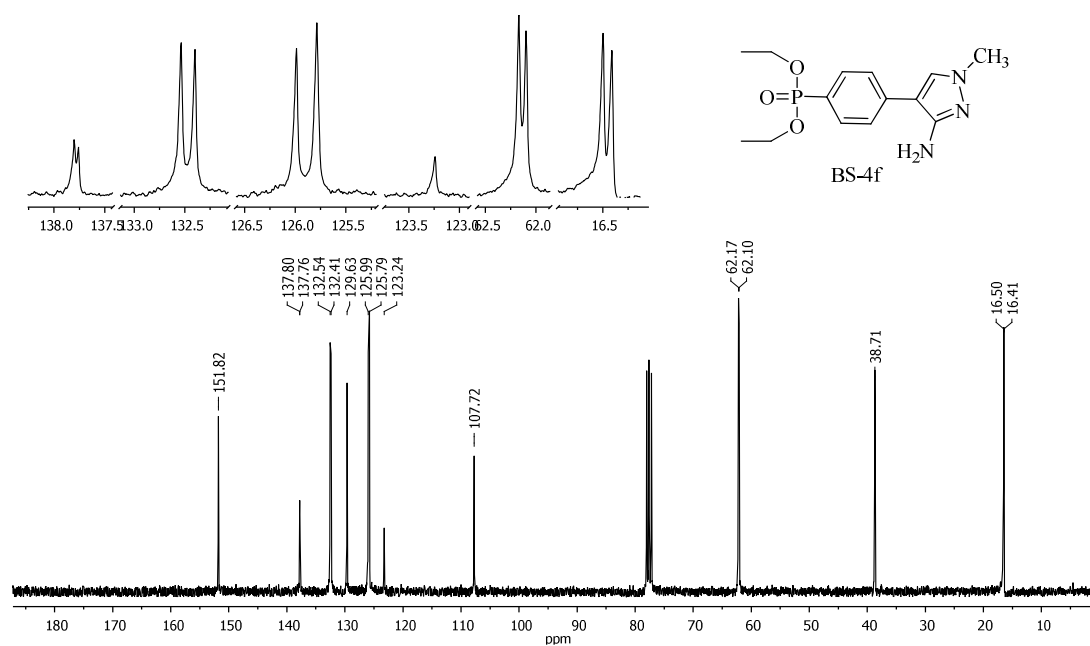
Ek 85: BS-4d bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})Ek 86: BS-4d bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

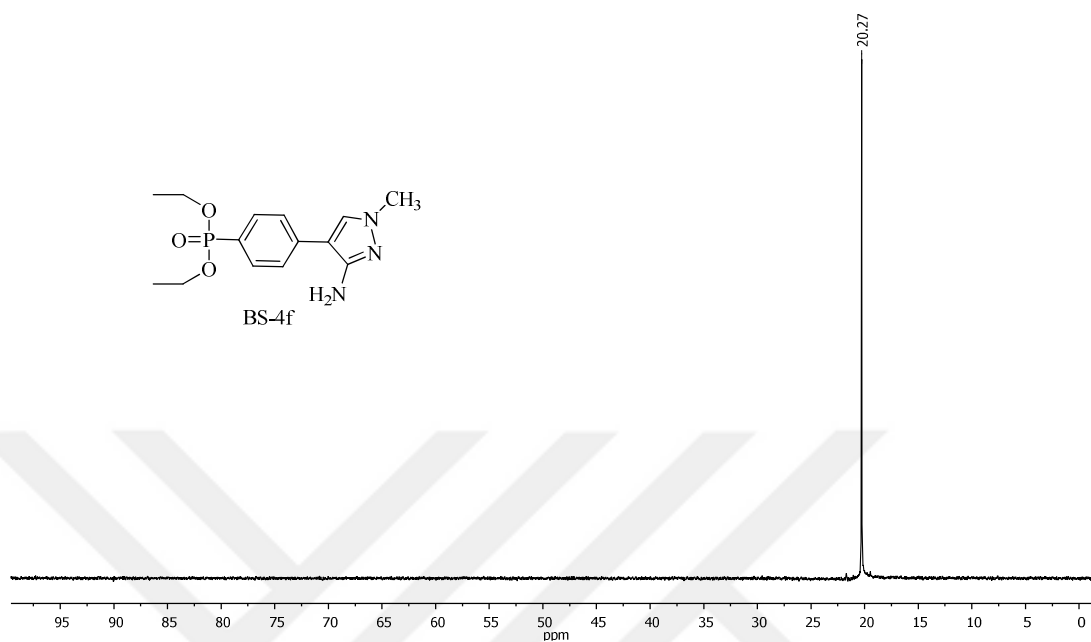
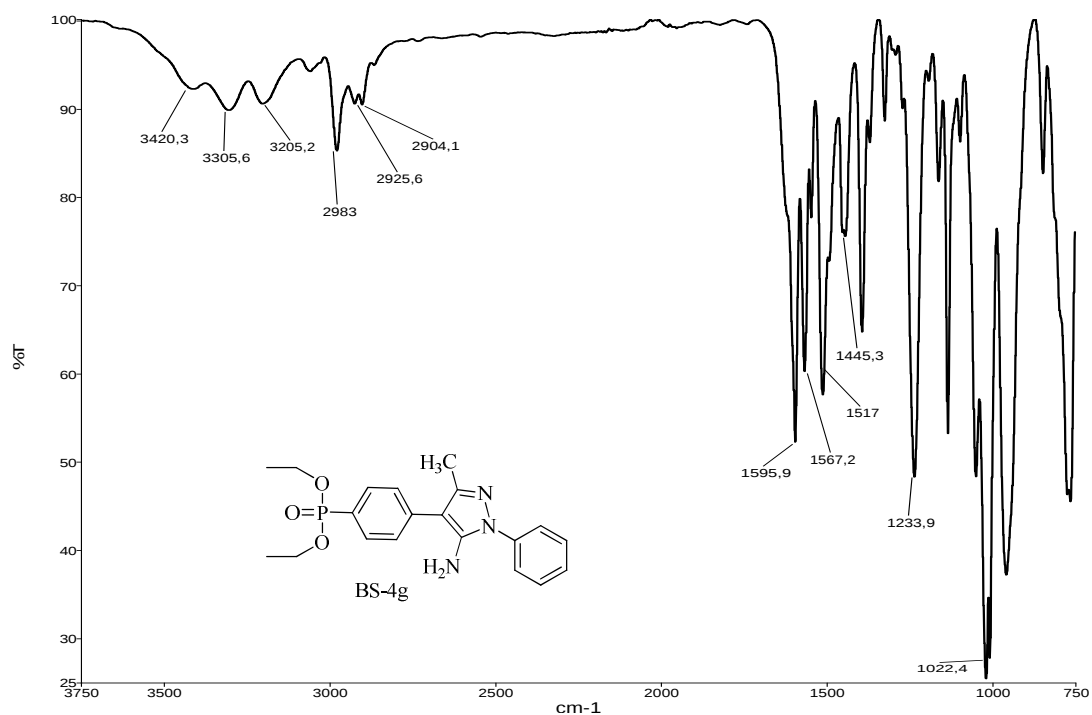
Ek 87: BS-4d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 88: BS-4d bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (282 MHz, CDCl_3)

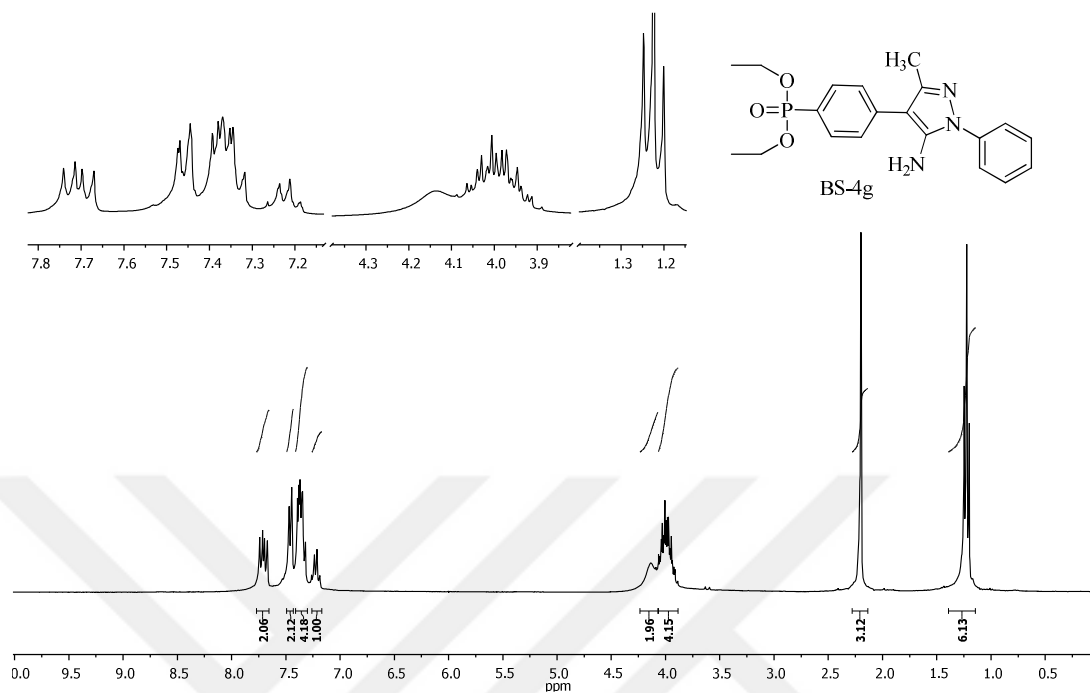
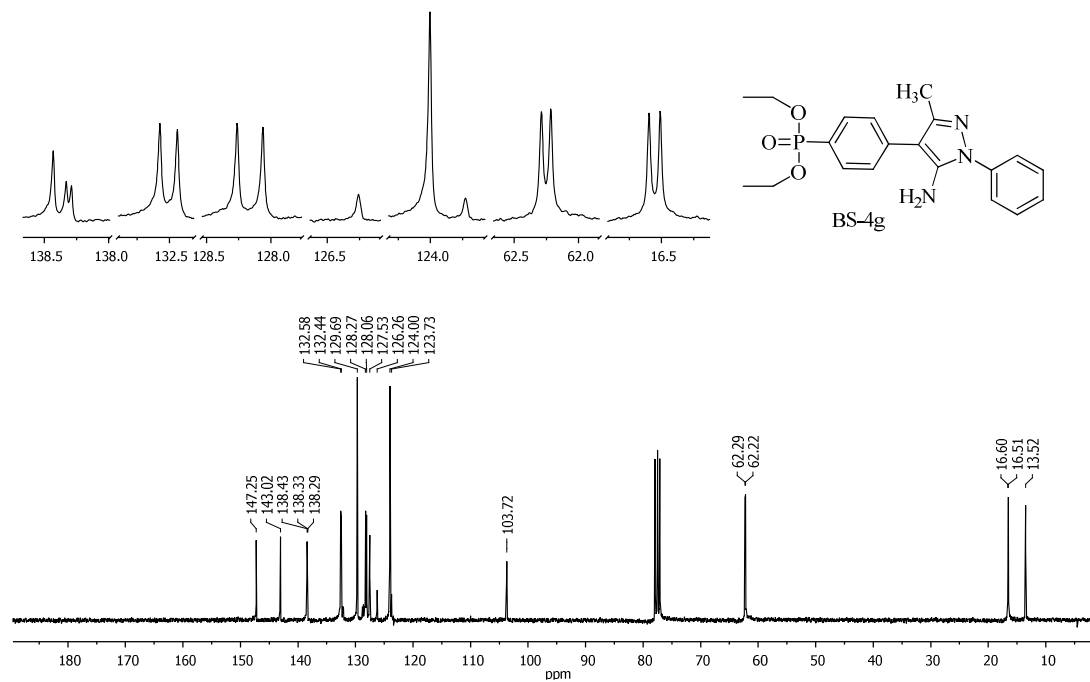
Ek 89: BS-4d bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 90: BS-4e bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

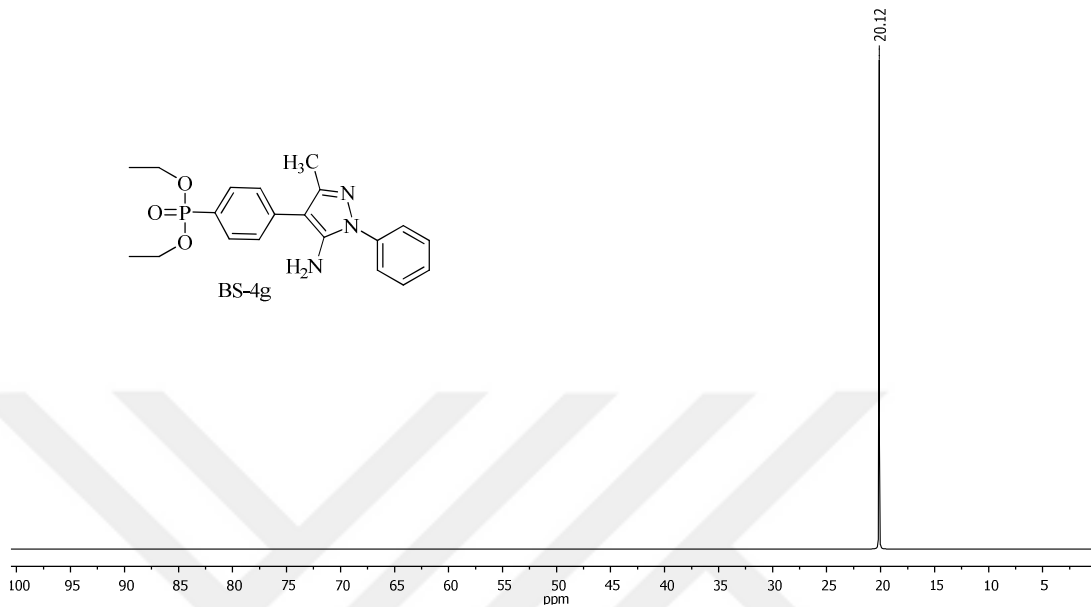
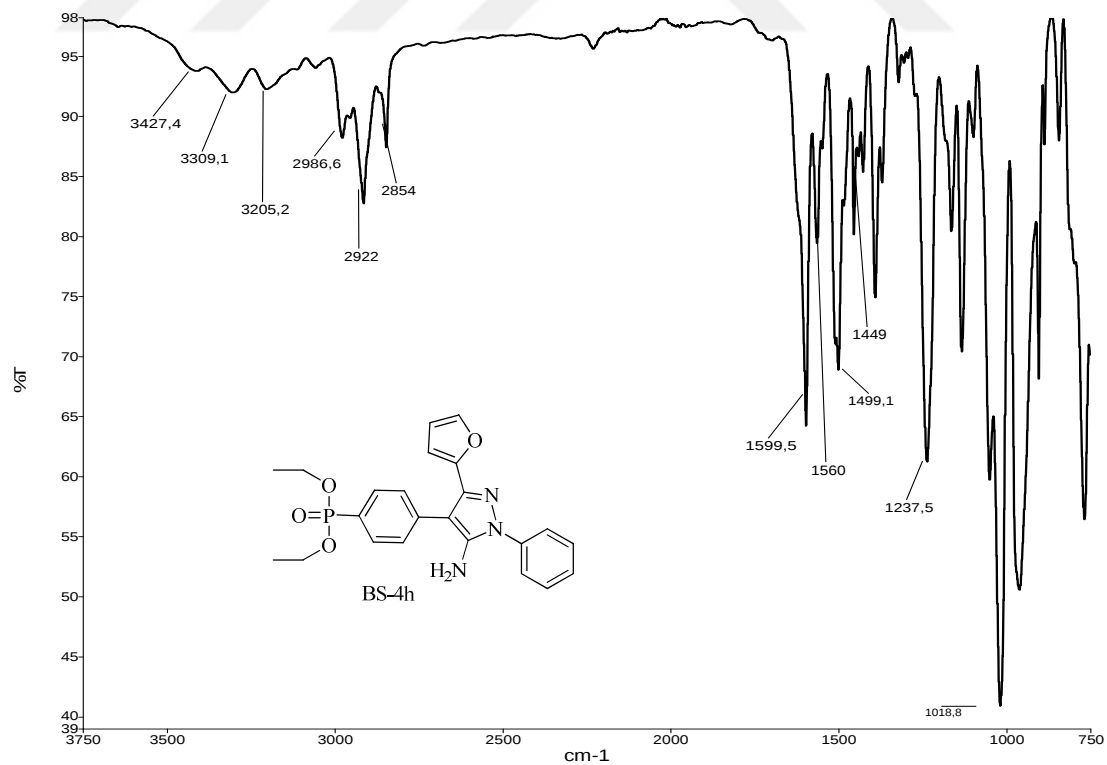
Ek 91: BS-4e bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 92: BS-4e bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

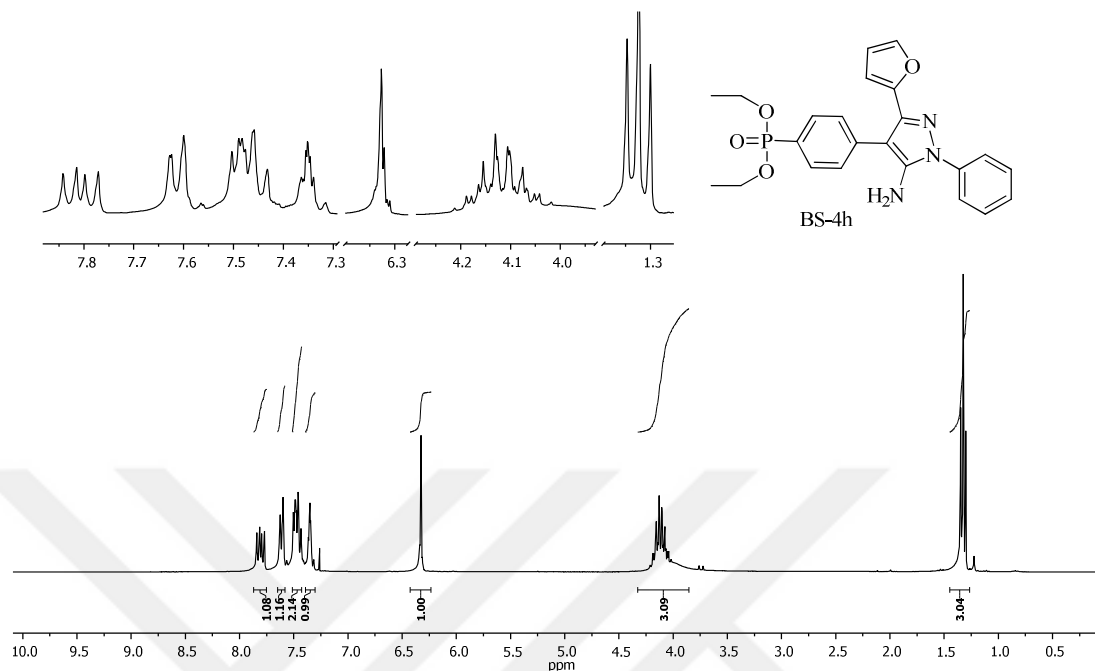
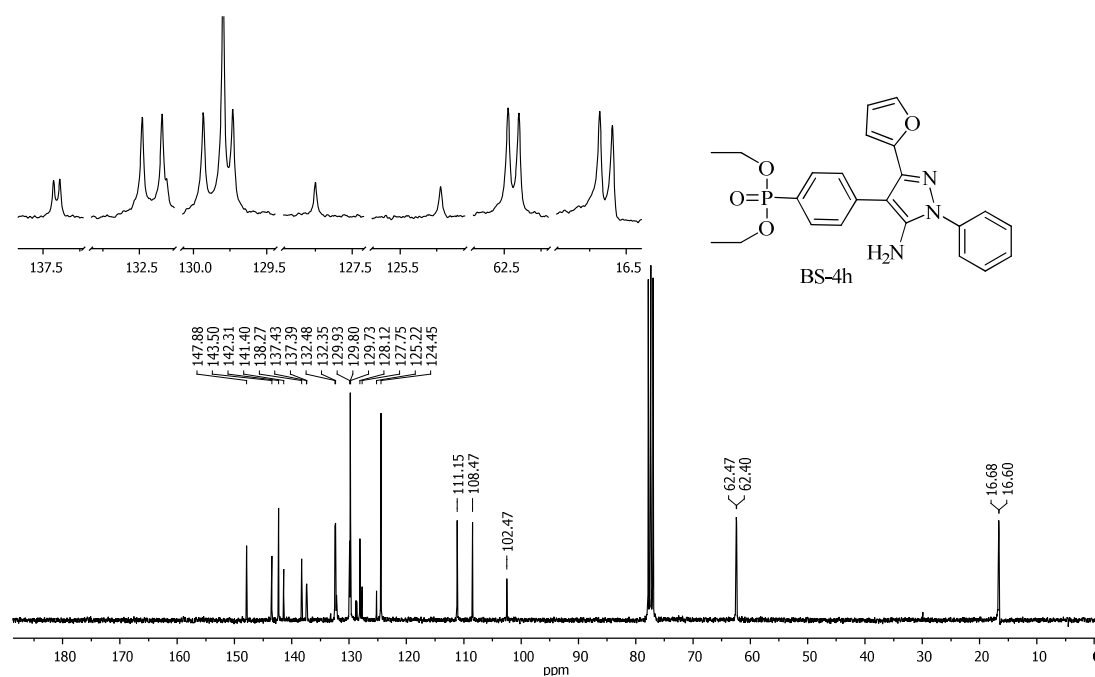
Ek 93: BS-4e bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 94: BS-4f bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

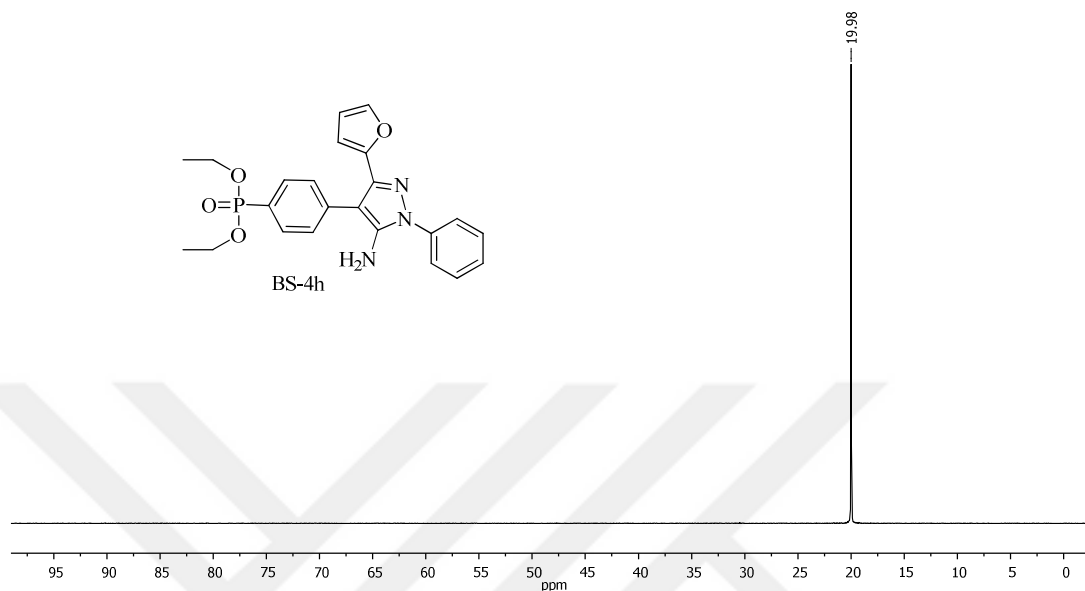
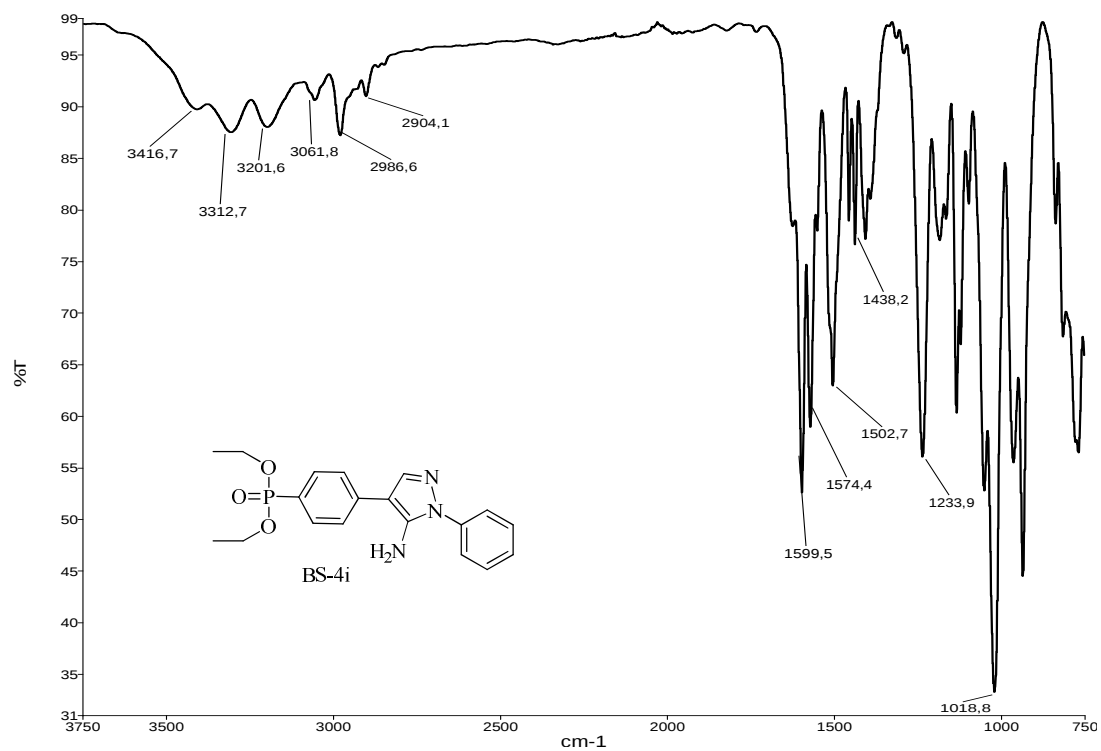
Ek 95: BS-4f bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 96: BS-4f bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

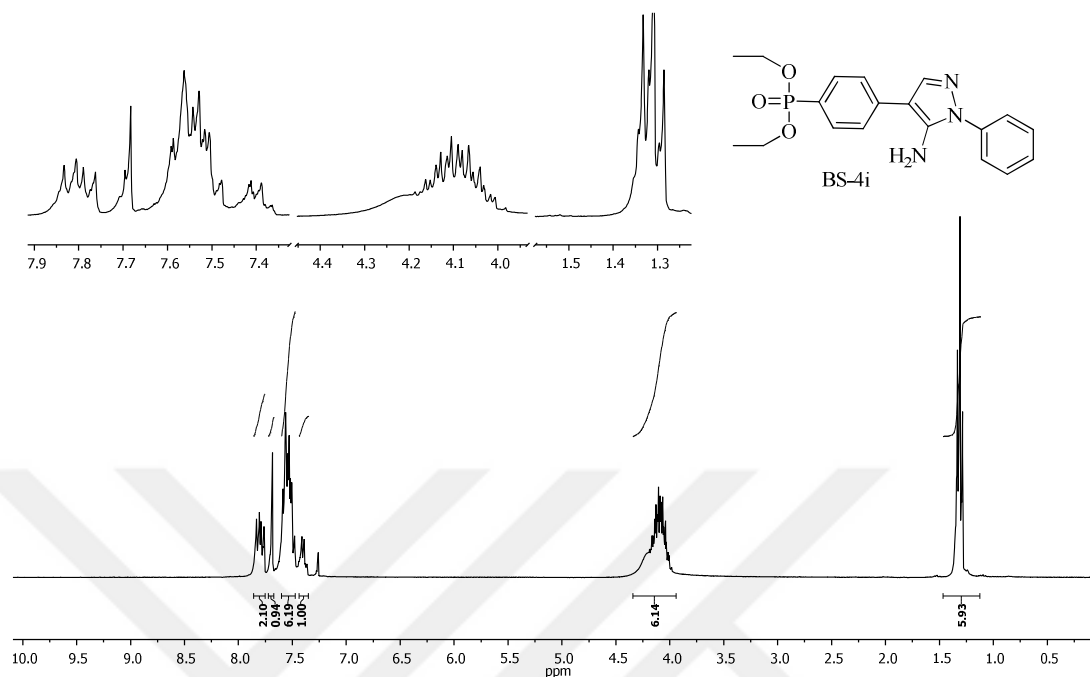
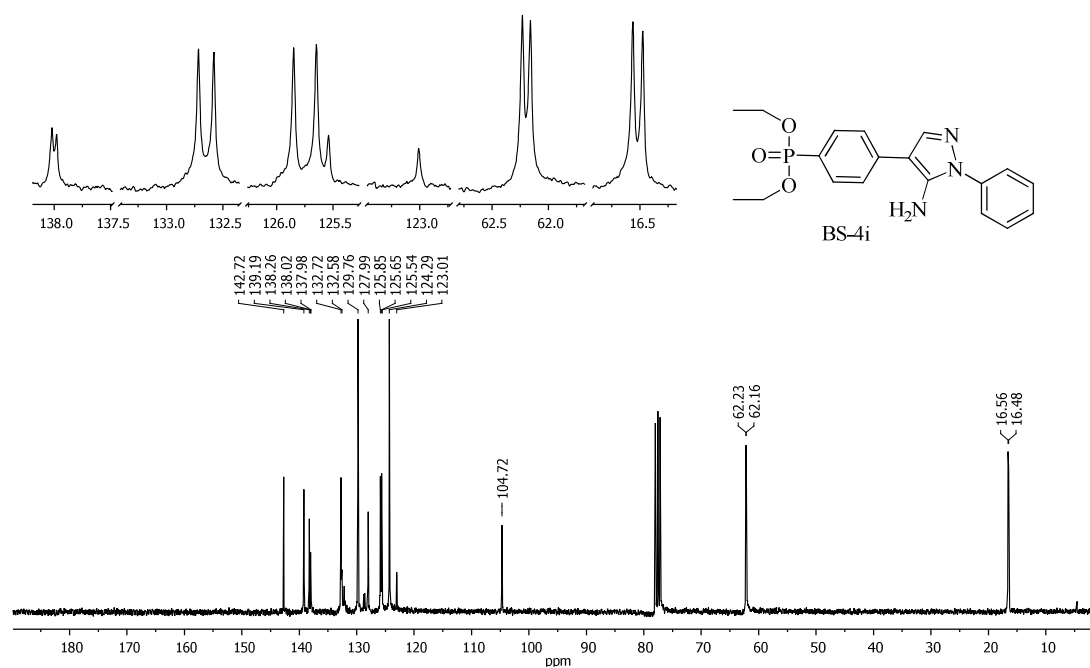
Ek 97: BS-4f bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 98: BS-4g bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

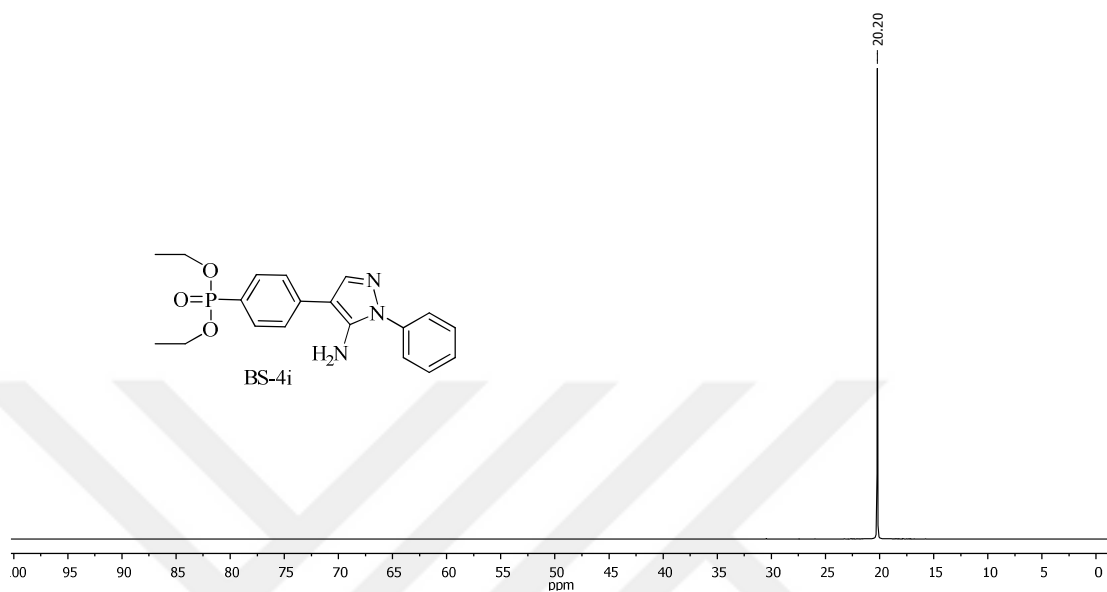
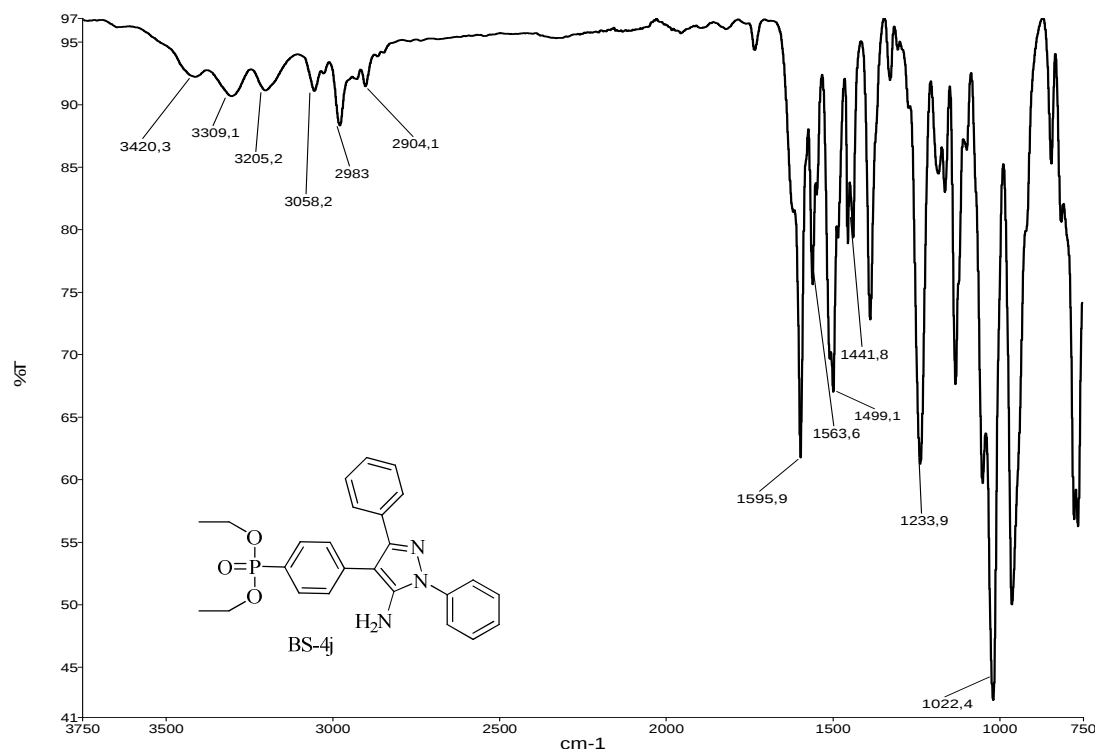
Ek 99: BS-4g bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 100: BS-4g bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

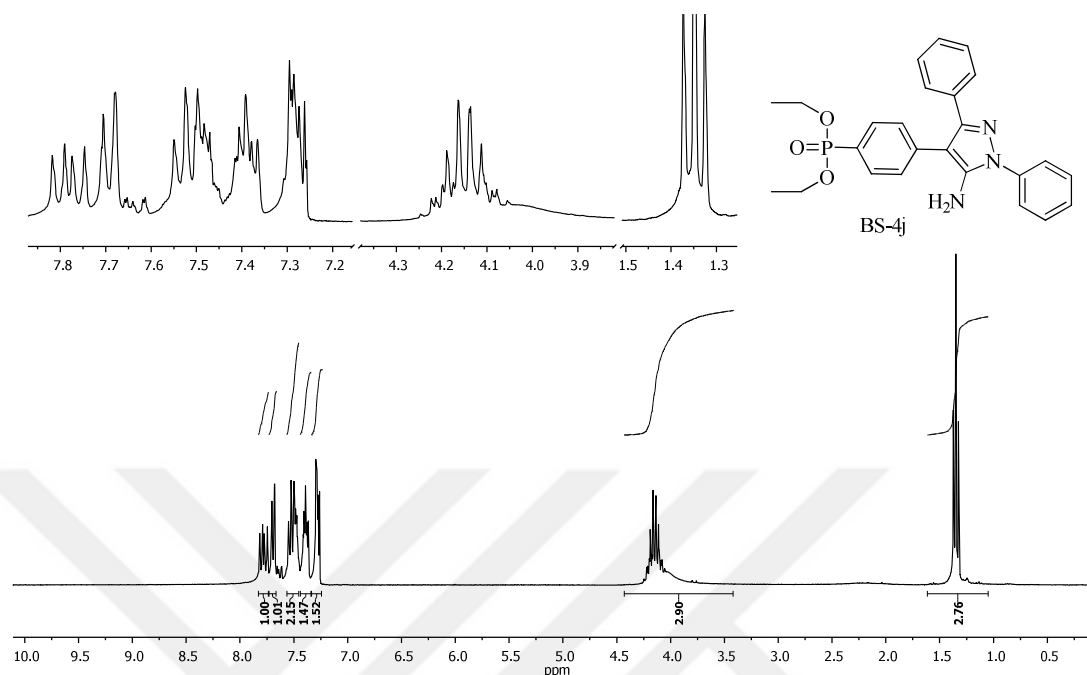
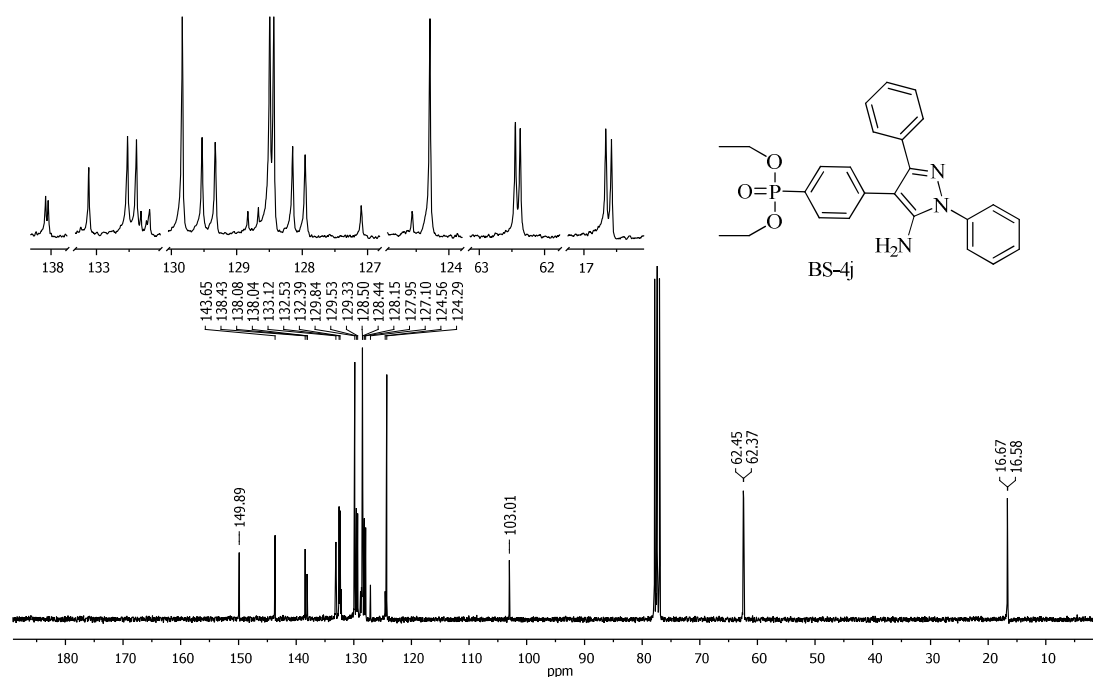
Ek 101: BS-4g bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 102: BS-4h bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

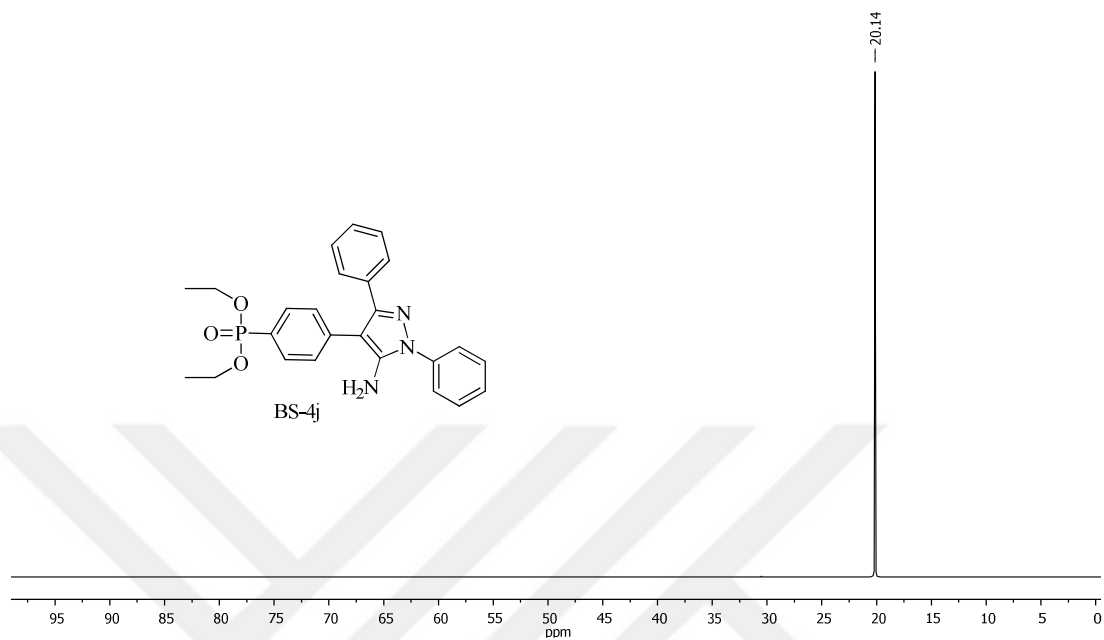
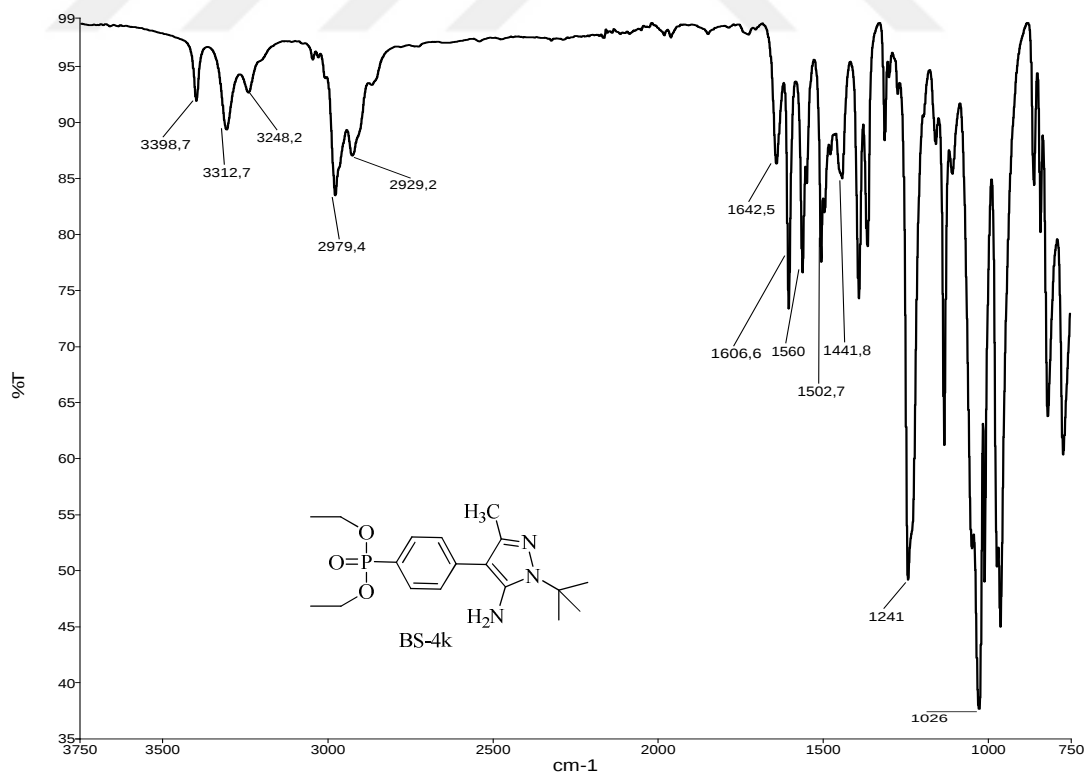
Ek 103: BS-4h bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 104: BS-4h bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

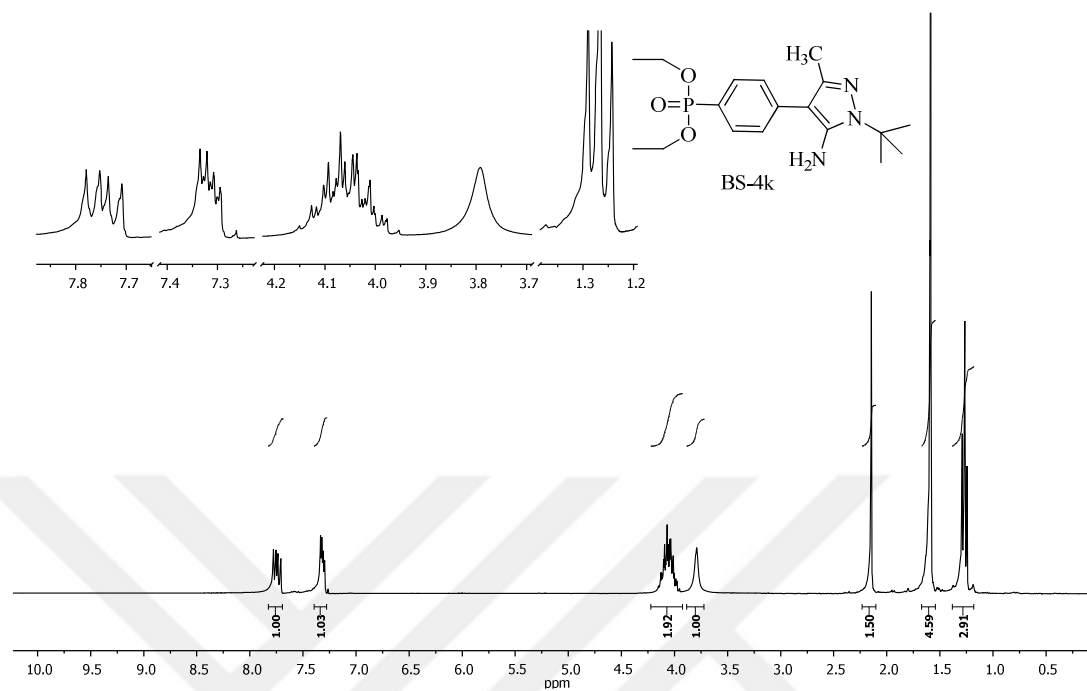
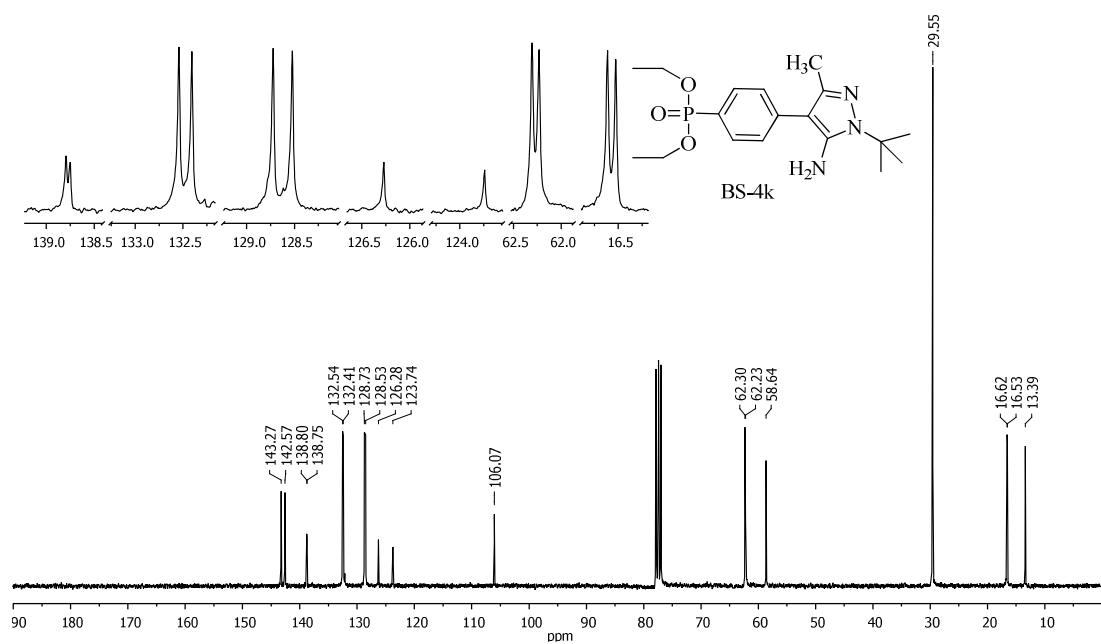
Ek 105: BS-4h bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 106: BS-4i bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

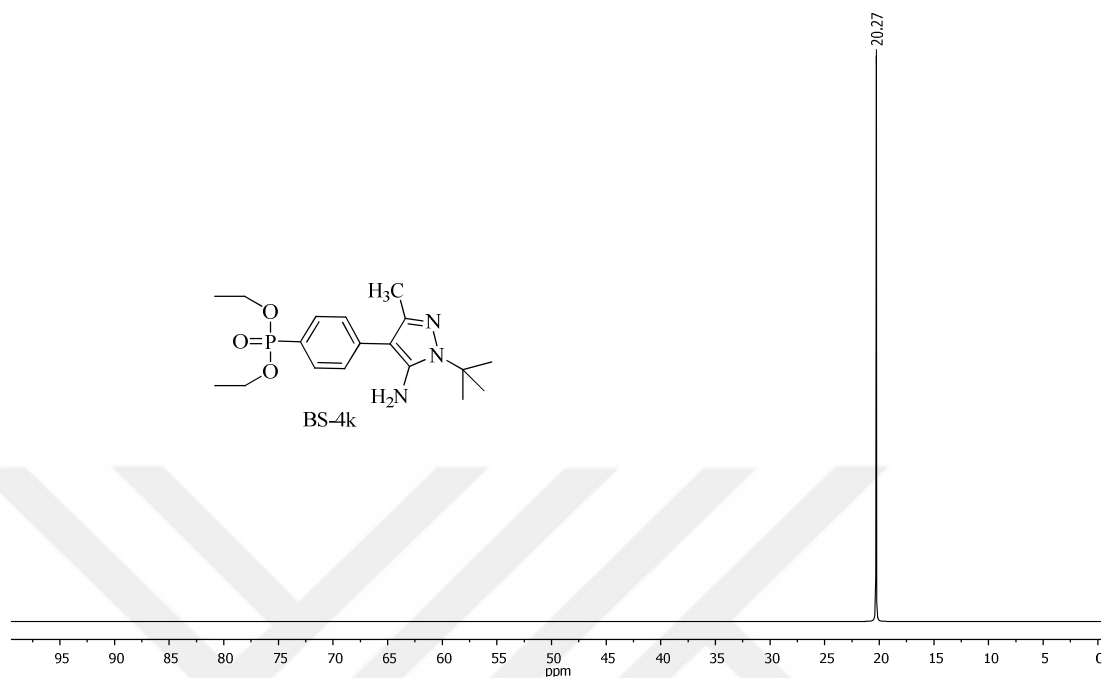
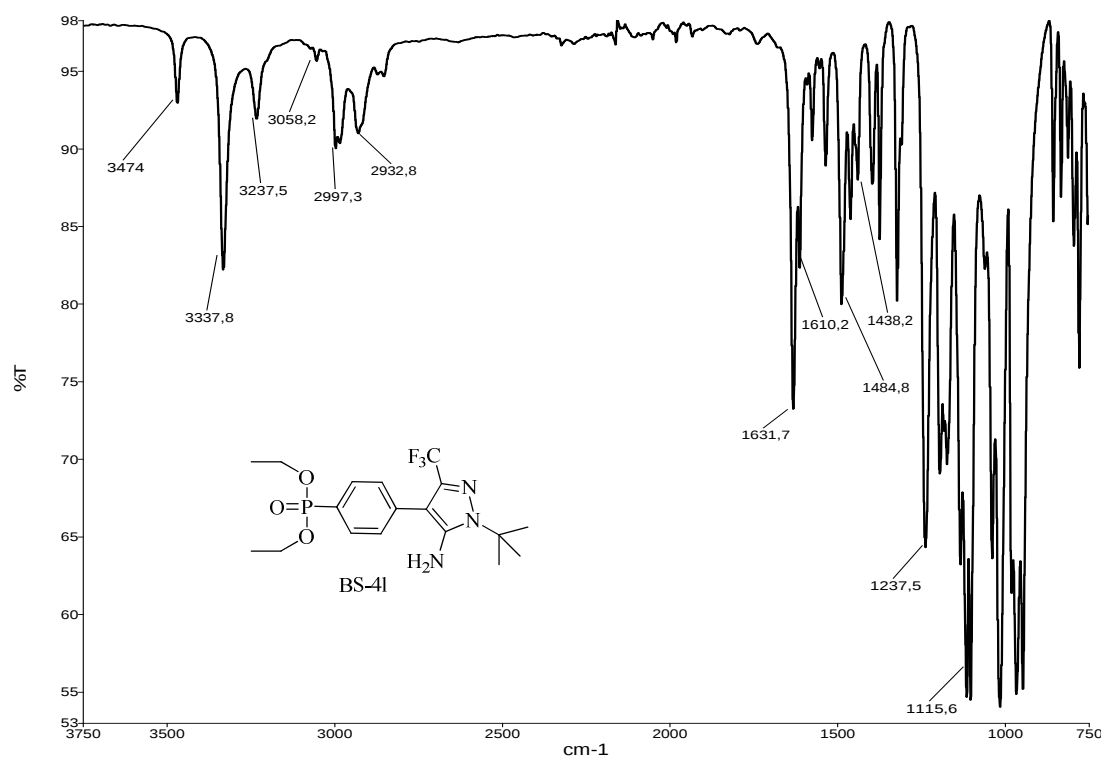
Ek 107: BS-4i bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 108: BS-4i bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

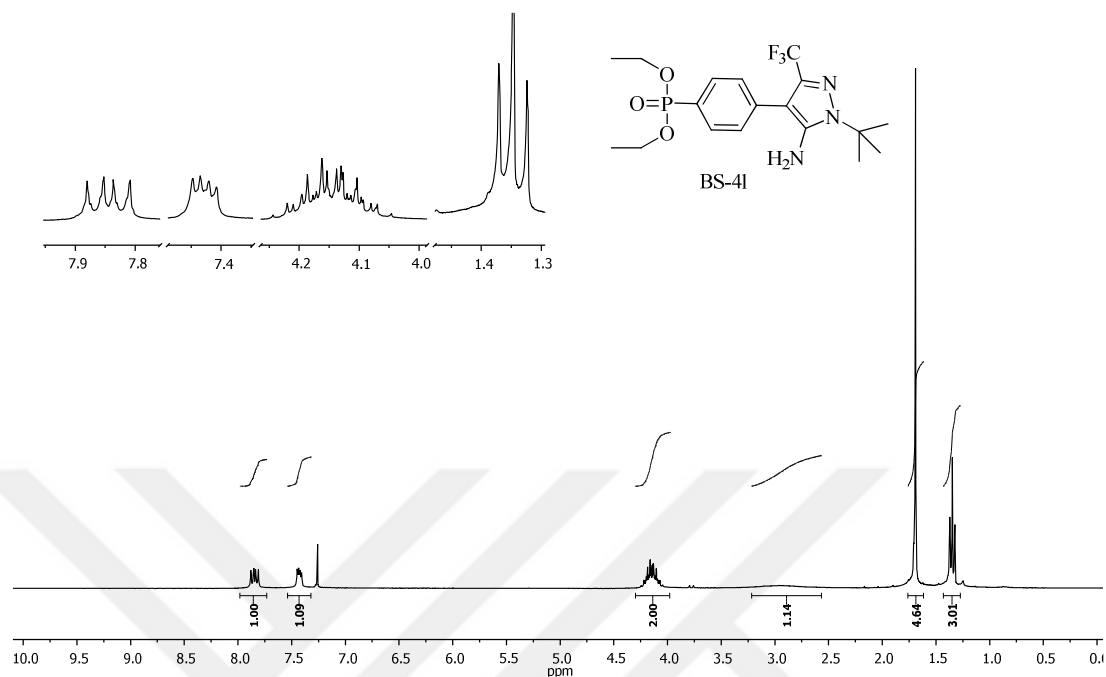
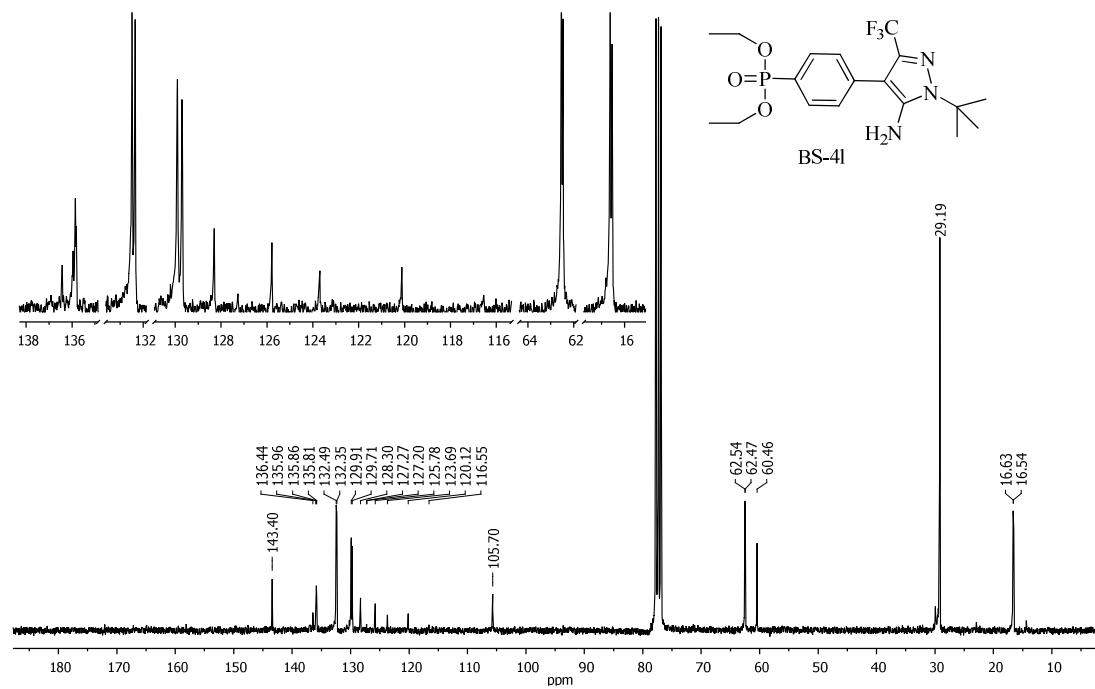
Ek 109: BS-4i bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 110: BS-4j bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

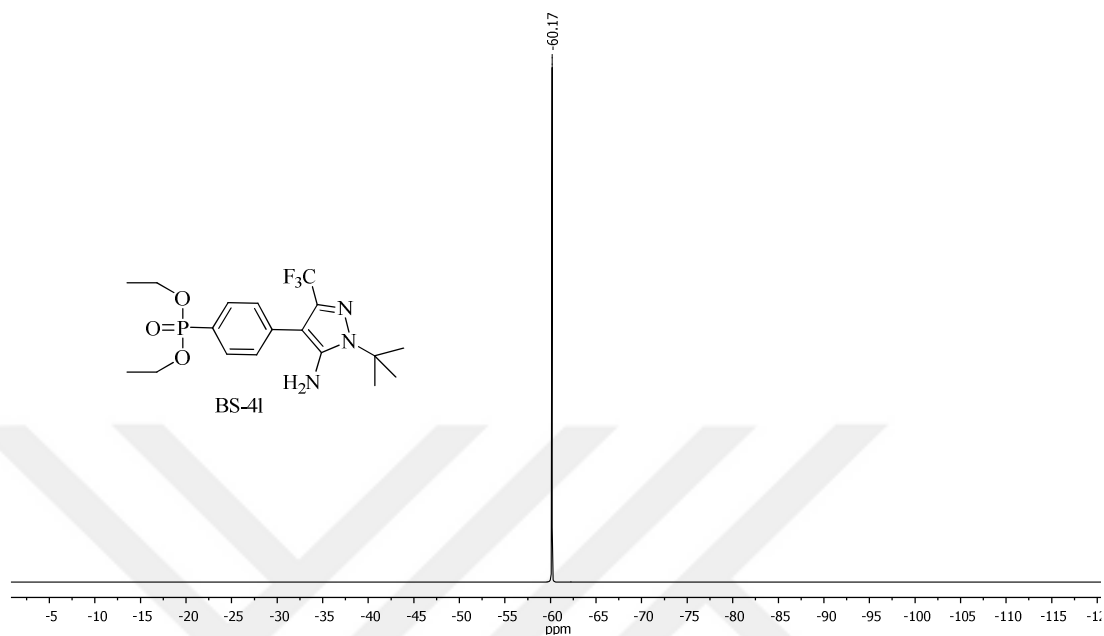
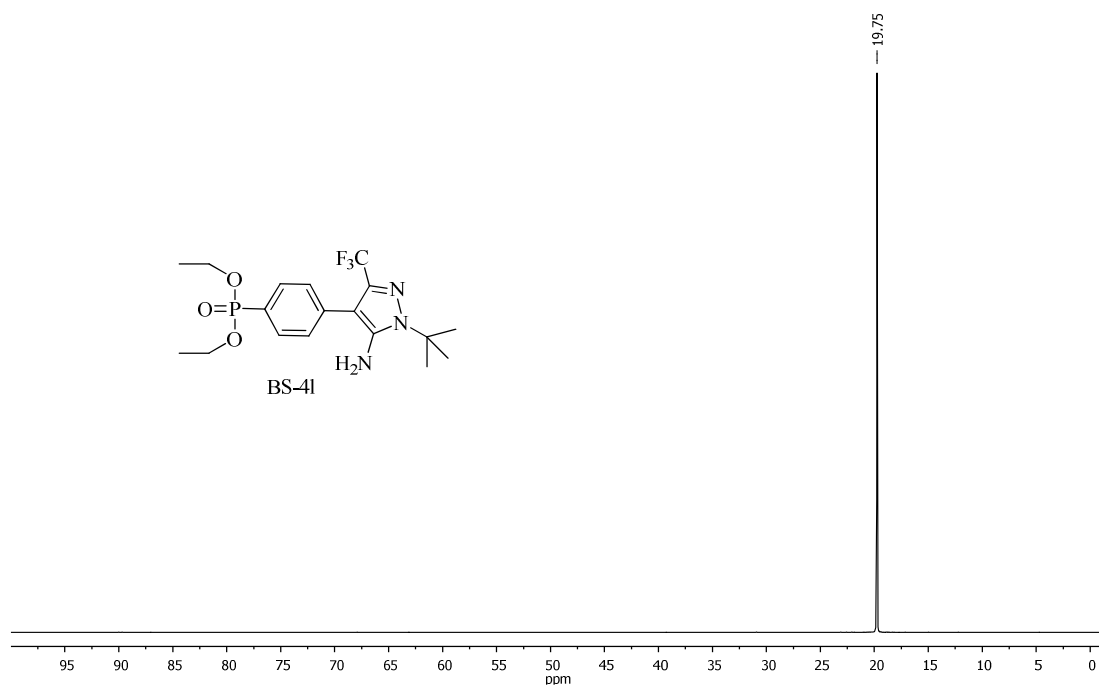
Ek 111: BS-4j bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 112: BS-4j bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Ek 113: BS-4j bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 114: BS-4k bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

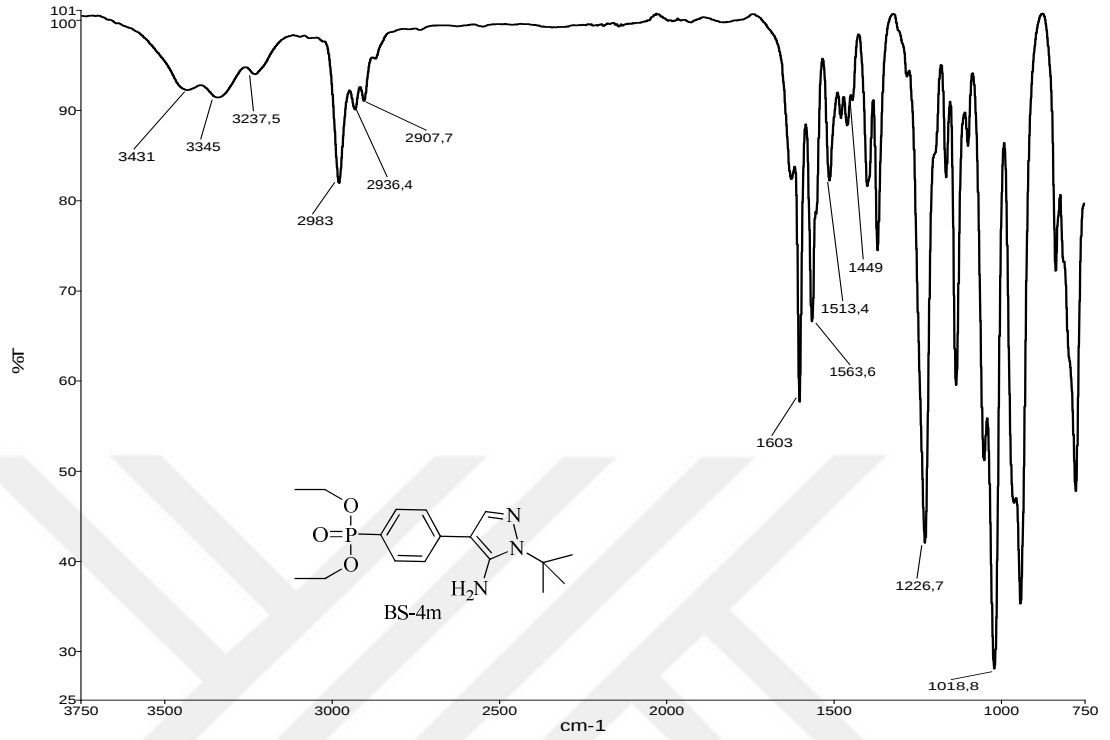
Ek 115: BS-4k bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 116: BS-4k bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Ek 117: BS-4k bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 118: BS-4l bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

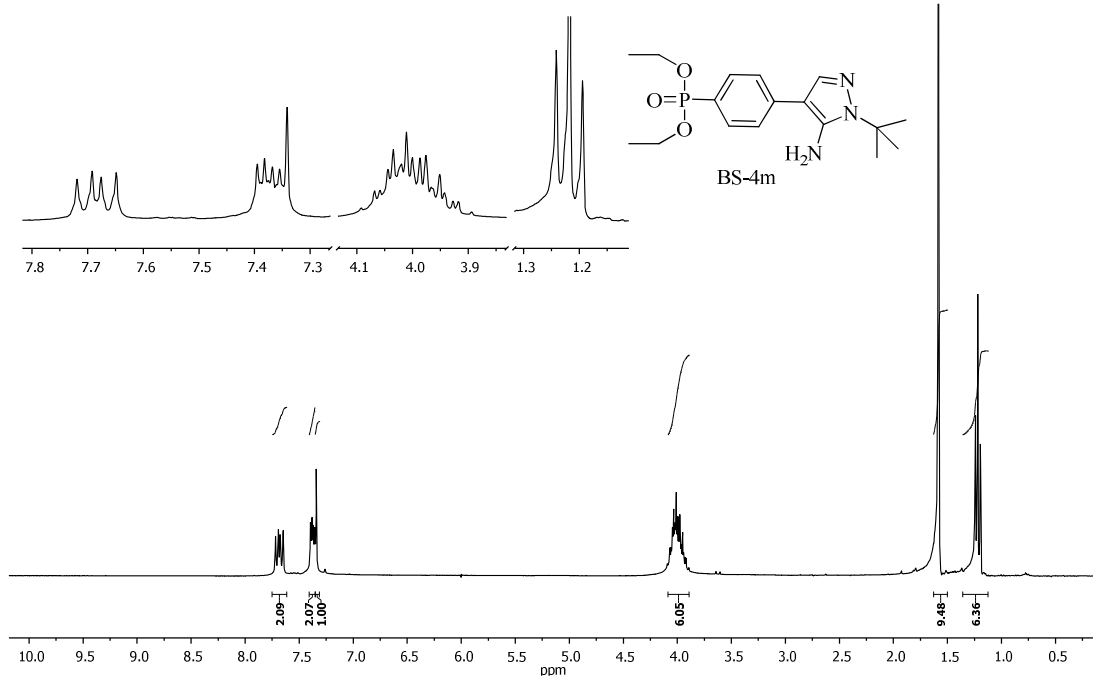
Ek 119: BS-4I bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 120: BS-4I bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

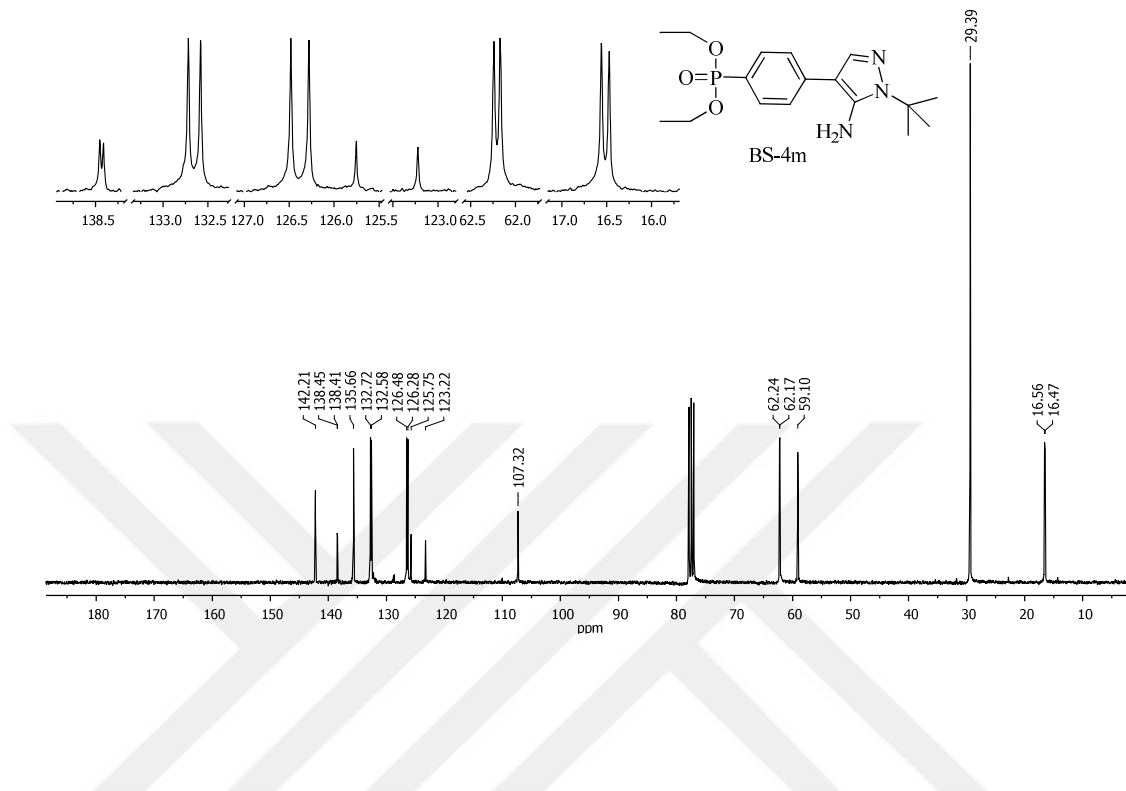
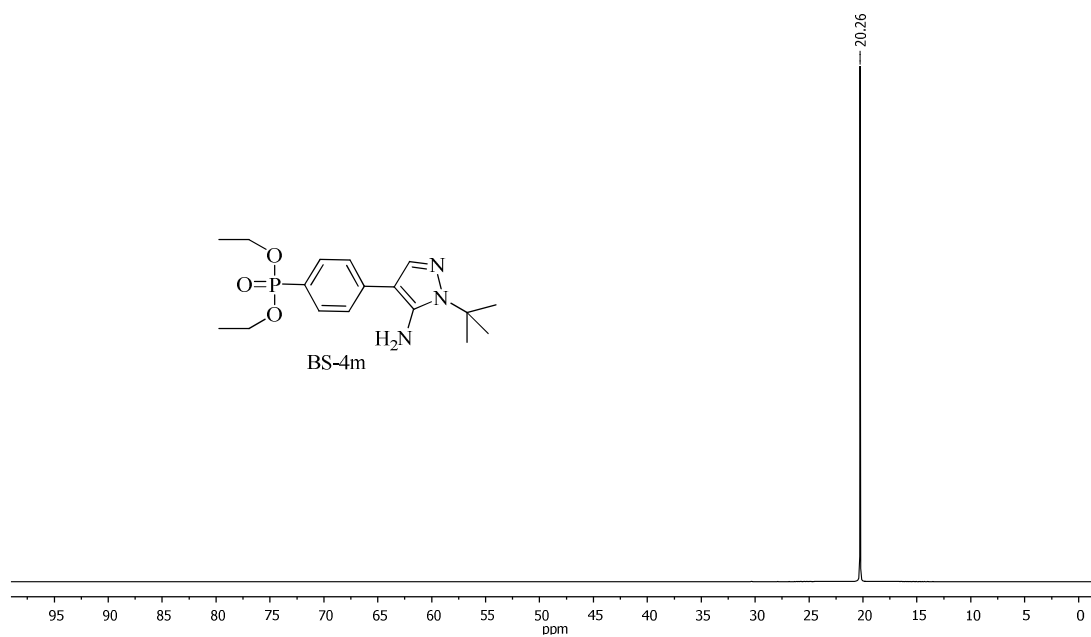
Ek 121: BS-4I bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (282 MHz, CDCl_3)Ek 122: BS-4I bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)

Ek 123: BS-4m bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

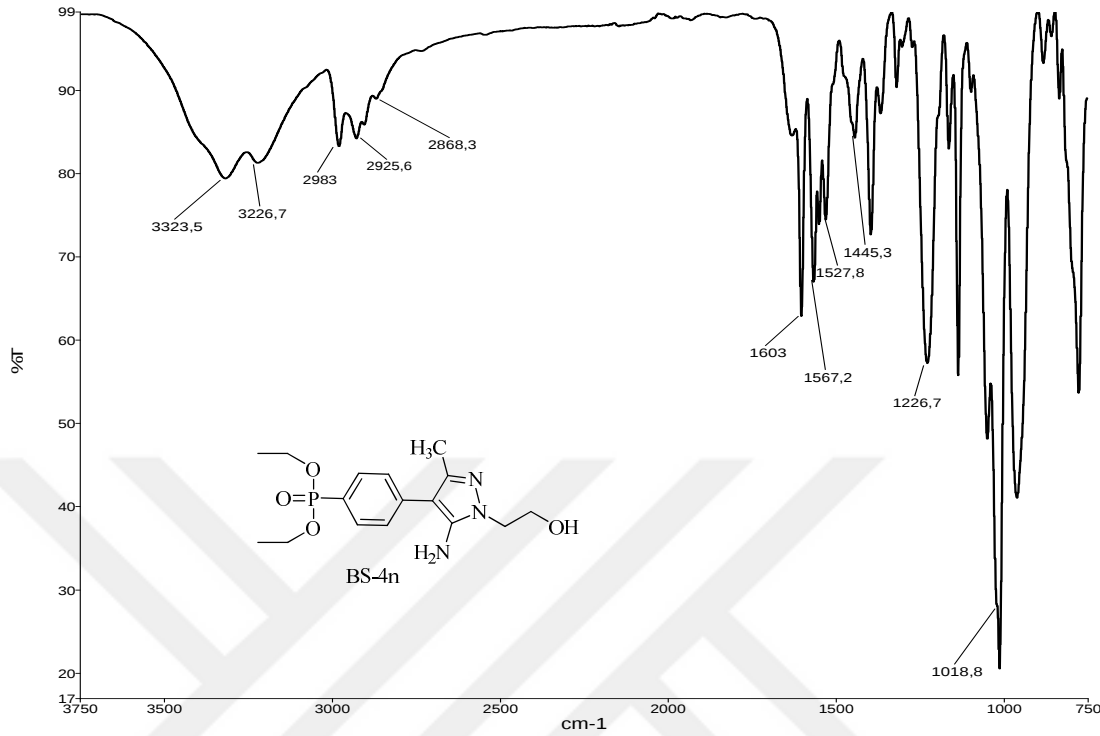


Ek 124: BS-4m bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

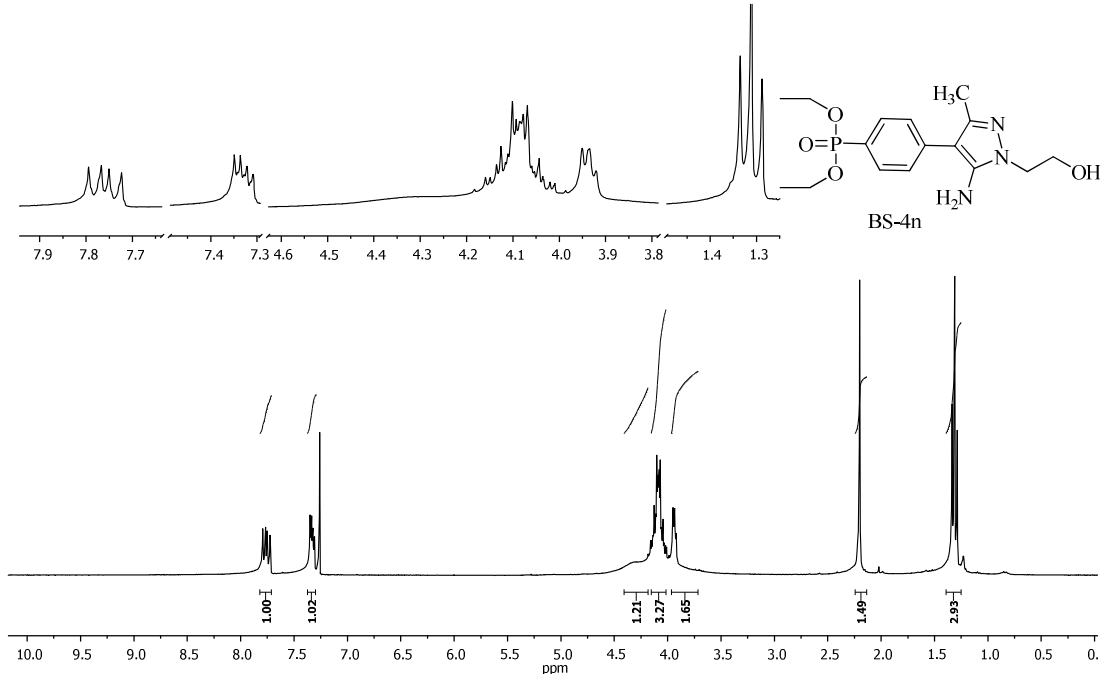


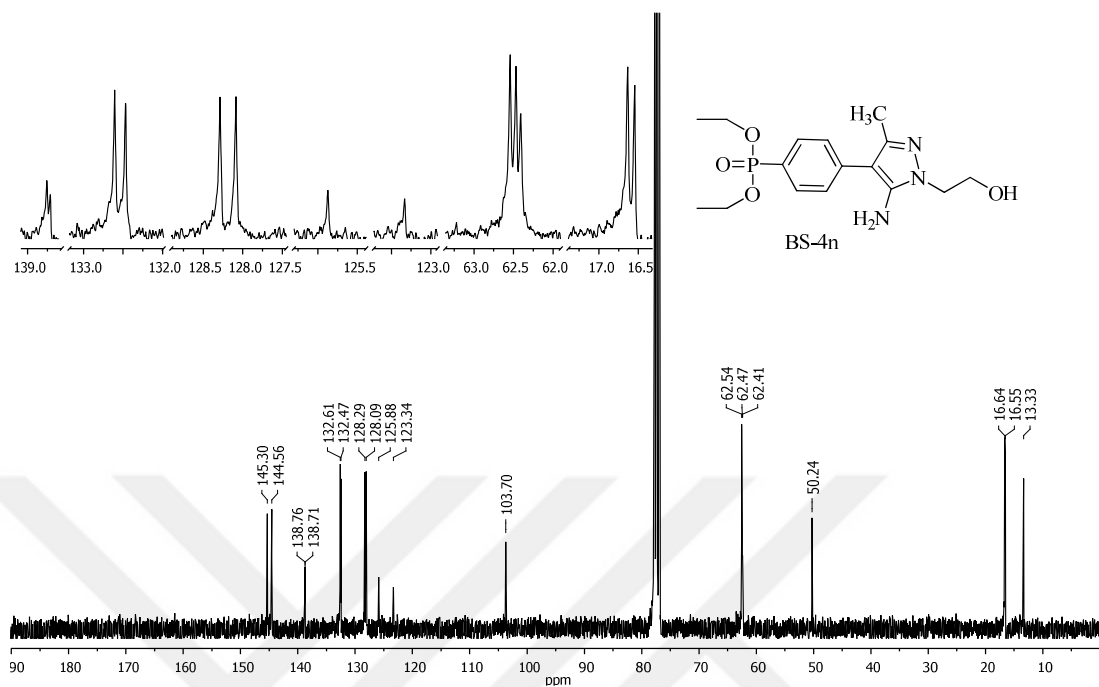
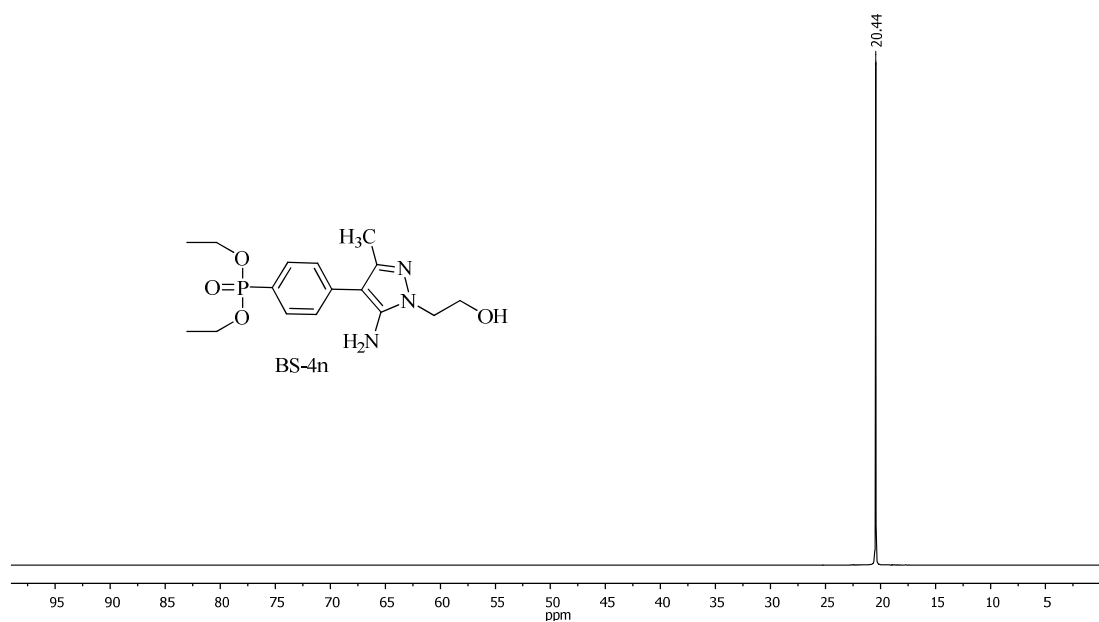
Ek 125: BS-4m bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 126: BS-4m bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)

Ek 127: BS-4n bileşiğinin IR spektrumu (cm⁻¹)

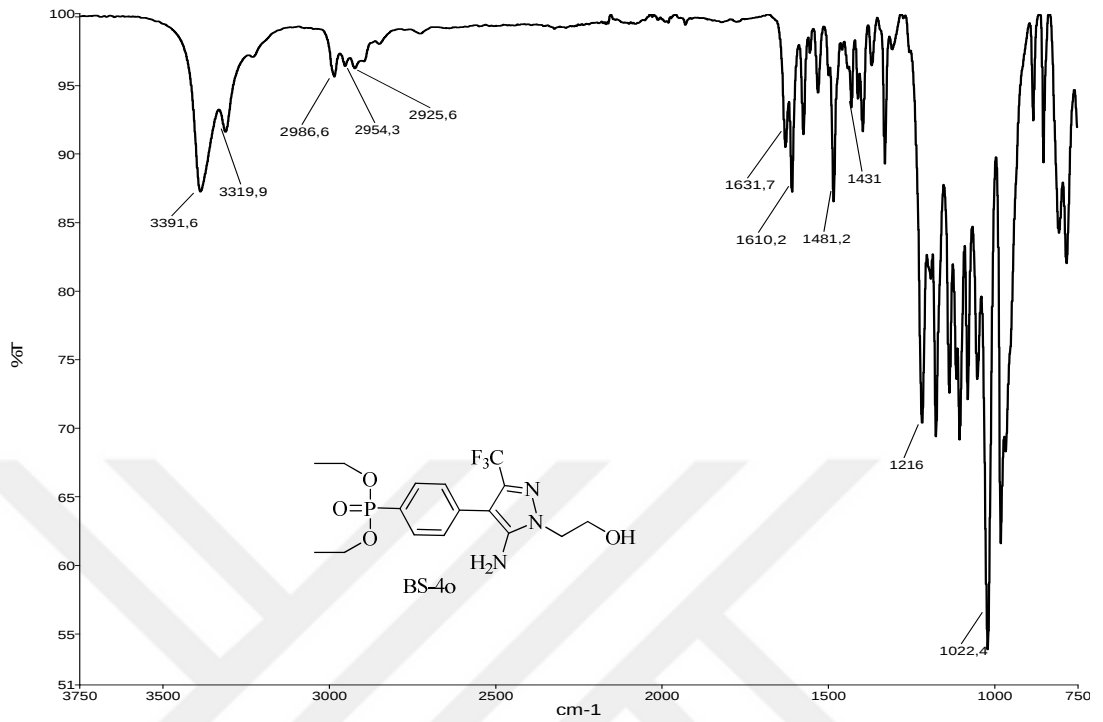


Ek 128: BS-4n bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

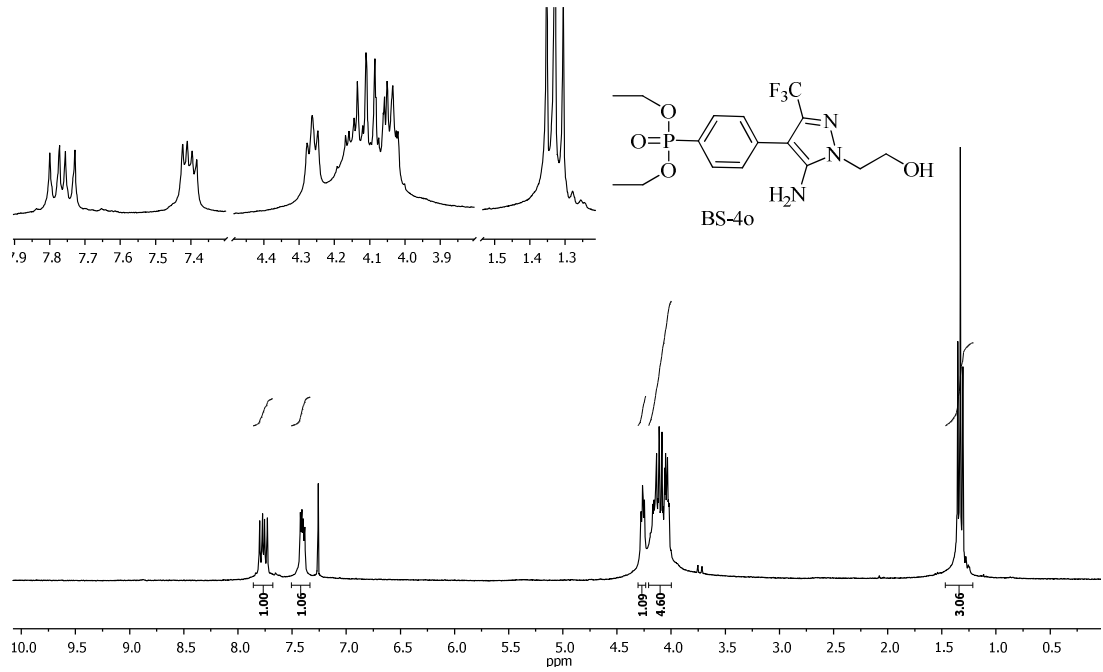


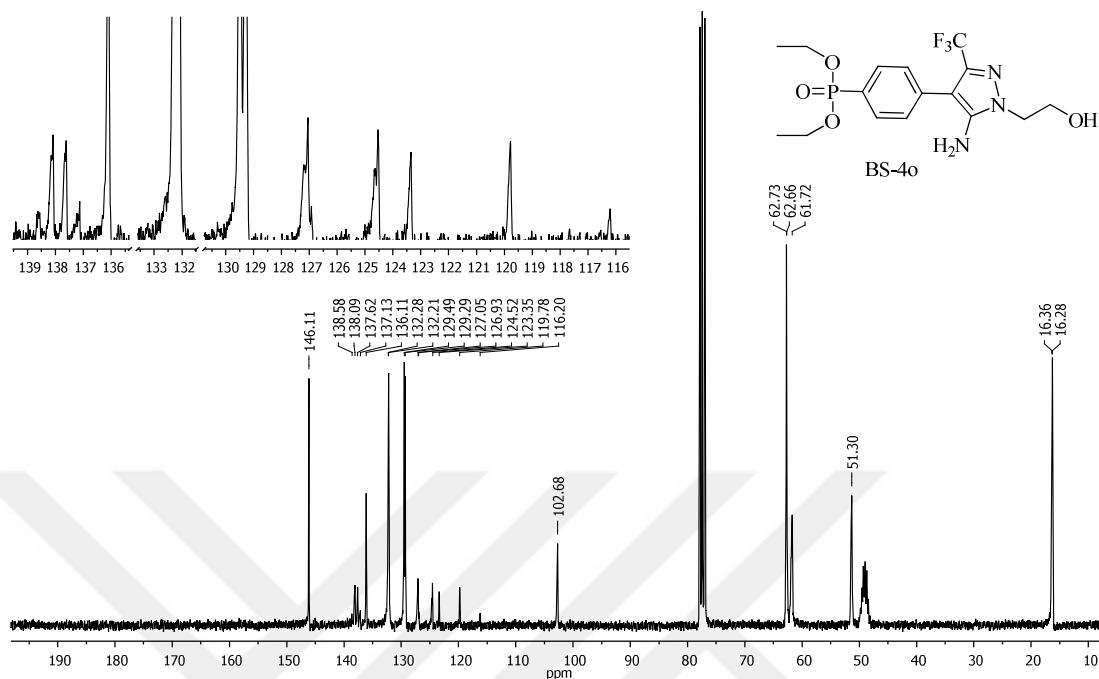
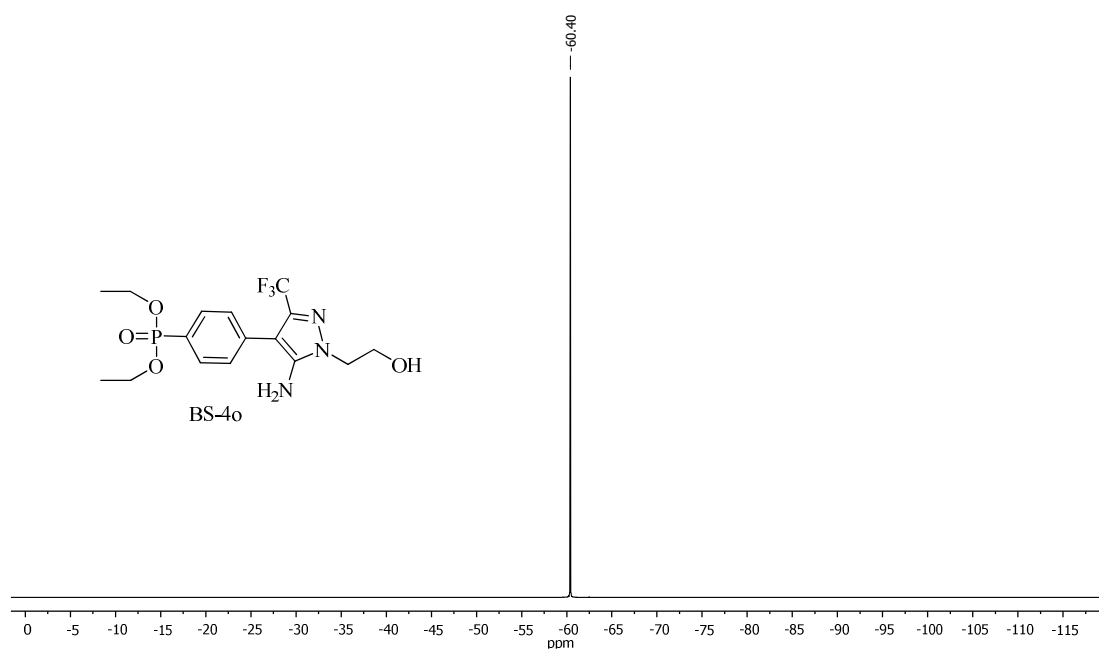
Ek 129: BS-4n bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 130: BS-4n bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)

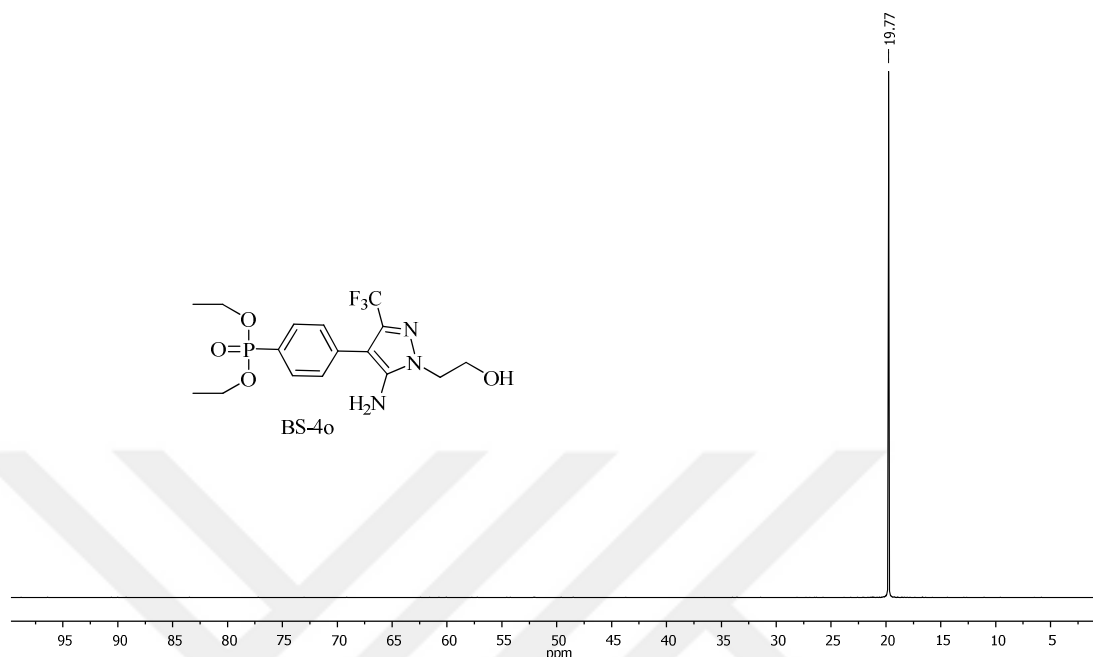
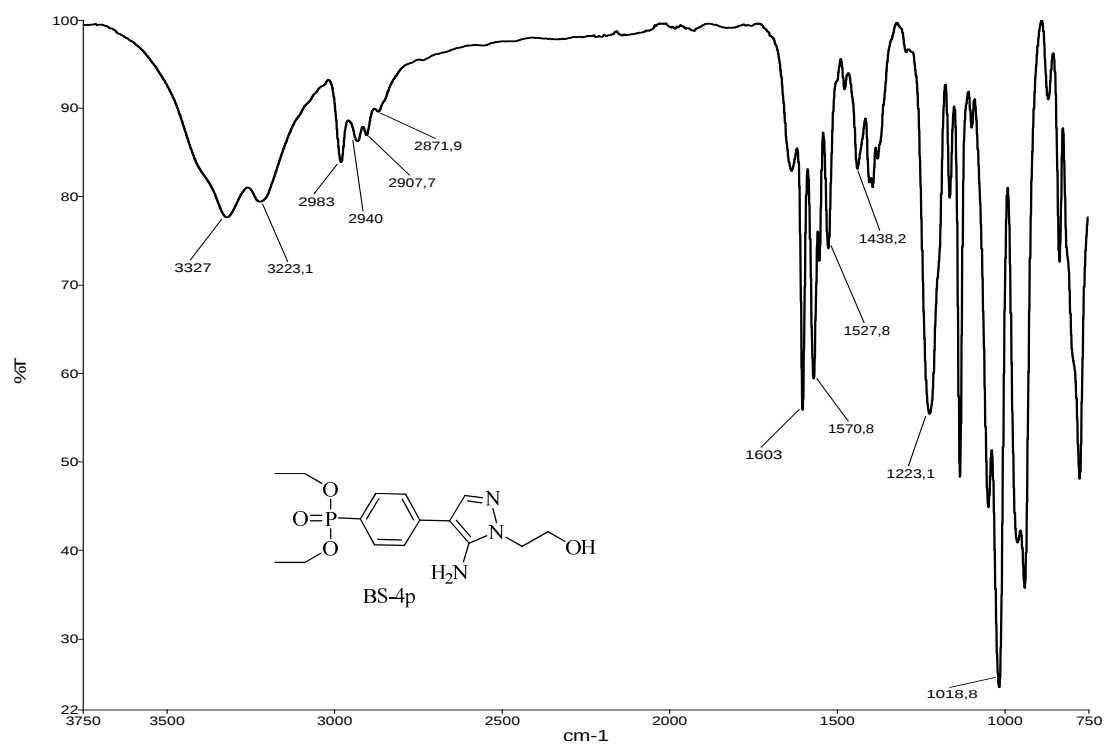
Ek 131: BS-4o bileşiğinin IR spektrumu (cm⁻¹)

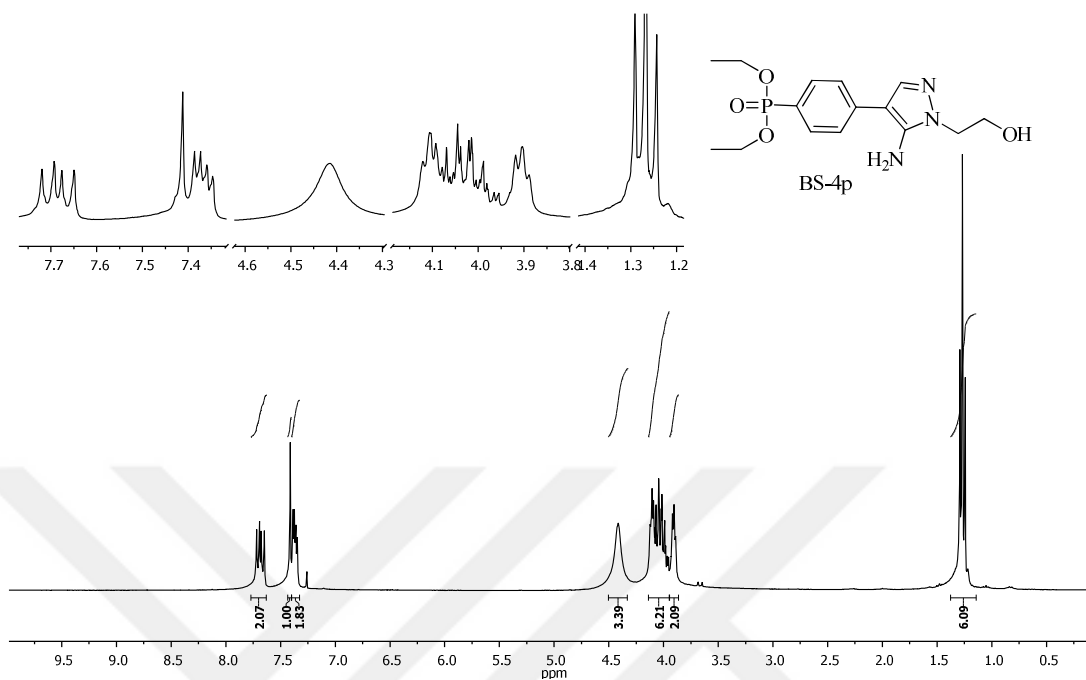
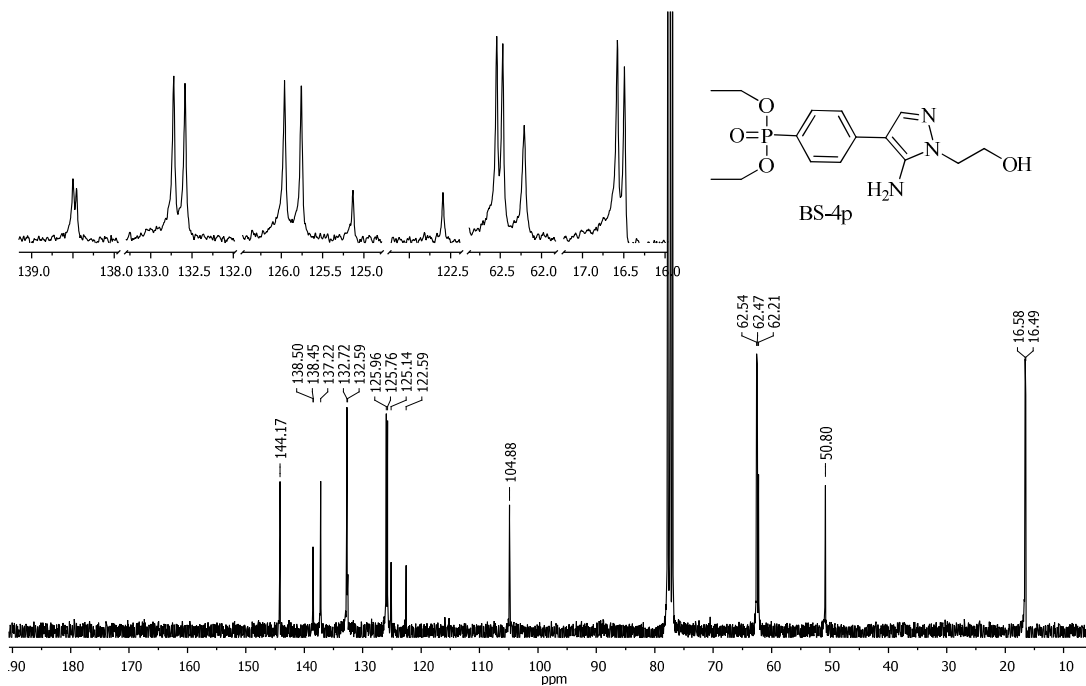


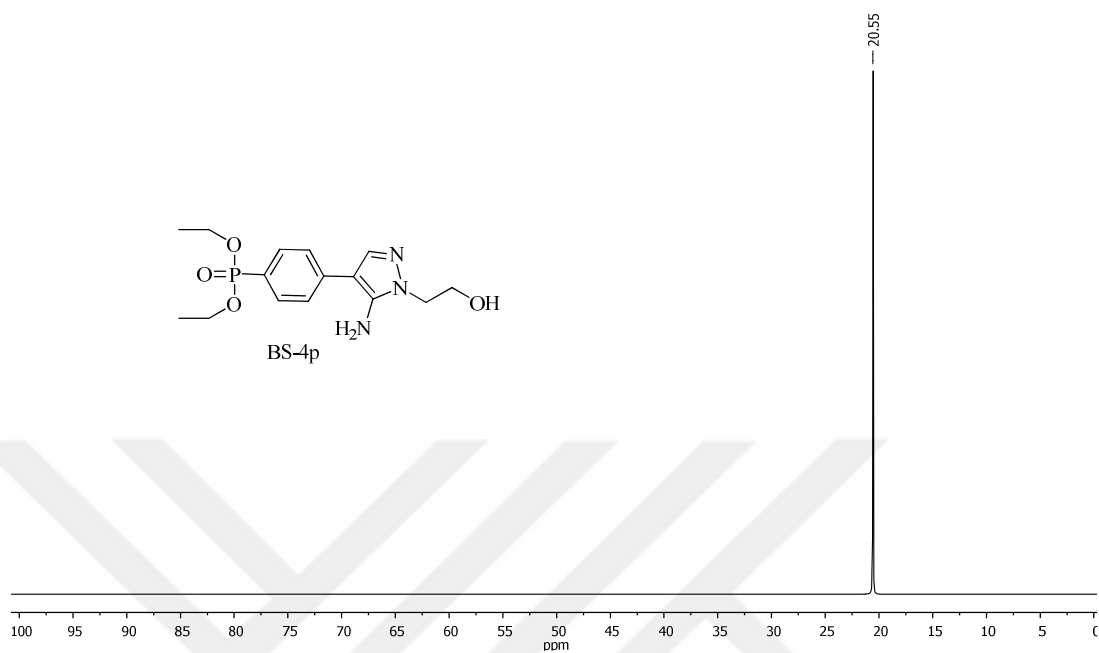
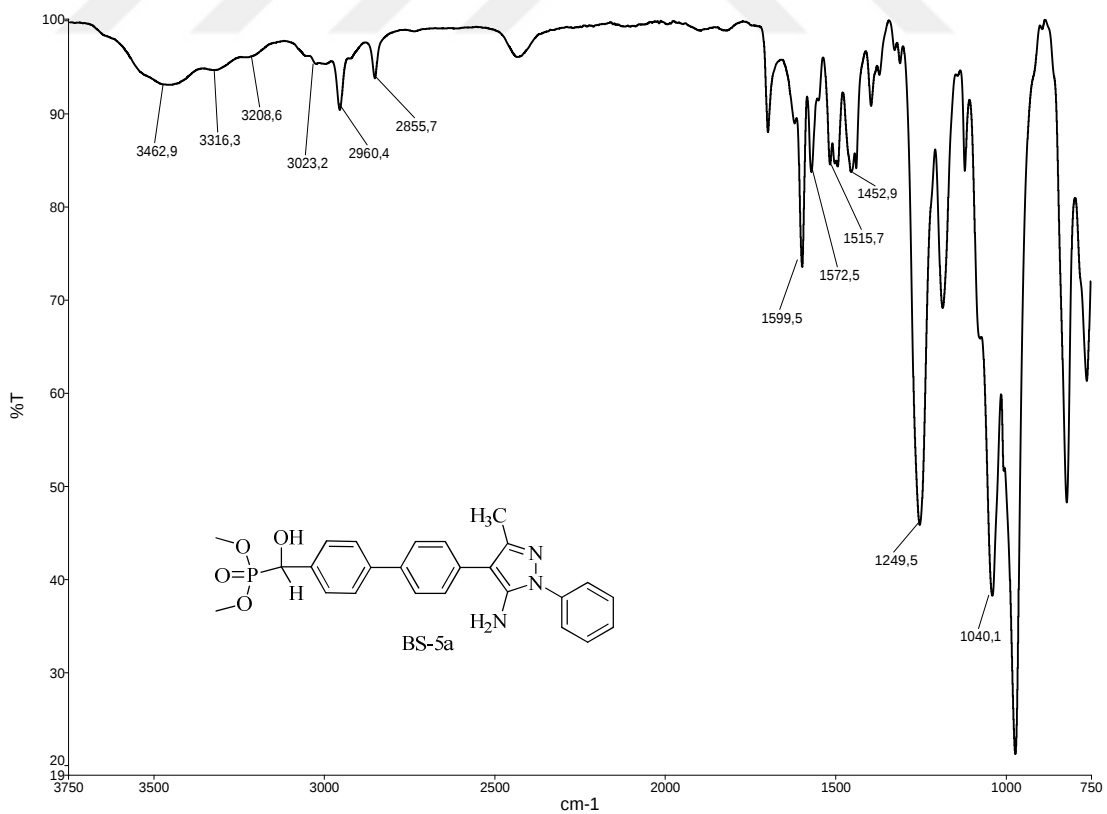
Ek 132: BS-4o bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

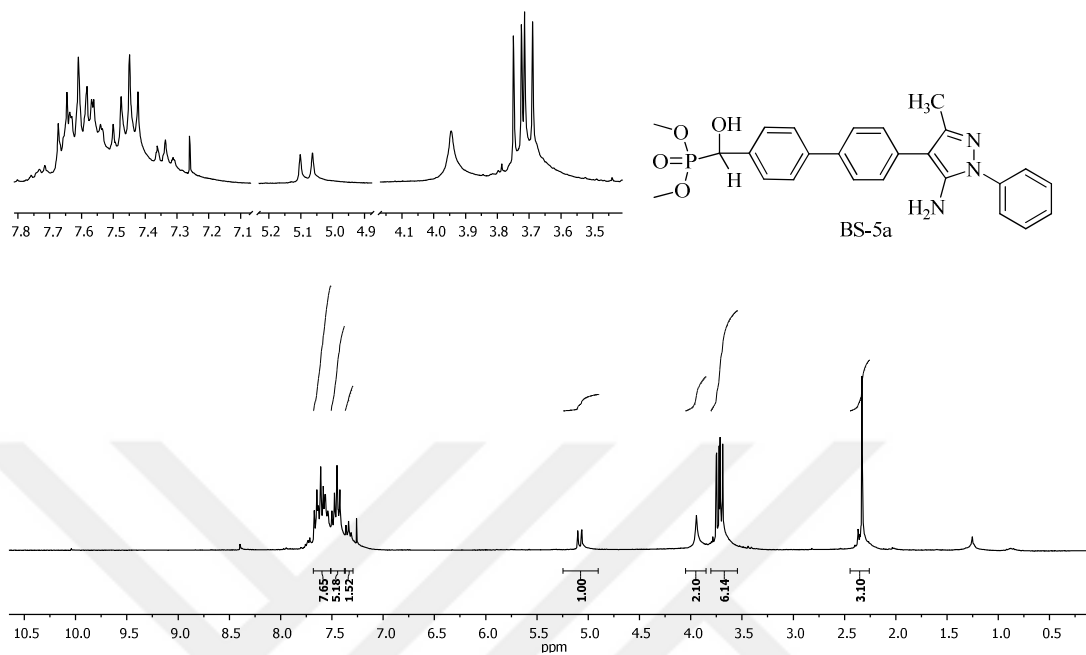
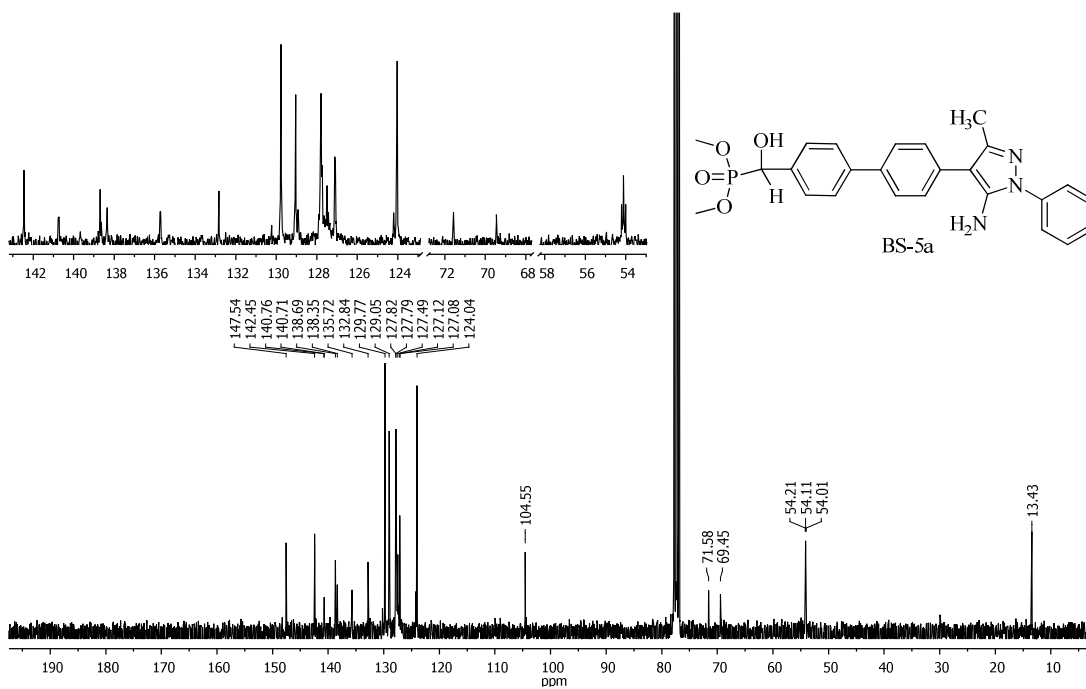


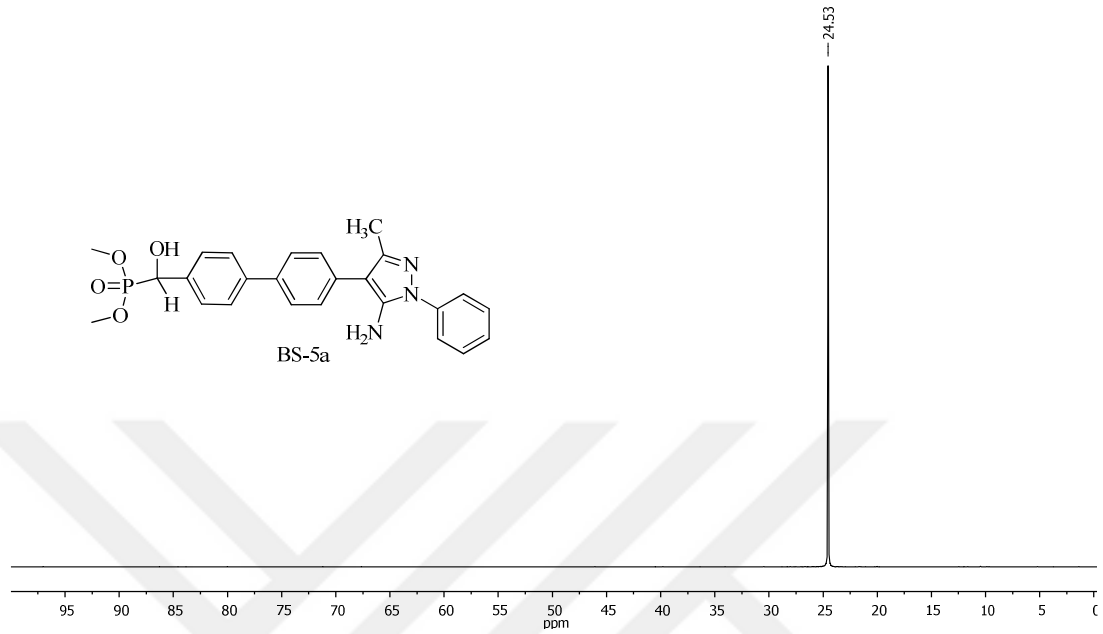
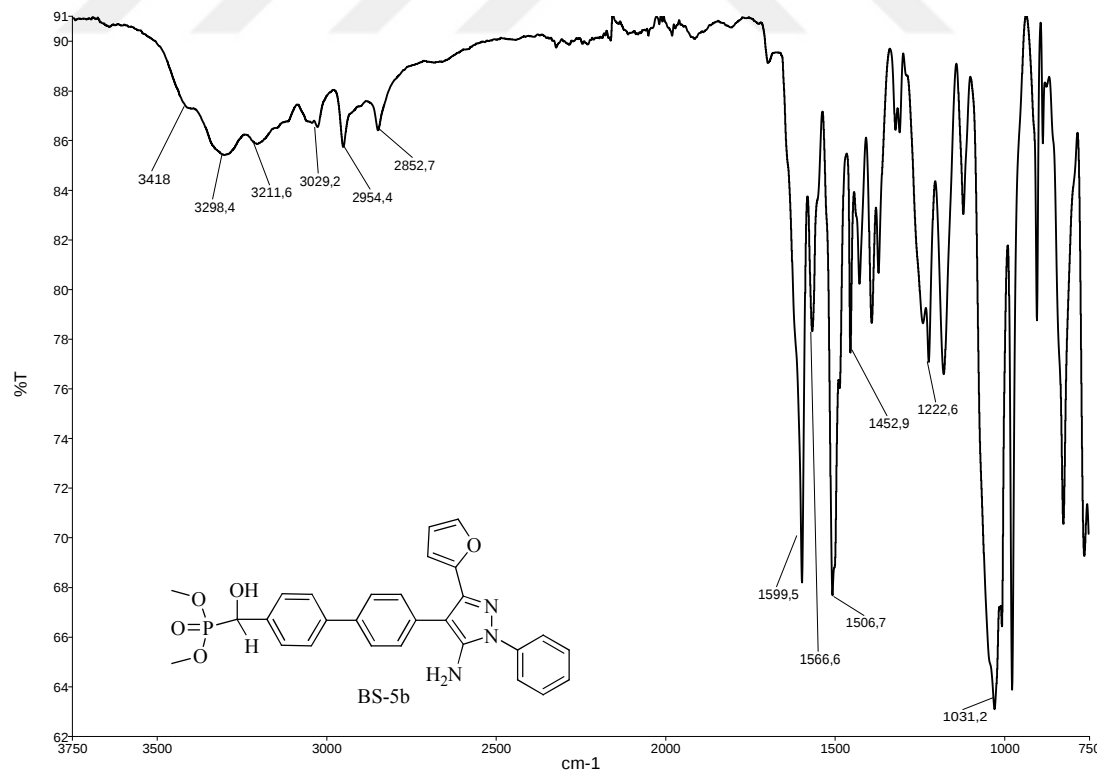
Ek 133: BS-4o bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)Ek 134: BS-4o bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (282 MHz, CDCl_3)

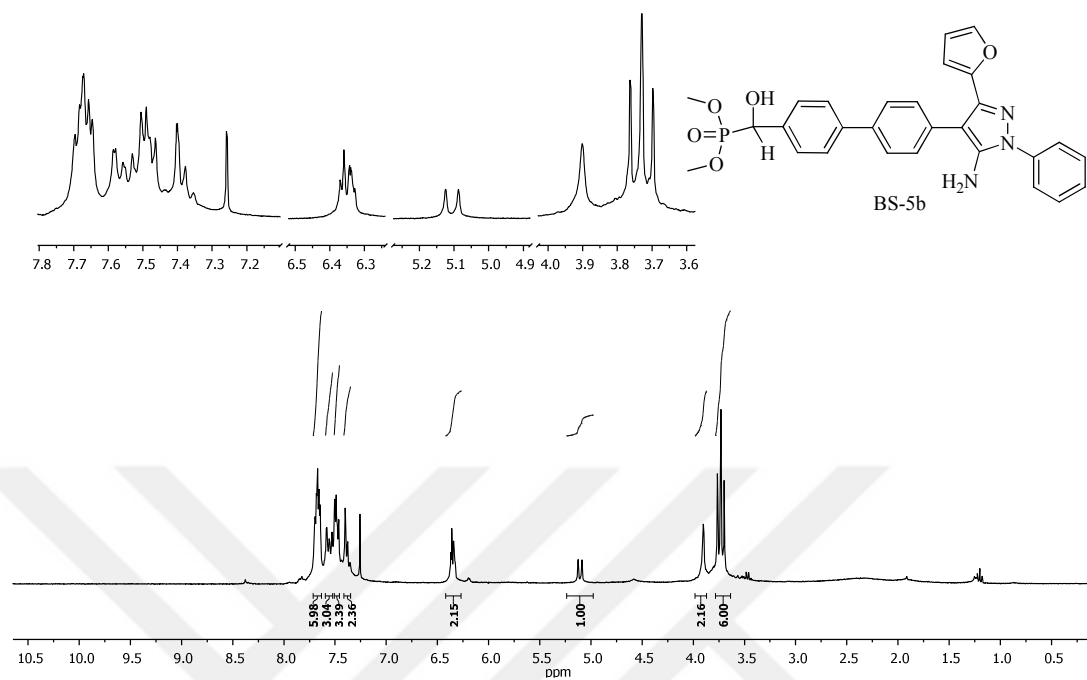
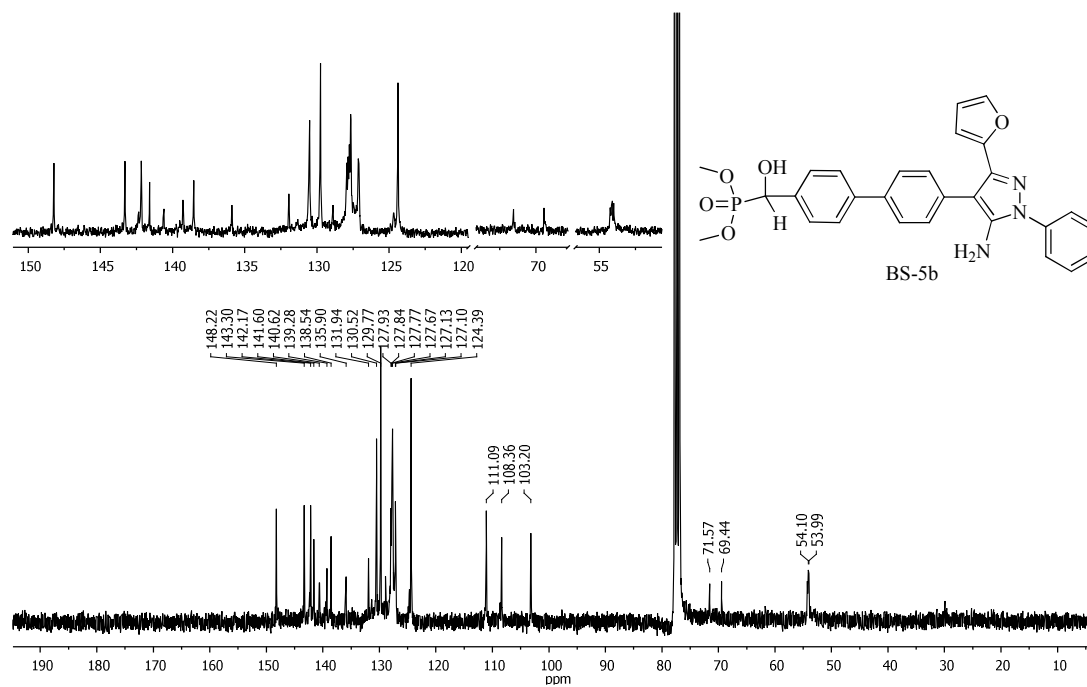
Ek 135: BS-4o bileşiminin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 136: BS-4p bileşiminin IR spektrumu (cm^{-1})

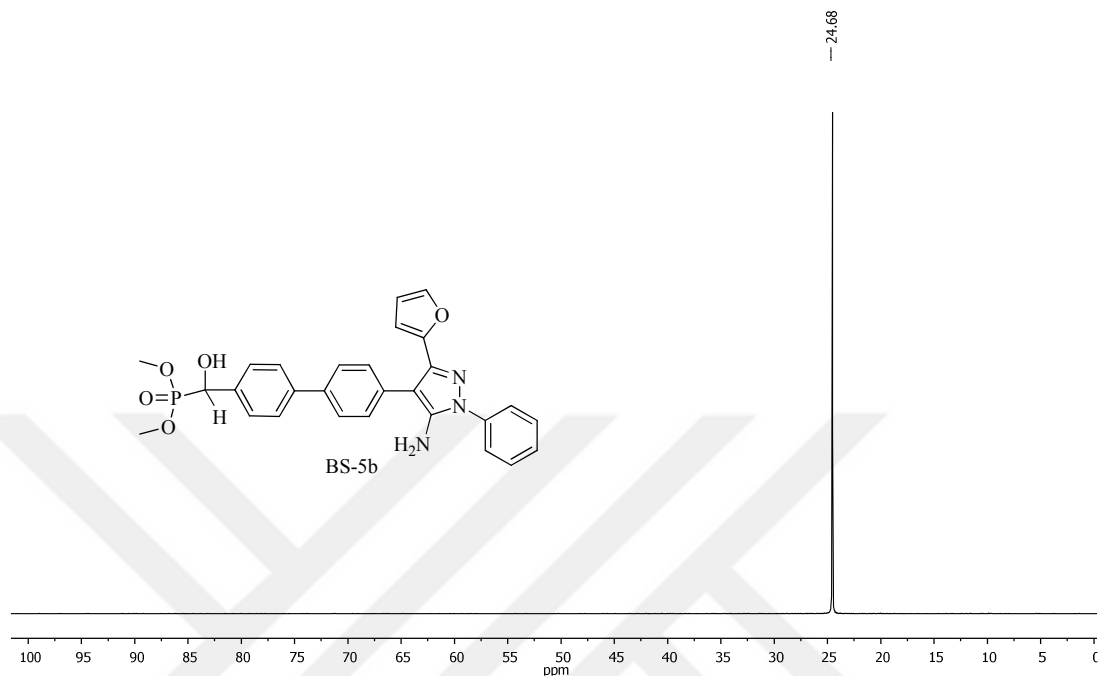
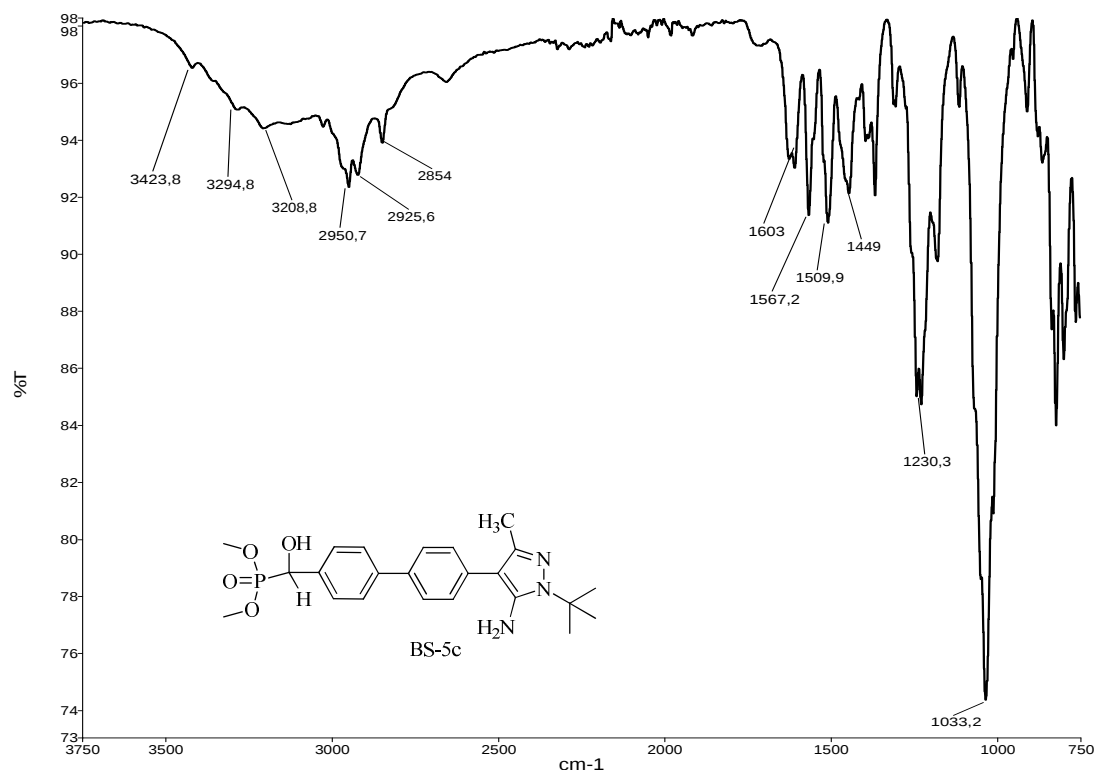
Ek 137: BS-4p bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 138: BS-4p bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

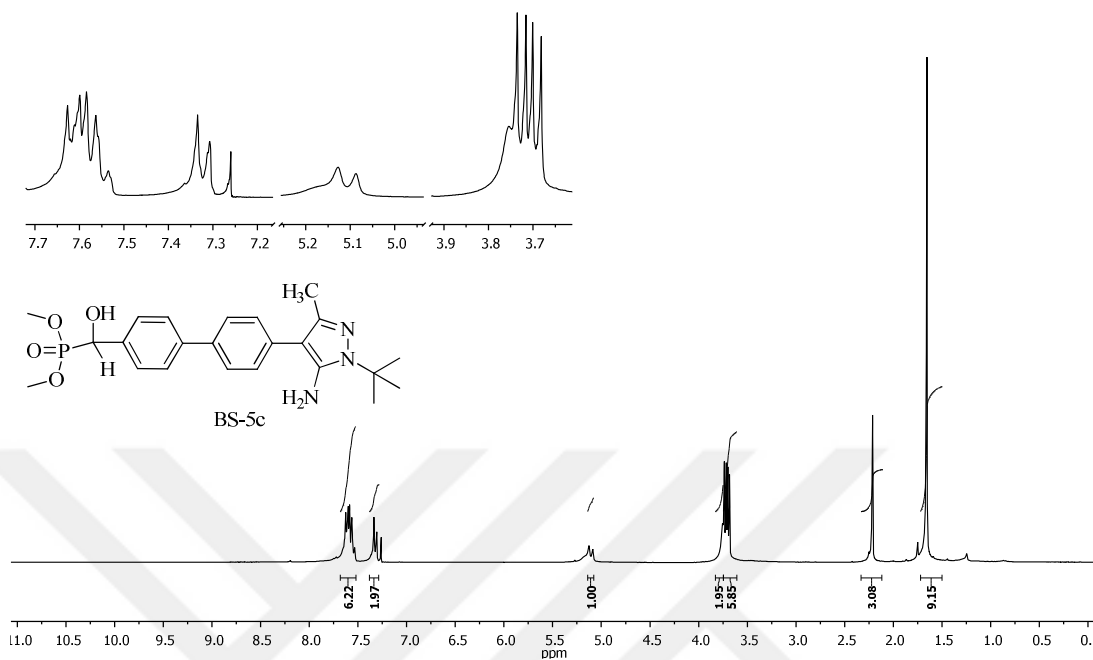
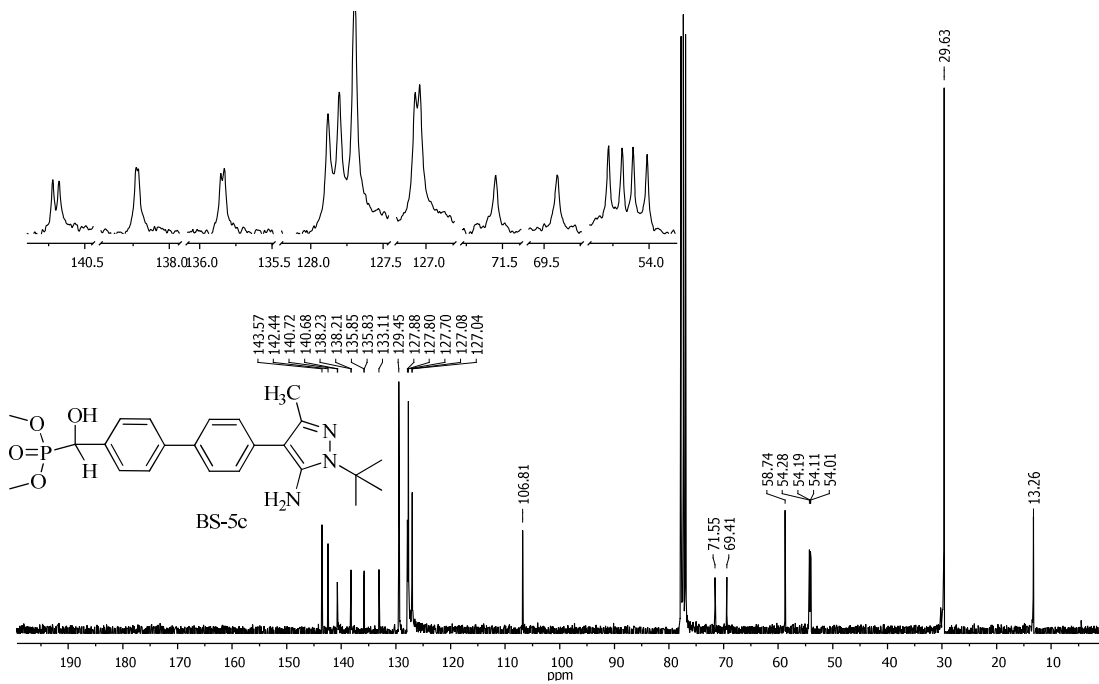
Ek 139: BS-4p bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 140: BS-5a bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

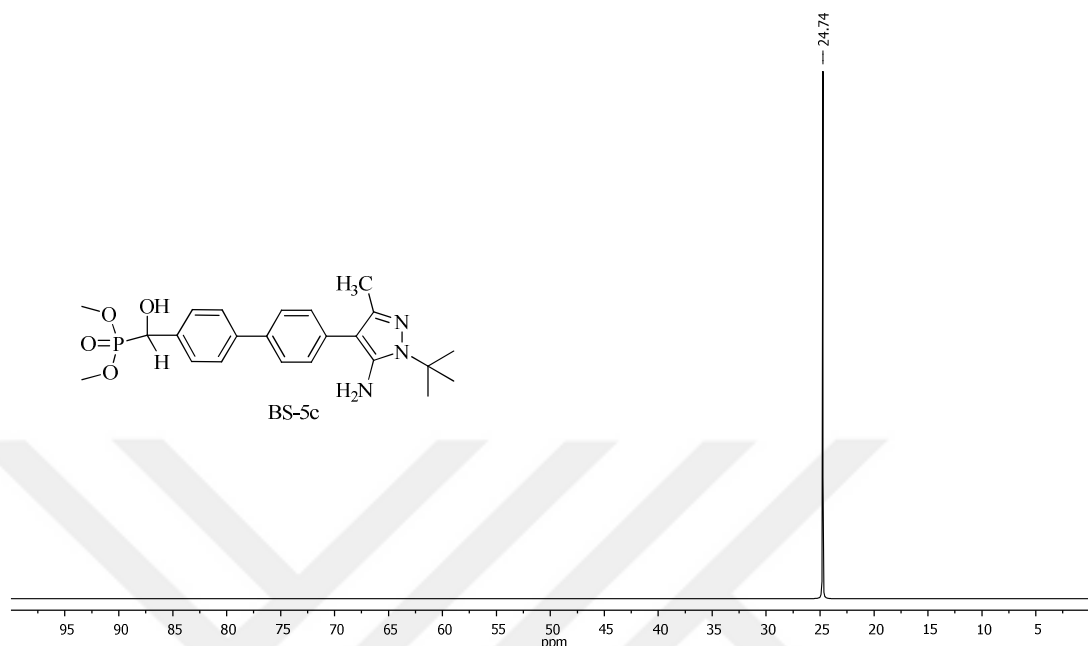
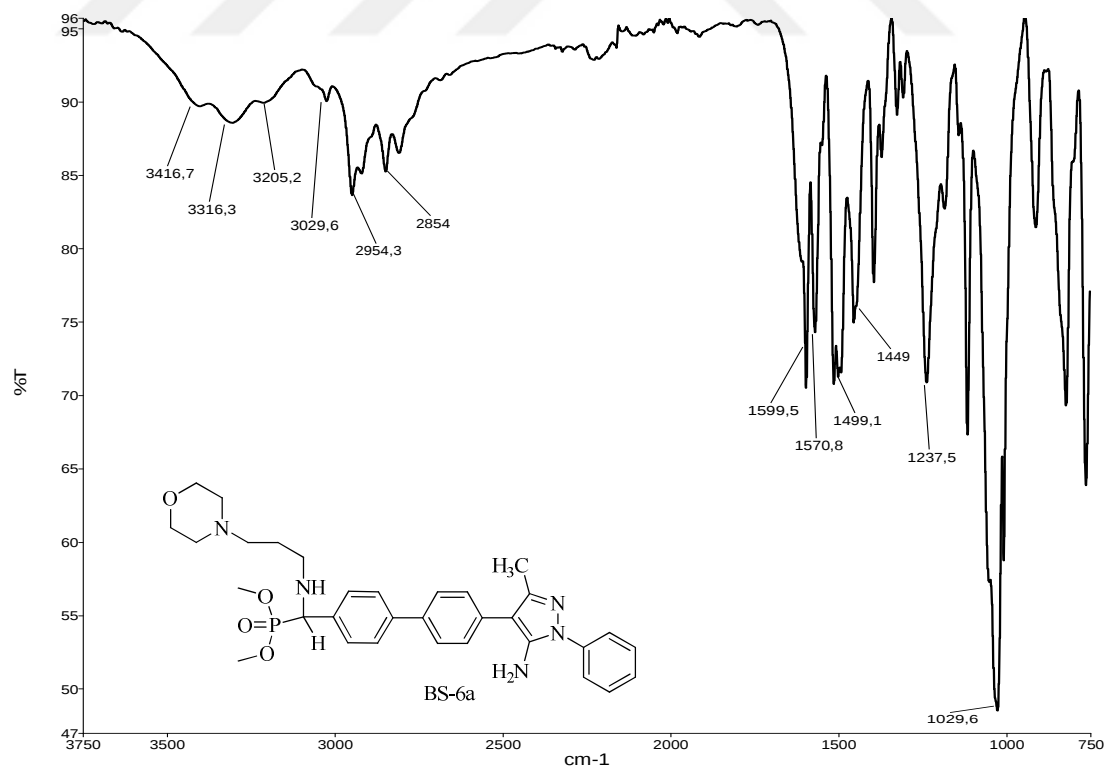
Ek 141: BS-5a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 142: BS-5a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

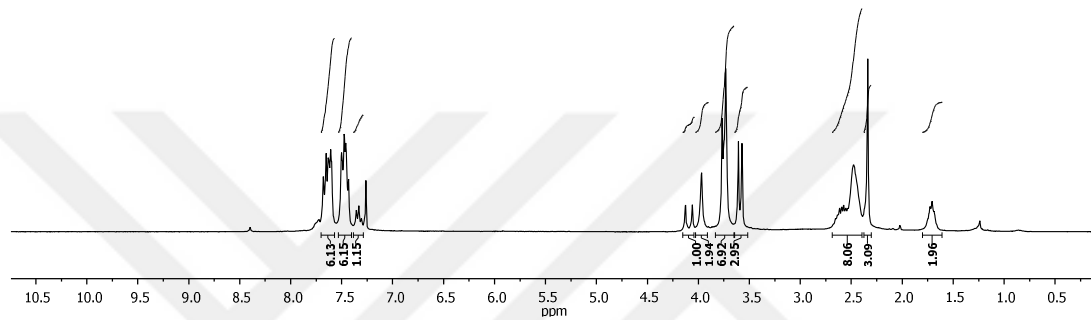
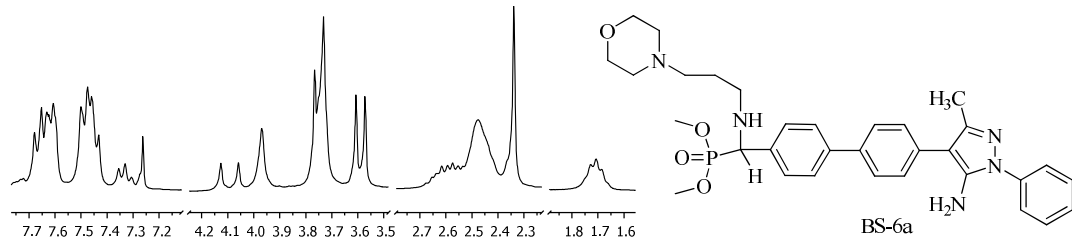
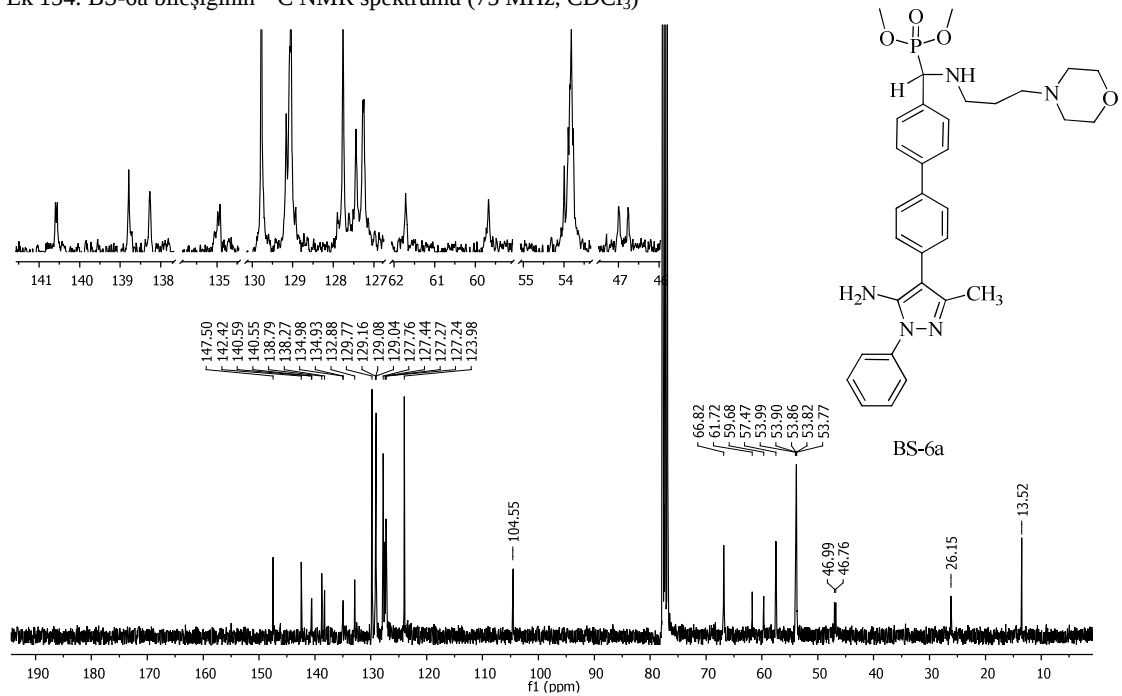
Ek 143: BS-5a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 144: BS-5b bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

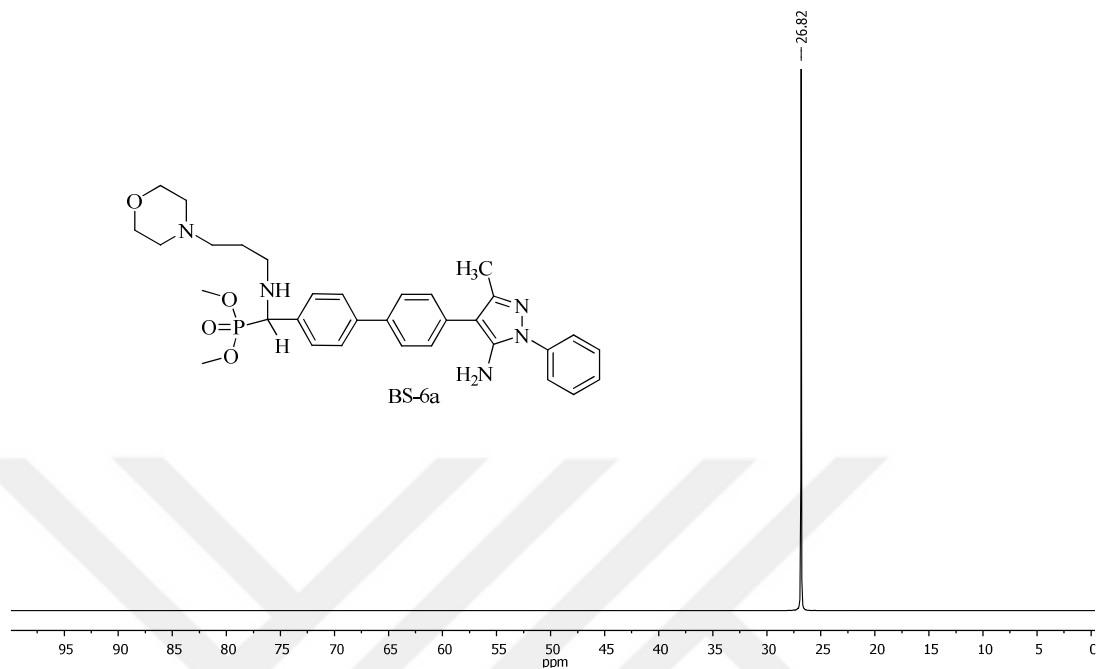
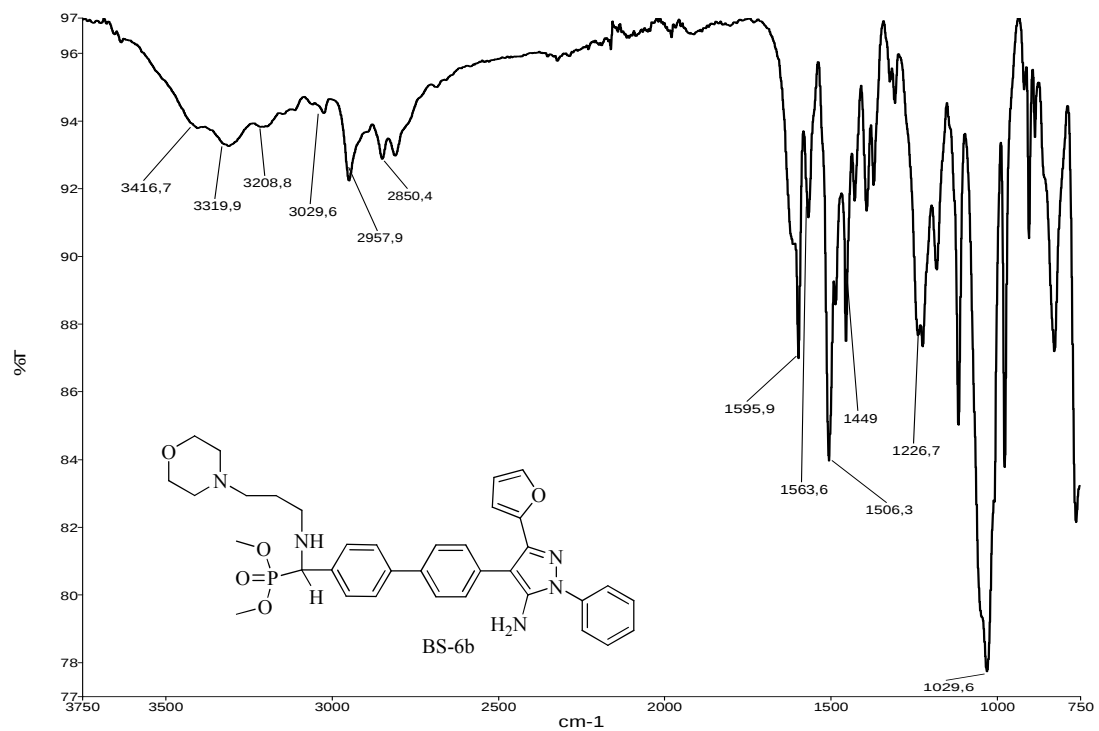
Ek 145: BS-5b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 146: BS-5b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

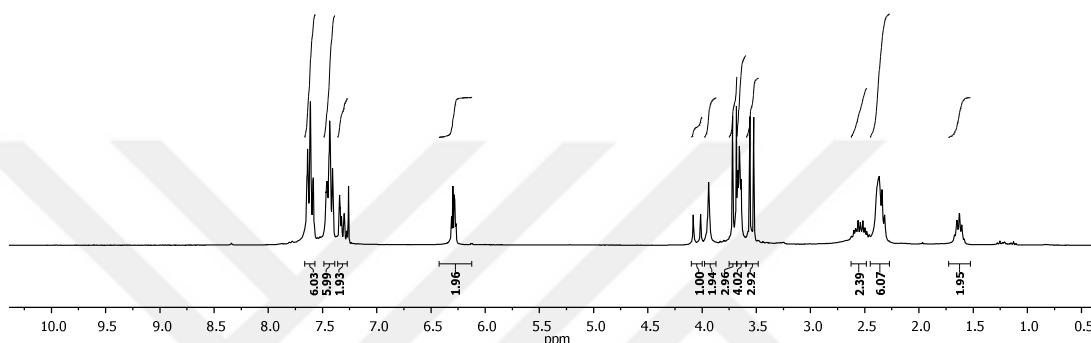
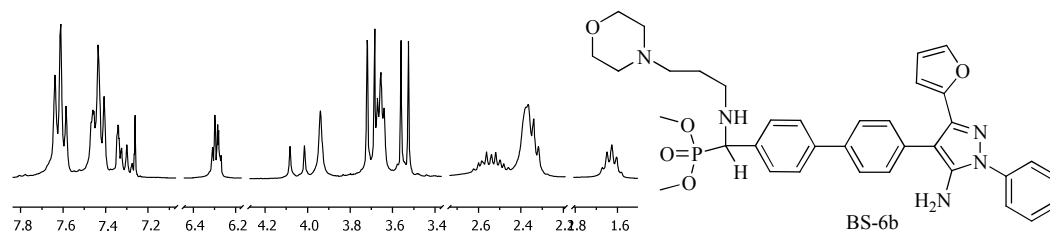
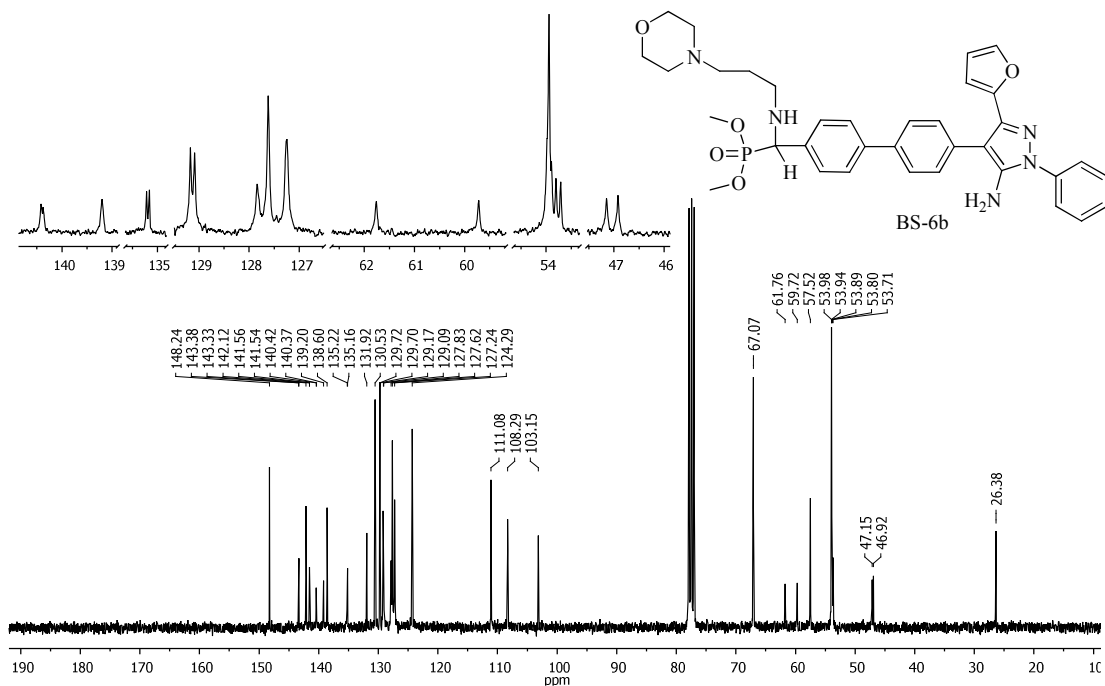
Ek 147: BS-5b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 148: BS-5c bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

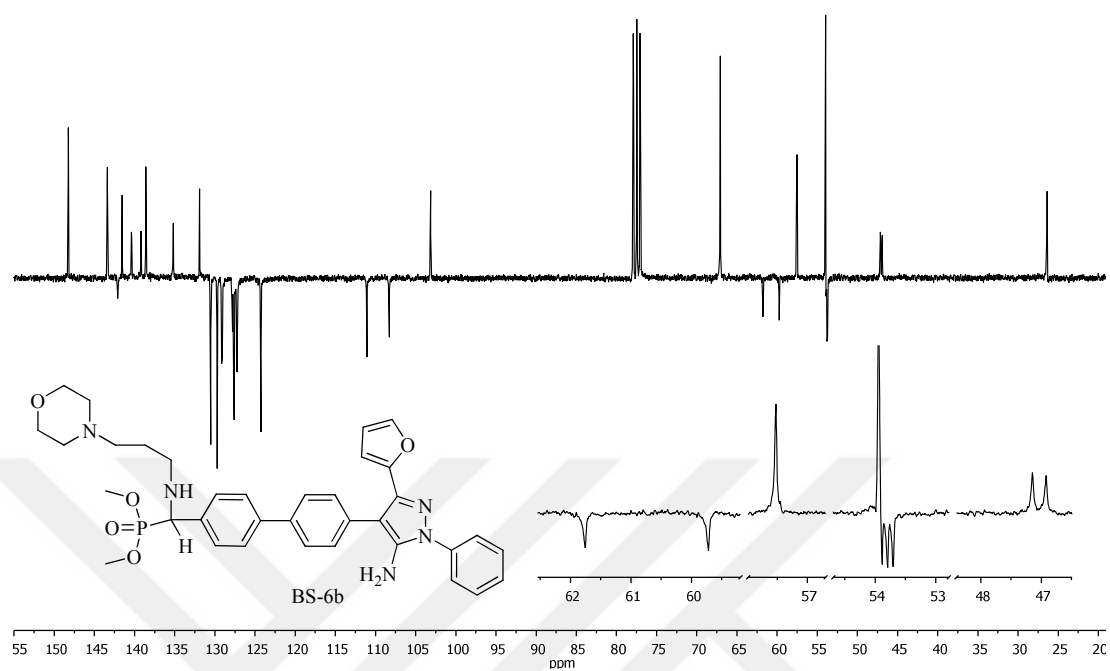
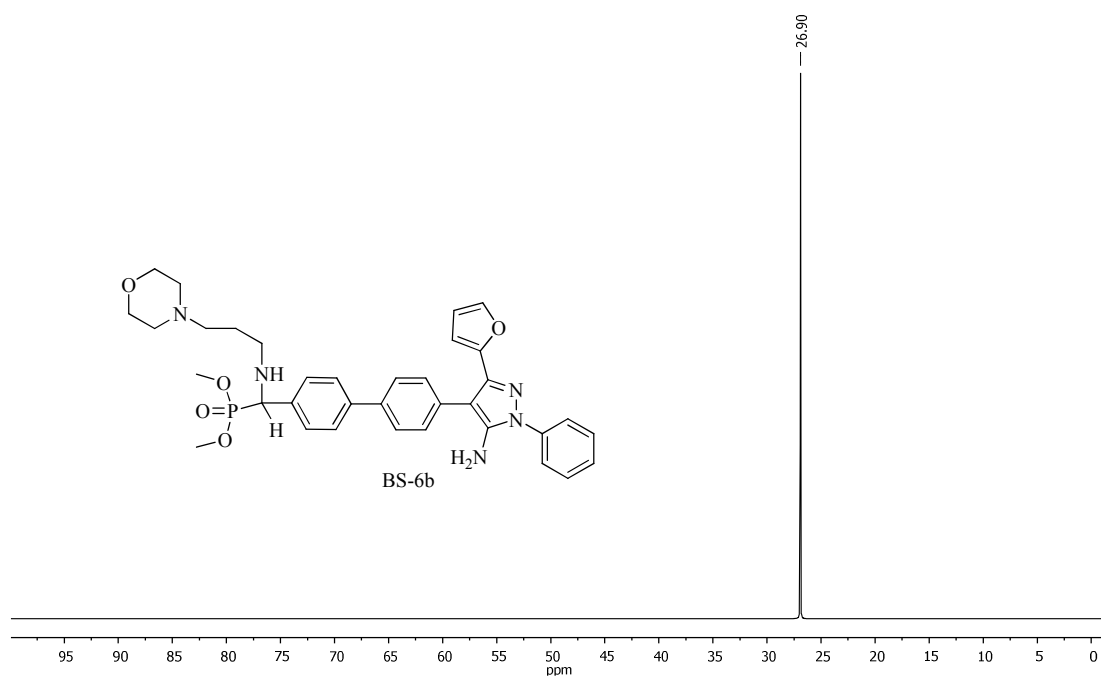
Ek 149: BS-5c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 150: BS-5c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

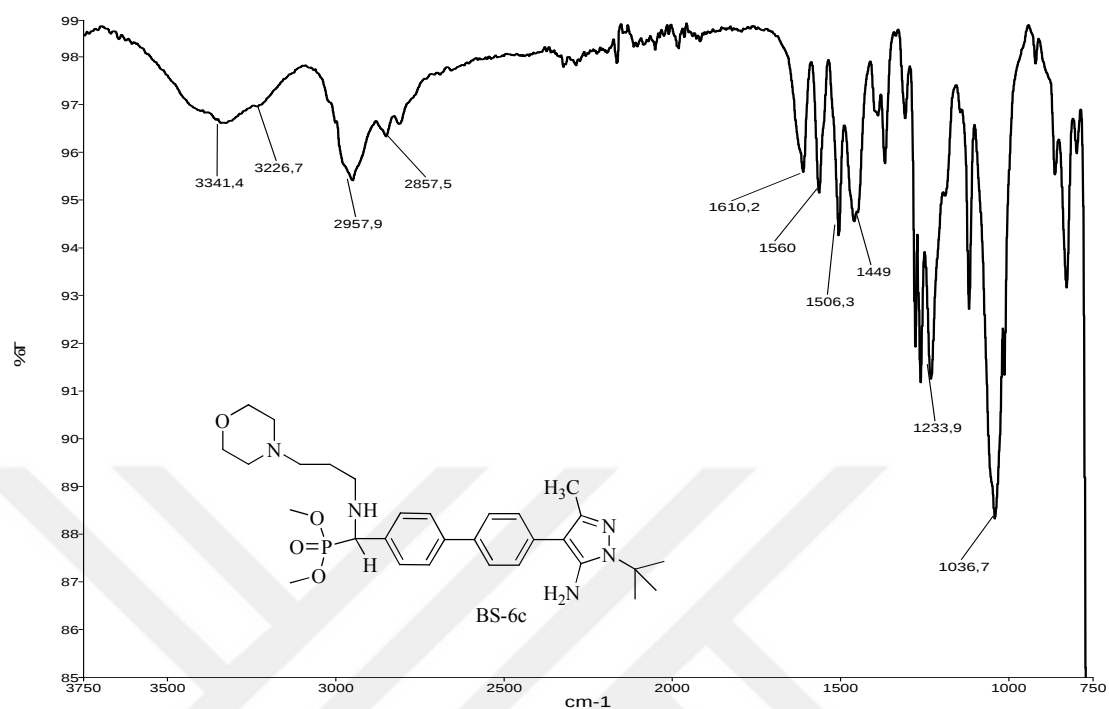
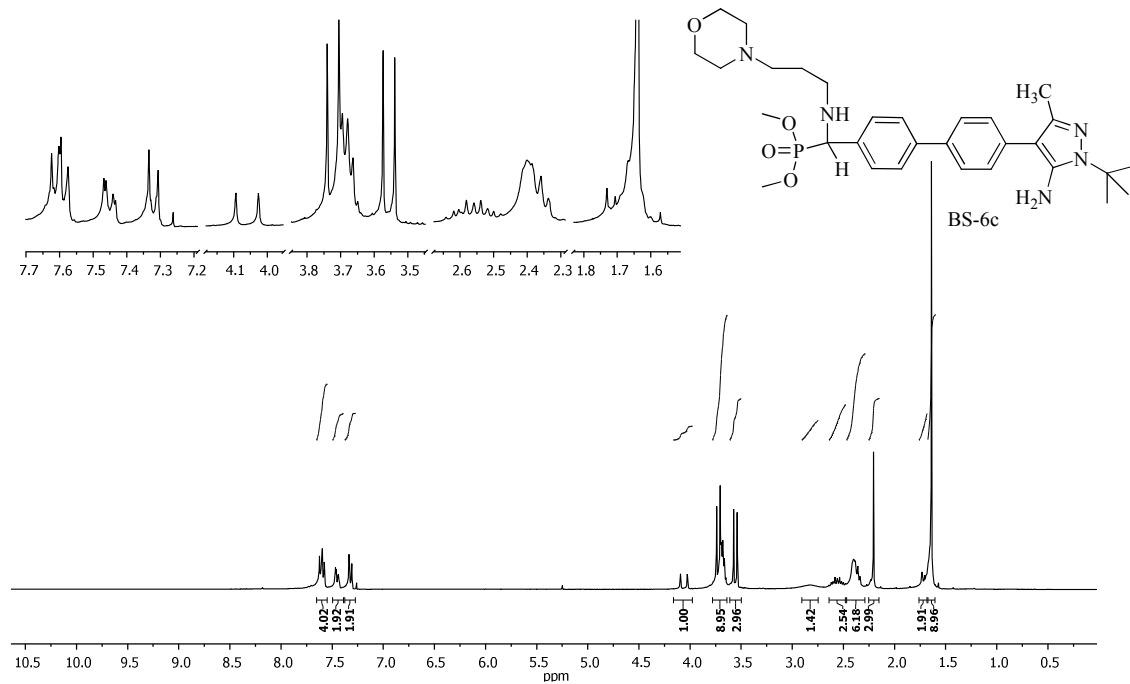
Ek 151: BS-5c bileşiminin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 152: BS-6a bileşiminin IR spektrumu (cm^{-1})

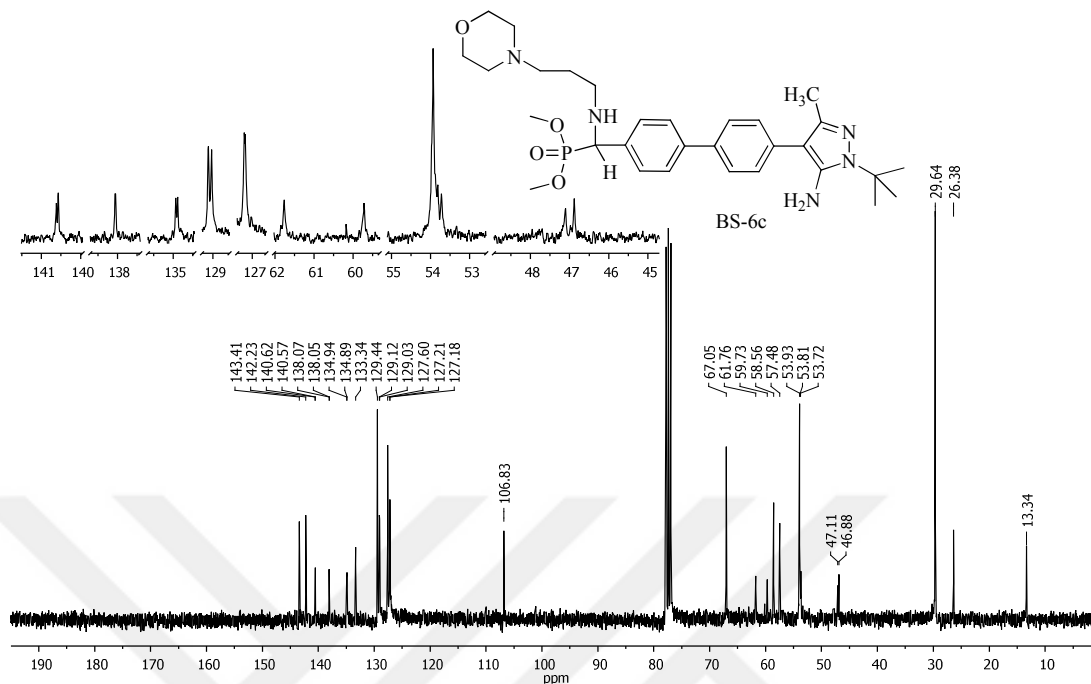
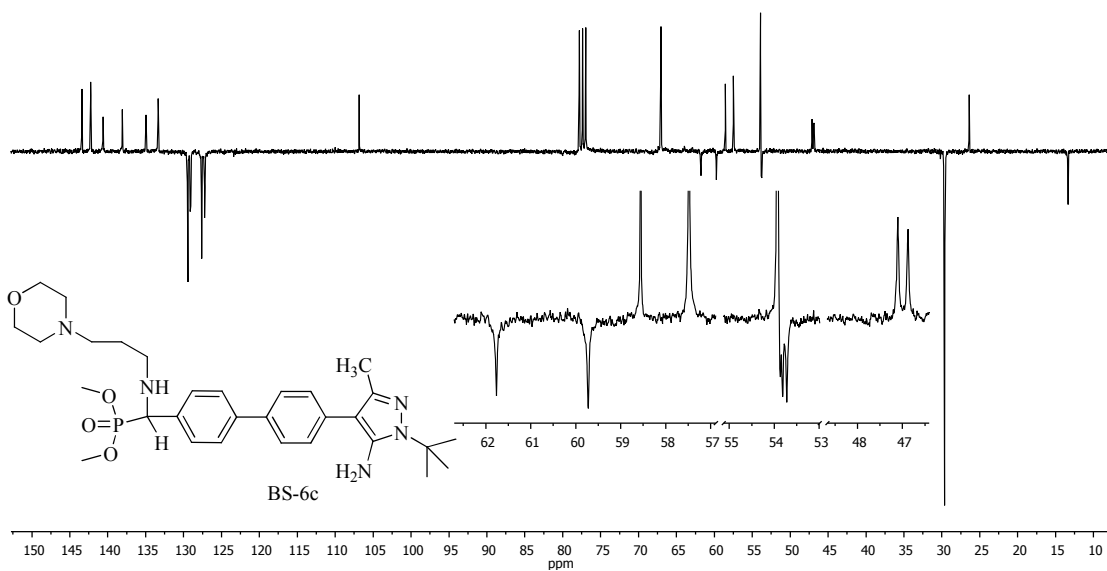
Ek 153: BS-6a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 154: BS-6a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Ek 155: BS-6a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 156: BS-6b bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

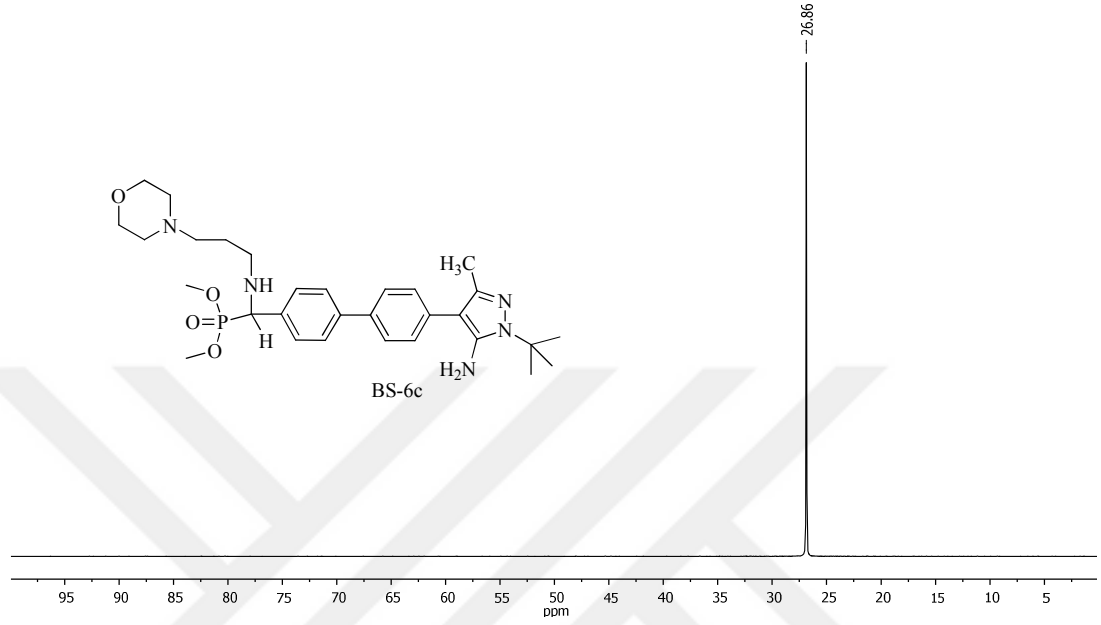
Ek 157: BS-6b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 158: BS-6b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Ek 159: BS-6b bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl₃)Ek 160: BS-6b bileşiğinin ³¹P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl₃)

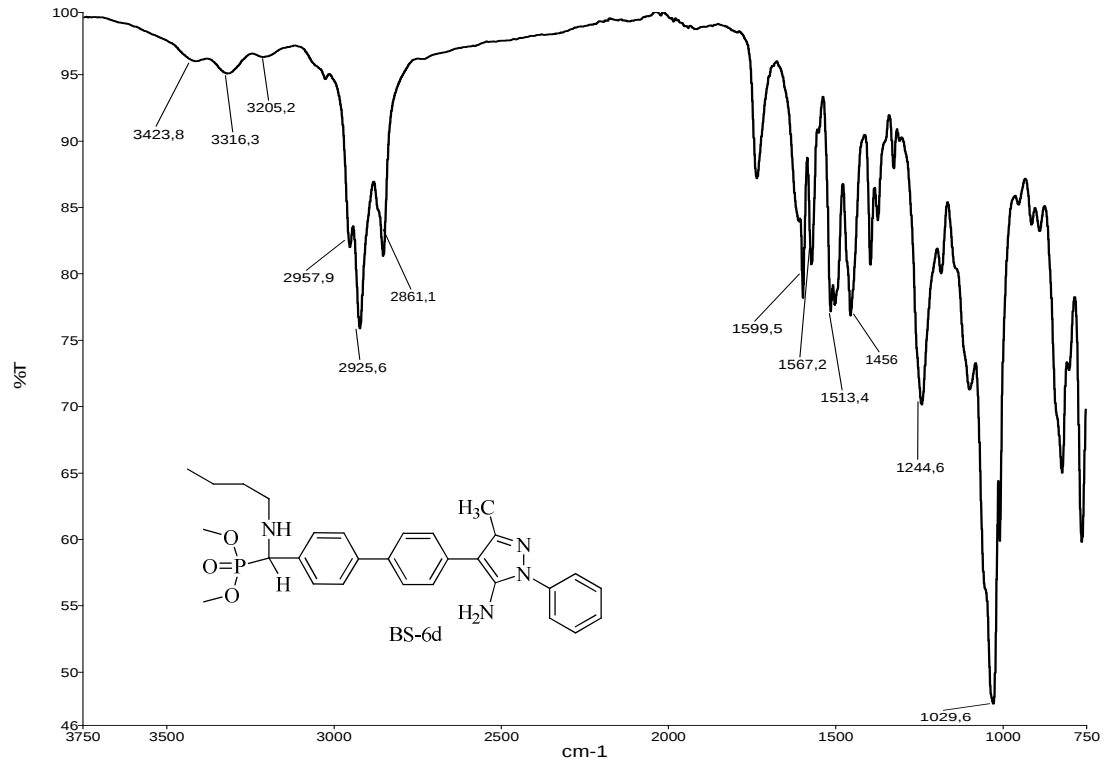
Ek 161: BS-6c bileşiminin IR spektrumu (cm^{-1})Ek 162: BS-6c bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

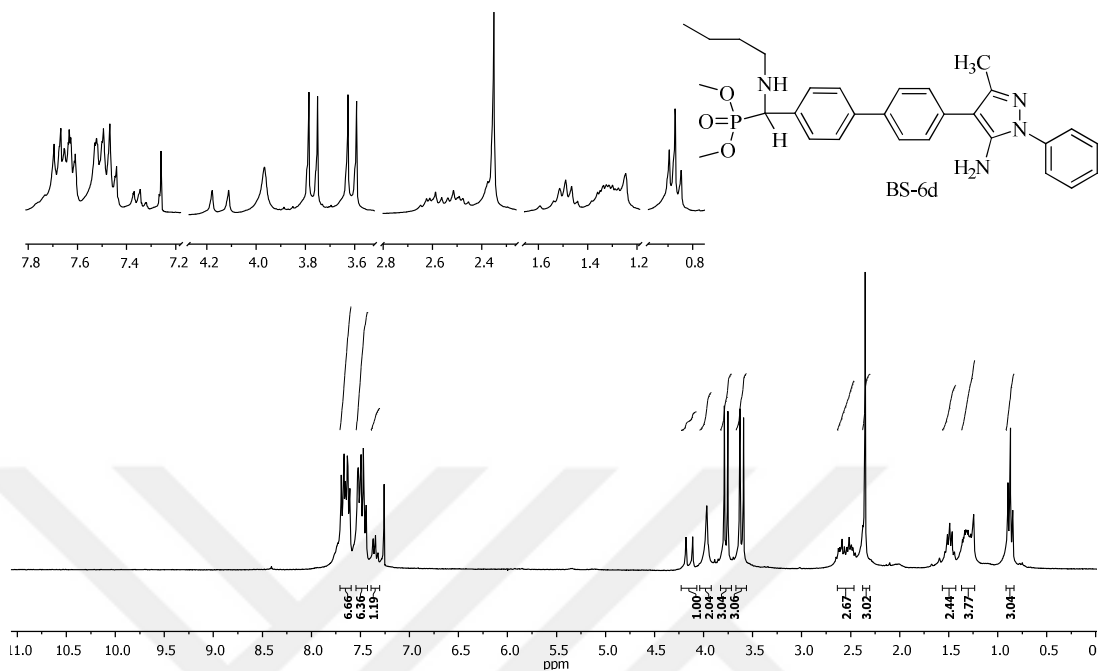
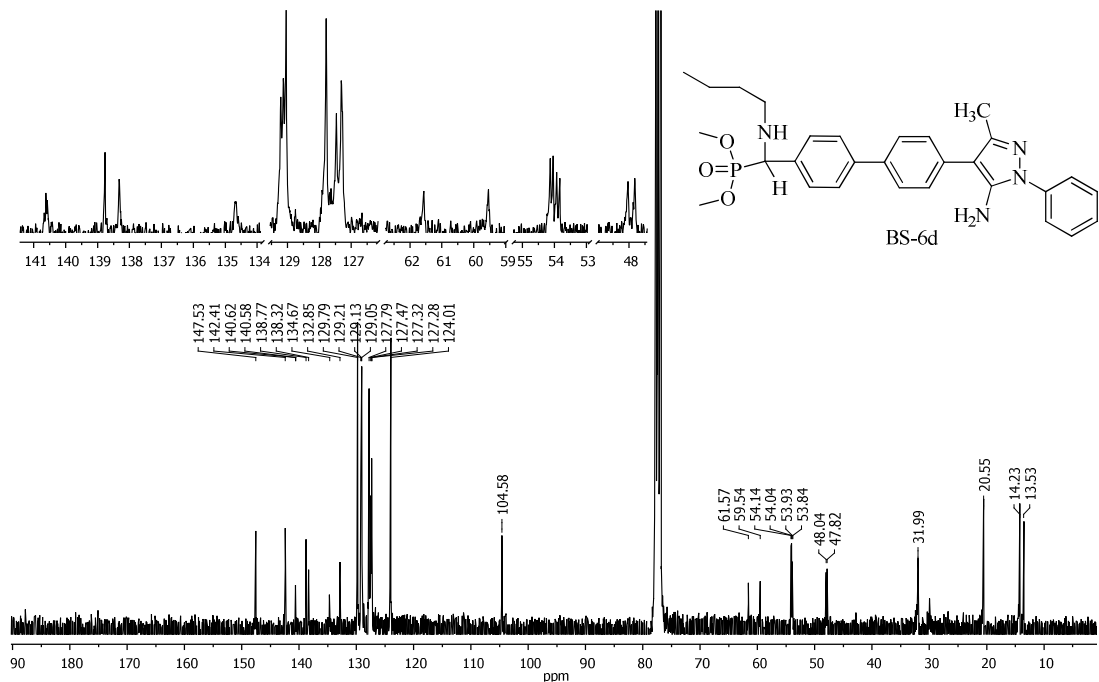
Ek 163: BS-6c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)Ek 164: BS-6c bileşiğinin APT spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Ek 165: BS-6c bileşiminin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)

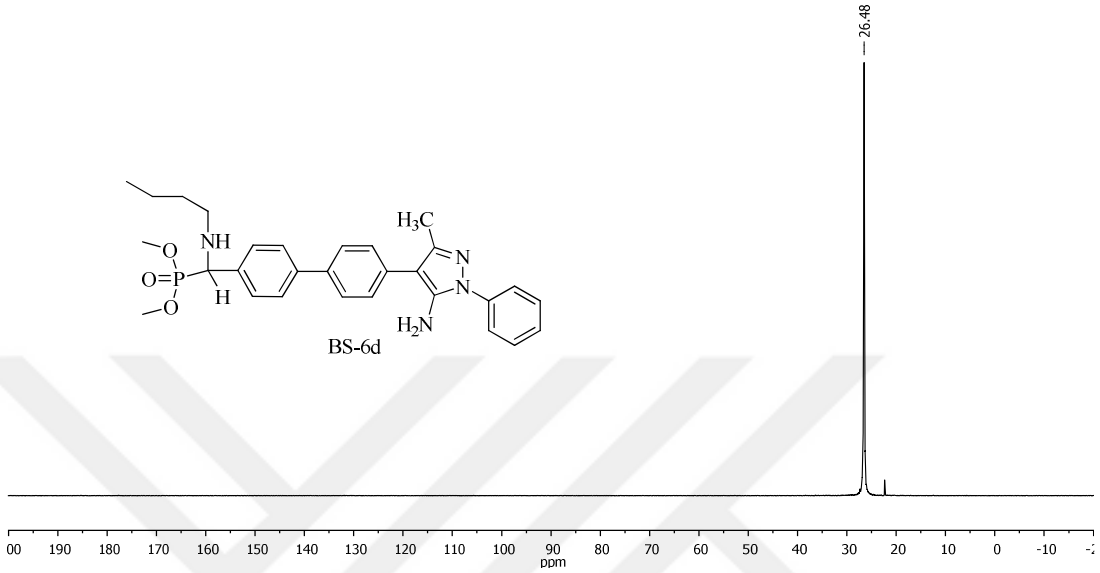


Ek 166: BS-6d bileşiminin IR spektrumu (cm^{-1})

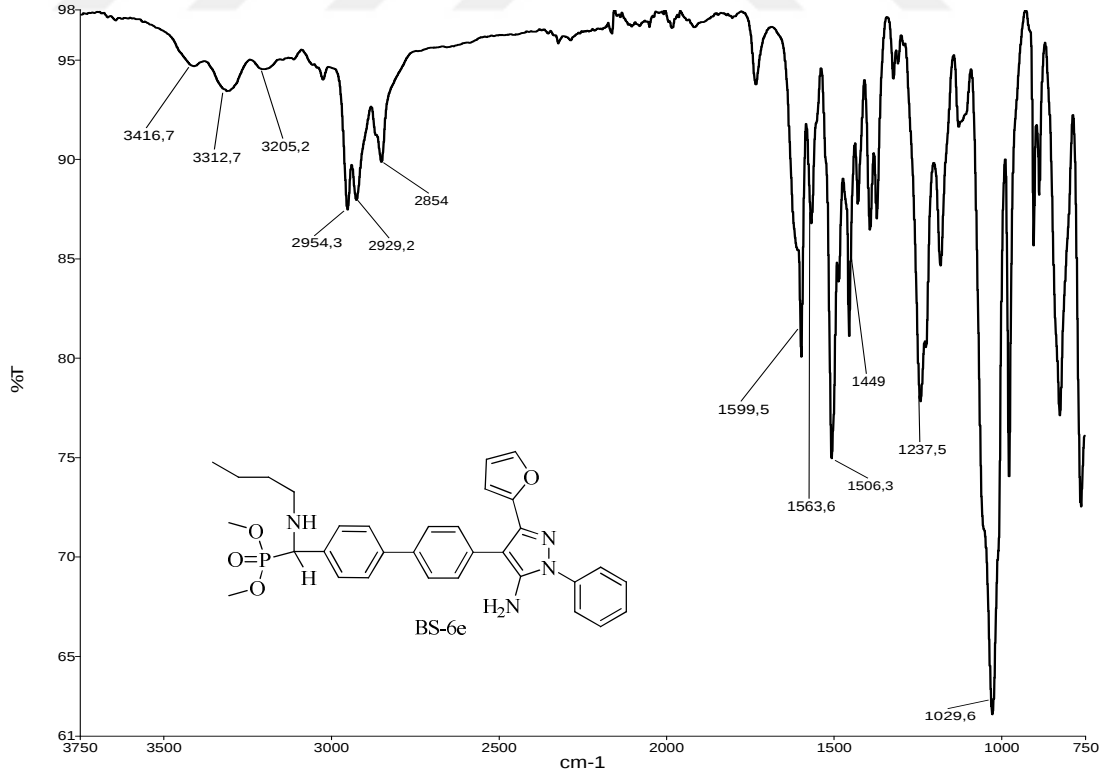


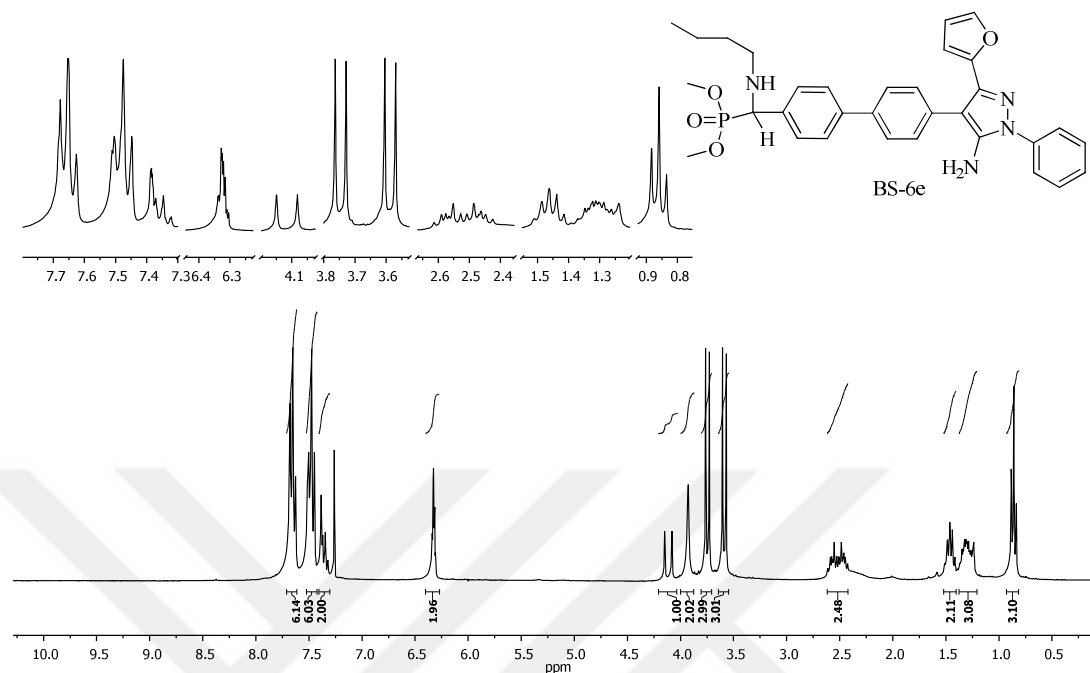
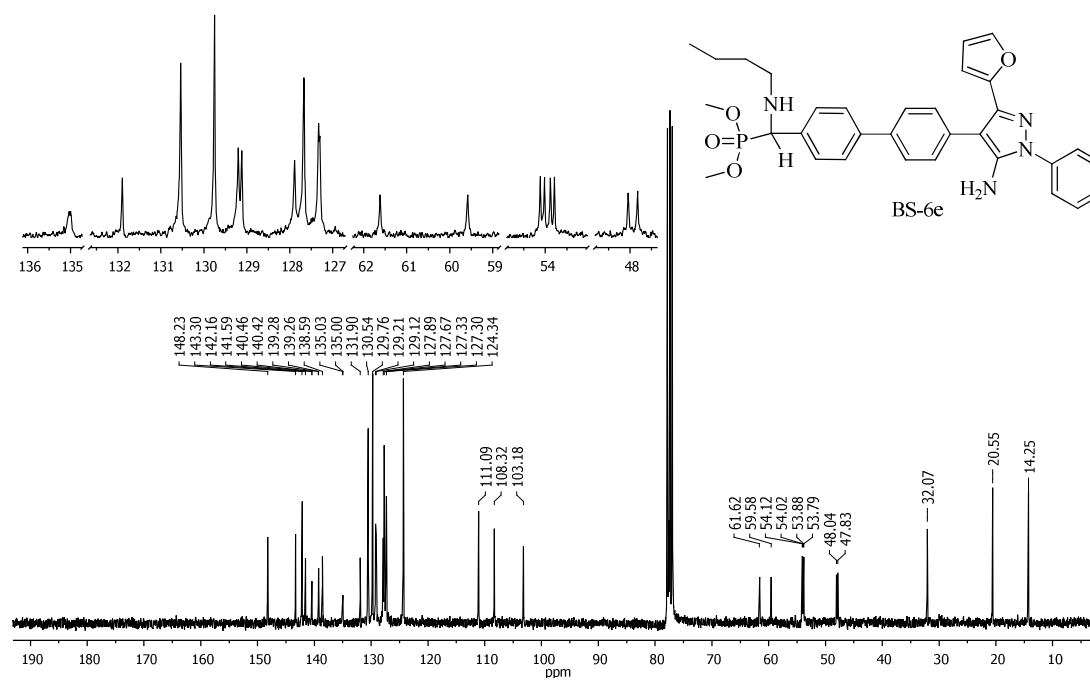
Ek 167: BS-6d bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 168: BS-6d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

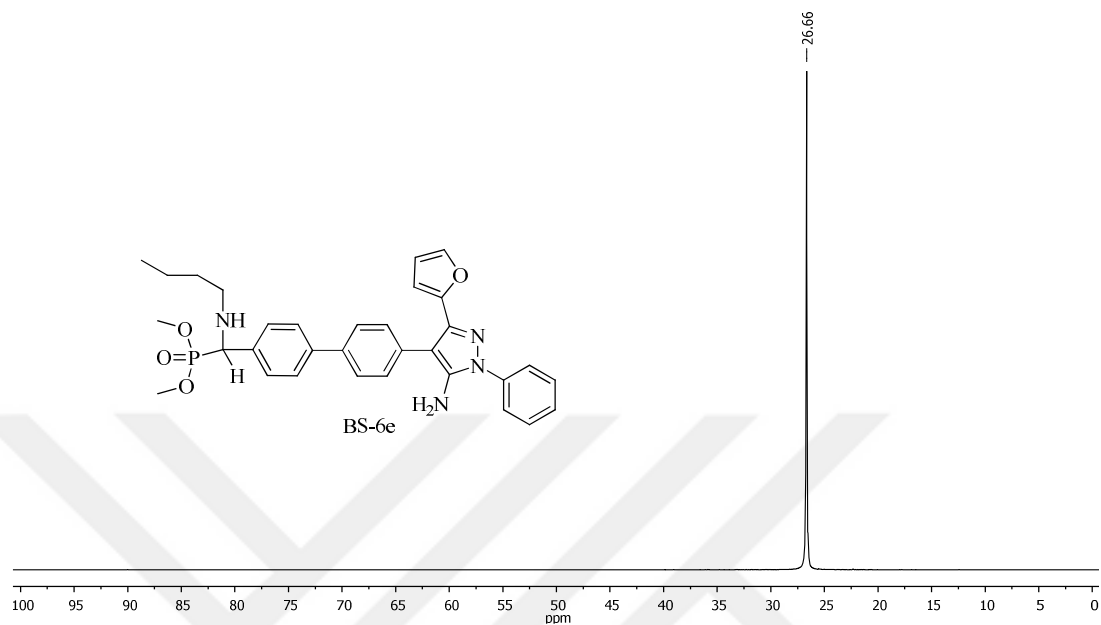
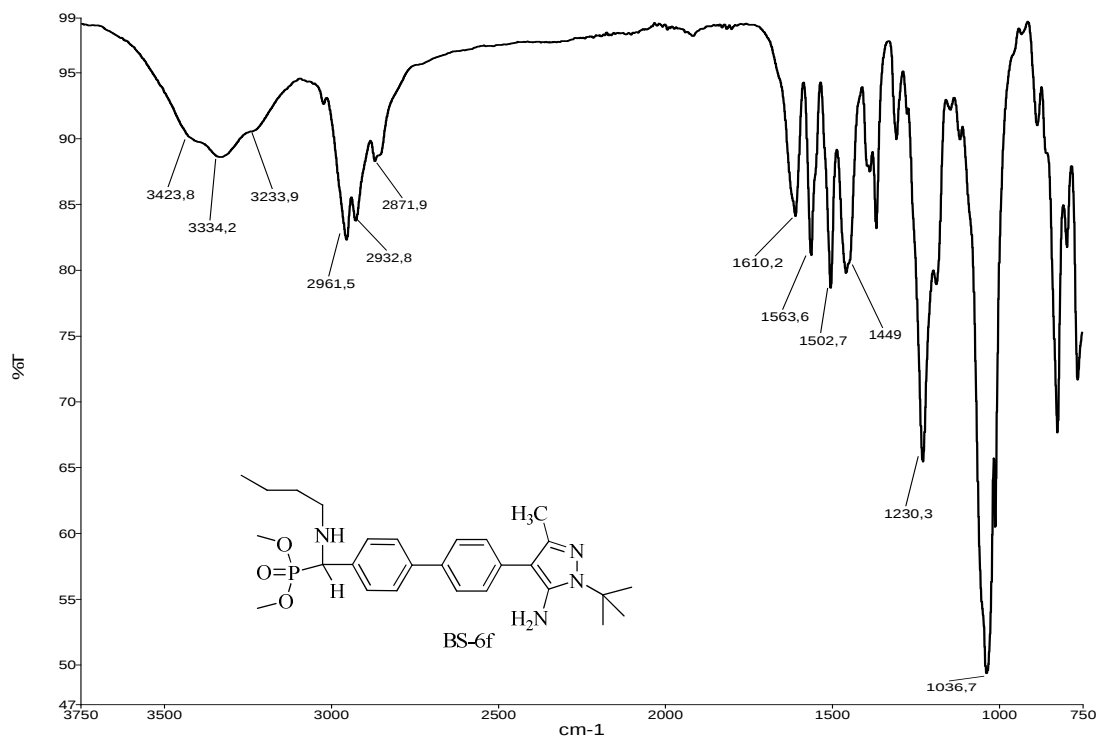
Ek 169: BS-6d bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)

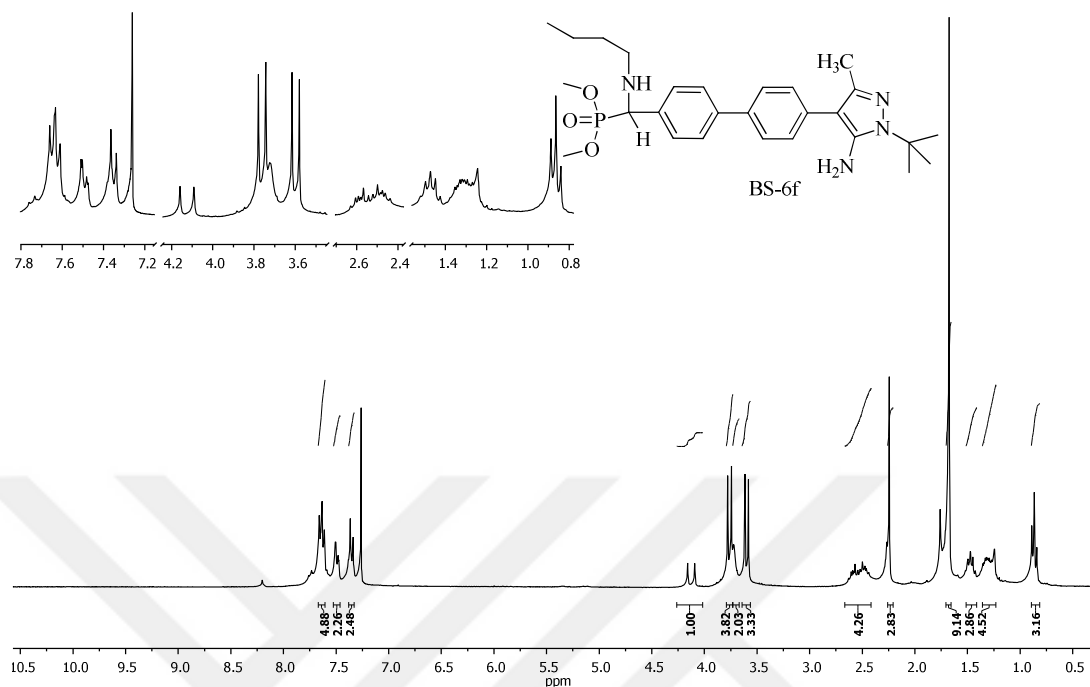
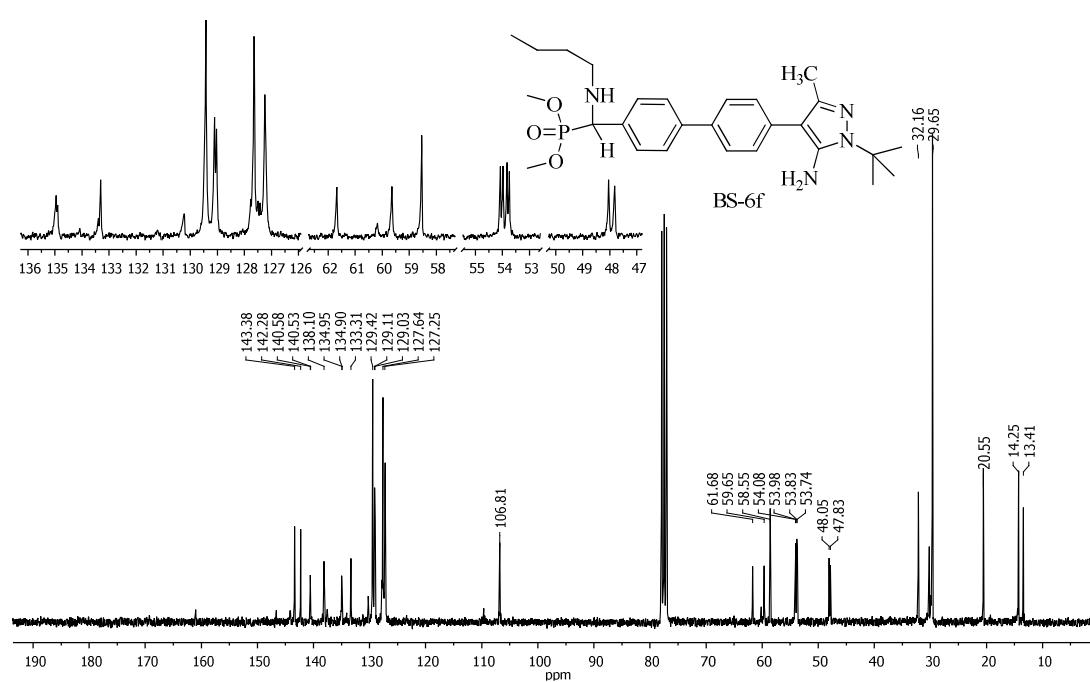


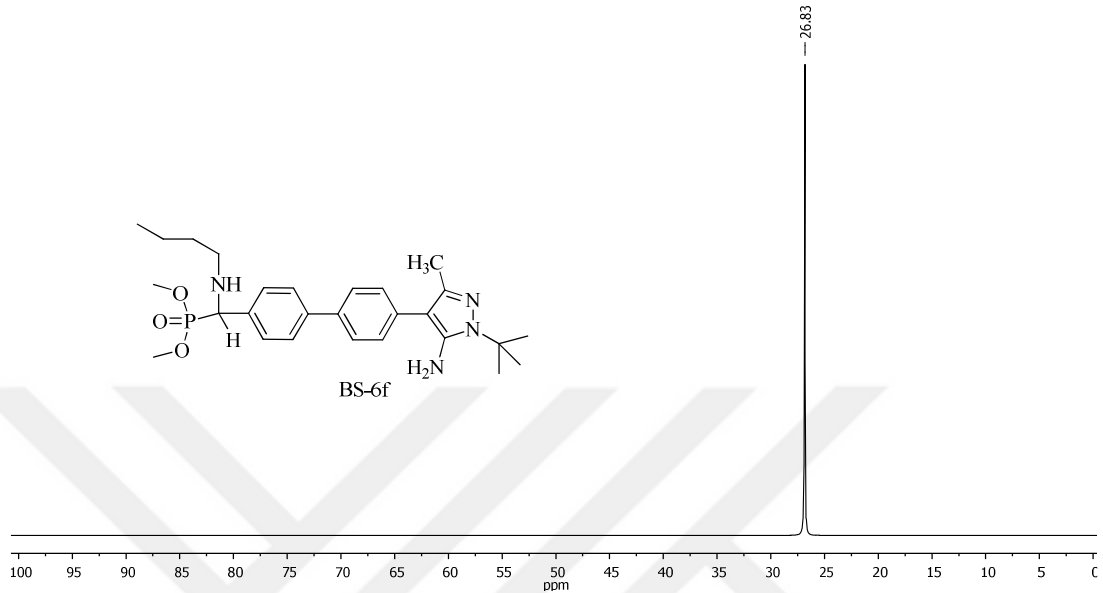
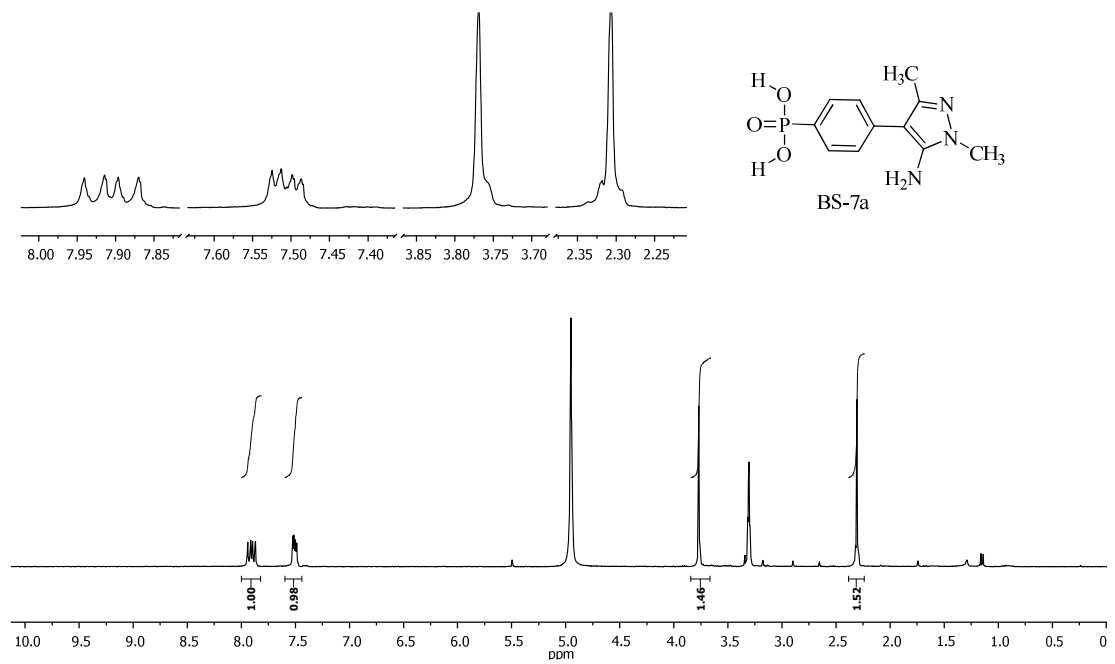
Ek 170: BS-6e bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

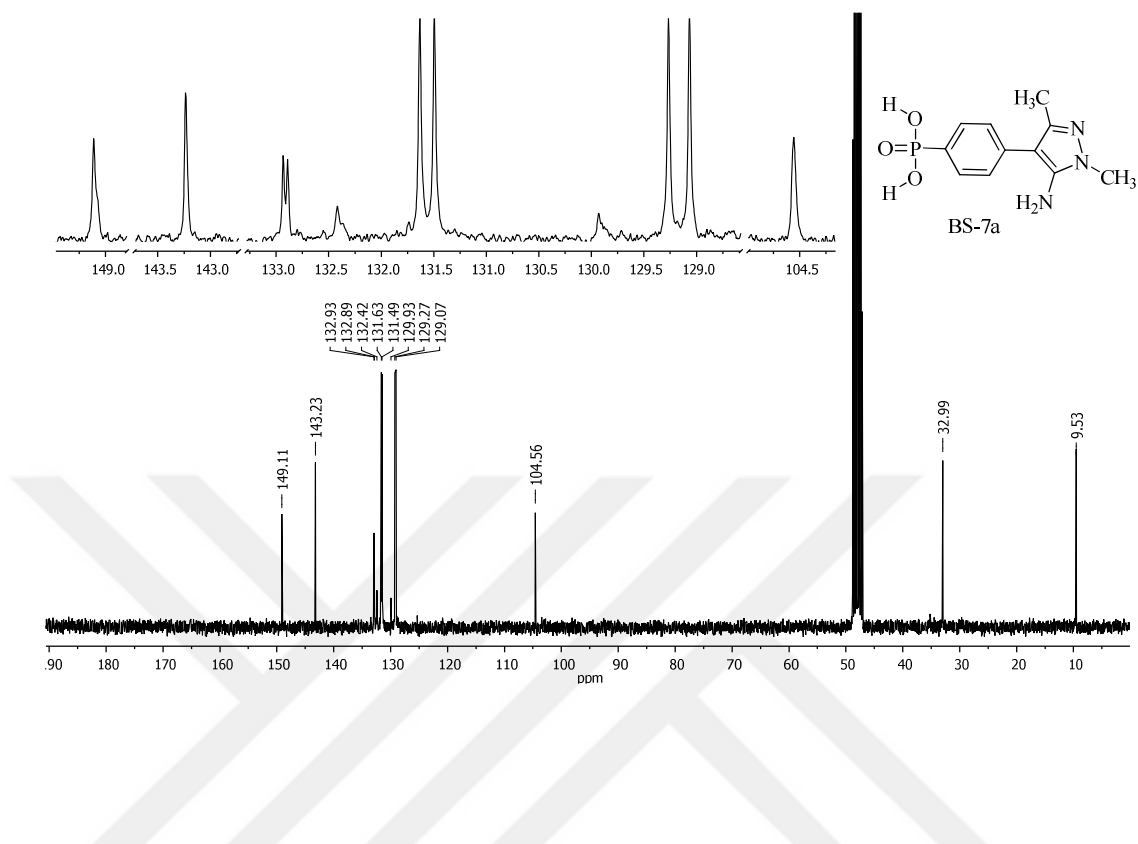
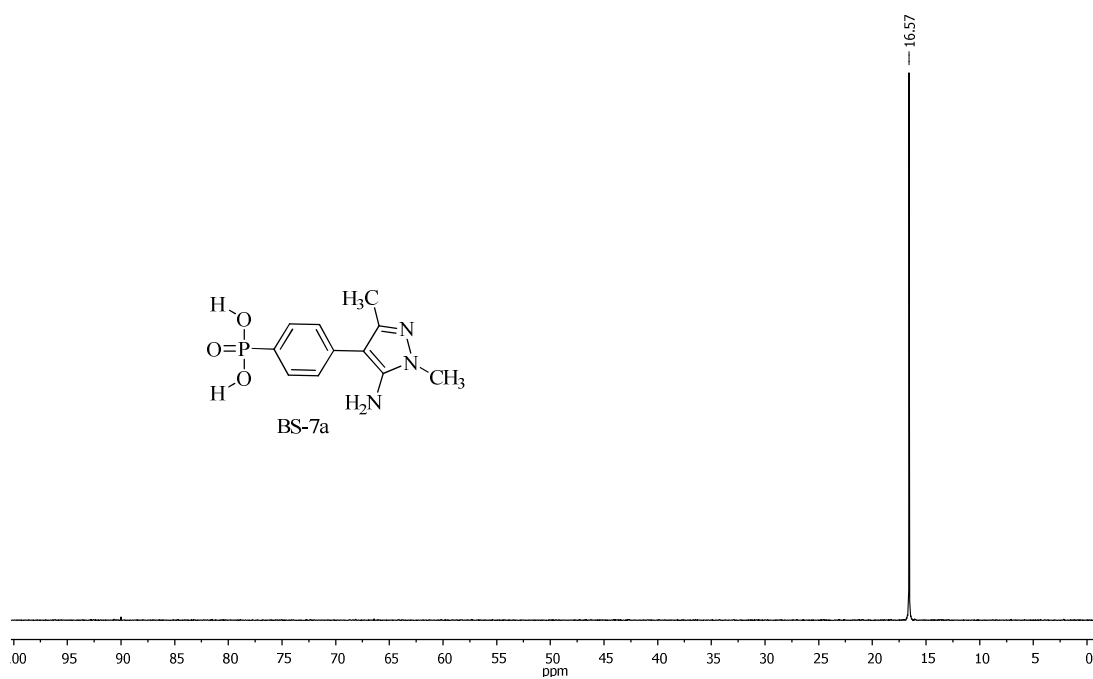


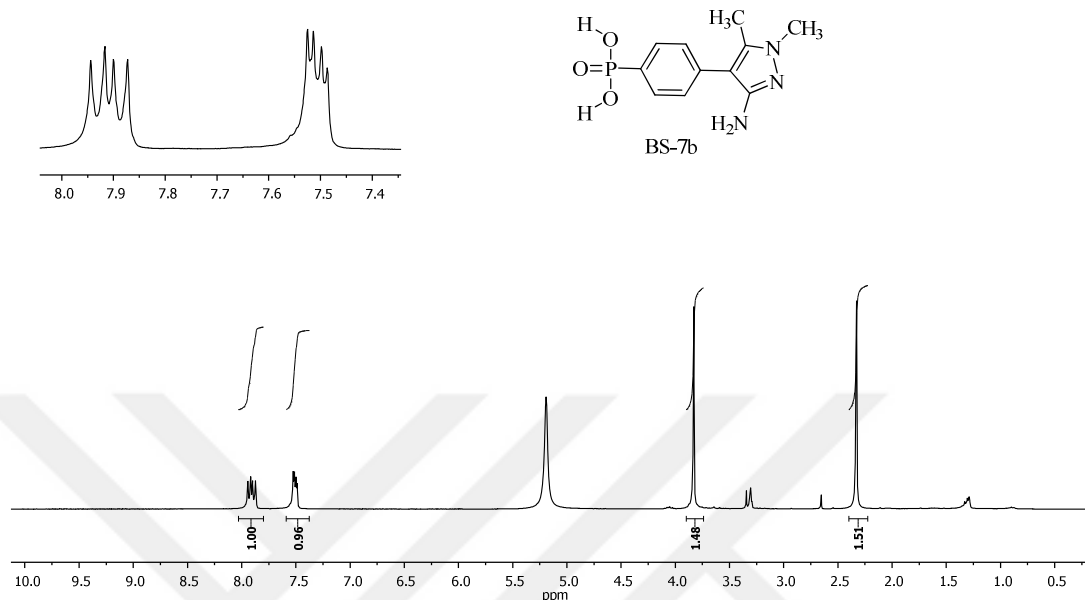
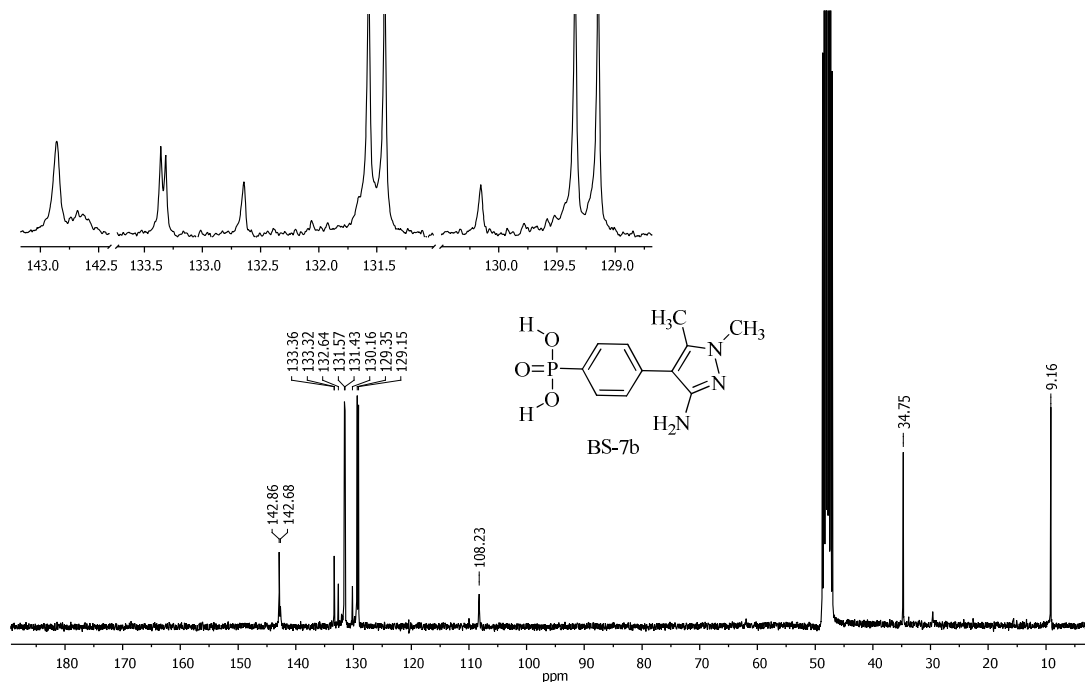
Ek 171: BS-6e bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 172: BS-6e bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

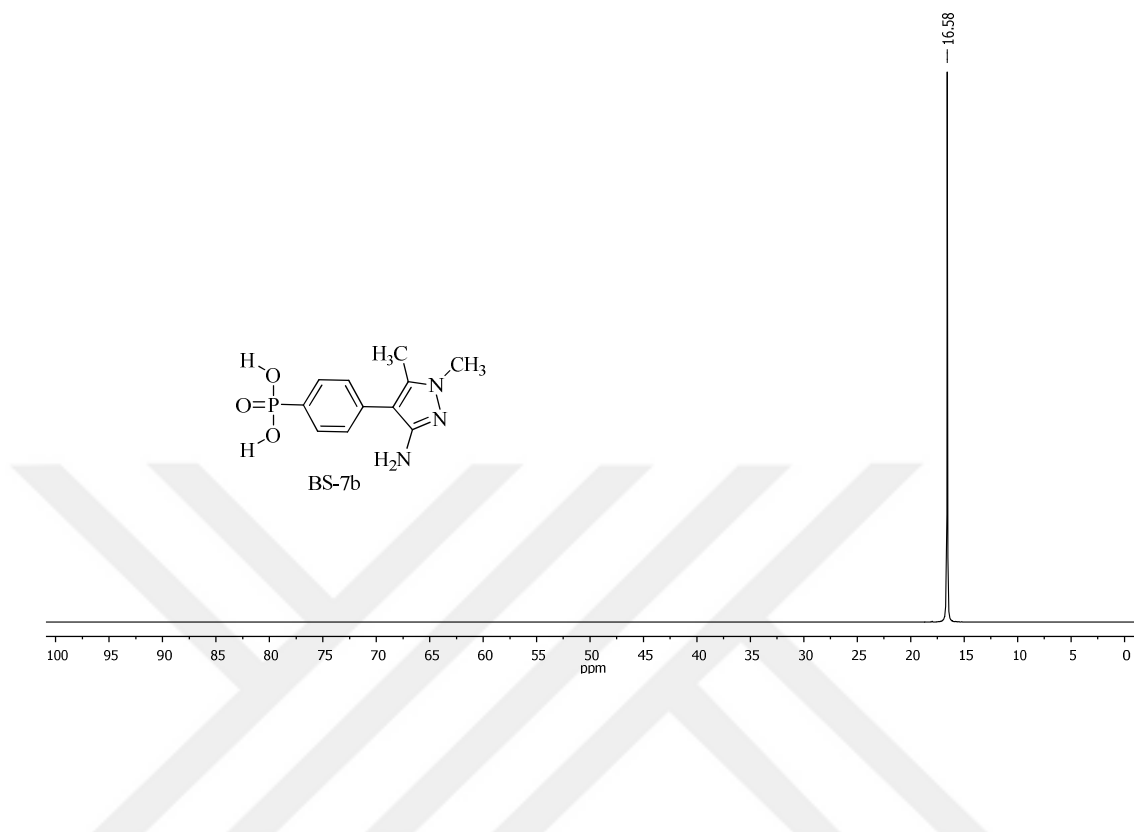
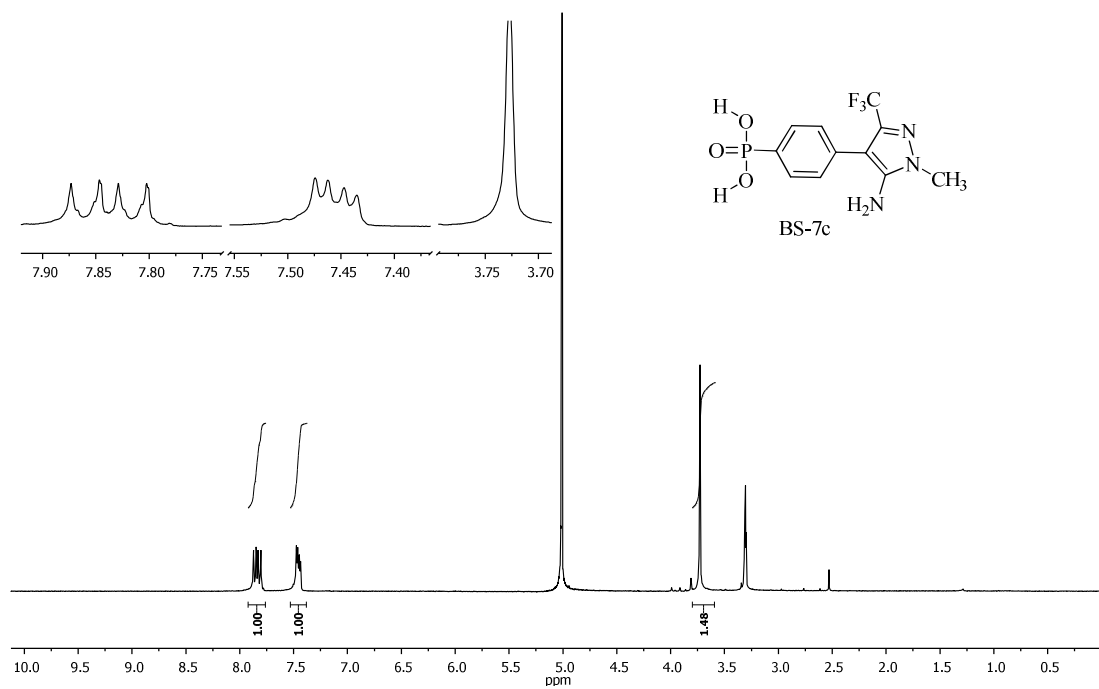
Ek 173: BS-6e bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 174: BS-6f bileşiğinin IR spektrumu (cm^{-1})

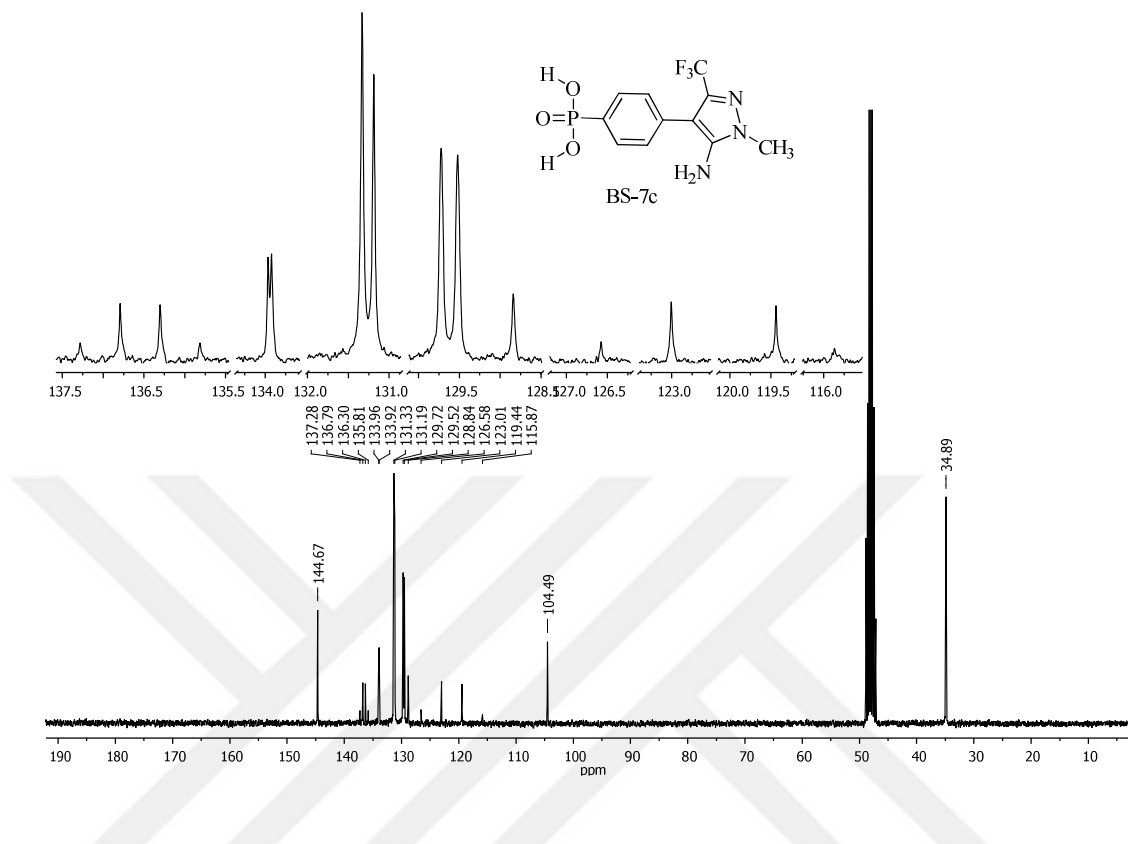
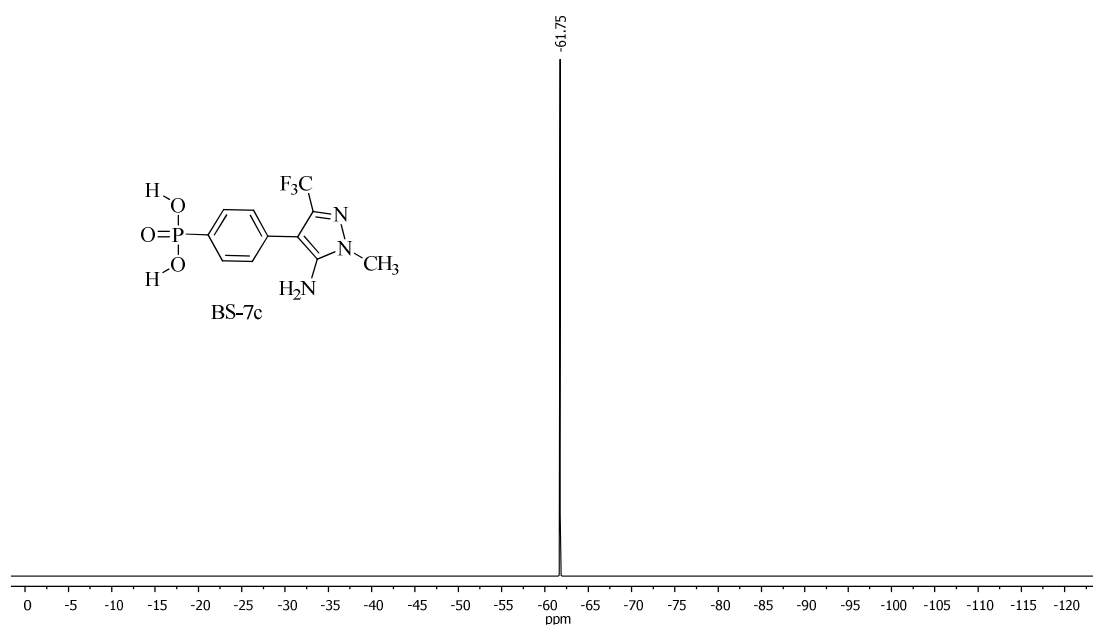
Ek 175: BS-6f bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)Ek 176: BS-6f bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

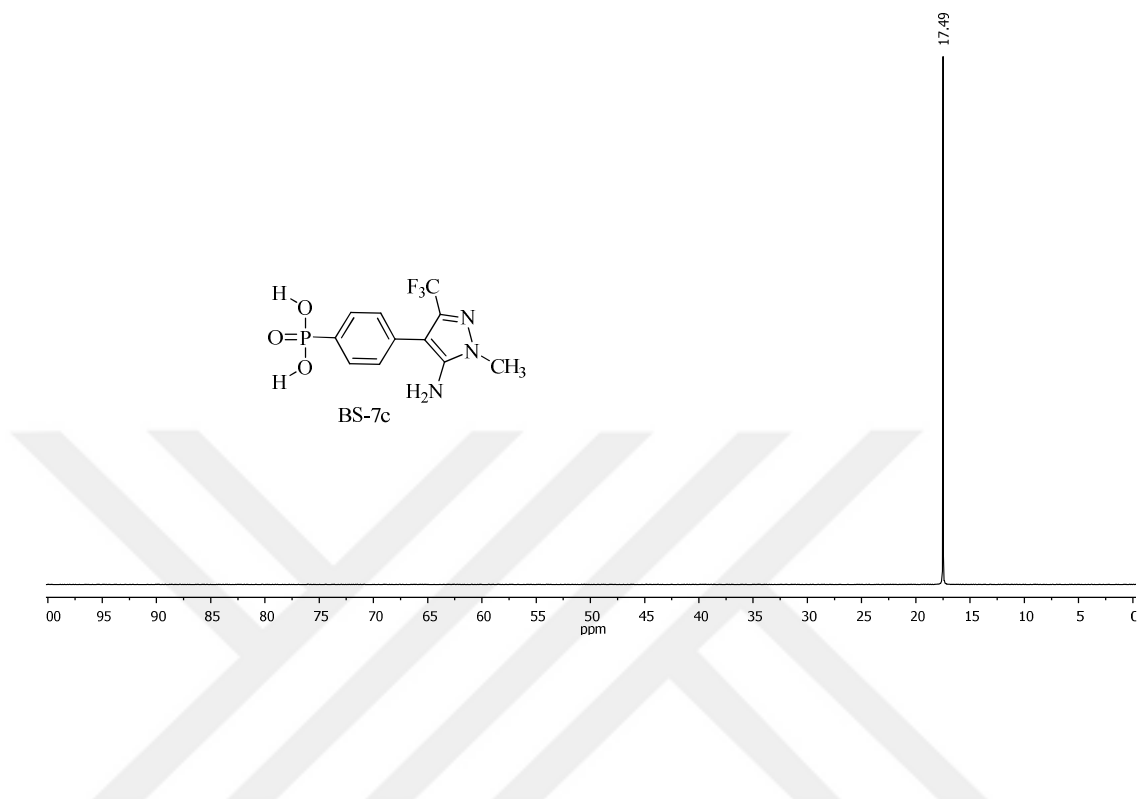
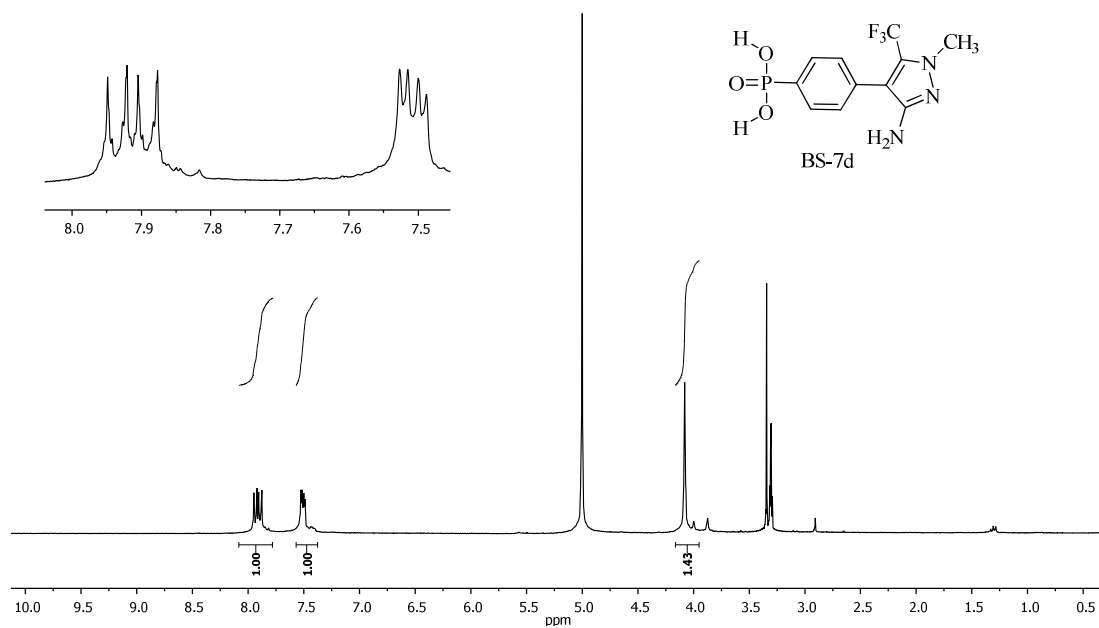
Ek 177: BS-6f bileşiminin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CDCl_3)Ek 178: BS-7a bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

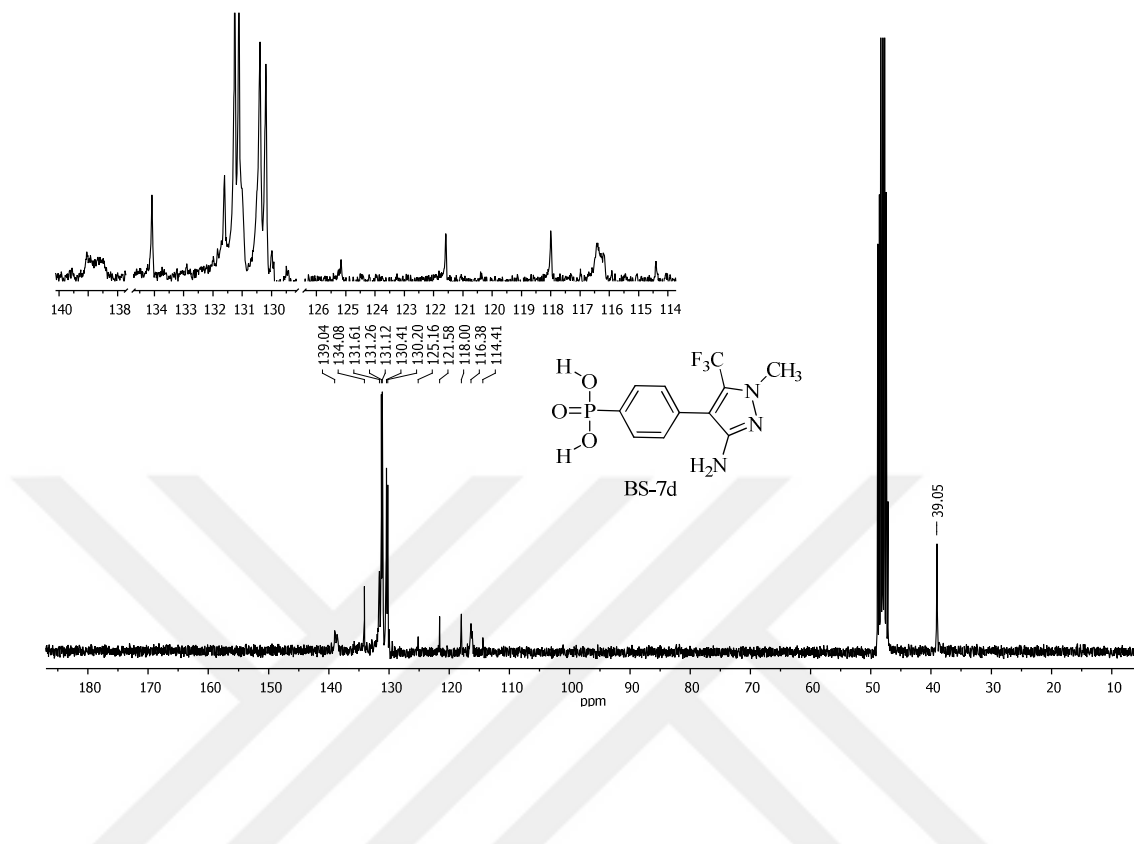
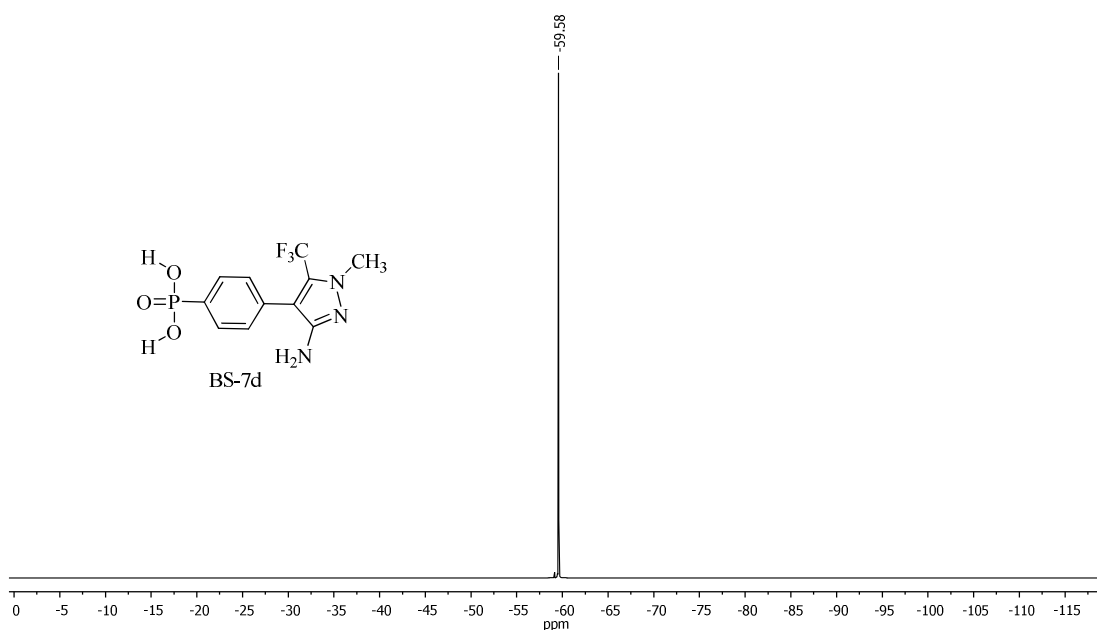
Ek 179: BS-7a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 180: BS-7a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

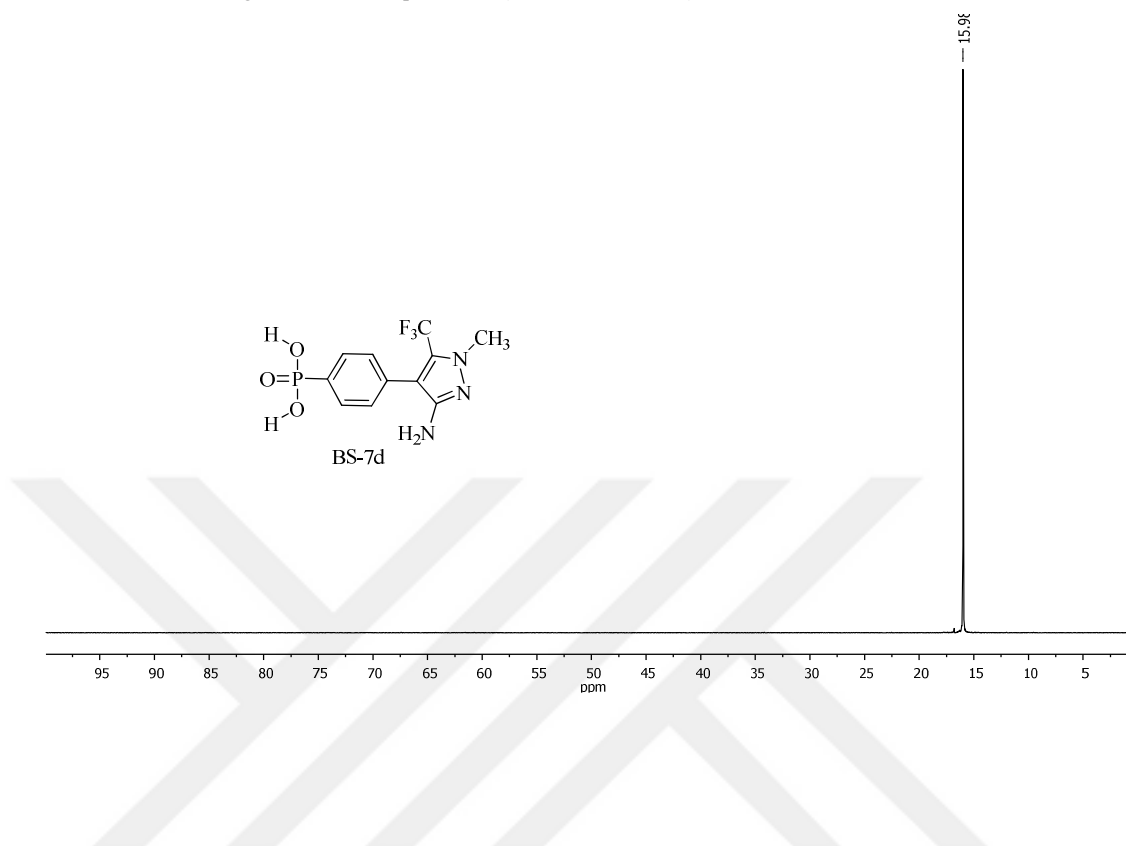
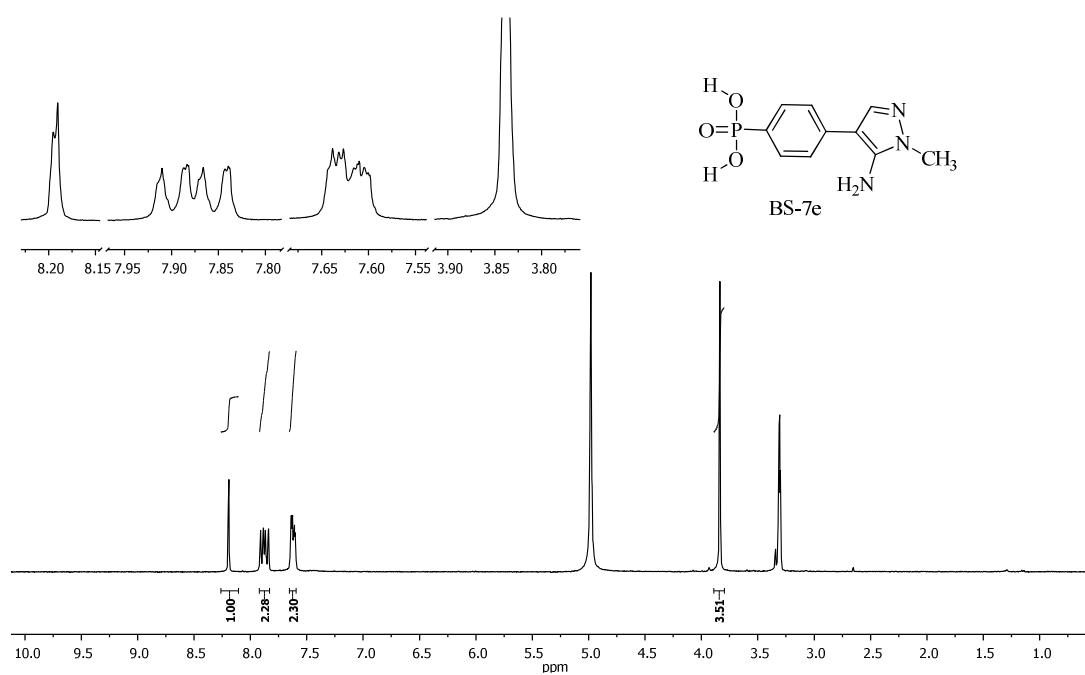
Ek 181: BS-7b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 182: BS-7b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

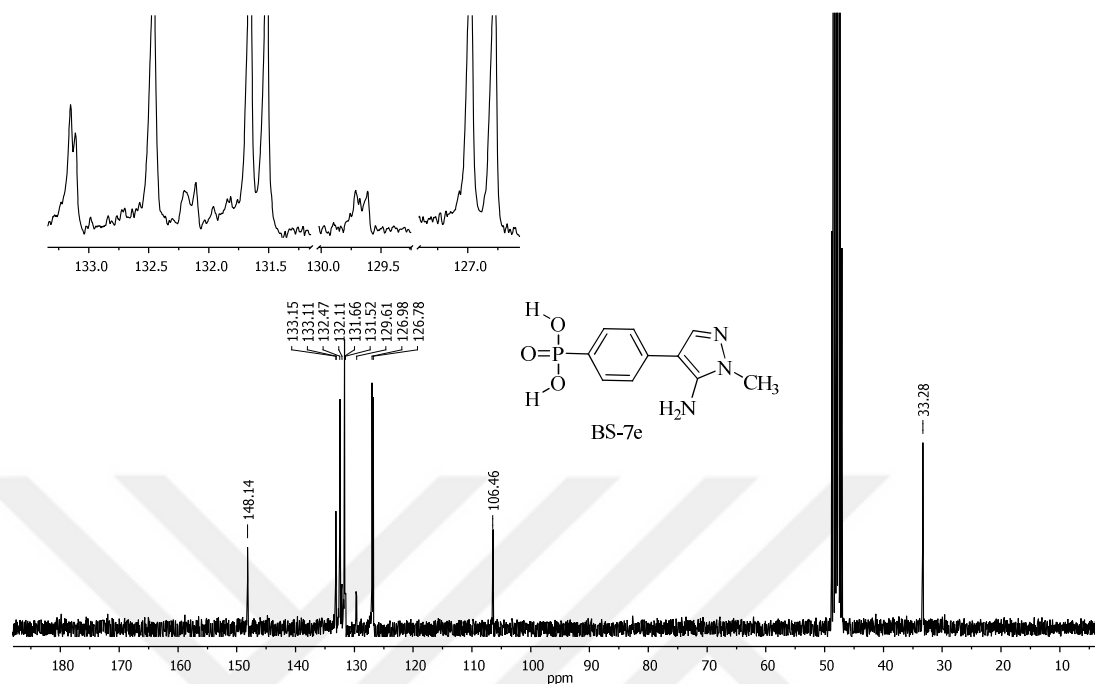
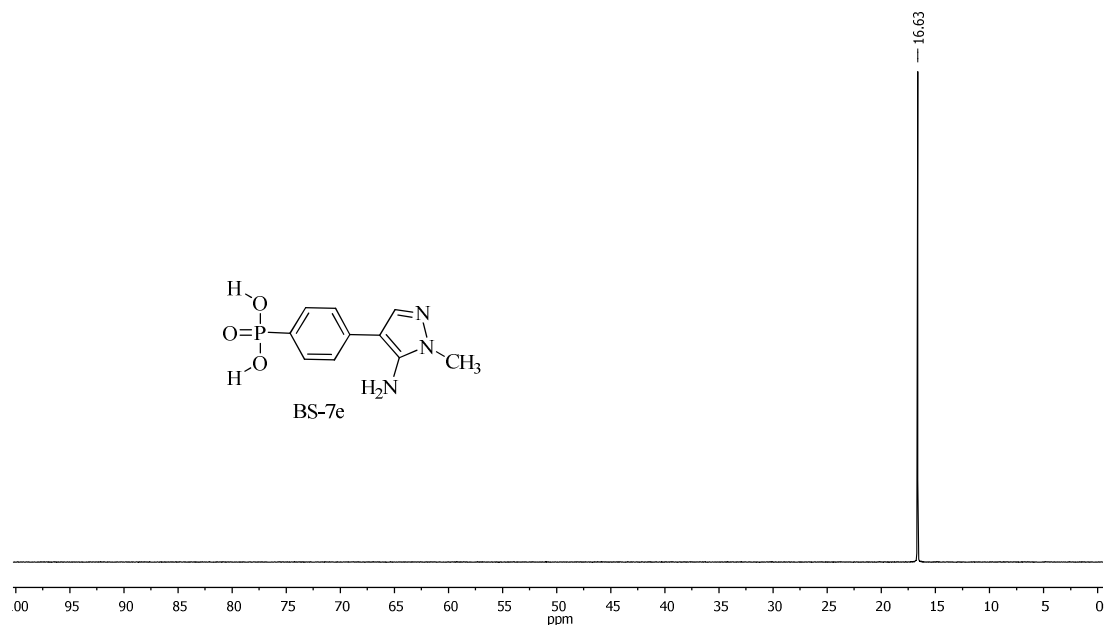
Ek 183: BS-7b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 184: BS-7c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

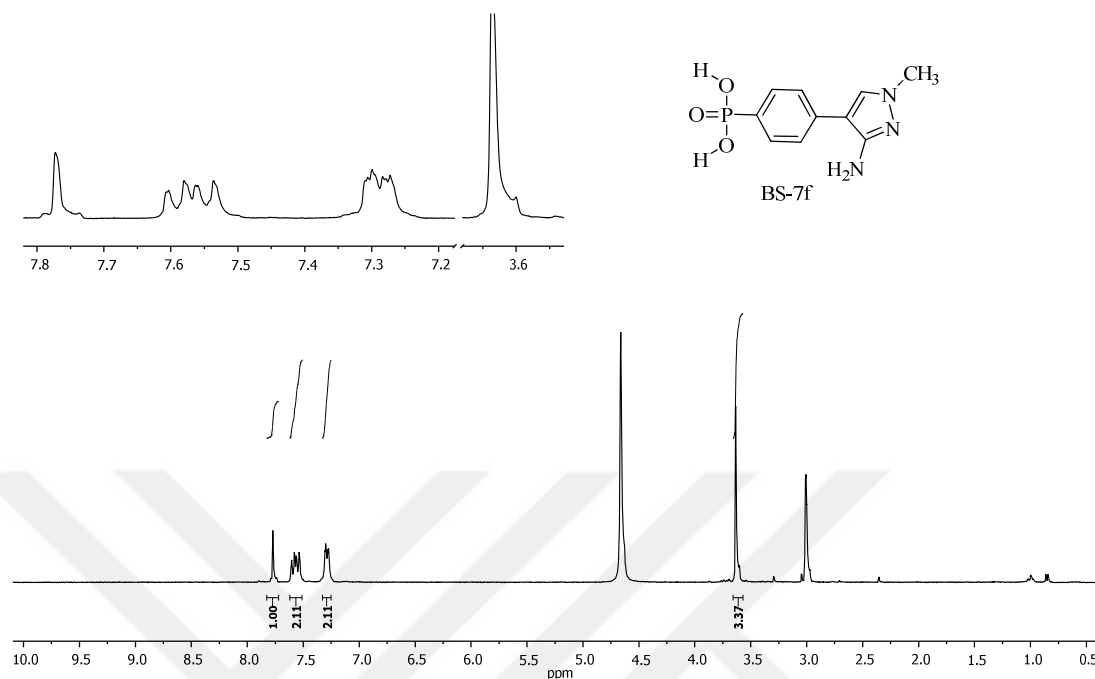
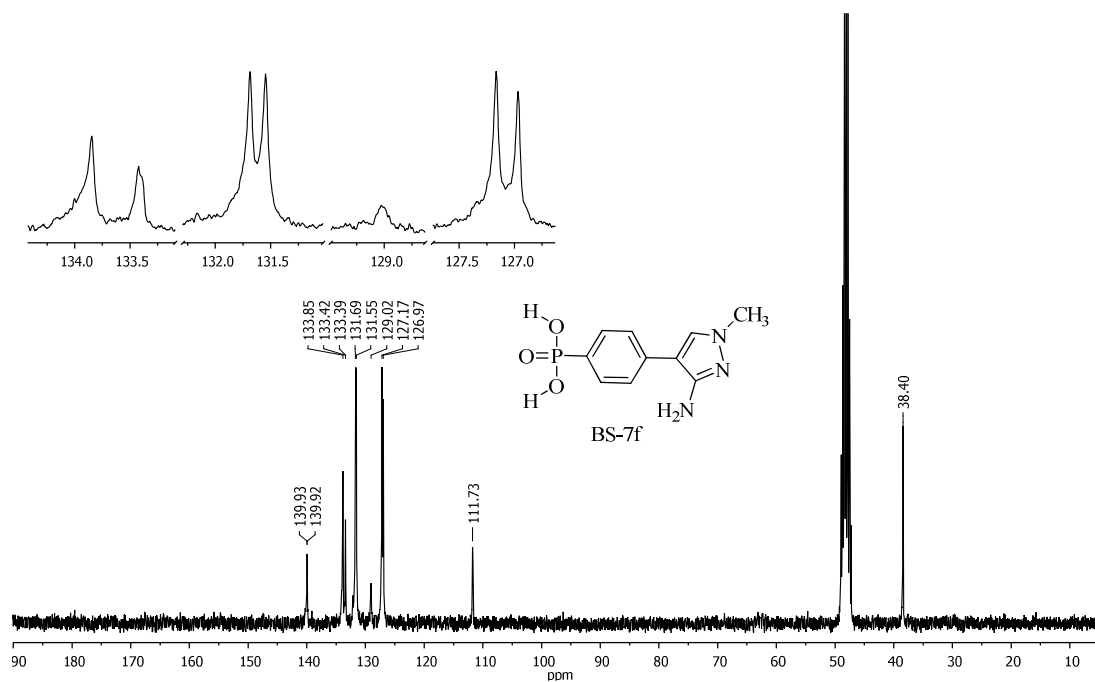
Ek 185: BS-7c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 186: BS-7c bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

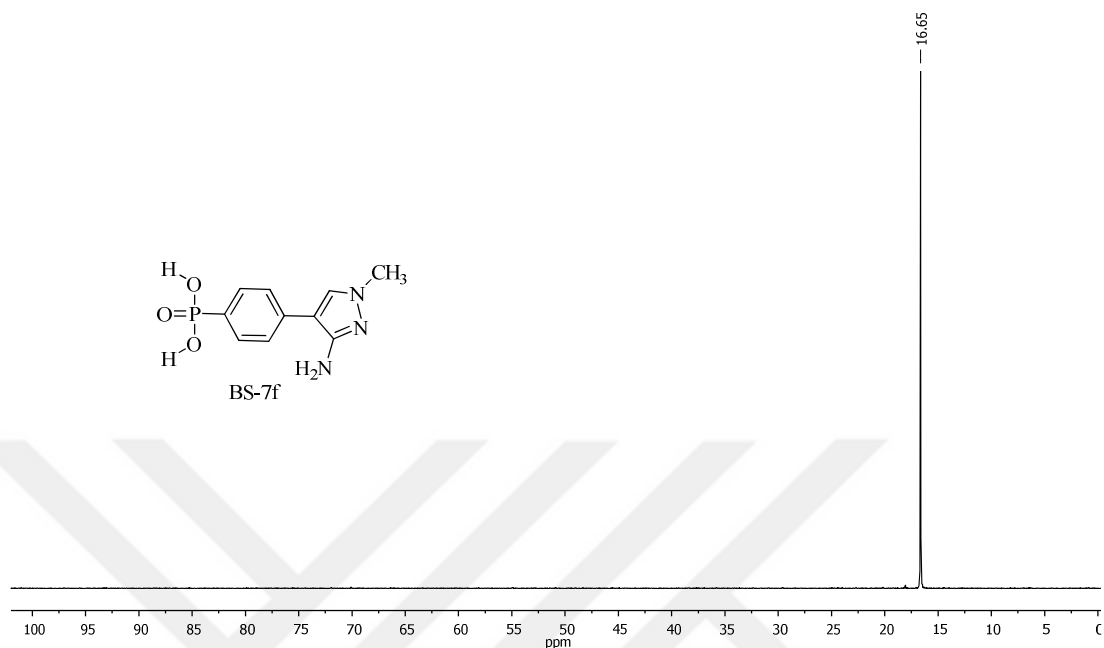
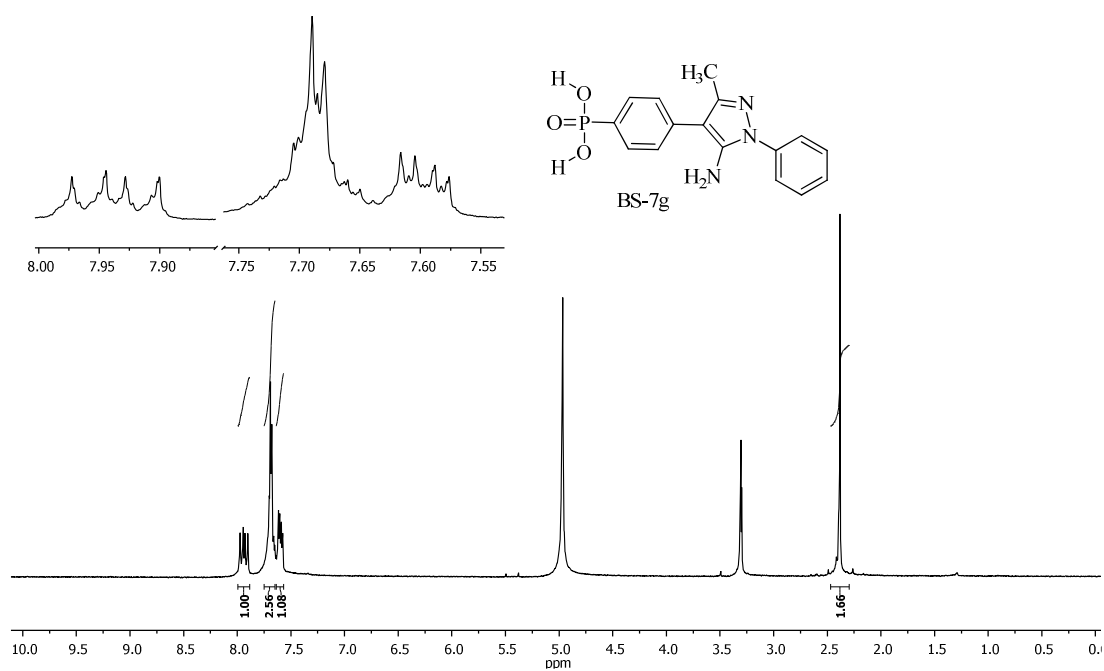
Ek 187: BS-7c bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 188: BS-7d bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

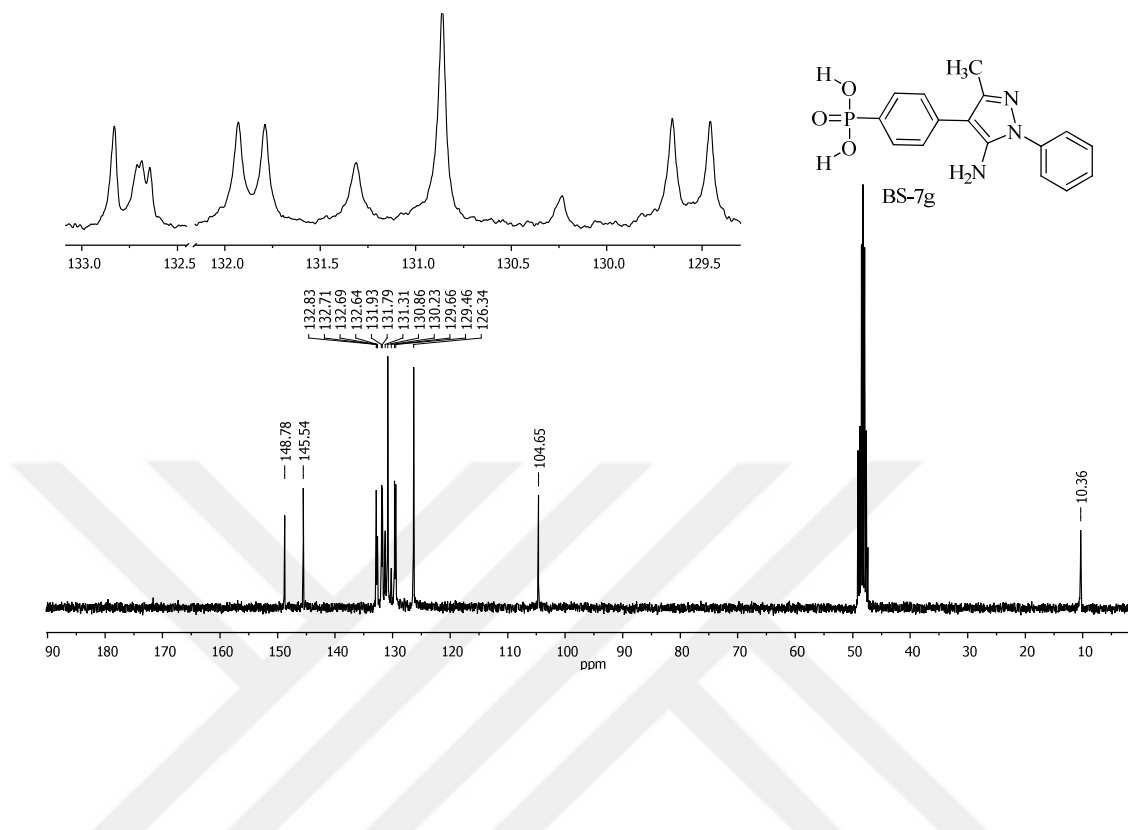
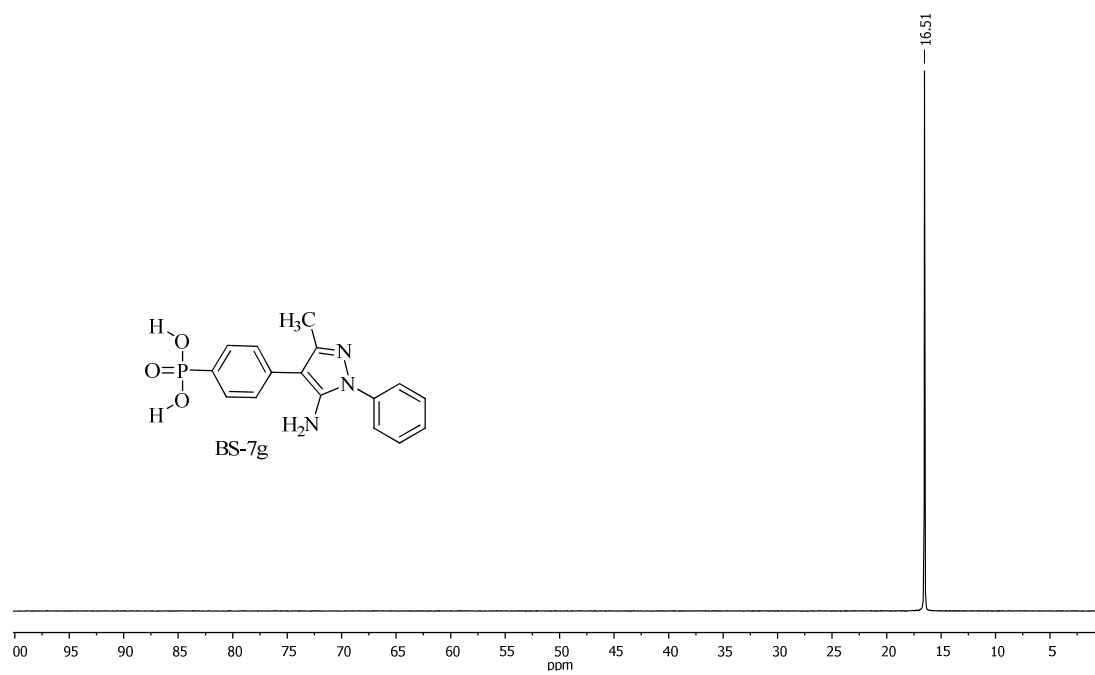
Ek 189: BS-7d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 190: BS-7d bileşiğinin ^{19}F NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

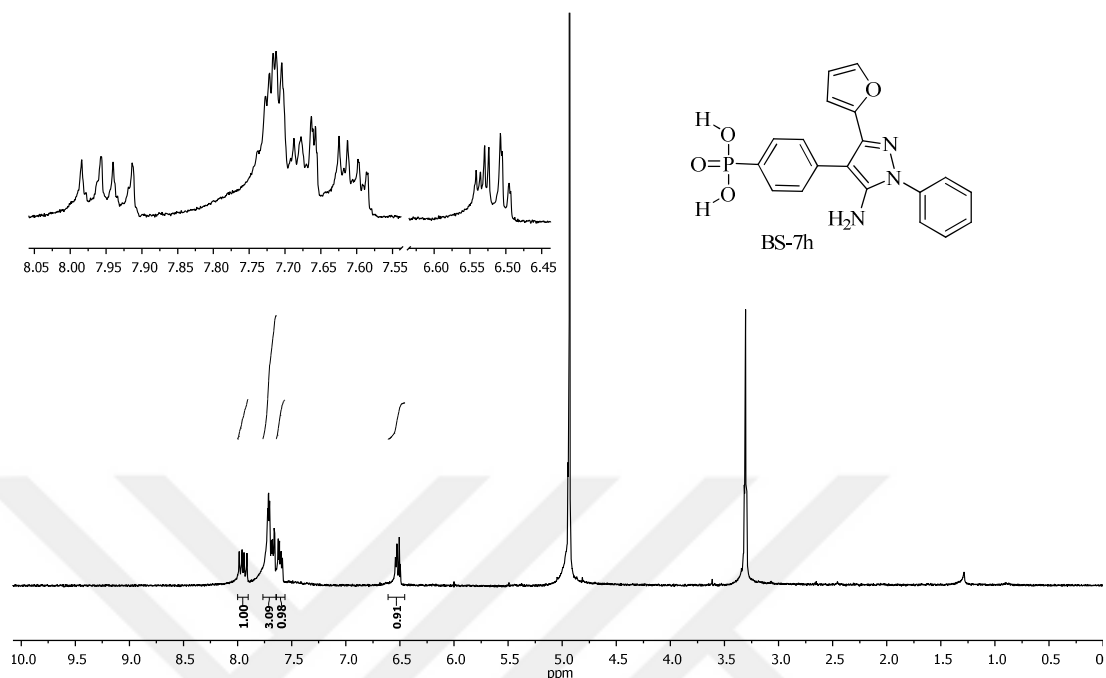
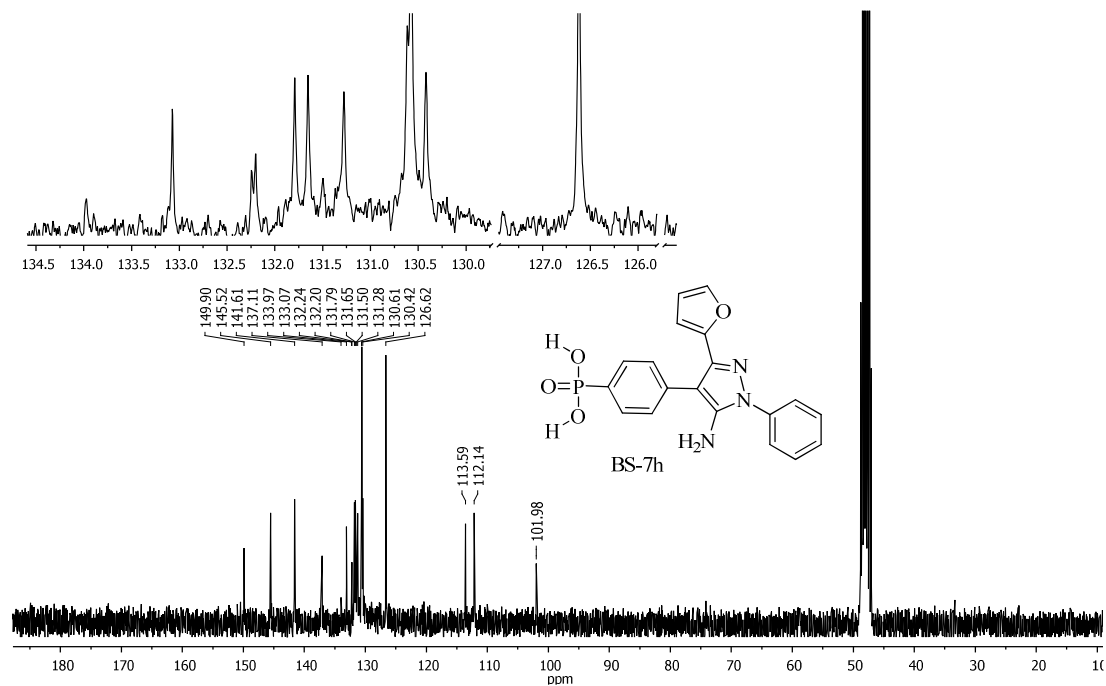
Ek 191: BS-7d bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 192: BS-7e bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

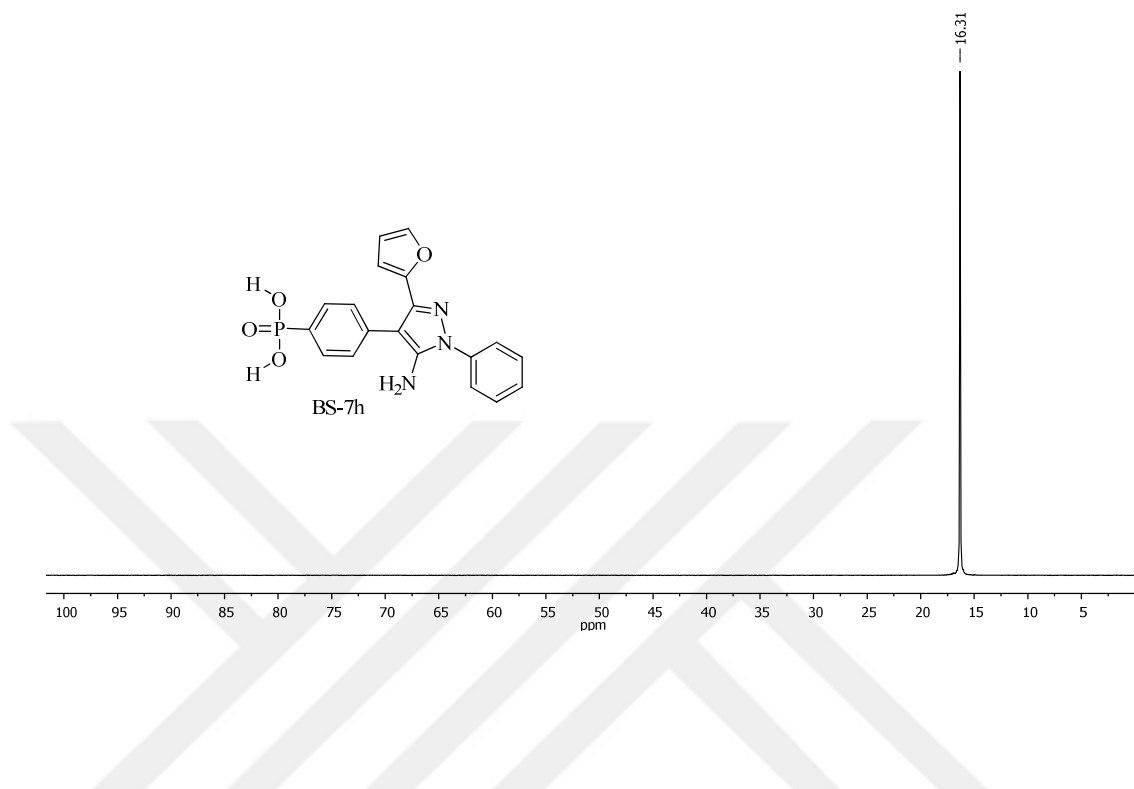
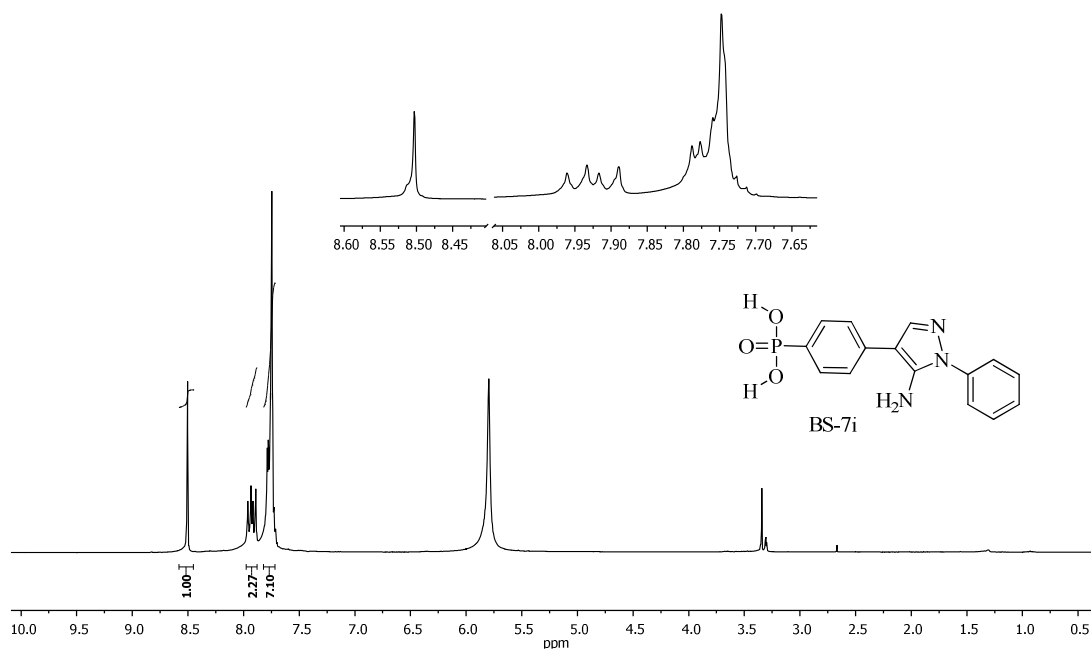
Ek 193: BS-7e bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 194: BS-7e bileşiminin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

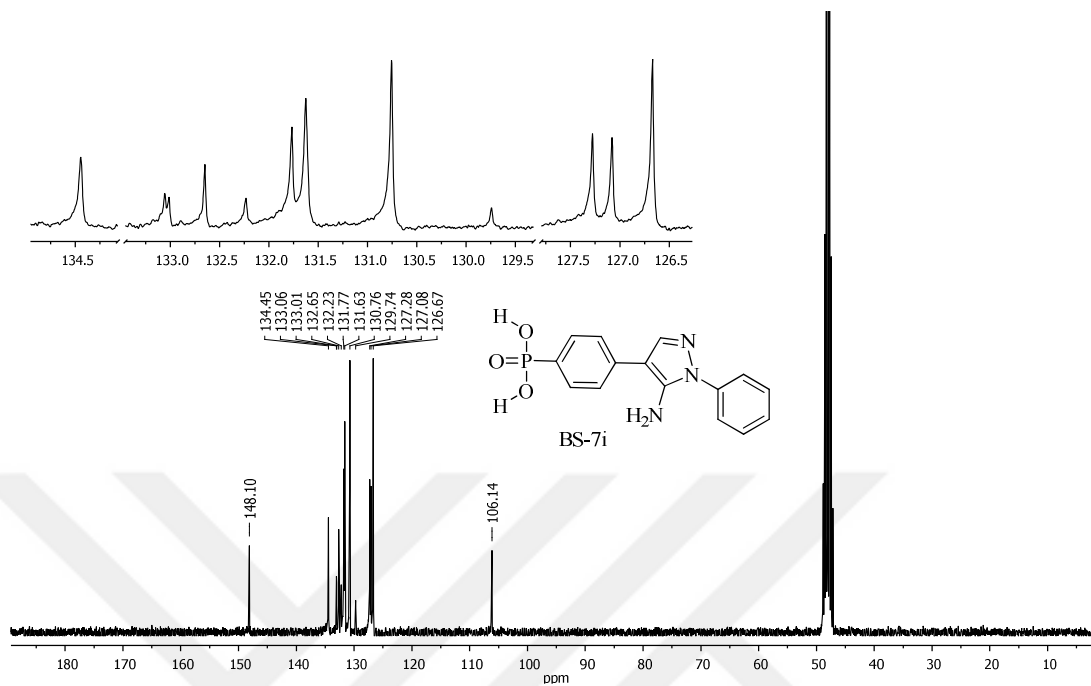
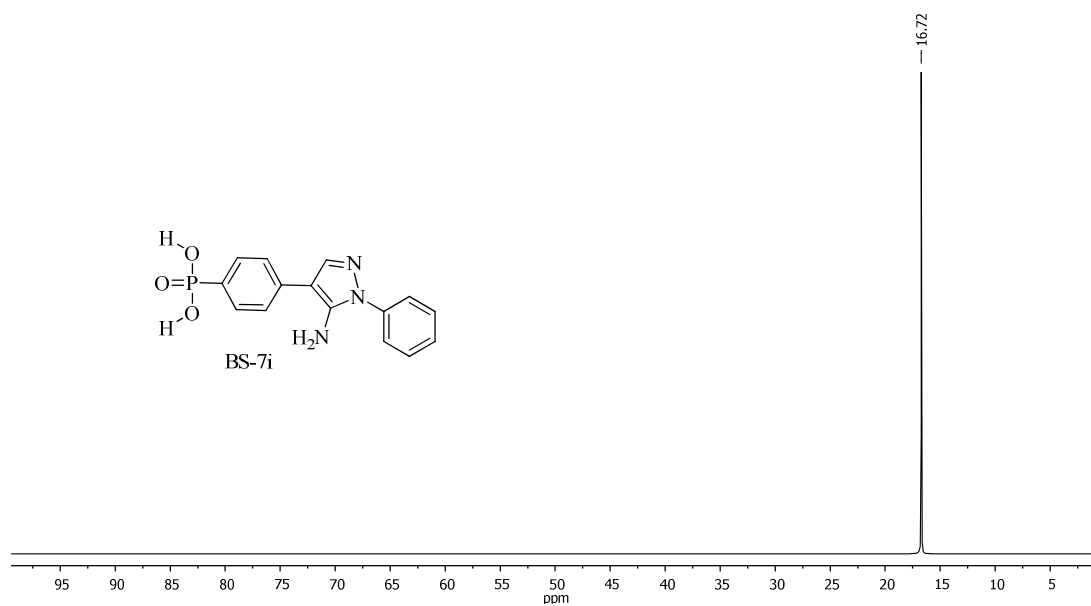
Ek 195: BS-7f bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 196: BS-7f bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

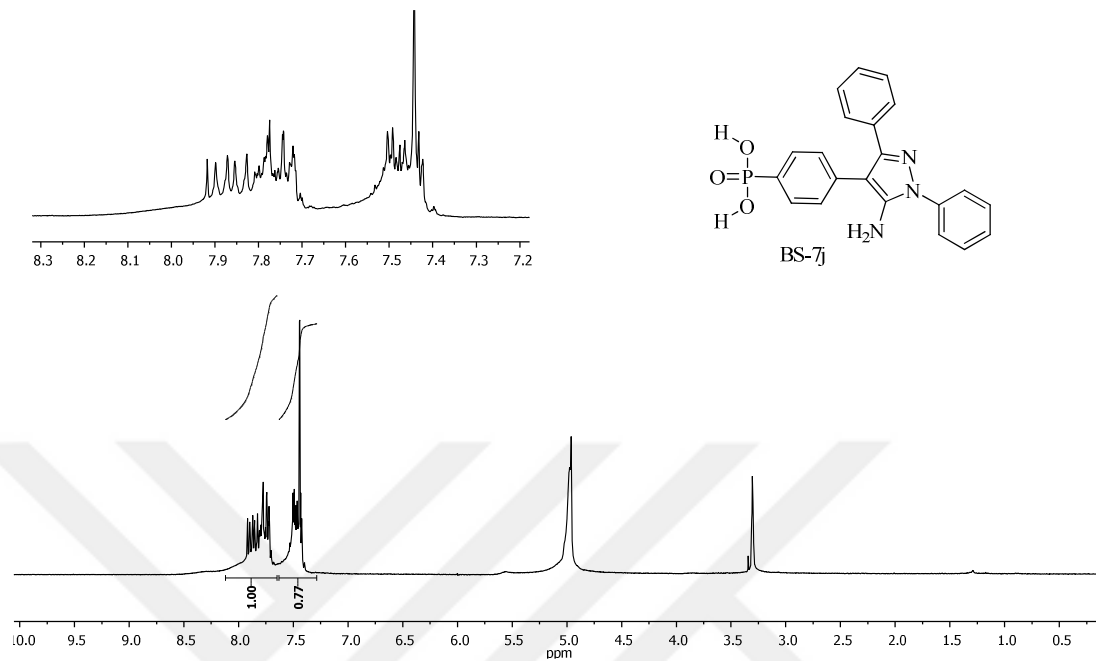
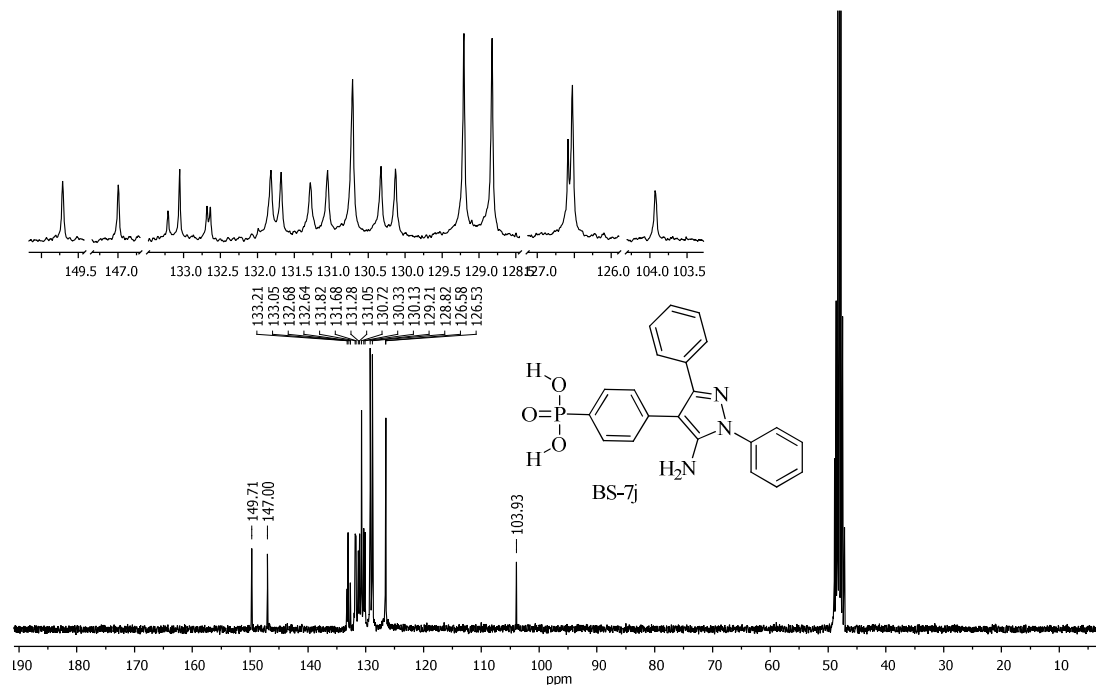
Ek 197: BS-7f bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 198: BS-7g bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

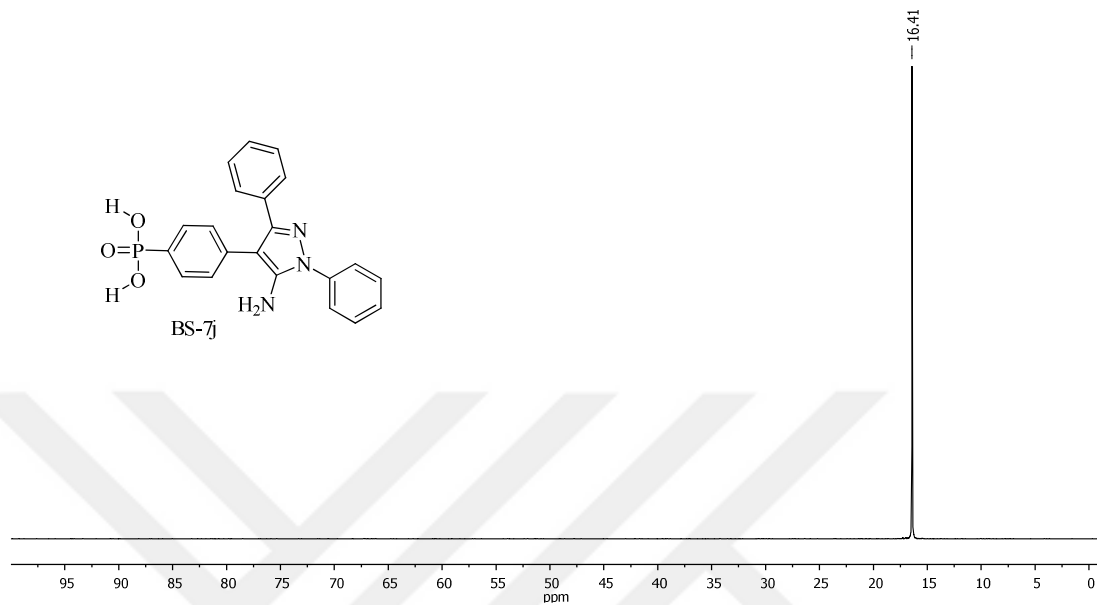
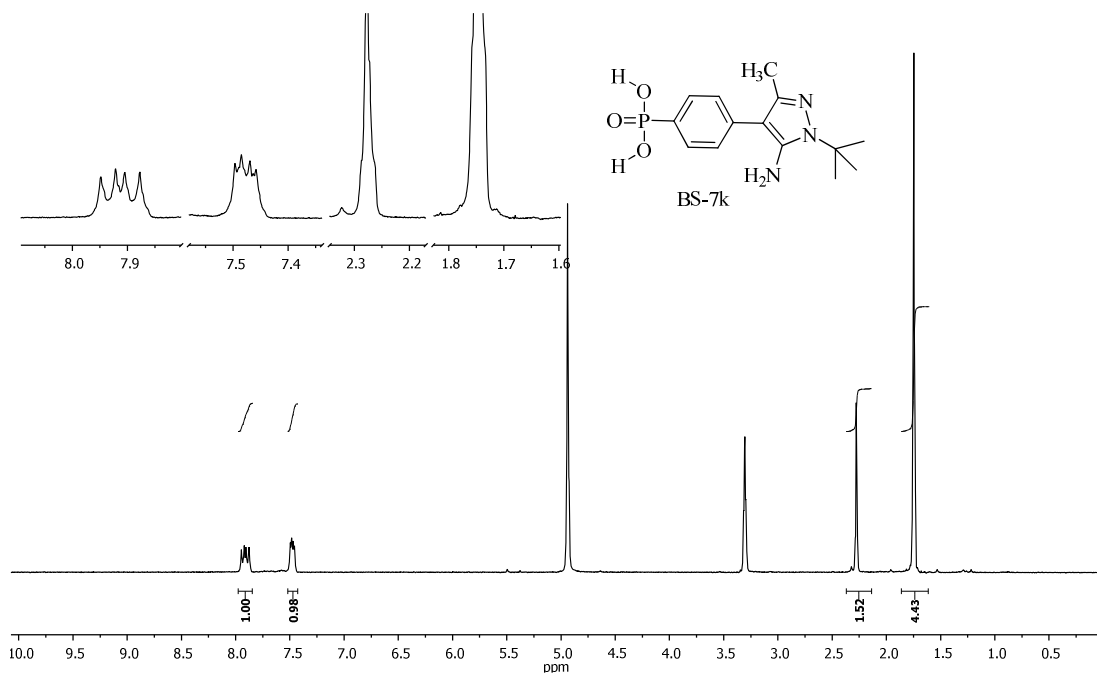
Ek 199: BS-7g bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 200: BS-7g bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

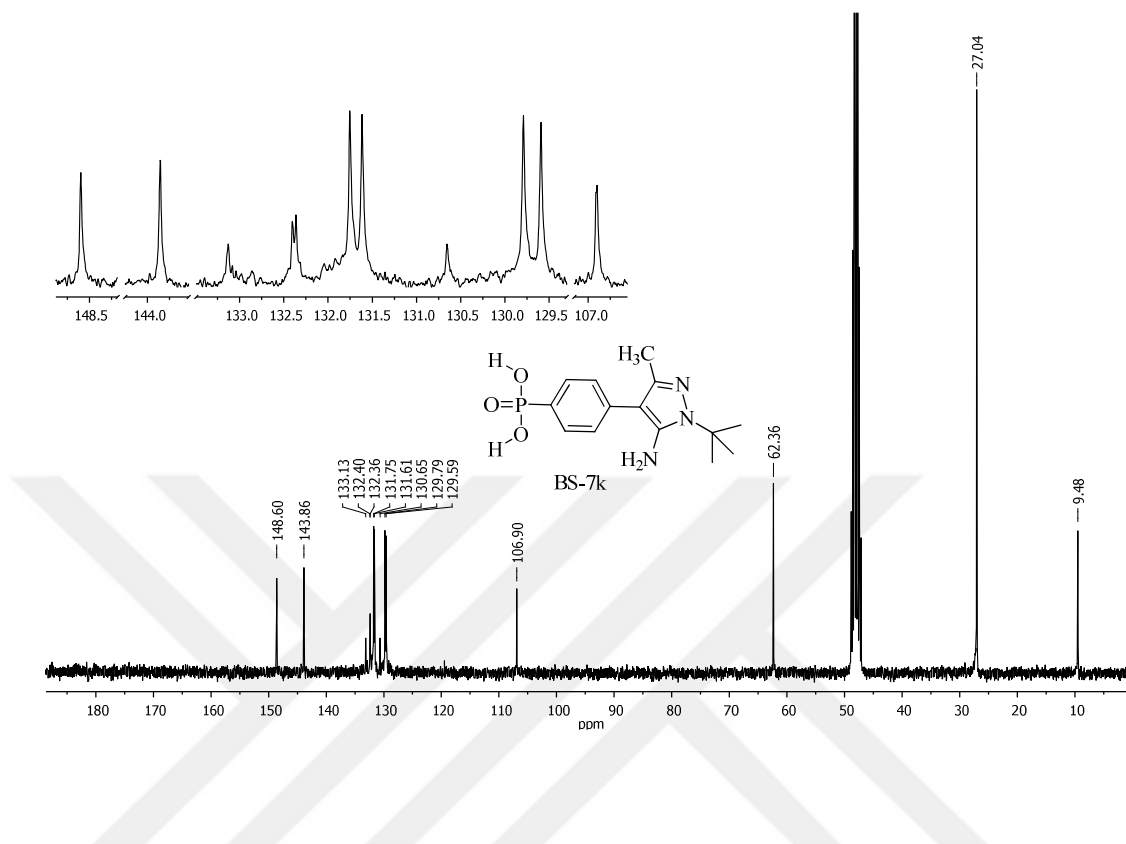
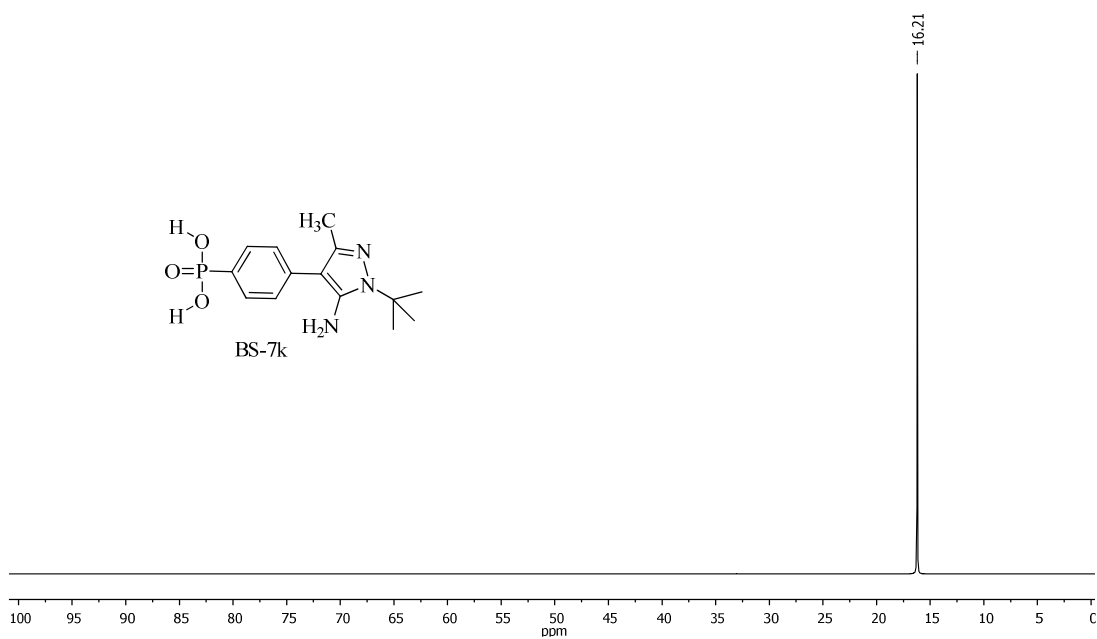
Ek 201: BS-7h bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 202: BS-7h bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

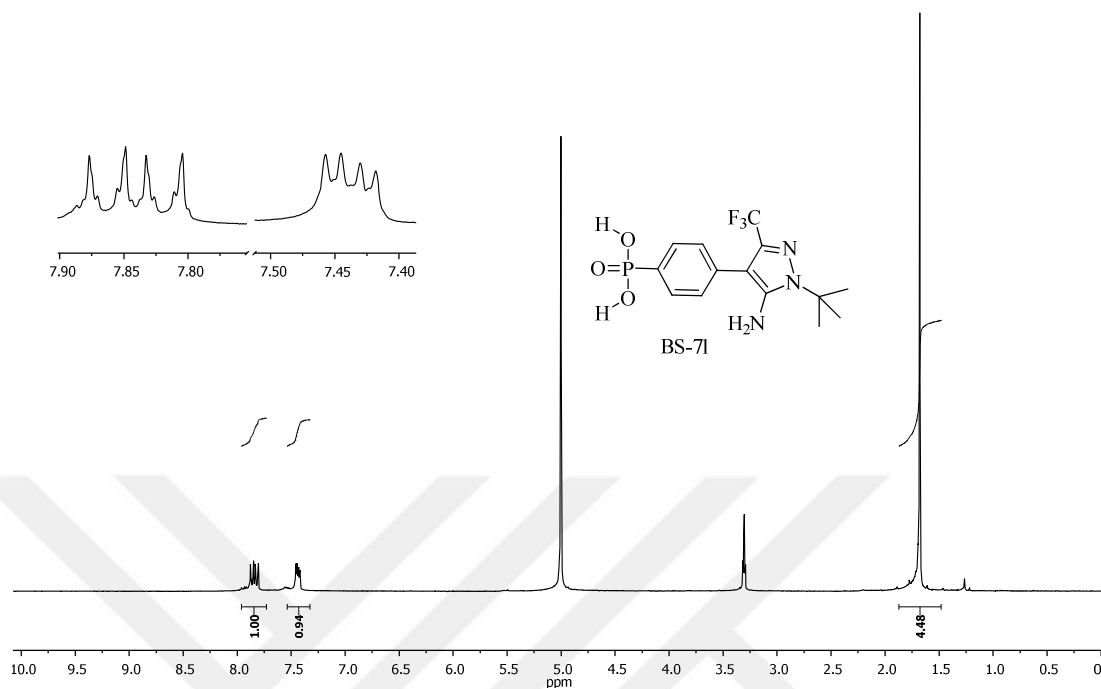
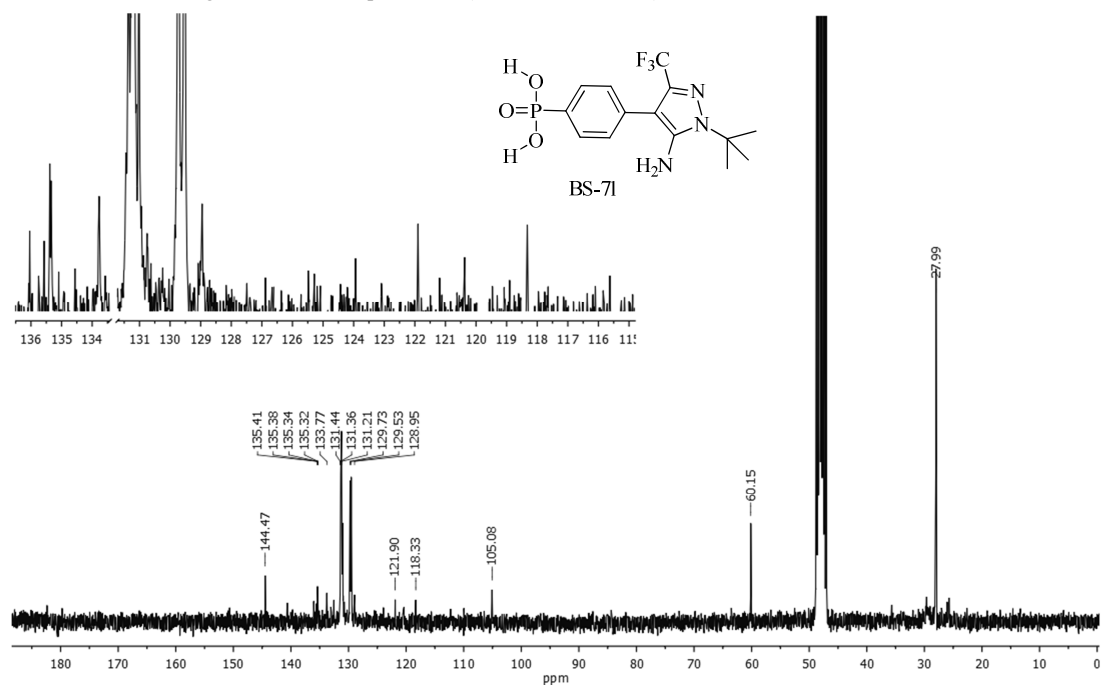
Ek 203: BS-7h bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 204: BS-7i bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

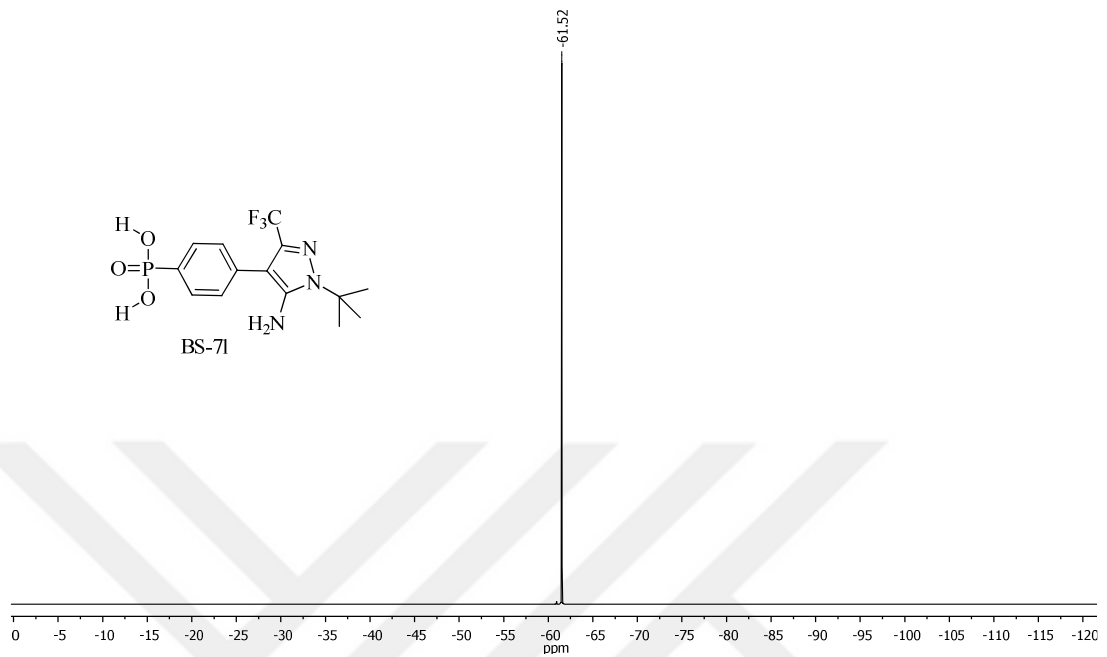
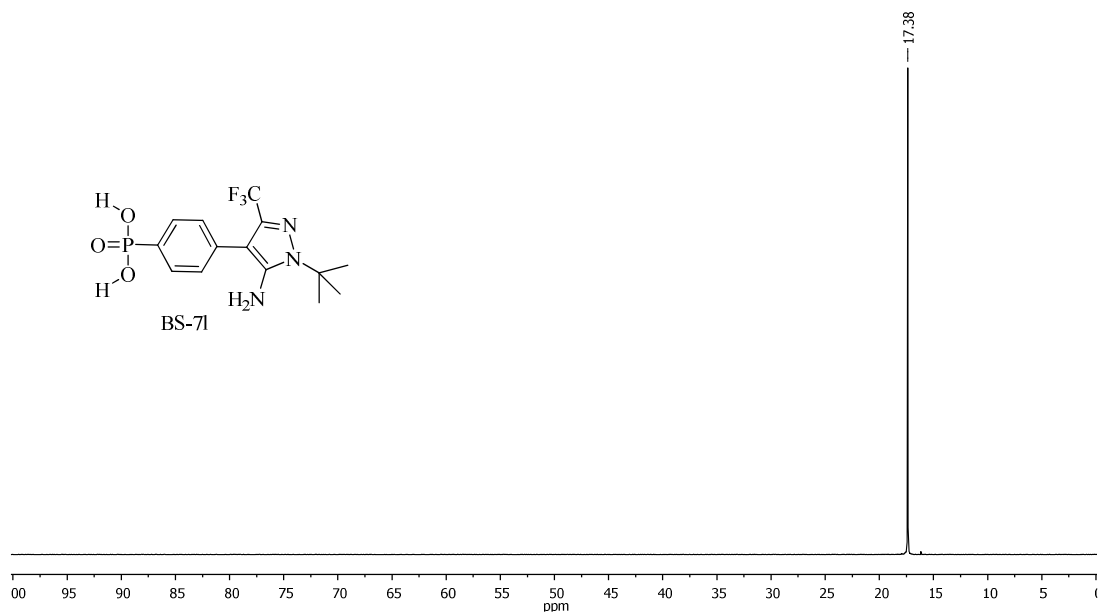
Ek 205: BS-7i bileşığının ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 206: BS-7i bileşığının ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

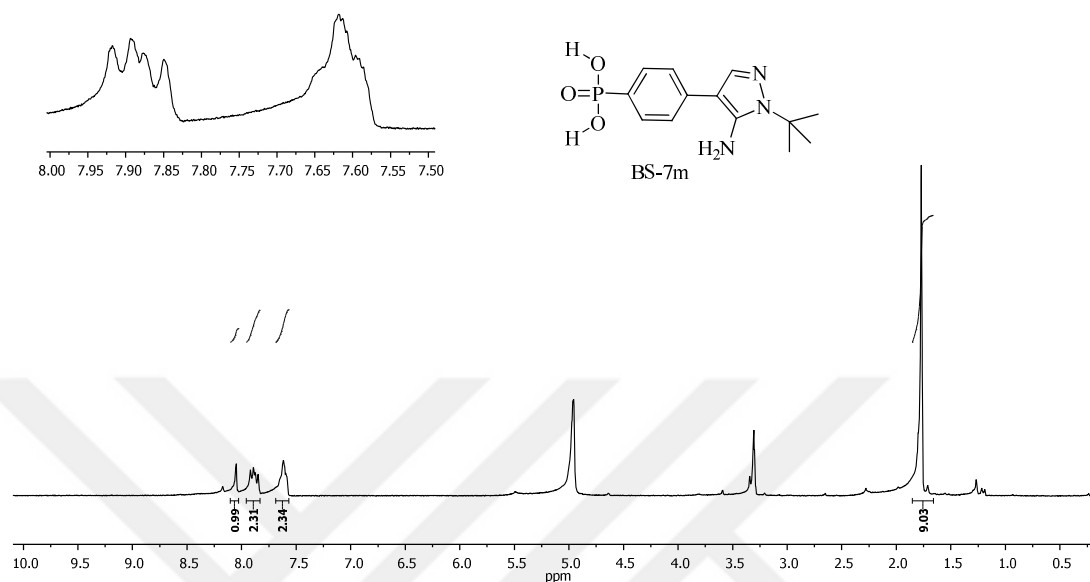
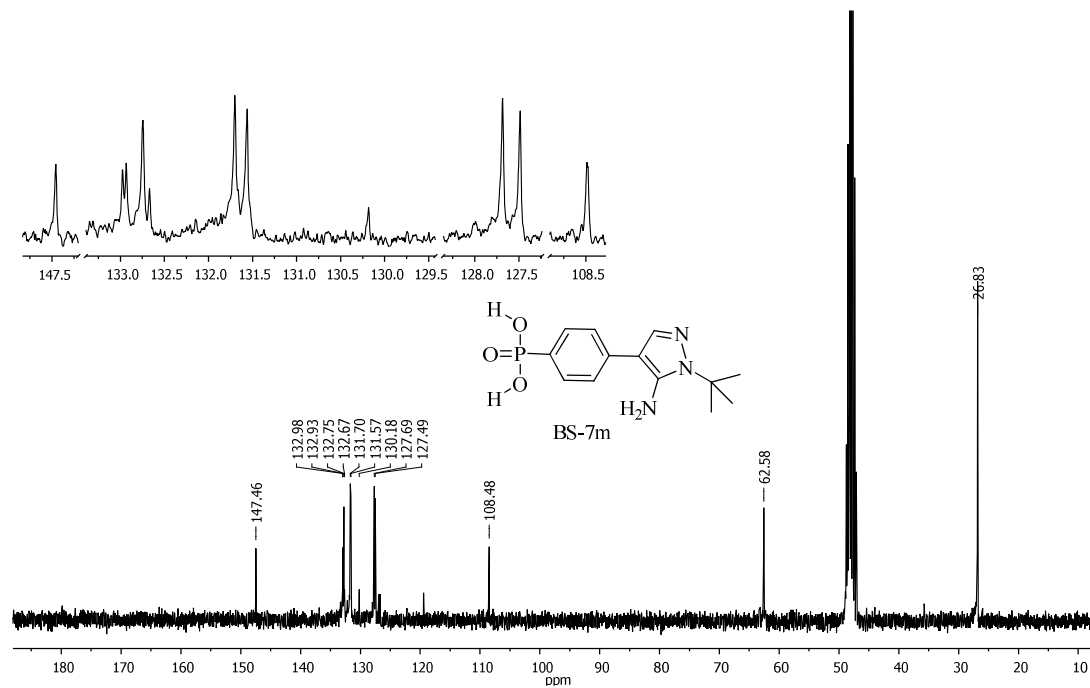
Ek 207: BS-7j bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 208: BS-7j bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

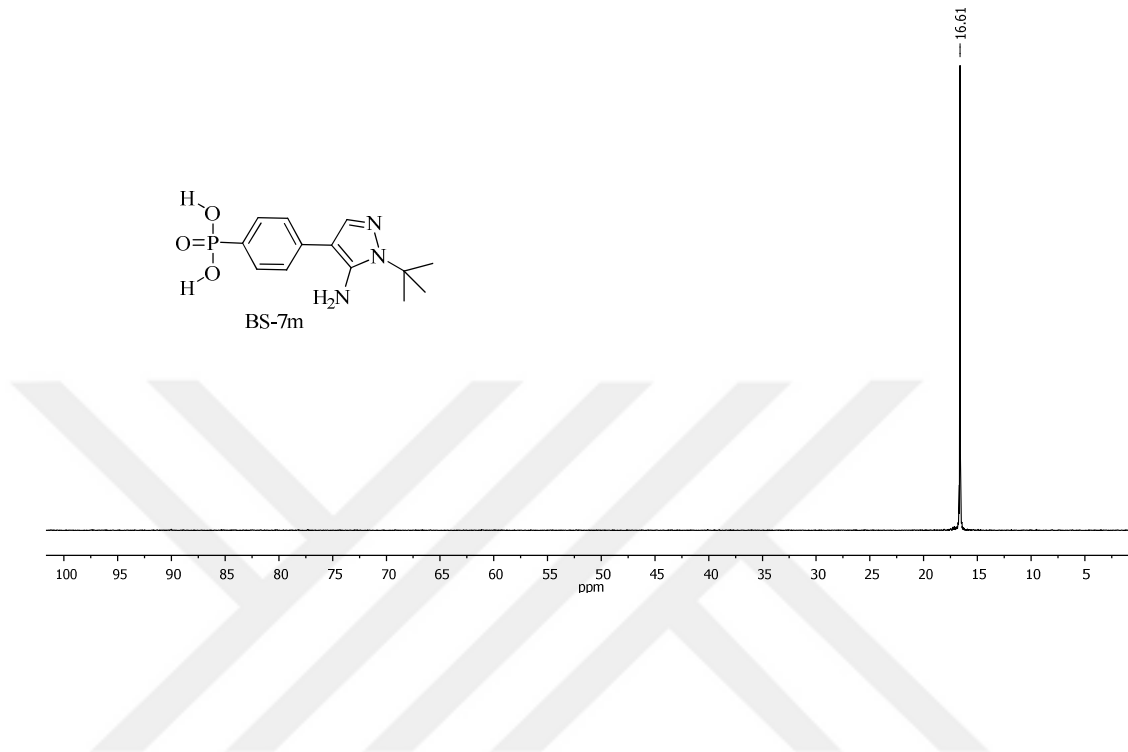
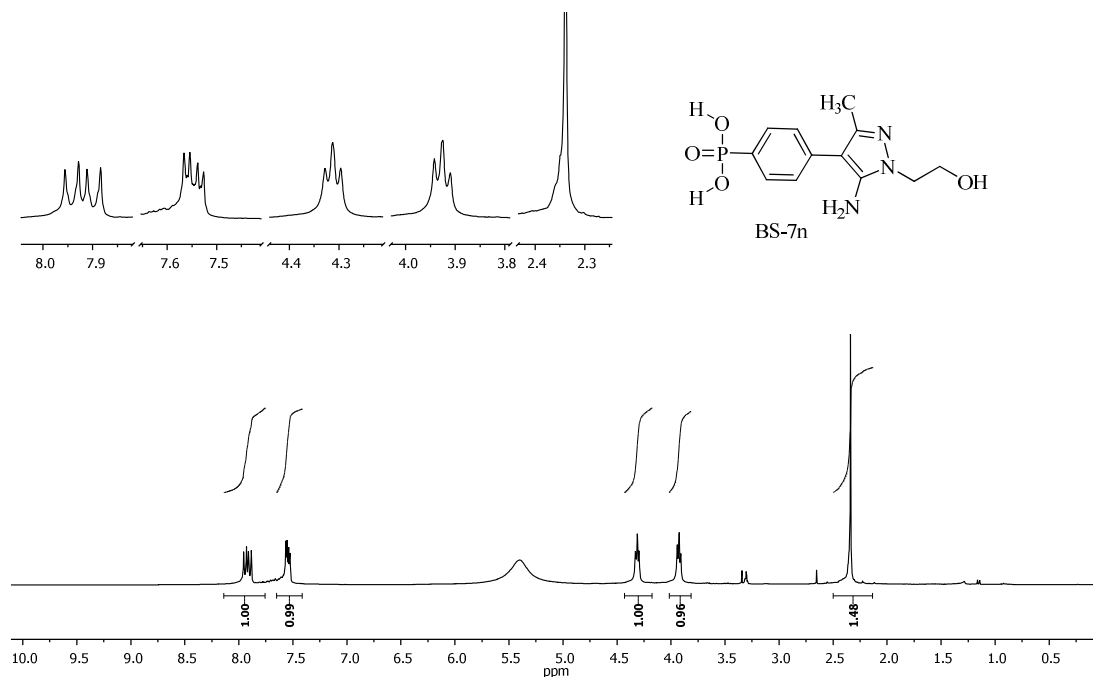
Ek 209: BS-7j bileşığının ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 210: BS-7k bileşığının ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

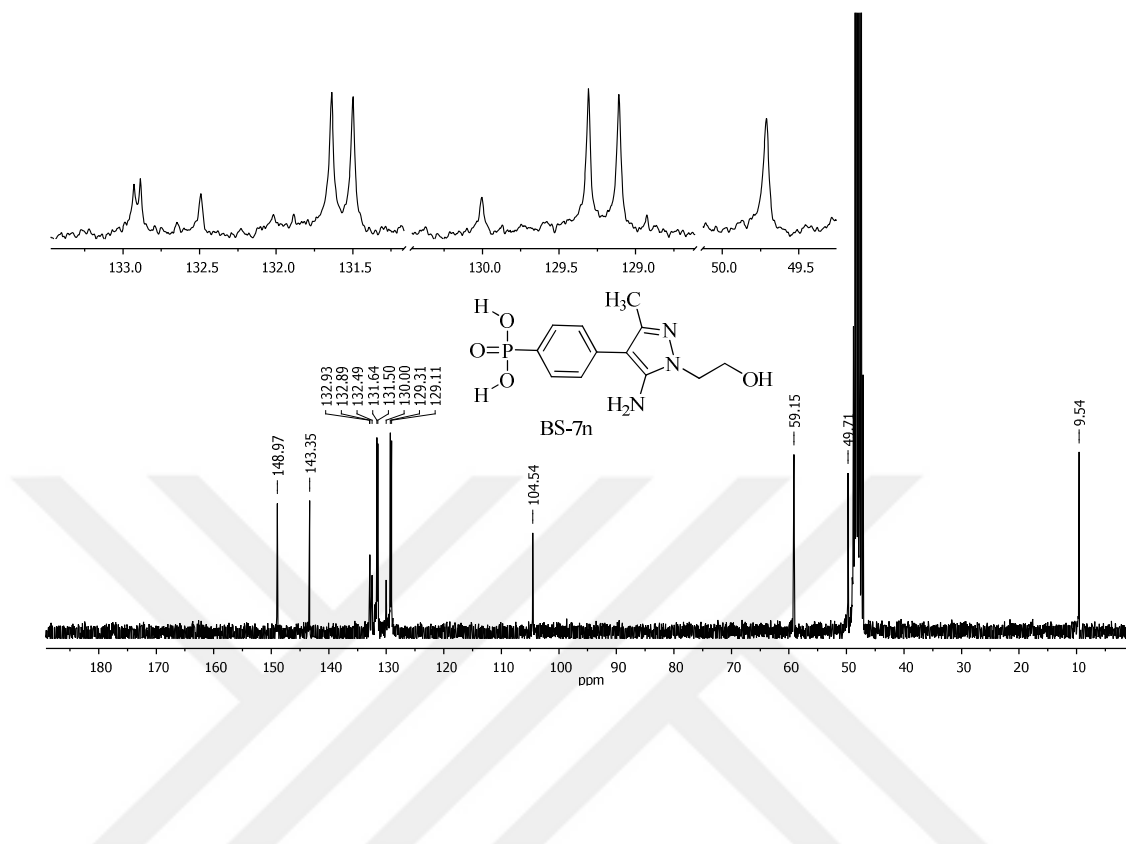
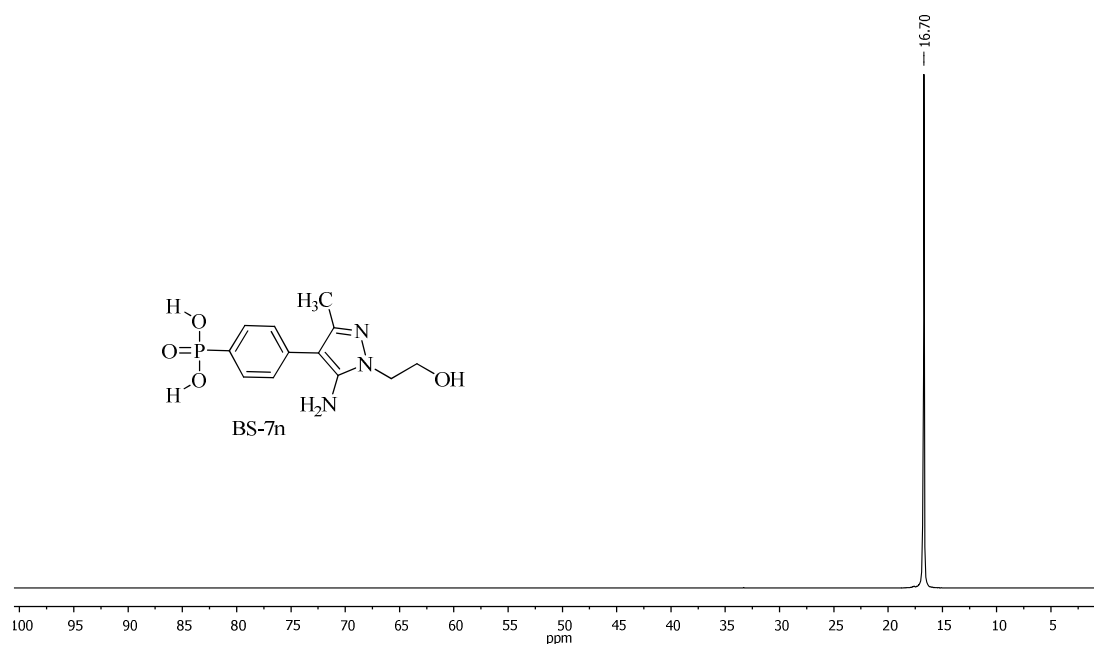
Ek 211: BS-7k bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 212: BS-7k bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

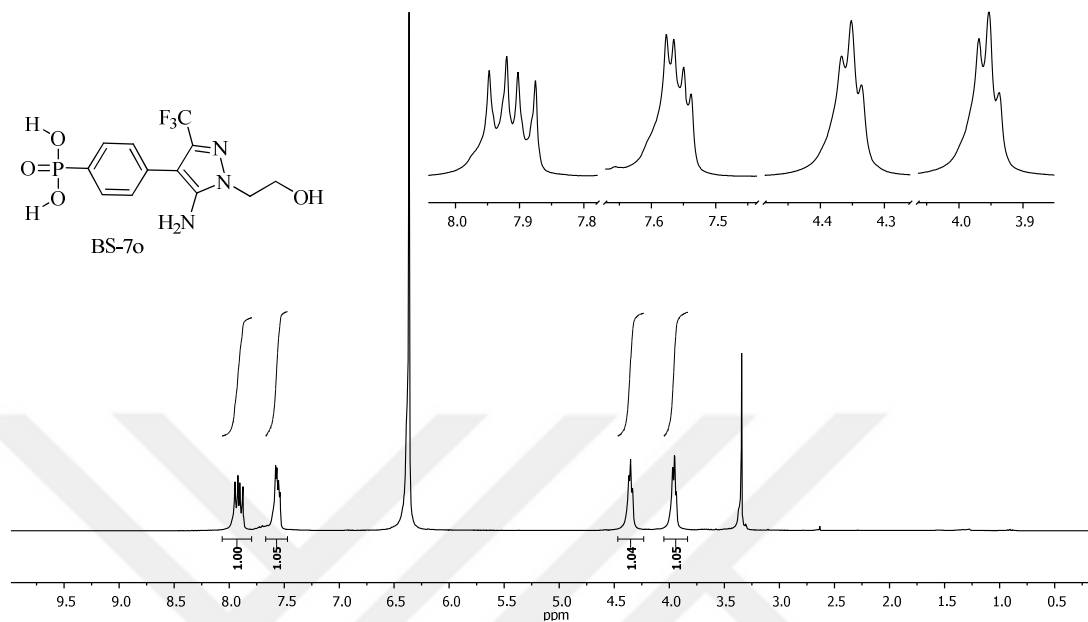
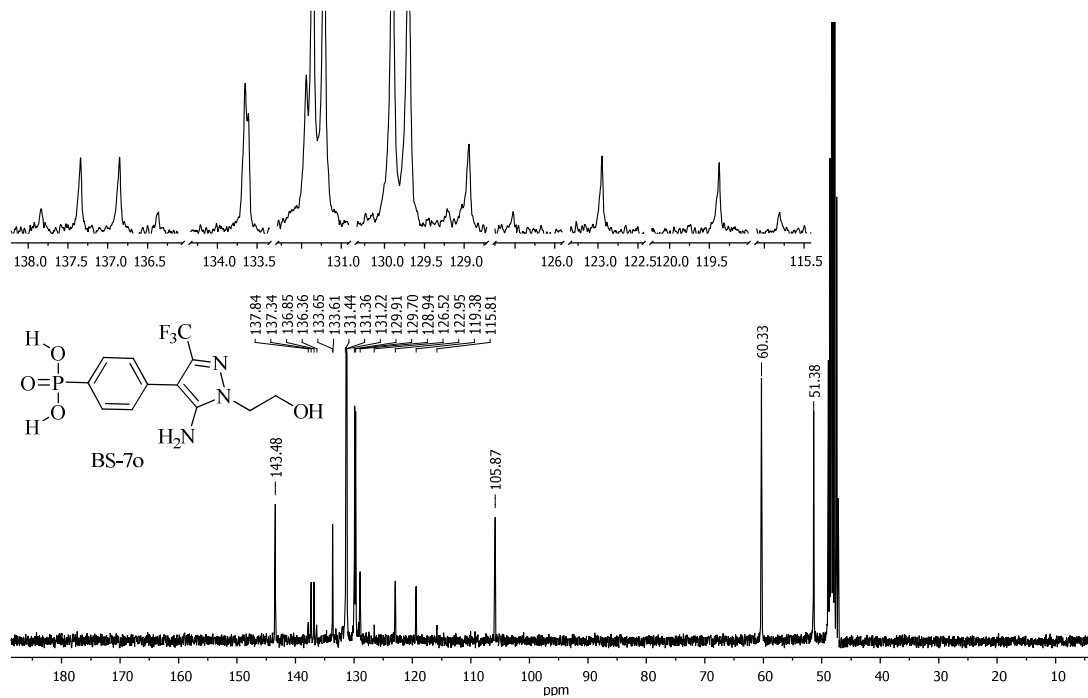
Ek 213: BS-7I bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 214: BS-7I bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

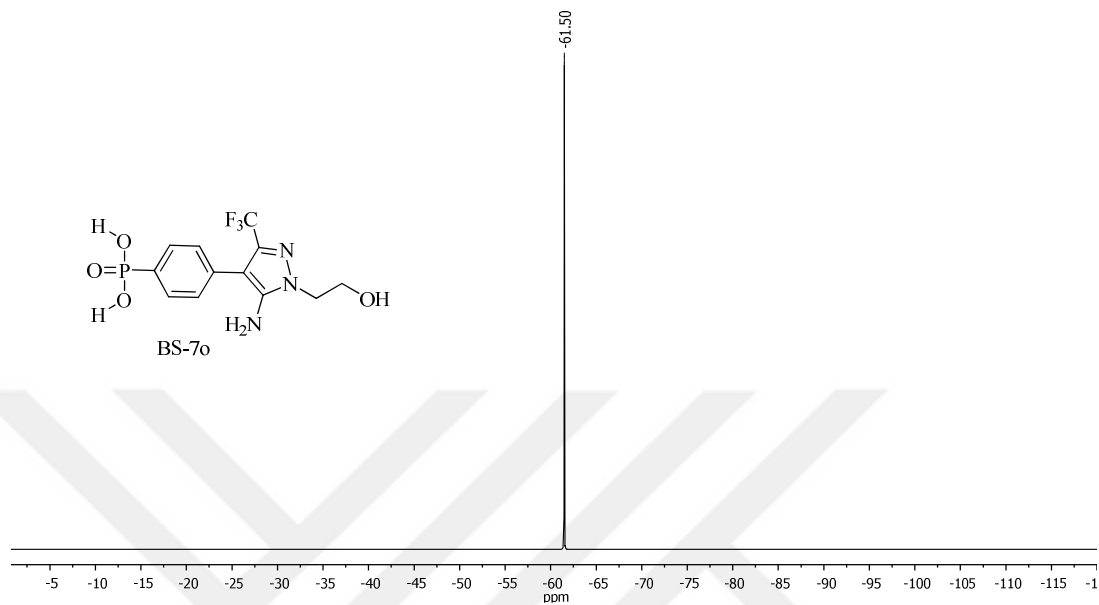
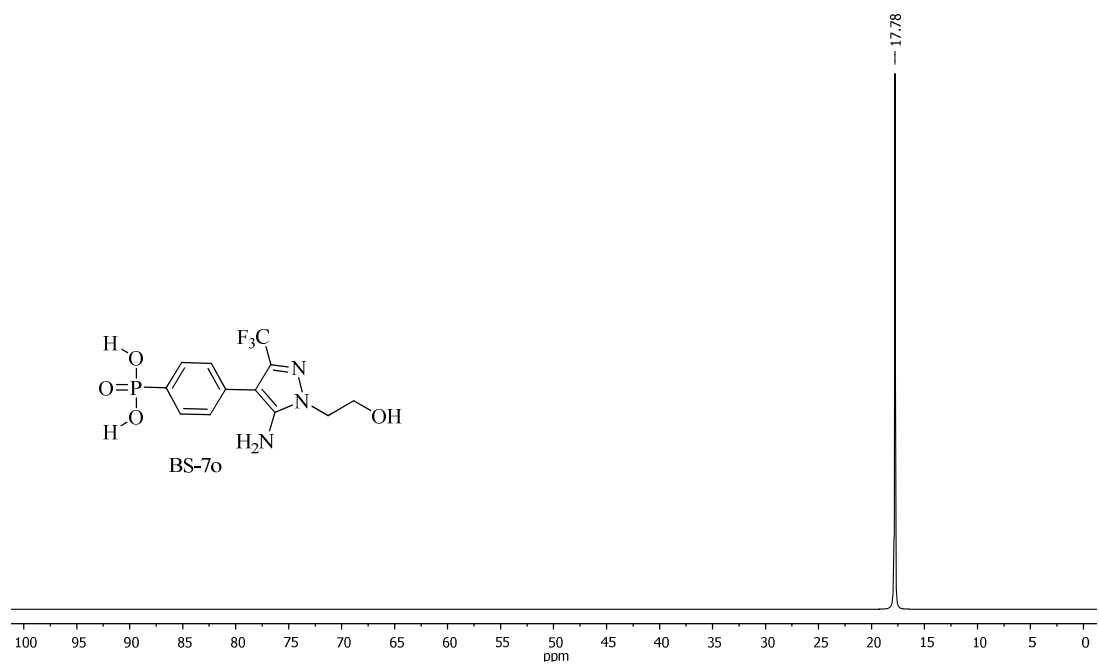
Ek 215: BS-7I bileşiminin ^{19}F NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 216: BS-7I bileşiminin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

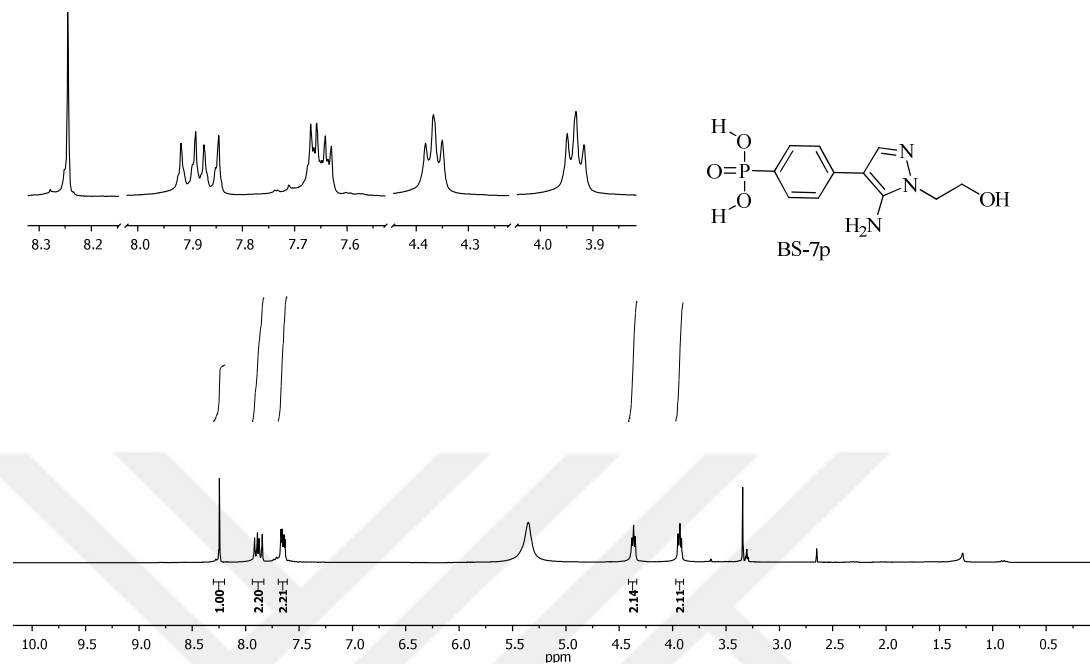
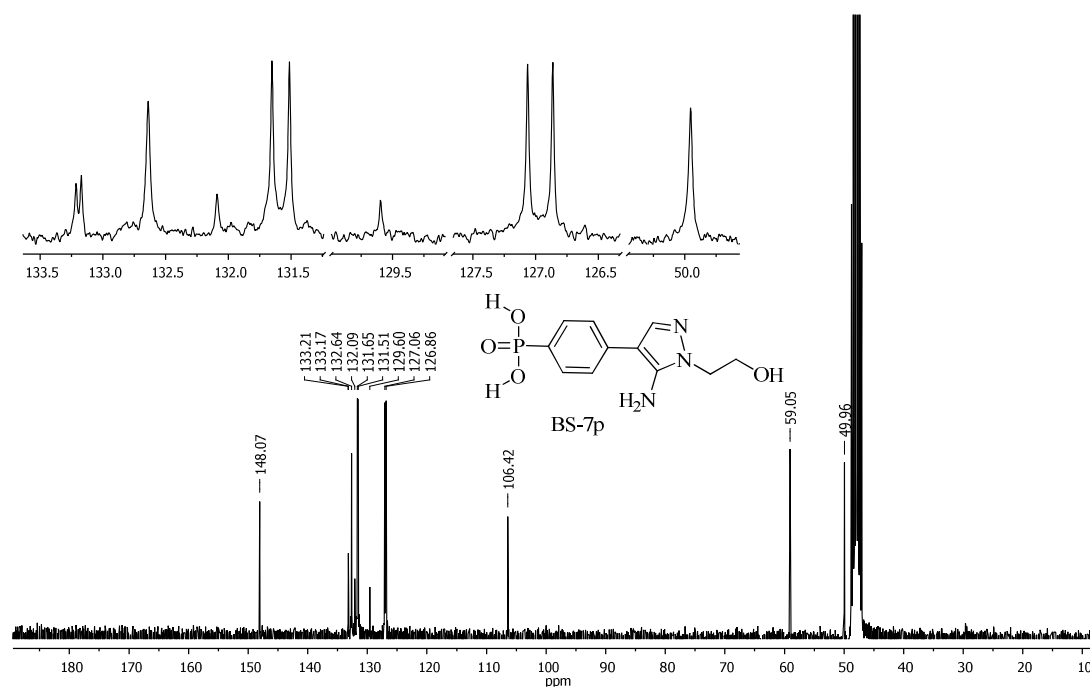
Ek 217: BS-7m bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 218: BS-7m bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

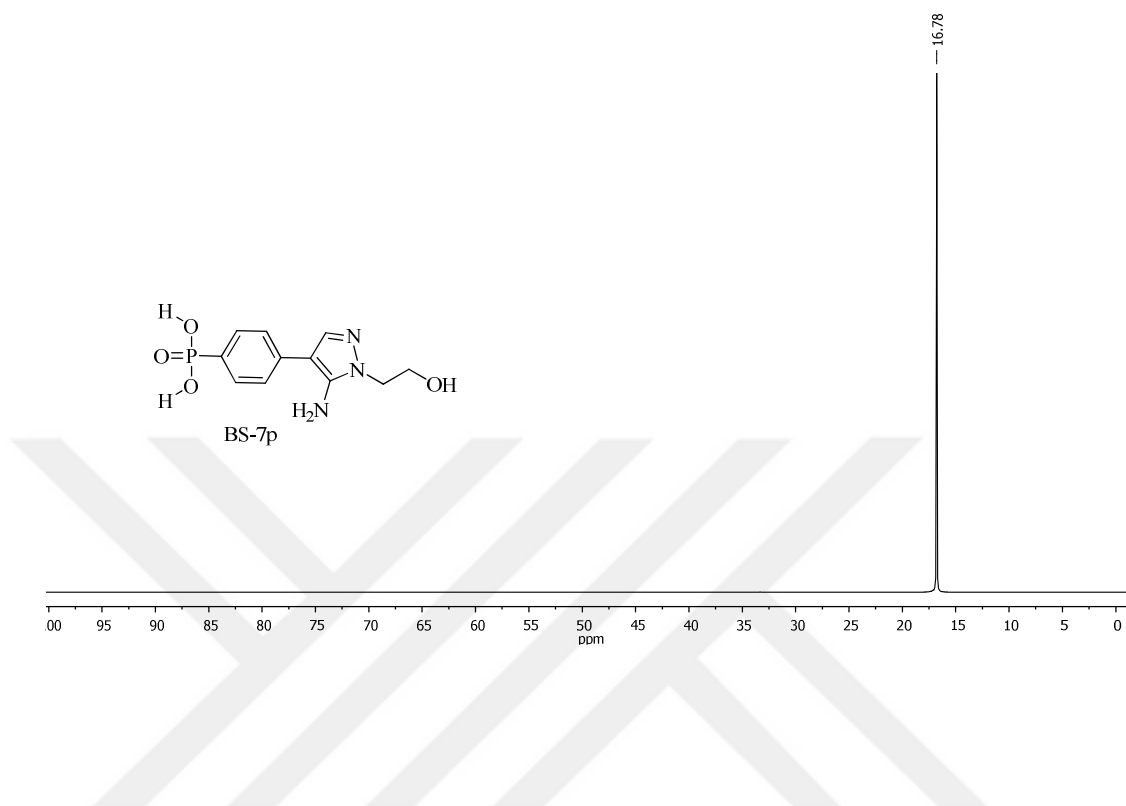
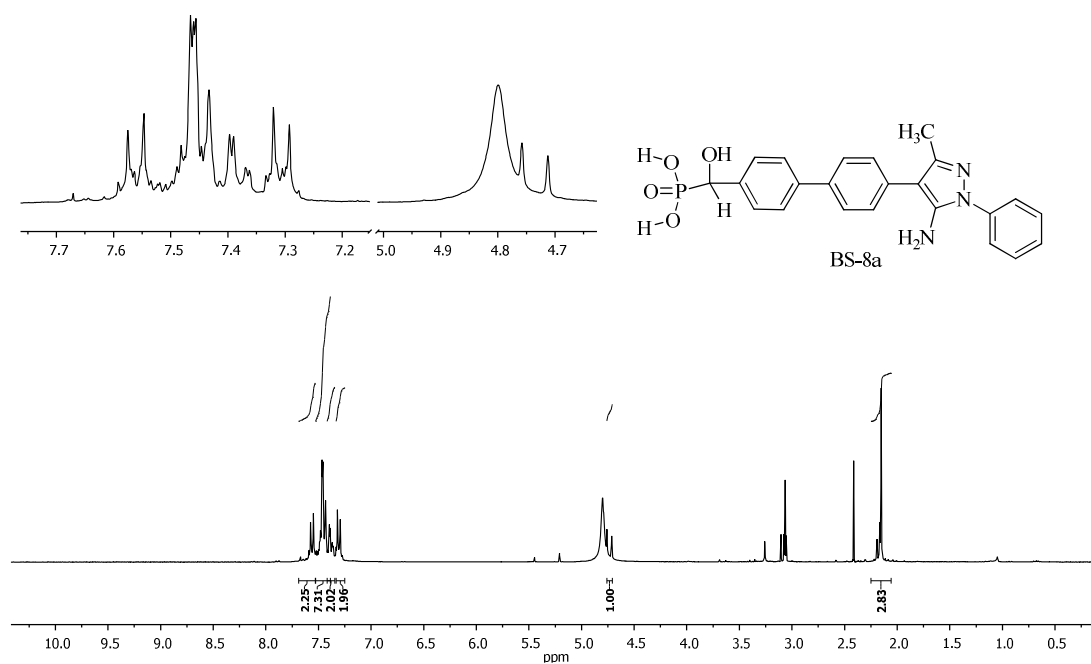
Ek 219: BS-7m bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 220: BS-7n bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

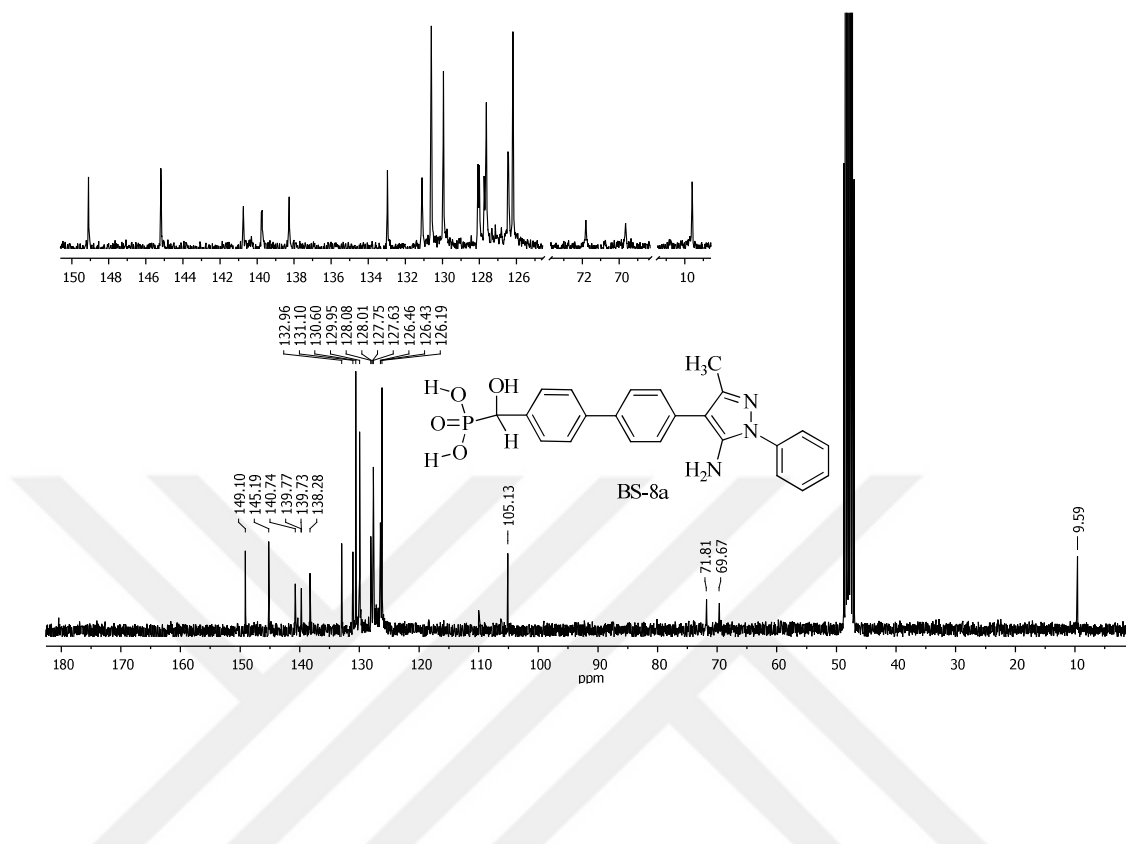
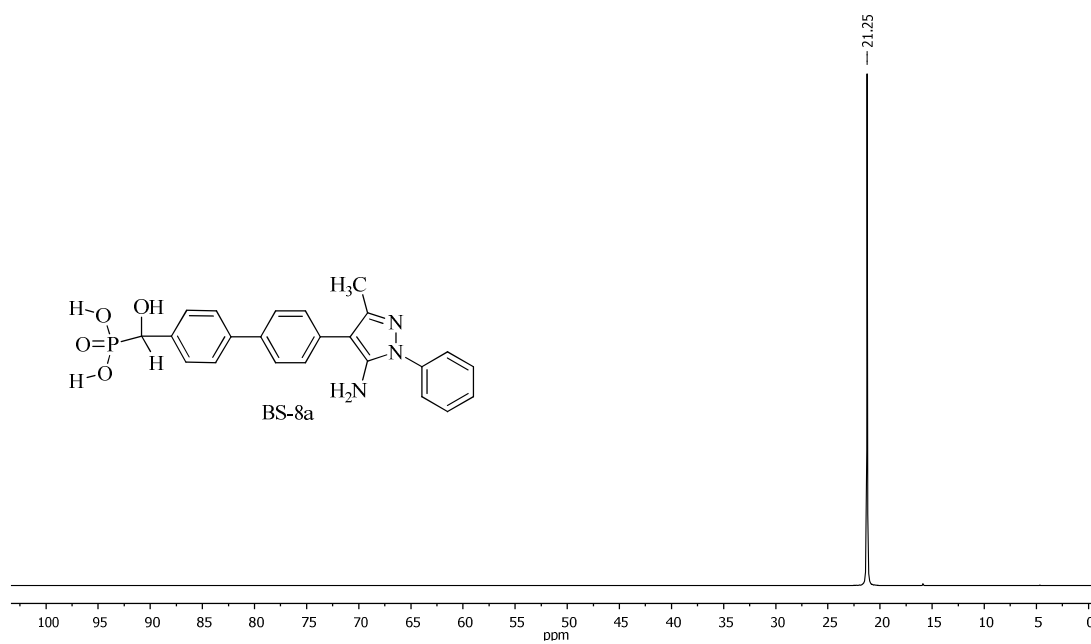
Ek 221: BS-7n bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 222: BS-7n bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

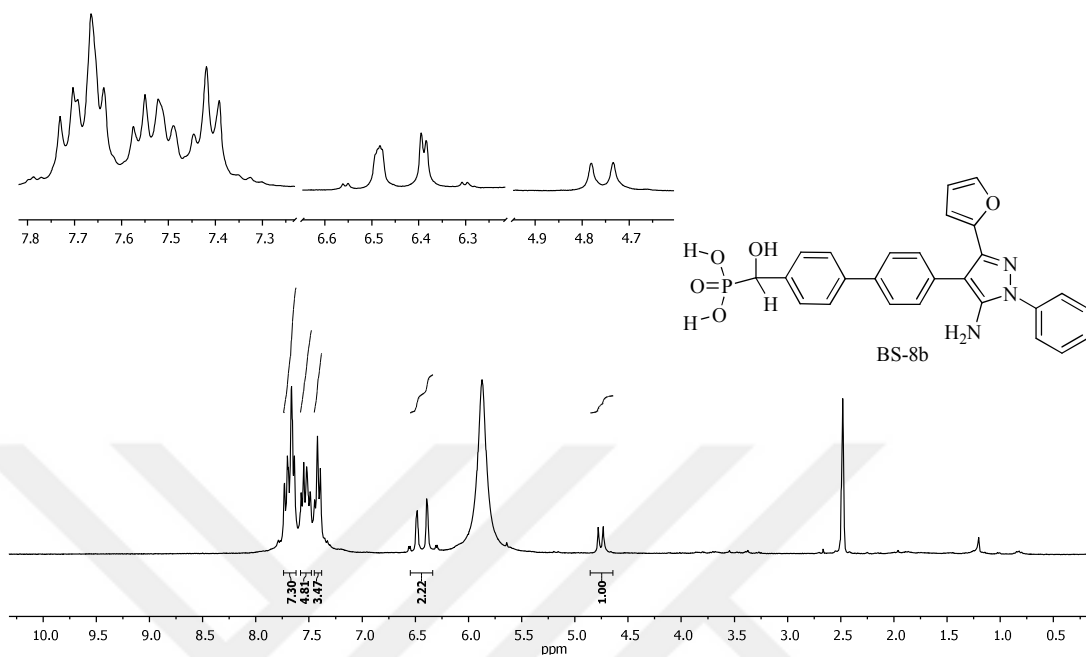
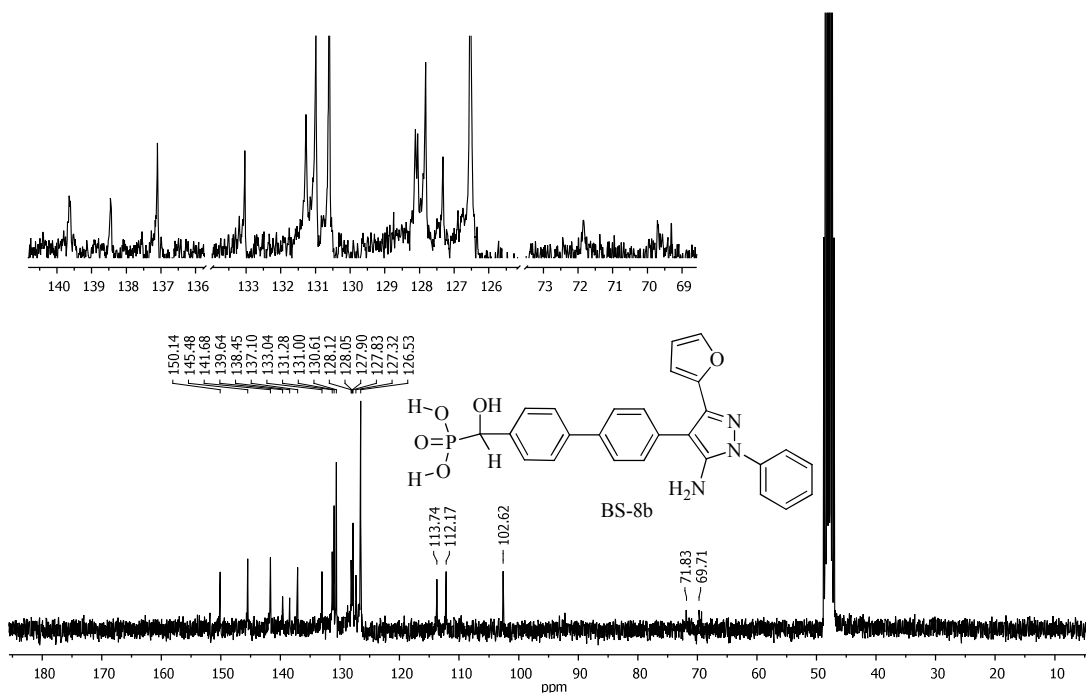
Ek 223: BS-7o bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 224: BS-7o bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

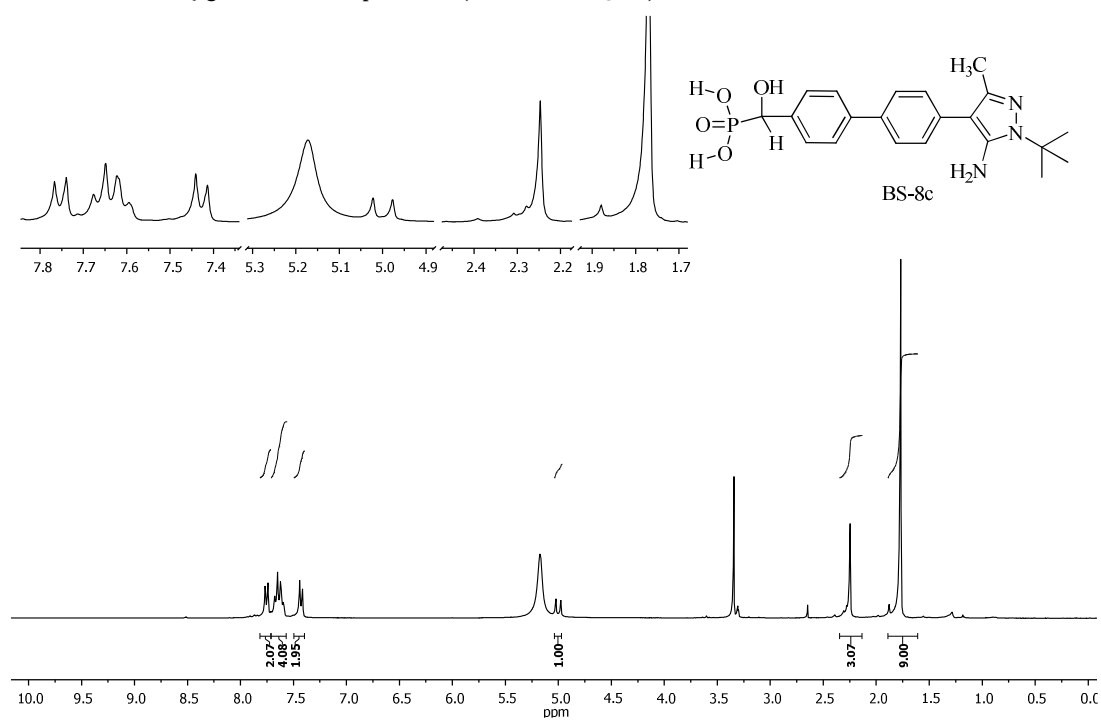
Ek 225: BS-7o bileşiminin ^{19}F NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 226: BS-7o bileşiminin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

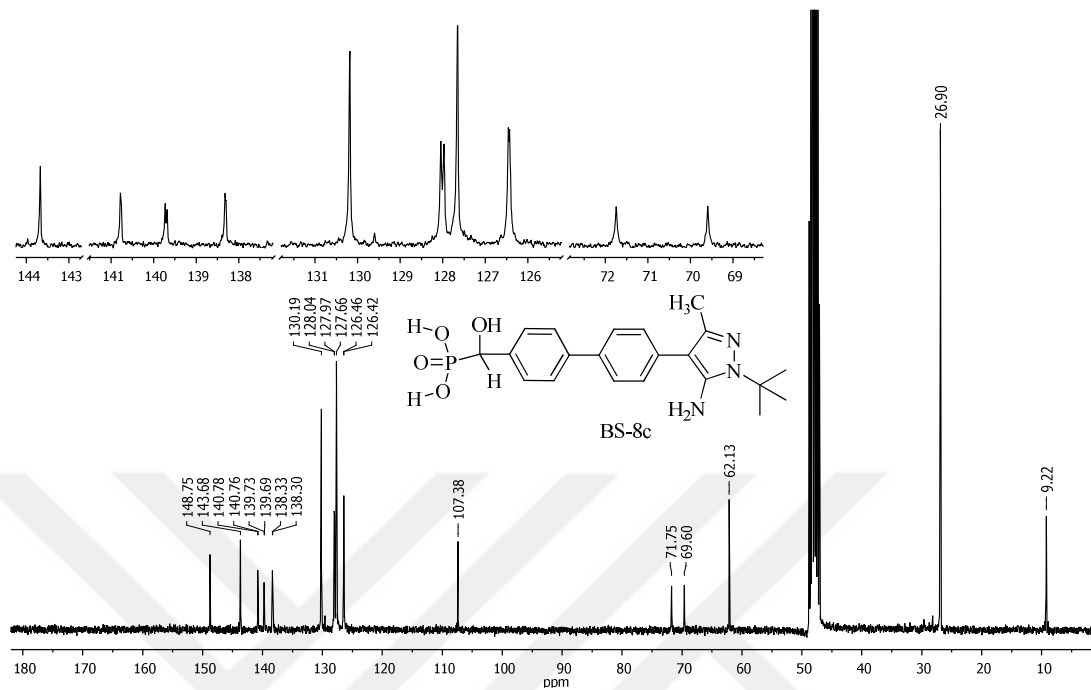
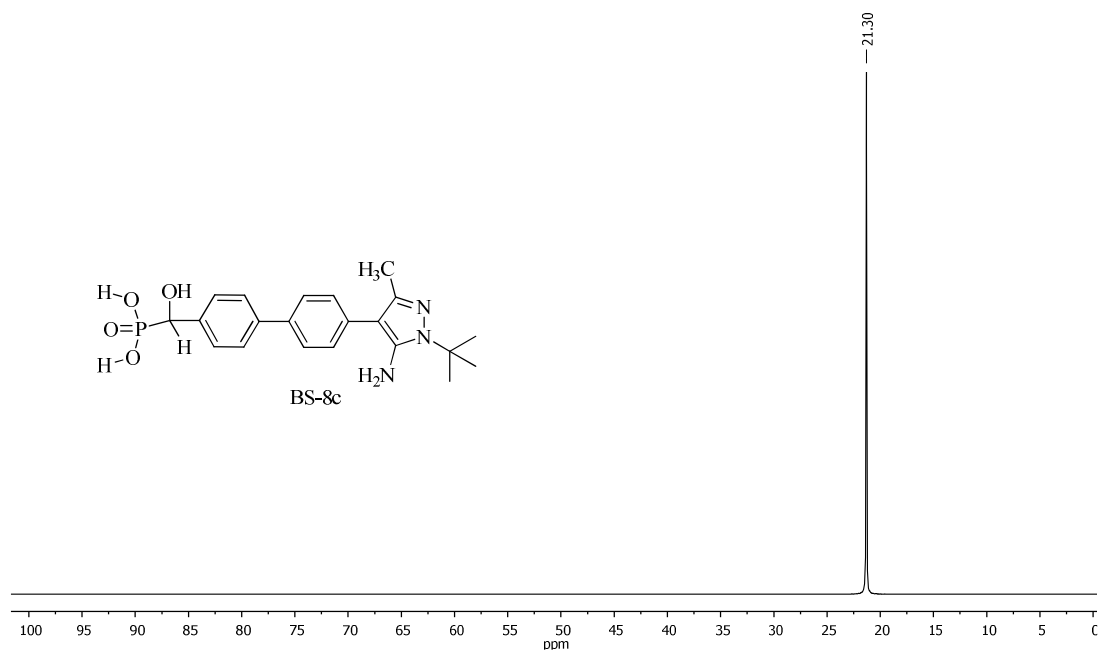
Ek 227: BS-7p bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 228: BS-7p bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

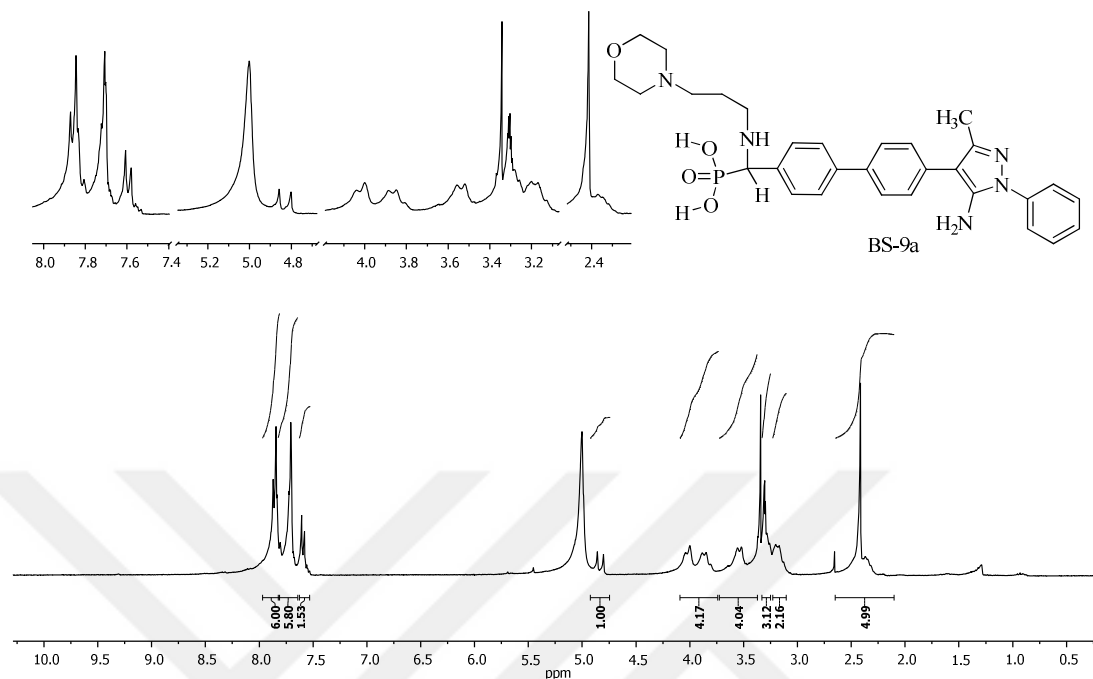
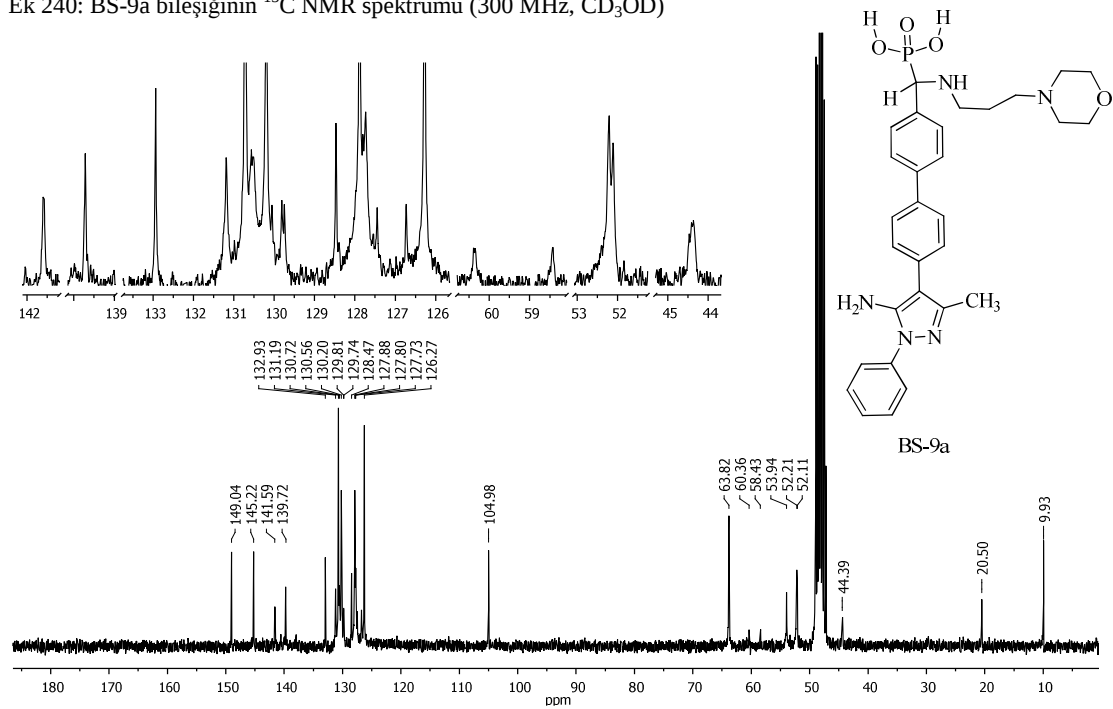
Ek 229: BS-7p bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 230: BS-8a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

Ek 231: BS-8a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 232: BS-8a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

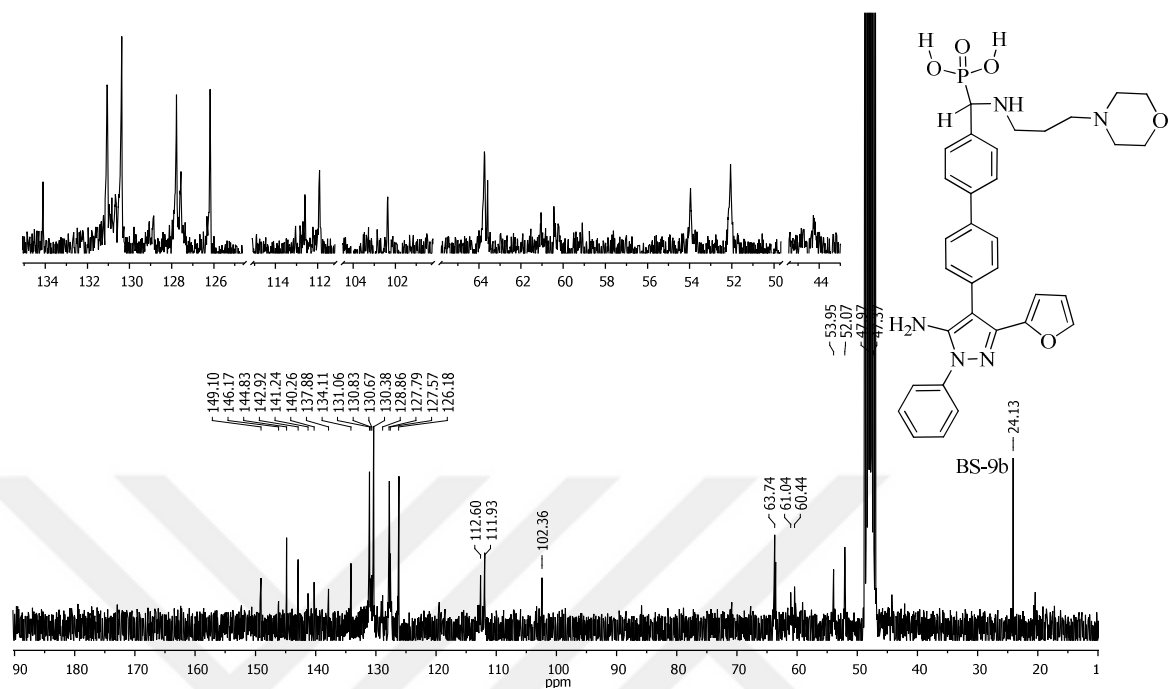
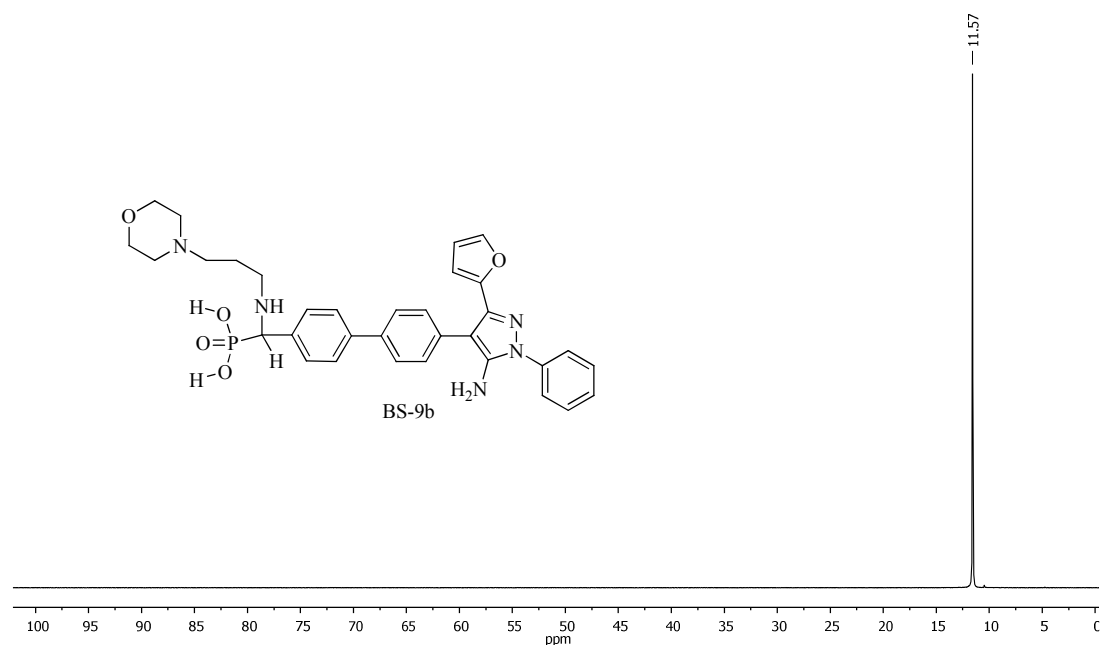
Ek 233: BS-8b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 234: BS-8b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

Ek 235: BS-8b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 236: BS-8c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

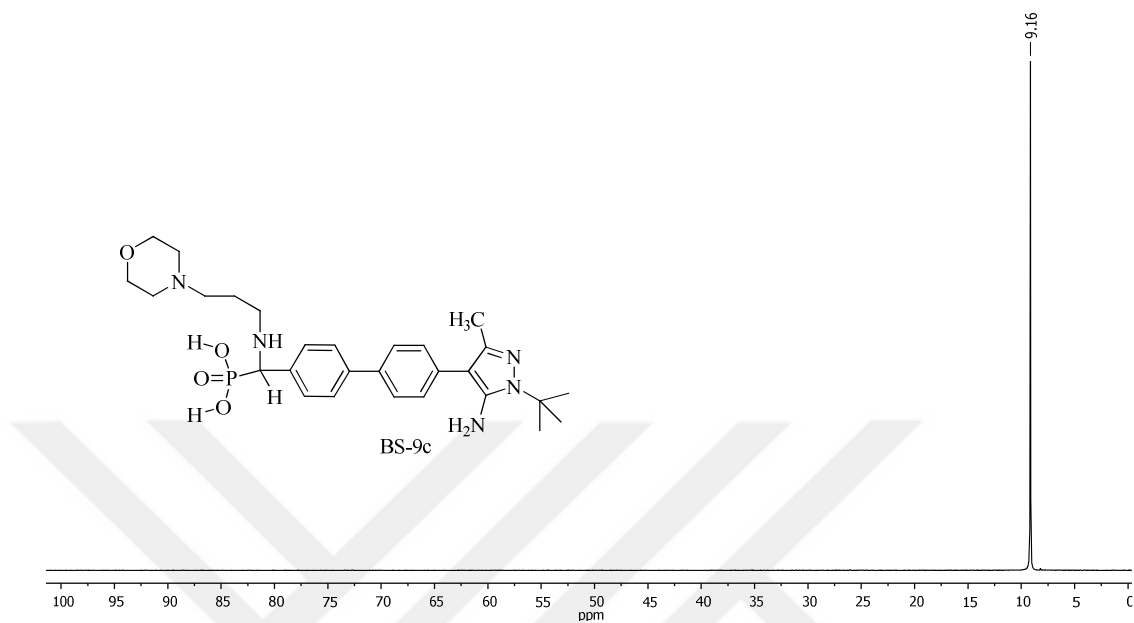
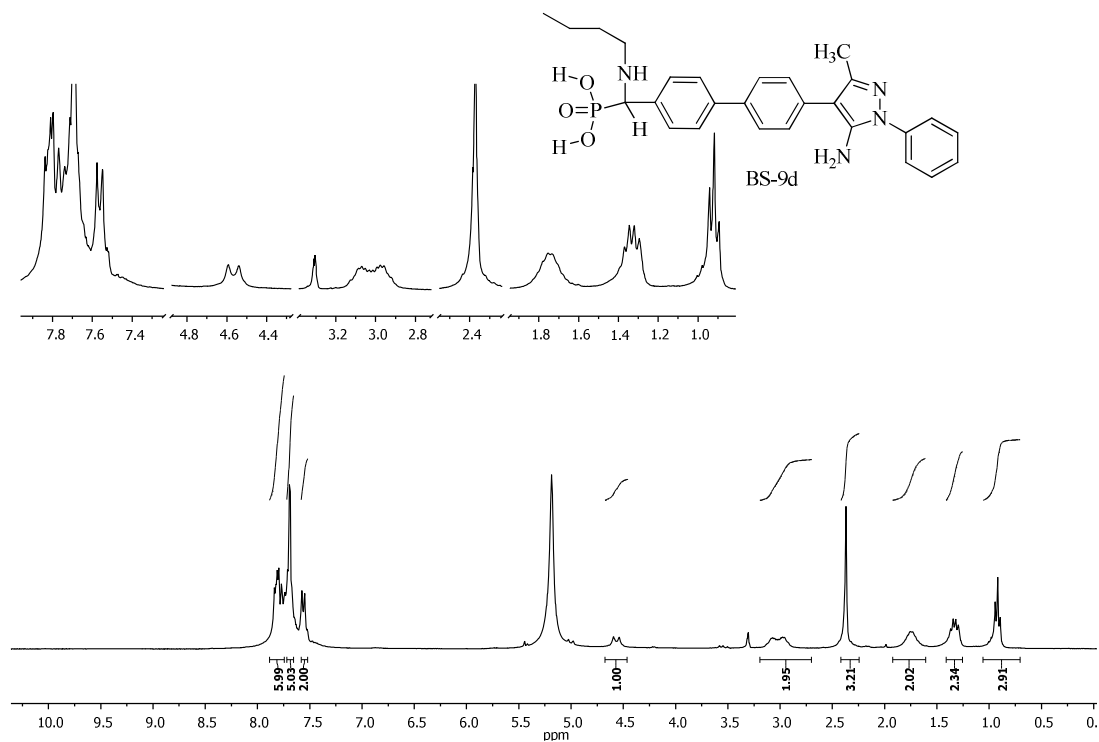
Ek 237: BS-8c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 238: BS-8c bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

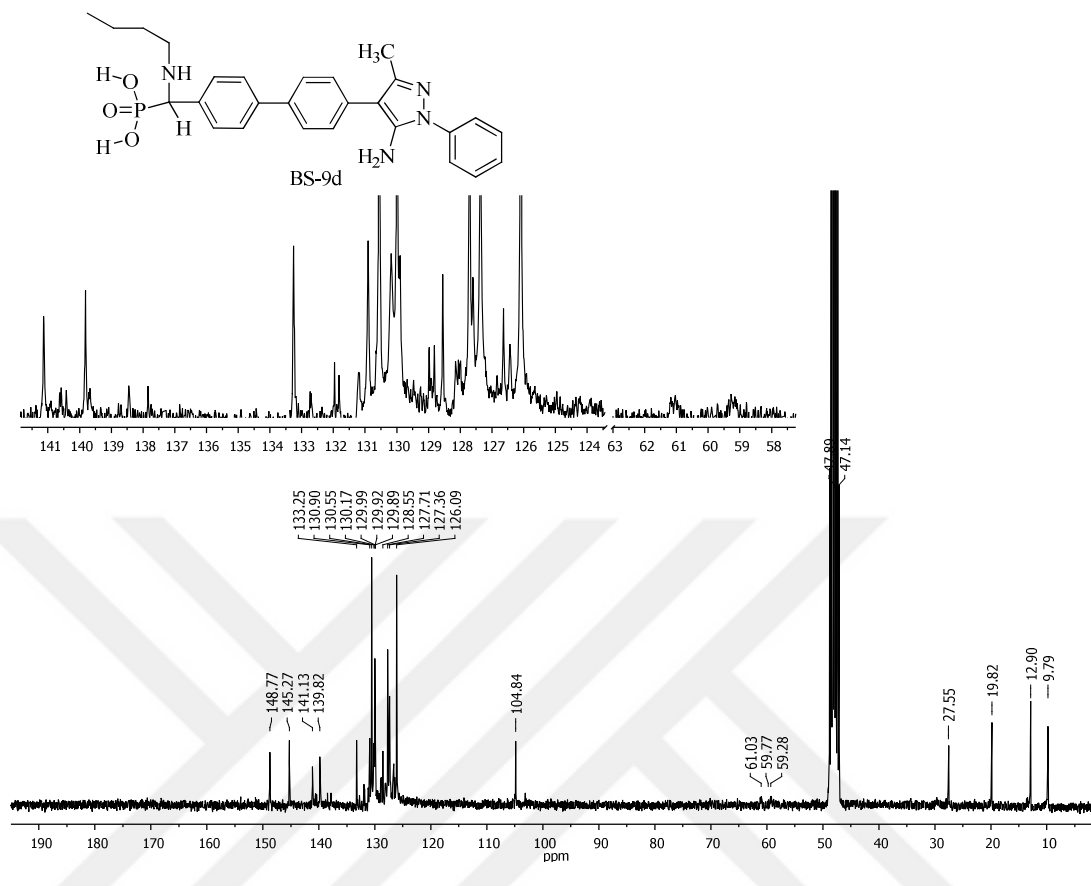
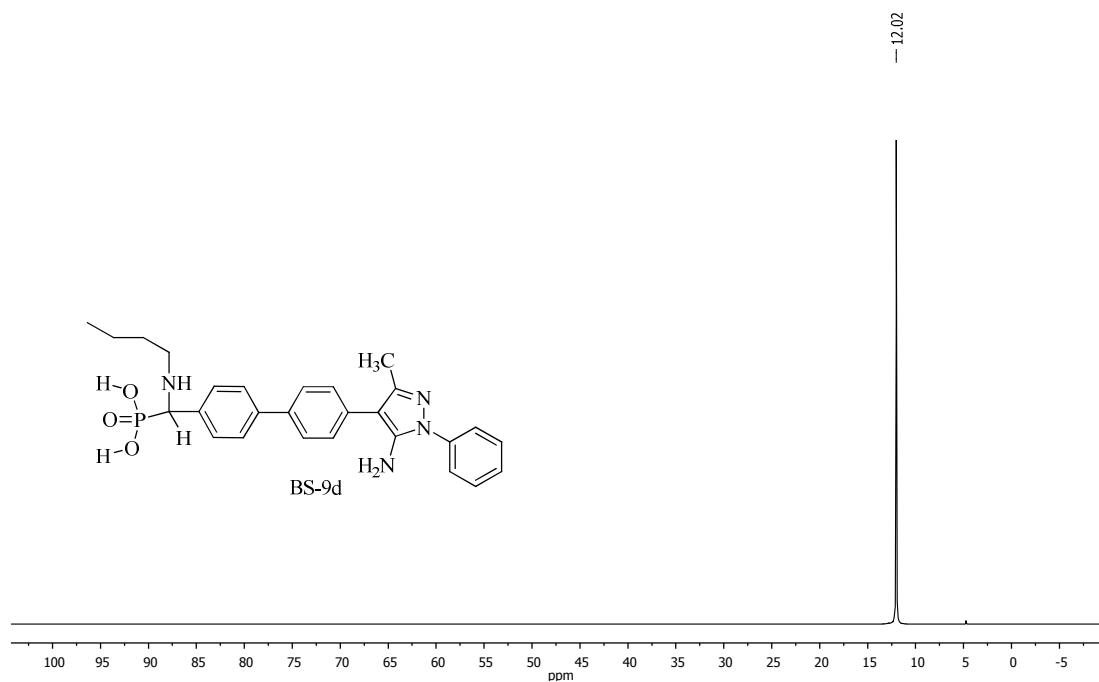
Ek 239: BS-9a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 240: BS-9a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

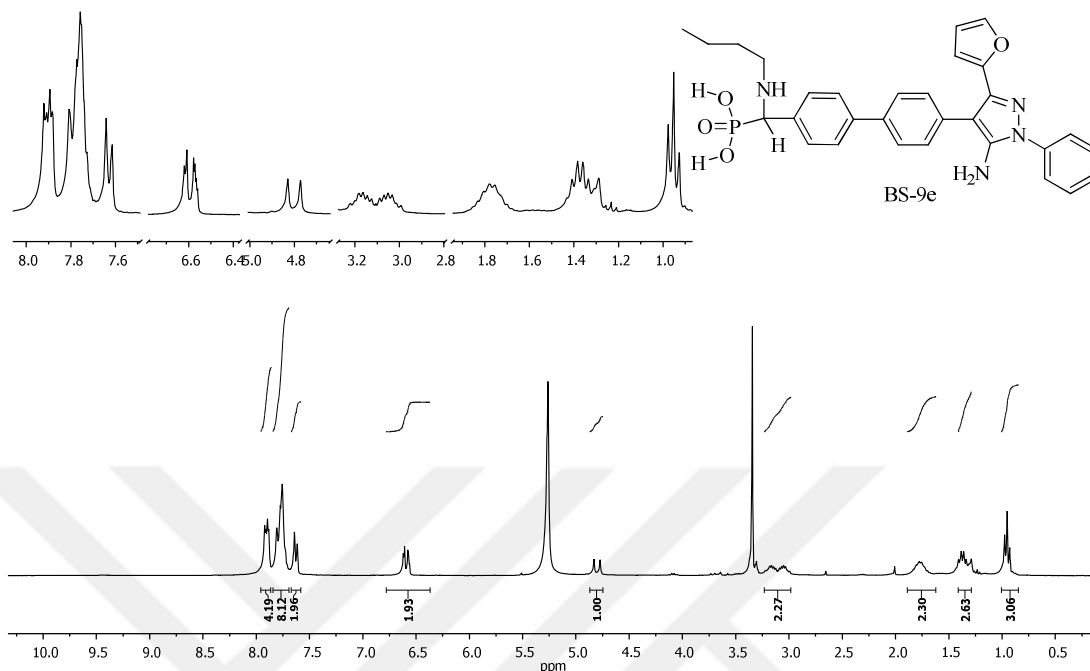
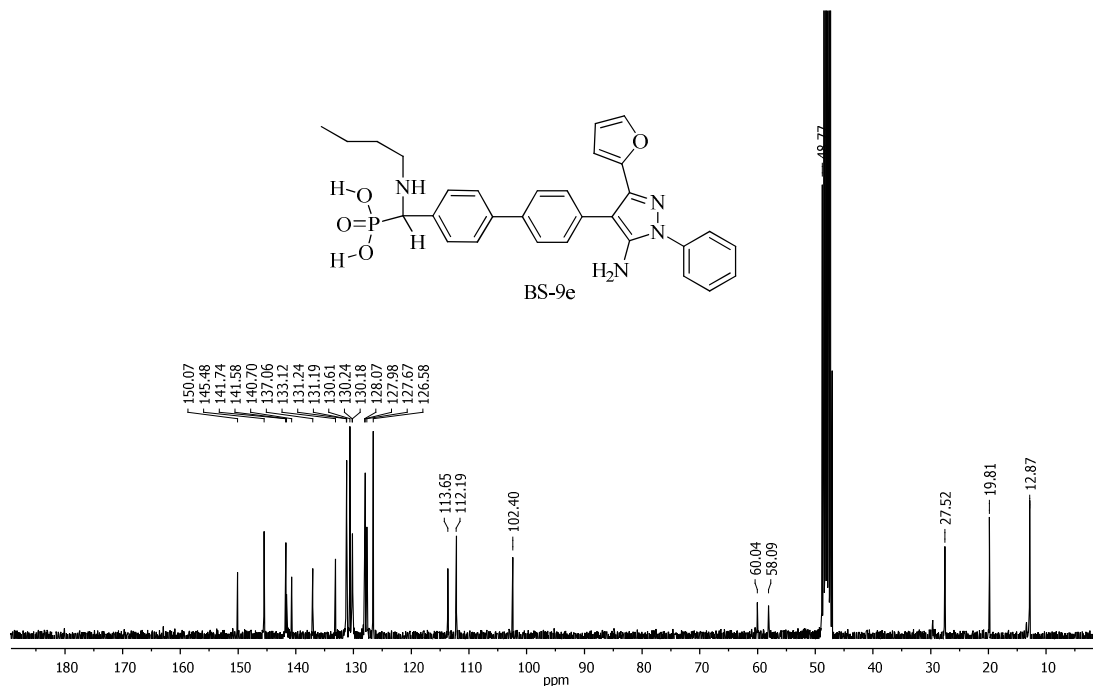


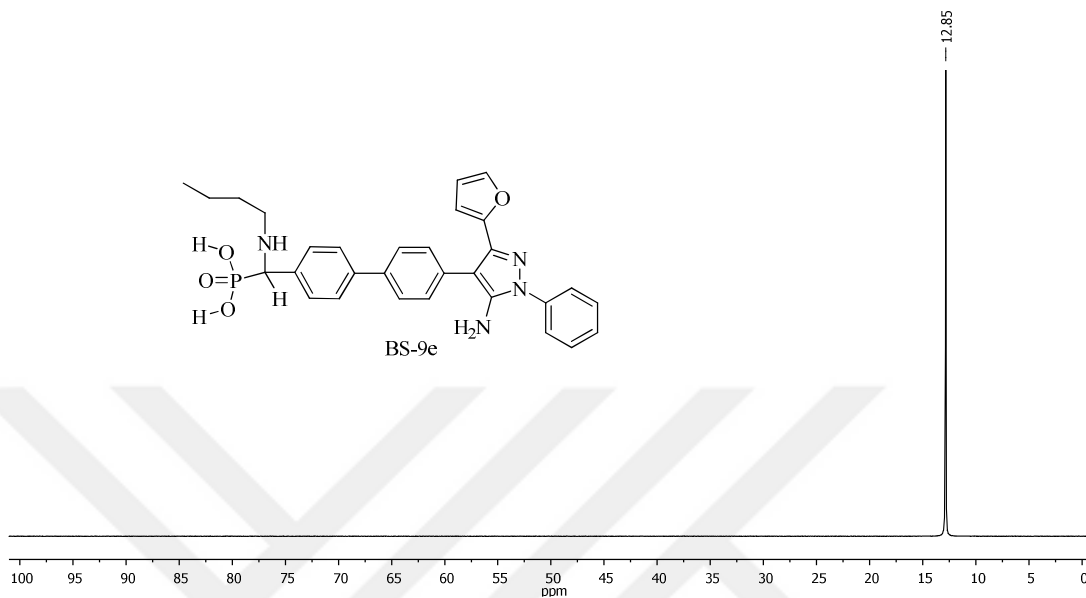
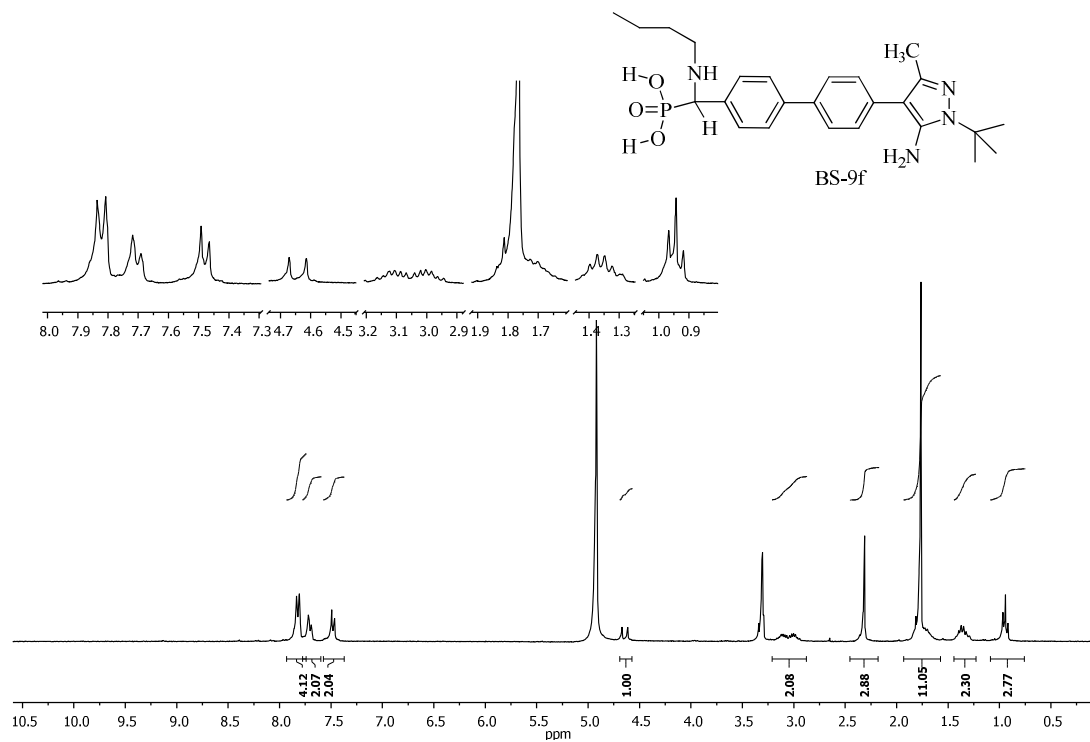
Ek 243: BS-9b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 244: BS-9b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

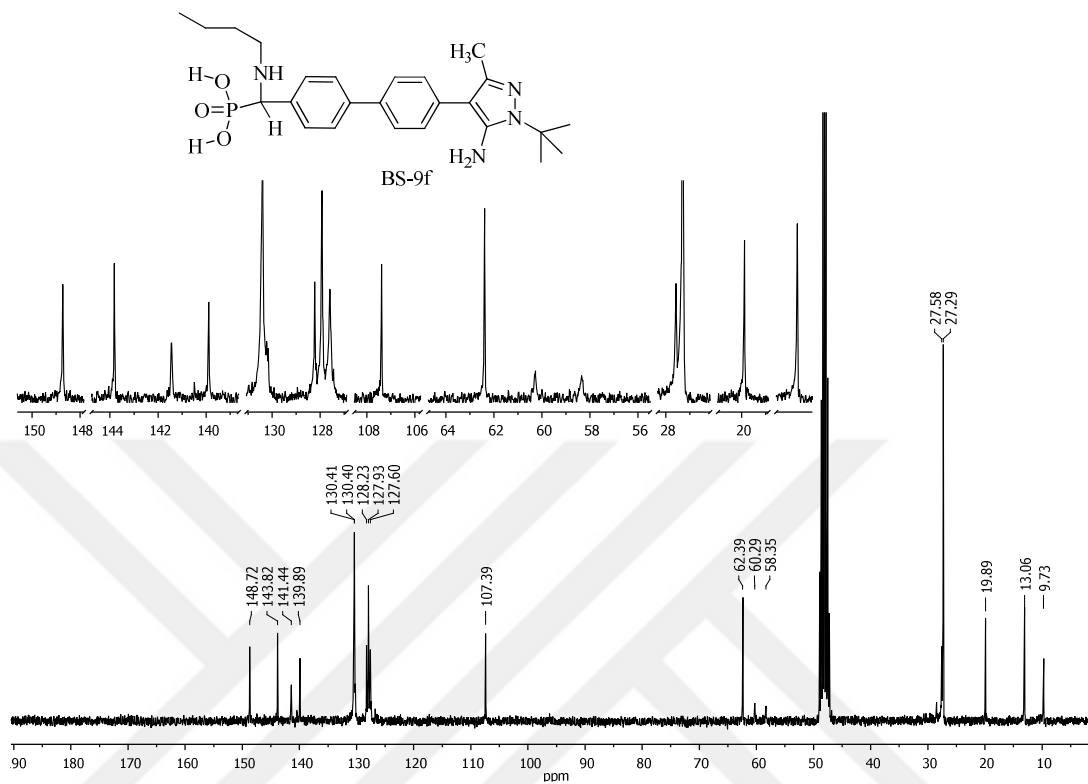
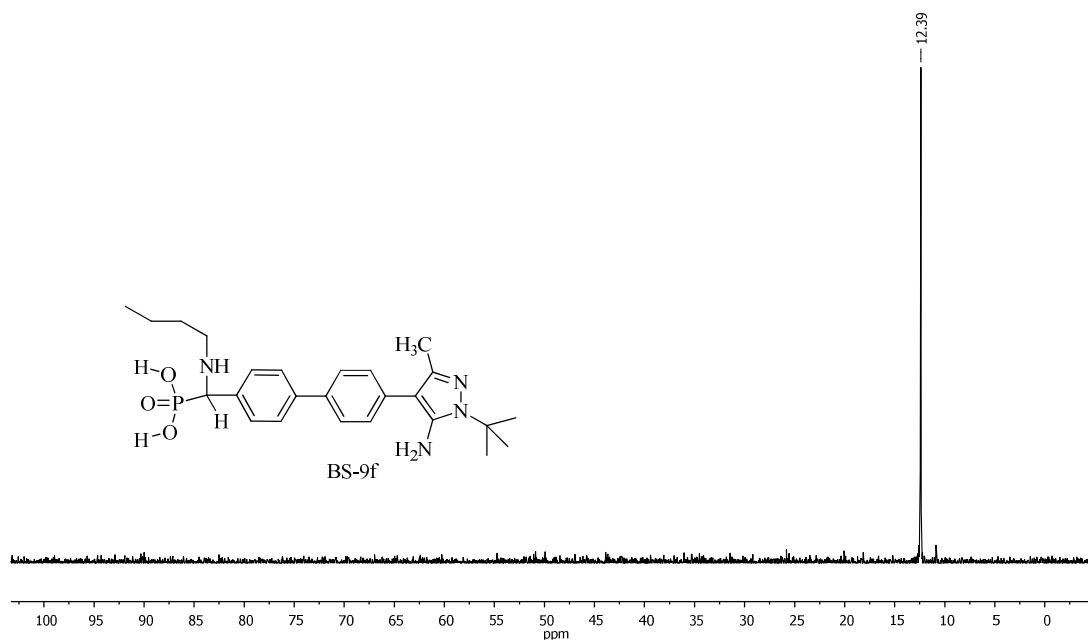


Ek 247: BS-9c bileşiminin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 248: BS-9d bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

Ek 249: BS-9d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 250: BS-9d bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

Ek 251: BS-9e bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 252: BS-9e bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

Ek 253: BS-9e bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)Ek 254: BS-9f bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)

Ek 255: BS-9f bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)Ek 256: BS-9f bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu (121 MHz, CD_3OD)

ÖZGEÇMİŞ

Barış Seçkin Arslan, 1981 yılında Karamürsel’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Yalova’da tamamladı. 2005 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nden mezun oldu. 2008 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans derecesi aldı. 2008 Aralık-2009 Mayıs tarihleri arasında askerlik görevini tamamladı. 2011 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı’nda doktora öğrenimine başladı.