

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# YENİ MORFOLİN GUANİDİN ÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

## YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Fatih ALKAN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA  
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA  
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa ZENGİN

Eylül 2012

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ MORFOLİN GUANİDİN ÜRE TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Fatih ALKAN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 13/09/2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Mustafa ZENGİN  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Mustafa ARSLAN  
Üye



Doç. Dr. Şenol BEŞOLUK  
Üye

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmanın deneysel kısmı Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmayı büyük bir titizlikle yöneten, çalışma süresince yüksek bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa ZENGİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bana sürekli destek olan Sayın Prof. Dr. Mustafa ARSLAN, Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU, teşvik ve tavsiyelerini esirgemeyen tüm Kimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarda bilgi ve tecrübesinden yararlandığım Arş. Gör. Hayriye GENÇ'e çok teşekkür ederim.

Laboratuvarda beraber çalıştığım ve yardımını esirgemeyen Arş. Gör. Fatih SÖNMEZ'e, yüksek lisans öğrencileri Tuğba DURSUN ve Fatma ÇELİK'e, doktora öğrencileri Tuna DEMİRCİ ve Hilal KUDAY'a teşekkür ederim.

Bu çalışmam başta olmak üzere yıllarca yanımda olan ve maddi, manevi bana destek veren aileme sevgi ve saygılarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|  |     |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR.....  | ii  |
| İÇİNDEKİLER.....   | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....                           | v   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....  | vii |
| ÖZET.....  | x   |
| SUMMARY.....   | xi  |
| BÖLÜM 1.   |     |
| GİRİŞ.....   | 1   |
| BÖLÜM 2.   |     |
| GENEL BİLGİ.....   | 3   |
| 2.1. Guanidin ve Biguanidinler Hakkında Genel Bilgi.....       | 3   |
| 2.1.1. Guanidin türevlerinin sentezleri.....                   | 5   |
| 2.1.2. Biguanidinlerin sentezleri.....                         | 9   |
| 2.1.3. Guanidinlerin ve biguanidinlerin kullanım alanları..... | 13  |
| 2.2. Üreler Hakkında Genel Bilgi.....                          | 19  |
| 2.2.1. Üre türevlerinin sentezleri.....                        | 20  |
| 2.2.2. Üre türevlerinin kullanım alanları.....                 | 23  |
| 2.3. Guanil Üreler Hakkında Genel Bilgi.....                   | 27  |
| 2.3.1. Guanil ürelerin sentezleri.....                         | 27  |
| 2.3.2. Guanil ürelerin kullanım alanları.....                  | 29  |
| BÖLÜM 3.   |     |
| MATERYAL VE METOD.....   | 31  |
| 3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar.....                      | 31  |
| 3.2. Deneysel Çalışmalar.....                                  | 31  |

|  |            |
|--|------------|
| 3.2.1. 1-(2-Morfolinoetil)guanidin sentezi.....                        | 32         |
| 3.2.2. 1-(2-Morfolinoetil)guanidil üre türevlerinin sentezi.....       | 32         |
| 3.2.3. 2-MorfolinoetanaminHCl tuzunun hazırlanması.....                | 33         |
| 3.2.4. 1-(2-Morfolinoetil)biguanidin sentezi.....                      | 33         |
| 3.3. Sonuçlar.....   | 33         |
| 3.3.1. 1-(2-Morfolinoetil)guanidin.....                                | 33         |
| 3.3.2. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-fenil üre.....             | 34         |
| 3.3.3. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(2-florofenil) üre.....    | 35         |
| 3.3.4. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(4-florofenil) üre.....    | 35         |
| 3.3.5. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3-klorofenil) üre.....    | 36         |
| 3.3.6. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3,4-diklorofenil) üre.... | 37         |
| 3.3.7. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(p-tolil) üre.....         | 38         |
| 3.3.8. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(4-metoksifenil) üre.....  | 38         |
| 3.3.9. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-etil üre.....              | 39         |
| 3.3.10. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-bütül üre.....            | 40         |
| 3.3.11. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-hekzil üre.....           | 41         |
| 3.3.12. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-propil üre.....           | 41         |
| 3.3.13. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-fenil tiyoüre.....        | 42         |
| 3.3.14. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(2-florofenil) tiyoüre... | 43         |
| 3.3.15. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3-metoksifenil) üre....  | 44         |
| 3.3.16. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-p-tolil tiyoüre.....      | 44         |
| 3.3.17. 1-(2-Morfolinoetil)biguanidin.....                             | 45         |
| <br>   |            |
| <b>BÖLÜM 4.</b>  |            |
| <b>TARTIŞMA ve ÖNERİLER.....</b>                                       | <b>46</b>  |
| <br>   |            |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>  | <b>49</b>  |
| <b>EKLER.....</b>  | <b>54</b>  |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>   | <b>102</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

|       |  |
|-------|--|
| CXCR3 | : Kemokin reseptörü                            |
| HIV   | : AIDS'e yol açan virüs                        |
| RTK   | : Reseptör tirozin kinaz                       |
| NADH  | : İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit   |
| ACAT  | : Açıl-koenzimA-kolesterol açıltransferaz      |
| EDCI  | : 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid   |
| DHFR  | : Dihidrofolat redaktaz                        |
| DİP   | : Diisopropilkarbodiimid                       |
| TMG   | : 1,1,3,3-Tetrametilguanidin                   |
| TBD   | : 1,5,7-Triazabisiklo(4.4.0)dec-5-ene          |
| DCCI  | : Disiklohekzilkarbodiimid                     |
| PHBGC | : Polihekzametilen biguanidin hidroklorür      |
| PHBGS | : Lipofilik polihekzametilen biguanid stearat  |
| GUN   | : Guanilüre nitrat                             |
| GUP   | : Guanilüre perklorat                          |
| CG    | : Siyanoguanidin                               |
| ACAT  | : Kolesterol O-akil transferaz                 |
| HDL   | : Yüksek yoğunluklu lipoprotein                |
| GI50  | : Hücre büyümesinin inhibasyonu                |
| EGFR  | : Epidermal büyüme faktör reseptörü            |
| PTK   | : Perkütan transhepatik kolanjiyografi         |
| K562  | : İnsan eritrosit miyeloblastik lösemi hücresi |
| BHK   | : İlerlemiş renal hücreli karsinom             |
| HCC   | : Anrezektabl hepatoselüler karsinom           |
| VEGFR | : Vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü    |
| THF   | : Tetrahidrofuran                              |

|          |  |
|----------|--|
| Cbz      | : Benziloksikarbonil                       |
| DMF      | : Dimetilformamit                          |
| TMEDA    | : Tetrametilendiamin                       |
| DBU      | : Diazabisikloundeken                      |
| NMM      | : N-metilmorfolin                          |
| DMAP     | : 4-Dimetilaminopiridin                    |
| Boc      | : Di-tert-butil dikarbonat                 |
| DMSO     | : Dimetilsülfoksit                         |
| DPPB     | : 1,4-Bis(difenilfosfino)bütan             |
| GndCl    | : Guanidinyum klorür                       |
| Ar-      | : Aromatik                                 |
| °C       | : Santigrat derece                         |
| g        | : Gram                                     |
| mg       | : Miligram                                 |
| ml       | : Mililitre                                |
| mmol     | : Milimol                                  |
| NMR      | : Nukleer manyetik rezonans                |
| Hz       | : Hertz                                    |
| MHz      | : Megahertz                                |
| $\delta$ | : Kimyasal kayma                           |
| s        | : Singlet                                  |
| d        | : Dublet (ikili)                           |
| t        | : Triplet                                  |
| m        | : Multiplet (çoklu)                        |
| dd       | : Dubletin dubleti                         |
| LC-MS    | : Likit kromatografi kütle spektrometresi  |
| ESI      | : Elektro sprey iyonizasyon                |
| APCI     | : Atmosferik basınçta kimyasal iyonizasyon |
| m/z      | : Kütle/yük oranı                          |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Şekil 2.1.  | Guanidin örnekleri.....  | 3  |
| Şekil 2.2.  | Guanidinyum katyonunun rezonansı.....  | 4  |
| Şekil 2.3.  | Sintalin A ve sintalin B.....  | 4  |
| Şekil 2.4.  | Biguanidinin tautomer yapısı.....  | 5  |
| Şekil 2.5.  | Modifikasyon şeması [ $R_1$ ve $R_2 = -H, -CH_3, -C_2H_5, -CH(CH_3)_2, -C(CH_3)_3, -C_6H_{11}, -CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ] ..... | 6  |
| Şekil 2.6.  | Tiyöüre ve aminlerden guanidin sentezi.....  | 6  |
| Şekil 2.7.  | Komplekslerle $N,N_0$ -diizopropilkarbodiimide anilinin katalitik katılması.....   | 7  |
| Şekil 2.8.  | İzotiyöüronyum tuzlarından guanidin sentezi.....   | 8  |
| Şekil 2.9.  | Bisguanidin sentezi.....   | 8  |
| Şekil 2.10. | Luotonin A'dan radikalik guanidin sentezi.....   | 9  |
| Şekil 2.11. | 1-(2-Morfolinoetil)guanidin sentezi.....   | 9  |
| Şekil 2.12. | Primer amin tuzu ve siyanoguanidinden biguanidin sentezi.....  | 10 |
| Şekil 2.13. | Dialkilsiyanamidden biguanidin sentezi.....  | 10 |
| Şekil 2.14. | O-alkilizoüre ve guanidinden biguanidin sentezi.....   | 10 |
| Şekil 2.15. | Chitosan biguanidin hidroklorür sentezi.....   | 11 |
| Şekil 2.16. | Fenoksialkilamin tuzundan biguanidin sentezi.....  | 11 |
| Şekil 2.17. | Tek-kap yöntemiyle biguanidin sentezi.....   | 11 |
| Şekil 2.18. | Penta-süstitüe biguanid sentezi.....   | 12 |
| Şekil 2.19. | N-alkil biguanidin sentezi.....  | 12 |
| Şekil 2.20. | Polimerik biguanidin sentezi.....  | 12 |
| Şekil 2.21. | Porpirin biguanidin türevinin sentezi.....   | 13 |
| Şekil 2.22. | Lantanid kompleksleri.....   | 15 |
| Şekil 2.23. | Yeni aksiyal kiral guanidin baz katalizör.....   | 16 |
| Şekil 2.24. | Henry reaksiyonu ve Knoevenegel kondensasyonu.....   | 16 |



|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Şekil 2.25. | Guanidinyum klorür.....  | 16 |
| Şekil 2.26. | Guanidinyum tiyosiyanat.....   | 17 |
| Şekil 2.27. | Guanidinyum nitrat.....  | 17 |
| Şekil 2.28. | Guanethidin.....   | 17 |
| Şekil 2.29. | Proguanil.....   | 18 |
| Şekil 2.30. | Metformin ve fenformin.....  | 18 |
| Şekil 2.31. | 1-Substitüe fenil biguanidin.....  | 18 |
| Şekil 2.32. | 1,5-Disübstitüe biguanidin.....  | 19 |
| Şekil 2.33. | Poliheksametilen biguanidin hidroklorür ve poliheksametilen<br>biguanid stearat..... | 19 |
| Şekil 2.34. | Üre ve tiyoürenin yapısı.....  | 19 |
| Şekil 2.35. | Wöhler üre sentezi.....  | 20 |
| Şekil 2.36. | İzosiyanattan sübstitüe üre sentezi.....   | 21 |
| Şekil 2.37. | 1,3-Disübstitüe üre veya tioüre sentezi.....   | 21 |
| Şekil 2.38. | $PdI_2$ katalizörü ile 1,3-disübstitüe üre sentezi.....                              | 21 |
| Şekil 2.39. | Karbamatlardan üre sentezi.....  | 22 |
| Şekil 2.40. | Aminlerden bakır katalizli üre sentezi.....  | 22 |
| Şekil 2.41. | Dietilkarbamik klorürden sübstitüe üre türevlerinin sentezi.....                     | 22 |
| Şekil 2.42. | 4-Morfolinkarbonil klorürden sübstitüe üre türevlerinin sentezi...                   | 23 |
| Şekil 2.43. | CI-953.....  | 25 |
| Şekil 2.44. | Sorafenib.....   | 26 |
| Şekil 2.45. | Karbamoil-guanidin amidino üre hidroklorür.....                                      | 27 |
| Şekil 2.46. | Guanil üre sentezi.....  | 27 |
| Şekil 2.47. | N-Cbz-ureido-N'-Cbz-S-metilzotioürenin kondenzasyonu ile<br>guanil üre sentezi.....  | 28 |
| Şekil 2.48. | Guanilüre nitrat ve guanilüre perklorat sentezi.....                                 | 28 |
| Şekil 2.49. | (Benzotriazol-1-il) karboksimidamid ile aminlerden<br>guanilürelerin sentezi.....    | 28 |
| Şekil 2.50. | Biyolojik aktif karbamoil guanidin türevleri.....                                    | 29 |
| Şekil 2.51. | Argifin.....   | 30 |
| Şekil 2.52. | Dimetil guanil üre.....  | 30 |
| Şekil 3.1.  | 1-(2-Morfolinoetil)guanidin ve üre türevlerinin sentezi.....                         | 31 |
| Şekil 3.2.  | 1-(2-Morfolinoetil)biguanidin ve üre türevlerinin sentezi.....                       | 32 |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Şekil 3.3.  | 1-(2-Morfolinoetil)guanidin.....                                   | 33 |
| Şekil 3.4.  | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-fenil üre.....                | 34 |
| Şekil 3.5.  | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(2-florofenil) üre.....       | 35 |
| Şekil 3.6.  | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(4-florofenil) üre.....       | 35 |
| Şekil 3.7.  | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3-klorofenil) üre.....       | 36 |
| Şekil 3.8.  | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3,4-diklorofenil) üre.....   | 37 |
| Şekil 3.9.  | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-( <i>p</i> -tolil) üre.....   | 38 |
| Şekil 3.10. | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(4-metoksifenil) üre.....     | 38 |
| Şekil 3.11. | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-etil üre.....                 | 39 |
| Şekil 3.12. | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-bütül üre.....                | 40 |
| Şekil 3.13. | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-hekzil üre.....               | 41 |
| Şekil 3.14. | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-propil üre.....               | 41 |
| Şekil 3.15. | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-fenil tiyoüre.....            | 42 |
| Şekil 3.16. | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(2-florofenil) tiyoüre.....   | 43 |
| Şekil 3.17. | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3-metoksifenil) tiyoüre..... | 44 |
| Şekil 3.18. | 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3- <i>p</i> -tolil tiyoüre..... | 44 |
| Şekil 3.19. | 1-(2-Morfolinoetil)biguanidin.....                                 | 45 |

## ÖZET

Anahtar Kelime: Üre, guanilüre, guanidin, 2-morpholinoetanamin, 1-(2-morpholinoetil)guanidin

Üre türevlerinin doğal bileşik olması ve geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olması araştırmacıların bu bileşiklere olan ilgisini arttırmıştır. Heterosiklik üre ve tiyoürelerin HIV (human immunodeficiency virus) virüsünü ortadan kaldırmada etkili olduğu özellikle bilinmektedir. Diğer taraftan arginin, triazabisiklodeken ve saksitoksin bileşiklerinin ana iskelet yapısını guanidin oluşturur. Guanidin türevlerinin en bilinen etkisi antihipertansif özelliklerinin bulunmasıdır.

Bu çalışmada; 2-morpholinoetanamin ve siyanamidden 1-(2-morpholinoetil)guanidin sentezlenmiştir. Sentezlenen bu guanidinin oda sıcaklığında izosiyanatlarla olan reaksiyonu ile guanil üre türevleri hazırlanmıştır.

# **SYNTHESIS OF NEW MORPHOLINE GUANIDINE UREA DERIVATIVES**

## **SUMMARY**

Key Words: Urea, guanylurea, guanidine, 2-morpholinoethaneamine, 1-(2-morpholinoethyl)guanidine

Urea derivatives have attracted the attention of researchers because they are natural compounds and a wide range of biological activity. Heterocyclic derivatives of urea and thiourea are known to be effective in destroying the HIV (human immunodeficiency virus) virus. The main skeletal structure of compounds are known as arginine, saxitoxin and triazabicyclodekane contain guanidine. Guanidine derivatives have antihypertensive properties.

In this study, 1-(2-morpholinoethyl)guanidine was synthesized from 2-morpholinoethaneamine and cyanamide. Guanyl urea derivatives were prepared by reaction of these synthesized guanidine and isocyanates at room temperature.

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

Guanidinler,  $(R^1R^2N)(R^3R^4N)C=N-R^5$  genel yapısına sahip organik bileşiklerdir ve amit grubu ile ürelerle yapısal olarak ilişkilidir. Guanidin örnekleri olarak arginin, triazabisiklodeken ve saksitozin verilebilir.

Pek çok guanidin doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Doğal ve sentetik guanidin türevlerinin biyolojik aktivite göstermeleri potansiyel ilaç olarak araştırılmalarına neden olmaktadır. Biyolojik aktivitelerinin yanı sıra guanidinlerin organik sentezlerde baz katalizörler olarak kullanılması, metalleri adsorplama yeteneği gibi literatürde oldukça farklı kullanım alanları raporlanmıştır.

Üre,  $H_2N-CO-NH_2$  formülüne sahip organik bir bileşiktir. Karbonik asidin diamidi olan üre aynı zamanda karbamik asidin de amiti olduğundan karbamit adı ile de bilinir. Gübre ve hayvan yemi olarak kullanılan üreden ilaç ve plastik yapımında da faydalanılır. Üre asit ve tuzlarla bir takım katılma bileşikleri, bazı asitlerle de kondensasyon ürünleri veya üreidler verir. Üre aynı zamanda bitkiler için bir besin kaynağıdır.

Çok iyi bilinir ki üre türevlerinin, modern tıbbi kimyada önemli bir yeri vardır. Üre türevleri anti kanser ajanı, antikonvülsan ve CXCR3 antagonisti olarak literatürde rapor edilmiştir. Ayrıca, geçmiş yıllarda, çok çeşitli üre türevlerinin HIV proteaz enzimi, reseptör tirozin kinaz (RTKs), raf-1 kinazlar, NADH oksidaz, g-sekretaz ve açıl-koenzimA-kolesterol açıltransferaz (ACAT) üzerinde güçlü inhibe edici etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Ancak, üre türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri daha az yaygın olarak belgelenmiştir.

Guanil üreler (karbomoil guanidin ve amidinoüre isimleriyle de bilinir), üreler ve guanidinlerle yapısal olarak benzer bir bileşik sınıfıdır. En basit örneği karbamoil-

guanidin amidino üre hidroklorür tuzudur. Bazı guanil üre örnekleri doğal kaynaklardan izole edilmiş ve bunların biyolojik aktif olduğu bulunmuştur. Bu bileşik sınıfı üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlı olması ve önemli biyolojik aktiviteleri bu bileşiklerin sentezini özellikle ilgi çekici hale getirmektedir.

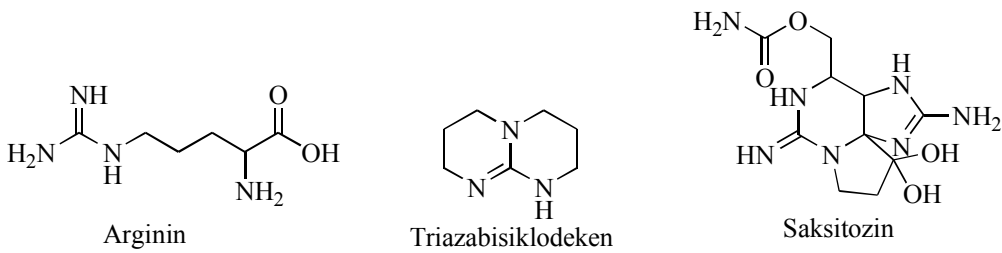
1-(2-morfolinoetil)guanidin daha önce sentezlenmiş olmasına rağmen bu maddenin guanil üre türevleri literatürde yer almamaktadır. Literatürde, üre benzeri bir dizi bileşiğin insan-lösemi K562 hücre dizisi üzerindeki etkileri incelenmiş ve bir heterohalka içeren, özellikle, bir morfolin halkasının aktivitesini çok artırabileceği bulunmuştur. Hedeflenen bileşiklerin yapısında morfolin grubu içermesi ve bazı guanil üre türevlerinin biyolojik aktivite göstermesi 1-(2-morfolinoetil)guanidin üre türevlerinin potansiyel olarak biyolojik aktif bileşikler olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle bu çalışmada 1-(2-morfolinoetil)guanidinin farklı bir yöntemle sentezlenmesi, 1-(2-morfolinoetil)guanidin üre türevlerinin sentezlenmesi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. Guanidin ve Biguanidinler Hakkında Genel Bilgi

Guanidin, ilk olarak Peruvian tarafından 1861 yılında doğal bir aromatik bileşik olan guaninin oksidatif parçalanmasından elde edilmiştir [1]. Günümüze kadar; ilginç yapısı nedeniyle (kuvvetli bazik özellik,  $pK_a=13,6$ ; ve ayrıca biyolojik aktiviteye de sahiptir) birçok sentetik çalışmada kullanılmıştır. Molekülün basitliğine rağmen, kristal yapısı 148 yıl sonra aydınlatılabildiği [2].

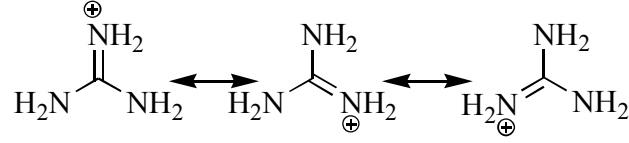
Pek çoğu antimikrobiyal ya da sitotoksik aktiviteye sahip tek veya birden fazla guanidin birimi ihtiva eden farklı birim yapısında çok çeşitli moleküller mikroorganizmalar ya da doğal bitkilerden izole edilmiştir [3]. Protein metabolizmasının bir ürünü olarak idrarda bulunan guanidin, doğada daha çok şalgam, mantar, buğday filizi ve midyede bulunur. Guanidin örnekleri olarak arginin, triazabisiklodeken ve saksitozin verilebilir.



Şekil 2.1. Guanidin örnekleri

Guanidin doğal ürünlerde bulunan bir elementtir ve pek çok biyolojik faaliyette önemli bir rol oynar. Peptidlerde, guanidin, arjininin bir kalıntısı olarak, örneğin karboksilat, fosfat, ve nitronat işlevleri gibi anyonik substratlar için etkili bir tanıma parçası olarak işlev gören guanidinyum iyonu gibi protone formunda mevcuttur [4].

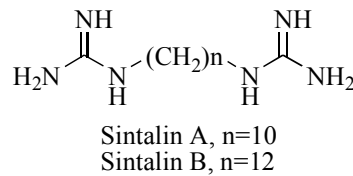
Guanidin fizyolojik koşullarda protonlanır. Bu konjuge aside guanidinyum katyonu ,  $[\text{CH}_6\text{N}_3]^+$  denir (Şekil 2.2). Guanidinyum katyonunun +1 değerliği vardır [5].



Şekil 2.2. Guanidinyum katyonunun rezonansı

Guanidinyum iyonu aynı zamanda aktivasyon enerjisini azaltmak veya anyonik ara ürünleri stabilize etmek için birçok enzimatik dönüşüme katılır. Guanidinyum iyonunun bu özellikleri elektrostatik çekim gücü ve iki paralel hidrojen bağının oluşumundan kaynaklanmaktadır [4].

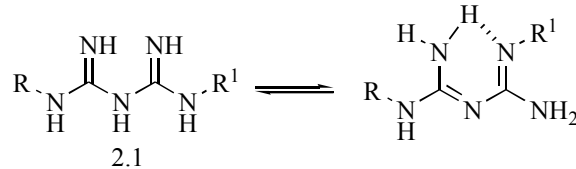
Galega officinalis (Fransız leylağı) geleneksel diyabet tedavisi için ilaç olarak kullanılmış olan bir bitkidir. Doğal kaynakların diyabet tedavisinde kullanılması ve bu kaynaklardan hareketle yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi çalışmalarını 20. yüzyılın ilk çeyreğinde başlamıştır. Galega officinalis bitkisi üzerinde yapılan ilk çalışmalarda bitkinin hipoglisemik etkili guanidin türevi bileşiklerce zengin olduğu bulunmuştur. Guanidin türevlerinin, klinik denemelerde ortaya çıkan toksisite nedeniyle toksisitesi daha düşük olan alkali biguanidinler sentezlenmiştir ve 1920'li yıllarda tüm Avrupa'da Sintalin A ve B, oral antidiyabetik ilaçlar olarak kullanılmaya başlanmıştır. İnsülinin tedavi alanına girmesiyle biguanidinlerin kullanımı azalsa da bugün türevlerinden biri olan metformin tedavide halen kullanılmaktadır [6].



Şekil 2.3. Sintalin A ve Sintalin B



Literatürde, biguanidinlerin yapısı yaygın olarak molekül 2.1 gibi tarif edilmektedir (Şekil 2.4). Aslında, X-Ray kristalografik analiz,  $^{15}\text{N}$  NMR spektroskopisi, moleküler modelleme ve tautomer kararlılığı çalışmaları biguanidinlerin Şekil 2.4'teki gibi azot köprüsü üzerinde hidrojen yokluğu olduğu şeklinde tarif edilebileceğini göstermiştir [7].



Şekil 2.4. Biguanidin tautomer yapısı

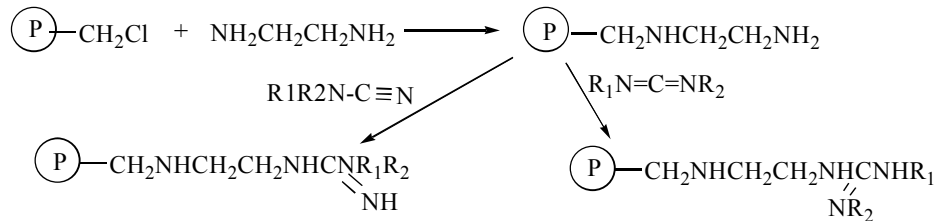
### 2.1.1. Guanidin türevlerinin sentezleri

Guanidinlerin hazırlanması için geleneksel yöntemlerde karbamoil izotiyosiyanat (Cbz-N=C=S) ya da S-alkilizotiyouronyum tuzları amonyak ya da aminlerle reaksiyona girmesi için başlangıç materyali olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler için dezavantaj zararlı kükürt türleri ve metil merkaptanın yan ürün olarak oluşumudur. N,N'-disübstitüe ve N,N'-dikorunmuş guanidinleri üretmek için diğer yaygın alternatif aminler veya amonyak türevleri ile bir elektrofilik guanilasyon reaktifi içeren siyanamidler, karboimidler, kloroformamidinler, di(imidazol-1-il)metanimin ya da izotiyüre, dikloroizosiyanamidlerin reaksiyonu ile çözelti fazı veya katı faz sentezidir. Karboimidlerin metal kompleksi katalizörleri ile hidroaminasyonu veya nadir toprak metal amidlerin koordine edilmesi ile guanidinlerin sentezi için yeni yöntemler raporlanmıştır. Bu yöntemlerin bazıları başlangıç maddelerinin, aşındırıcı, toksik ve rutubete duyarlı olması nedeniyle yeterli başarı sağlayamamaktadır. Reaksiyonlar da, düşük verim, uzun tepkime süreleri, sert reaksiyon koşulları ve çalışmadaki zorluklar gibi dezavantajlara sahiptir [8].

Genel olarak, guanidin içeren bileşiklerin tipik sentezi, bir elektrofilik guanidinilasyon reaktifi ile bir aminin muamele edilmesini içerir. Çeşitli guanidinilasyon reaktifleri (örneğin pirazol-1-karboksamidin, S-alkilizotiyüre ve korumalı tiyüre türevleri gibi) sık sık kullanılmıştır [3].

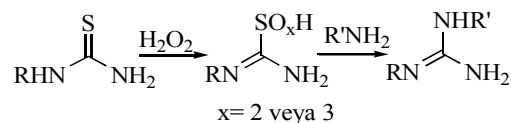
Poliguanidinler guanidin veya türevlerinin heksametilendiamin ile kondensasyonu ve polimerik matrisin doğrudan guanilasyonuyla sentezlenir. East ve ark. monomerlerinin eriyiğindeki disiyandiamid sodyum tuzları ve heksametilendiaminden poliguanidin sentez yöntemini yayınlamıştır. Zhang ve arkadaşları hem heksametilendiamin ile guanidin hidroklorürün hem de disiyandiamid ile heksametilendiamin dihidroklorür 6-12 saatte 180 °C'de kondenzasyonunu gerçekleştirmişlerdir [9].

Polimer matrisi üzerinde immobilize guanidin türevlerinin sentezinin iki kullanışlı yolu vardır: Birincisi polimerik matrise bağlı amino gruplarının siyanamid veya sübitüe siyanamidlerle reaksiyonu ile dönüşümüdür. MikoÇlajczyk tarafından yayımlanan ikinci yöntem, dikarbodiimidler ile amino gruplarının tepkimesidir (Şekil 2.5). Gelbard ve ark. katalizörler ile polimerik matris üzerinde immobilize sübitüe guanidin ve biguanidinleri sentezlemiştir. Katalizörler tetrametilen guanidin kullanılarak klorometillenmiş polistiren matris içinde klorun değışimi ile hazırlanmıştır [9].



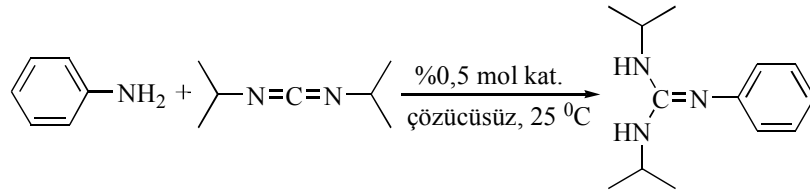
Şekil 2.5. Modifikasyon şeması [R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> = -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

Şekil 2.6'da, tiyörel ve aminlerden guanidin sentezi açıklanmaktadır. Bu mekanizmada ana dönüşüm, 1 ekivalent amin nükleofili ile aktive edilen kükürt grubunun S-oksidasyonu ile tiyöre içerisine sülfür aktivasyonu yoluyla yeniden yerleşmesini içerir [10].



Şekil 2.6. Tiyöre ve aminlerden guanidin sentezi

Karbodiimit içine amin eklenmesi çoklu sübstitüe guanidinlerin sentezi için kullanışlı bir yöntemdir. Bununla birlikte, bir katalizör olmaksızın katılma reaksiyonu sert koşul gerektirmektedir. Son zamanlarda, titanyum ve vanadyumun imido kompleksleri, karbodiimidlere primer aromatik aminlerin katılması için oldukça etkin katalizörler olarak rapor edilmiştir (Şekil 2.7), ancak sekonder aminler bu işlemde aktif türler değildir. Metal içeren amit kompleksleri,  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ , lantanit amitler ve titankarboran amit ve yarı-sandviç lantanit alkil kompleksleri gibi alkil kompleksleri ve ticari kullanılabilir alkil metal kompleksleri  $\text{ZnEt}_2$ ,  $\text{MgBu}_2$ ,  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{AlR}_3$  ve  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , de dahil olmak üzere, birincil aromatik aminler ve alifatik ikincil aminler içeren aminler için geniş bir kapsamda katalizör verimi olarak incelenmiştir. Divalent lantanid kompleksleri ve iterbiyum triflat, aynı zamanda karbodiimidlere birincil ve ikincil aminler eklenmesi için etkili bir katalizör olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, tüm bu katalizörler tarafından katalizlenen sekonder alifatik aminler ile guanilasyon reaksiyonu için hala yüksek tepkime sıcaklığı ve/veya uzun reaksiyon süresinin gerektiği raporlanmıştır. Çünkü, ikincil aminler birincil aminlere göre karbodiimidlere karşı genellikle daha az aktiftir [11].



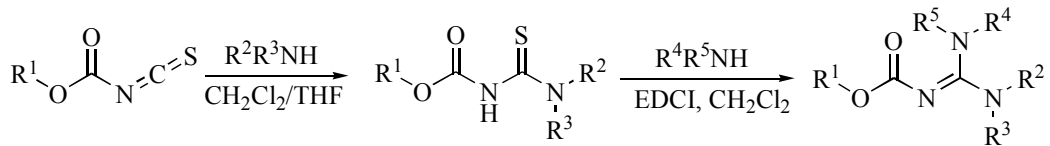
Şekil 2.7. Komplekslerle  $\text{N,N}_0$ -diizopropilkarbodiimide anilinin katalitik katılması

Karbodiimid yöntemi ile polimer matris içine guanidil ligandların eklenmesi oldukça pahalıdır. Polimer yapısına guanidil grupların eklenmesi için bir oksiran halkasının açılması ile çok kolayca guanidin yapılabilir. Bu şekilde, Hainey ve Sherrington tarafından bisikloguanidin dahil olmak üzere farklı amino grupları ile şelatlama reçineleri sentezlenmiştir [12].

Karbamoil izotiyosiyanatlar multisübstitüe guanidinlerin sentezi için uygun başlangıç maddeleridir. Elektron-çekici koruyucu gruplar guanidinlerin bazlığını azaltarak standart organik tekniklerle daha kolay muamele edilmesini sağlar. Korunmuş tioüre için aminin bağlanması ılık şartlar altında ve istenmeyen yan

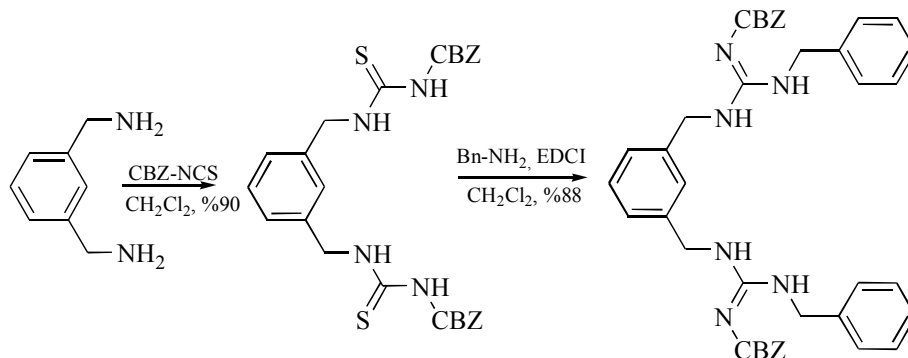
ürünler olmadan oluşur. Bu karbomoil tiyoürelerin doğası, disüstitüe ve tri-süstitüe guanidinler gibi aromatik guanidinlerin oluşumuna izin vermiştir[13].

Multisüstitüe guanidinlerin sentezi öncelikle korunmamış izotiyöronyum tuzları veya imino karbonat veya güçlü bir baz ile işlemi gerektiren protokoller kullanılarak tamamlanmıştır. Şekil 2.8’de gösterilen bu prosedür, karbomoil izotiosiyanatın pek çok avantajından yararlanır. Bu reaktifler daha sonradan bir koruma adımını dahil etmeden, sentez boyunca bir koruma grubu sağlar, saflaştırma yapma önemsizdir. Karbamat da engellenmiş amin ile tiyoüre oluşumuna izin veren, izotiyosiyanat reaktivitesini artırır. İkinci bir amin, EDCI kullanılarak karbomoil tiyoüre ile birleştirilebilir, iki aşamalı veya tek-kap sentez yoluyla 1,3-disüstitüe ve 1,1,3-trisüstitüe guanidinler oluşur [13].



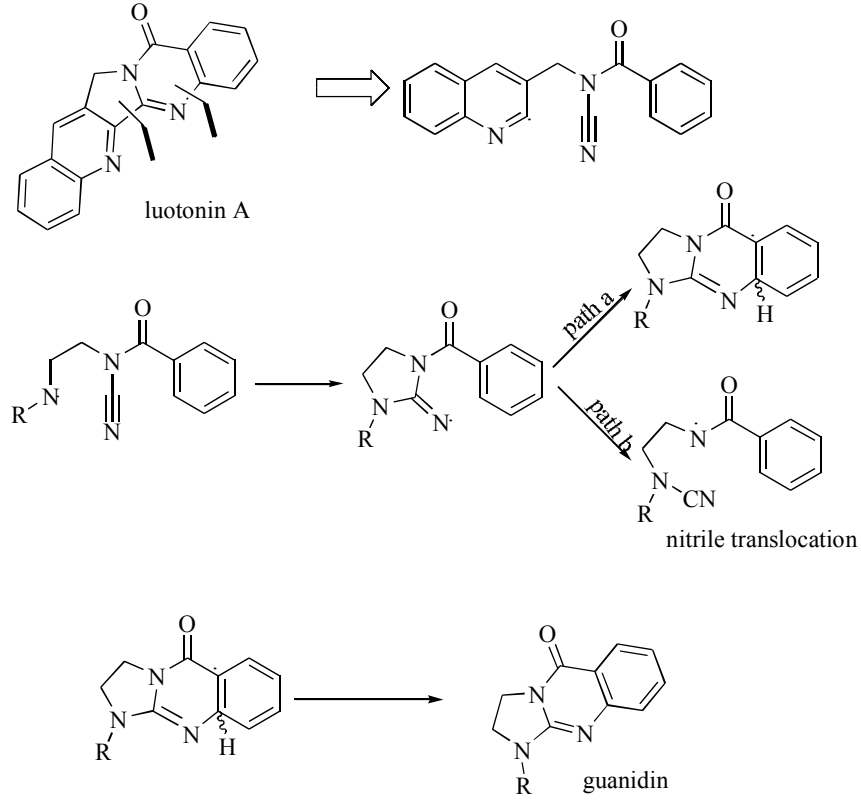
Şekil 2.8. İzotiyöronyum tuzlarından guanidin sentezi

Bu protokol kullanıldığında, mevcut yöntemlerle oluşabilecek polaritesi yüksek veya yüklü ara ürünler oluşmaz. Bu protokol bir karbomoil grubunun sürekli varlığında standart organik kromatografi yoluyla bütün ara ürünlerin saflaştırılmasına izin verir. Bir örnek olarak, Şekil 2,9’deki bis-guanidin sentezi verilebilir [13].



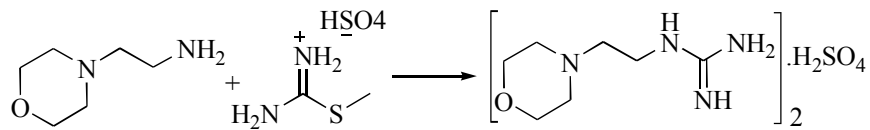
Şekil 2.9. Bisguanidin sentezi

Literatürdeki en ilginç guanidin sentezi M. H. Larrauffie ve arkadaşlarının Luotonin A maddesinden yola çıkarak yaptıkları radikalik guanidin sentezidir (Şekil 2.10) [14].



Şekil 2.10. Luotonin A'dan radikalik guanidin sentezi

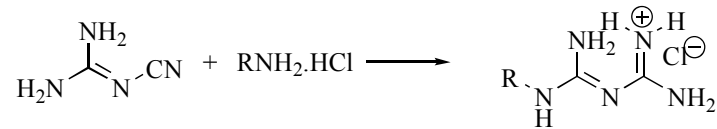
1-(2-morfolinoetil)guanidin S-metil-izotiyöre sülfat ve 2-morfolinoetanamin kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 2.11) [15,16].



Şekil 2.11. 1-(2-morfolinoetil)guanidin sentezi

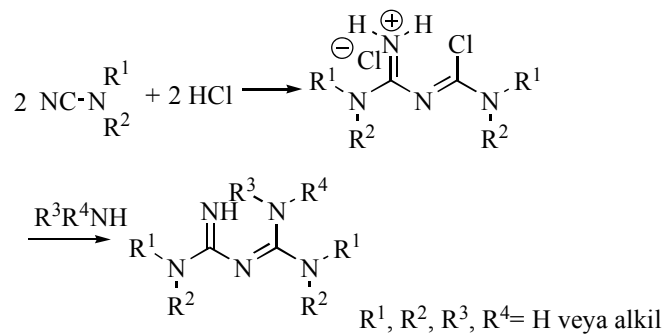
### 2.1.2. Biguanidinlerin sentezleri

Süstitüe biguanidin sentezi için kullanılan en yaygın yöntem primer amin tuzları ile siyanoguanidin arasındaki reaksiyondur (Şekil 2.12) [7].



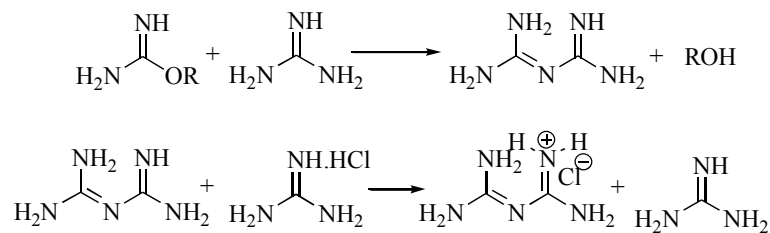
Şekil 2.12. Primer amin tuzu ve siyanoguanidinden biguanidin sentezi

Dialkilsiyanamit ile hidroklorürün 60 °C den 150 °C ye kadar ısıtılmasıyla alkilguanilkloroformamidin hidroklorür elde edilir. Bu bileşiğin sulu amonyak ve aminler ile olan reaksiyonu karşılık gelen biguanidinleri verir (Şekil 2.13) [7].



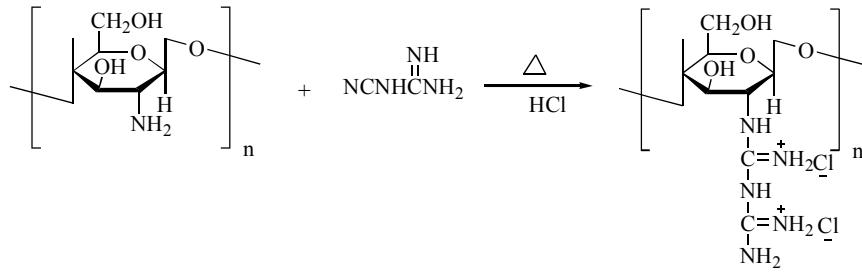
Şekil 2.13. Dialkilsiyanamidden biguanidin sentezi

Shirai ve Sugino 1960 yılında yaptıkları çalışmada, biguanidinlerin çözücü olarak etanol içerisinde O-alkilizoörelere ve guanidinlerden iyi bir verimle elde edilebileceğini bulmuştur (Şekil 2.14) [7].



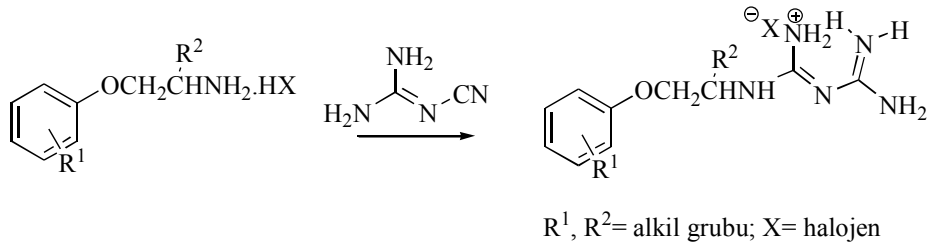
Şekil 2.14. O-alkilizoörelere ve guanidinden biguanidin sentezi

2010 yılında Zhao ve arkadaşları asidik koşullarda chitosan ve disiyandiamid kullanarak chitosan biguanidin hidroklorürün sentezini yayınlamıştır. (Şekil 2.15) [17].



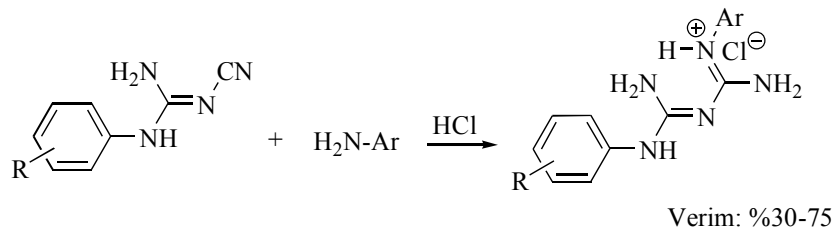
Şekil 2.15. Chitosan biguanidin hidroklorürün sentezi

Fenoksialkilamin tuzu ile siyanoguanidinin muamelesinden yüksek verimde ve yüksek saflıktaki bir biguanidin türevi hazırlanmıştır (Şekil 2.16) [18].



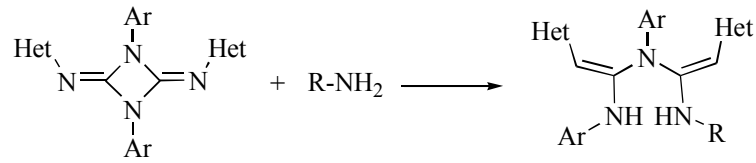
Şekil 2.16. Fenoksialkilamin tuzundan biguanidin sentezi

Neelakantan, fenilsiyano guanidin bileşikleri ve anilin türevlerinden tek-kap yöntemini kullanarak, 100 °C sıcaklıkta 1,5-diarilbiguanidin bileşiğini sentezlemiştir (Şekil 2.17) [19].



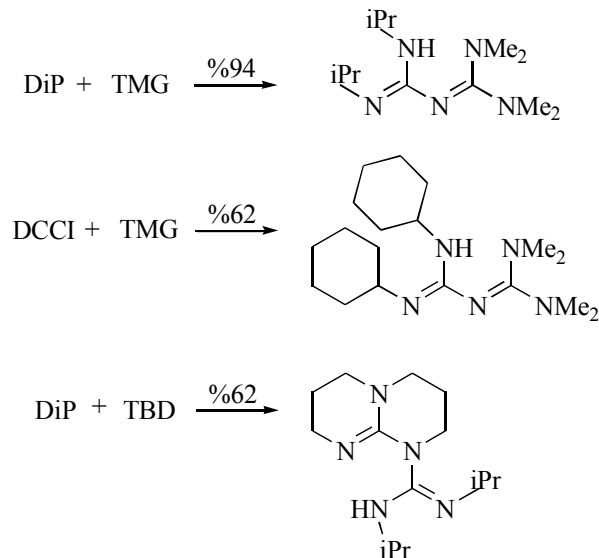
Şekil 2.17. Tek-kap yöntemiyle biguanidin sentezi

Molina ve arkadaşları oda sıcaklığında kuru metilen klorür içerisinde 1,3-diaril-2,4-bis-(heteroarilamino)-1,3-diazetidinin ile primer aminin reaksiyonundan %47-96 verimle penta-süstitüe biguanidin bileşiğini sentezlemiştir (Şekil 2.18) [20].



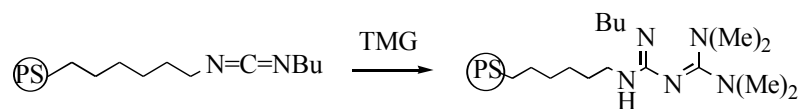
Şekil 2.18. Penta-süstitüe biguanid sentezi

Gelbard ve arkadaşları diizopropilkarbodiimid (DiP) bileşiğine 1,1,3,3-tetrametilguanidin (TMG) ve 1,5,7-triazabisiklo(4.4.0)dek-5-en (TBD) ilavesiyle, disikloheksilkarbodiimid (DCCI) bileşiğine de 1,1,3,3-tetrametilguanidin (TMG) ilavesiyle N-alkil biguanidinleri sentezlemiştir (Şekil 2.19) [21].



Şekil 2.19. N-alkil biguanidin sentezi

Gelbard ve arkadaşları polimerik karbodiimide TMG nin nükleofilik katılımıyla polistiren destekli bir biguanidini sentezlemiştir (Şekil 2.20) [21, 22].



Şekil 2.20. Polimerik biguanidin sentezi





polimerinin bakteri hücrelerinin zarını yok ettiği ve bu nedenle hücre içi içeriğinin sızmasıyla, etkili bir bakteri büyümesinin önlenmesine neden olduğuna inanılmaktadır [25].

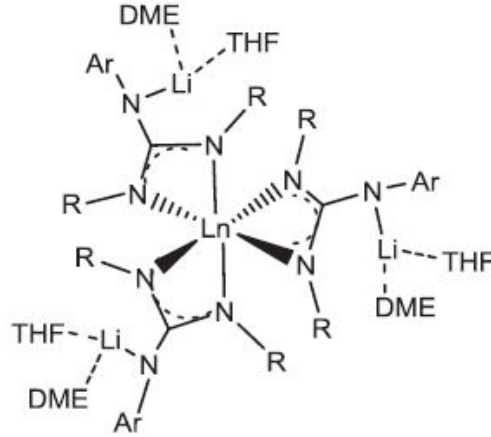
Yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi sürekli ortaya çıkan yeni antibiyotik direnç mekanizmaları ve pazara getirilen yeni antimikrobiyal ajanların daha az sayıda olması nedeniyle acilen gereklidir. Katyonik antimikrobiyal polimerler antimikrobiyal ilaç alanlarında yeni nesil bir antibiyotik ve kalıcı steril yüzey malzemesi olarak artan ilgiyi sahiptir [26].

Guanidin tabanlı katyonik polimerler, mükemmel anti-bakteriyel, anti-fungal ve anti-viral etki göstermektedir. Önemli olarak, antibiyotik dirençli bakterilere karşı mücadele etmek için yeni cesaret verici gelişmeler not edilmelidir. Örneğin, ilginç bir deneme neomisin B ve, kanamisin A çoklu guanidinyum gruplar ile modifiye edilmiş bir neomisin B- ve, kanamisin A- dirençli suşlarına karşı antibakteriyel aktivitelerini yeniden kazanmıştır. Sentezlenen paraganidinoetilikaliks aren ve hem de birden fazla guanidinyum grupları içeren klorheksidin diglukonat, aynı zamanda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve Koagulaz stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokok ve dayanıklı fenotipleri ile *Enterobacteriaceae* türlerine karşı çok iyi bir aktiviteye sahiptir [26].

Polihekzaametil guanidin hidroklorür (PHMG) kovalent bağlı kalıcı steril yüzey malzemeleri ve hastane enfeksiyonunun kontrolü için son derece etkili dezenfektanların geliştirilmesinde büyük bir potansiyele sahiptir. Bu polimerin antimikrobiyal özellik sergilediği yıllardır bilinmektedir. Bununla birlikte, daha iyi antimikrobiyal özellikte yeni analoglarını elde etmek için PHMG moleküler omurgasının alkil zinciri yapısını değiştirmek için bir girişim henüz rapor edilmiş değildir. Bundan başka, klinik olarak izole antibiyotik dirençli bakterilerin her türüne karşı PHMG etkinliği bilinmemektedir [26].

Guanidin türevleri bir dizi çeşitli koordinasyon modları ve donör özellikleri sergilerler. Bu nedenle, metal iyonları, özellikle erken geçiş metalleri ve lantanidlerin geniş bir yelpazede değişik organometalik katalizörler yapımı için etkili bir ligand

olarak kullanılabilir [8]. Guanidinler yan ligandlar olarak ana, geçiş ve lantanit metallere de dahil olmak üzere çeşitli metal komplekslerinin (Şekil 2.22) hazırlanmasında kullanılabilirler [11].



Ar = -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-Cl, R = <sup>i</sup>Pr / Ln = Nd (I); Y (II); La (III),

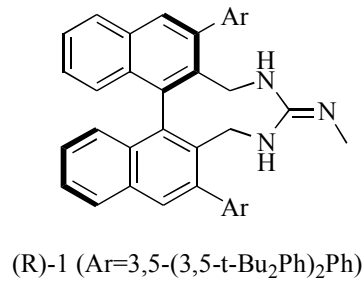
Ar = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = <sup>i</sup>Pr / Ln = Nd (IV)

Şekil 2.22. Lantanid kompleksleri

Bir polimer matrise aminoguanidin grubunun katılması, yüksek pKa değeri olan reçineler vermiştir bunlar buna karşılık, altını doğal pH (9-10) ve hatta pH 13'te siyanür liç çözeltisinden uzaklaştırmaya izin vermiştir [27].

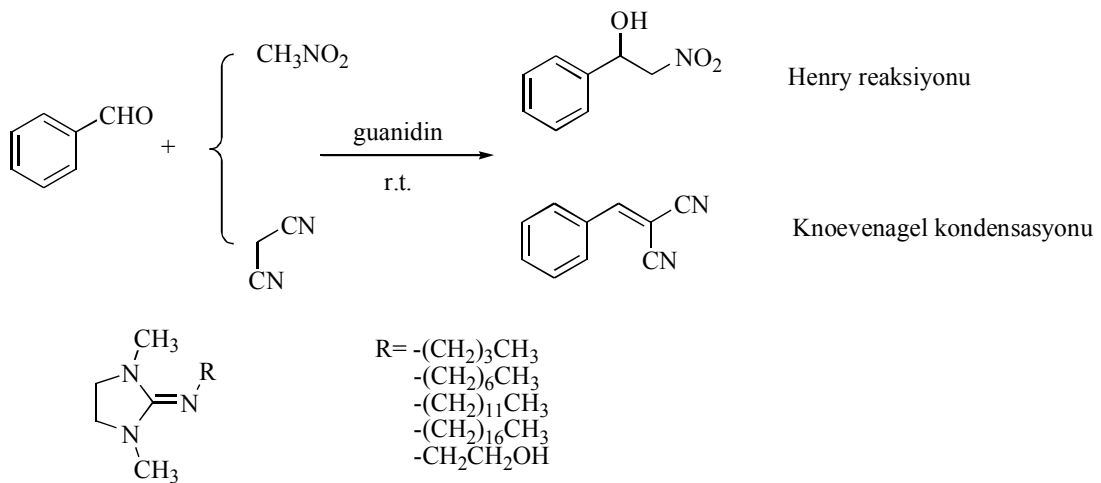
Kinoshita ve arkadaşları yararlı böcek veya akarisit olarak dialkilenmiş triflyl guanidinlerin kullanımı bildirmiştir. Biyolojik özelliklerine ek olarak, Goodman ve arkadaşları etkili guanilasyon reaktiflerinin bir sınıfı olarak diaçillenmiş triflyl guanidinlerin kullanımını bildirmiştir [28].

Biyolojik rolüne ek olarak, guanidin türevleri, konjuge asitlerinin rezonans stabilitesinin bir sonucu olarak, yaygın olarak sentetik organik kimya alanında güçlü bazlar olarak kullanılmaktadır. Bu tanıma elemanı olarak hareket etme yeteneği ile birleştiğinde guanidin türevlerinin güçlü bazik karakterli asimetric baz katalizörleri gibi uygulamaları öngörülmektedir. Aslında, son zamanlarda aksiyal kiralite taşıyan yeni bir kiral guanidin baz katalizörle (Şekil 2.23) katalizlenen enansiyoselektif 1,4-katılma reaksiyonları gösterilmiştir [4].



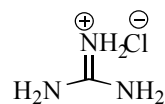
Şekil 2.23. Yeni aksiyal kiral guanidin baz katalizör

Guanidinler Henry reaksiyonunda ve Knoevenagel kondensasyonunda katalizör olarak kullanılabilir (Şekil 2.24) [29]. Ube ve Terada aksiyal kiral guanidin katalizli Henry reaksiyonunu yayınlamıştır [30].



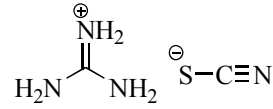
Şekil 2.24. Henry reaksiyonu ve Knoevenagel kondensasyonu

Guanidinyum klorür (Şekil 2.25) fizikokimyasal çalışmalarda kullanılan güçlü denatüre ajanlardan biridir [31].



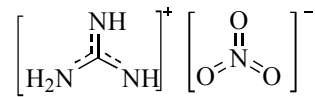
Şekil 2.25. Guanidinyum klorür

Bir kaotropik ajan olduğundan guanidinyum tiyosiyanat (Şekil 2.26) (GITC), yaygın protein denatürant olarak kullanılan bir kimyasal bileşiktir [32].



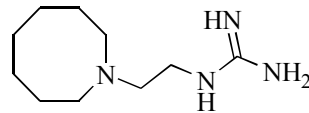
Şekil 2.26. Guanidinyum tiyosiyanat

Guanidinyum nitrat (Şekil 2.27), guanidin ve nitrik asitten oluşan tuzdur. Guanidinyum nitrat bazı gaz jeneratörü ve katı roket yakıt uygulamalarında kullanılan yüksek enerjili bir yakıttır. Bunun kimyasal formülü  $\text{C}(\text{NH}_2)_3\text{NO}_3$ ' tür. Yüksek bir gaz çıkışı ve düşük yanma sıcaklığı vardır.



Şekil 2.27. Guanidinyum nitrat

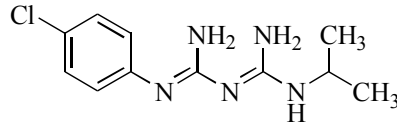
Guanethidin (Şekil 2.28) noradrenalin gibi katekolamin salınımını azaltan bir antihipertansif ilaçtır. Guanethidin norepinefrinin kendisi ile aynı mekanizma üzerinden sempatik sinir zarından taşınır. Alımı uyuşturucu eylem için gereklidir. Guanethidin intravenöz sinir bloğu, ile kompleks bölgesel ağrı sendromunun kronik ağrı tedavisinde kullanılır [33].



Şekil 2.28. Guanethidin

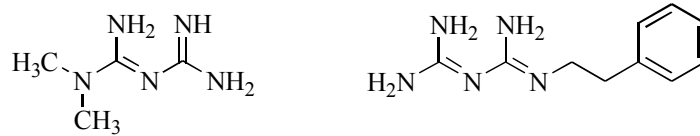
Biguanidinler daha geniş moleküllerin yapımı için yararlı şablon olarak veya kısıtlı geometriye sahip metal komplekslerinin sentezi için ligandlar olarak hizmet edebilir [11]. Biguanidinler güçlü bazlardır, metal anyonlarının kompleksleştirilmesinde ve birçok oksidasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılırlar [12].

Biguanidinler antimalaryal aktiviteye sahiptirler ve [(N-(4-klorofenil)-N'-(isopropil)-imidodikarbonimidik diamid) (Proguanil)] antimalaryal ilaç olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.29) [7].



Şekil 2.29. Proguanil

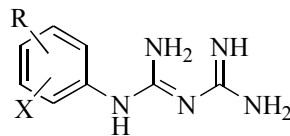
Bazı biguanidinler (örneğin: 1,1-dimetilbiguanidin ve feniletilbiguanidin ) büyük ölçüde Tip 2 şeker hastalığı için kullanılırlar (Şekil 2.30). Metformin ise Tip 2 diyabet hastalarının başlangıç tedavilerinde kullanılan etkili bir antidiyabetiktir [7].



Şekil 2.30. Metformin ve fenformin

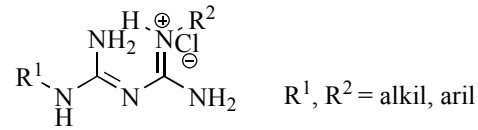
Kundu ve arkadaşlarının 1967 yılında pirimidinodiguanidinlerin antikanser ilacı olduğunu başlangıç niteliğinde raporlamasından itibaren, biguanidinlerin antitümör aktivitesinden, sıkça bahsedilmiştir. Lugaro ve arkadaşları, mono- ve di-sübstitüe biguanidinlerin antitümör aktivite sergilediğini bulmuştur [7].

1-sübstitüe fenil biguanidlerin (Şekil 2.31) sahip olduğu mideyle ilgili sekresyon engelleyici yararlı etkisi bulunmuştur [7].



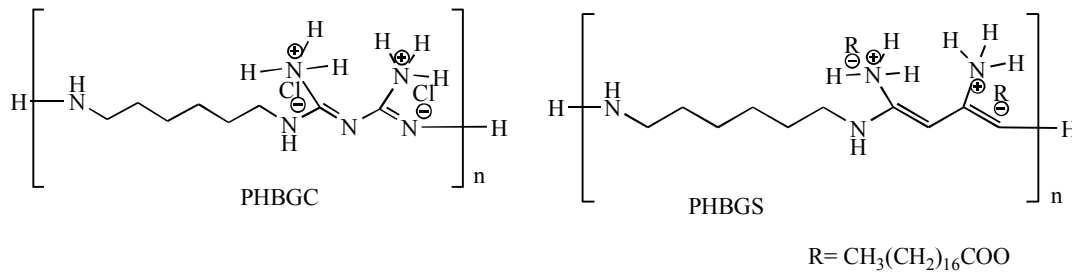
Şekil 2.31. 1-Substitüe fenil biguanidin (R=Alkil grubu, X=Halojen)

Tsubouchi ve çalışma arkadaşları, 1,5-disübstitüe biguanidinleri (Şekil 2.32) sentezlemişler ve 3,4-diklorobenzil türevleri içerisindeki bakterisit aktivitelerinin yüksek olduğunu bulunmuşlardır [34].



Şekil 2.32. 1,5-Disübstitüe biguanidin

Zhang ve grubu, suda çözünebilir polihekzametilen biguanidin hidroklorür (PHBGC) ve lipofilik polihekzametilen biguanidin stearatı (PHBGS) (Şekil 2.36) sentezlemiş ve bunların antimikrobiyal aktivitesini test etmişlerdir [24]. Polimerik biguanidinler, bakteri ve mantarların her ikisini de kontrol altında tutmakta etkilidir.



Şekil 2.33. Polihekzametilen biguanidin hidroklorür ve polihekzametilen biguanid stearat

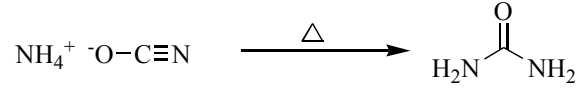
## 2.2. Üreler Hakkında Genel Bilgi

Üre, H<sub>2</sub>N-CO-NH<sub>2</sub> formülüne sahip organik bir bileşiktir (Şekil 2.37). Karbonik asidin diamidi olan üre aynı zamanda karbamik asidin de amidi olduğundan karbamid adı ile de bilinir.



Şekil 2.34. Üre ve tiyürenin yapısı

Üre amonyum karbonatın 150–200 °C' ye kadar ısıtılmasından elde edilir ve ya Wöhler sentezi (Şekil 2.35) olarak bilinen reaksiyonda ise; önce KCN ile PbO<sub>2</sub> karışımı ısıtılarak KCNO elde edilir. KCNO'nun amonyum sülfat ile muamelesi sonucu hazırlanan amonyum siyanatın kızdırılmasıyla da üre elde edilir [35].



Şekil 2.35. Wöhler üre sentezi

Gübre olarak kullanılan üreden ilaç ve plastik yapımında da faydalanılır. Üre asit ve tuzlarla bir takım katılma bileşikleri, bazı asitlerle de kondensasyon ürünleri verir. Üre aynı zamanda bitkiler için bir besin kaynağıdır [35].

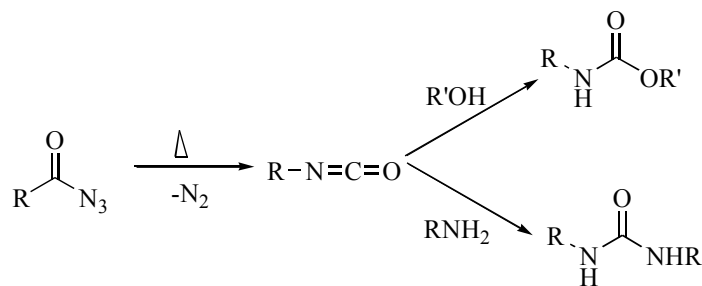
Üre, fizyolojik olarak önemli bir bileşiktir. Memelilerin vücudunda protein maddelerinin yakılması sonucu meydana gelen amonyak, karaciğerde karbondioksitle üreye dönüşür. Daha sonra kana geçen üre, idrarla dışarıya atılır. Üre ayrıca az miktarda ter, süt ve gözyaşında da bulunur. Yetişkin bir insan günde 25-30 gram üreyi idrarla atar. İnsan kanındaki üre miktarı normalde % 50 mg civarındadır. % 50 mg'ın üstü anormaldir. Fakat vücut yaşlandıkça, böbreklerin üreyi vücuttan atma kabiliyeti de her geçen yıl bir parça daha azalacaktır [36].

Üre türevlerinin doğal bileşik olması ve geniş bir biyolojik aktivite spektrumu çizmesi araştırmacıların bu bileşiklere olan ilgisini arttırmıştır.

### 2.2.1. Üre türevlerinin sentezleri

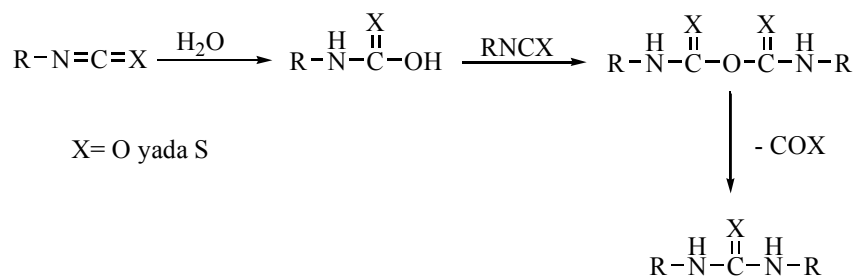
Son yıllarda araştırmacılar birçok farklı katalizör ile üre türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. İzosiyanatların amin türevleri ile kondenzasyonu sonucu süstitüe üreler elde edilir (Şekil 2.36). Bu metot üre sentezi için genel ve en basit yoldur [37].





Şekil 2.36. İzosiyanattan sübstittüe üre sentezi

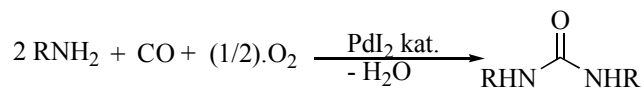
2005 yılında Perveen ve grubu bu metotla izosiyanatlardan simetrik 1,3-disübstittüe üre ve tioüre türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.37) [37].



Şekil 2.37. 1,3-Disübstittüe üre veya tioüre sentezi

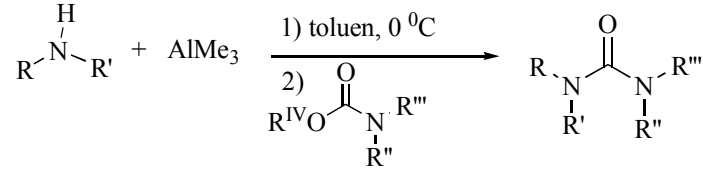
Aktif hidrojen bileşikleri ile izosiyanatların reaksiyonları izosiyanat elektrofilik karbonuna bir nükleofilin saldırısını içerir. Azot-hidrojen bağları içeren bileşikler ile izosiyanatların reaksiyonu öncelikle bazlık veya N-H bağının nükleofilliği tarafından yönetilir ve üre türevlerini verir [38].

Gabriele ve grubu aminlerden paladyum katalizörü ile üre türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.38) [39].



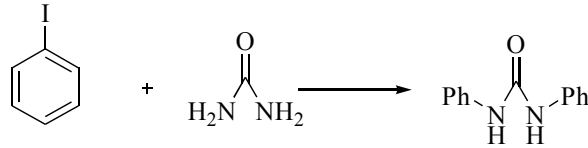
Şekil 2.38. PdI<sub>2</sub> katalizörü ile 1,3-disübstittüe üre sentezi

Lee ve grubu primer veya sekonder aminlerle korunmuş karbamatların trimetilalüminyum katalizörlüğünde primer veya sekonder aminlerle reaksiyonu sonucu bi-, tri- ve tetra- süstitüe üreleri sentezlemiştir (Şekil 2.39) [40].



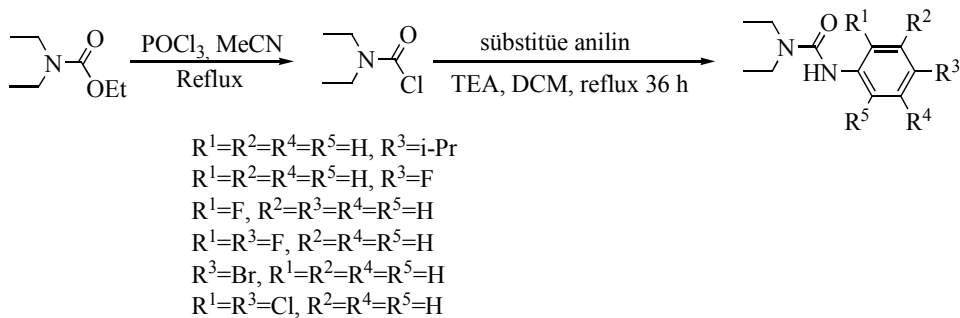
Şekil 2.39. Karbamatlardan üre sentezi

Mecheril aminlerden bakır katalizörlüğünde üre türevlerini sentezini yayınlamıştır (Şekil 2.40) [41].

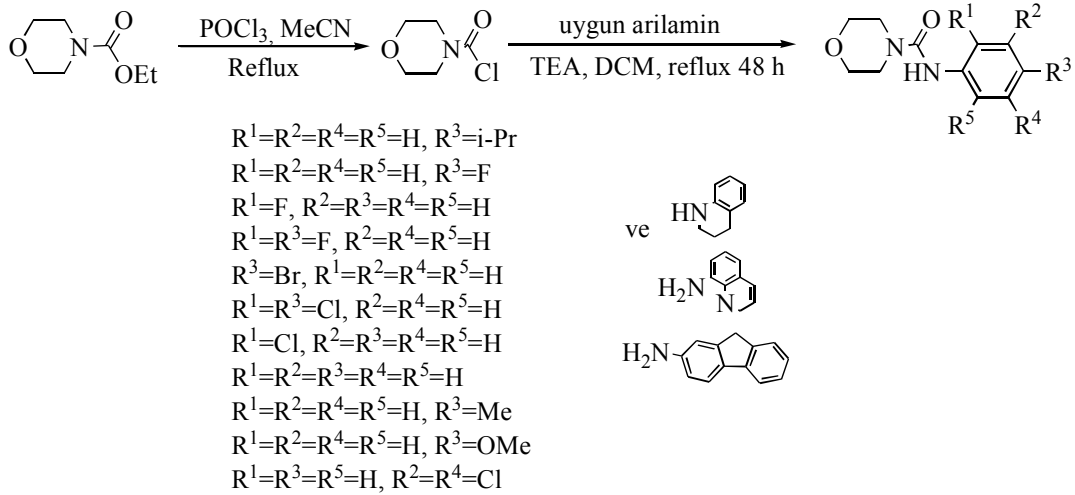


Şekil 2.40. Aminlerden bakır katalizli üre sentezi

Zheng ve ark. dietilkarbamik klorür ve 4-morfolin karbonil klorürden bazı süstitüe üre türevlerini sentezlemiştir. N-alkil süstitüe üre türevlerinin sentez yöntemi Şekil 2.41 ve 2.42'de özetlenmiştir. Önce kilit nitelikteki ara ürünler dietilkarbamik klorür ve 4-morfolinkarbonil klorür hazırlanmıştır. İlgili üre türevleri geri soğutucu altında, susuz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  içinde bazik bir katalizör olarak trietilamin varlığında, uygun bir arilamin ile anahtar ara ürünlerin reaksiyonuyla sentezlenmiştir [42].



Şekil 2.41. Dietilkarbamik klorürden süstitüe üre türevlerinin sentezi



Şekil 2.42. 4-Morfolinkarbonil klorürden süstitüe üre türevlerinin sentezi

### 2.2.2. Üre türevlerinin kullanım alanları

Gelişen enfeksiyon hastalıkları ve çoklu ilaç tedavisine dirençli mikroorganizmaların sayısının artması hala bulaşıcı hastalıkların tedavisinde önemli ve zorlu bir sorun oluşturur. Bu nedenle, farklı ve eşsiz bir yapıya sahip ve mevcut antimikrobiyal ajanlardan muhtemelen farklı bir etki mekanizmasına sahip yeni bir antibakteriyel ve antifungal ilaçların geliştirilmesi için acil bir gereksinim vardır [42].

Çok iyi bilinir ki üre türevlerinin, modern tıbbi kimyada önemli bir yeri vardır. Üre türevleri antikanser ajanı, antikonvülsan ve CXCR3 antagonisti olarak literatürde rapor edilmiştir. Ayrıca, geçmiş yıllarda, çok çeşitli üre türevlerinin HIV proteaz enzimi, reseptör tirozin kinaz (RTKs), raf-1 kinazlar, NADH oksidaz, g-sekretaz ve açıl-koenzimA-kolesterol açıltransferaz (ACAT) üzerinde güçlü inhibe edici etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Ancak, üre türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri daha az yaygın olarak belgelenmiştir [42].

İyi bilinmektedir ki bir dizi nitrojen ve kükürt içeren heterosiklik bileşik geniş bir yelpazede biyolojik aktivite sergilemektedir. Tiyoüre ve üre organik ve inorganik, endüstriyel, tarım ve madencilikteki atıkların sıvı atıkları için arıtma ajanı olarak kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin aynı zamanda antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Tiyoüre, azasiklik üre, benzen sülfonil üre, dihidropirimidin tiyonlar,

tiyazinler, imidazolidinonların siklik triazinan piralinon esterleri ve ilgili analogları, bunların farmakolojik faaliyetleri sebebiyle son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir [43].

Birkaç üre ve tiyoüre (2-amino-1,3-tiyazin) bileşikleri bakterisid, mantar öldürücü, zararlı ot öldürücü ve algaeasidal aktiviteleri göstermiştir. Bu bileşikler tarım, iplik, karışımları, kağıt ve boyada yararlıdır. Açıl üre türevlerinin, katyon sürfaktanlar gibi davrandığı tanımlandığında S-[w-(karboksamidino)alkil] izotiyöüre memelilerin ciltleri için radyasyon koruyucu olarak kullanılmıştır. Üre ve tiyoüre bileşikleri pamuk ve pamuk polyester kumaşlar için kırışıklık engelleyici ajanlar olarak kullanılmıştır. Üre ve tiyoüre türevlerinin triazinler, izoksazoller ve oksazollerin hazırlanmasında faydalı olduğu tespit edilmiştir. Triazinler *Bacillus subtilis* ve *Candida albicans*'a karşı inhibitör aktivite göstermiştir. Bir dizi diaril süstitüe heterosiklik ürenin in vitro ve in vivo çalışmalarda hipokolestrolemik ajanlar olarak Kolesterol O-akıl transferaz (ACAT) inhibe ettiği bulunmuştur, fakat N,N'-disüstitüe siklik üre-3-benzamidin HIV proteaz inhibitörü olduğu bulunmuştur; AIDS'in tedavisinde yararlı olabilirler. Üre ve tiyoüre bileşikleri, aynı zamanda vücut sıvılarından, ve sicklecell anemi, ve b-talasemi durumlarda hemoglobinopati tedavisi için süper antijenlerin eliminasyonu ya da arındırma için kullanılabilir. Steroidal bileşikler büyük ölçüde belli biyolojik özelliklerinin çeşitliliğini artırır [43].

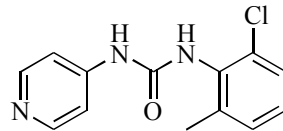
İzosiyanatlar veya izotiyosiyanatlar ve aminler ile şalkonların reaksiyonları üreler ve tiyoüreleri verir ve bunlar zararlı ot öldürücü aktiviteleri, nitrik oksit inhibisyonu, antimikrobiyal, anti-HIV, anti-viral, HDL-yükseltme ve analjezik özellikleri gibi biyolojik bir dizi etkinliğe bağlı büyük endüstriyel öneme sahiptir. Bazı 1-fenil-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-fenil}-üre türevleri, anti-enflamatuar ve anti-malaryal aktivite göstermektedir [44].

Çeşitli 1,3-disüstitüe tiyoüre türevleri, çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezi için çok yönlü yapı taşlarıdır ve geniş bir biyoaktivite spektrumu sergilerler. N, N-dialkil-N-aroil tiyoüreler platin grubu metallerin ayrılması için verimli ligandlardır. 1,3-dialkil veya diaril tiyoüreler *Pyricularia oryzae* ve *Drechslera oryzae* bitki

patojenlerine karşı önemli antifungal aktivite gösterirler. 1-Benzoil-3-(4,6-disübstitüe-pirimidin-2-il) tiyoüreler mükemmel zararlı ot öldürücü aktivite sergilemiştir. Katı-faz Biginelli pirimidin sentezi ve imidazolin türevleri sentezi reçine bağlı tiyoüreler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tiyoüreler verimli guanilat ajanlarıdır. Açıl tiyoürelerin üstün pestisit, fungisidal, antiviral ve bitki büyümesi için düzenleyici aktiviteleri bilinir. Ayrıca, yaygın olarak tiyoüreler örneğin nitro-Mannich reaksiyonu, aza-Henry reaksiyonu, Michael ilavesi gibi enansiyoselektif sentezler için de kullanılmıştır [45].

Tiyoüreler önemli kükürt ve azot içeren bileşiklerdir ve bunlar ilaç araştırmalarında yararlı maddelerdir. Bazı tiyoüre türevleri örneğin anti-HIV / antiviral, tüberküloz tedavisinde, analjezik ve antikanser özellikleri, gibi değerli biyolojik farmakolojik aktivitelere sahiptir. Buna ek olarak, üre ve tiyoüreler yapısal olarak yeni bir antikonvülzan olarak ortaya çıkmıştır [46].

Antiepileptiklerin potansiyel yeni bir sınıfı-fenil ya da piridil ile sübstitüe edilmiş üreler konusunda yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu yeni bileşik serisi arasında CI-953 (Şekil 2.43) iyi genel antikonvülzan profili göstermiştir ve Faz 1 klinik çalışmalar için seçilmiştir. [47].

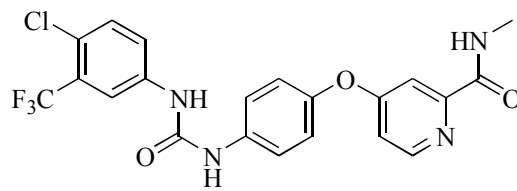


Şekil 2.43. CI-953

Son yıllarda sentezlenen üre türevleri, kimyager ve biyologlar için özellikle ilgi çekici hale gelmiştir çünkü bunların antikonvülzan aktivite kolşisin-kör antagonisti ve CXCR3 antagonisti gibi geniş biyolojik etkinlikleri vardır. Bu bileşiklerden bazıları çok sayıda kanser hücresinin hatlarında hücre büyümesinin inhibisyonu (GI50) etkisi göstermişler ve çeşitli kemoterapi mekanizmaları geliştirilmiştir ve bunlar bir dizi trans-membran büyüme faktörü reseptörü ve hücrel onkogen ürünlerin, özellikle epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) PTK aktivitesi inhibitörleri olabilirler. Daha önce, insan-lösemi K562 hücre dizisi üzerinde üre

benzeri bir dizi bileşiğin etkileri incelenmiş ve bir heterohalka içeren, özellikle, bir morfolin halkasının aktivitesini çok artırabileceği bulunmuştur [48].

Kanserin yol açtığı göreceli ölüm oranı gelişmiş ülkelerde hala çok yüksektir, tüm ölümlerin % 20'sinden fazla olarak hesaplanır. Kötü huylu tümörlerin çeşitli türleri arasında, akciğer kanseri, en sık görülen kanser türüdür, ikinci önde gelen ölüm nedeni ise kadınlardaki meme kanseridir. Kemoterapi kanser tedavisinin temeli olmasına rağmen, mevcut kemoterapötiklerin kullanılması çoğu zaman istenmeyen yan etkilere bağlı olarak ve çoğunlukla sınırlıdır, kullanılabilir antikanser ilaçları için sınırlı bir seçenek vardır. Bu açıkça daha güçlü antitümör aktiviteleri ile yeni kemoterapötik ajanlar geliştirilmesini acil bir ihtiyaç haline getirir. Küçük molekülü kinaz inhibitörleri (üre bazlı bileşikler dahil) hemen 1990'ların başında yüksek beklentileri karşılamaya başladı ve kanser tedavisinde yeni bir tedavi olarak büyük potansiyele sahip oldu. 1996 yılındaki ilk rapor sonrası, diaril üre bileşikleri bunların tek bağlanma modu ve kinaz inhibisyon profili potansiyeli nedeniyle çok sayıda yayın ve patent başvurularında odaklanılmıştır. Sorafenib (BAY 43-9006) (Şekil 2.44) başarıyla pazarlanması ve halihazırda ABT-869 (Faz 2), KRN-951 (Faz 2) de dahil yapılan klinik çalışmaların ardından, daha güçlü antitümör aktiviteleri ile yeni diaril üre bileşiklerin tasarlanması ve geliştirilmesine olan ilgi büyük oranda ortaya çıkmıştır [49].



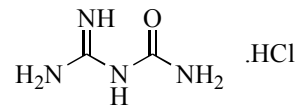
Şekil 2.44. Sorafenib

Sorafenib ilerlemiş renal hücreli karsinom (BHK) ve anrezektabl hepatoselüler karsinom (HCC) hastalarının tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından Aralık 2005 ve Kasım 2007'de onaylanmış ve, sırasıyla, Raf VEGFR ve DPBFR dahil olmak üzere tümör yayılması, tümör anjiyojenez dahil çeşitli kinazların diaril üre küçük molekül inhibitörüdür. Şu anda, bu ilaç için akciğer ve meme

kanserine karşı klinik faz 3 ve faz 2 etkinlik çalışmaları yapılmaktadır. Son zamanlarda, sorafenibin güçlü analoglarını hedefleyen çabalar, birçok çalışmanın odak noktası olmuştur [49].

### 2.3. Guanil Üreler Hakkında Genel Bilgi

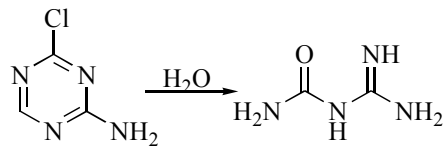
Guanil üreler, karbamoil guanidin ve amidinoüre isimleriyle de bilinir. En basit örneği karbamoil-guanidin amidino üre hidroklorür tuzudur (Şekil 2.45).



Şekil 2.45. Karbamoil-guanidin amidino üre hidroklorür

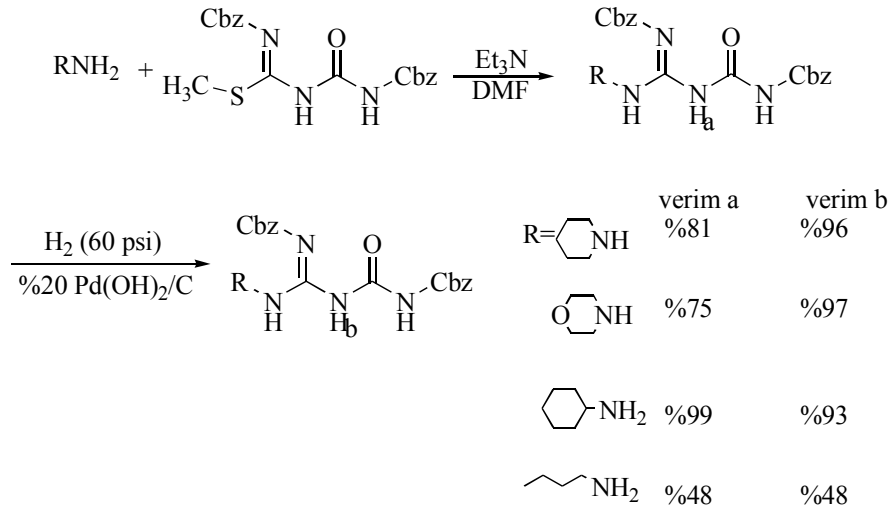
#### 2.3.1. Guanil ürelerin sentezleri

2-Amino-4-kloro-1,3,5-triazinin su ile muamelesi guanilüreyi (Şekil 2.46) vermiştir [50].



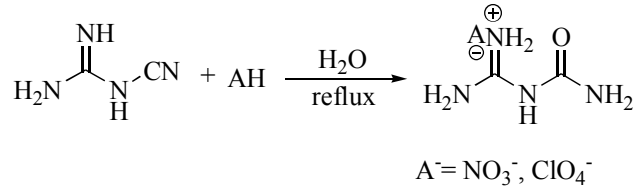
Şekil 2.46. Guanil üre sentezi

Guanilüre türevleri, aynı zamanda, 20 °C'de DMF içinde trietilamin varlığında amin ile birlikte N-Cbz-ureido-N'-Cbz-S-metilzotioürenin kondenzasyonu ve ardından hidrojenasyon ile elde edilmiştir (Şekil 2.47) [51].



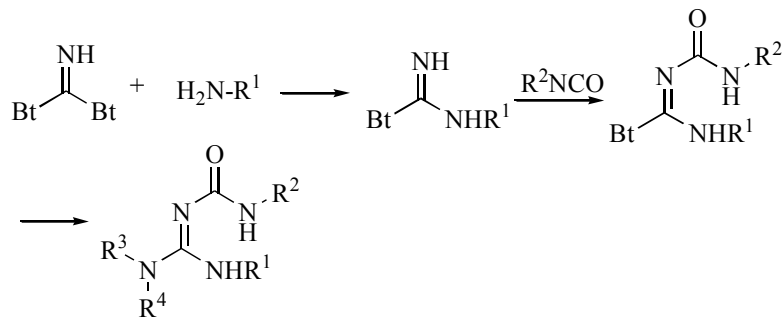
Şekil 2.47. N-Cbz-üreido-N'-Cbz-S-metilizotioürenin kondenzasyonu ile guanilüre sentezi

Guanilüre nitrat (GUN) ve guanilüre perklorat (GUP) sulu çözeltide karşılık gelen konsantre asit ile siyanoguanidinin (CG) hidroliziyle hazırlanmıştır (Şekil 2.48) [52].



Şekil 2.48. Guanilüre nitrat ve guanilüre perklorat sentezi

Katritzky ve arkadaşları (benzotriazol-1-il) karboksimidamid ile aminlerden, elde edilen ürünün takiben izosiyanatlar ile arasındaki reaksiyonundan guanilürelerin sentezini bildirmiştir (Şekil 2.49) [53].

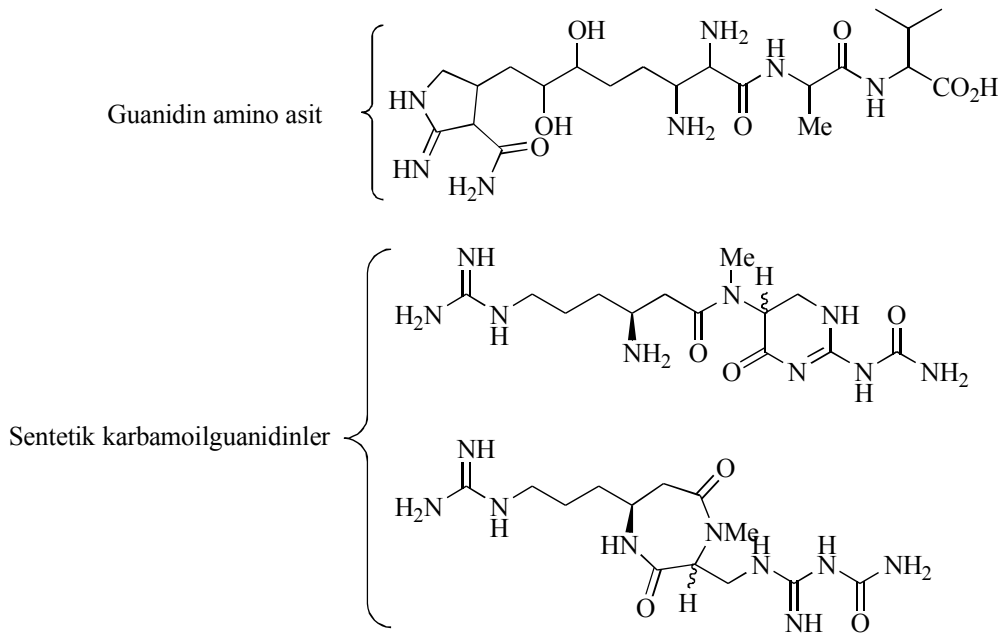


Şekil 2.49. (Benzotriazol-1-il) karboksimidamid ile aminlerden guanilürelerin sentezi



### 2.3.2. Guanil ürelerin kullanım alanları

Doğal olarak bulunan ve sentetik guanidin türevlerinin geniş biyolojik aktiviteleri ve potansiyel ilaç uygulamaları nedeniyle büyük bir ilgi uyandırmaktadır. Mesela, *Streptomyces* sp NA22598'den izole edilen doğal bir ürün olan guanidin amino asit, bir antitümör bileşiği, Şekil 2.50'deki sentetik karbamoilguanidinler metisiline karşı dirençli *Staphylococcus aureus* antibiyotiklerdir. Bunun bir sonucu olarak, sentetik guanidinler ve yeni sentezler birçok raporun konusu olmaya devam etmektedir. Bazı basit N-arilkarbamoilguanidinler hazırlanmış olup bunların antimotility ve antisekretuar aktiviteleri çalışılmasına rağmen karbamoilguanidin türevleri hakkında yapılan araştırmalar hala çok sınırlıdır [54].



Şekil 2.50. Biyolojik aktif karbamoilguanidin türevleri

Doğal kaynaklardan izole bileşikler, doğal ürünler, bazı durumlarda, zengin bir biyoaktivite sağlayabilir, bunların bazıları doğrudan ilaç ve/veya enzimlerin karakterizasyonu için yararlı inhibitörlerin geliştirilmesi ve gelecekteki terapötik ilaçların tasarımı için kullanılabilir. Argifin ilk olarak Mikronezya'da toplanan bir toprak örneğinde büyüyen *Gliocladium* mantar kültürlerinden izole edilmiş doğal bir üründür. Argifinin yapısının siklik pentapeptid içeren sıradışı bir arginin olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.51). Argifinin başlangıç çalışmalarında doza-bağımlı bir



## BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

### 3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

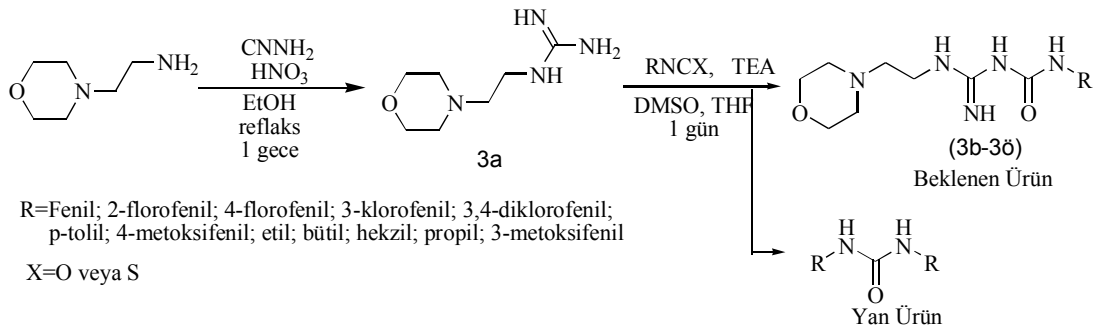
Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak Heidolph marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

<sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi. Kütle spektrumları Thermo Electron Corp. marka Surveyor MSQ model LC-MS cihazıyla APCI ve ESI iyonizasyon teknikleri kullanılarak elde edildi.

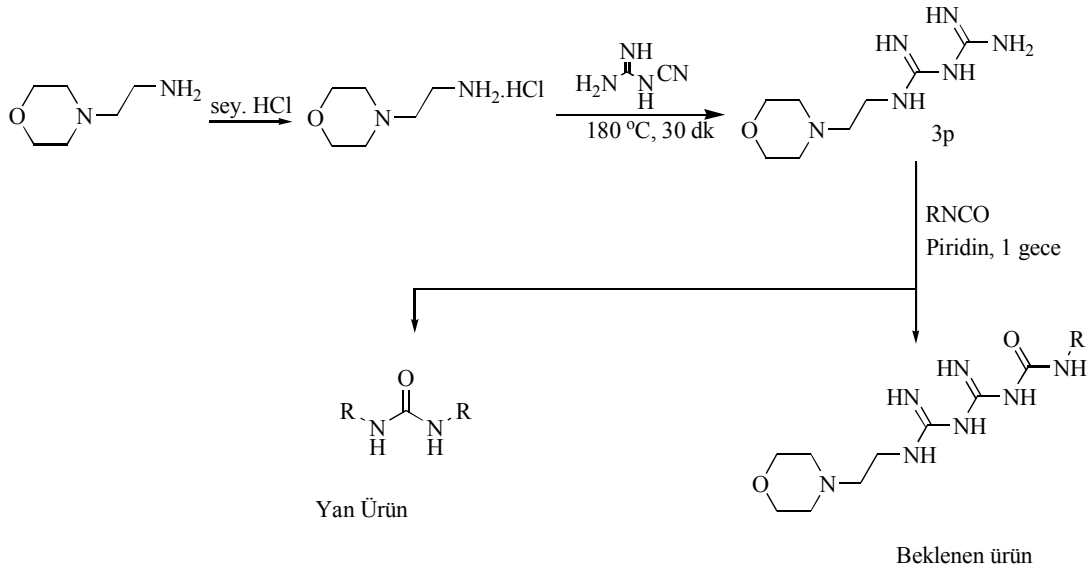
Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, ve Sigma firmalarından temin edildi.

### 3.2. Deneysel Çalışmalar

Genel Reaksiyon;



Şekil 3.1. 1-(2-Morfolinoetil)guanidin ve üre türevlerinin sentezi



Şekil 3.2. 1-(2-Morfolinoetil)biguanidin ve üre türevlerinin sentezi

### 3.2.1. 1-(2-Morfolinoetil)guanidin sentezi

50 ml'lik dibi yuvarlak bir reaksiyon balonunda 2-morfolinoetanamin (1,30 g, 10 mmol) ve etanol (10 ml) karışımı hazırlanır. Üzerine nitrik asit (%65'lik HNO<sub>3</sub> çözeltisinden 0,3 ml) eklenir ve reflaks sıcaklığında 25-30 dk kaynatılır. Daha sonra siyanamidin (0,84 g, 20 mmol) 10 ml etanol içerisinde hazırlanan çözeltisi yavaşça balona ilave edilir. Reaksiyon gece boyu reflaks sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına soğuması beklenir. EtOH yaklaşık 10-15 ml kalana kadar rotary evaporatörde uzaklaştırılır. Kalan çözelti 100 ml soğuk etere dökülür ve bir müddet hızlıca karıştırılır. Çöken açık pembe renkli madde 1-(2-morfolinoetil) guanidindir.

### 3.2.2. 1-(2-Morfolinoetil)guanil üre türevlerinin sentezi

Sentezlenen 1-(2-morfolinoetil)guanidin (1 eq, 500 mg) 25 ml'lik balona alınır. 1 ml DMSO ile çözünmesi sağlandıktan sonra 5 ml THF ile seyreltilir. Balona 1,2 eq Et<sub>3</sub>N ilave edilir. Bu karışıma ilgili izosiyanatın (1,2 eq.) 5 ml THF içerisindeki çözeltisi damlatılarak (saniyede 2-3 damla) ilave edilir. Oda sıcaklığında 1 gün karıştırılır. Reaksiyon sonunda karışım buza dökülür, çöken maddeler süzülerek ayrılır ve kurutulur.

### 3.2.3. 2-MorfolinoetanaminHCl tuzunun hazırlanması

2-morfolinoetanamin etanol içerisinde çözülür, içerisine seyreltik HCl çözeltisi damlatılarak eklenir. Oluşan beyaz renkli çökelek 2-morfolinoetanaminHCl tuzudur, süzülüp ayrılarak kurutulur.

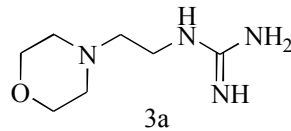
### 3.2.4. 1-(2-Morfolinoetil)biguanidin sentezi

1 g (6 mmol) 2-morfolinoetanaminHCl ve 0,5 g (6 mmol) disiyandiamit tartılarak termoliz tüpü içerisine eklenir. Hazırlanan bu karışım önceden 180 °C'ye ısıtılan yağ banyosuna yerleştirilir. Karışım eridikten sonra 30 dk karıştırılır. Reaksiyon sonunda karışım oda sıcaklığına soğutulur. Tüpün kenarlarındaki reaksiyona girmemiş maddeler metanolle temizlenir. Tüpün dibindeki saydam katı 1-(2-morfolinoetil)biguanidindir ve metanolle çözülerek bir balona alınır. Metanolün uzaklaştırılmasıyla ürün elde edilir.

## 3.3. Sonuçlar

Madde 3.2.'de açıklanan yöntemler kullanılarak, 1-(2-morfolinoetil)guanidin ve bu guanidinin 15 üre ve tiyoüre türevi ile 1-(2-morfolinoetil)biguanidin sentezlendi. Elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

### 3.3.1. 1-(2-Morfolinoetil)guanidin



Şekil 3.3. 1-(2-Morfolinoetil)guanidin

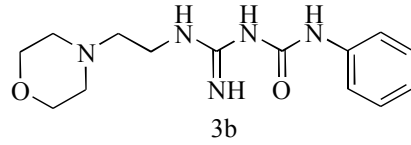
1-(2-morfolinoetil)guanidin madde 3.2.1'deki yöntem kullanılarak %49-71 verimle elde edildi. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.1, Şekil A.2, Şekil A.3) ekler kısmında verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO,  $\delta$ ppm): 2,37 (1H, s), 2,38-2,41 (4H, t), 2,44-2,48 (2H, t), 3,19-3,22 (2H, t), 3,55-3,57 (4H, t), 7,19 (3H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO,  $\delta$ ppm): 38,5; 53,7; 57,2; 66,8; 157,6

MS (APCI+) m/z ( $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$  için hesaplanan 172,23),  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 172,96 (%100), 173,96 (%7,42), 174,99 (%0,6)

### 3.3.2. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-fenil üre



Şekil 3.4. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-fenil üre

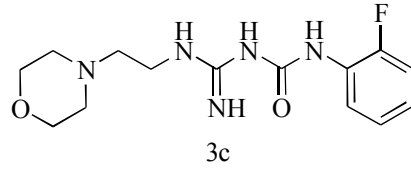
1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-fenil üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), fenilizosiyanat (0,4 ml, 3,6 mmol), 0,4 ml  $\text{Et}_3\text{N}$ , 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Elde edilen ürün etil asetat/n-hekzan (9/1) karışımı içerisinde kristallendirilerek temizlendi. Ürünün erime noktası 145-147 °C ve verimi %47,1'dir. Kütle,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları (Şekil A.4, Şekil A.5, Şekil A.6) ekler kısmında verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO,  $\delta$ ppm): 2,38-2,41 (4H, t), 2,48-2,51 (2H, t), 3,48-3,51 (2H, t), 3,54-3,57 (4H, t), 7,23-7,29 (2H, t), 7,47-7,49 (1H, d), 7,62-7,64 (2H, d), 8,64 (1H, s), 9,10 (1H s), 10,23 (1H, s), 12,05 (1H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  37,8; 53,7; 57,1; 66,9; 118,8; 120,1; 122,5; 129,4; 140,3; 153,2; 162,9

MS (ESI-) m/z ( $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  için hesaplanan 291,35),  $[\text{M}]^-$ : 291,11 (%100), 292,14 (%9,98), 293,32 (%3,90)

### 3.3.3. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(2-florofenil) üre



Şekil 3.5. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(2-florofenil) üre

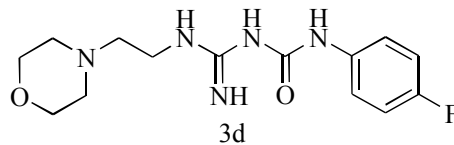
1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(2-florofenil) üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), 2-florofenilizosiyanat (0,4 ml, 3,6 mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Elde edilen ürün eter/etanol (9/1) karışımı içerisinde kristallendirilerek temizlendi. Ürünün erime noktası 133,5-134,5 °C ve verimi %22,2'dir. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.7, Şekil A.8, Şekil A.9) ekler kısmında verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, δppm): 2,38-2,41 (4H, t), 2,44-2,48 (2H, t), 3,45-3,48 (2H, t), 3,53-3,55 (4H, t), 7,06-7,28 (4H, m), 8,50 (1H, s), 9,02 (1H, s), 10,14 (1H, s), 11,89 (1H, s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ 37,7; 53,7; 57,1; 66,9; 116; 124,6; 125; 126,5; 127,9; 153,5; 155,3; 162,9

MS (ESI+) m/z (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan 309,34), [M+H]<sup>+</sup>: 310,32 (%100), 311,34 (%19,10), 312,39 (%2,11)

### 3.3.4. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(4-florofenil) üre



Şekil 3.6. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(4-florofenil) üre

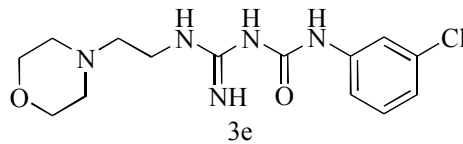
1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(4-florofenil) üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), 4-florofenilizosiyanat (0,47 g, 3,6 mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Elde edilen ürün etil asetat/n-heknan (9/1) karışımı içerisinde kristallendirilerek temizlendi. Ürünün erime noktası 121,5-122 °C ve verimi % 58,9'dur. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.10, Şekil A.11, Şekil A.12) ekler kısmında verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, δppm): 2,40-2,43 (4H, t), 2,47-2,51 (2H, t), 3,47-3,50 (2H, t), 3,56-3,58 (4H, t), 7,09-7,11 (2H, d), 7,13-7,16 (2H, d), 9,00 (1H, s), 9,16 (1H, s), 10,22 (1H, s), 12,09 (1H, s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ 37,7; 53,7; 57,1; 66,9; 115,9; 116,2; 120,8; 121,8; 135,5; 137,4; 159,5; 162,8

MS (ESI+) m/z (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan 309,34), [M+H]<sup>+</sup>: 310,08 (%100), 311,23 (%11,11), 312,23 (%1,20)

### 3.3.5. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3-klorofenil) üre



Şekil 3.7. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3-klorofenil) üre

1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3-klorofenil) üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), 3-klorofenilizosiyanat (0,35 ml, 3,6 mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Elde edilen ürün etil asetat/n-heknan (9/1) karışımı içerisinde kristallendirilerek temizlendi. Ürünün erime noktası 136-136,9 °C ve verimi % 21'dir. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.13, Şekil A.14, Şekil A.15) ekler kısmında verilmiştir.

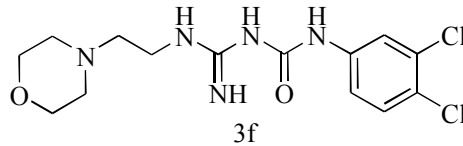


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO,  $\delta$ ppm): 2,46-2,49 (4H, t), 2,50-2,53 (2H, t), 3,49-3,53 (2H, t), 3,55-3,58 (4H, t), 6,94-7,09 (1H, dd), 7,20-7,44 (2H, m), 7,91 (1H, s), 9,03 (1H, s), 9,33 (1H, s), 10,41 (1H, s), 12,03 (1H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  37,8; 53,7; 57,1; 66,9; 118,4; 122,3; 131; 133,8; 141,6; 153; 155,5; 162,8

MS (ESI+) m/z ( $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$  için hesaplanan 325,79),  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 326,06 (%100), 327,24 (%26,24), 328,13 (%23,16), 329,15 (%3,87)

### 3.3.6. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3,4-diklorofenil) üre



Şekil 3.8. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3,4-diklorofenil) üre

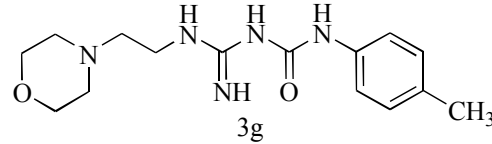
1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3,4-diklorofenil) üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), 3,4-di-klorofenilizosiyanat (0,65 g, 3,6 mmol), 0,4 ml  $\text{Et}_3\text{N}$ , 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Elde edilen ürün etil asetat/n-hekzan (9/1) karışımı içerisinde kristallendirilerek temizlendi. Ürünün erime noktası 115,5-116 °C ve verimi % 26,9'dur. Kütle  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları (Şekil A.16, Şekil A.17, Şekil A.18) ekler kısmında verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO,  $\delta$ ppm): 2,39-2,41 (4H, t), 2,47-2,51 (2H, t), 3,49-3,52 (2H, t), 3,55-3,57 (4H, t), 7,41-7,42 (1H, d), 7,82-7,83 (1H, d), 8,08 (1H, s), 9,02 (1H, s), 9,46 (1H, s), 10,50 (1H, s), 12,02 (1H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  37,9; 53,7; 57; 66,9; 119,9; 123,5; 125,3; 125,3; 131,4; 152,8; 155,5; 162,7; 171

MS (ESI-) m/z ( $C_{14}H_{19}Cl_2N_5O_2$  için hesaplanan 360,24), [M-H]<sup>-</sup>: 358,23 (%100), 359,17 (%4,14), 360,20 (%8,29), 361,41 (%14,18), 362,17 (%2,6)

### 3.3.7. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(p-tolil) üre



Şekil 3.9. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(p-tolil) üre

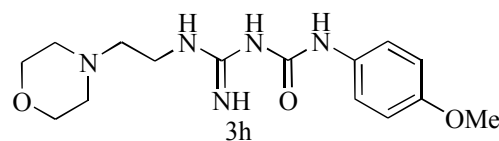
1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(p-tolil) üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), p-tolilizosiyanat (0,46 g, 3,6 mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Elde edilen ürün etil asetat/n-hekzan (9/1) karışımı içerisinde kristallendirilerek temizlendi. Ürünün erime noktası 135,3-136 °C ve verimi % 55,6'dır. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.19, Şekil A.20, Şekil A.21) ekler kısmında verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, δppm): 2,22 (3H, s), 2,39-2,41 (4H, t), 2,46-2,50 (2H, t), 3,48-3,50 (2H, t), 3,55-3,57 (4H, t), 7,29-7,32 (2H, d), 7,47-7,50 (2H, d), 8,46 (1H, s), 9,00 (1H, s), 10,08 (1H, s), 12,01 (1H, s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ 21; 37,7; 53,7; 57,2; 66,9; 118,8; 129,8; 131,1; 132,7; 137,9; 153,1; 162,8

MS (ESI+) m/z ( $C_{14}H_{19}Cl_2N_5O_2$  için hesaplanan 305,38) [M+H]<sup>+</sup> : 306,33 (%100), 307,35 (%18,41), 308,37 (%2,36)

### 3.3.8. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(4-metoksifenil) üre



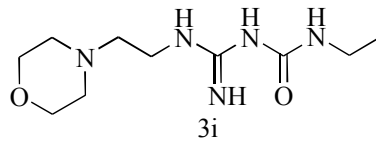
Şekil 3.10. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(4-metoksifenil) üre

1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(4-metoksifenil) üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), 4-metoksifenilizosiyanat (0,44 ml, 3,6 mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Elde edilen ürün dietileter/etanol (9/1) karışımı içerisinde kristallendirilerek temizlendi. Ürünün erime noktası 130,1-131,8 °C ve verimi % 32,3'tür. Kütle ve <sup>1</sup>H NMR spektrumları (Şekil A.22, Şekil A.23) ekler kısmında verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, δppm): 2,39-2,41 (4H, t), 2,47-2,50 (2H, t), 3,46-3,48 (2H, t), 3,56-3,58 (4H, t), 3,70 (3H, s), 6,80-6,89 (2H, m), 7,36-7,51 (2H, m), 8,94 (1H, s), 8,99 (1H, s), 10,00 (1H, s), 12,03 (1H, s)

MS (ESI+) m/z (C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan 321,37), [M+H]<sup>+</sup> : 322,36 (%100), 323,37 (%17,45), 324,31 (%2,92)

### 3.3.9. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-etil üre



Şekil 3.11. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-etil üre

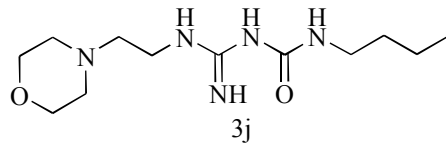
1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-etil üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), etilizosiyanat (0,24 g, 3,6 mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Reaksiyon karışımı buza döküldüğünde çökme olmadı. Madde oluşan sulu karışımdan etil asetat ile ekstrakte edilerek elde edildi. Etil asetatın uçurulmasıyla ürün elde edildi. Ürün jelimsi katıdır ve verimi % 49,3'tür. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.24, Şekil A.25, Şekil A.26) ekler kısmında verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, δppm): 0,97-1,00 (2H, q), 2,39-2,41 (4H, t), 2,47-2,50 (2H, t), 2,96-2,99 (3H, t), 3,46-3,48 (2H, t), 3,56-3,58 (4H, t), 7,13 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,22 (1H, s), 11,99 (1H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  16,1; 34,5; 37,3; 53,8; 57,4; 66,8; 155,1; 158,6

MS (ESI+) m/z ( $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  için hesaplanan 243,31),  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 244,13 (%100), 245,15 (%12,52), 246,15 (%1,33)

### 3.3.10. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-bütül üre



Şekil 3.12. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-bütül üre

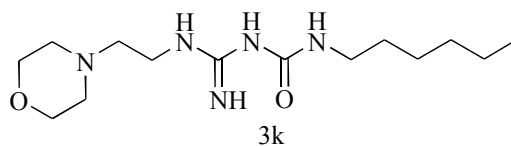
1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-bütül üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), butilizosiyanat (0,4 ml, 3,6 mmol), 0,4 ml  $\text{Et}_3\text{N}$ , 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Reaksiyon karışımı buza döküldüğünde çökme olmadı. Madde oluşan sulu karışımdan etil asetat ile ekstrakte edilerek elde edildi. Etil asetatın uçurulmasıyla ürün elde edildi. Ürün jelimsi katıdır ve verimi % 50,8'dir. Kütle,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları (Şekil A.27, Şekil A.28, Şekil A.29) ekler kısmında verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO,  $\delta$ ppm): 0,82-0,88 (4H, m), 1,21-1,42 (5H, m), 2,39-2,41 (4H, t), 2,47-2,50 (2H, t), 3,31-3,33 (2H, t), 3,55-3,56 (4H, t), 7,82 (1H, s), 8,83 (1H, s), 9,90 (1H, s), 11,98 (1H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  14,3; 20,2; 32,4; 32,8; 37,8; 53,8; 57,2; 66,8; 155,3; 158,8

MS (ESI+) m/z ( $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$  için hesaplanan 271,36),  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 272,22 (%100), 273,20 (%17,11), 274,14 (%2,02), 275,25 (%0,38)

### 3.3.11. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-hekzil üre



Şekil 3.13. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-hekzil üre

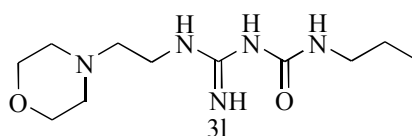
1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-hekzil üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), heksilizosiyanat (0,4 ml, 3,6 mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Reaksiyon karışımı buza döküldüğünde çökme olmadı. Madde oluşan sulu karışımdan etil asetat ile ekstrakte edilerek elde edildi. Etil asetatın uçurulmasıyla ürün elde edildi. Ürün jelimsi katıdır ve verimi % 69'dur. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.30, Şekil A.31, Şekil A.32) ekler kısmında verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, δppm): 0,63-0,83 (5H, m), 1,04-1,33 (8H, m), 2,36-2,39 (4H, t), 2,44-2,48 (2H, t), 3,34-3,40 (2H, t), 3,73-3,75 (4H, t), 6,69 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,83 (1H, s), 11,98 (1H, s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ 14,5; 22,8; 26,7; 29,7; 30,7; 31,7; 37,8; 53,8; 57,2; 66,8; 155,3; 158,7

MS (ESI+) m/z (C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan 299,41), [M+H]<sup>+</sup> : 300,32 (%100), 301,21 (%16,73), 302,06 (%1,72)

### 3.3.12. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-propil üre



Şekil 3.14. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-propil üre

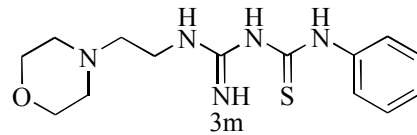
1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-propil üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), propilizosiyanat (0,32 ml, 3,6 mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Reaksiyon karışımı buza döküldüğünde çökme olmadı. Madde oluşan sulu karışımdan etil asetat ile ekstrakte edilerek elde edildi. Etil asetatın uçurulmasıyla ürün elde edildi. Ürün jelimsi katıdır ve verimi % 42,7'dir. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.33, Şekil A.34, Şekil A.35) ekler kısmında verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, δppm): 0,72-0,89 (4H, m), 1,33-1,57 (3H, t), 2,39-2,41 (4H, t), 2,45-2,49 (2H, t), 3,22-3,25 (2H, t), 3,57-3,59 (4H, t), 7,80 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,87 (1H, s), 11,98 (1H, s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ 11,9; 23,9; 37,3; 42,3; 53,8; 53,9; 54,1; 57,4; 66,8; 158,8; 163,4

MS (ESI+) m/z (C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan 257,33), [M+H]<sup>+</sup> : 258,17 (%100), 259,19 (%3,07), 260,18 (%1,09)

### 3.3.13. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-fenil tiyoüre



Şekil 3.15. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-fenil tiyoüre

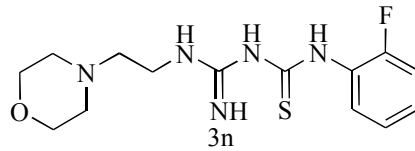
1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-fenil tiyoüre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), fenilizotiyosiyanat (0,41 ml, 3,6 mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Reaksiyon karışımı buza döküldüğünde çökme olmadı. Madde oluşan sulu karışımdan etil asetat ile ekstrakte edilerek elde edildi. Ürün etil asetatın uçurulmasıyla elde edildi. Ürün jelimsi katıdır ve verimi % 21,4'tür. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.36, Şekil A.37, Şekil A.38) ekler kısmında verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO,  $\delta$ ppm): 2,37-2,42 (4H, t), 2,44-2,49 (2H, t), 3,25-3,35 (2H, t), 3,64-3,67 (4H, t), 7,01-7,41 (5H, m), 8,05 (1H, s), 9,04 (1H, s), 10,15 (1H, s), 11,98 (1H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29,9; 53,1; 53,5; 53,8; 67; 67,1; 124,1; 125,5; 127,2; 128,7; 129,8; 139,5; 166,4; 179,4

MS (ESI+) m/z ( $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$  için hesaplanan 307,15),  $[\text{M}]^+$  : 306,13 (%100), 307,05 (%17,91), 308,14 (%3,93)

### 3.3.14. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(2-florofenil) tiyoüre



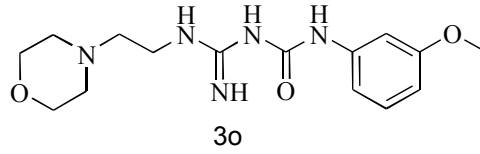
Şekil 3.16. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(2-florofenil) tiyoüre

1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(2-florofenil) tiyoüre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), 2-florofenilizotiyosiyanat (0,42 ml, 3,6 mmol), 0,4 ml  $\text{Et}_3\text{N}$ , 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Reaksiyon karışımı buza döküldüğünde çökme olmadı. Madde oluşan sulu karışımdan etil asetat ile ekstrakte edilerek elde edildi. Ürün etil asetatın uçurulmasıyla elde edildi. Ürün jelimsi katıdır ve verimi % 20,3'tür. Kütle ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları (Şekil A.39, Şekil A.40) ekler kısmında verilmiştir.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29,9; 53,1; 53,5; 53,7; 57,4; 115,1; 119,1; 124,3; 125,1; 127,8; 166,6; 172,5; 178,6

MS (ESI-) m/z ( $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{OS}$  için hesaplanan 325,40),  $[\text{M}-\text{H}]^-$  : 324,13 (%100), 325,06 (%20,88), 326,05 (%7,53)

### 3.3.15. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3-metoksifenil) üre



Şekil 3.17. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3-metoksifenil) üre

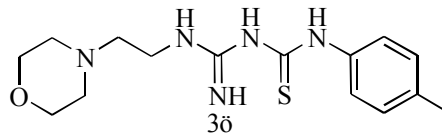
1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-(3-metoksifenil) üre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), 3-metoksifenilizosiyonat (0,45 ml, 3,6 mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Reaksiyon karışımı buza dökülerek çöktürüldü. Ürünün erime noktası 144-144,9 °C ve verimi % 32'dir. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.41, Şekil A.42, Şekil A.43) ekler kısmında verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 2,48-2,51 (4H, t), 2,56-2,60 (2H, t), 3,51-3,53 (2H, t), 3,75-3,77 (4H, t), 3,78 (3H, s), 6,56-7,33 (4H, m), 9,06 (1H, s), 10,09 (1H, s), 11,64 (1H, s), 12,31 (1H, s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25,4; 53,6; 55,4; 56,9; 67,2; 123,4; 129,8; 160,3; 181,4; 193,6

MS (ESI+) m/z (C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan 321,18), [M+H]<sup>+</sup> : 322,03 (%100), 323,06 (%22,35), 324,07 (%2,82)

### 3.3.16. 1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-*p*-tolil tiyoüre



Şekil 3.18. 1-(1-(2-Morfolinoetil)guanid-3-il)-3-*p*-tolil tiyoüre

1-(1-(2-morfolinoetil)guanid-3-il)-3-*p*-tolil tiyoüre madde 3.2.2'deki yöntem ile 1-(2-morfolinoetil)guanidin (500 mg, 3 mmol), 3,5-*p*-tolilizotiyosiyonat (0,51 g, 3,6



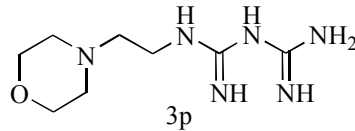
mmol), 0,4 ml Et<sub>3</sub>N, 1 ml DMSO ve 10 ml THF kullanılarak sentezlendi. Reaksiyon karışımı buza döküldüğünde çökme olmadı. Madde oluşan sulu karışımdan etil asetat ile ekstrakte edilerek elde edildi. Ürün etil asetatın uçurulmasıyla elde edildi. Ürün jelimsi katıdır ve verimi % 20,5'tir. Kütle, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (Şekil A.44, Şekil A.45, Şekil A.46) ekler kısmında verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 2,17 (3H, s), 2,47-2,50 (4H, t), 2,56-2,60 (2H, t), 3,43-3,45 (2H, t), 3,67-3,70 (4H, t), 7,06-7,37 (4H, m), 9,04 (1H, s), 10,05 (1H, s), 11,62 (1H, s), 12,22 (1H, s)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21; 31,1; 39,4; 41,1; 53,5; 57,4; 67,1; 119,1; 125,5; 130,4; 134,1; 137; 149,2; 166,4; 179,9

MS (ESI+) m/z (C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OS için hesaplanan 321,16), [M]<sup>+</sup> : 320,08 (%100), 321,11 (%17,56), 322,10 (%8,79)

### 3.3.17. 1-(2-morfolinoetil)biguanidin



Şekil 3.19. 1-(2-Morfolinoetil)biguanidin

1-(2-morfolinoetil)biguanidin madde 3.2.3'deki yöntem kullanılarak %90 verimle sentezlendi. Kütle spektrumu (Şekil A.47) ekler kısmında verilmiştir.

MS (APCI +) m/z (C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O için hesaplanan 214,27), [M+H]<sup>+</sup>: 215,06 (%100), 216,07 (%11,18), 217,10 (%1,04)

## BÖLÜM 4. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Guanidin, üre ve guanil ürelerin oldukça geniş biyolojik aktivite göstermeleri ve özellikle hetero halkalı ürelerin yüksek potansiyelde biyolojik aktif bileşikler olması nedeniyle, bu çalışmanın konusu olarak hetero halkalı bir bileşik olan 2-morfolinoetilaminden guanidin ve guanil üre türevlerinin sentezi seçildi.

Sentezlenen ürünlerin yapıları öncelikle MS kullanılarak analiz edildi. MS sonuçlarının desteklenmesi ve ürünlerin saflığının kontrolü için  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR ile analiz yapıldı.

1-(2-morfolinoetil) guanidin (3a) bileşiğinin APCI + iyonizasyon tekniğiyle kaydedilen kütle spektrumunda  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $m/z = 172,96$ ) iyonu tespit edildi. 1-(2-morfolinoetil) guanidinin  $^{13}\text{C}$  NMR ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumu çıkış bileşiği olan 2-morfolinoetilaminin NMR spektrumları ile kıyaslandığında guanidindeki imin grubu karbonunun ( $\text{C}=\text{N}-\text{H}$ ,  $\delta:157,6$ ) ve imin azotuna bağlı protonun ( $\delta:7,19$ ) olduğu gözlemlendi. Ayrıca morfolin halkasındaki ve etil grubundaki karbon pikleri (morfolin için 53,7 ppm, 2C; 66,8 ppm, 2C ve etil için 38,5 ppm ve 57,2 ppm) tespit edildi.

Tüm sonuçlar 1-(2-morfolinoetil) guanidinin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir. Aşağıda özetlenen spektroskopik sonuçlar da elde edilen bu guanidin türevinden literatürde bulunmayan 15 adet üre ve tiyoüre türevinin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.

Kütle spektrometresiyle yapılan analizlerde sentezlenen üre türevlerinin (3b-3ö) aşağıda listelenen iyonları kaydedildi. Bu iyonların sentezlenen bileşiklerin hesaplanan kütleleriyle uyumlu olduğu tespit edildi. Elde edilen üre türevlerinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları incelendiğinde yukarıda guanidin için tespit edilen pik grubunun ve karbonil karbonunun var olduğu gözlemlendi. Sentezlenen bileşiğin yapısına bağlı olarak alifatik ve aromatik karbon atomlarına ait pikler gözlemlendi.  $^1\text{H}$  NMR

spektrumları incelendiğinde de 8-12 ppm aralığında N-H protonlarının sinyal verdiği, bileşiğin yapısına bağlı olarak 0,8-4 ppm aralığında alifatik ve 7-8 ppm aralığında aromatik protonların ve 2-4 ppm aralığında morfolin ve etil grubunun alifatik protonlarının sinyal verdiği gözlemlendi.

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin MS sonuçları

| Bileşik | Hesaplanan<br>Ma (g/mol) | Kaydedilen İyon<br>(m/z)   | Bileşik | Hesaplanan<br>Ma (g/mol) | Kaydedilen İyon<br>(m/z)   |
|---------|--------------------------|----------------------------|---------|--------------------------|----------------------------|
| 3b      | 291,35                   | 291,11; [M] <sup>-</sup>   | 3j      | 271,36                   | 272,22; [M+H] <sup>+</sup> |
| 3c      | 309,34                   | 310,32; [M+H] <sup>+</sup> | 3k      | 299,41                   | 300,32; [M+H] <sup>+</sup> |
| 3d      | 309,34                   | 310,08; [M+H] <sup>+</sup> | 3l      | 257,33                   | 258,17; [M+H] <sup>+</sup> |
| 3e      | 325,79                   | 326,06; [M+H] <sup>+</sup> | 3m      | 307,15                   | 306,13; [M] <sup>+</sup>   |
| 3f      | 360,24                   | 358,23; [M-H] <sup>-</sup> | 3n      | 325,40                   | 324,13; [M-H] <sup>-</sup> |
| 3g      | 305,38                   | 306,33; [M+H] <sup>+</sup> | 3o      | 321,18                   | 322,03; [M+H] <sup>+</sup> |
| 3h      | 321,37                   | 322,36; [M+H] <sup>+</sup> | 3ö      | 321,16                   | 320,08; [M] <sup>+</sup>   |
| 3i      | 243,31                   | 244,13; [M+H] <sup>+</sup> |         |                          |                            |

İzosiyanatın dimeri olarak elde edildiği düşünülen ürünlerin MS analizinde elde edilen kütle spektrumunda izosiyanatın dimeri için hesaplanan kütle değeri ile uyumlu iyonlar tespit edildi. Ayrıca bu ürünlerde morfolinoetil grubunun verdiği 2-4 ppm aralığında yer alan sinyal grubunun olmadığı ve 7-8 ppm aralığında sinyal verdiği gözlemlendi. Bu da yapıda yalnızca aromatik protonların varlığını gösterdiğinden izosiyanatın kendi içinde dimerleştiği sonucuna ulaşıldı.

Üre sentezi için literatürdeki en genel yöntem olan aminlerin izosiyanatlarla olan reaksiyonu tercih edildi. Ancak yapılan ilk çalışmalarda ürün elde edilemedi. Bunun nedeni olarak çalışmada çözücü seçiminin ve reaktiflerin eklenme şeklinin ürün dağılımı üzerinde oldukça etkili olduğu gözlemlendi. Çözücü olarak dimetilformamid kullanıldığı zaman izosiyanat bileşiklerinin dimerleşme ürünü ana ürün olarak oluştu. Dimetilsülfoksit ve tetrahidrofuran karışımı kullanıldığı zaman ürün üre türevleri elde edildi, ancak izosiyanat reaksiyon ortamına doğrudan eklendiğinde ağırlıklı olarak izosiyanatın dimerinin oluştuğu gözlemlendi. İzosiyanatın reaksiyon ortamına

çözelti halinde damlatılarak yavaşça eklenmesiyle daha yüksek oranda ürün elde edildi.

Bu çalışmaya paralel olarak biguanidin ve biguanidin üre türevlerinin sentezi için çalışma yapıldı. Başlangıçta biguanidin sentezi guanidin sentezine benzer olarak farklı asidik koşullarda çözelti fazında yapıldı, ancak ürün elde edilemedi. Daha sonra amin tuzu hazırlanarak katı fazda sentez gerçekleştirildi. Hazırlanan biguanidin bileşiğinin üre türevlerini sentezlemek için guanidin üre türevlerinin sentezinde kullanılan yöntem ve literatürdeki farklı yöntemler denenmesine rağmen ürünün izosiyanatın dimerine döndüğü gözlemlendi.

Sentezlenen yeni bileşiklerin bakteriyolojik ve enzimatik özelliklerinin incelenmesi için başka bir çalışma grubuna gönderildi. Sentezlenen ürünlerin antibakteriyal özellikleri araştırıldığında bakterilere karşı etkinliklerinin oldukça az olduğu gözlemlendi. Bununla beraber üre türevlerinin polifenoloksidaz ve ksantinoksidaz enzimlerine karşı biyolojik davranışlarının incelenmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada öncelikle maddelerin sentezlenmesi hedeflendi. Bu nedenle literatürdeki en genel yöntemler tercih edildi ancak elde edilen ürünlerin verimlerinin genelde çok yüksek olmadığı gözlemlendi. Ürünlerin enzimatik etkinliğinin incelenmesi sonucunda olumlu sonuç elde edilirse ürünlerin daha verimli sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi için çalışma yapılabilir ve sentezi gerçekleştirilmeyen yeni aminomorfolin N-alkin guanidin üre türevlerinin sentezi gerçekleştirilebilir.

## KAYNAKLAR

- [1] STRECKER, A., Untersuchungen über die chemischen beziehungen zwischen guanin, xanthin, theobromin, caffenin und kreatinin, Liebigs Annalen der Chemie, 118, 151-177, 1861.
- [2] YAMADA, T., LIU, X., ENGLERT, U., YAMANE, H., DRONSKOWSKI, R., Solid-state structure of free base guanidine achieved at last, Chemistry A European Journal, 15, 5651-5655, 2009.
- [3] YUAN, J., H., YANG, X., X., LIN, H., WANG, D., X., A facile synthesis of imino-protected cyclic guanidine derivatives from diamines, Chinese Chemical Letters, 22, 1399–1402, 2011.
- [4] UBE, H., URAGUCHI, D., TERADA M., Efficient synthetic protocol for substituted guanidines via copper(I)-mediated intermolecular amination of isothioureas derivatives, Journal of Organometallic Chemistry, 692, 545–549, 2007.
- [5] PERRIN, D., 1965. Dissociation constants of organic bases in aqueous solution, Butterworths, London, Supplement, 1972.
- [6] ASLAN, M., ORHAN, N., Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri, Mised, 23–24, 2010.
- [7] KATRITZKY, A. R., TALA, S. R., SINGH, A., Biguanidines, guanylureas and guanylthiaureas, ARKIVOC, iii, 76-96, 2010.
- [8] CHEN, C.-Y., LIN, H. C., HUANG, Y.-Y., CHEN, K.-L., HUANG, J.-J., YEY, M.-Y., WONG, F., F., One-flask transformation of isocyanates and isothiocyanates to guanidines hydrochloride by using sodium bis(trimethylsilyl)amide, Tetrahedron, 66, 1892-1897, 2010.
- [9] KOLARZ, B.N., JERMAKOWICZ-BARTKOWIAKA, D., JEZERSKAB, J., APOSTOLUK, W., Anion exchangers with alkyl substituted guanidyl groups gold sorption and Cu(II) coordination, Reactive & Functional Polymers, 48, 169–179, 2001.
- [10] MARYANOFF, C. A., STANZIONE, R. C., PLAMPIN, J. N., MILLS, J. E., A convenient synthesis of guanidines from thioureas, Journal of Organic Chemistry, 51, 1882-1884, 1986.

- [11] ZHANG, X., WANG, C., QIAN, C., HAN, F., XU, F., SHEN, Q., Heterobimetallic dianionic guanidinate complexes of lanthanide and lithium: highly efficient precatalysts for catalytic addition of amines to carbodiimides to synthesize guanidines, *Tetrahedron*, 67, 8790-8799, 2011.
- [12] KOLARZ, B. N., JERMAKOWICZ-BARTKOWIAK, D., OWSIK, I., JEZIERSKA, J., Synthesis and some sorption properties of anion exchangers with guanidyl ligands, *Reactive & Functional Polymers*, 61, 335-346, 2004.
- [13] LINTON, B. R., CARR, A. J., ORNER, B. P., HAMILTON, A. D., A versatile one-pot synthesis of 1,3-substituted guanidines from carbamoyl isothiocyanates, *Journal of Organic Chemistry*, 65, 1566-1568, 2000.
- [14] LARRAUFIE, M. H., OLLIVIER, C., FENSTERBANK, L., MALACRIA, M., LACOTE, E., Radical synthesis of guanidines from N-acyl cyanamides, *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 2178 -2181, 2010.
- [15] BUCK, J. S., BALTZLY, R., FERRY, C. W., Some mono- and disubstituted guanidines, *Journal of the American Chemical Society*, 64, 2231, 1942.
- [16] MULL, R. P., EGBERT, M. E., DAPERO, M. R., Guanidines with antihypertensive activity, *Journal of Organic Chemistry*, 25, 1953-1956, 1960.
- [17] ZHAO, X., QIAO, Z.-Z., HE J.-X., Preparation of chitosan biguanidine hydrochloride and application in antimicrobial finish of wool fabric, *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 5, 3, 2010.
- [18] KAZUFUMI, N., MASAHIRA, N., RYOICHI, A., MASATOSHI, U., ICHIRO, N., IZUMI, T., TAKASHI, M., *Eur. Pat. Apply* 492615, 1995.
- [19] NEELAKANTAN, L., Preparation of some 1,5-diaryl biguanides, *Journal of Organic Chemistry*, 22, 12, 1587-1588, 1957.
- [20] MOLINA, P., ALAJARH, M., LOPEZ-LEONARDO, C., Reactivity of 1,3-diaryl-2,4-bis(heteroarylimino)-1,3-diazetidines formation of N1,N2,N3,N4,N6-pentasubstituted biguanides, *Journal of Organic Chemistry*, 54, 6, 1264-1268, 1989.
- [21] GELBARD, G. and VIEFFAURE-JOLY, F., Polynitrogen strong bases : 1-new syntheses of biguanides and their catalytic properties in transesterification reactions, *Tetrahedron Letters*, 39, 2743-2746, 1998.

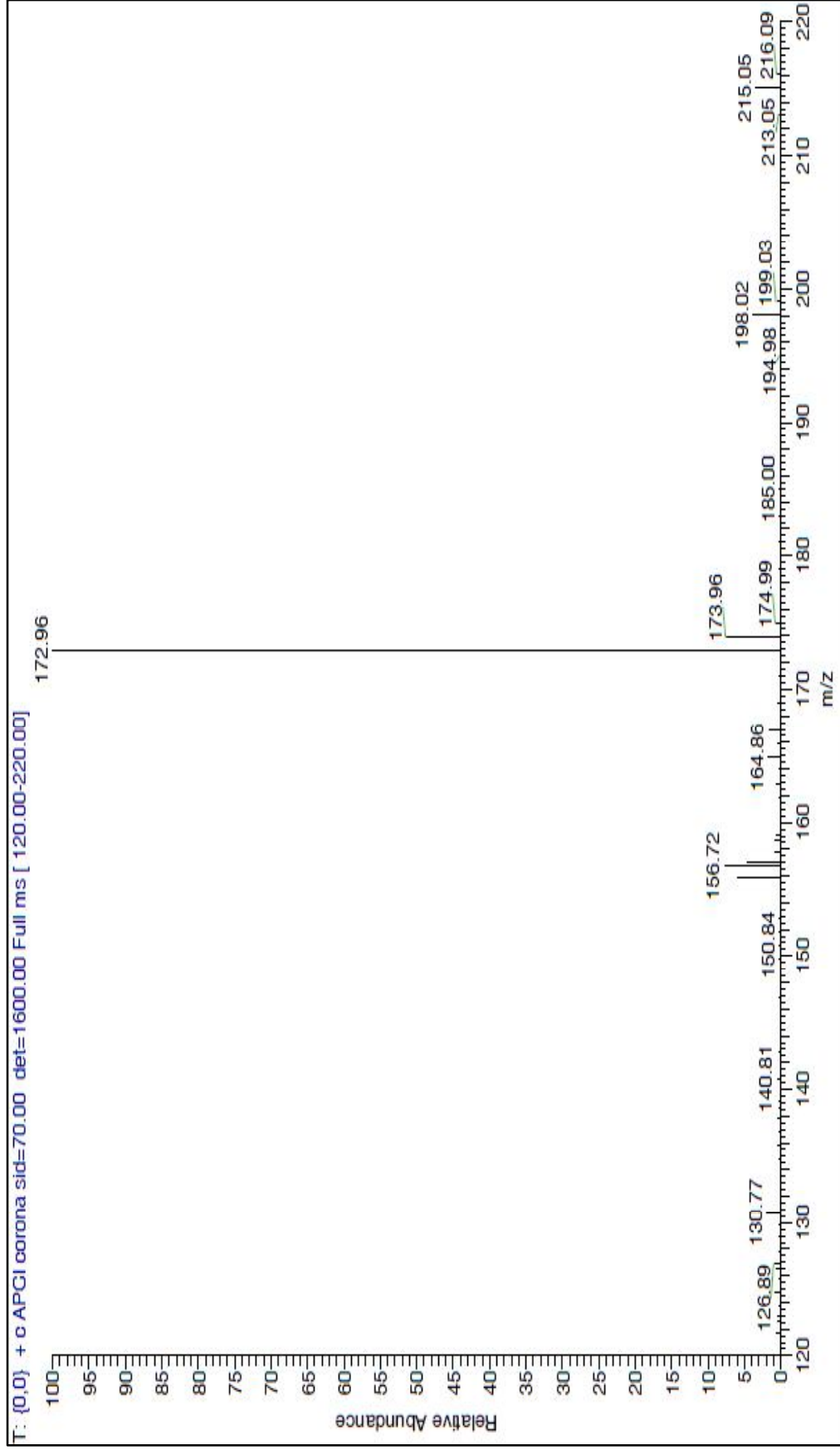
- [22] GELBARD, G. and VIEFFAURE-JOLY, F., Polynitrogen strong bases as immobilized catalysts for the transesterification of vegetable oils, *Chimie : Chemistry*, 3, 563–567, 2000.
- [23] SIBRIAN-VAZQUEZ, M., NESTEROVA, I. V., JENSEN, T. J., VICENTE, M. G. H., Mitochondria targeting by guanidine- and biguanidine- porphyrin photosensitizers, *Bioconjugate Chemistry*, 19, 705-713, 2008.
- [24] ZHANG, Y., JIANG, J., CHEN, Y., Synthesis and antimicrobial activity of polymeric guanidine and biguanidine salts, *Polymer*, 40, 6189-6198, 1999.
- [25] QIAN, L., GUAN, Y., HE, B., XIAO, H., Modified guanidine polymers: Synthesis and antimicrobial mechanism revealed by AFM, *Polymer*, 49 2471-2475, 2008.
- [26] SANDANAYAKE, S., PERERA, S., EDE, N., J., A Convenient Solid Phase Synthesis of Disubstituted Guanidines, *QSAR & Combinatorial Science*, 23, 655-661, 2004.
- [27] JERMAKOWICZ-BARTKOWIAK, D., KOLARZ, B. N., Gold sorption on weak base anion exchangers with aminoguanidyl groups, *European Polymer Journal*, 38, 2239-2246, 2002.
- [28] THAI, K., CLEMENT, C., W., GRAVEL, M., A simple one-pot synthesis of triflyl guanidines: access to highly substituted electron-poor guanidines, *Tetrahedron Letters*, 50, 6540-6542, 2009.
- [29] HAN, J., XU, Y., SU, Y., SHE, X., PAN, X., Guanidine-catalyzed Henry reaction and Knoevenagel condensation, *Catalysis Communications*, 9, 2077-2079, 2008.
- [30] UBE, H., TERADA, M., Enantioselective Henry (nitroaldol) reaction catalyzed by axially chiral guanidines, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 3895-3898, 2009.
- [31] LAPANGE, S., *Physicochemical aspects of protein denaturation*, New York, Wiley, 562-571, 1978.
- [32] MASON, P. E., NEILSON, G. W., DEMPSEY, C. E., BARNES, A. C., CRUICKSHANK, J. M., The hydration structure of guanidinium and thiocyanate ions: Implications for protein stability in aqueous solution, *PNAS*, 100, 8, 4557-4561, 2003.
- [33] JOYCE, P. I., RIZZI, D., CALO, G., ROWBOTHAM, D. J., LAMBERT, D. G., The effect of guanethidine and local anesthetics on the electrically stimulated mouse vas deferens, *Anesthesia & Analgesia*, 95, 1339-43, 2002.

- [34] TSUBOUCHI, H., OHGURO, K., YASUMURA, K., ISHIKAWA, H., KIKUCHI, M., Synthesis and structure-activity relationships of novel antiseptics, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7, 13, 1721-1724, 1997.
- [35] MEESSEN, J. H., PETERSEN, H., Urea in *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [36] SAKAMI, W., HARRINGTON, H., Amino acid metabolism, *Annual Review of Biochemistry*, 32, 355-398, 1963.
- [37] PERVEEN, S., HAI, A., S. M., KHAN, R. A., Expeditious method for synthesis of symmetrical 1,3-disubstituted ureas and thioureas, *Synthetic Communications*, 35, 1663-1674, 2005.
- [38] TORRICO-VALLEJOS, S., ERBEN, M. F., HEY-HAWKINS, E., DELLA VEDOVA, C. O., Convenient synthesis of carbamates, S-alkyl thiocarbamates, and N,N0-disubstituted urea derivatives of methoxycarbonylsulfonyl isocyanate, *Tetrahedron Letters*, 52, 5352-5354, 2011.
- [39] GABRIELE, B., SALERNO, G., MANCUSO, R., COSTA, M., Efficient synthesis of ureas by direct palladium-catalyzed oxidative carbonylation of amines, *Journal of Organic Chemistry*, 69, 4741-4750, 2004.
- [40] LEE, S. H., MATSUSHITA, H., CLAPHAM, B., JANDA, K. D., The direct conversion of carbamates to ureas using aluminum amides, *Tetrahedron*, 60, 3439-3443, 2004.
- [41] NANDAKUMAR, M. V., Copper catalyzed arylation of urea, *Tetrahedron Letters*, 45, 1989-1990, 2004.
- [42] ZHENG, Q.-Z., CHENG, K., ZHANG, X.-M., LIU, K., JIAO, Q.-C., ZHU, H.-L., Synthesis of some N-alkyl substituted urea derivatives as antibacterial and antifungal agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 3207-3212, 2010.
- [43] KHAN, S. A., SINGH, N., SALEEM, K., Synthesis, characterization and in vitro antibacterial activity of thiourea and urea derivatives of steroids, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2272-2277, 2008.
- [44] SANTOS, L., LIMA, L. A., CECHINEL-FILHO, V., CORREA, R., BUZZI, F. C., NUNES, R. J., Synthesis of new 1-phenyl-3-{4-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]phenyl}-thiourea and urea derivatives with anti-nociceptive activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 8526-8534, 2008.

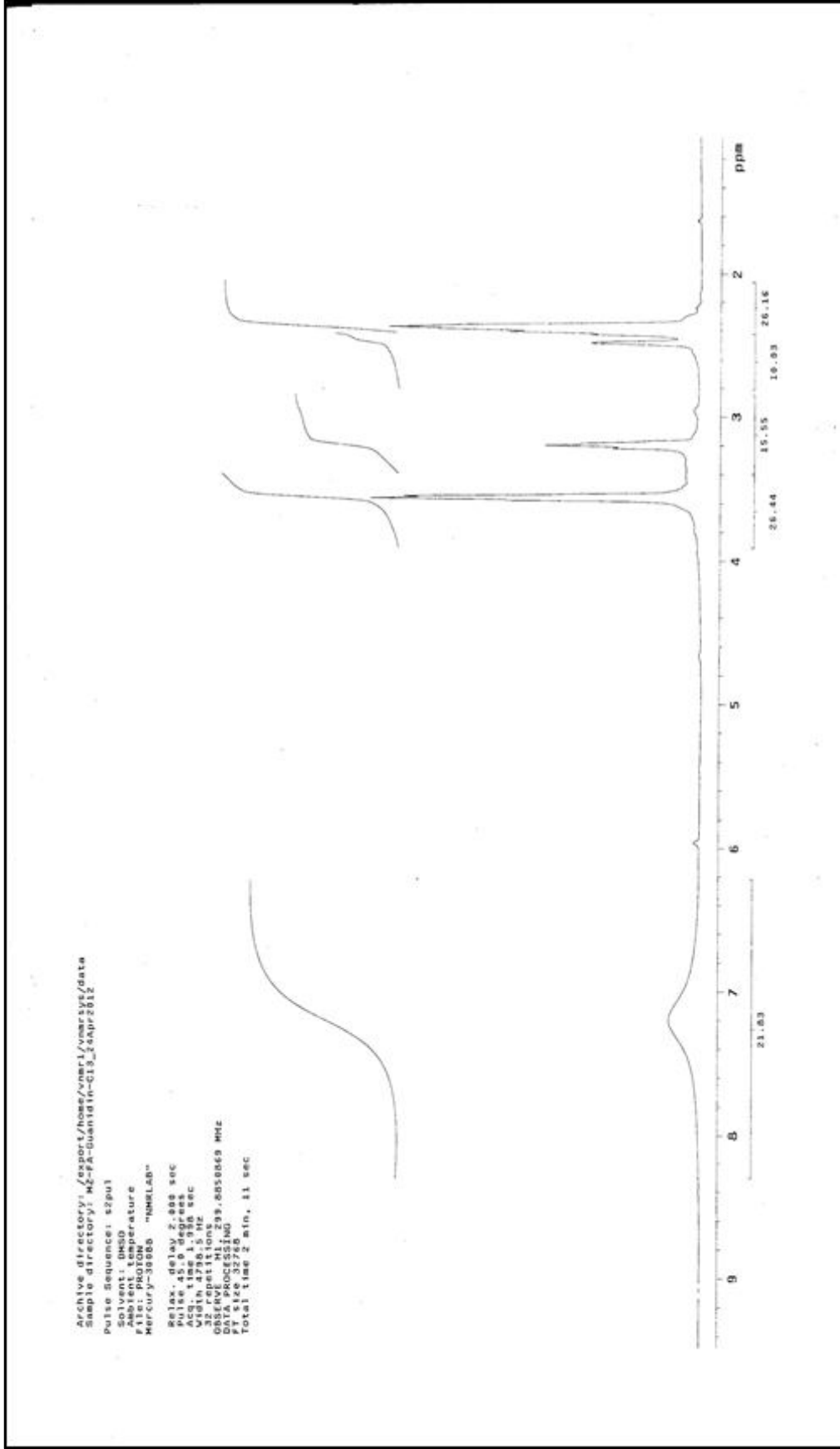


- [45] SAEED, A., ABBAS, N., RAFIQUE, H., RASHID, S., HAMEED, A., Synthesis characterization and antibacterial activity of some 1-aryl-3-aryl thioureas, *Chemistry*, 18, 5, 2009.
- [46] ÇELEN, A., Ö., KAYMAKÇIOĞLU, B., GÜMRÜ, S., TOKLU, H., Z., ARICIOĞLU, F., Synthesis and anticonvulsant activity of substituted thiourea derivatives, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 15, 43-47, 2011.
- [47] HEINISCH, G., MATUSZCZAK, B., RAKOWITZ, D., TANTISIRA, B., Synthesis of N-aryl-N'-heteroaryl-substituted urea and thiourea derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Client.*, 330, 207-210, 1997.
- [48] LI, H.-Q., ZHU, T.-T., YAN, T., LUO, Y., ZHU, H.-L., Design, synthesis and structure-activity relationships of antiproliferative 1,3-disubstituted urea derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 453-459, 2009.
- [49] SUN, M., WU, X., CHEN, J., CAI, J., CAO, M., JI, M., Design, synthesis, and in vitro antitumor evaluation of novel diaryl ureas derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2299-2306, 2010.
- [50] GIARDI, M., GIARDINA, M. C., FILACCHIONI, G., Chemical and biological degradation of primary metabolites of atrazine by a nocardia strain, *Agricultural Biology and Chemistry*, 49, 6, 1551-1558, 1985.
- [51] YUAN, C., WILLIAMS, R. M., An efficient method for the preparation of amidinoureas, *Tetrahedron Letters*, 37, 12, 1945-1948, 1996.
- [52] KLAPOTKE, T. M., SABATE, C. M., The preparation and characterization of guanylurea nitrate and perchlorate salts, *Heteroatom Chemistry*, 19, 3, 301-306, 2008.
- [53] KATRITZKY, A. R., ROGOVOY, B. V., CAI, X., KIRICHENKO, N., KOVALENKO, K. V., Efficient synthesis of polysubstituted acylguanidines and guanylureas, *Journal of Organic Chemistry*, 69, 309-313, 2004.
- [54] CHENG, Y., GAO, X.-Z., SHEN, X.-M., WANG, J., A New Synthetic Approach to Carbamoylguanidinium Salts from N-Chloroguanidine and Aryl Isocyanates, *Chinese Journal of Chemistry*, 23, 448-453, 2005.
- [55] RUSH, C., L., SCHUTTELKOPF, A., W., HURTADO-GUERRERO, R., BLAIR, D., E., IBRAHIM, A., F., M., DESVERGNES, S., EGGLESTON, I., M., AALTEN, D., M., F., Natural product-guided discovery of a fungal chitinase inhibitor, *Chemistry & Biology*, 17, 1275-1281, 2010.

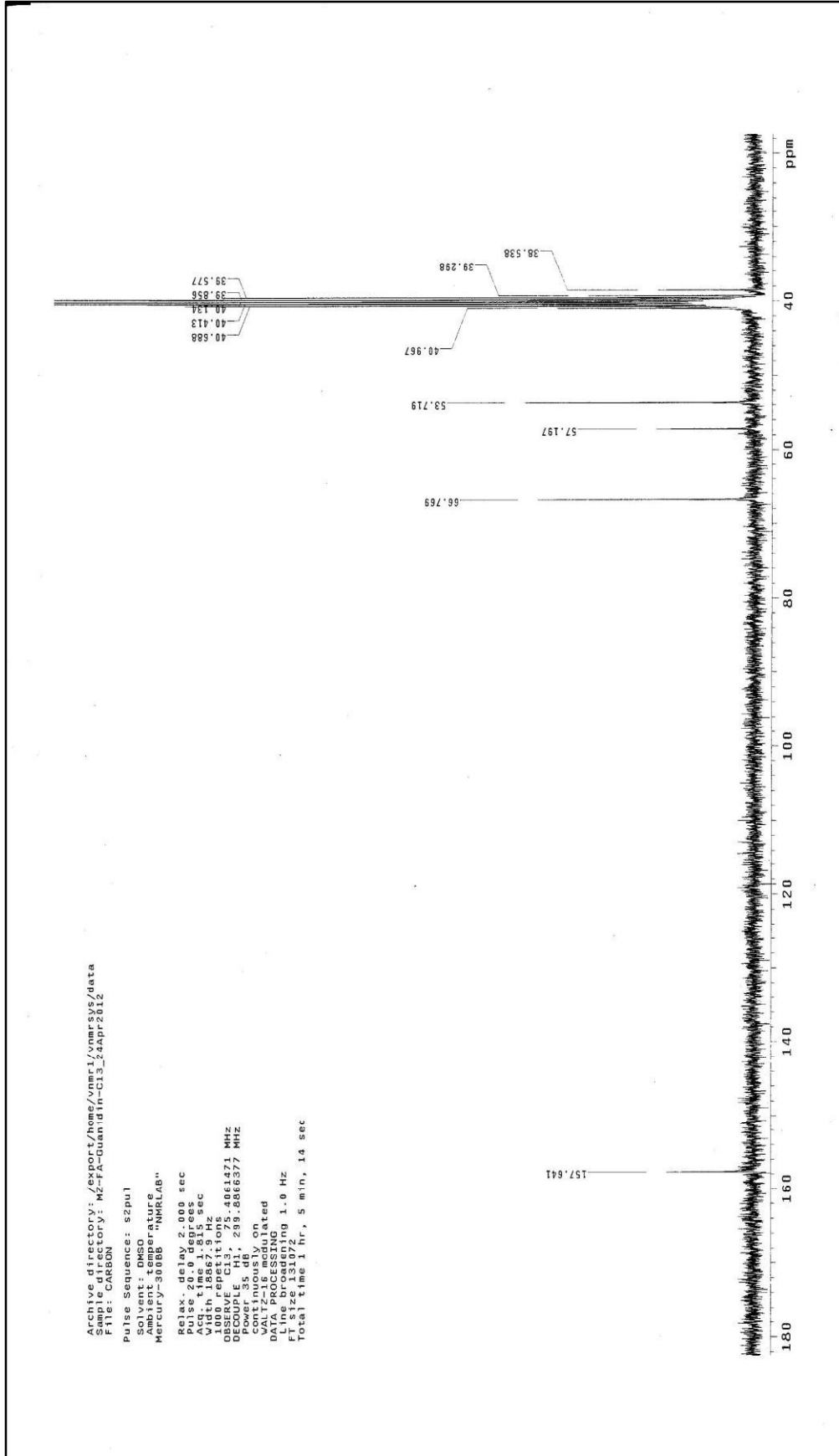
## **EKLER**

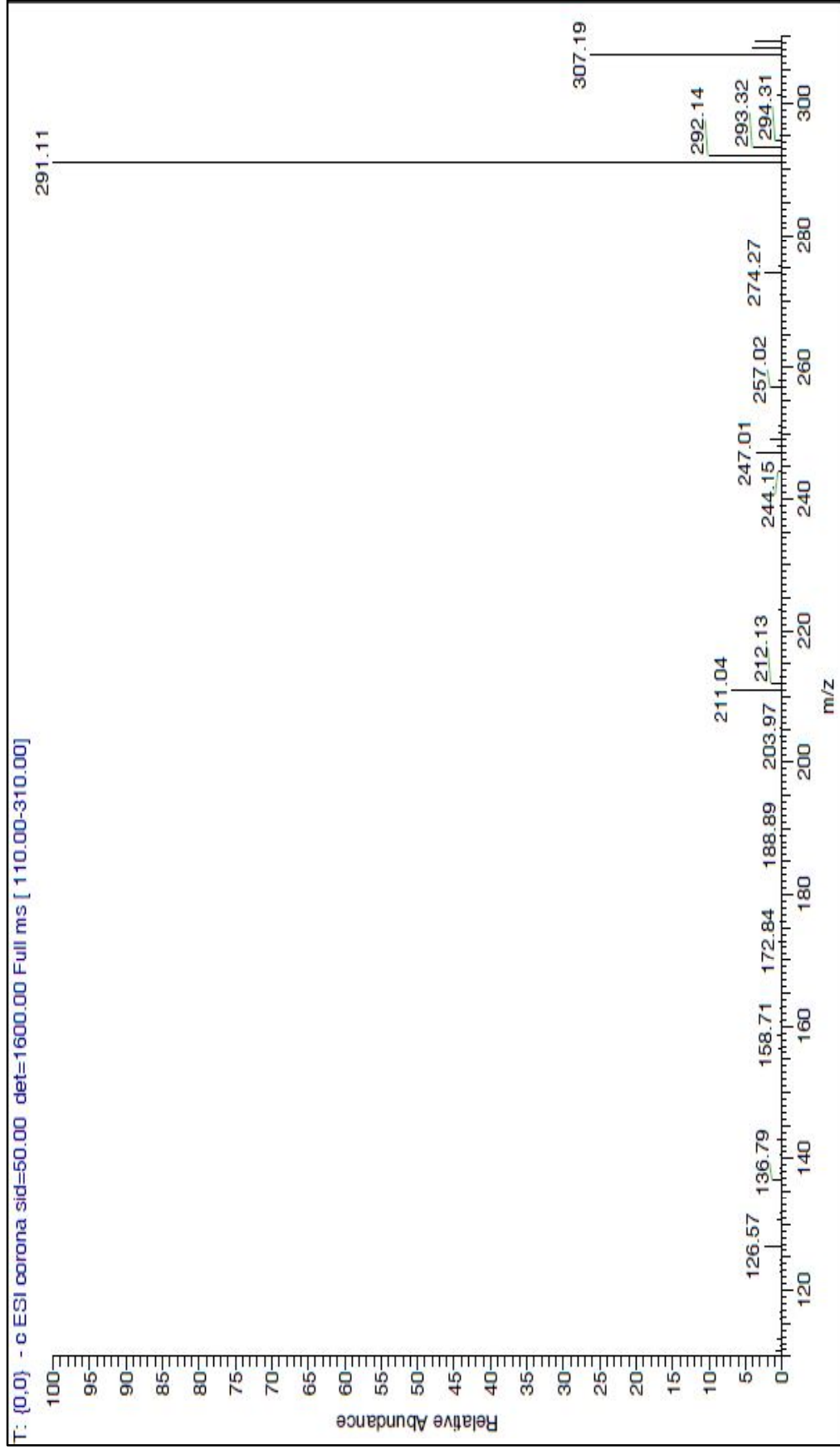


Şekil A.1. Molekül 3a'nın Kütle Spektrumu

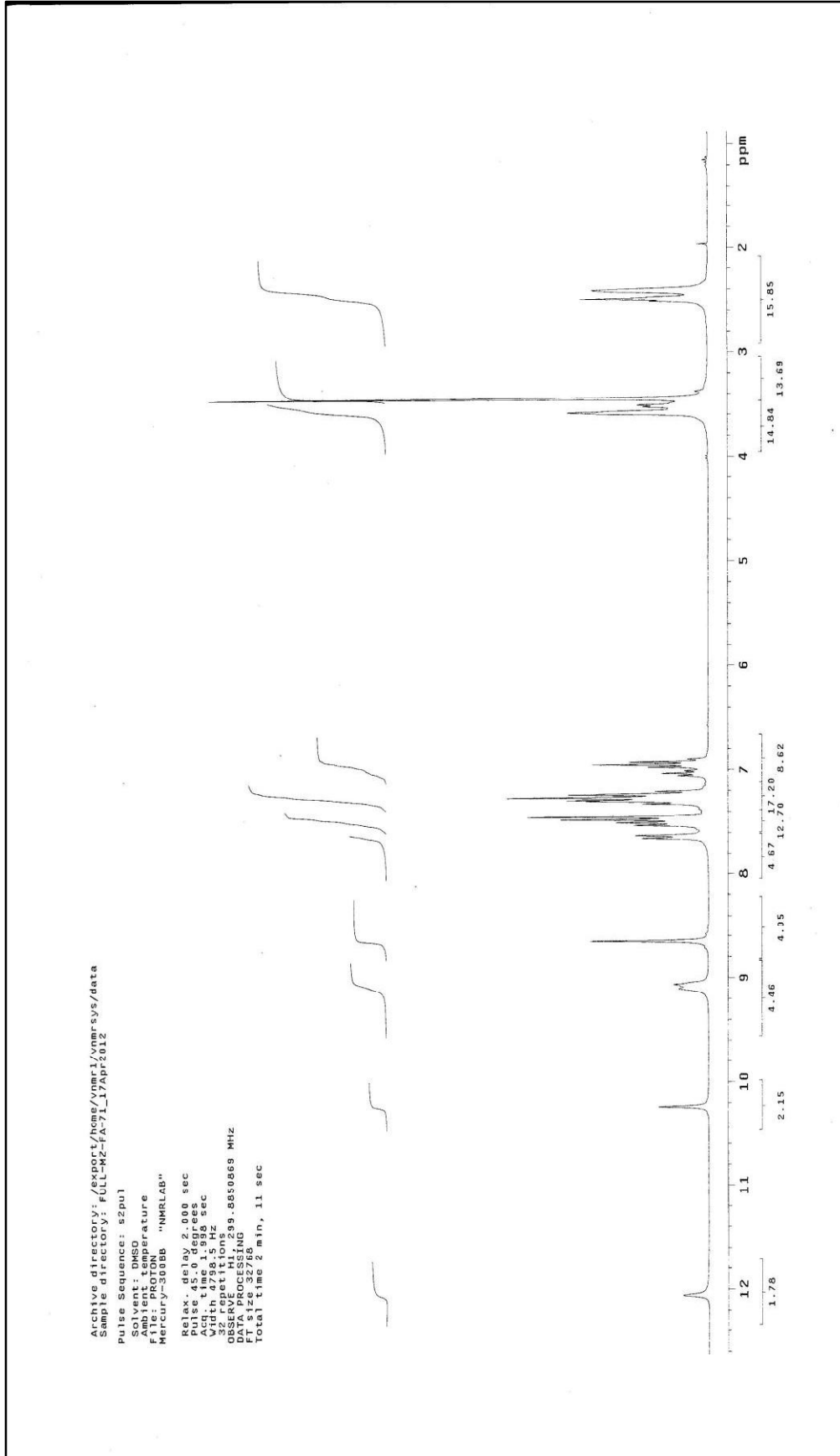


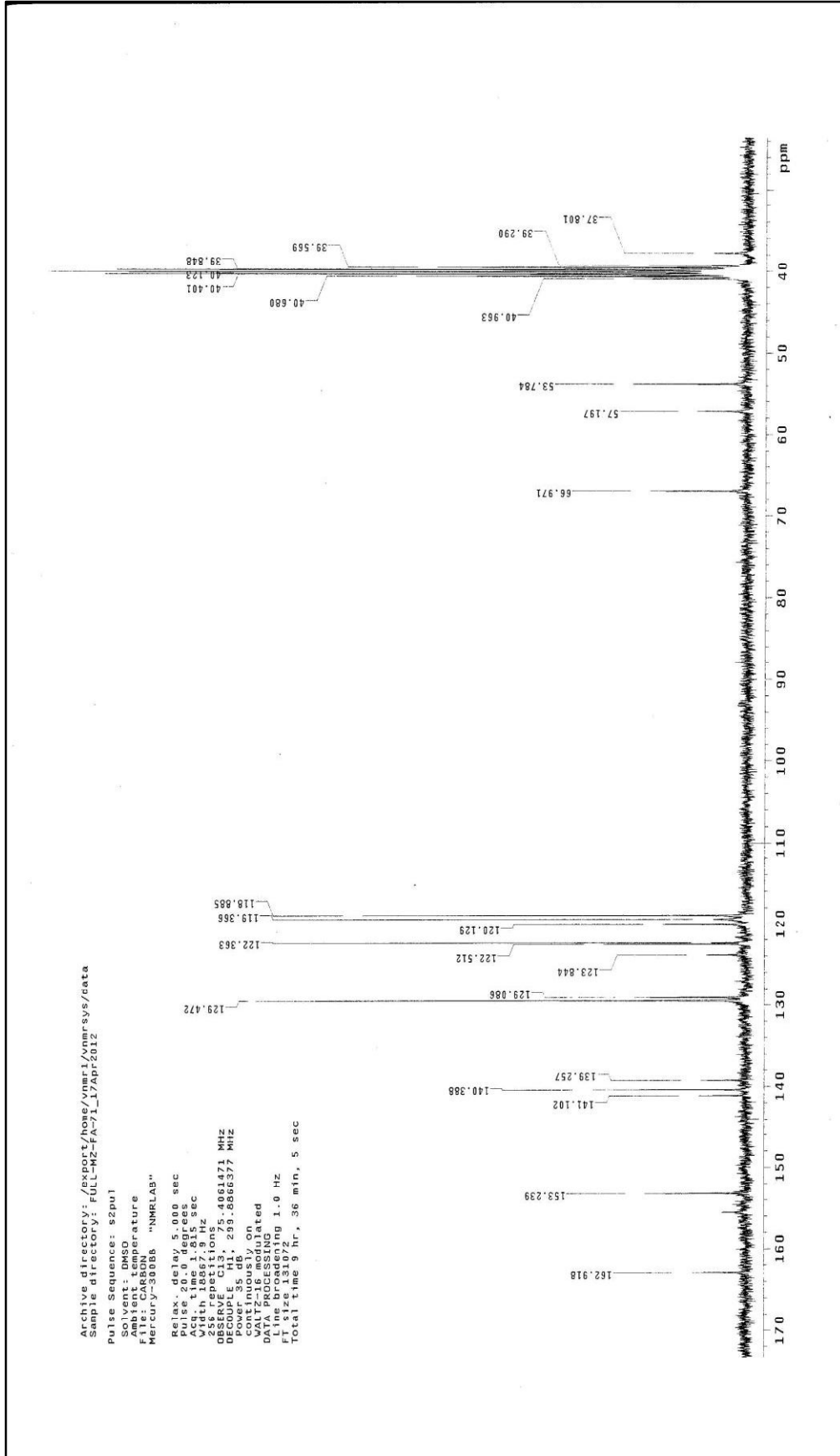
Şekil A.2. Molekül 3a'nın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu


 Şekil A.3. Molekül 3a'mın  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



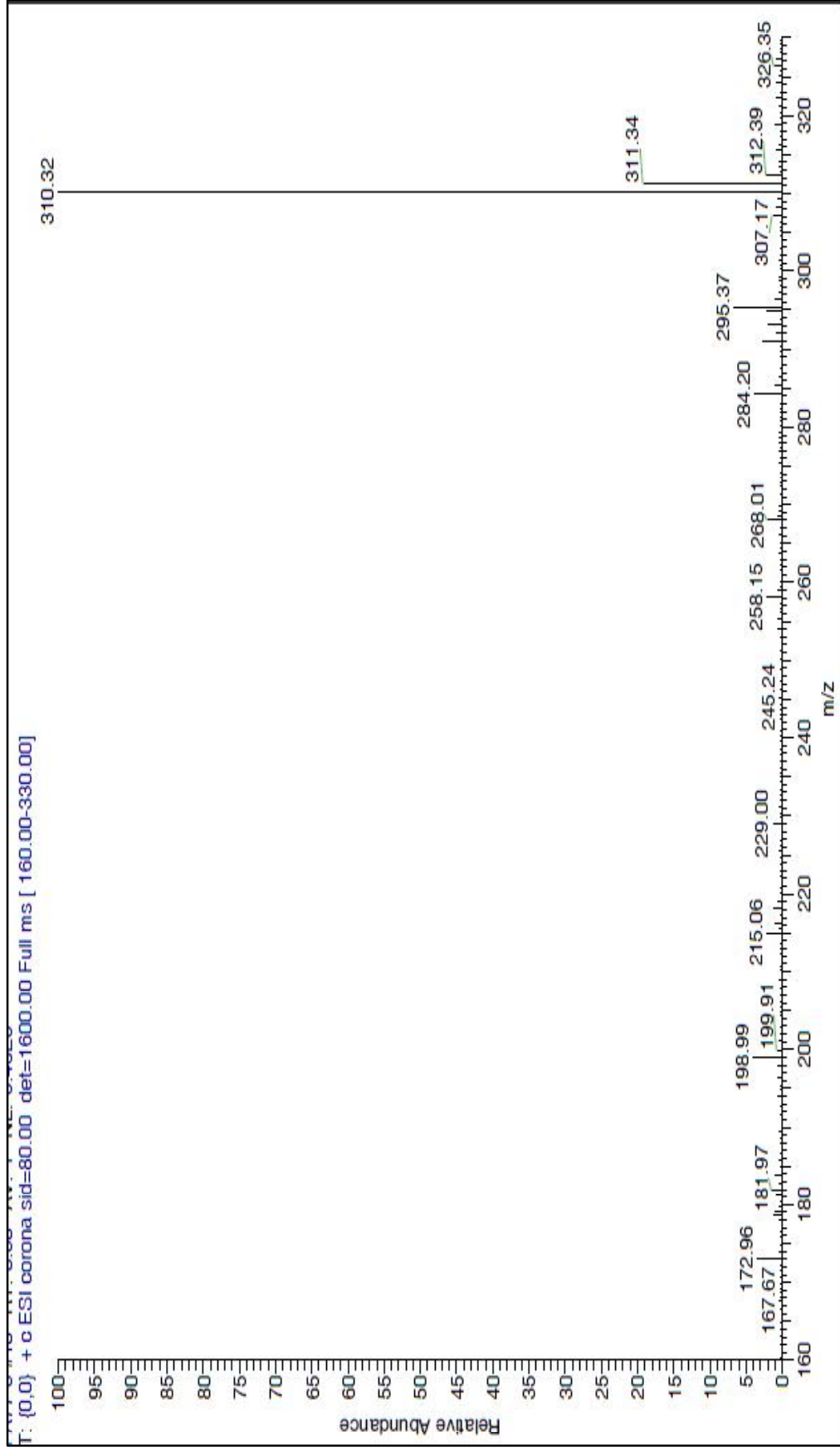
Şekil A.4. Molekül 3b'nin Kütle Spektrumu

Şekil A.5. Molekül 3b'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

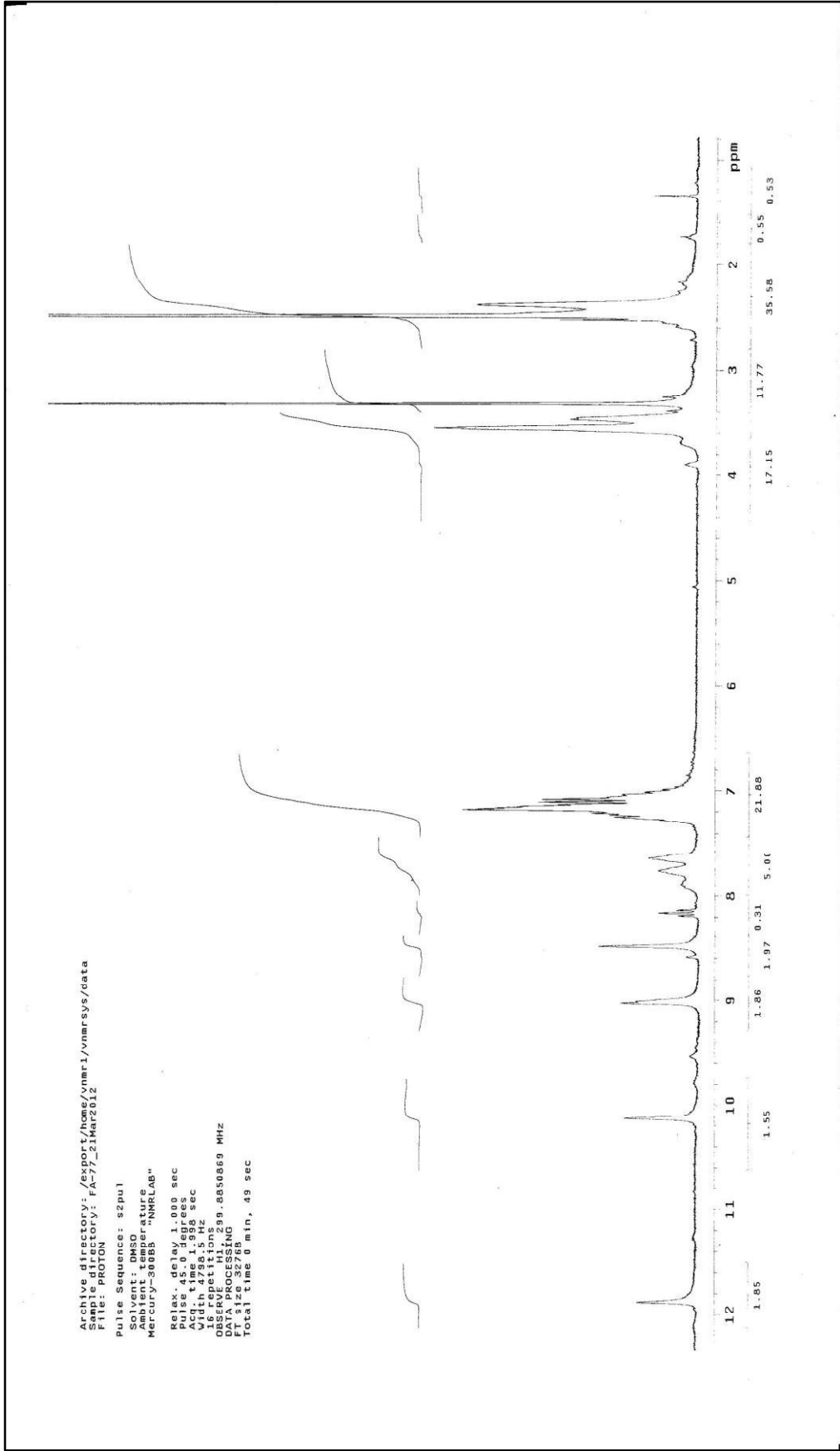


Şekil A.6. Molekül 3b'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

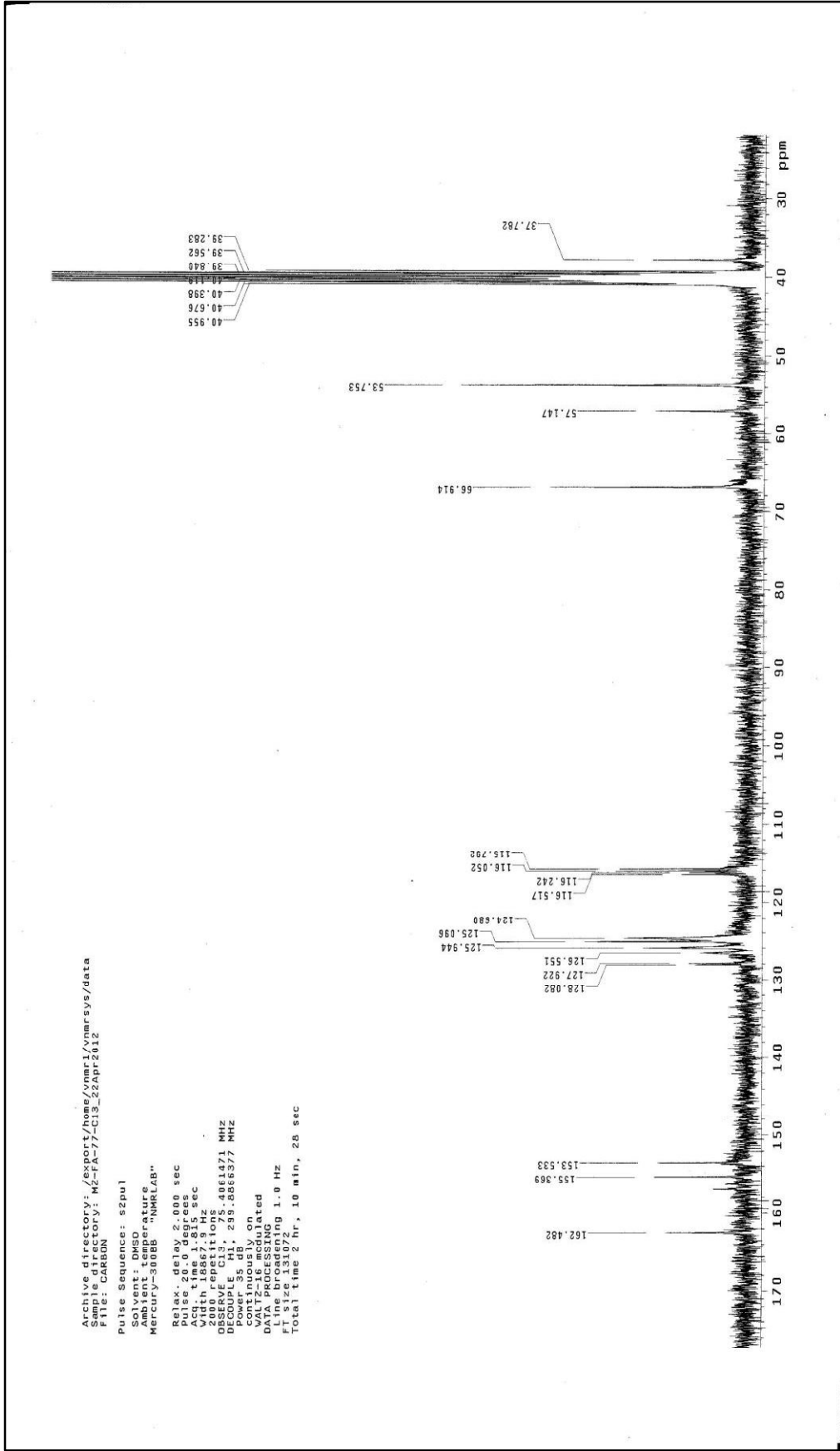




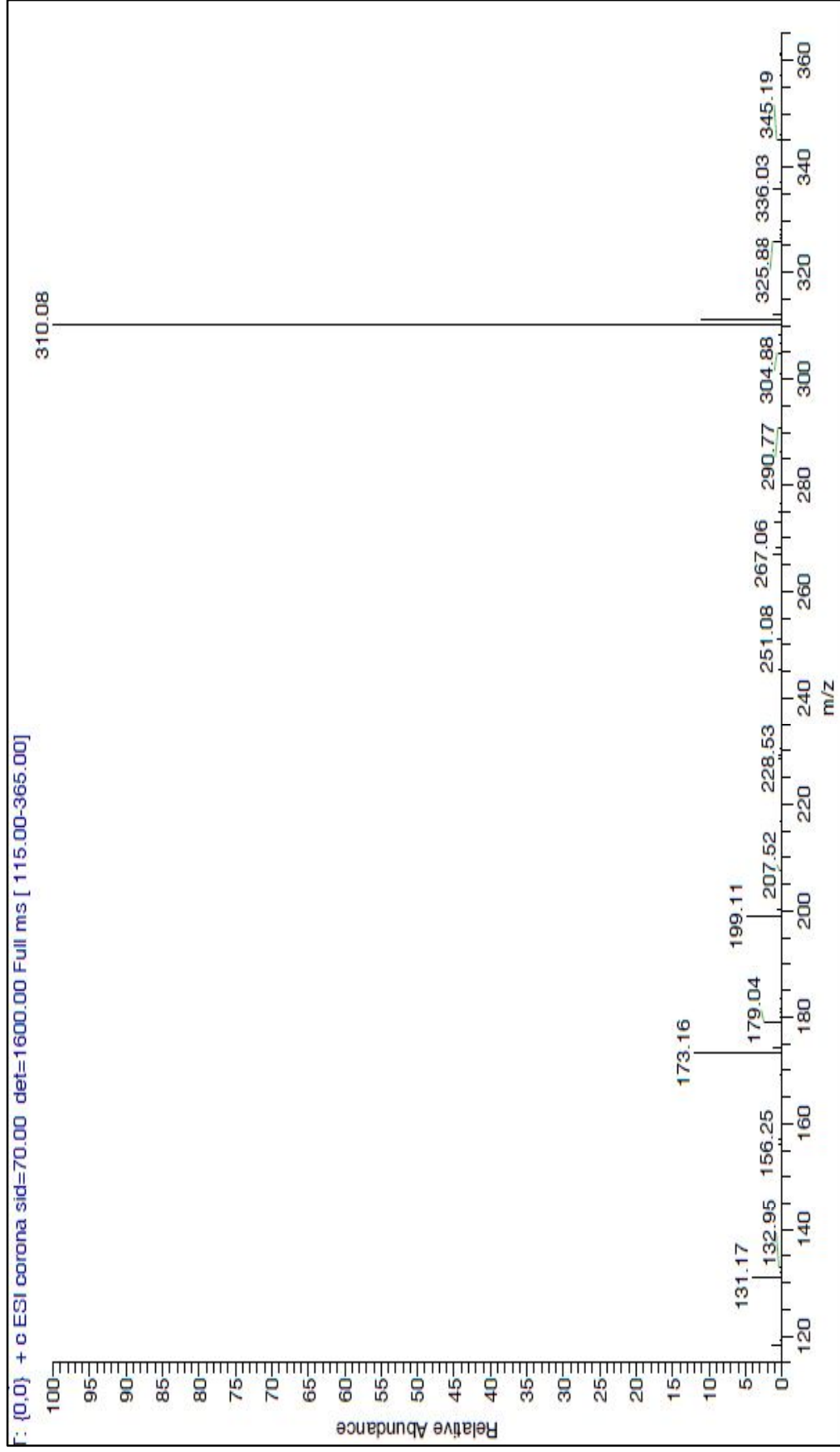
Şekil A.7. Molekül 3c'nin Kütle Spektrumu



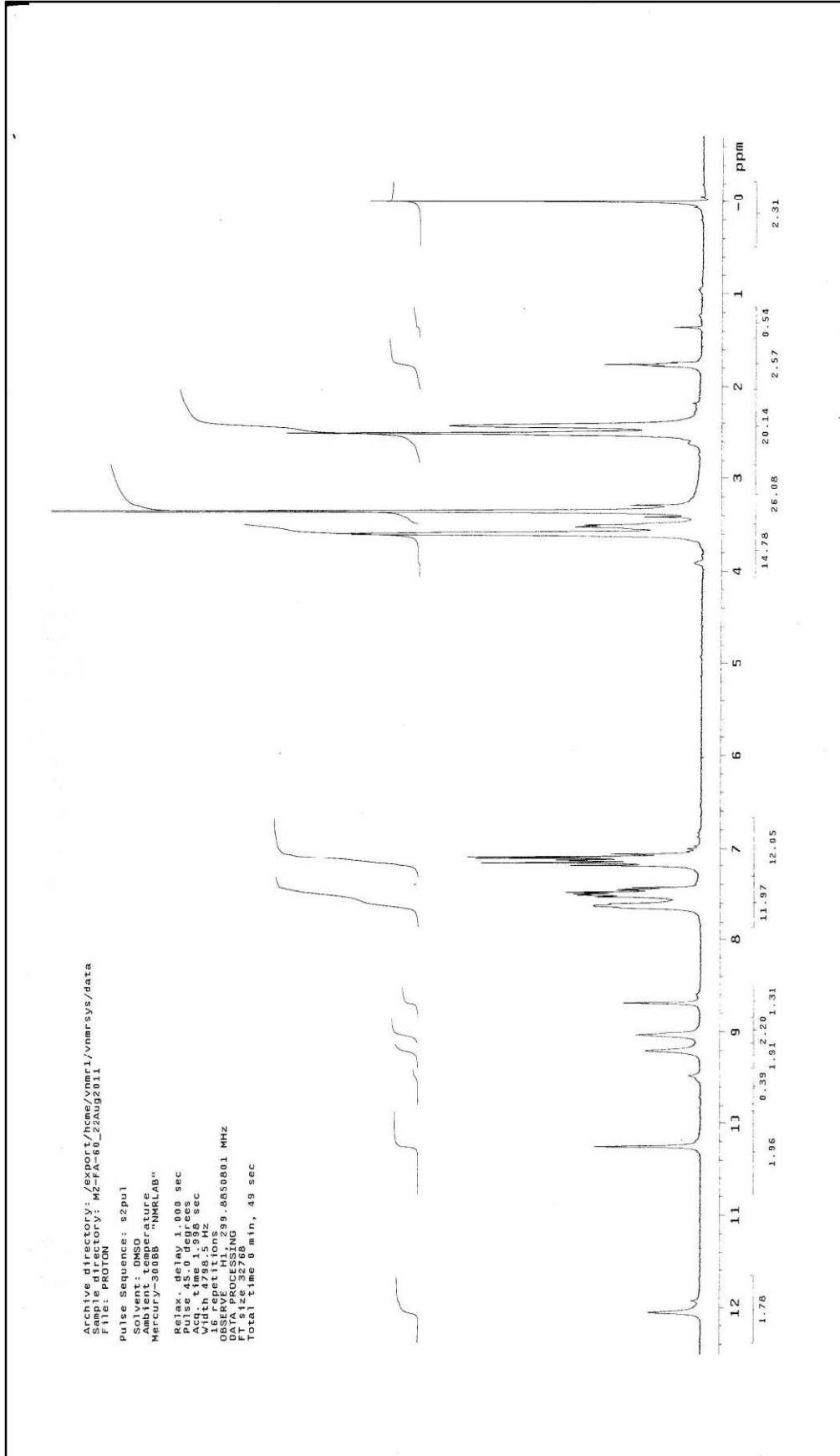
Şekil A.8. Molekül 3c'min <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



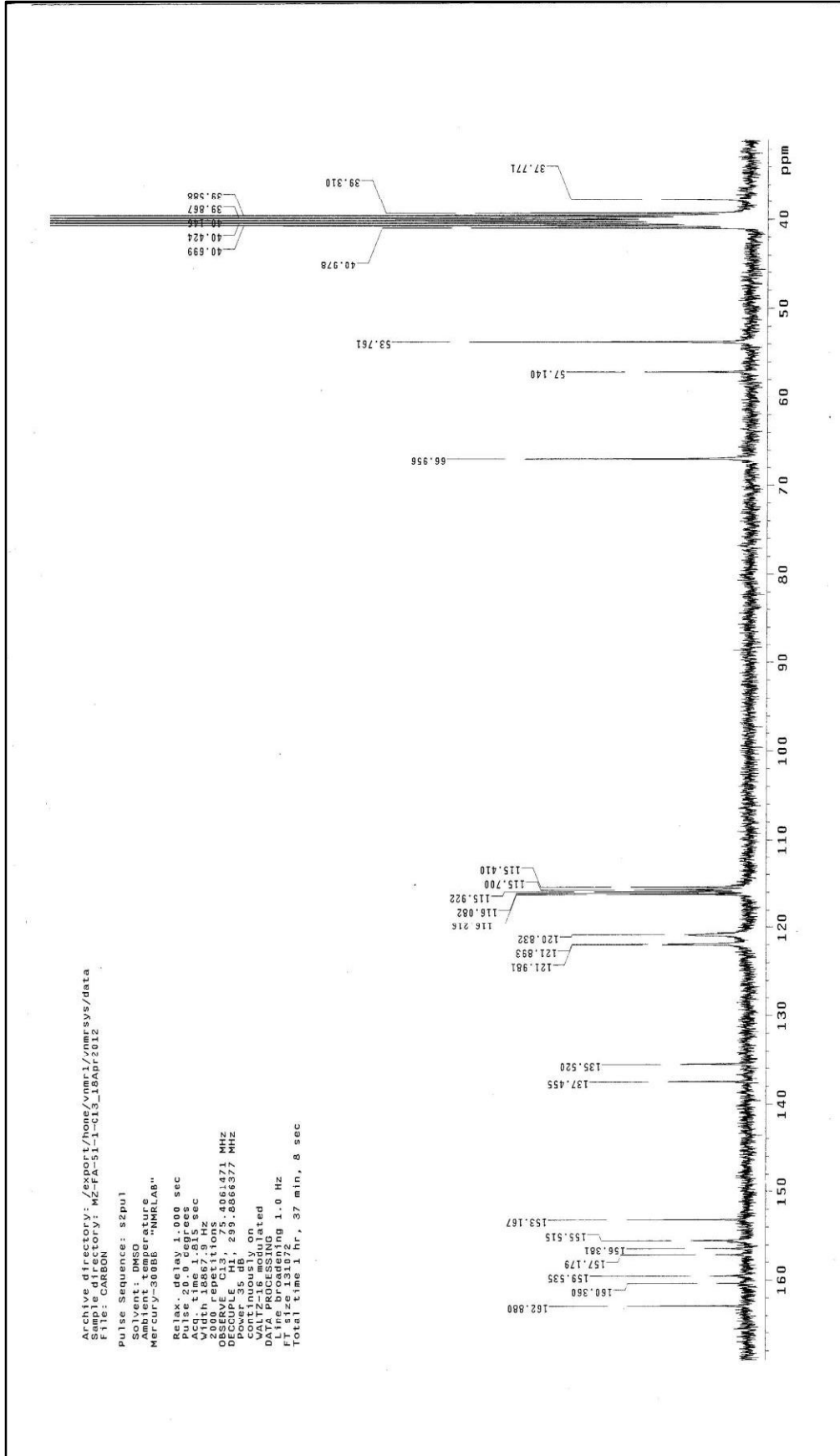
Şekil A.9. Molekül 3c'min <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



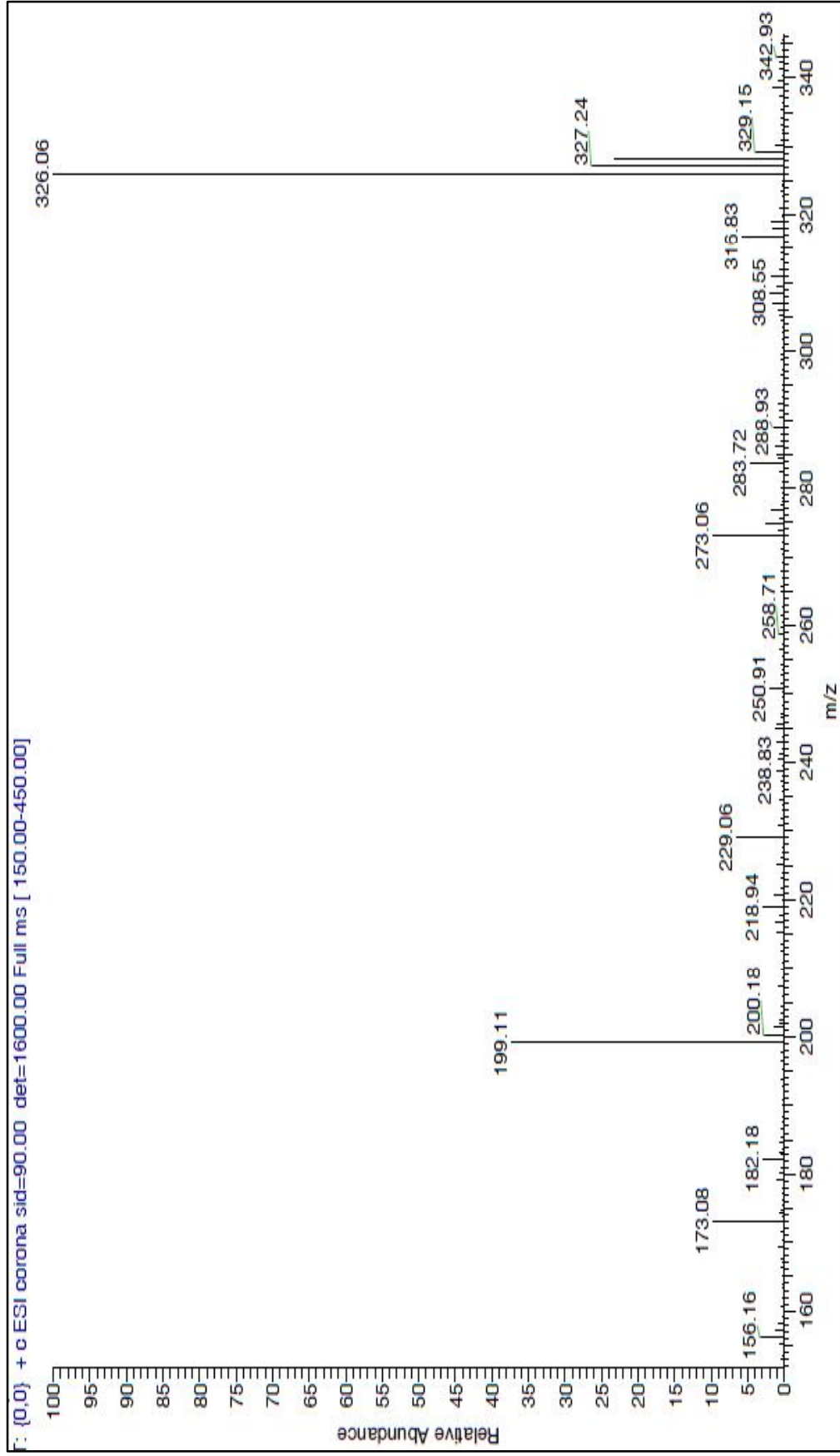
Şekil A.10. Molekül 3d'nin Kütle Spektrumu



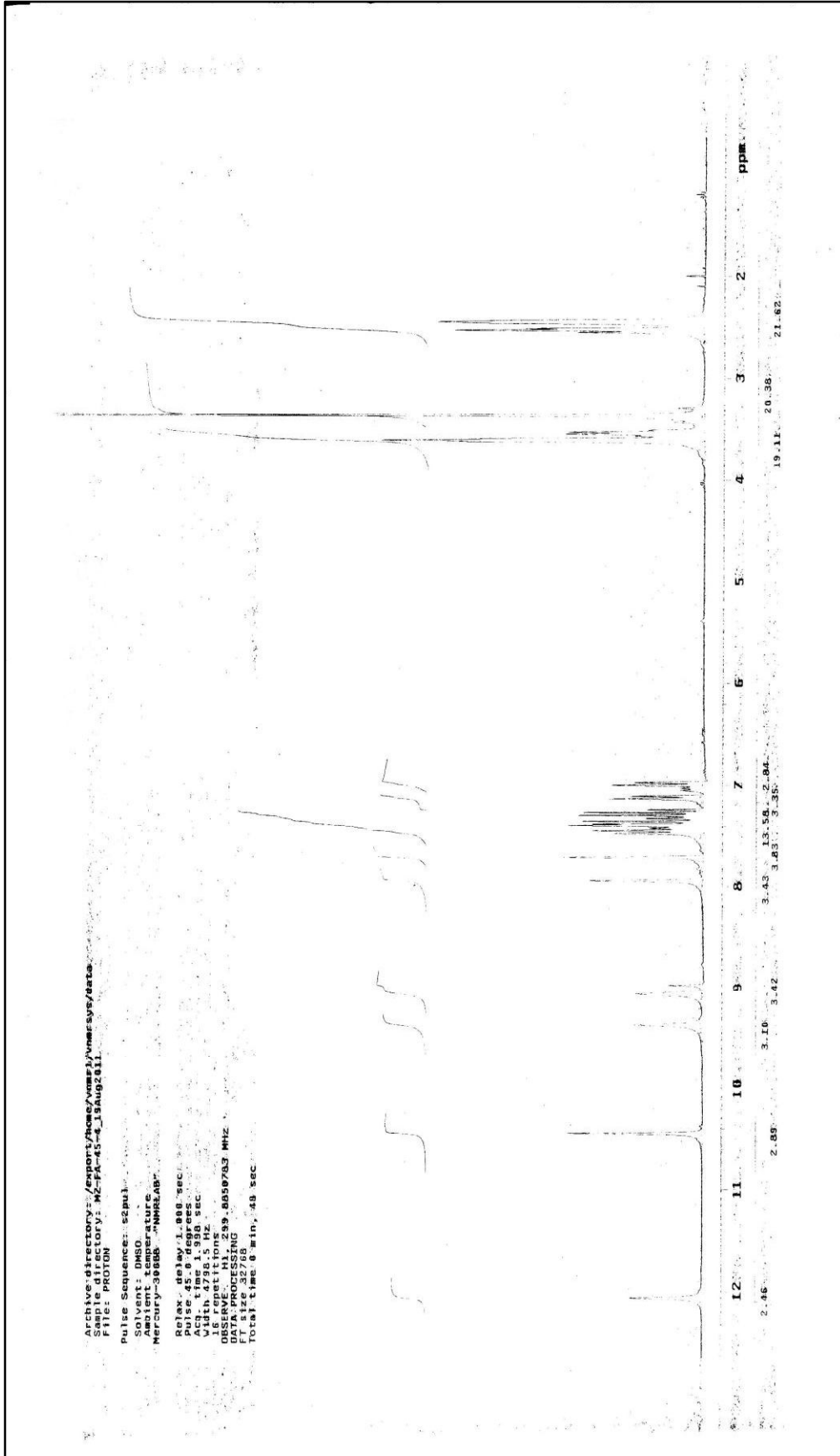
Şekil A.11. Molekül 3d' min <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Şekil A.12. Molekül 3d' min  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

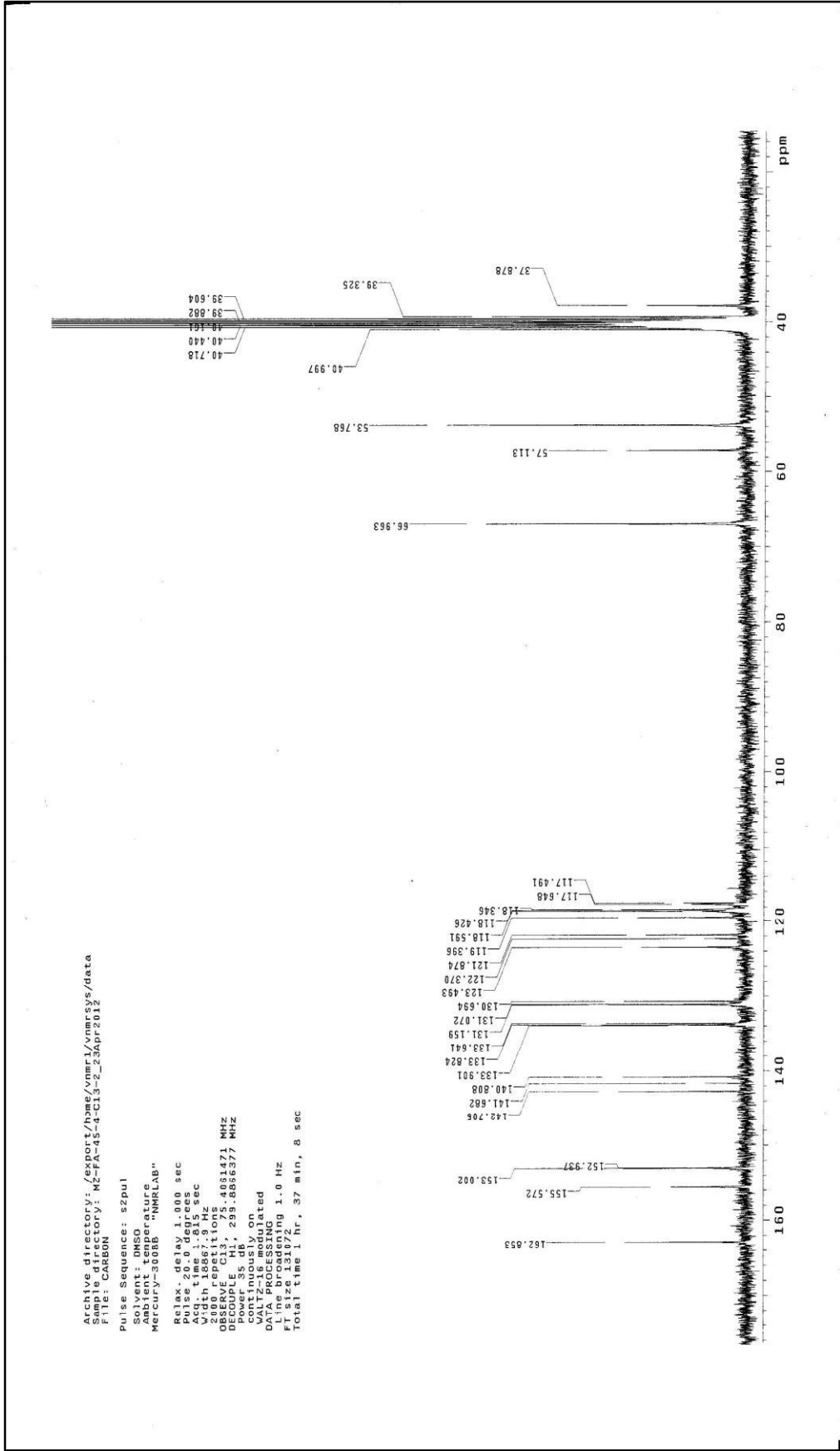


Şekil A.13. Molekül 3e'nin Kütle Spektrumu

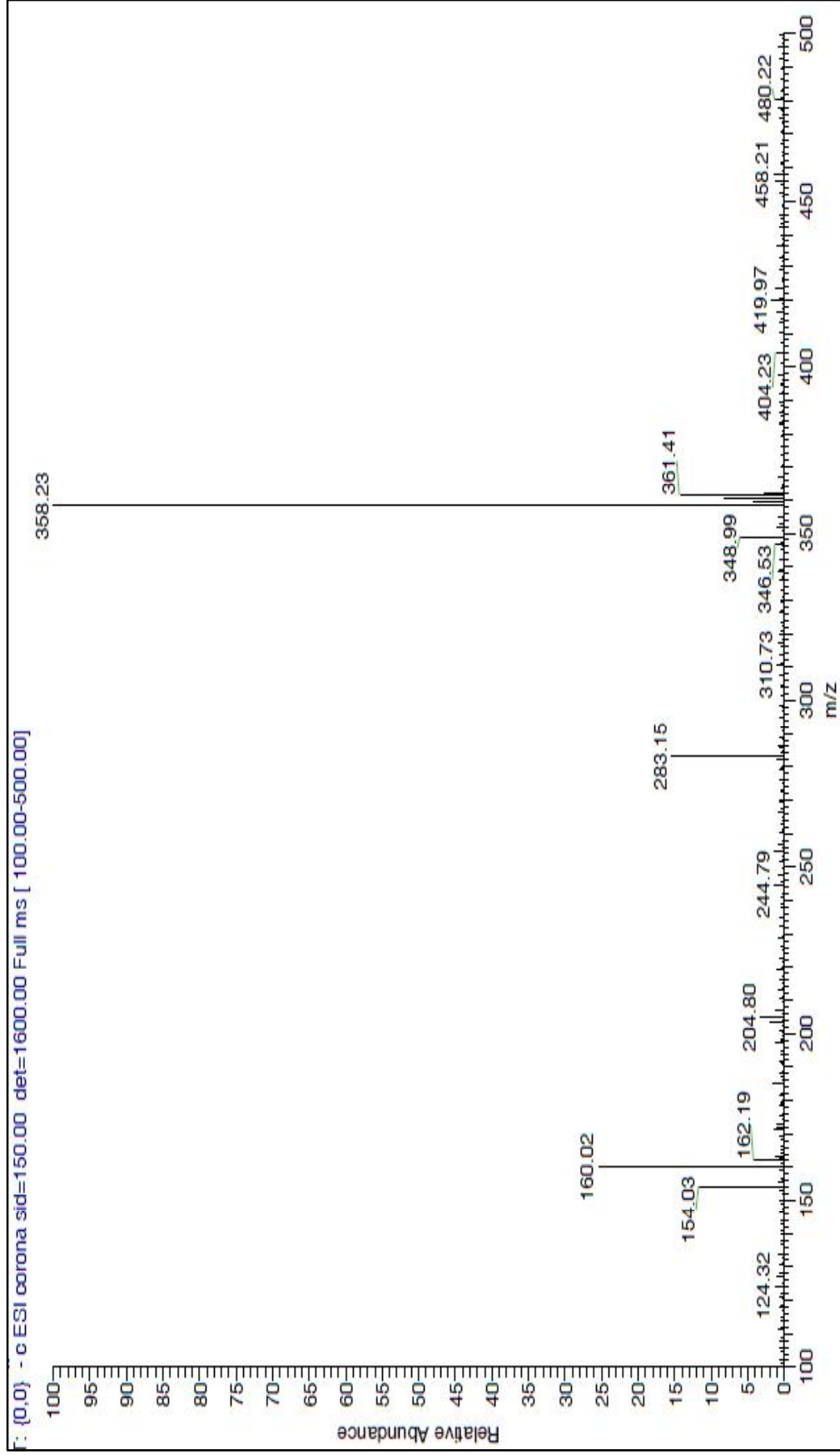


Şekil A.14. Molekül 3e min  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

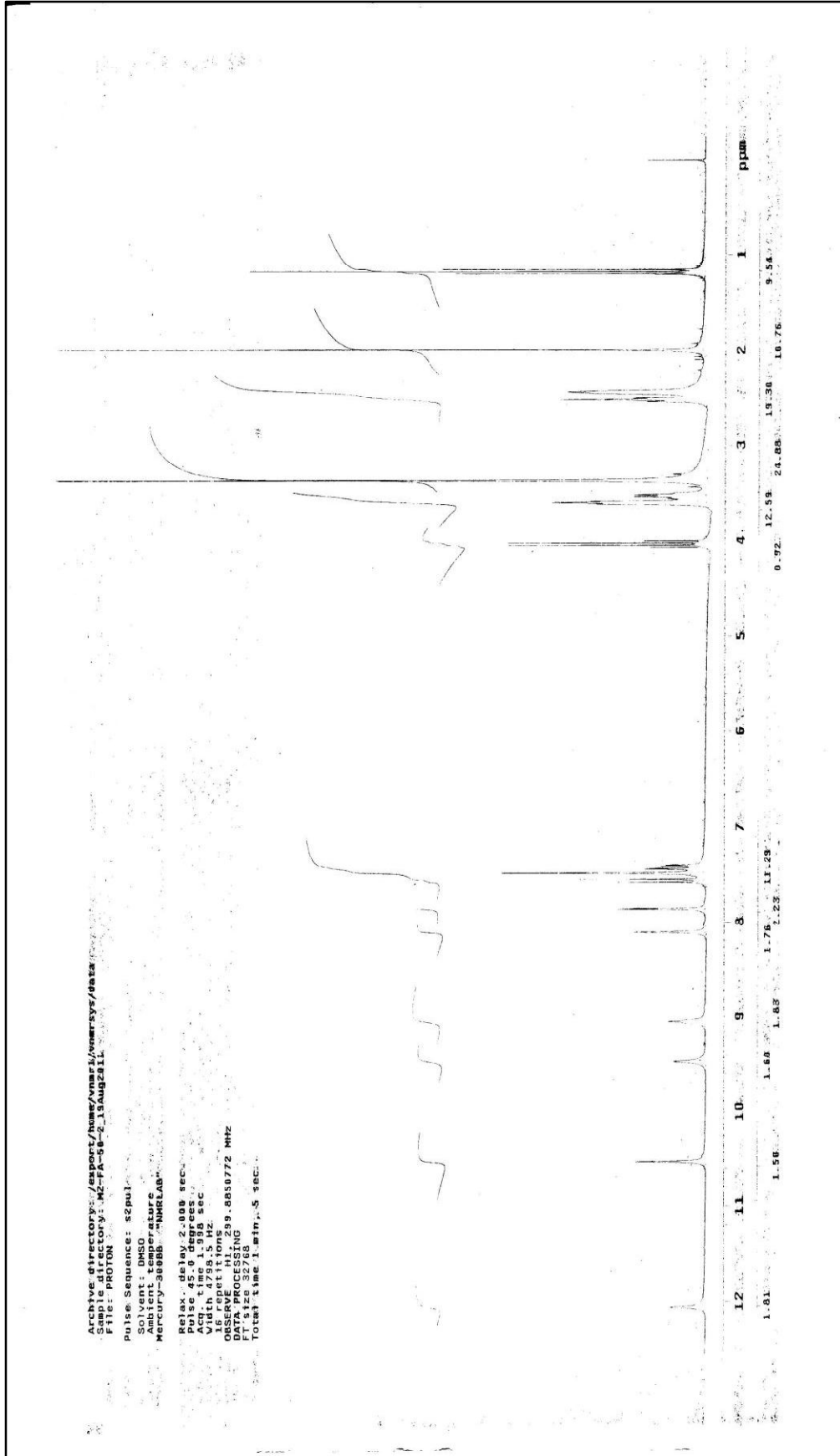




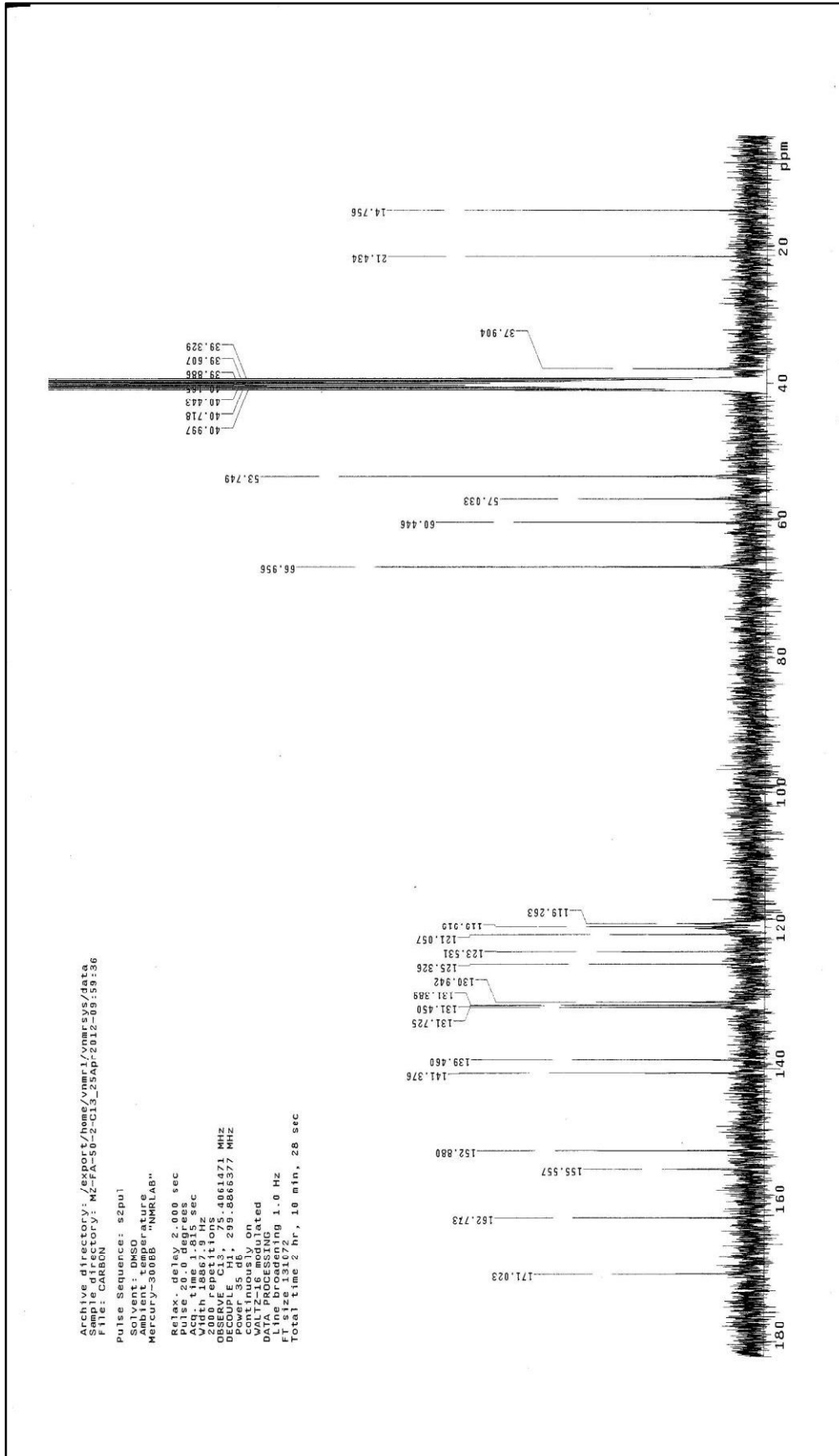
Şekil A.15. Molekül 3e' min <sup>13</sup>C NMR Spektrumu

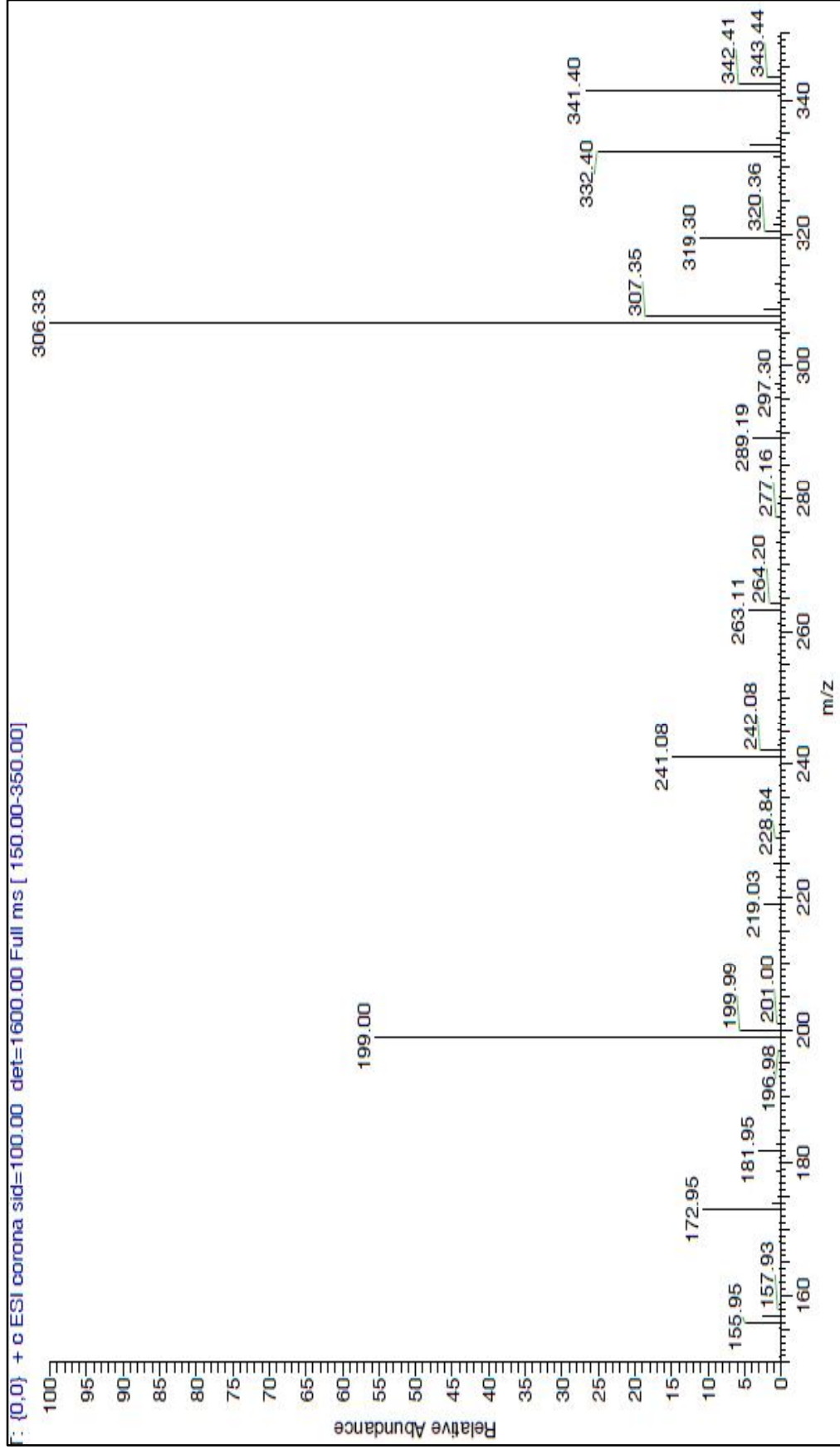


Şekil A.16. Molekül 3f'nin Kütle Spektrogramı

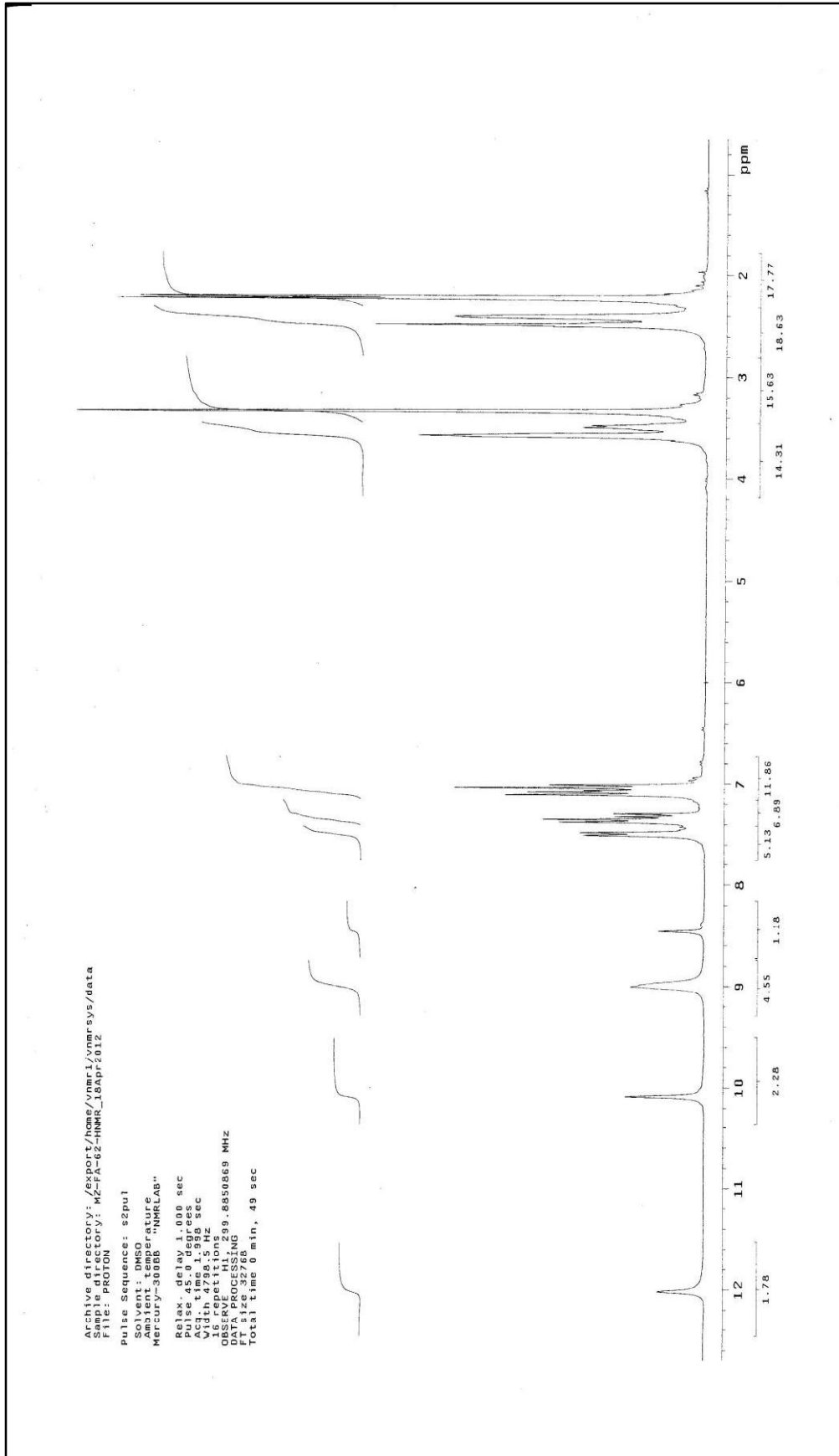


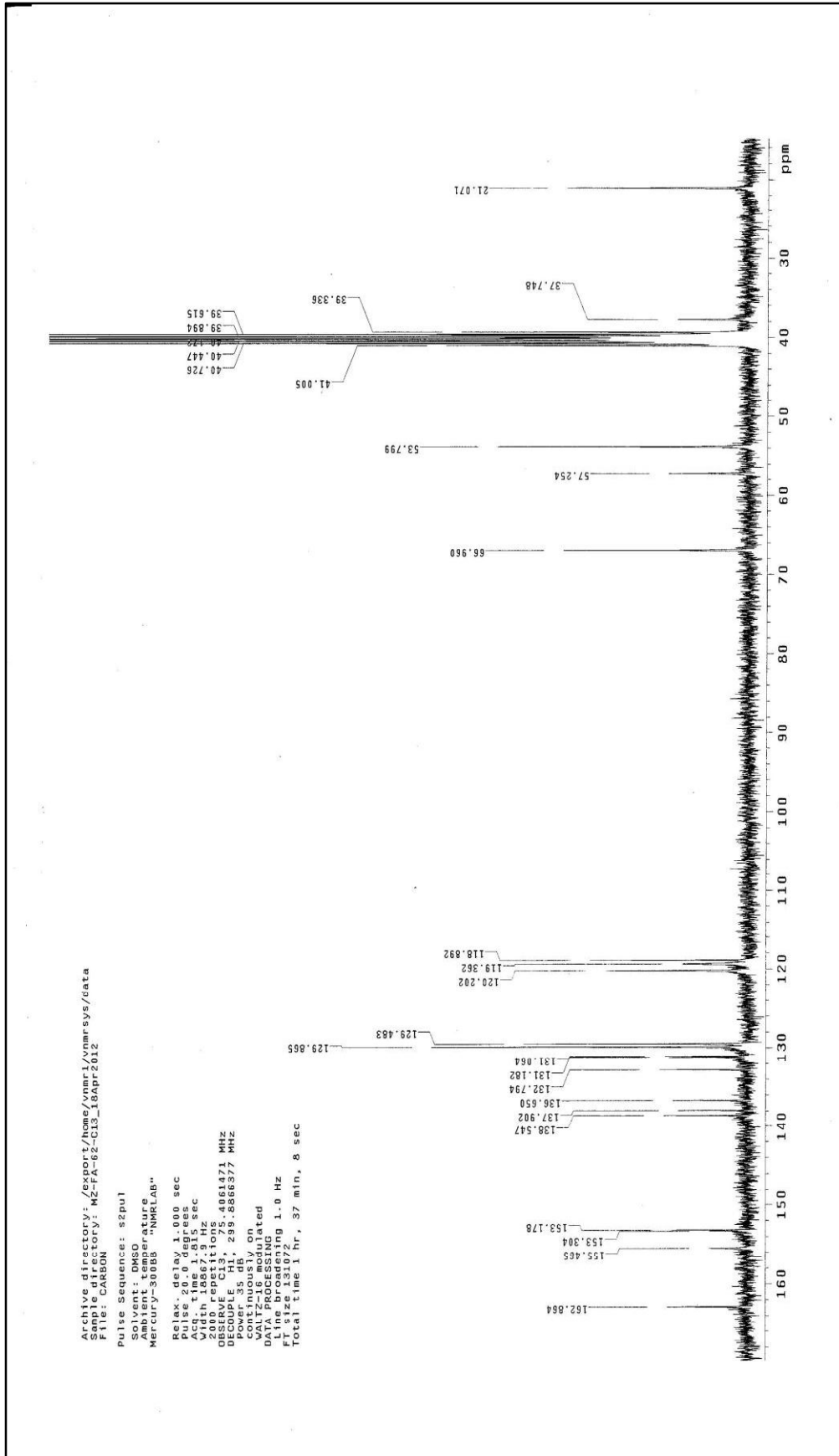
Şekil A.17. Molekül 3f min <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

Şekil A.18. Molekülün 3f min  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

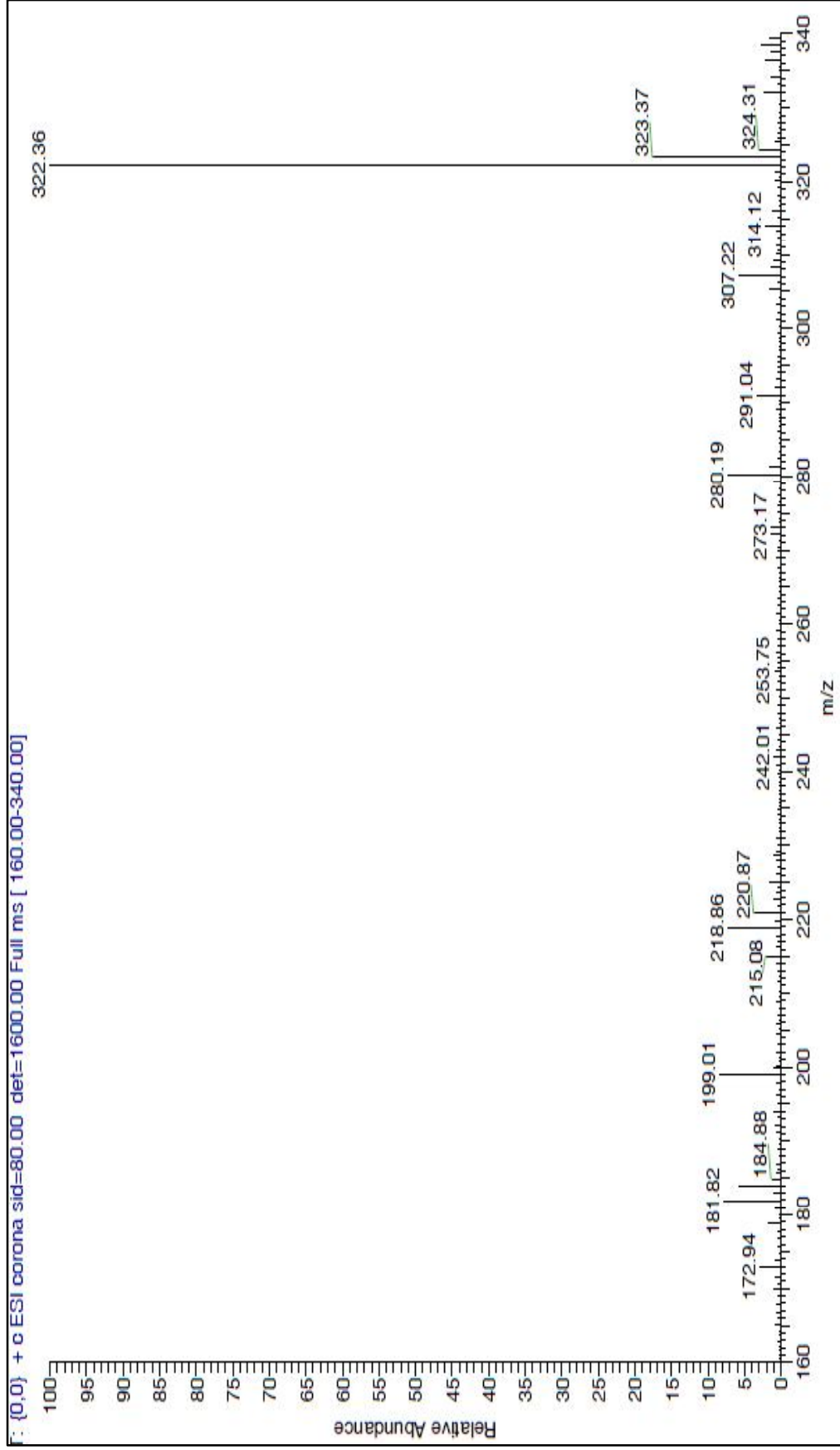


Şekil A.19. Molekül 3g'nin Kütle Spektrumu

Şekil A.20. Molekül 3g'min  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

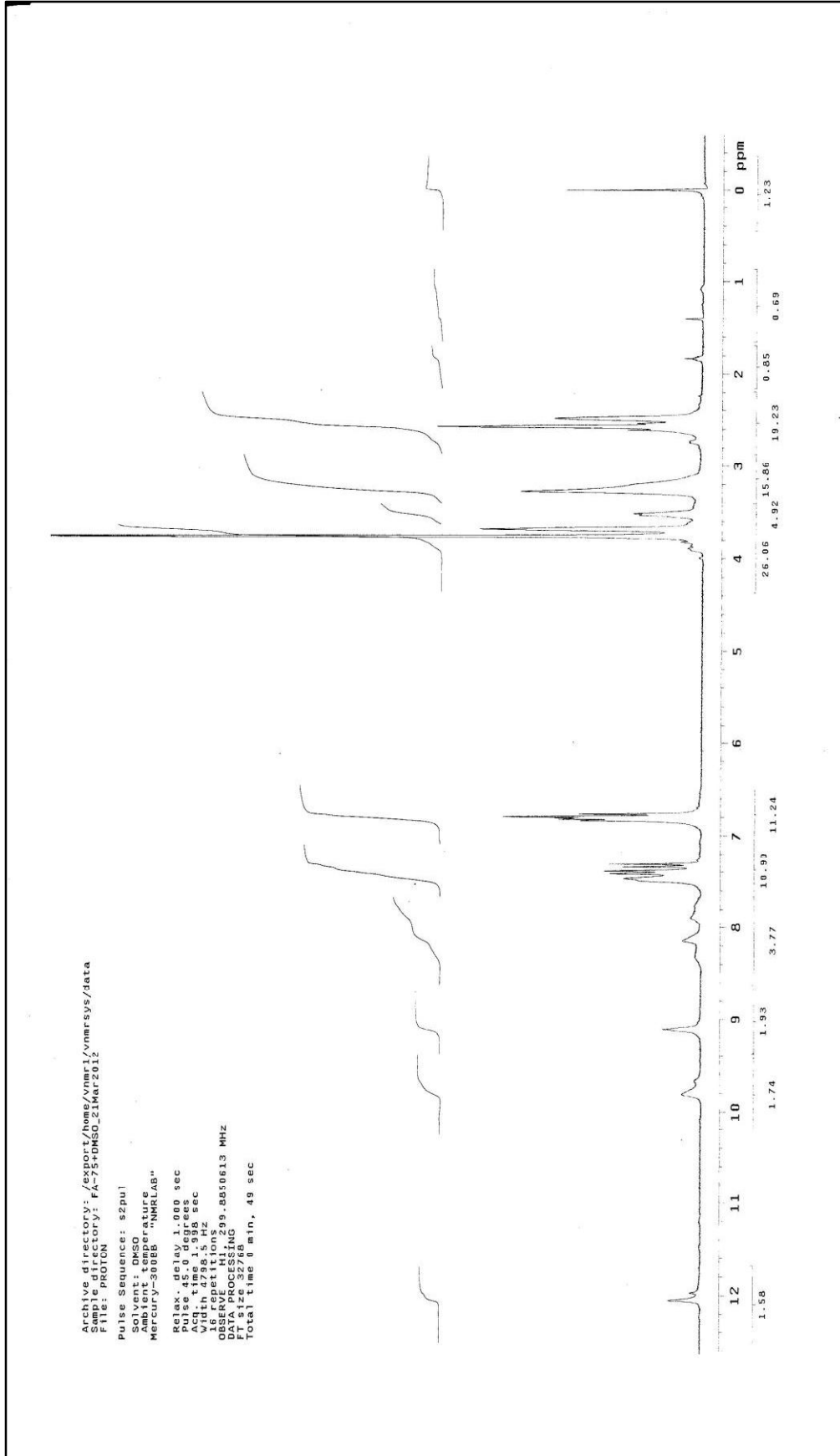


Şekil A.21. Molekülün 30 min 13C NMR Spektrumu

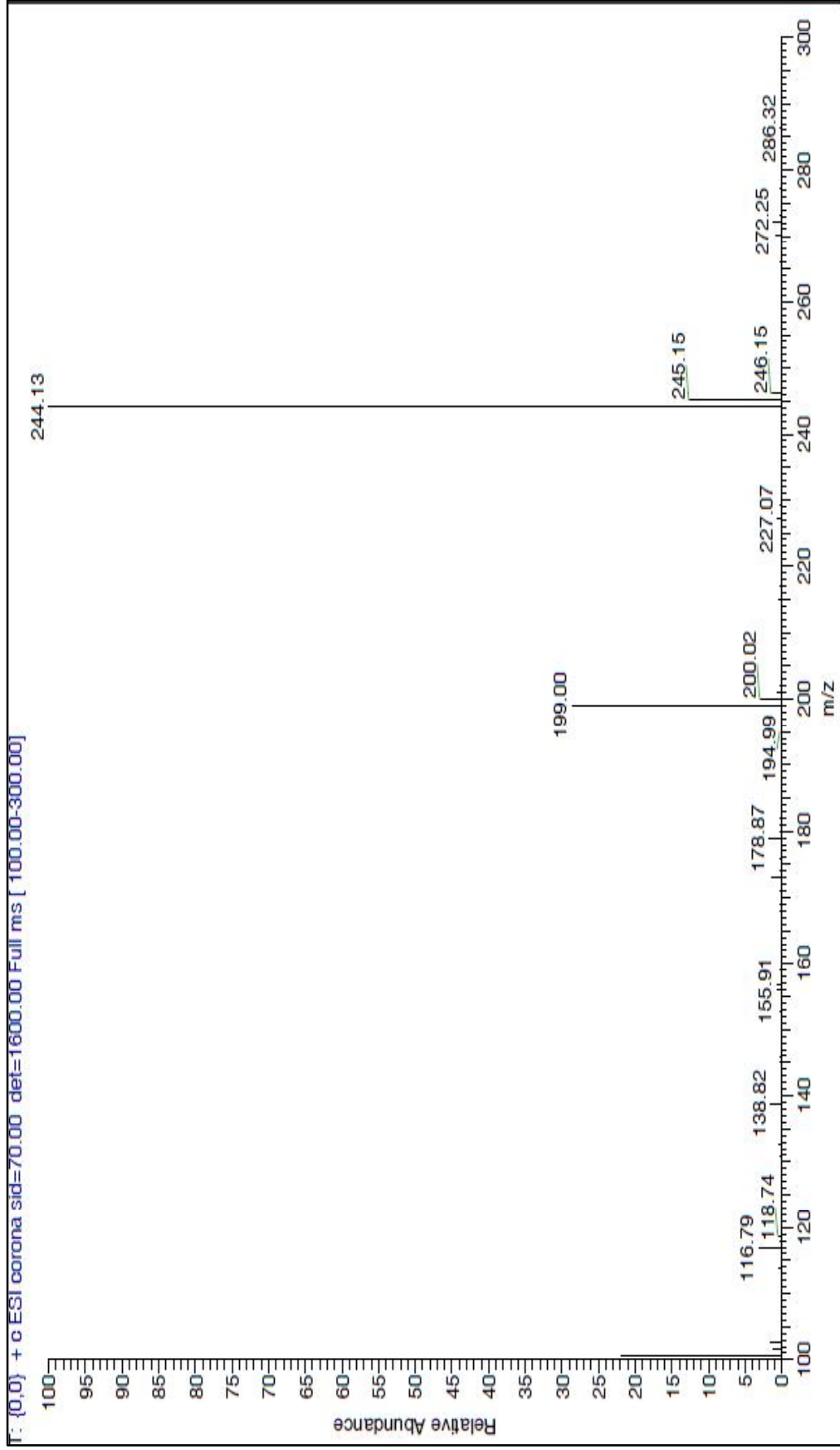


Şekil A.22. Molekül 3h'nin Kütle Spektrumu

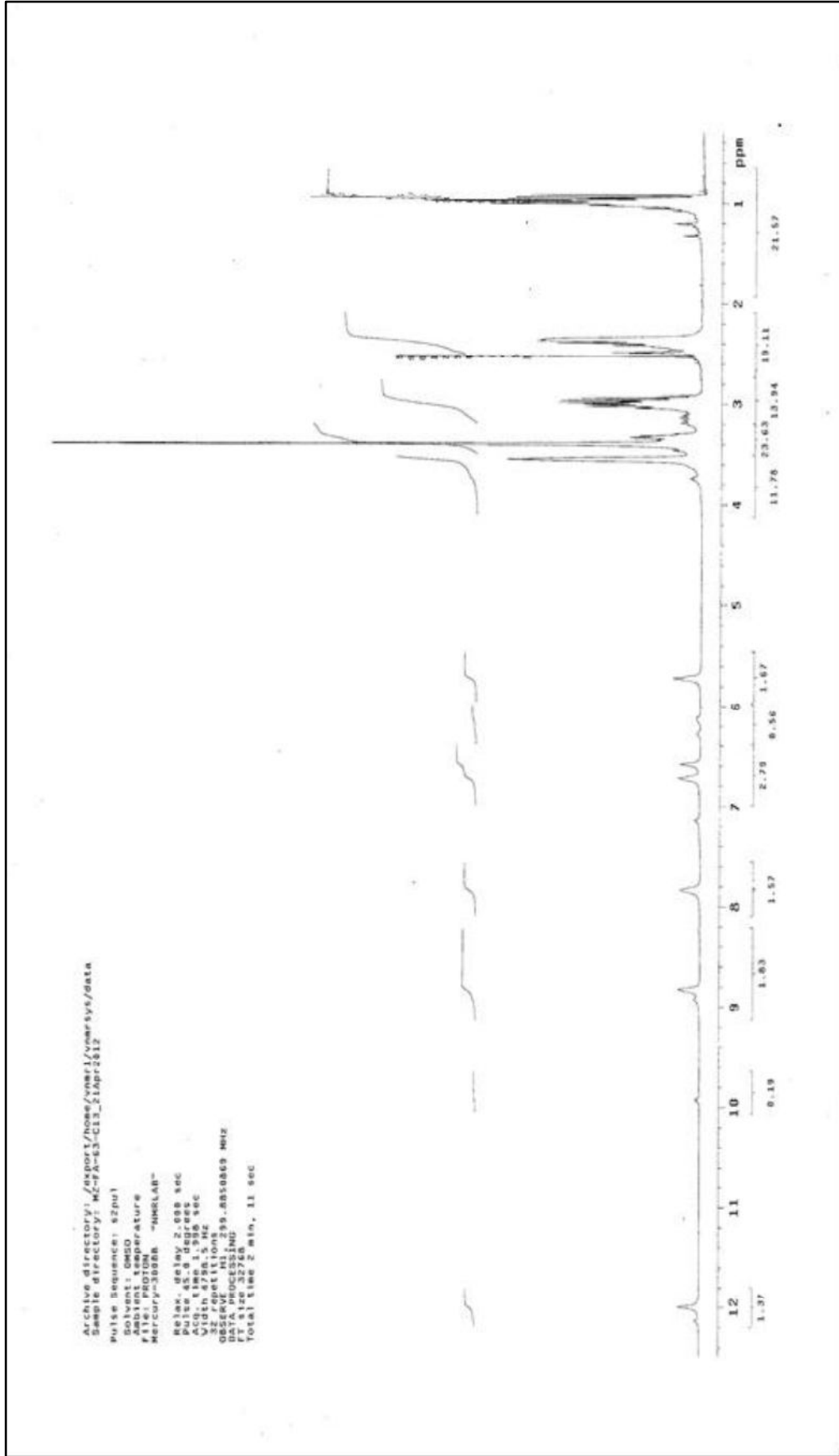


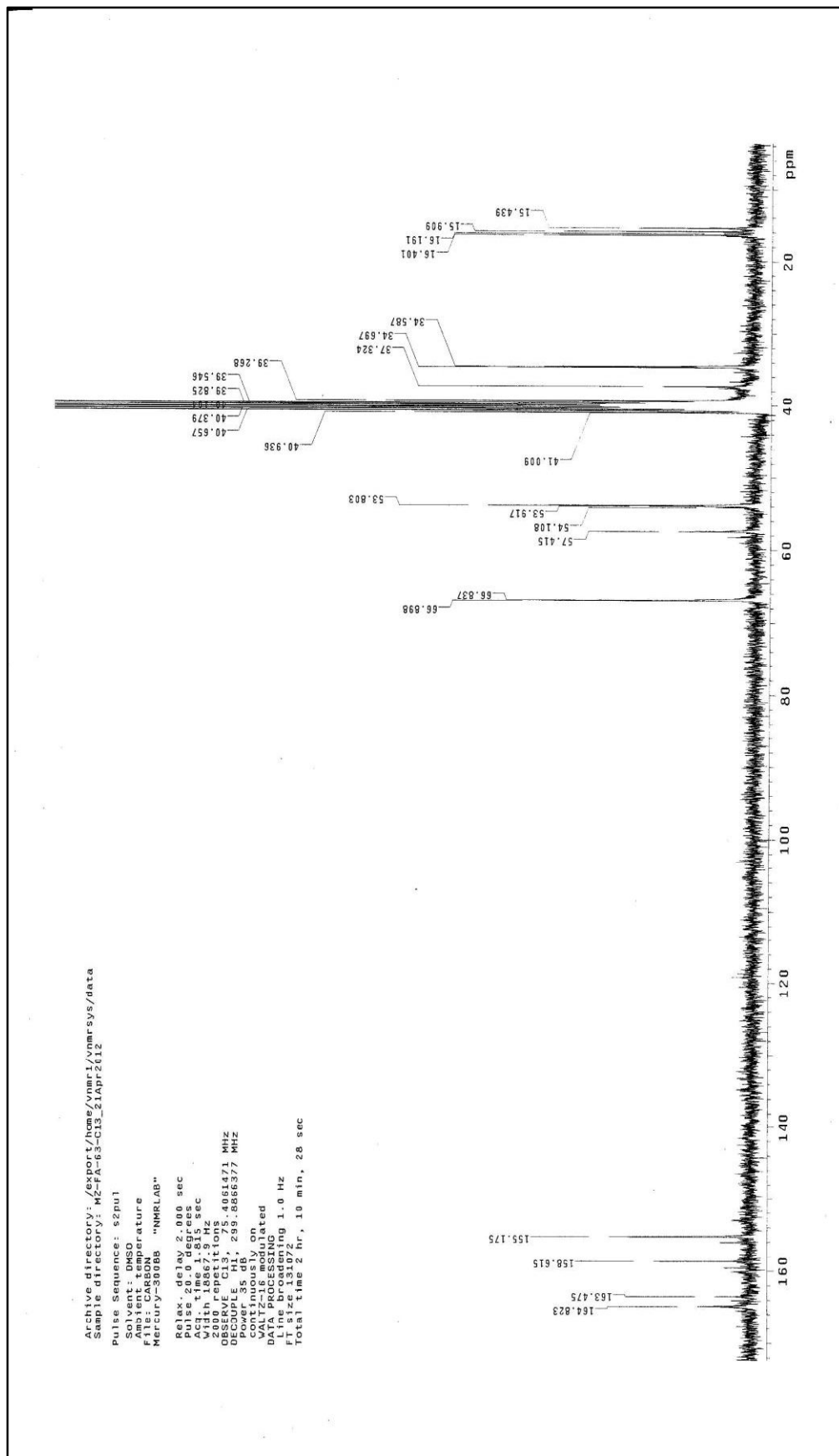


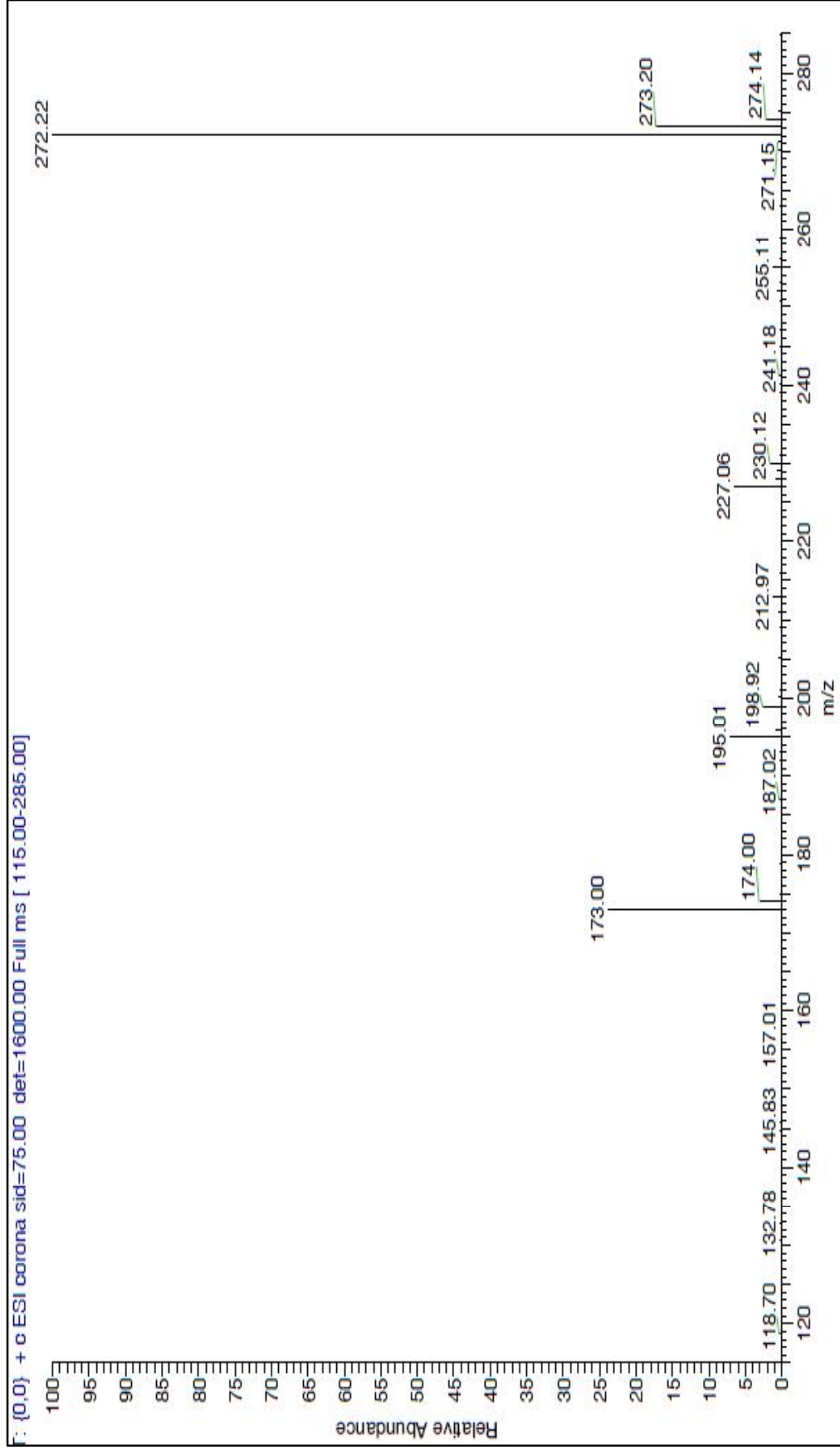
Şekil A.23. Molekül 3h min <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



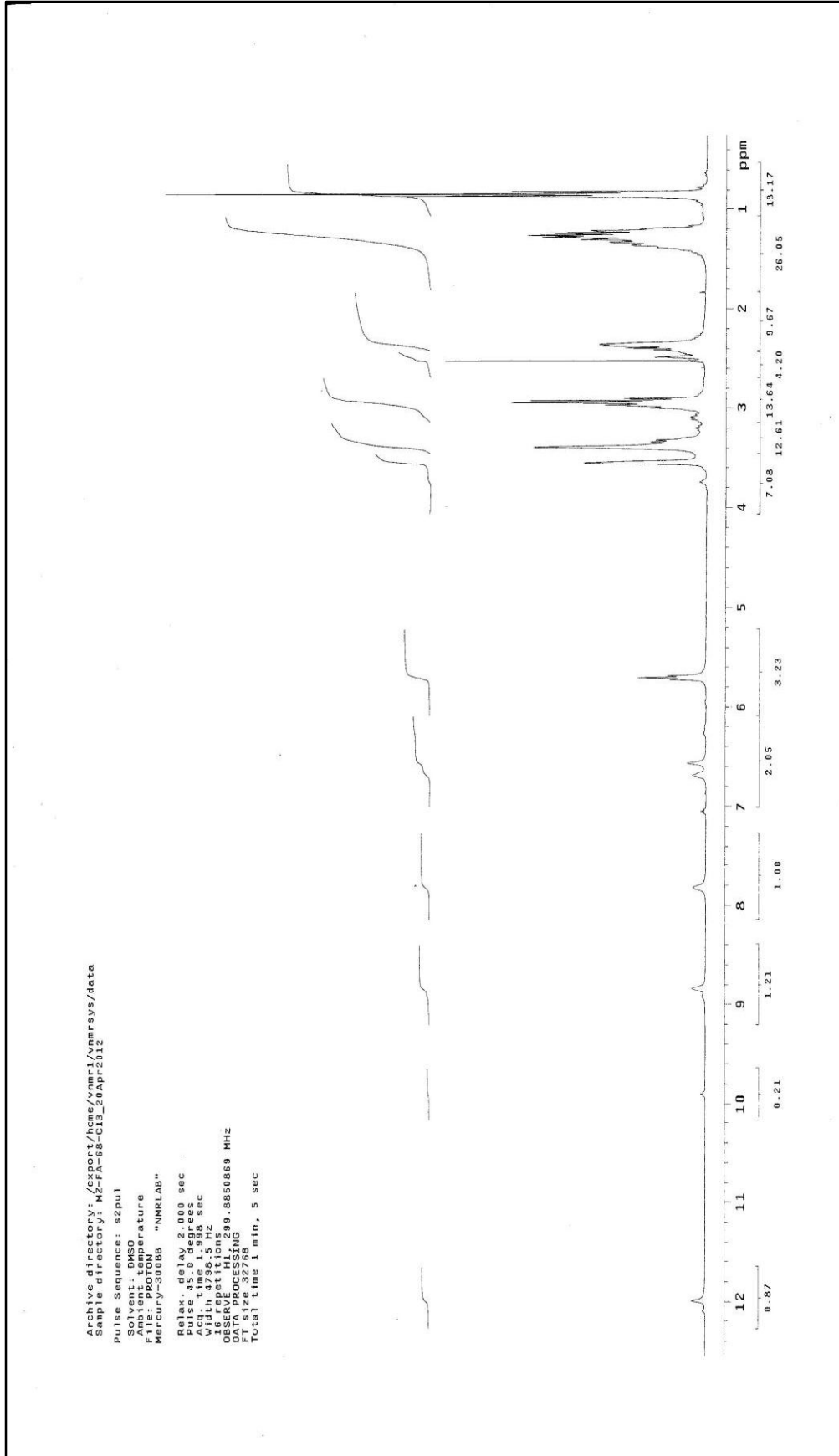
Şekil A.24. Molekül 3'i nin Kütle Spektrogramı

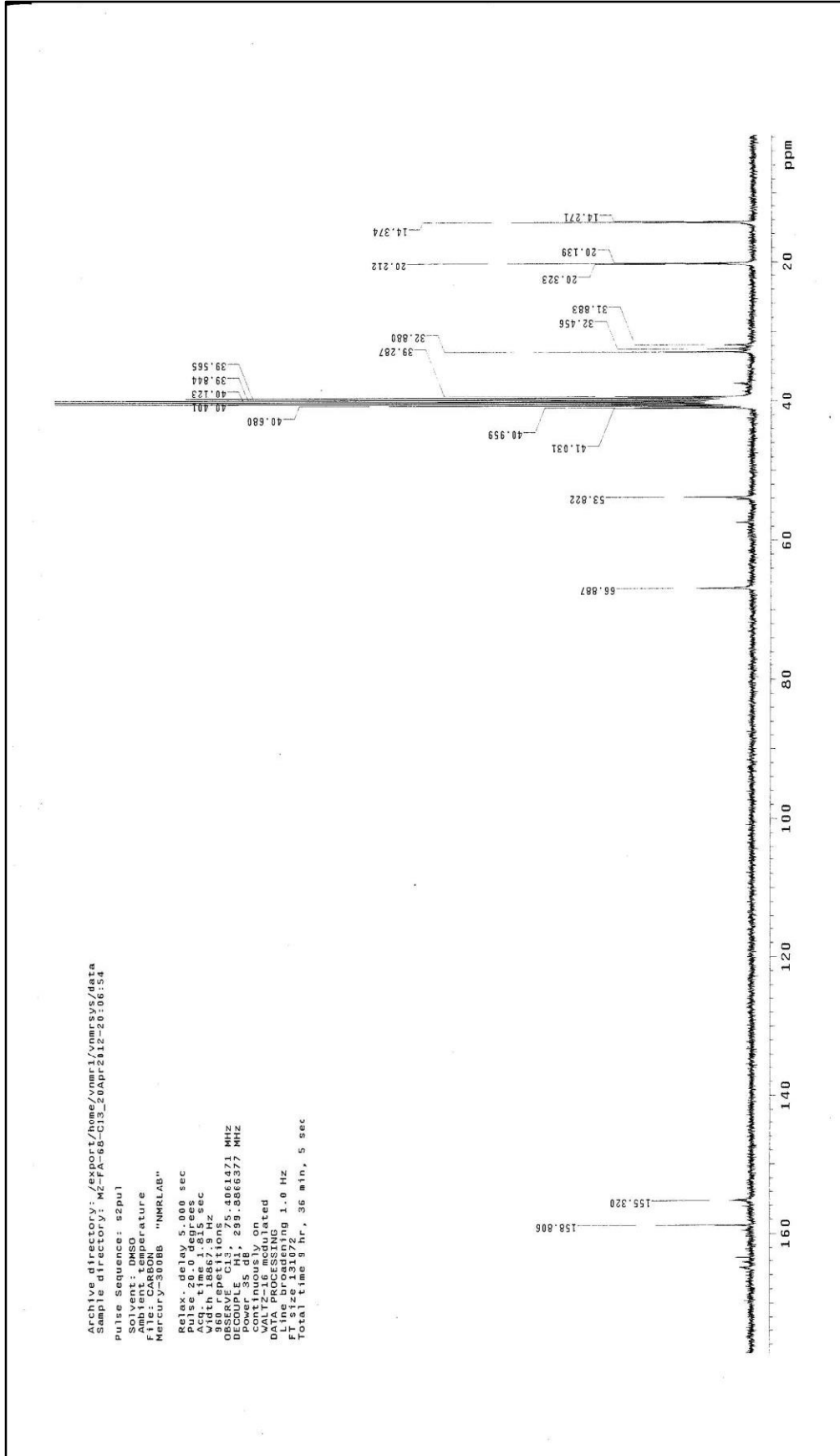
Şekil A.25. Molekül 3i' min  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

Şekil A.26. Molekül 3i' min  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

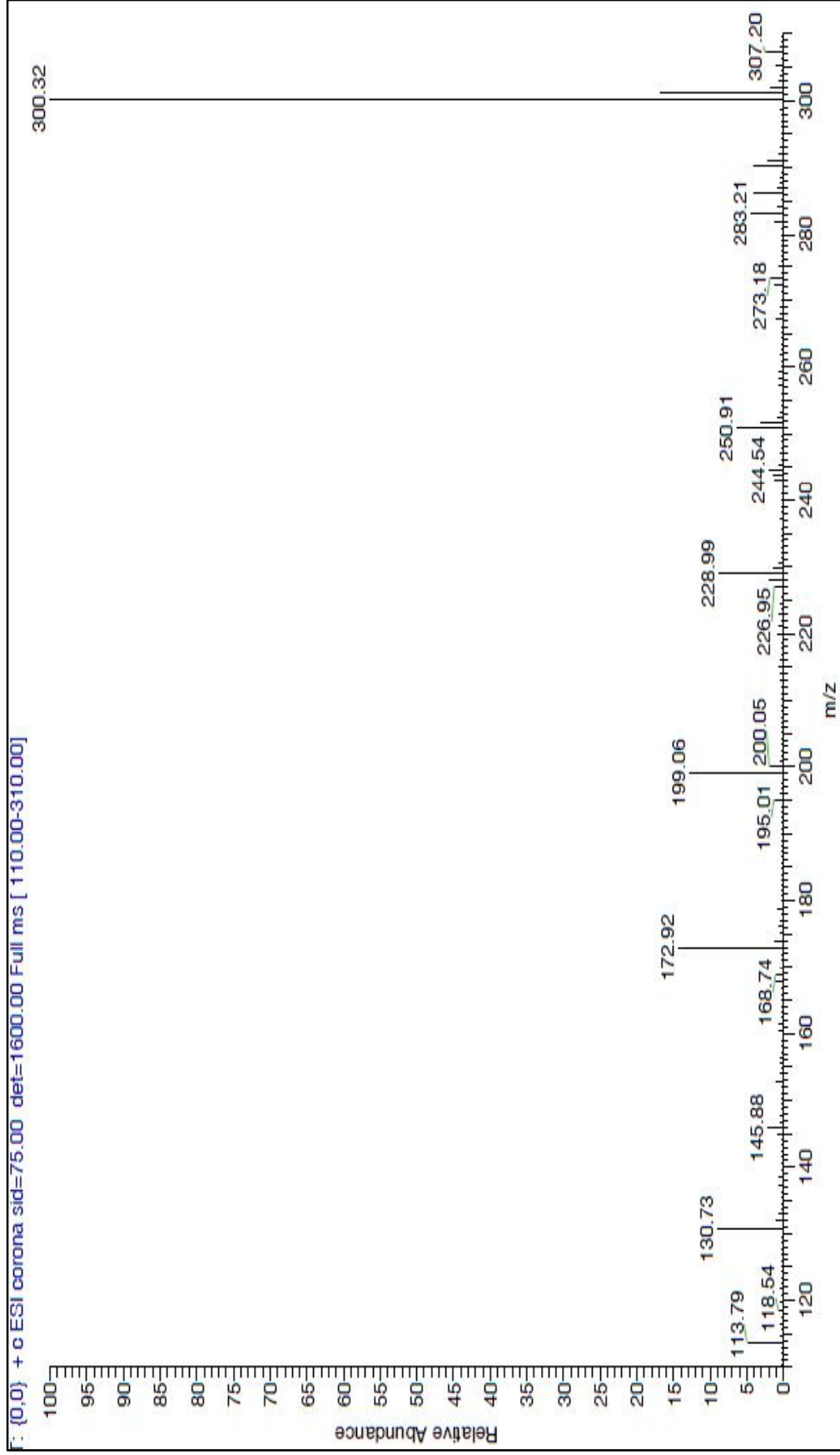


Şekil A.27. Molekül 3j'nin Kütle Spektrogramı


 Şekil A.28. Molekül 3j min  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

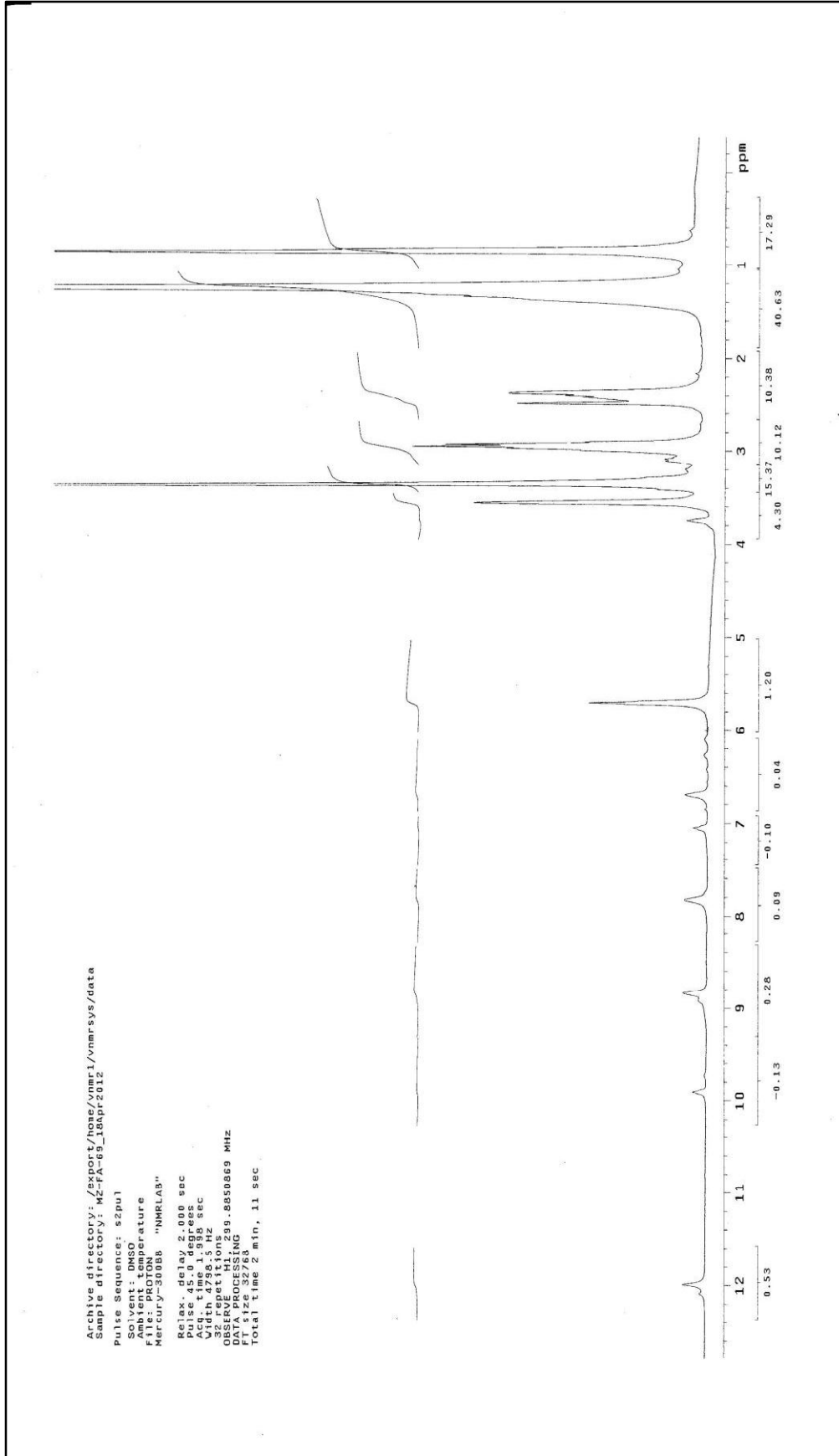


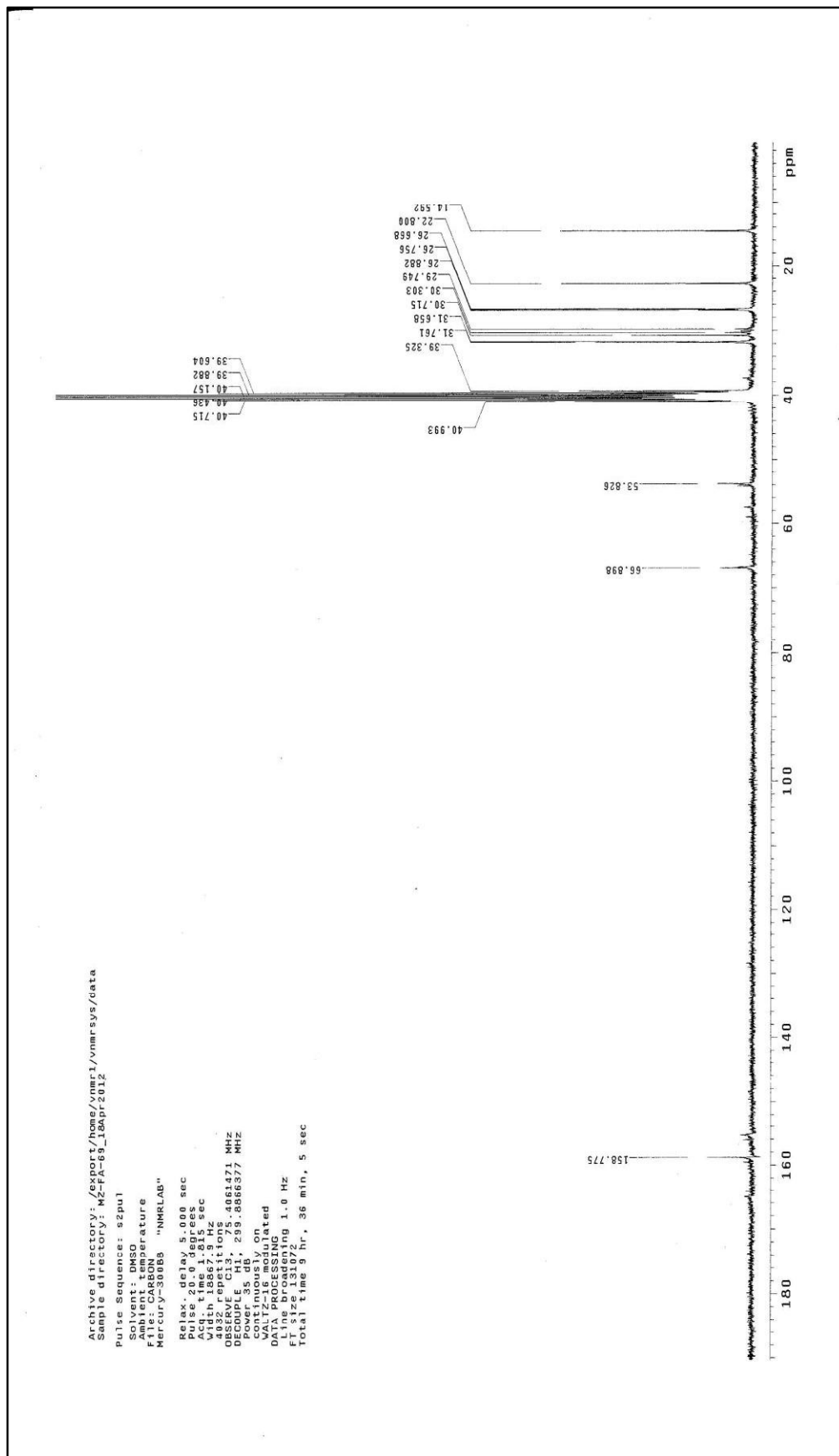
Şekil A.29. Molekül 3j min <sup>13</sup>C NMR Spektrumu

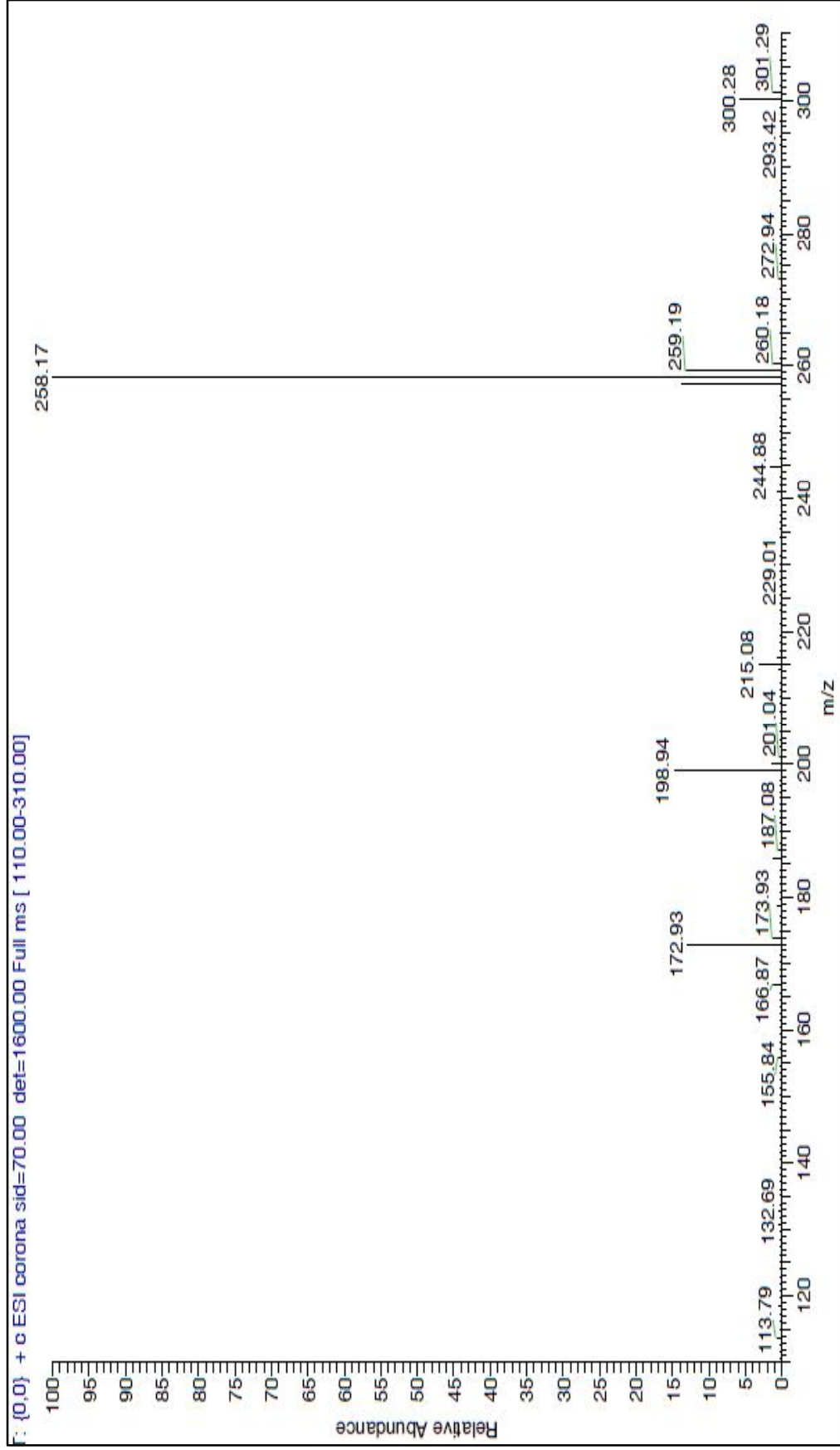


Şekil A.30. Molekül 3k'nın Kütle Spektrumu

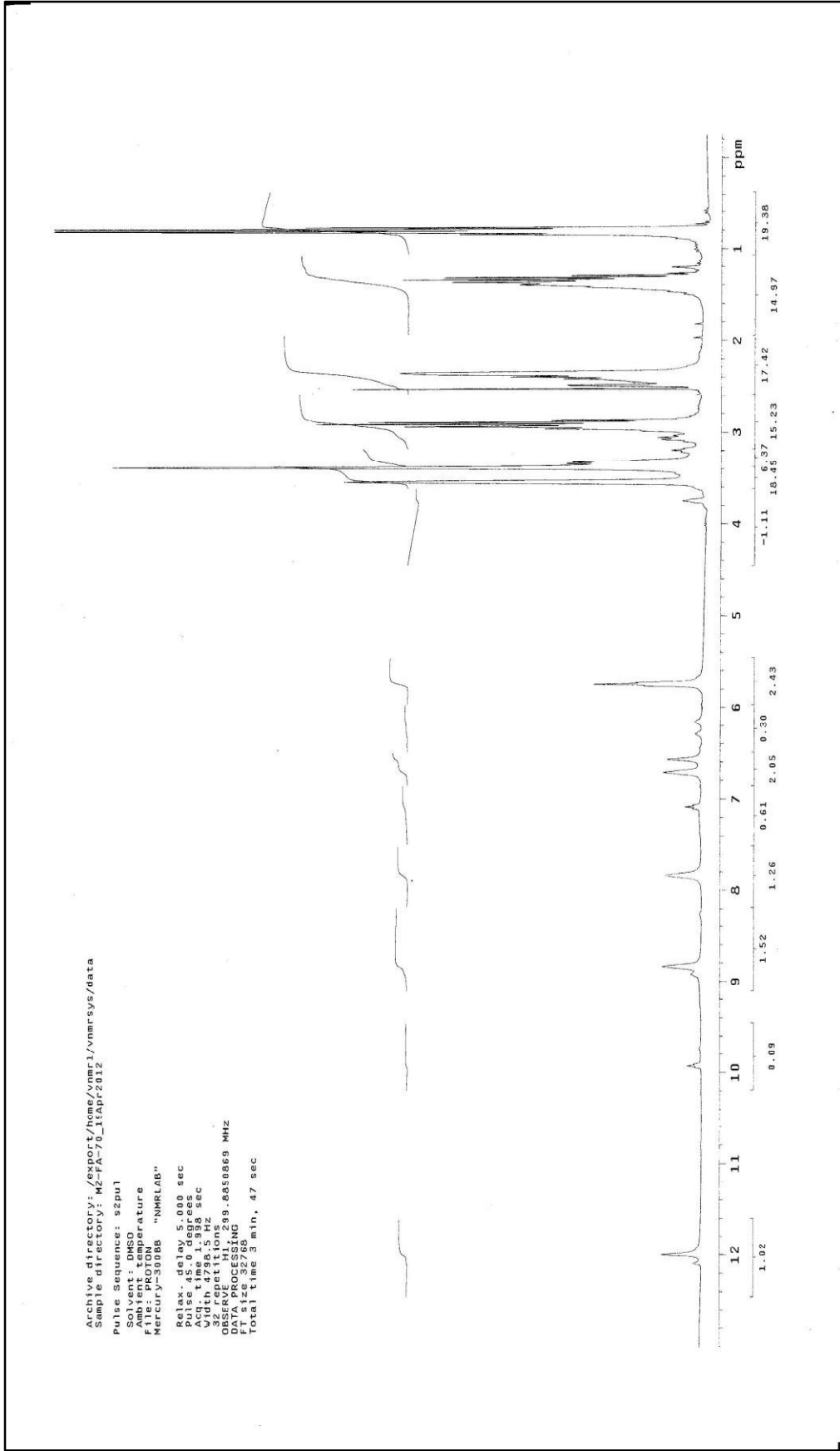


Şekil A.31. Molekülün  $300\text{ MHz } ^1\text{H NMR}$  Spektrumu

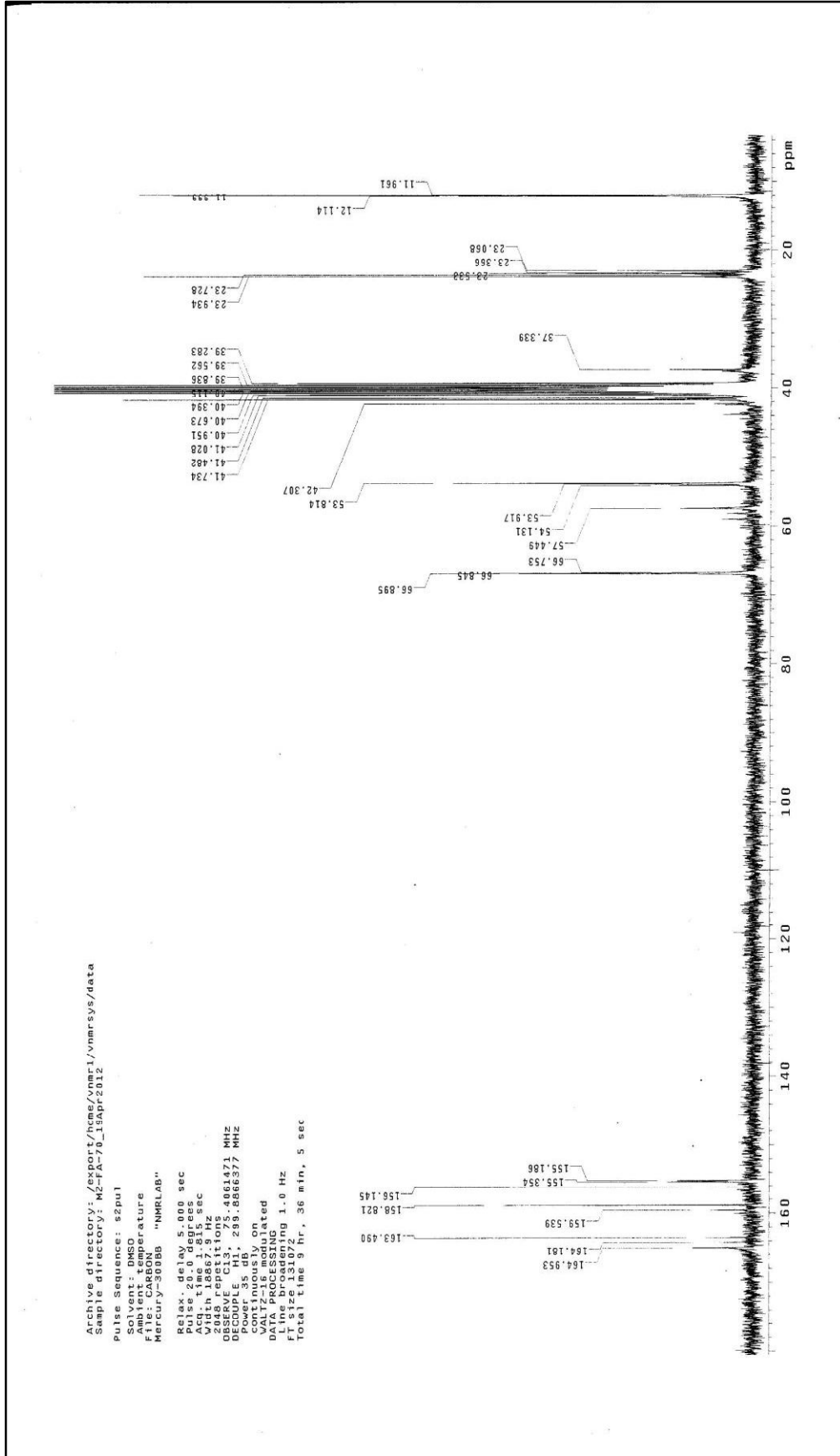
Şekil A.32. Molekül 3k'min  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



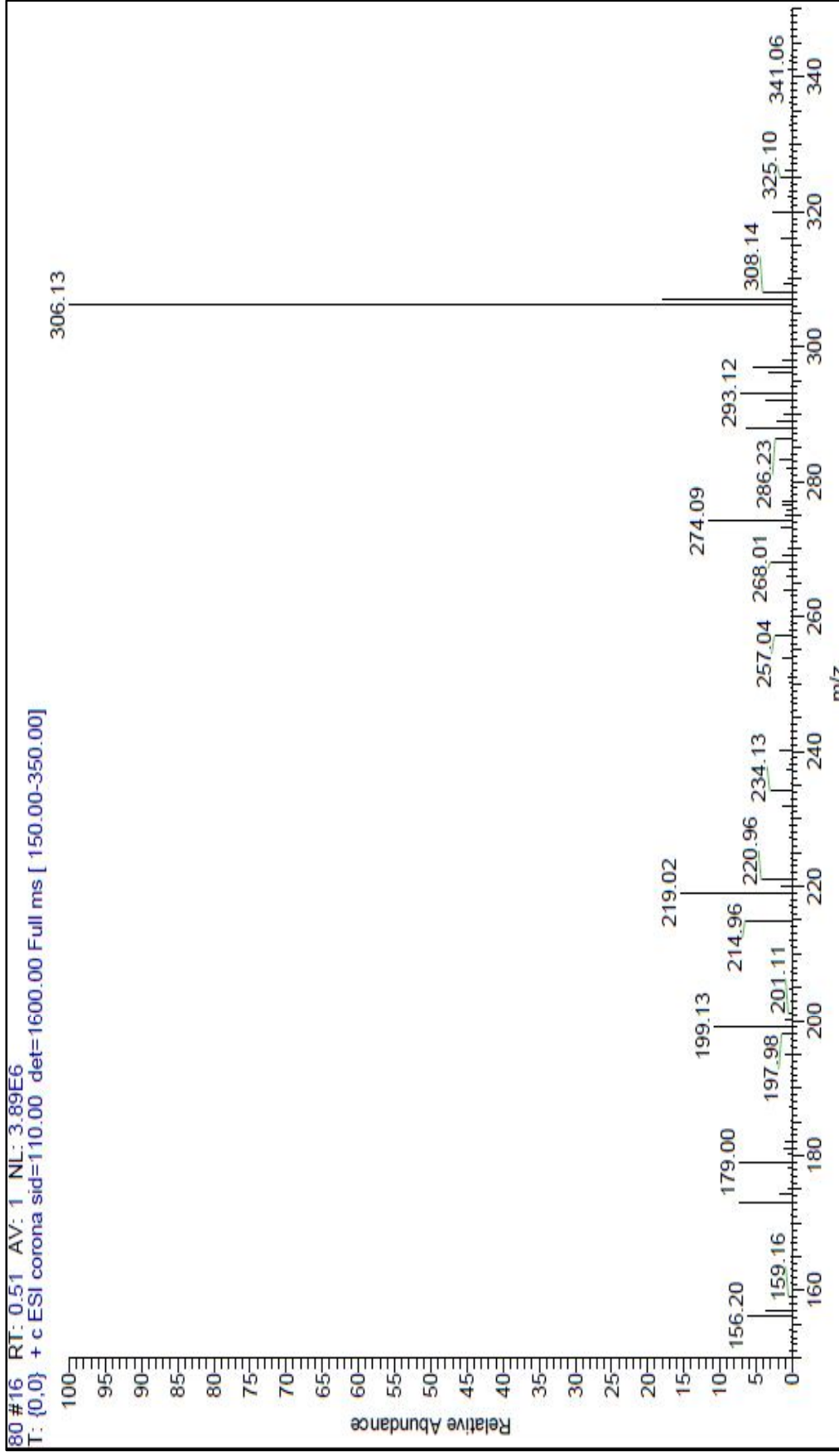
Şekil A.33. Molekül 31'nin Kütle Spektrogramı



Şekil A.34. Molekül 31' min <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

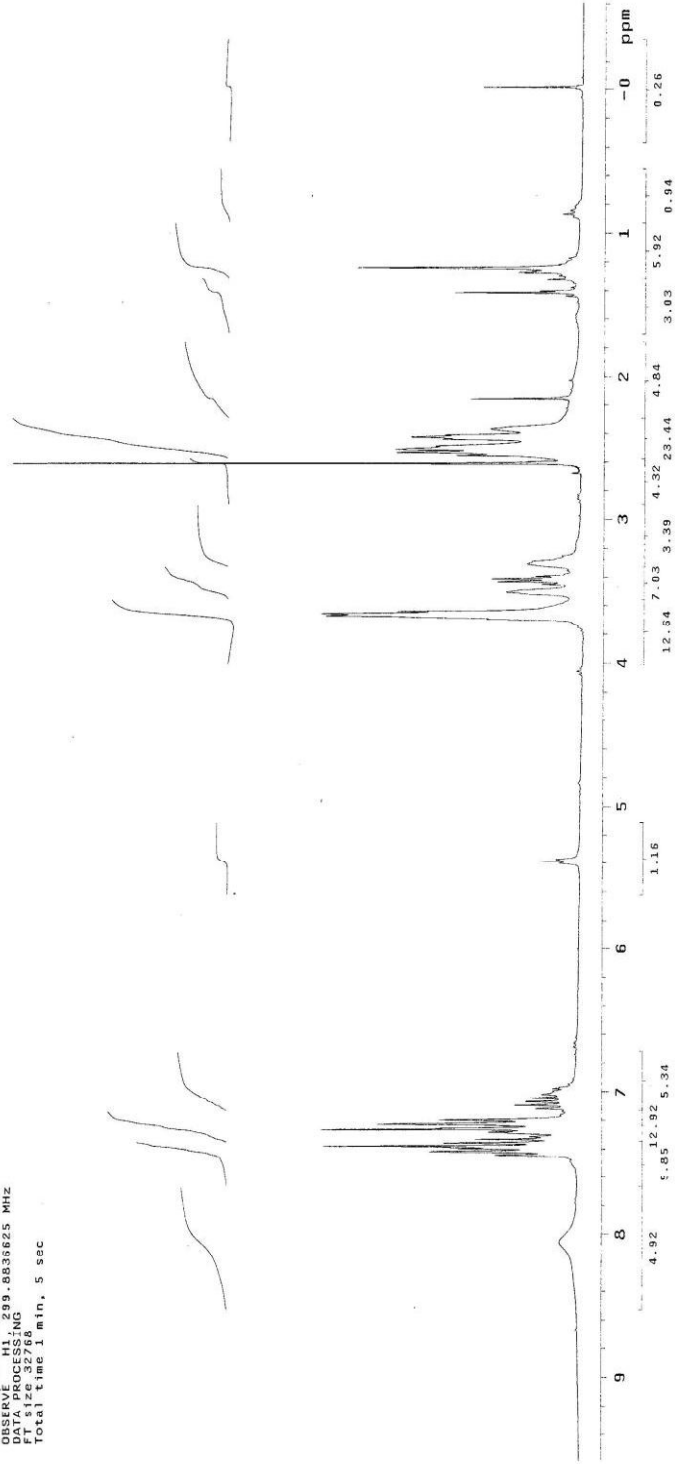


Şekil A.35. Molekül 31' min <sup>13</sup>C NMR Spektrumu

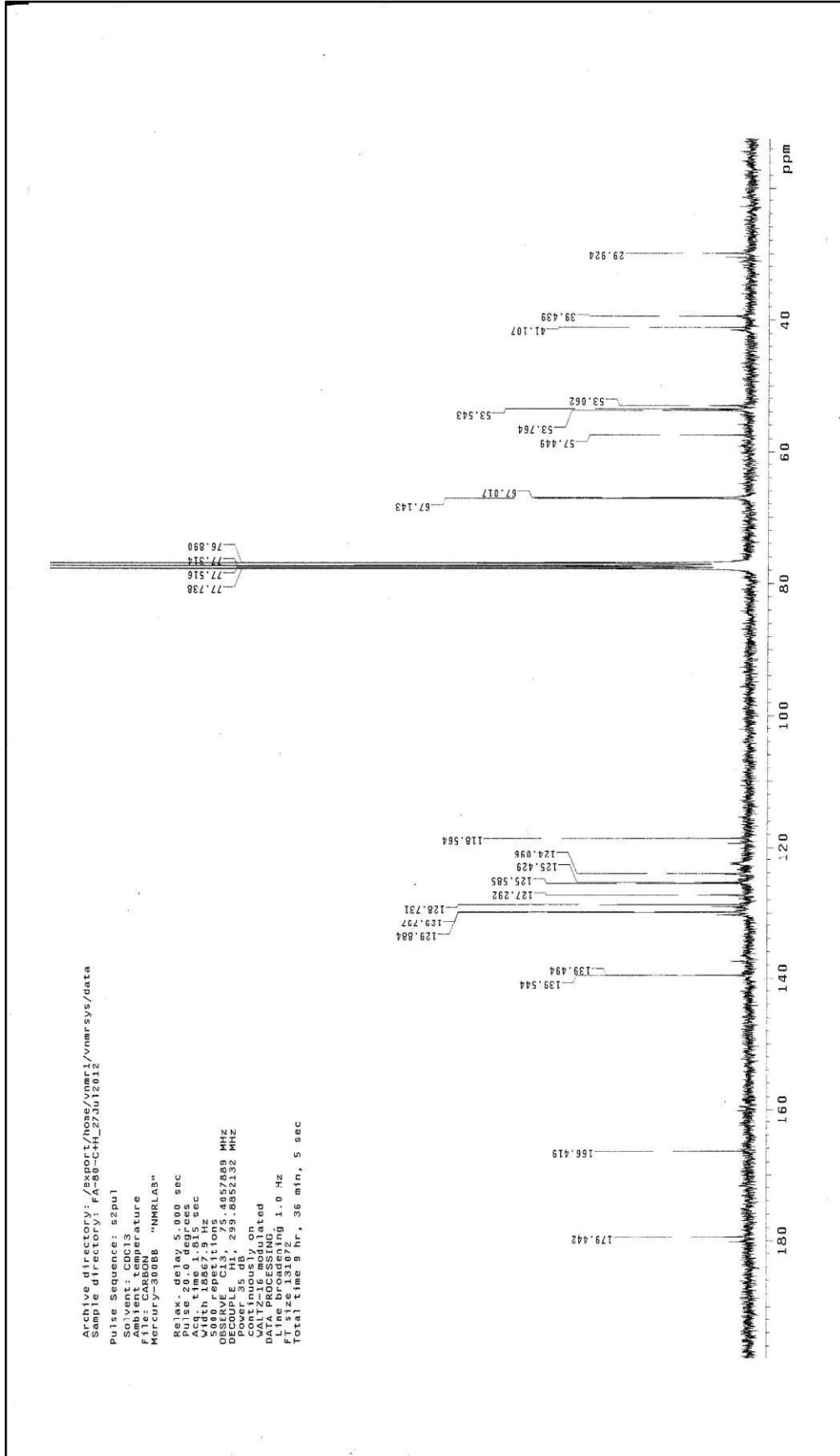


Şekil A.36. Molekül 3m'nin Kütle Spektrumu

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data  
Sample directory: FA-80-H-C13\_27Jul2012  
Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
File: PROTON  
Mercury-30006 "NMRLAB"  
Relax. delay 2.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Width 1.932 sec  
Width 4798.5 Hz  
16 repetitions  
Observed frequency 99.883625 MHz  
DATA PROCESSING  
FT size 32768  
Total time 1 min, 5 sec

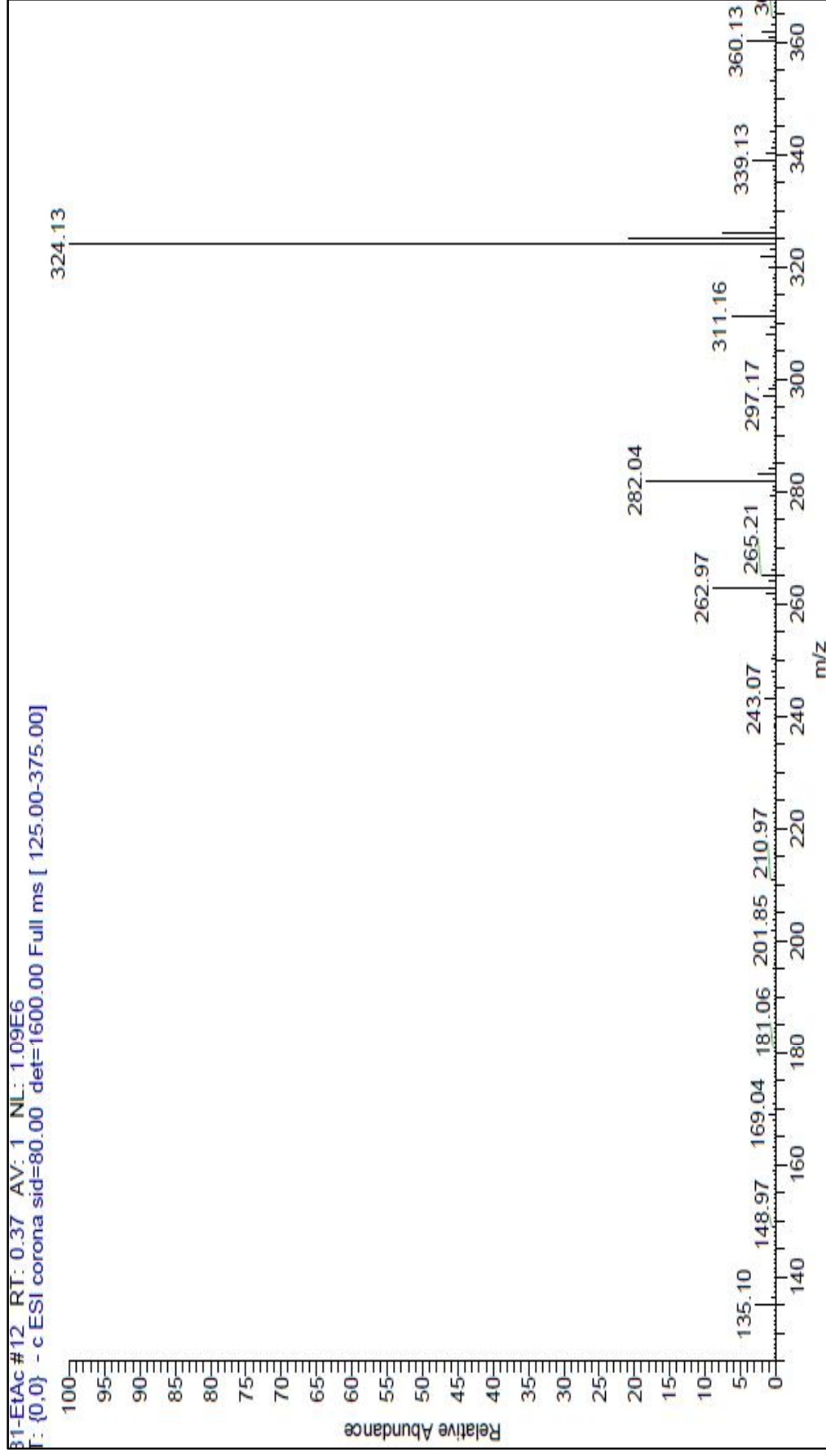


Şekil A.37. Molekül 3m' nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

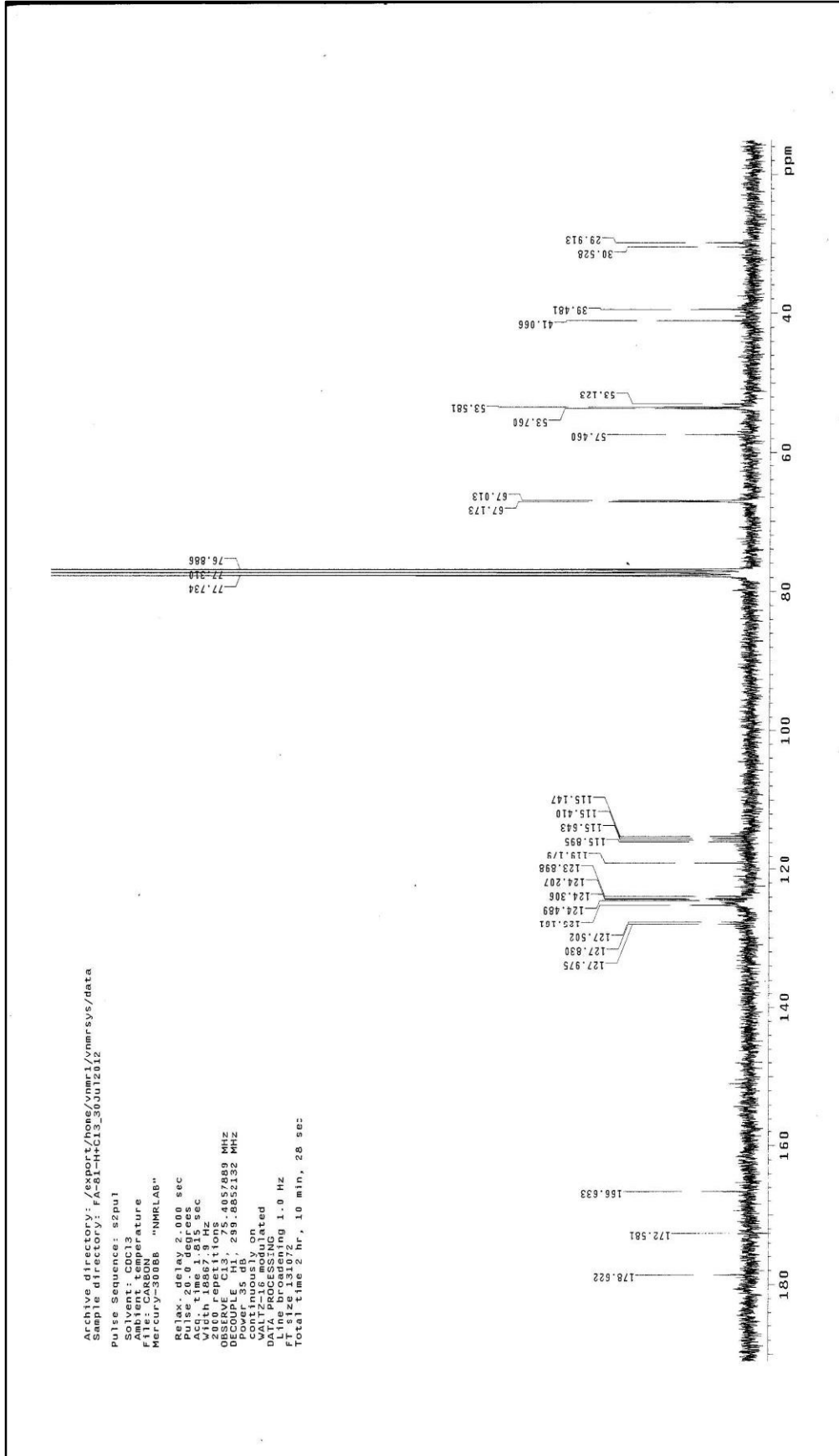


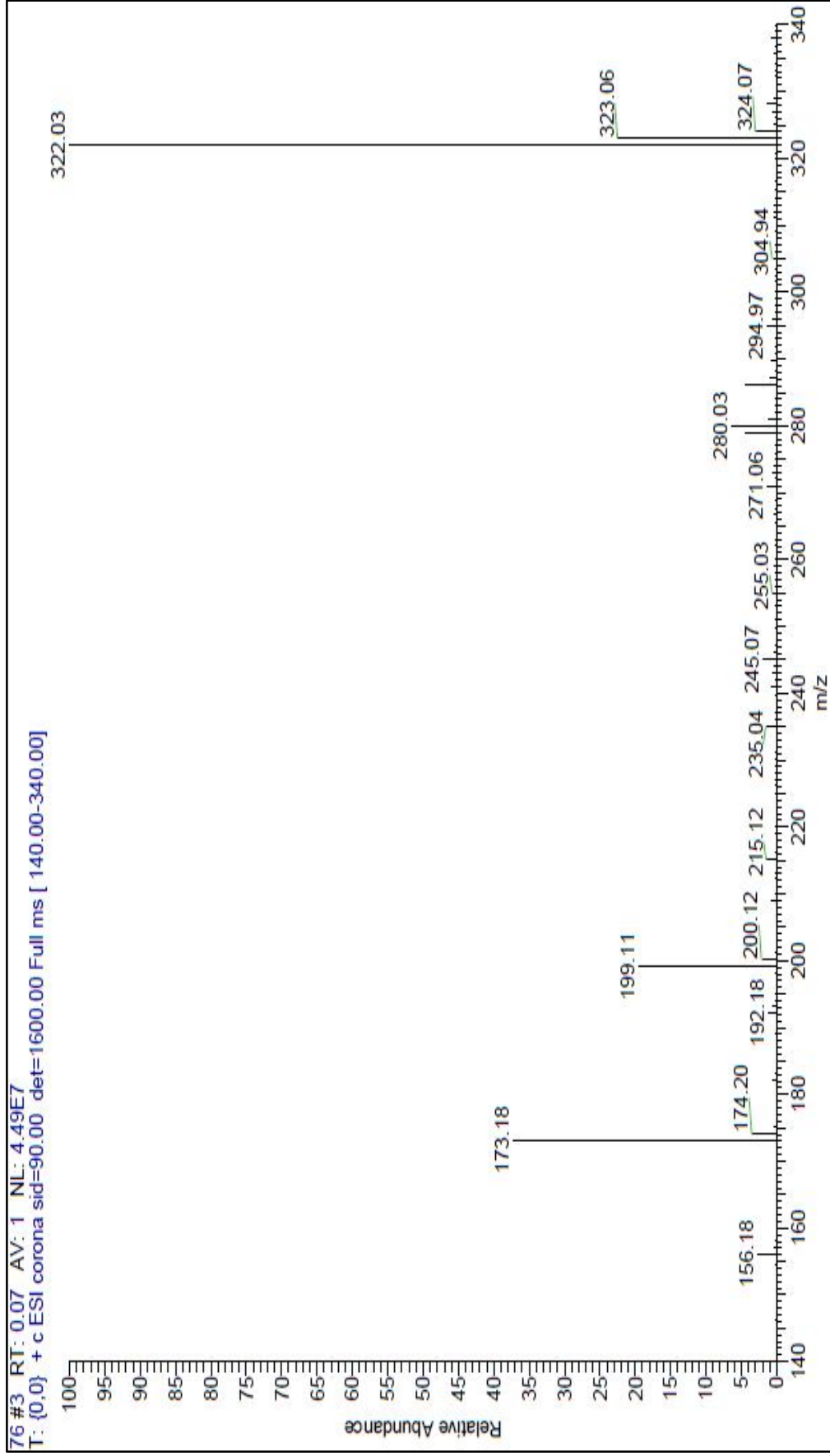
Şekil A.38. Molekülün 3m'lik <sup>13</sup>C NMR Spektromu



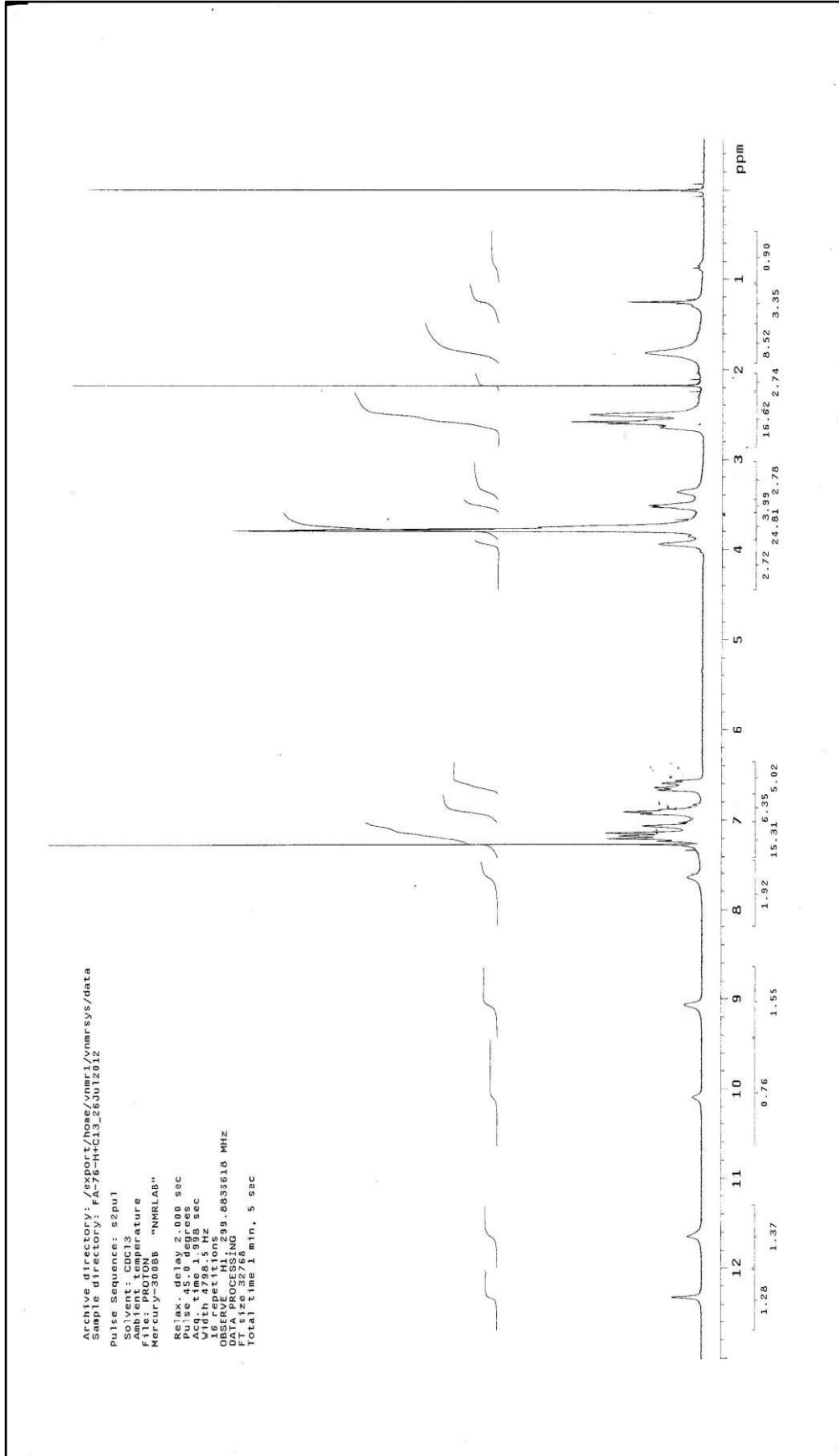


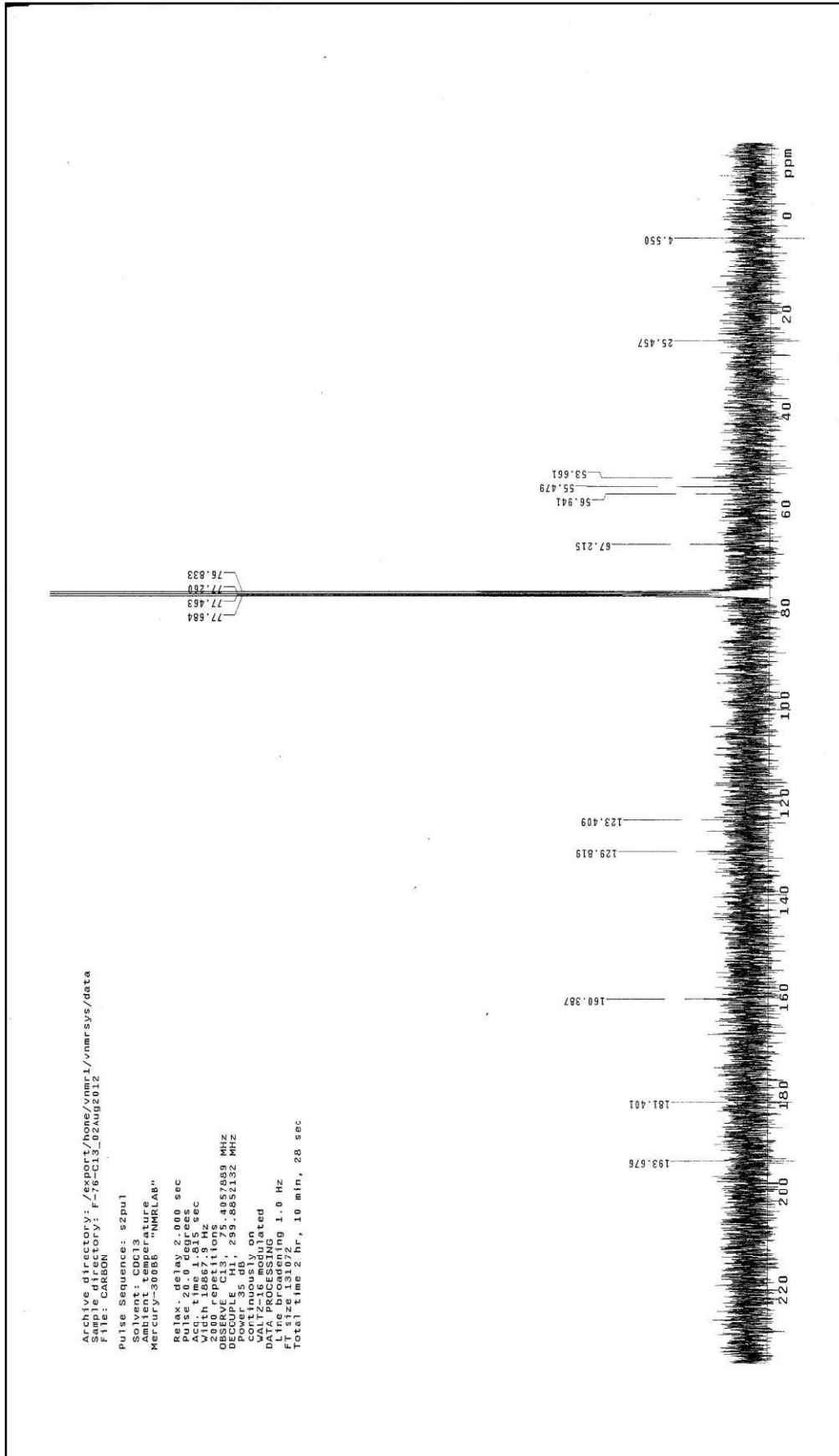
Şekil A.39. Molekül 3n'nin Kütle Spektrumu

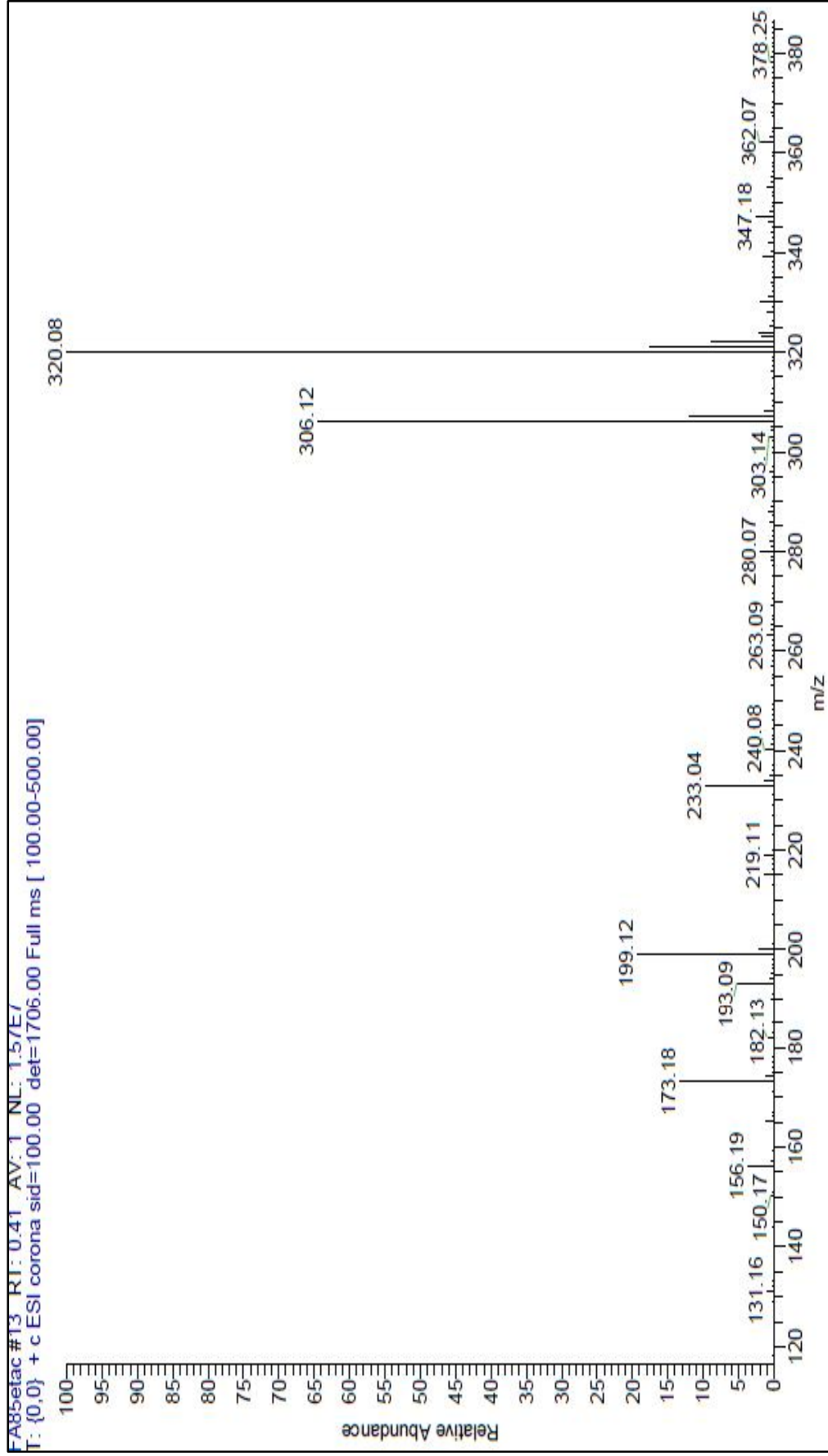
Şekil A.40. Molekülün  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrogramı



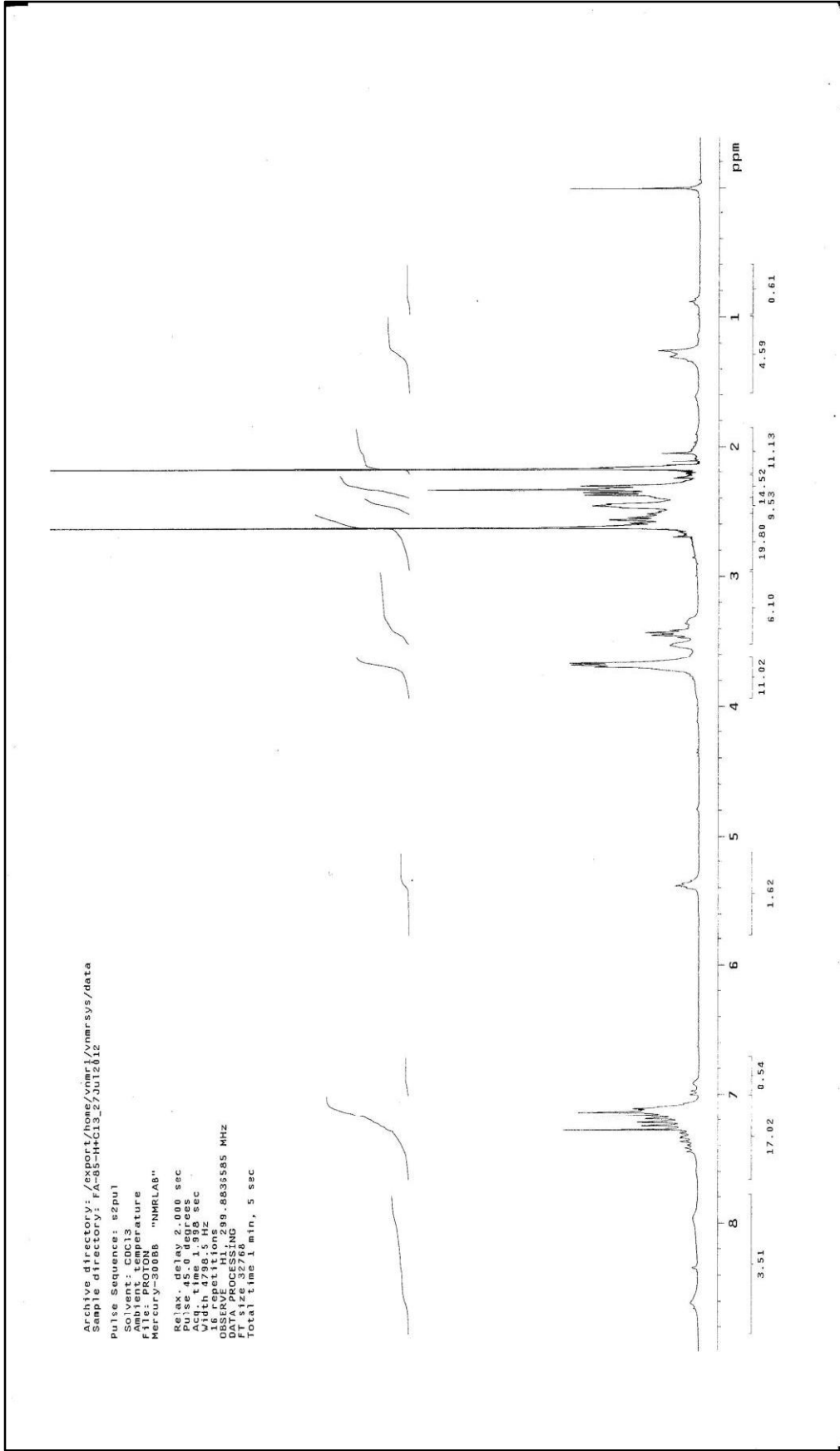
Şekil A.41. Molekülün 30'ün Kütle Spektrogramı

Şekil A.42. Molekül 30' min  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

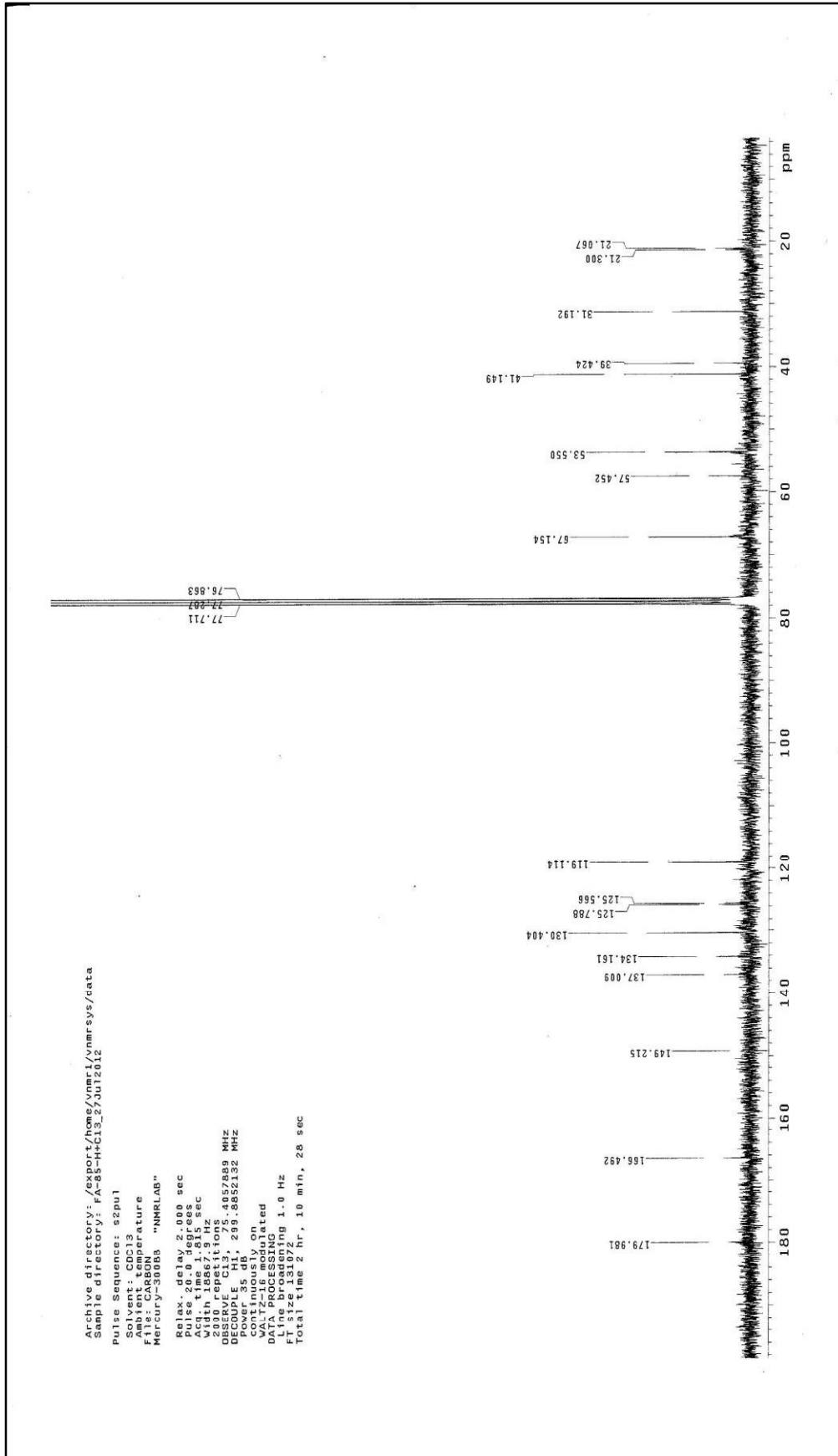
Şekil A.43. Molekülün 30' min  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



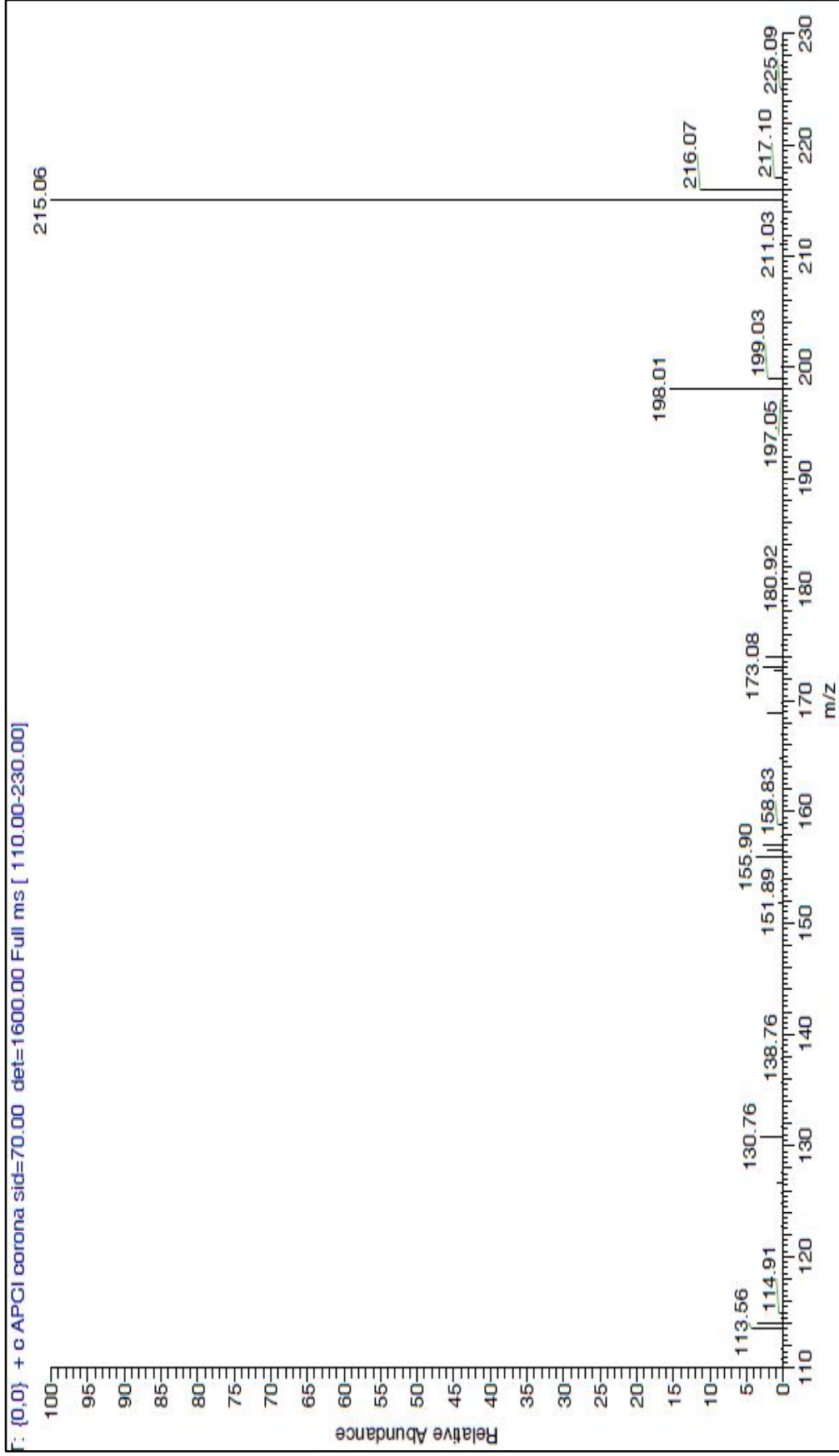
Şekil A.44. Molekül 36' nin Kütle Spektrogramı



Şekil A.45. Molekül 30' min  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

Şekil A.46. Molekül 30'mün  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu





Şekil A.47. Molekül 3p'nin Kütle Spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

Fatih ALKAN, 05.07.1979 da İzmir' de doğdu. İlk ve orta eğitimini Kiraz'da lise eğitimini Ödemiş'te tamamladı. 1996 yılında Ödemiş Lisesi'nden mezun oldu. 1998 yılında başladığı Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünden 2003 yılında mezun oldu. 2004 yılında Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'na bağlı Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü'ne atandı. Hayvansal kökenli gıdalarda veteriner ilaç kalıntılarının taranmasına yönelik metod geliştirme ve analiz çalışmaları ile TS/EN ISO 17025 kalite sisteminin uygulanmasında kalite yönetim birimi elemanı olarak yer aldı. Halen aynı kurumda çalışmaya devam etmektedir.