

Atf İçin: Akbaba Y, 2021, Potansiyel Biyolojik Aktif Bazı Asimetrik Feniletıl Üre Türevlerinin Sentezi. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(2): 1374-1384.

To Cite: Akbaba Y, 2021, Synthesis of Potentially Biologically Active Some Asymmetric Phenylethyl Urea Derivatives, Journal of the Institute of Science and Technology, 11(2): 1374-1384.

Potansiyel Biyolojik Aktif Bazı Asimetrik Feniletıl Üre Türevlerinin Sentezi

Yusuf AKBABA*

ÖZET: Bu çalışmada, bir dizi potansiyel biyolojik aktif asimetrik üre türevi sentezlenmiştir. Buna göre (R)-(+)-1-feniletılamin (7) 1,1'-karbonildiimidazol ile su içerisinde reaksiyona sokulmuş ve imidazolid ara ürünleri oluşturulmuştur. Daha sonra üzerine fenetilamin (8a) ve süstitüe fenetilamin türevleri (8b-e) verildi. Sonuç olarak, potansiyel biyolojik aktif yeni asimetrik üreler (R)-1-fenetil-3- (1-feniletıl) üre (9a) ve süstitüe türevleri (9b-e), % 60 - % 71 arasındaki verimlerle elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik üre, 1-feniletılamin, fenetilamin, 1,1'-karbonildiimidazol.

Synthesis of Potentially Biologically Active Some Asymmetric Phenylethyl Urea Derivatives

ABSTRACT: In this study, a number of potentially biologically active asymmetric urea derivatives were synthesized. Accordingly, (R)-(+)-1-phenylethylamine (7) was reacted with 1,1'-carbonyldiimidazole in water and imidazolide intermediates were formed. Then phenethylamine (8a) and substituted phenethylamine derivatives (8b-e) were given. As a result, potentially biologically active novel asymmetric ureas (R)-1-phenethyl-3-(1-phenylethyl) urea (9a) and substituted derivatives (9b-e) were obtained in yields between 60% - 71%.

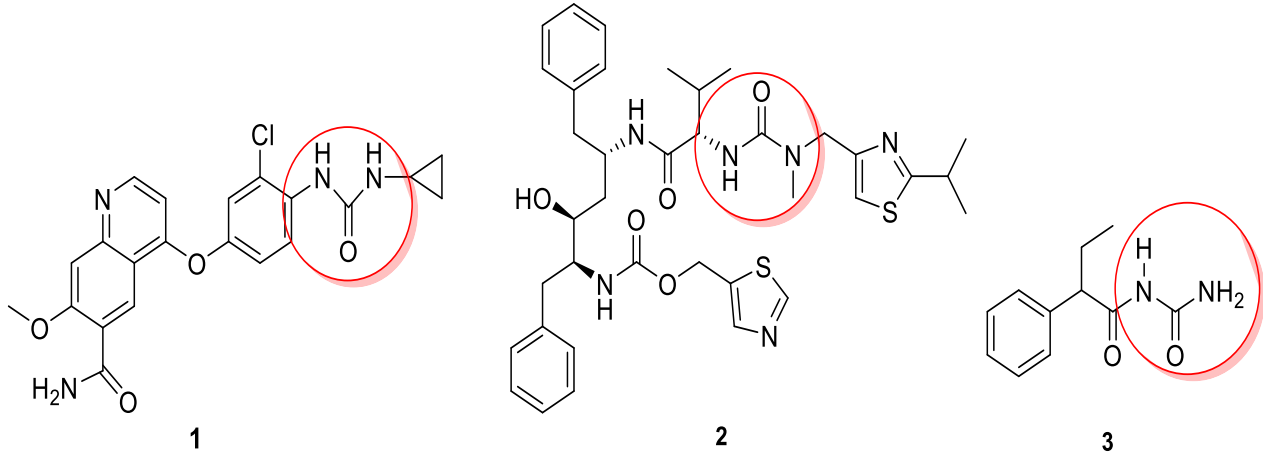
Keywords: Asymmetric urea, 1-phenylethylamine, phenethylamine, 1,1'-carbonyldiimidazole

¹ Yusuf AKBABA ([Orcid ID: 0000-0002-7770-0473](https://orcid.org/0000-0002-7770-0473)), Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Erzurum, Türkiye

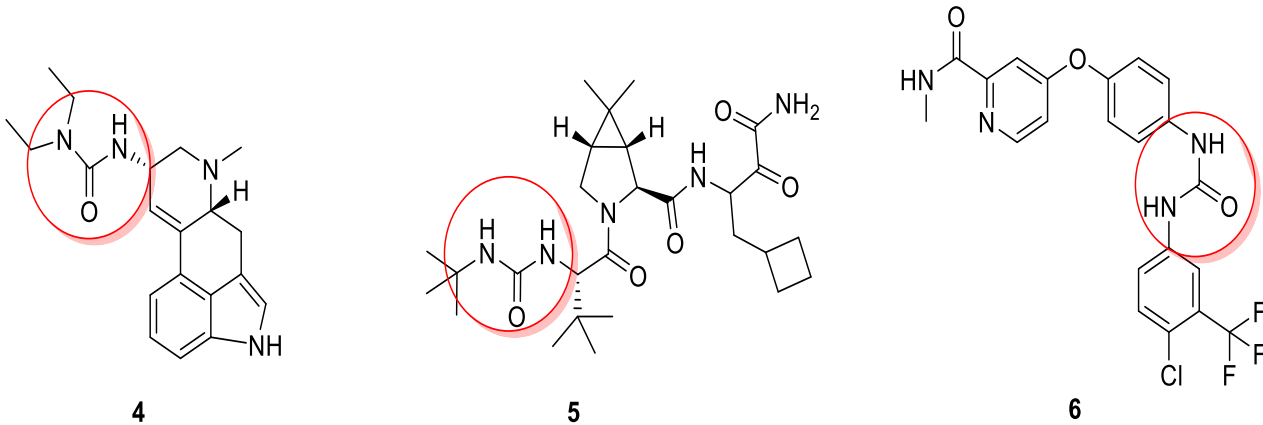
*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yusuf AKBABA, e-mail: yusuf.akbaba@erzurum.edu.tr

GİRİŞ

Sentetik olarak 1828 yılında Wohler tarafından ilk kez elde edilen üre kimyasal olarak $H_2N-CO-NH_2$ yapısına sahiptir. Günümüzde üre; tıpta, laboratuvarlarda, tarımda, endüstride, gübrelemede, ürinterapide ve enzim üreazları gibi birçok alanda kullanılmaktadır. (Madhava ve ark., 2012). Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda üre fonksiyonel grubu içeren çoğu bileşiğin ilaç sanayisinde her geçen gün artarak yerini aldığı ve bu bileşiklerin anti-kanser, anti-viral, anti-tüberküler, anti-konvulsan ve anti-mikrobiyal gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu belirtilmektedir (Pochampally ve ark., 2014).



Lenvatinib (**1**) belirli tiroid kanseri türlerinin tedavisinde ve diğer kanserler için de Lenvima ve Lenvanix ticari adıyla piyasada bulunan bir anti-kanser ilacıdır. Bununla beraber Lenvatinib (**1**) üzerine yapılan çalışmalarda VEGFR, VEGFR2 ve VEGFR3 kinazlarına karşı çoklu kinaz inhibitörü olduğu literatürde bildirilmiştir (Matsui ve ark., 2008). Norvir ticari adıyla satılan Ritonavir (**2**) HIV enfeksiyonu ile AIDS'in tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörü sınıfından antiretroviral bir bileşiktir (Zeldin ve Petruschke, 2004). Üre fonksiyonel grubu içeren önemli bileşiklerden birisi de ticari adı Laburide olarak bilinen Pheneturide (**3**) antikonvulsan bir ilaçtır (Byrne ve ark., 1999).



Ticari olarak Dopergin adıyla satılan Lisurid (**4**), Dopamin D2, D3 ve D4 reseptörlerinin yanı sıra serotonin 5-HT1A (Hofman ve ark., 2006) ve 5-HT2A / C reseptörlerine karşı yüksek bir afiniteye sahip olan bir ilaçtır (Marona-Lewicka ve ark., 2002). Victrelis ticari adıyla bilinen Boceprevir (**5**), genotip 1 hepatit C virüsüyle oluşan hepatitlerin tedavisinde kullanılan bir proteaz enzim inhibitörü ilacıdır (Njoroge ve ark., 2008). Nexavar ticari adıyla bilinen Sorafenib (**6**) primer böbrek kanseri (Escudier ve ark., 2007) ve ileri primer karaciğer kanseri (Llovet ve ark., 2008) tedavisi için onaylanmış bir kinaz inhibitörüdür.

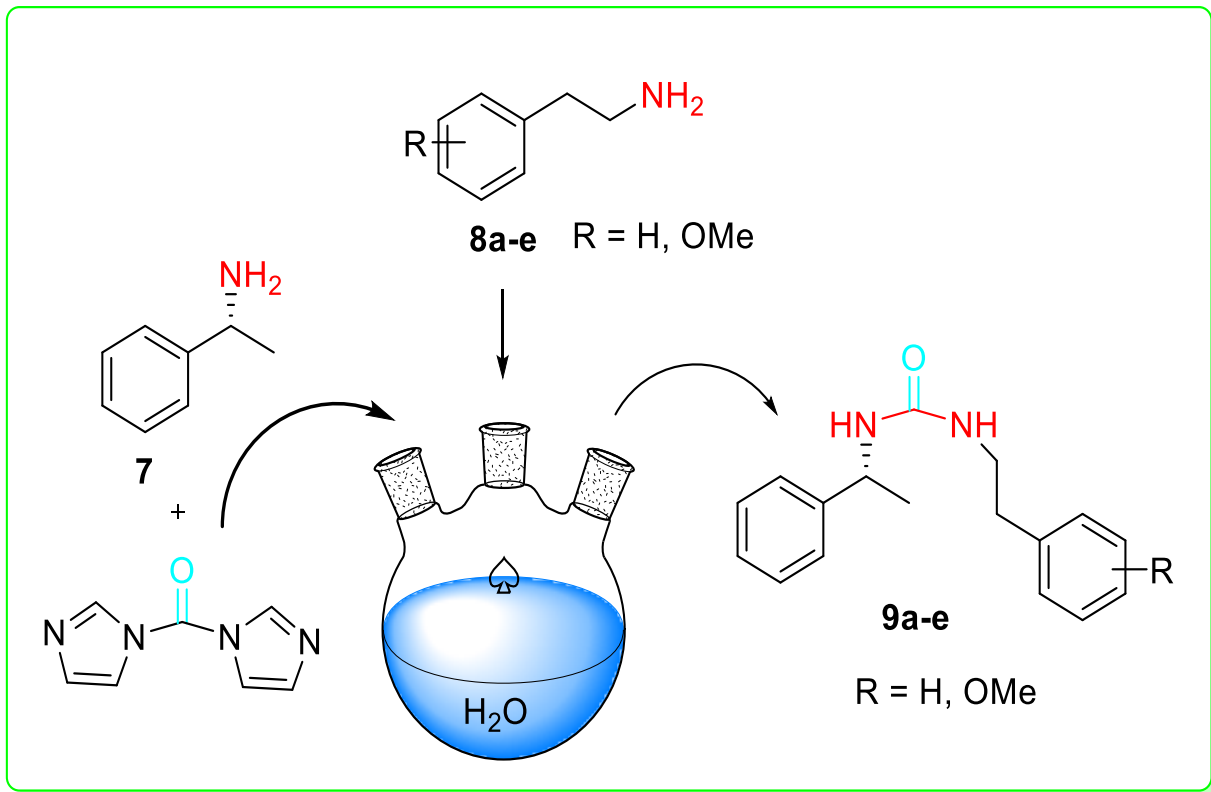
Şimdiye kadar yapılan çalışmalar gösteriyor ki üreler önemli biyolojik aktiviteler sergilemektedir. Bizde bu amaçla literatürde bilinen yöntemle tek basamakta sübtitüe feniletılamin türevlerinin asimetrik (R)-(+)-1-feniletılamin ile reaksiyonu sonucu potansiyel biyolojik aktif asimetrik üre türevlerini sentezini gerçekleştirdik.

MATERYAL VE METOT

Materyaller ve Cihazlar

Çalışmada çözücü olarak sadece su kullanılmış ve 1,1'-karbonildiimidazol, (R)-(+)-1-feniletılamin ile 2-feniletılamin türevleri ticari olarak satın alınıp herhangi bir saflaştırılma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır. ¹H NMR (400 MHz) ve ¹³C NMR (100 MHz) spektrumları Bruker Avance II spektrometresi ile alınmıştır. IR spektrumları Perkin-Elmer spektrofotometresi ile ATR de alınmıştır. Maddelerin erime noktaları da Thermo Scientific IA9100 cihazında belirlenmiştir. Çevirme açıları Bellingham + Stanley ADP220 polarimetre cihazı ile ölçülmüştür.

Asimetrik Ürelerin sentezi için Genel Yöntem:



Şekil 1. Asimetrik üre türevlerinin sentezi için genel yöntem

Yeni asimetrik ürelerin sentezi literatüre benzer şekilde gerçekleştirildi (Padiya ve ark., 2008). Buna göre (R)-(+)-1-feniletılamin (7) (3.3 mmol) ve hemen akabinde CDI (1,1-Karbonil diimidazol) (3.6 mmol) alınarak 0°C de 20 mL H₂O içerisinde 30 dakika, daha sonra oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımına 2-feniletılamin türevleri (8a-e) (3,6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda cam balonda oluşan beyaz kalıntı filtre kâğıdından süzülüp 50°C' de etüvde kurutuldu.

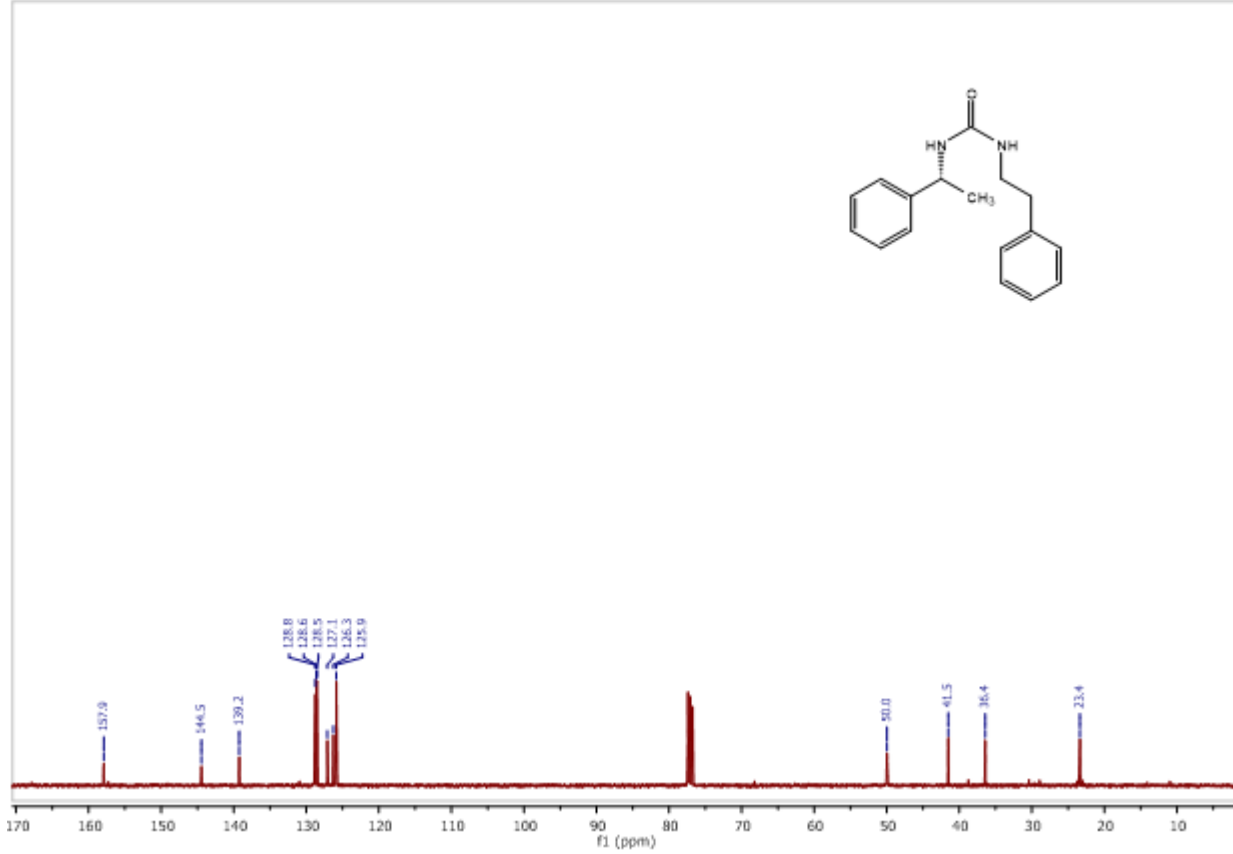
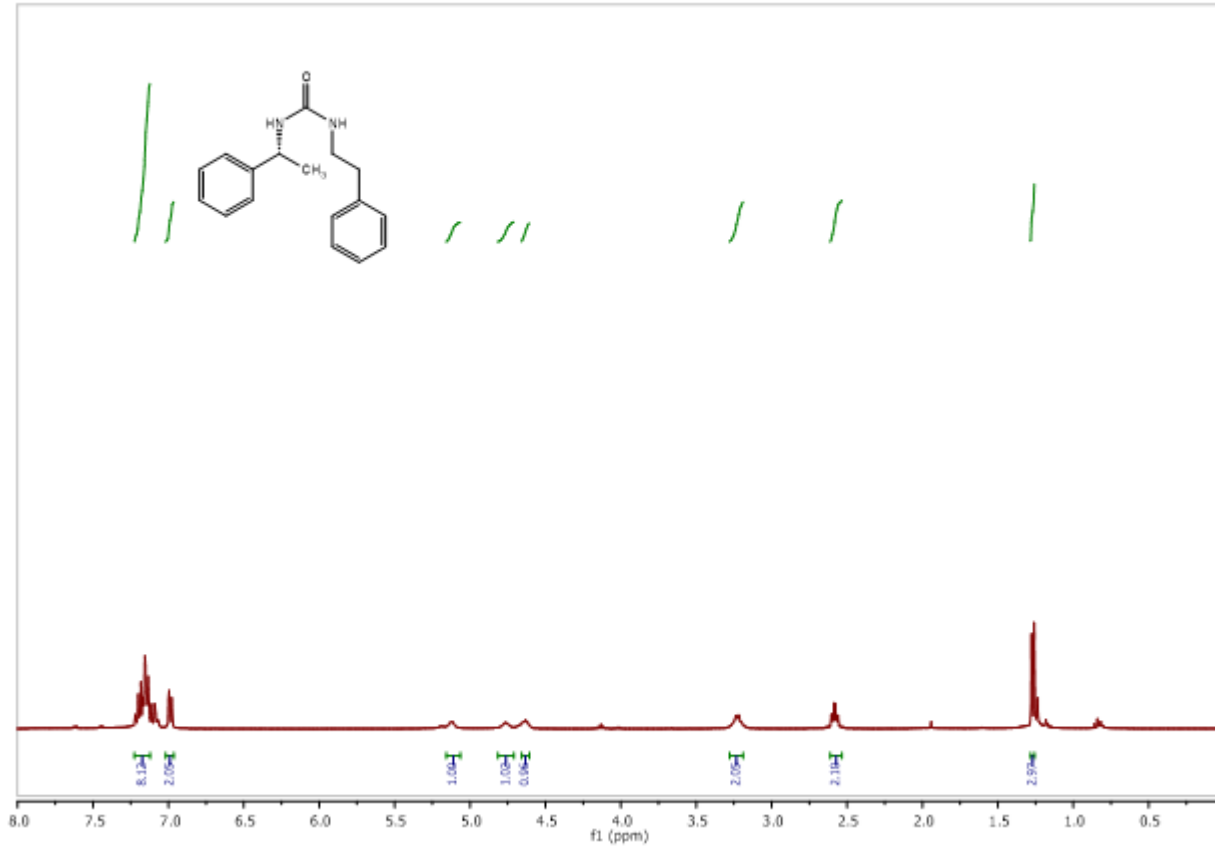
(R)-1-fenetyl-3-(1-feniletıl)üre (9a): Beyaz renkli katı madde (%66 verim). **Erime noktası:** 53-55 °C; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 7.23 – 7.09 (m, 8H, ArH), 6.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, ArH), 5.12 (bs, 1H, NH), 4.76 (bs, 1H, NH), 4.65 (m, 1H, CH-N), 3.26-3.20 (m, 2H, CH₂), 2.65 – 2.52 (m, 2H, CH₂), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 157.9 (CO), 144.4 (C), 139.2(C), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (2CH), 49.9 (CH), 41.5 (CH₂), 36.4 (CH₂), 23.4 (CH₃). **IR (v, cm⁻¹):** 3315, 3026, 1626, 1558, 1494, 1450 1246. **Çevirme açısı:** $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ (c 1, CHCl_3)$

(R)-1-(2-metoksifenetyl)-3-(1-feniletıl)üre (9b): Beyaz renkli katı madde (%63 verim). **Erime noktası:** 108-110 °C; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 7.36 – 7.20 (m, 6H, ArH), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH), 6.89-6.83 (m, 2H, ArH), 5.18 (bd, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH), 4.86-4.82 (m, 1H, NH), 4.81 – 4.78 (m, 1H, CH-N), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.35-3.32 (m, 2H, CH₂), 2.80 – 2.74 (m, 2H, CH₂), 1.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 157.9 (CO), 157.5 (C), 144.4 (C), 130.6 (CH), 128.6 (2CH), 127.7 (CH), 127.4 (C), 127.1 (CH), 125.9 (2CH), 120.6 (CH), 110.4(CH), 55.2 (OCH₃), 49.8(CH), 40.4 (CH₂), 31.1 (CH₂), 23.2 (CH₃). **IR (v, cm⁻¹):** 3321, 2962, 2359, 2343, 1616, 1574, 1495, 1247. **Çevirme açısı:** $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ (c 1, CHCl_3)$

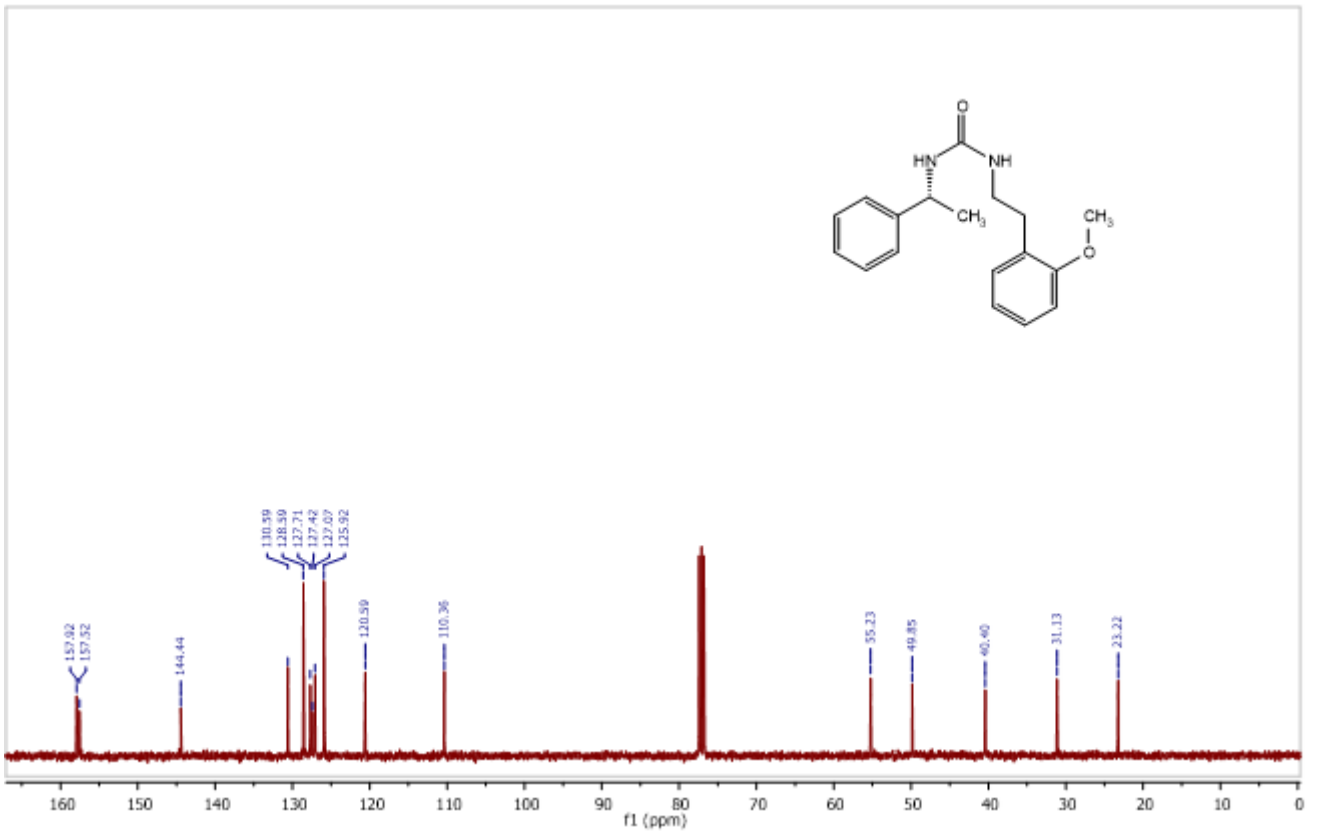
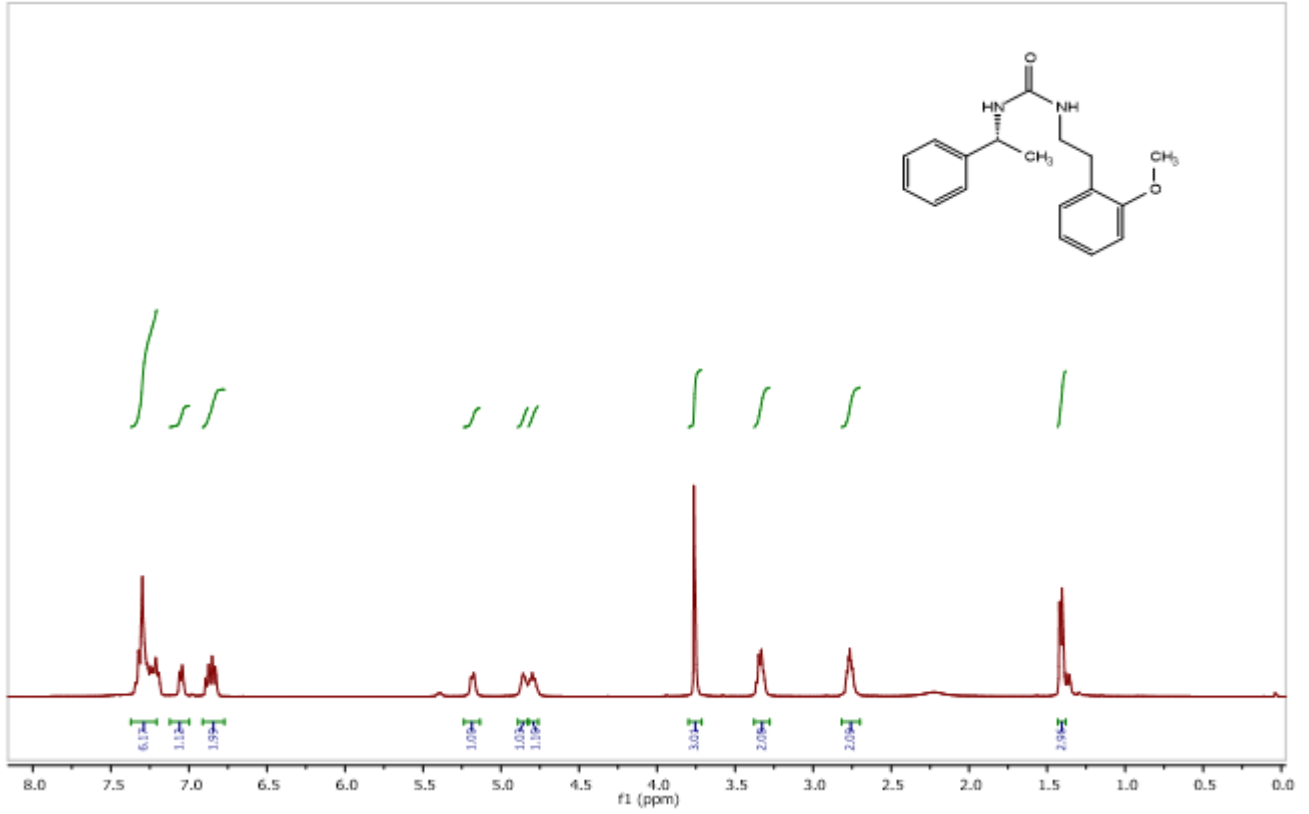
(R)-1-(3-metoksifenetyl)-3-(1-feniletıl)üre (9c): Beyaz renkli katı madde (%60 verim). **Erime noktası:** 83-85 °C;. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 7.36 – 7.17 (m, 6H, ArH), 6.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.71-6.68 (m, 2H, ArH), 5.56 (bd, *J* = 6.5 Hz, 1H, NH), 5.20 (bs, 1H, NH), 4.80-4.76 (m, 1H, CH-N), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.42 – 3.19 (m, 2H, CH₂), 2.69-2.65 (m, 2H, CH₂), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 159.7 (CO), 158.1(C), 144.6 (C), 140.9 (C), 129.5 (CH), 128.6 (2CH), 127.0(CH), 125.8 (2CH), 121.1 (CH), 114.4(CH), 111.8(CH), 55.1 (OCH₃), 49.8(CH), 41.4 (CH₂), 36.5 (CH₂), 23.3 (CH₃) **IR (v, cm⁻¹):** 3327, 3005, 2988, 2359, 2343, 1624, 1558, 1495, 1275, 1261. **Çevirme açısı:** $[\alpha]_D^{25} = -1^\circ (c 1, CHCl_3)$

(R)-1-(4-metoksifenetyl)-3-(1-feniletıl)üre (9d): Beyaz renkli katı madde (%71 verim). **Erime noktası:** 83-85 °C;. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 7.33–7.22 (m, 5H, ArH), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 5.38 (bd, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH), 5.01 (bs, 1H, NH), 4.82-4.72 (m, 1H, CH-N), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.38–3.22 (m, 2H, CH₂), 2.78–2.52 (m, 2H, CH₂), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 158.08 (CO), 158.00 (C), 144.5 (C), 131.2 (C), 129.7 (2CH), 128.6 (2CH), 127.1 (CH), 125.8 (2CH), 113.9 (2CH), 55.22 (OCH₃), 49.92(CH), 41.73(CH₂), 35.48(CH₂), 23.39 (CH₃). **IR (v, cm⁻¹):** 3317, 3003, 2988, 2359, 1574, 1558, 1154, 1456, 1275, 1259. **Çevirme açısı:** $[\alpha]_D^{25} = +1^\circ (c 1, CHCl_3)$

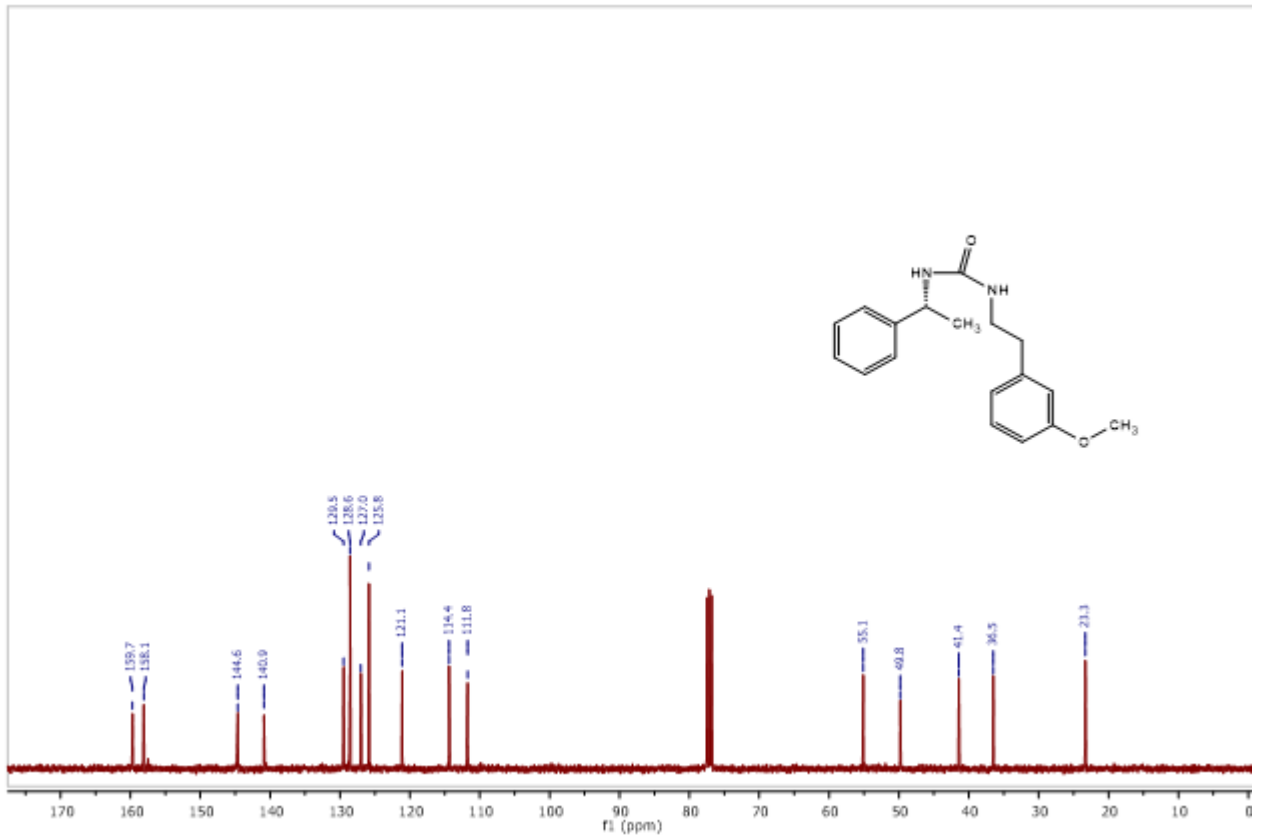
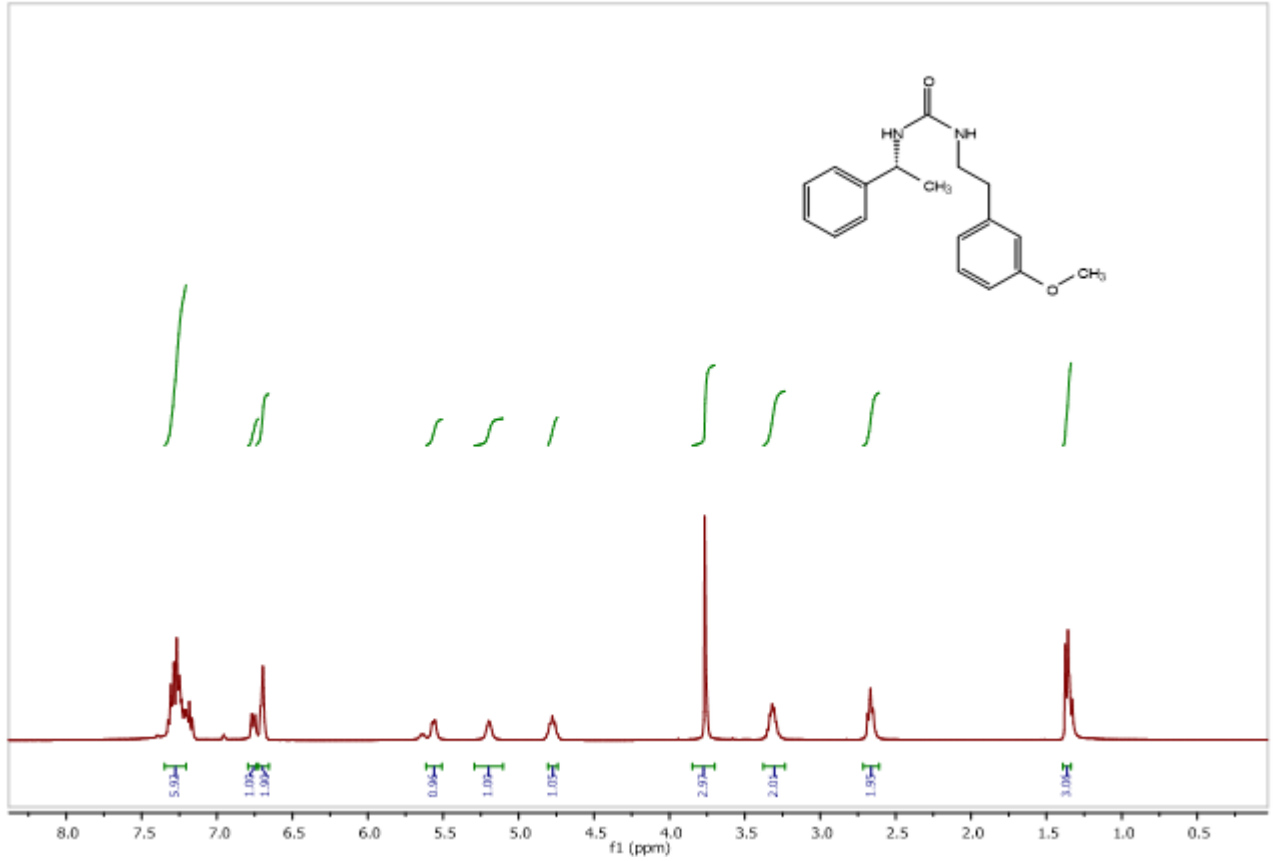
(R)-1-(3,4-dimetoksifenetyl)-3-(1-feniletıl)üre (9e): Beyaz renkli katı madde (%70 verim). **Erime noktası:** 81-83 °C;. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 7.44 – 7.14 (m, 5H, ArH), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.67 – 6.57 (m, 2H, ArH), 5.24 (bd, *J* = 6.9 Hz, 1H, NH), 4.89 (bs, 1H, NH), 4.79-4.74 (m, 1H, CH-N), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.35-3.30 (m, 2H, CH₂), 2.71 – 2.59 (m, 2H, CH₂), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 157.9(CO), 148.9(C), 147.4(C), 144.4(C), 131.7(C), 128.6(2CH), 127.1(CH), 125.8(2CH), 120.6 (CH), 111.9 (CH), 111.3 (CH), 55.8 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 49.95 (CH), 41.60 (CH₂), 35.94 (CH₂), 23.3(CH₃) **IR (v, cm⁻¹):** 3647, 3566, 3003, 2987, 2359, 2343, 1716, 1558, 1541, 1275,1261. **Çevirme açısı:** $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ (c 1, CHCl_3)$



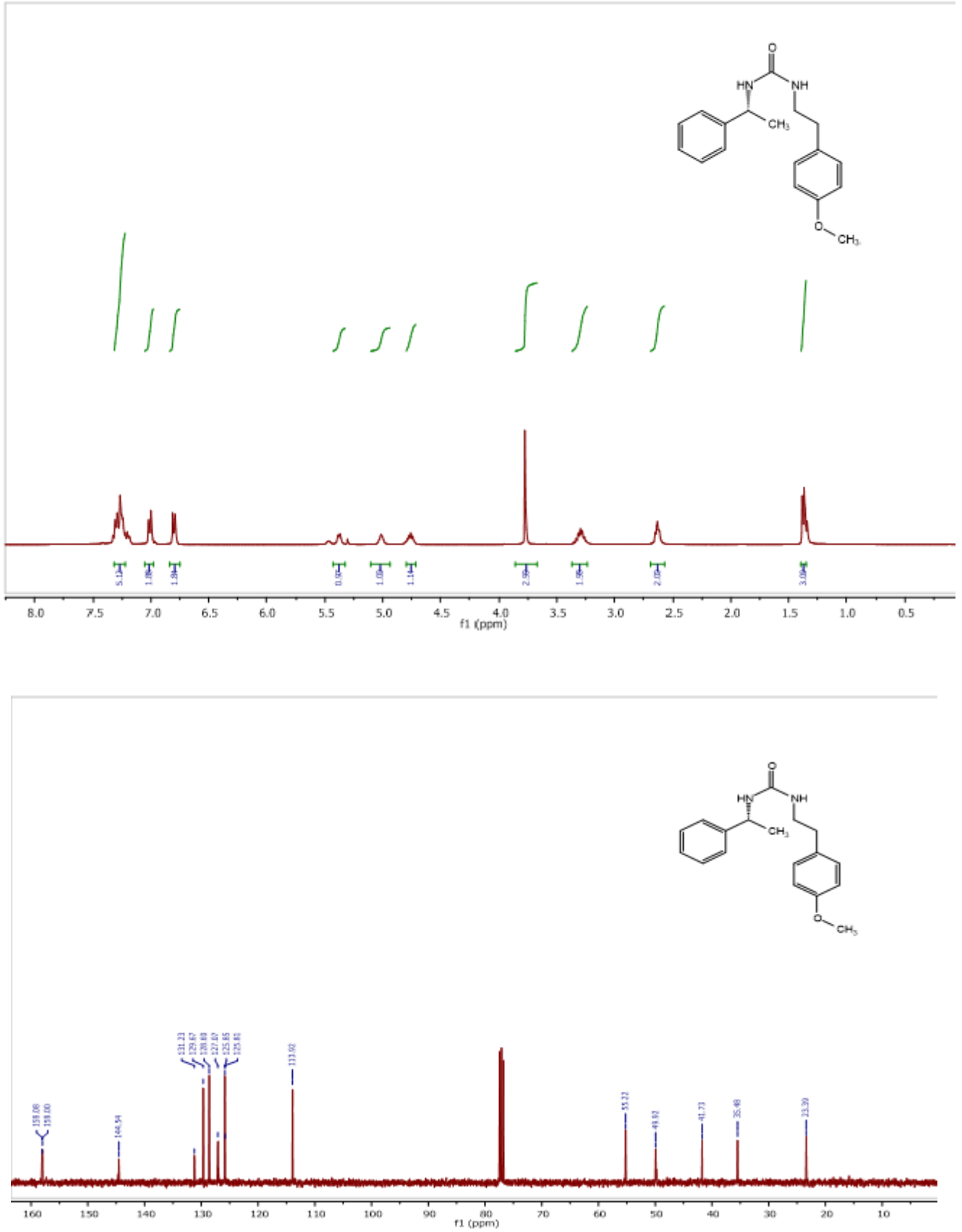
Şekil 2. (R)-1-fenetil-3-(1-feniletıl)üre (9a) bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları



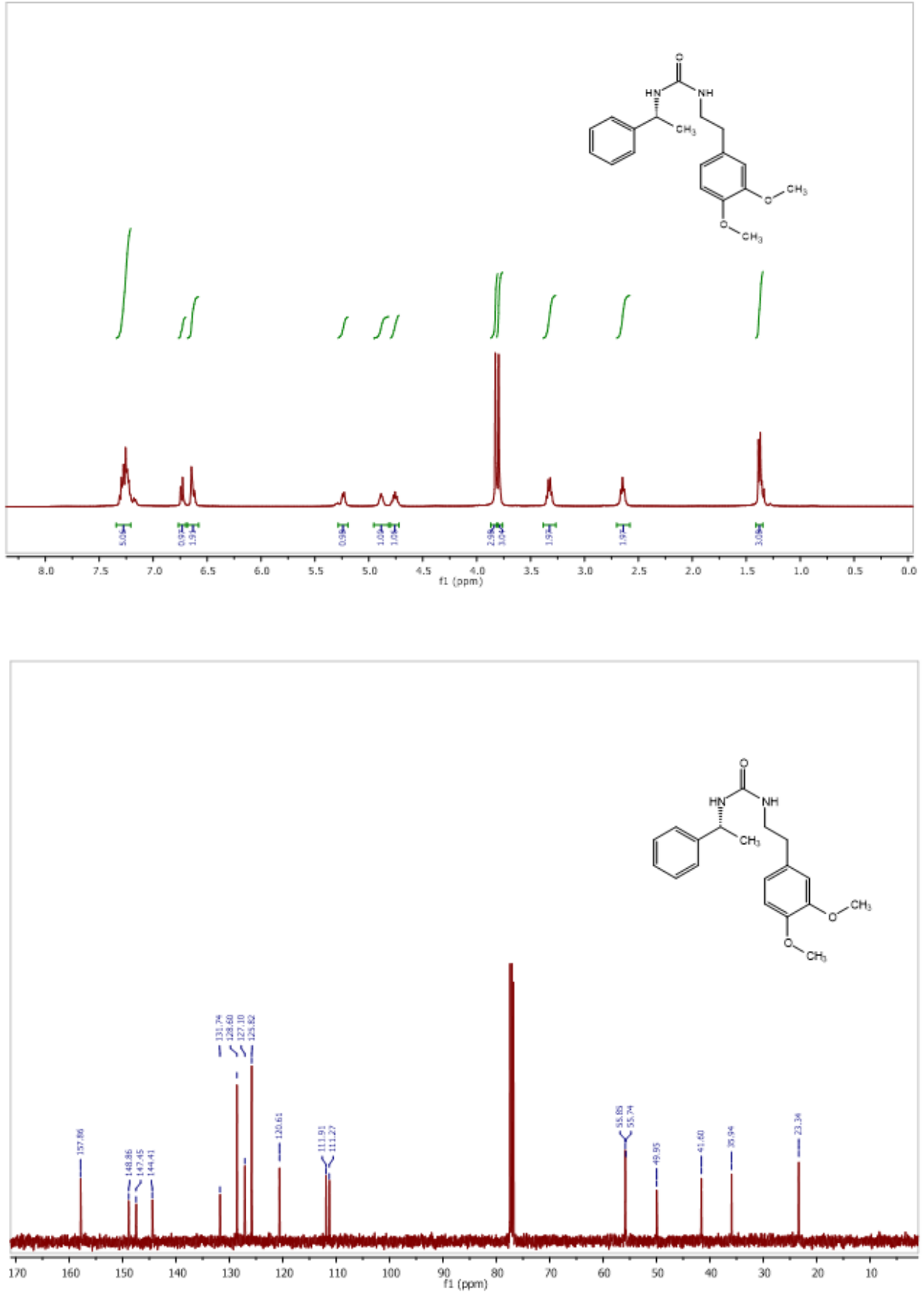
Şekil 3. (R)-1-(2-metoksifenetil)-3-(1-feniletıl)üre (**9b**) bileşiğine ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



Şekil 4. (R)-1-(3-metoksifenetil)-3-(1-feniletıl)üre (9c) bileşiğine ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



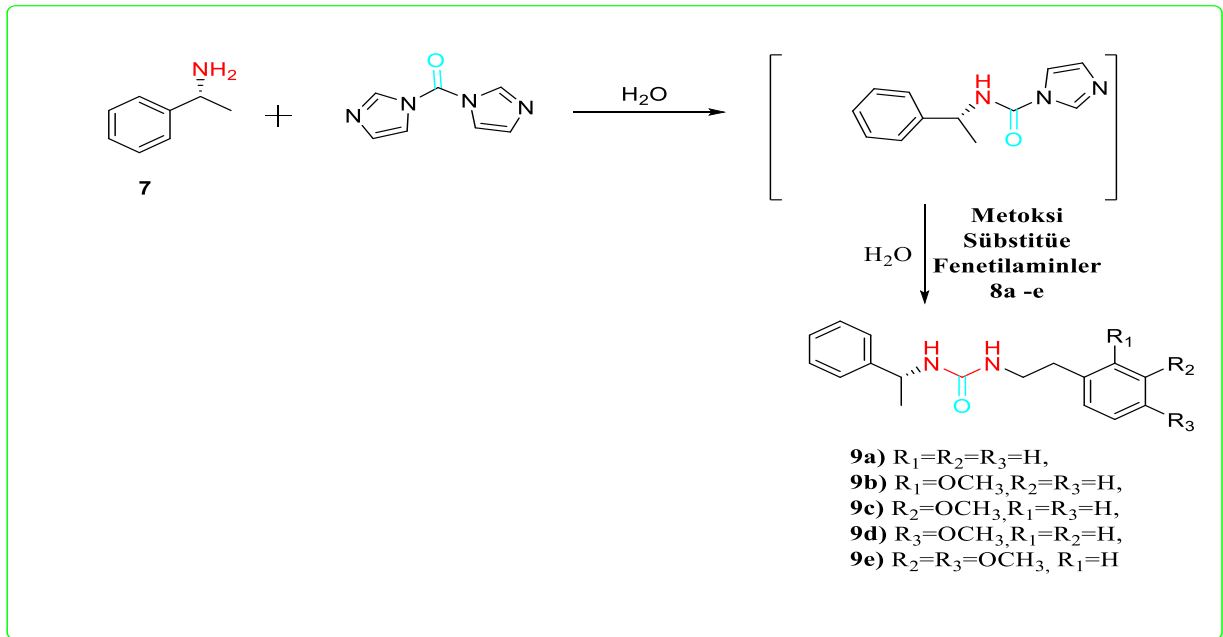
Şekil 5. (R)-1-(4-metoksifenetil)-3-(1-feniletıl)üre (9d) bileşiğine ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



Şekil 6. (R)-1-(3,4-dimetoksifenetil)-3-(1-feniletıl)üre (9e) bileşiğine ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlar

BULGULAR VE TARTIŞMA

Literatürde yapılan çalışmalar gösteriyor ki ilaç endüstrisinde üre türevi bileşiklere olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Bununla beraber ayrıca üre fonksiyonel grubu içeren ilaç veya önemli biyolojik aktivite gösteren birçok üre bileşiğinin asimetrik merkeze sahip olduğu ve tek bir enantiyomerinin izole edilerek kullanıldığı görülmektedir. Literatürde bununla ilgili aktivite çalışmalarına bakıldığında çoğu zaman R ve S enantiyomerlerinin farklı aktiviteler sergiledikleri görülmektedir. Aynı bileşiğin izole edilen stereoizomerlerinden biri canlı organizmalarda yıkıma yol açabilecekken diğer izomer ilaç etken molekülü olabilmektedir. Bu da stereoizomerizmin ne kadar önemli olduğunu kanıtlamaktadır. Bu amaç doğrultusunda yaptığımız çalışmada tek bir izomerin kullanılması büyük önem arz etmektedir. Bununla beraber Padiya ve ark., (2012) tarafından bildirilen yöntemle göre ılıman şartlarda, çözücü olarak sadece su ortamında yeşil kimya ile hedef asimetrik ürünlerin sentezlenmesi konunun önemini bir kat daha artırmaktadır. Özgeriş (2020) tarafından yapılan yakın tarihli çalışmalarda ise süstitüe fenetilamin türevlerinden simetrik ve asimetrik üre türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Özgeriş 2020; Özgeriş 2020). Bu bilgiler ışığında potansiyel biyolojik aktif asimetrik hedef bileşikler **9a-e** % 60-68 verimle tarafımızdan ilk kez sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır.



Şekil 7. Sentezi yapılan asimetrik üre türevi bileşikler (**9a-e**)

SONUÇ

Sonuç olarak, birçok biyolojik aktiviteye sahip üre fonksiyonel grubu içeren bileşiklerin yeni potansiyel biyolojik aktif asimetrik türevleri **9a-e** literatüre kazandırılmıştır. Bu reaksiyonlar tek basamakta, çok fazla kimyasal ve zaman harcamadan, ılıman şartlar altında, 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) ve çözücü olarak sadece suyun kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Erzurum Teknik Üniversitesi Yüksek Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında Yapılmıştır. Ayrıca NMR spektrumları Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde alınmıştır. Her iki kurumda teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması

Makaleye ait çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

Yazar Katkısı

Makalenin planlanması, yürütülmesi ve yazılması makale tek yazarı olarak tarafımda yapıldığı beyan ederim.

KAYNAKLAR

- Byrne B, Rotchild R, 1999. ¹H NMR studies of drugs with achiral and chiral lanthanide shift reagents: applications to the anticonvulsant pheneturide. *Chirality*, 11 (7): 529-535.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, 2007. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 356 (2): 125–34
- Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz HH, Jähnichen S, Horowski R, Latté KP, Palla D, Schurad B, 2006. Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT_{2B} receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol*, 29 (2): 80–6.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. 2008. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 359 (4): 378–90.
- Madhava G, Subbaiah KV, Sreenivasulu R, and Naga Raju C, 2012. Synthesis of novel urea and thiourea derivatives of diphenylphosphoramidate and their antimicrobial activity. *Der Pharmacia Lettre*, 4 (4): 1194-1201.
- Marona-Lewicka D, Kurrasch-Orbaugh DM, Selken JR, Cumbay MG, Lisnicchia JG, Nichols DE, 2002. Re-evaluation of lisuride pharmacology: 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor-mediated behavioral effects overlap its other properties in rats. *Psychopharmacology*, 164 (1): 93–107.
- Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, Watanabe T, Tsuruoka A, Asada M, 2008. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clinical Cancer Research*, 14 (17): 5459–65.
- Njoroge FG, Chen KX, Shih NY, Piwinski JJ, 2008. Challenges in modern drug discovery: a case study of boceprevir, an HCV protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infectio. *Acc. Chem. Res.* 41 (1): 50–9.
- Özgeriş B, 2020. Synthesis of potentially biologically active novel phenolic derivatives of unsymmetrical ureas from substituted phenethylamines. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 151(12): 1851–1857.
- Özgeriş B, 2020. Süstitüe Fenetilaminlerin Bazı Simetrik ve Asimetrik Üre Türevlerinin Sentezi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 10 (3): 1839-1847.
- Padiya KJ, Gavade S, Kardile B, Tiwari M, Bajare S, Mane M, Gaware V, Varghese S, Harel D, and Kurhade S, 2012. Unprecedented “In Water” Imidazole Carbonylation: Paradigm Shift for Preparation of Urea and Carbamate. *Organic Letters*, 14 (11): 2814–2817.
- Pochampally J, Valeru A, Macha R, Kishorekumar A, Tigulla P, Gandu B, Gangagnirao A, 2014. Design, Efficient new synthesis, evaluation of antimicrobial activity and molecular modelling studies of novel aryl substituted urea derivatives. *Der Pharma Chemica*, 6 (2): 269-282.
- Zeldin RK, Petruschke RA, 2004. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53 (1): 4–9.