

Süstitüe Fenetilaminlerin Bazı Simetrik ve Asimetrik Üre Türevlerinin Sentezi

Bünyamin ÖZGERİŞ^{1*}

ÖZET: Bu çalışmada, süstitüe fenetilaminlerden (**8-12**) karbonildiimidazol (CDI) ile ılıman şartlarda simetrik ve asimetrik bazı üre türevleri (**13-22**) sentezlenmiştir. Bunun için öncelikle süstitüe fenetilaminler karbonildiimidazol ile su içerisinde reaksiyona sokulmuş ve imidazolid ara ürününün oluşmasından sonra ikinci bir süstitüe fenetilamin (**8-12**) verilerek hedef ürünler (**13-22**) % 43 - % 66 arasında verimlerle sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Simetrik üre, asimetrik üre, süstitüe fenetilamin, karbonildiimidazol.

Synthesis of Some Symmetrical and Non-Symmetrical Urea Derivatives of Substituted Phenethylamines

ABSTRACT: In this study, some symmetrical and non-symmetrical urea derivatives (**13-22**) have been synthesized from substituted phenethylamines (**8-12**) with carbonyldiimidazole (CDI) under mild conditions. For this purpose, substituted phenethylamines were reacted with carbonyldiimidazole in water, and after the formation of the imidazolide intermediate, the corresponding products (**13-22**) have been synthesized in yields between 43% - 66% by giving a second substituted phenethylamine (**8-12**).

Keywords: Symmetrical urea, non-symmetrical urea, substituted phenethylamine, carbonyldiimidazole.

¹Bünyamin ÖZGERİŞ (Orcid ID: 0000-0002-3783-6501), Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Erzurum, Türkiye

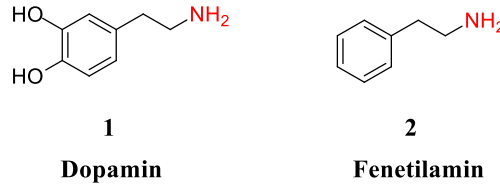
*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Bünyamin ÖZGERİŞ, e-mail: bunyamin.ozgeris@erzurum.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 07-02-2020

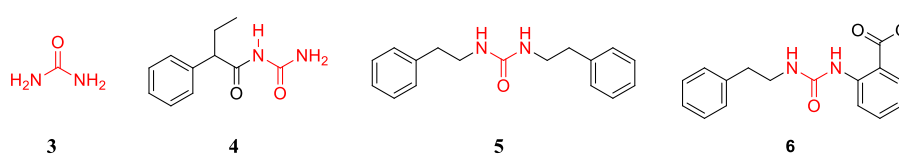
Kabul tarihi / Accepted: 05-05-2020

GİRİŞ

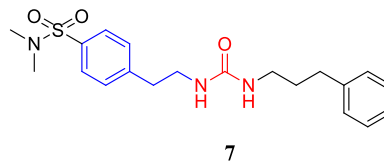
Vücudumuzda doğal yollarla oluşan organik bileşikler bulunup, bunların eksik veya fazla olması durumunda çeşitli hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Dopamin (**1**) de bu tarz organik bileşiklerden olup nörotransmitter olarak görev yapan amin grubu içeren fenolik bir bileşiktir (Sellami ve ark., 2013). Dopamin (**1**), oksidan ve serbest radikallere karşı beyinde antioksidan savunma sistemi sağlayarak merkezi sinir sistemindeki hasarları engellemektedir (Klegeris ve ark., 1995). Dopamine benzer yapıdaki bileşikler de amin fonksiyonel grubu içerirler ve bu bileşiklerden biri de Fenetilamin (**2**) dir (Cannon, 1985). Fenetilamin ve türevlerinin psikoaktif ilaç ve uyarıcı etkilerinin olduğu bilinmektedir (Hanson ve ark., 2005).



İlk kez 1828 yılında Alman kimyacı Friedrich Wöhler tarafından laboratuvar ortamında sentetik olarak elde edilen üre (**3**), H_2NCONH_2 kimyasal yapısına sahiptir ve tarım, endüstri, otomobil, laboratuvar, tıp gibi uygulama alanlarında kullanılmaktadır (Madhava ve ark., 2012). Türevleri antibiyotik, antikanser, antiaterosklerotik, antifungal, antibakteriyel, antiHIV, antikonvulsan, antiviral ve analjezik gibi geniş spektrumda biyolojik aktiviteler göstermektedir (Pochampally ve ark., 2014). Laburide ticari adıyla piyasaya sürülen ve üre grubu içeren Pheneturide (**4**) antikonvulsan bir ilaçtır (Byrne ve ark., 1999). Bir simetrik üre türevi olan N,N'-difenetilüre (**5**) bileşiğinin 3T3-L1 hücrelerinde PPAR γ ekspresyonunu düzenleyerek adiposit farklılaşmasını desteklediği bildirilmiştir (Choi ve ark., 2011). Bir başka çalışmada ise Boonlarppradab ve arkadaşları fenetilamin halkası içeren ve asimetrik bir üre türevi olan 2-(3-fenetil-ürido)-benzoik asit metil ester (**6**) bileşiğinin KB, MCF-7, NCI-H187 ve Vero hücre hattı sitotoksik testlerinde aktif olduğunu bulmuşlardır (Boonlarppradab ve ark., 2016).



Manickam ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada fenetilamin grubu içeren asimetrik üre türevi (**7**) bileşiğini sentezlemişler ve bu bileşiğin sistolik kalp yetmezliğinin tedavisinde kardiyak miyosin aktivatörlerinin keşfi için yeni bir iskelet olduğunu kanıtlamışlardır (Manickam ve ark., 2018).



Bahsedildiği üzere birçok biyolojik aktivite içeren bu tarz bileşiklerin sentezi üzerine de oldukça kapsamlı çalışmalar geçmişten günümüze kadar süregelmiştir. Literatürde son yıllarda simetrik ve asimetrik üre türevlerinin sentezi için çevreye daha zararsız olan dialkil temelli değişim yöntemleri (Diaz ve ark., 2007) ve aminlerin oksidatif karbonilasyonu (Tundo ve Selva, 2002) gibi birçok yöntem geliştirilmiş olmasına rağmen, ürelerin hızlı ve kolay bir şekilde sentezlenmesi için fosgen, trifosgen (McMorris ve ark., 2010), 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) (Chaturvedi, 2005), karbonilimidazolyum tuzu, kloroformatlar, izosiyanatlar (McMorris ve ark., 2010) veya karbamoilklorürler kullanılmaktadır. Bu reaktiflerin çoğu önemli dezavantajlar içermektedir. Fosgen ve trifosgen yüksek derecede toksik ve neme duyarlıyken, karbamoil klorür ve izosiyanatlar da ticari olarak temin edilebilirliği açısından

sınırlıdır. Bunlar arasında 1,1'-karbonildiimidazol nispeten hafiftir ve en çok kullanılan reaktif maddedir. Ayrıca bu reaktifler reaksiyonlarda bir çözücü ile beraber kullanılmaktadır. Padiya ve grubunun yapmış oldukları çalışmanın yöntemine göre ise yukarıda dezavantajlarından bahsedilen reaktiflerin yerine daha ılıman koşullara sahip olan 1,1'-karbonildiimidazol ve çözücü yerine de suyun kullanılması ile simetrik ve asimetrik üre türevlerinin sentezi yapılabilmektedir (Padiya ve ark., 2012).

Bu çalışmada potansiyel biyolojik aktif, fenetilamin halkası içeren simetrik ve asimetrik üre türevlerinin sentezi, fosgen vb. gibi dezavantajları olan reaktiflerin yerine 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) ile daha ılıman koşullarda ve reaksiyonlar çevreye duyarlı bir şekilde su içerisinde gerçekleştirilmiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

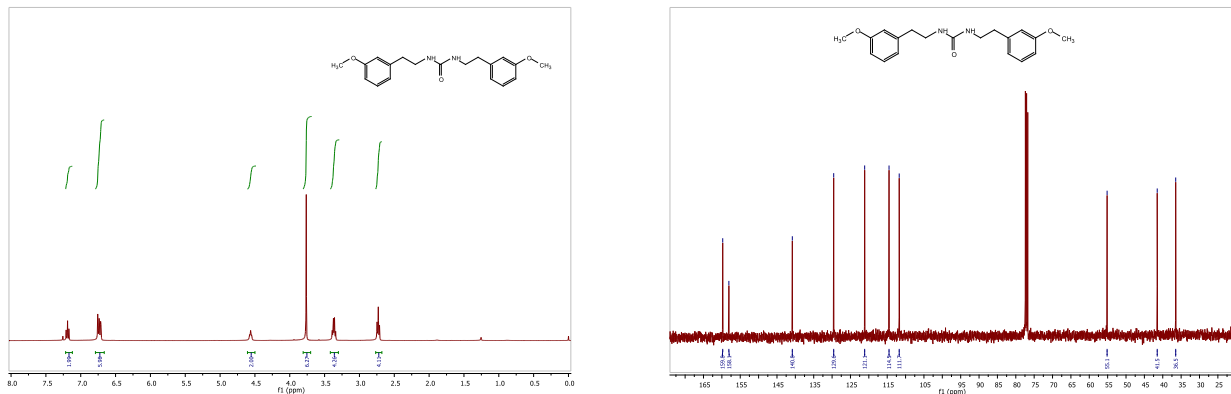
Materyaller ve Cihazlar

Bu çalışmada kullanılan bütün kimyasallar ticari olarak temin edilmiş olup ayrıca herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmamıştır. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları 400 (100) MHz Varian cihazı ile alınmış ve internal standart olarak SiMe_4 ile δ biriminde rapor edilmiştir. IR spektrumları PerkinElmer Infrared Spektroskopi (FT-IR) cihazında ATR'de alınmıştır. Maddelerin erime noktaları da Thermo Scientific IA9100 cihazında belirlenmiştir.

Bileşiklerin Sentezi

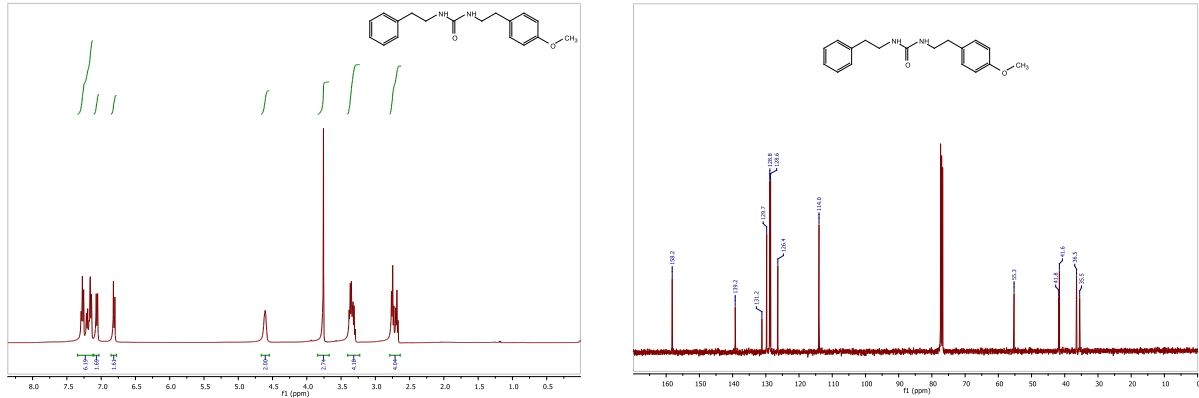
Simetrik ve asimetrik üre türevlerinin sentezi için genel prosedür: Süstitüe fenetilaminler (8–12) (1.0 mmol) oda sıcaklığında su içine alındı ve 0 °C' de karıştırıldı. Bu sıcaklıkta reaksiyon karışımına 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) (1.2 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı, 0 °C' de 1 saat karıştırıldı ve daha sonra oda sıcaklığına getirildi. TLC ile takip edilen reaksiyonda karbonilimidazolid ara ürününün tamamen oluşmasından sonra, simetrik üre için aynı fenetilamin, asimetrik üre için de farklı fenetilaminler (1.2 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC ile takip edildi. Reaksiyonun tamamlandığı tespit edilince karışım süzüldü, elde edilen çökelti soğuk suyla yıkandı ve kurutuldu. Saf olmayan bazı türevler EtOAc/Hekzan (25:75) çözücü sistemi üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sentezlenen ürünlere ait veriler aşağıdaki gibidir.

1,3-Bis(3-metoksifenetil)üre (13): Beyaz renkli katı madde. Verim (0.69 g, % 64); Erime noktası: 123-125 °C; IR (v, cm^{-1}): 3339, 2913, 2327, 2301, 1658, 1587. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 – 7.12 (m, 2H, ArH), 6.79 – 6.66 (m, 6H, ArH), 4.56 (t, J = 5.5 Hz, 2H, NH), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 3.37 (q, J = 12.9, 6.7 Hz, 4H, CH_2), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 4H, CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.8 (CO), 158.1 (2C), 140.8 (2C), 129.6 (2CH), 121.1 (2CH), 114.5 (2CH), 111.7 (2CH), 55.1 (2 OCH_3), 41.5 (2 CH_2), 36.5 (2 CH_2).



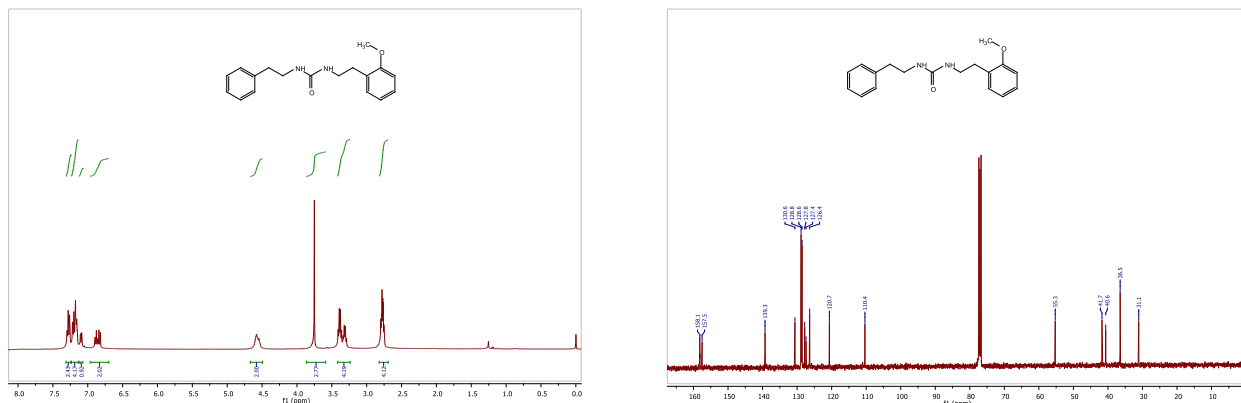
Şekil 1. 1,3-bis(3-metoksifenetil)üre (13)'ün ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

1-(4-Metoksifenetil)-3-fenetilüre (14): Beyaz renkli katı madde. Verim (0.58 g, % 47); Erime noktası: 117-119 °C; IR (ν , cm^{-1}): 3332, 2901, 2305, 2289, 1641, 1579. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.12 (m, 5H, ArH), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 4.61 (s, 2H, NH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.40 – 3.23 (m, 4H, CH_2), 2.79 – 2.64 (m, 4H, CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.2 (CO ve C), 139.2 (C), 131.2 (C), 129.7 (2CH), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 126.4 (CH), 114.0 (2CH), 55.3 (OCH_3), 41.8 (CH_2), 41.6 (CH_2), 36.5 (CH_2), 35.5 (CH_2).



Şekil 2. 1-(4-metoksifenetil)-3-fenetilüre (14)'ün ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

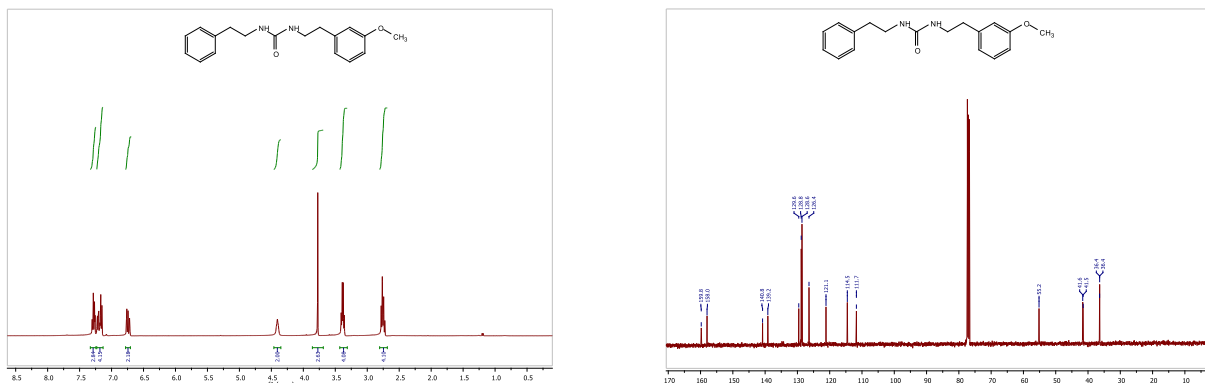
1-(2-Metoksifenetil)-3-fenetilüre (15): Beyaz renkli katı madde. Verim (0.64 g, % 52); Erime noktası: 90-92 °C; IR (ν , cm^{-1}): 3330, 2922, 2355, 2311, 1685, 1594. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.24 (m, 2H, ArH), 7.23 – 7.14 (m, 4H, ArH), 7.09 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H, ArH), 6.97 – 6.70 (m, 2H, ArH), 4.67 – 4.49 (m, 2H, NH), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.42 – 3.24 (m, $J = 28.2, 12.8, 6.7$ Hz, 4H, CH_2), 2.82 – 2.69 (m, 4H, CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.1 (CO), 157.5 (C), 139.3 (CH), 130.6 (CH), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 127.8 (C), 127.4 (C), 126.4 (CH), 120.7 (CH), 110.4 (CH), 55.3 (OCH_3), 41.7 (CH_2), 40.6 (CH_2), 36.5 (CH_2), 31.1 (CH_2).



Şekil 3. 1-(2-metoksifenetil)-3-fenetilüre (15)'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

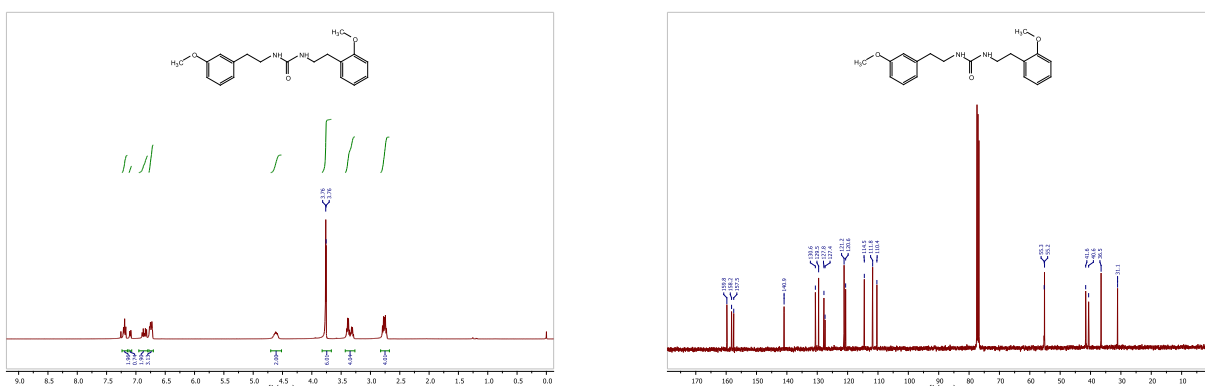
1-(3-Metoksifenetil)-3-fenetilüre (16): Beyaz renkli katı madde. Verim (0.53 g, % 43); Erime noktası: 80-82 °C; IR (ν , cm^{-1}): 3337, 2925, 2323, 2308, 1654, 1586. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.24 (m, 3H, ArH), 7.23 – 7.13 (m, 4H, ArH), 6.78 – 6.71 (m, 2H, ArH), 4.41 (bs, 2H, NH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.38 (m, 4H, CH_2), 2.75 (m, 4H, CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.8 (CO),

158.0 (C), 140.8 (C), 139.2 (C), 129.6 (CH), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 126.4 (CH), 121.2 (CH), 114.5 (CH), 111.7 (CH), 55.2 (OCH₃), 41.6 (CH₂), 41.5 (CH₂), 36.41 (CH₂), 36.39 (CH₂).



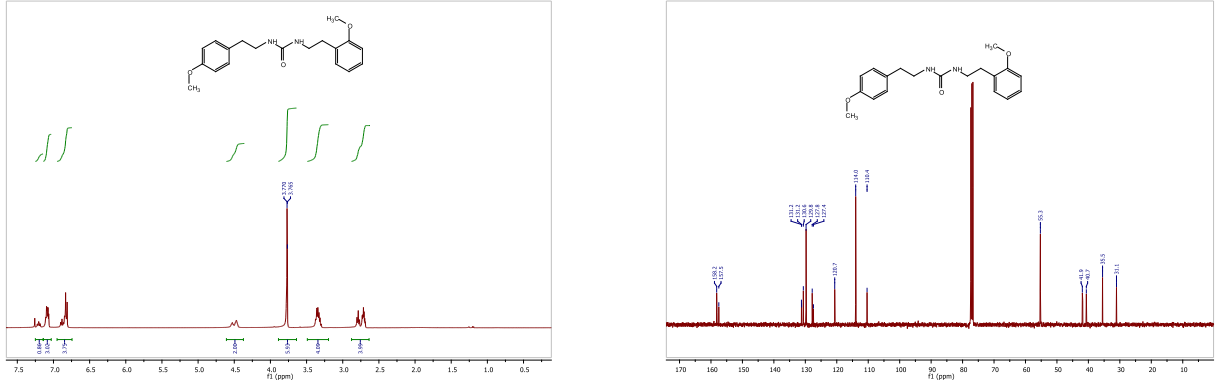
Şekil 4. 1-(3-metoksifenetil)-3-fenetilüre (16)'nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

1-(2-Metoksifenetil)-3-(3-metoksifenetil)üre (17): Beyaz renkli katı madde. Verim (0.72 g, % 66); Erime noktası: 94-96 °C; IR (v, cm⁻¹): 3341, 2927, 2329, 2297, 1655, 1555. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 – 7.14 (m, 2H, ArH), 7.09 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H, ArH), 6.95 – 6.80 (m, 2H, ArH), 6.78 – 6.70 (m, 3H, ArH), 4.70 – 4.52 (m, 2H, NH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.756 (s, 3H, OCH₃), 3.43 – 3.27 (m, 4H, CH₂), 2.83 – 2.68 (m, 4H, CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.8 (CO), 158.2 (C), 157.5 (C), 140.9 (C), 130.6 (CH), 129.5 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (C), 121.2 (CH), 120.6 (CH), 114.5 (CH), 111.8 (CH), 110.4 (CH), 55.3 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 41.6 (CH₂), 40.6 (CH₂), 36.5 (CH₂), 31.1 (CH₂).



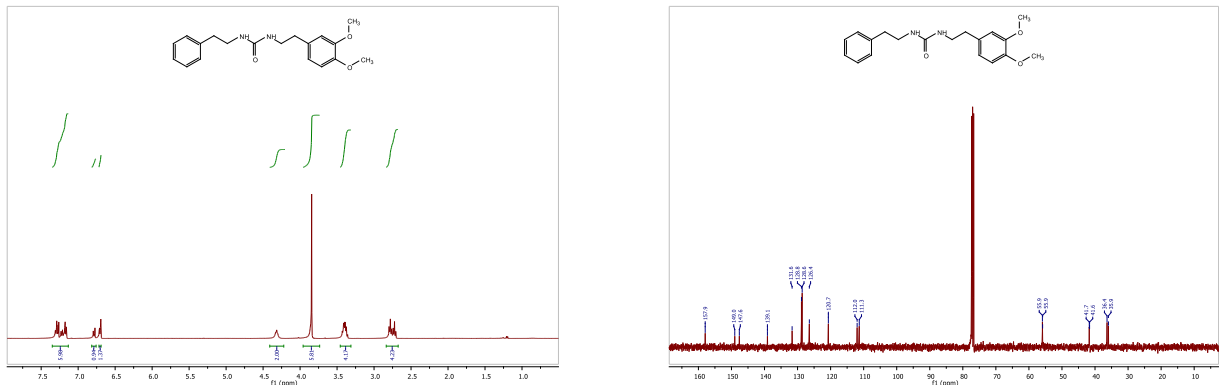
Şekil 5. 1-(2-metoksifenetil)-3-(3-metoksifenetil)üre (17)'nin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

1-(2-Metoksifenetil)-3-(4-metoksifenetil)üre (18): Beyaz renkli katı madde. Verim (0.65 g, % 60); Erime noktası: 124-126 °C; IR (v, cm⁻¹): 3338, 2897, 2366, 2288, 1654, 1511. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.14 (m, 1H, ArH), 7.14 – 7.03 (m, 3H, ArH), 6.95 – 6.74 (m, 4H, ArH), 4.61 – 4.37 (m, 2H, NH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.765 (s, 3H, OCH₃), 3.49 – 3.20 (m, 4H, CH₂), 2.88 – 2.64 (m, 4H, CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.2 (CO), 157.5 (C), 131.2 (C), 131.196 (C), 130.6 (CH), 129.8 (2CH), 127.8 (CH), 127.4 (C), 120.7 (CH), 114.0 (2CH), 110.4 (CH), 55.3 (2OCH₃), 41.9 (CH₂), 40.7 (CH₂), 35.5 (CH₂), 31.1 (CH₂).



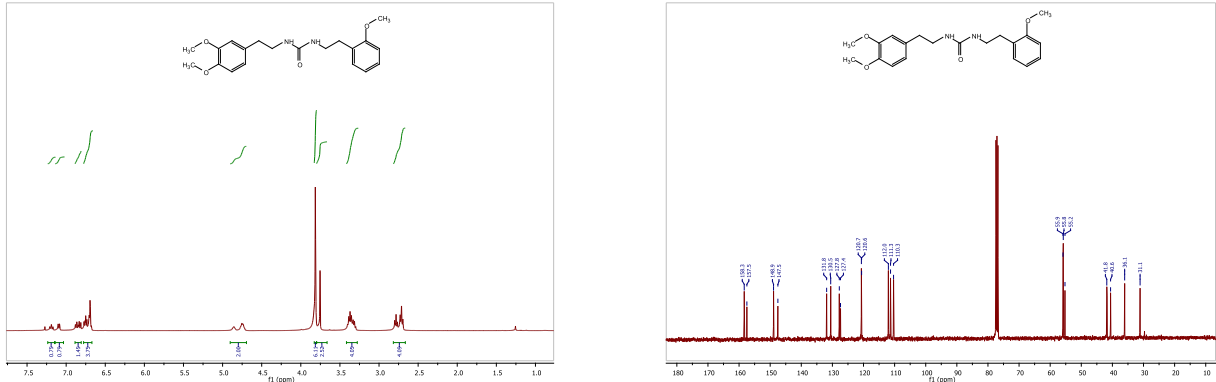
Şekil 6. 1-(2-metoksifenetil)-3-(4-metoksifenetil)üre (18)'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

1-(3,4-Dimetoksifenetil)-3-fenetilüre (19): Beyaz renkli katı madde. Verim (0.61 g, % 45); Erime noktası: 139-141 °C; **IR** (ν , cm^{-1}): 3340, 2899, 2317, 2285, 1609, 1575. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.13 (m, 6H, ArH), 6.82 – 6.76 (m, 1H, ArH), 6.72 – 6.69 (m, 1H, ArH), 4.32 (bs, 2H, NH), 3.84 (s, 6H, OCH_3), 3.46 – 3.31 (m, 4H, CH_2), 2.84 – 2.67 (m, 4H, CH_2). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 157.9 (CO), 149.0 (C), 147.6 (C), 139.1 (C), 131.6 (C), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 126.4 (CH), 120.7 (CH), 112.0 (CH), 111.3 (CH), 55.92 (OCH_3), 55.86 (OCH_3), 41.7 (CH_2), 41.6 (CH_2), 36.4 (CH_2), 35.9 (CH_2).



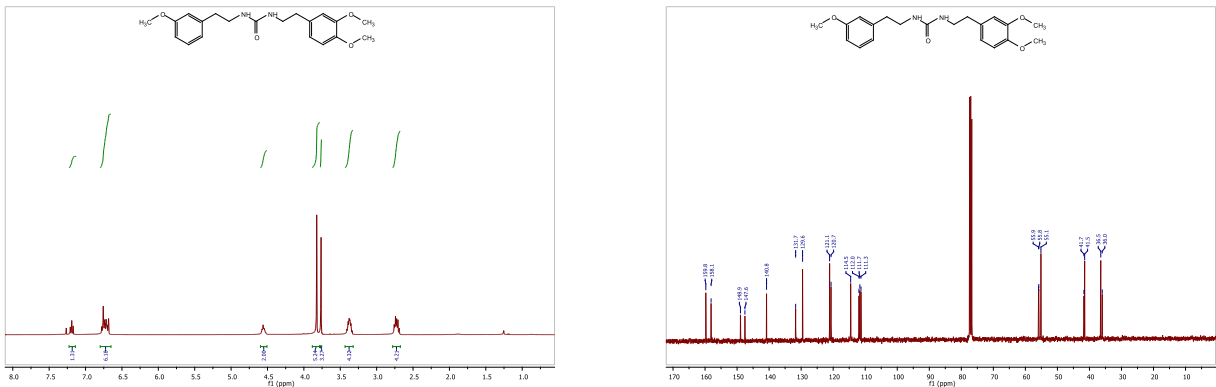
Şekil 7. 1-(3,4-dimetoksifenetil)-3-fenetilüre (19)'un ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

1-(3,4-Dimetoksifenetil)-3-(2-metoksifenetil)üre (20): Beyaz renkli katı madde. Verim (0.47 g, % 48); Erime noktası: 102-104 °C; **IR** (ν , cm^{-1}): 3342, 2899, 2376, 2312, 1688, 1558. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.15 (m, 1H, ArH), 7.08 (dd, $J = 13.3, 7.4$ Hz, 1H, ArH), 6.89 – 6.81 (m, 1H, ArH), 6.78 – 6.67 (m, 4H, ArH), 4.90 – 4.69 (m, 2H, NH), 3.81 (s, 6H, 2OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.42 – 3.28 (m, 4H, CH_2), 2.75 (dt, $J = 27.7, 7.0$ Hz, 4H, CH_2). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 158.3 (CO), 157.5 (C), 148.9 (C), 147.5 (C), 131.8 (C), 130.5 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (C), 120.7 (CH), 120.6 (CH), 112.0 (CH), 111.3 (CH), 110.3 (CH), 55.9 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 41.8 (CH_2), 40.6 (CH_2), 36.1 (CH_2), 31.1 (CH_2).



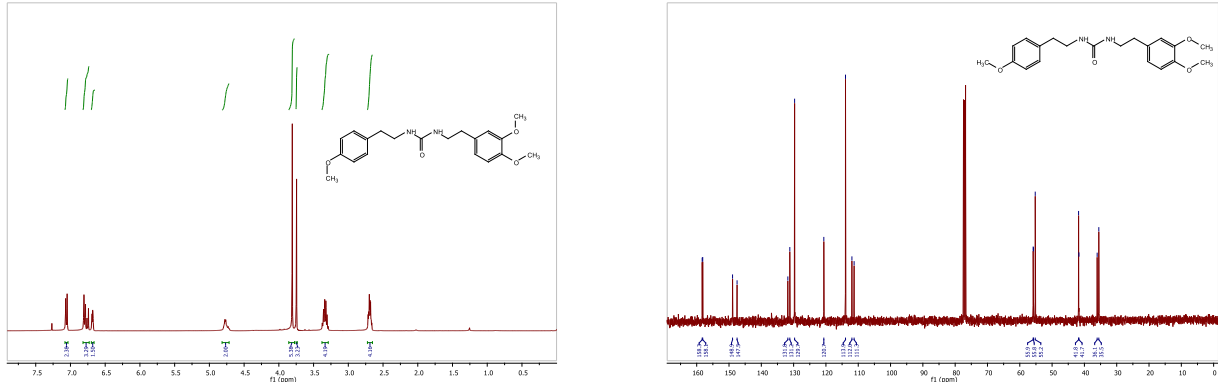
Şekil 8. 1-(3,4-dimetoksifenetil)-3-(2-metoksifenetil)üre (20)'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

1-(3,4-Dimetoksifenetil)-3-(3-metoksifenetil)üre (21): Beyaz renkli katı madde. Verim (0.59 g, % 50); Erime noktası: 104-106 °C; **IR** (ν , cm^{-1}): 3342, 2892, 2315, 2275, 1678, 1515. **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 6.80 – 6.65 (m, 6H, ArH), 4.60 – 4.51 (m, 2H, NH), 3.80 (s, 6H, 2OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.43 – 3.32 (m, 4H, 2CH₂), 2.73 (ddd, $J = 17.4, 8.7, 5.0$ Hz, 4H, 2CH₂). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 159.8 (CO), 158.1 (C), 148.9 (C), 147.6 (C), 140.8 (C), 131.7 (C), 129.6 (CH), 121.1 (CH), 120.7 (CH), 114.5 (CH), 112.0 (CH), 111.7 (CH), 111.3 (CH), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 41.7 (CH₂), 41.5 (CH₂), 36.5 (CH₂), 36.0 (CH₂).



Şekil 9. 1-(3,4-dimetoksifenetil)-3-(3-metoksifenetil)üre (21)'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

1-(3,4-Dimetoksifenetil)-3-(4-metoksifenetil)üre (22): Beyaz renkli katı madde. Verim (1.0 g, % 56); Erime noktası: 140-142 °C; **IR** (ν , cm^{-1}): 3341, 2895, 2317, 2303, 1681, 1524. **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 6.83 – 6.74 (m, 3H, ArH), 6.69 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 2H, ArH), 4.86 – 4.67 (m, 2H, NH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.41 – 3.27 (m, 4H, CH₂), 2.74 – 2.65 (m, 4H, CH₂). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 158.3 (CO), 158.1 (C), 148.9 (C), 147.5 (C), 131.8 (C), 131.2 (C), 129.7 (2CH), 120.7 (CH), 113.9 (2CH), 112.0 (CH), 111.3 (CH), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 41.8 (CH₂), 41.7 (CH₂), 36.1 (CH₂), 35.5 (CH₂).

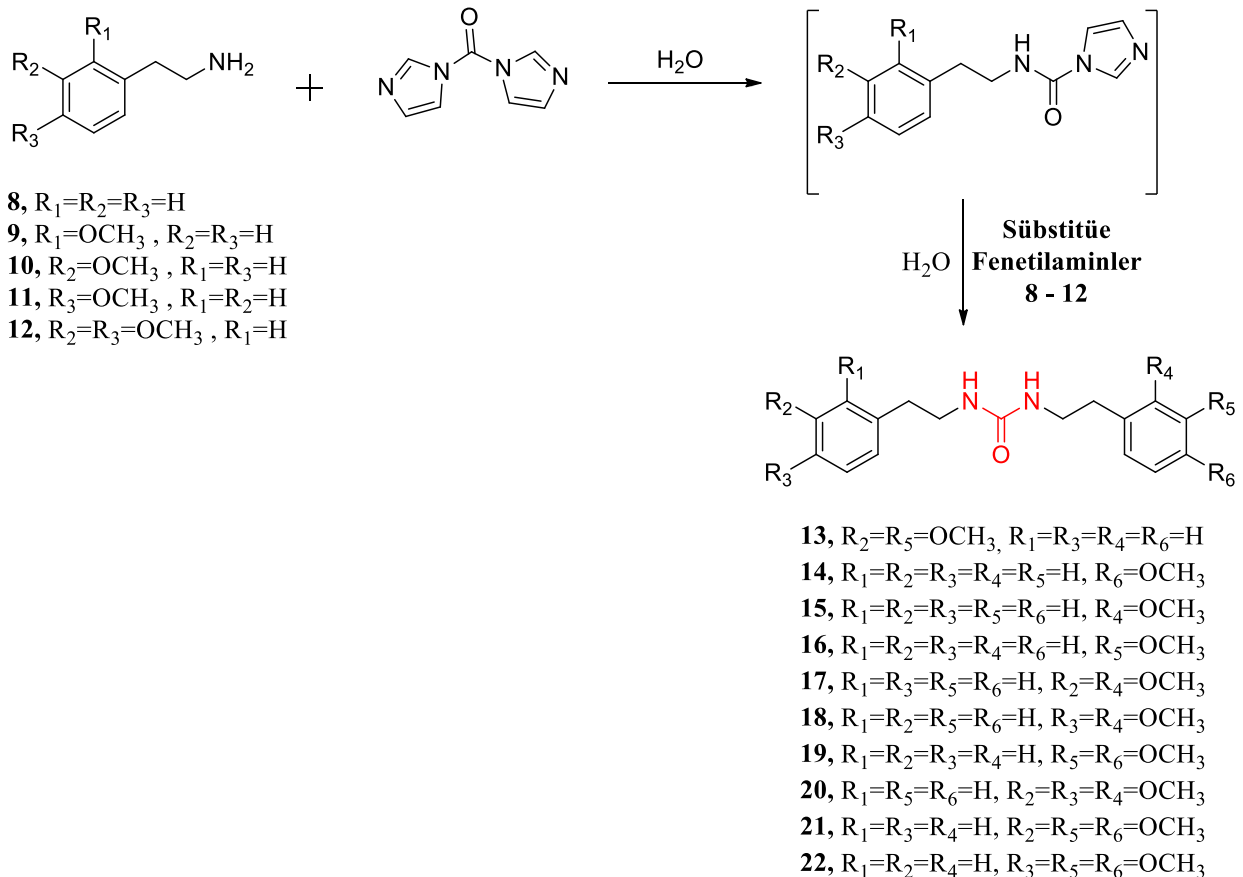


Şekil 10. 1-(3,4-dimetoksifenetil)-3-(4-metoksifenetil)üre (22)'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Fenetilaminlerin özellikle asimetrik türevlerinin sentezi trifosgen veya izosiyanat gibi reaktiflerle gerçekleştirilebilmektedir. Ancak bu reaktiflerin dezavantajları vardır. Fosgen oldukça zehirli bir reaktif iken bunun yerine daha az zararlı reaktif olan trifosgen kullanılmaktadır fakat halen kullanımı sınırlıdır.

Literatürde Padiya ve ark., (2012) tarafından bildirilen yöntemde fosgen, trifosgen, izosiyanat gibi reaktiflerin yerine daha ılıman koşullara sahip olan 1,1'-karbonildiimidazol (CDI)'nin kullanılması hem zararlı reaktif kullanılmaması açısından hem de kolay temin edilebilirliği açısından avantajlıdır. Literatür taraması yapıldığında sübstitüe fenetilaminlerin simetrik ve asimetrik üre türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu ile alakalı herhangi bir bilimsel bilgiye rastlanılmamıştır. Hedef ürünlerin sentezi bahsedilen literatür yöntemi ile % 43 - % 66 arası verimlerle ilk kez gerçekleştirilmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. Sentezi gerçekleştirilen üre türevleri (13-22).

SONUÇ

Sonuç olarak; potansiyel biyolojik aktif bileşikler olarak düşünülen süstitüe fenetilaminlerin simetrik ve asimetrik üre türevlerinin (13-22) sentezi ilk kez literatüre kazandırılmıştır. Bu sentezler esnasında fosgen, trifosgen vb. gibi zararlı reaktifler kullanılmamış ayrıca organik bir çözücü yerine reaksiyonlar su içerisinde gerçekleştirilmiştir. Bu da hem zaman hem de kimyasal sarfiyatı açısından bir avantaj sağlamıştır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Erzurum Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından “2019/15” kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Boonlarpradab C, Suriyachadkun C, Supothina S, Laksanacharoen P, 2016. Amethysione and amethysamide, new metabolites from *Streptosporangium amethystogenes* BCC 27081. *The Journal of Antibiotics*, 69: 459-463.
- 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.
- Cannon JG, 1985. Dopamine agonists: structure-activity relationships. *Progress in Drug Research*, 29: 303-414.
- Chaturvedi D, 2011. Recent Developments on the Carbamation of Amines. *Current Organic Chemistry*, 15 (10): 1593-1624.
- Choi SS, Cha BY, Kagami I, Lee YS, Sasaki H, Suenaga K, Teruya T, Yonezawa T, Nagai K, Woo JT, 2011. N,N'-diphenethylurea isolated from Okinawan ascidian *Didemnum molle* enhances adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *The Journal of Antibiotics*, 64: 277-280.
- Diaz DJ, Darko AK, White LM, 2007. Transition Metal-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Amines to Ureas. *European Journal of Organic Chemistry*, 2007 (27): 4453-4465.
- Hanson GR, Venturelli PJ, Fleckenstein AE, 2005. *Drugs and society*. Jones and Bartlett Publishers, 9. Baskı, S. 588, Ontario-CANADA.
- Klegeris A, Korkina LG, Greenfield SA, 1995. Autoxidation of dopamine: a comparison of luminescent and spectrophotometric detection in basic solutions. *Free Radical Biology & Medicine*, 18: 215-222.
- 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.
- Manickam M, Jalani HB, Pillaiyar T, Boggu PR, Sharma N, Venkateswararao E, Li YJ, Jeon ES, Son MJ, Woo SH, Jung SH, 2018. Design and synthesis of sulfonamidophenylethylureas as novel cardiac myosin activator. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143: 1869-1887.
- McMorris TC, Chimmani R, Alisala K, Staake MD, Banda G, Kelner MJ, 2010. Structure-activity studies of urea, carbamate, and sulfonamide derivatives of acylfulvene. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (3): 1109-1116.
- 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.
- Sellami M, Chaari A, Aissa I, Bouaziz M, Gargouri Y, 2013. Newly synthesized dopamine ester derivatives and assessment of their antioxidant, antimicrobial and hemolytic activities. *Process Biochemistry*, 48: 1481-1487.
- Tundo P, Selva M, 2002. *The Chemistry of Dimethyl Carbonate*. *Accounts of Chemical Research*, 35 (9): 706-716.