

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT UREA BẰNG PHƯƠNG PHÁP HỖ TRỢ VI SÓNG

Nguyễn Thị Mỹ Đầm¹, Huỳnh Thị Ngọc Liên¹ và Bùi Thị Bửu Huệ¹

ABSTRACT

Substituted ureas have found widespread applications as pharmaceutical and agricultural products, additives to petroleum products,... 4-Nitrophenylchloroformate has been known to be a useful alternative to phosgene for the carbonylation of amines to carbamates and subsequently to urea derivatives. Under microwave irradiation conditions, symmetric and asymmetric disubstituted ureas have been successfully prepared from n-butylamine, sec-butylamine, tert-butylamine and benzylamine, using 4-nitrophenylchloroformate as the carbonylating agent. In all studied cases the obtained yields were equally high while a significant decrease in the reaction time was observed compared to that under non-microwave irradiation conditions.

Keywords: Urea derivatives, carbamate, microwave-assisted organic synthesis, carbonylation

Title: Studies on Microwave-Assisted Synthesis of Urea Derivatives

TÓM TẮT

Các dẫn xuất urea được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực như dược phẩm, nông nghiệp, chất phụ gia cho xăng dầu,... Hợp chất 4-nitrophenylchloroformate được biết là một tác nhân carbonyl hóa hiệu quả thay thế cho phosgene trong tổng hợp carbamate và dẫn xuất urea. Dưới tác động của vi sóng, các dẫn xuất urea đối xứng và bất đối xứng đã được tổng hợp thành công từ n-butylamine, sec-butylamine, tert-butylamine và benzylamine, sử dụng 4-nitro-phenylchloroformate như là tác nhân carbonyl hóa. Trong tất cả các trường hợp khảo sát, hiệu suất phản ứng đạt được cao tương đương so với trường hợp không có ứng dụng vi sóng nhưng thời gian phản ứng giảm đáng kể.

Từ khóa: dẫn xuất urea, carbamate, tổng hợp vi sóng, carbonyl hóa

1 ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, dẫn xuất urea là một trong những hợp chất phổ biến và được ứng dụng rộng rãi trong cuộc sống như dùng làm chất kháng nấm, kháng vi rút do có hoạt tính sinh học mạnh (D. J. Kempf *et al.*, 1991); là nguyên liệu sản xuất thuốc bảo vệ thực vật trong ngành nông nghiệp, là chất phụ gia trong xăng dầu, mỹ phẩm (Goodman G. *et al.*, 1980),...

Các phương pháp truyền thống tổng hợp urea từ amine thường sử dụng các chất độc hại và có tính ăn mòn cao như phosgene (Hegarty, 1995) và các dẫn xuất phosgene (Keisha-Gay Hylton, 2004), isocyanate,... Bên cạnh đó, các phương pháp tổng hợp này cần thời gian phản ứng khá dài, nhiều sản phẩm phụ và hiệu suất thường không cao.

¹Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

Tổng hợp hữu cơ với sự hỗ trợ của vi sóng được biết là một phương pháp tổng hợp hiệu quả, giúp giảm thiểu đáng kể thời gian phản ứng, giảm lượng tác chất cũng như dung môi sử dụng, ít sản phẩm phụ và do đó đáp ứng được những tiêu chí của ngành hóa học xanh (Brittany L.Hayes, 2004).

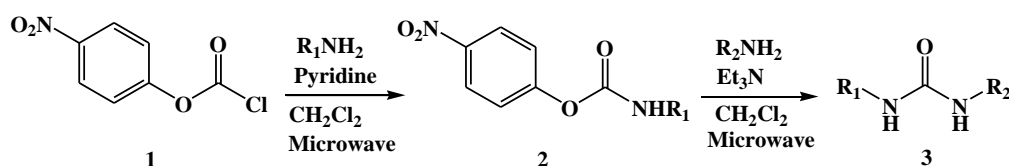
Đã có một số công trình nghiên cứu ứng dụng vi sóng trong tổng hợp các dẫn xuất urea thể một lần hoặc nhiều lần, đối xứng hoặc bất đối xứng (Alan R. *et al.*, 2003). Tuy nhiên, các phương pháp này cũng còn những hạn chế nhất định nhất là trong tổng hợp dẫn xuất urea bất đối xứng.

Những nghiên cứu gần đây cho thấy 4-nitrophenylchloroformate là tác nhân carbonyl hóa hữu hiệu amine trong tổng hợp dẫn xuất urea một lần thể (Qi Liu *et al.*, 2001). Phương pháp tổng hợp này tạo ra sản phẩm trung gian carbamate bền trong môi trường nước. Hiệu suất phản ứng đạt rất cao trong trường hợp amine bậc một, amine bậc hai và cả amine có tính thân hạch yếu như aniline. Tuy nhiên, phương pháp này phải sử dụng lượng khá lớn dung môi độc hại (dichloromethane – CH₂Cl₂) và thời gian phản ứng khá dài (6 giờ).

Nhằm mục tiêu giảm thiểu thời gian phản ứng và giảm lượng dung môi độc hại sử dụng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu phương pháp tổng hợp các dẫn xuất urea hai lần thể đối xứng và bất đối xứng từ các amine bậc một với sự hỗ trợ của vi sóng.

2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, các dẫn xuất urea được tổng hợp từ các amine bậc một với tác nhân carbonyl hóa là 4-nitrophenylchloroformate (4-NPCF) **1** dưới sự hỗ trợ của vi sóng (Sơ đồ 1).



Sơ đồ 1: Tổng hợp dẫn xuất urea qua trung gian carbamate

Quá trình tổng hợp trải qua 2 giai đoạn. Trong giai đoạn thứ nhất, các amine bậc một được cho phản ứng với 4-NPCF **1** trong dung môi CH₂Cl₂ khan có mặt pyridine với sự hỗ trợ của vi sóng tạo thành hợp chất trung gian carbamate **2**. Đây thuộc loại phản ứng thế thân hạch của dẫn xuất acyl. Pyridine trong phản ứng này đóng vai trò là một chất xúc tác. Ngoài ra, pyridine còn tạo môi trường base giúp trung hòa lượng HCl sinh ra trong phản ứng.

Giai đoạn thứ hai là giai đoạn chuyển hóa carbamate thành các dẫn xuất urea. Carbamate **2** sau khi tinh chế cho phản ứng tiếp tục với các amine trong dung môi CH₂Cl₂ khan có mặt của triethylamine (Et₃N) để tạo thành urea hai lần thể đối xứng hay bất đối xứng. Đây cũng thuộc loại phản ứng thế thân hạch của dẫn xuất acyl với tác nhân thân hạch là amine. Trong phản ứng này, tùy vào loại amine tham gia phản ứng sẽ tạo thành urea hai lần thể đối xứng hay bất đối xứng.

Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng của cả hai giai đoạn bao gồm: tỉ lệ mol tác chất phản ứng, thời gian phản ứng, nhiệt độ phản ứng, công suất chiếu của lò vi sóng, loại amine, loại dung môi,... Trong giới hạn của đề tài này, chúng tôi chỉ tập trung khảo sát điều kiện nhiệt độ và thời gian phản ứng với bốn loại amine sử dụng là benzylamine, *n*-butylamine, *sec*-butylamine và *tert*-butylamine. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Sản phẩm trung gian carbamate và dẫn xuất urea được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel. Cấu trúc của các sản phẩm được xác định bằng các phương pháp phổ nghiệm hiện đại như IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT.

3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phản ứng được thực hiện với thiết bị vi sóng (CEM Discovery, công suất chiếu xạ tối đa là 300W, tần số 50/60 Hz), trong bình phản ứng kín có thể tích 10 mL. Các dữ liệu phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT được ghi trên máy Bruker Advance 500 MHz (Viện Công Nghệ, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội). Độ dịch chuyển hóa học, δ , được tính bằng ppm; hằng số ghép cặp, *J*, tính bằng Hz. Các hóa chất sử dụng đều có xuất xứ Merck, Đức.

3.1 Tổng hợp chất trung gian carbamate

Chúng tôi tiến hành tổng hợp chất trung gian carbamate từ 4-NPCF và bốn loại amine là benzylamine, *n*-butylamine, *sec*-butylamine và *tert*-butylamine. Quá trình thực hiện phản ứng như sau: Cho vào bình phản ứng của thiết bị vi sóng (10 mL) lần lượt 2 mL CH₂Cl₂ khan; 1 mmol pyridine và 2 mmol amine. Lắc kỹ để hòa tan hoàn toàn amine. Sau đó tiếp tục thêm vào 1 mmol 4-NPCF. Đậy nắp bình phản ứng và thực hiện phản ứng ở công suất chiếu là 50W. Các khoảng nhiệt độ khảo sát bao gồm 50°C, 60°C, 70°C, 80°C và 90°C. Các khoảng thời gian khảo sát bao gồm: 30 phút, 40 phút, 45 phút và 50 phút. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi giải ly là hexane:CH₂Cl₂ = 1:4. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được pha loãng với 10 mL CH₂Cl₂ và rửa lần lượt với dung dịch NaHCO₃ 1M (10 mL), nước cất (10 mL) và dung dịch NaCl bão hòa (10 mL). Dung dịch sau rửa được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô đuổi dung môi bằng thiết bị cô quay chân không thu được sản phẩm carbamate thô. Sản phẩm carbamate được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi rửa giải hexane:CH₂Cl₂=1:9. Các sản phẩm sau khi tinh chế là các chất rắn có dạng tinh thể hình kim không màu. Kết quả tổng hợp các chất trung gian carbamate được trình bày trong bảng 1.

Kết quả từ bảng 1 cho thấy, trong giai đoạn tổng hợp carbamate, yếu tố chương ngại lập thể dường như đóng vai trò quyết định. Ứng với thời gian tổng hợp tốt nhất của mỗi amine thì các amine ít chương ngại lập thể như *n*-butylamine và *sec*-butylamine cho hiệu suất tổng hợp khá tốt. Khi mức độ cồng kềnh của tác chất tăng như trong trường hợp của *tert*-butylamine thì hiệu quả tổng hợp giảm hẳn. Một điểm đáng lưu ý là trong tất cả các trường hợp khảo sát, phản ứng được hoàn thành trong thời gian khá ngắn. Trong trường hợp benzylamine, dưới sự trợ giúp của vi sóng, thời gian để phản ứng xảy ra hoàn toàn là 20 phút trong khi phải cần

đến 6 giờ để chuyển hóa hoàn toàn benzylamine thành carbamate tương ứng trong điều kiện thông thường (Qi Liu *et al.*, 2001).

Bảng 1: Kết quả tổng hợp carbamate

Reaction scheme: 4-nitrophenyl carbonyl chloride (1) reacts with an amine (R₁NH₂) in CH₂Cl₂ with Pyridine to form a carbamate (2a-d).

R ₁	Nhiệt độ	Thời gian	Hiệu suất
2a: Benzyl	80	20	64
2b: <i>n</i> -Butyl	80	50	72
2c: <i>sec</i> -Butyl	140	20	64
2d: <i>tert</i> -Butyl	100	30	39

3.2 Tổng hợp dẫn xuất urea

Từ các sản phẩm trung gian carbamate vừa tổng hợp được, đề tài tiếp tục khảo sát điều kiện chuyển hóa carbamate thành dẫn xuất urea dưới tác dụng của vi sóng. Quá trình thực hiện phản ứng như sau: Sản phẩm 4-nitrophenyl carbamate (**2a-d**, 0.5 mmol) được lần lượt cho phản ứng với *n*-butylamine, benzylamine, *tert*-butylamine và *sec*-butylamine để tạo thành các dẫn xuất urea đối xứng và bất đối xứng tương ứng. Trong mỗi trường hợp đều tập trung khảo sát hai yếu tố là nhiệt độ và thời gian phản ứng. Phương pháp khảo sát cũng tương tự như giai đoạn tổng hợp carbamate: cố định tỉ lệ mol amine:carbamate:triethylamine = 2:1:1, công suất chiếu của lò vi sóng là 50W. Các khoảng nhiệt độ khảo sát bao gồm 40°C, 50°C, 55°C, 60°C và 65°C. Các khoảng thời gian khảo sát bao gồm: 3 phút, 5 phút, 8 phút và 10 phút. Mức độ chuyển hóa của phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng (hexane:ethyl acetate = 1:2). Hỗn hợp sau phản ứng được pha loãng với 10 mL CH₂Cl₂, rửa bằng dung dịch NaOH 10% (2 × 20 mL), sau đó tiếp tục rửa với nước cất (2 × 20 mL) và bằng dung dịch NaCl bão hòa (20 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và loại dung môi bằng thiết bị cô quay chân không thu được sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột với hệ dung môi giải ly là 5% CH₃OH trong CH₂Cl₂. Kết quả được trình bày trong bảng 2.

Từ những kết quả trong bảng 2 cho thấy hiệu suất urea thu được khá cao trong đa số trường hợp. Đặc biệt thời gian phản ứng giảm đáng kể so với khi thực hiện phản ứng trong điều kiện không sử dụng vi sóng. Chỉ trong thời gian khoảng 5 phút, hầu như tất cả các carbamate đều đã chuyển hóa hoàn toàn thành dẫn xuất urea tương ứng. Dẫn xuất *N*-benzyl-*N'*-*tert*-butylurea được tổng hợp với hiệu suất là 87% trong vòng 3 phút trong khi để thực hiện phản ứng này ở điều kiện thông thường phải cần thời gian là 30 phút (hiệu suất 91%) (Qi Liu *et al.*, 2001). Mặt khác, trong cả hai giai đoạn tổng hợp, lượng dung môi CH₂Cl₂ sử dụng cũng ít hơn so với trong điều kiện thông thường.

Bảng 2: Kết quả tổng hợp dẫn xuất urea

$$\text{2a-d} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N}]{\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{R}_2\text{NH}_2} \text{3e-n}$$

	R ₁	Nhiệt độ	Thời gian	Hiệu suất	R ₂
3e:	Benzyl	60	3	89.2	Benzyl
3f:	Benzyl	60	5	70.3	<i>n</i> -Butyl
3g:	Benzyl	60	3	49.3	<i>sec</i> -Butyl
3h:	Benzyl	80	3	86.9	<i>tert</i> -Butyl
3i:	<i>n</i> -Butyl	70	5	84.2	<i>n</i> -Butyl
3j:	<i>n</i> -Butyl	70	3	91.5	<i>tert</i> -Butyl
3k:	<i>tert</i> -Butyl	80	5	-	<i>tert</i> -Butyl
3l:	<i>sec</i> -Butyl	60	5	81.2	<i>sec</i> -Butyl
3m:	<i>sec</i> -Butyl	60	8	55.6	<i>tert</i> -Butyl
3n:	<i>sec</i> -Butyl	60	3	80.1	Benzyl

Cấu trúc của các sản phẩm urea tổng hợp được đều được xác định bằng các phương pháp phổ nghiệm hiện đại IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR và DEPT. Các kết quả đều phù hợp với dữ liệu phổ đã được công bố (K. Orito *et al.*, 2006) và được trình bày tóm tắt như sau:

- **4-Nitrophenyl butylcarbamate (2b):** (*R_f* = 0.56, hexane:CH₂Cl₂= 1:9) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, 2H, *J* = 9 Hz, *CH*-benzene), 7.31 (d, 2H, *J* = 9 Hz, *CH*-benzene), 5.12 (br, 1H, *NH*), 3.28 (q, 2H, *J*=7 Hz, *NHCH*₂), 1.60-1.55 (m, 2H, *NHCH*₂*CH*₂), 1.43-1.38 (m, 2H, *CH*₂*CH*₃), 0.96 (t, 3H, *J*=7.5 Hz, *CH*₃). ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 156.12 (C=O), 153.11 (C-Benzene), 125.11 (CH-benzene), 121.92 (CH-benzene), 41.17 (N-CH₂), 31.81 (NCH₂CH₂), 19.91 CH₂CH₃), 13.67 (CH₃).
- **1,3-Dibenzylurea (3e):** (*R_f* = 0.63, hexane:ethyl acetate = 1:2), IR (KBr, cm⁻¹): 3327, 1625, 1574, 1248, 701; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.32 (m, 10H, benzene), 4.65 (br, 2H, 2*NH*), 4.37 (d, *J*= 6 Hz, 4H, -2*CH*₂); ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 155.988 (C=O), 137.475 (C-Benzene), 128.945 (CH-benzene), 128.006 (CH-benzene), 127.753 (CH-benzene), 125.129 (CH-benzene), 121.935 (CH-benzene), 45.511 (CH₂).
- **Benzyl-*n*-butylurea (3f):** (*R_f* = 0.64, hexane:ethyl acetate = 1:2), IR (KBr, cm⁻¹): 3352, 2932, 2875, 1625, 1593, 1272, 697; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.34 (m, 5H, benzene), 4.56 (br, 1H, *NH*), 4.37 (d, *J*= 5.5 Hz, 2H, -*CH*₂), 4.25 (br, 1H, *NH*), 3.17 (q, *J*= 7 Hz, 2H, -*CH*₂), 1.49 - 1.43 (m, 2H, -*CH*₂), 1.35 - 1.29 (m, 2H, -*CH*₂), 0.91 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -*CH*₃); ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 158.07 (C=O), 139.21 (C-Benzene), 128.69 (CH-benzene), 127.52 (CH-benzene), 127.39 (CH-benzene), 44.73 (CH₂-benzene), 40.46 (CH₂), 34.11 (CH₂), 32.26 (CH₂), 13.75 (CH₃).
- **Benzyl-*tert*-butylurea (3h):** (*R_f* = 0.72, hexane:ethyl acetate = 1:2), ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.23 (m, 5H, benzene), 4.45 (br, 1H, *NH*), 4.31 (d, 2H, Ph-*CH*₂, *J*=6 Hz), 4.21 (br, 1H, *NH*), 1.32 (s, 9H, (CH₃)₃).

- ^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 157.30 (C=O), 139.46 (C-Benzene), 128.66 (CH-benzene), 127.56 (CH-benzene), 127.31 (CH-benzene), 50.57 (C(CH₃)₃), 44.60 (Ph-CH₂), 29.57 (C(CH₃)₃).
- **Benzyl-sec-butylurea (3g)**: (R_f = 0.66, hexane:ethyl acetate = 1:2), ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.24 (m, 5H, benzene), 4.56 (br, 1H, NH), 4.35 (d, 2H, Ph-CH₂, J =5.5 Hz), 4.09 (br, 1H, NH), 3.69-3.66 (m, 1H, C₂H₅CHCH₃), 1.45-1.39 (m, 2H, CHCH₂(CH₃), 1.09 (d, 3H, J =7 Hz, CH-CH₃), 0.88 (t, 3H, J =7.5 Hz, CH₂-CH₃). ^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 157.63 (C=O), 139.35 (C-Benzene), 128.69 (CH-benzene), 127.53 (CH-benzene), 127.38 (CH-benzene), 47.77 (C₂H₅CHCH₃), 44.77 (Ph-CH₂), 30.26 (CHCH₂CH₃), 21.05 (CHCH₃), 10.24 (CH₂CH₃).
 - **tert-Butyl-sec-butylurea (3m)**: (R_f = 0.71, hexane:ethyl acetate = 1:2), ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.03 (br, 1H, NH), 3.83 (br, 1H, NH), 3.63-3.58 (m, 1H, C₂H₅CHCH₃), 1.48-1.38 (m, 2H, CHCH₂(CH₃), 1.33 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.09 (d, 3H, J =6.5 Hz, CH-CH₃), 0.90 (t, 3H, J =7.5 Hz, CH₂-CH₃). ^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 157.18 (C=O), 50.31 (C(CH₃)₃), 47.35 (C₂H₅CHCH₃), 30.38 (CH₂), 29.64 (C(CH₃)₃), 20.99 (C₂H₅CHCH₃), 10.31 (CH₃CH₂CHCH₃).
 - **1,3-Dibutylurea (3i)**: (R_f = 0.61, hexane:ethyl acetate = 1:2), ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.15 (br, 2H, 2NH), 3.17-3.14 (m, 4H, 2NHCH₂), 1.51-1.45 (m, 4H, 2CH₂), 1.37-1.33 (m, 4H, 2CH₂), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 6H, 2CH₃).
 - **1,3-Di-tert-butylurea (3k)**: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.97 (br, 2H, 2NH), 1.31 (s, 18H, 2(CH₃)₃).

4 KẾT LUẬN

Tổng hợp với sự hỗ trợ vi sóng thực sự là một phương pháp tổng hợp hiệu quả giúp giảm thiểu đáng kể thời gian phản ứng cũng như lượng dung môi sử dụng. Đề tài đã bước đầu thiết lập phương pháp tổng hợp dẫn xuất urea hai lần thế đối xứng và bất đối xứng bằng phương pháp vi sóng, sử dụng 4-nitrophenylchloroformate làm tác nhân carbonyl hóa amine. Theo phương pháp này, tám dẫn xuất urea hai lần thế đối xứng và bất đối xứng đã được tổng hợp với hiệu suất khá cao từ bốn amine là *n*-butylamine, *tert*-butylamine, *sec*-butylamine và benzylamine. Nghiên cứu đối với các amine có đặc điểm cấu trúc khác đặc biệt là amine bậc hai đang được tiếp tục thực hiện nhằm hướng tới thử ứng dụng phương pháp này trong tổng hợp enzyme DMP 323 và DMP 450, một trong những hoạt chất có khả năng ức chế virus HIV (Keisha-Gay Hylton, 2004).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Alan R. Katritzky, Nataliya Kiruchenko, Boris V. Rogovoy, 2003, *Synthesis of mono- and N,N-disubstituted ureas*, Center for Heterocyclic Compounds, Department of Chemistry, University of Florida, pp 8-14.
- Biotag, 2006, *Synthesis and purification catalog*, pp 43.
- Brittany L.Hayes, 2004, *Recent advances in Microwave- Assisted synthesis*, AldrichimicaACTA, vol. 37, No.2, pp 66-75.

- D. J. Kempf, K. C. Marsh, D. A. Paul, 1991, *Antimicrob agents Chemother*, 35, 2209.
- Goodman Gilman, L. S. Goodman, A. Gilman, 1980, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed, MacMillan, New York.
- Hegarty, A. F.; Drennan, L. J., 1995, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Katritzky, A. R.; MethoCohn, O.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, ; Vol. 6, pp. 499–526.
- Jennifer E.McCusker, Fang Qian, Lisa McElwee-White, 2000, *Catalytic oxidative carbonylation of aliphatic secondary amines to tetrasubstituted ureas*, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 159, pp 11-17.
- Keisha-Gay Hylton, 2004, *Catalytic carbonylation of amines and diamines as an alternative to phosgene derivative: application to synthesis of the core structure of DMP 323 and DMP 450 and other functionalized urea*, University of Florida, 1-28.
- K. Orito, M. Miyazawa, T. Nakamura, 2006, *J. Org. Chem.*, 71, 5951-5958.
- Qi Liu, Nathan W.Luedtke and Yizhak Tor, 2001, *A simple conversion of amines into monosubstituted ureas in organic and aqueous solvents*, *Tetrahedron Letters*, vol.42, pp 1445-1447.