

RUTAS DE SÍNTESIS ENMARCADAS DENTRO DE LOS PARÁMETROS DE LA QUÍMICA VERDE PARA LA PRODUCCIÓN DE 1,4-DIHIROPYRIDINAS

Luisa Fernanda Gutiérrez, Gloria Astrid Prieto Suarez

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Av. Central del Norte 39-115. Tunja, Boyacá, Colombia.

luifer.gu29@outlook.com

PALABRAS CLAVE

Química verde

1,4-Dihidropiridinas

Síntesis

Catalizador

RESUMEN: Las 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) son compuestos heterocíclicos de gran importantes en la industria farmacológica, por lo tanto es uno de los objetivos sintéticos más atractivos de la química orgánica. Su síntesis clásica se lleva a cabo mediante la reacción de Hantzsch, sin embargo, nuevas estrategias han surgido alrededor de la modificación de esta, con el fin de mejorar su eficiencia y minimizar su impacto ambiental. Los avances en la implementación de nuevas alternativas para la síntesis de 1,4-dihidropiridinas, que se enmarquen dentro de los parámetros de la química verde se enuncian en la presente revisión.

SYNTHETIC ROUTES WITHIN THE PARAMETERS OF GREEN CHEMISTRY FOR 1,4-DIHYDROPYRIDINES PRODUCTION

KEYWORDS

Green Chemistry

1,4-Dihydroypyridines

Synthesis

Catalyst

ABSTRACT: 1,4-Dihydroypyridines (1,4-DHPs) heterocyclic compounds are of great importance in the pharmaceutical industry, they are one of the most attractive targets synthetic of organic chemistry. Its classical synthesis is carried out by Hantzsch reaction, however, new strategies have emerged around this modification, in order to improve efficiency and minimize their environmental impact. Progress in the implementation of new alternative for the synthesis of 1,4-dihydroypyridine, that fall within the parameters of green chemistry set forth in the present review.

INTRODUCCION

1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) son una de las clases más importantes de compuestos heterocíclicos con aplicaciones farmacológicas. Los compuestos pertenecientes a la familia de las 1,4-DHPs presentan un amplio rango de propiedades, entre las cuales se destacan aquellas relacionadas con la bioactividad. Las 1,4-DHPs actúan como moduladores de las actividades agonista-antagonistas de los canales de calcio [1], como agentes neuroprotectores, broncodilatadores, antitumorales, antidiabéticos y hepatoprotectores. También pueden actuar como agentes antihipertensivos, contra las anginas de pecho, antiinflamatorios, antituberculosos, analgésicos y antitrombóticos [1, 2]. El esqueleto de las 1,4-DHPs está presente en agentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en modificadores de resistencia a drogas, antioxidantes, anticonvulsivos, para el tratamiento de la incontinencia urinaria, antimicrobianos (bacterias y hongos), anticancerígenos, antioxidantes, antiulcerosos y vasodilatadores, entre otros [3]. Algunos ejemplos concretos de 1,4-DHPs presentes en fármacos se ilustran en la figura 1.

Por otra parte, las 1,4-DHPs también se utilizan en síntesis orgánica como agentes reductores y en reacciones estereoselectivas de transferencia de Hidrogeno [4, 5].

Las primeras 1,4-DHPs sintetizadas fueron obtenidas por Arthur Hantzsch, en 1882 [4]. Hantzsch investigó la reacción entre acetoacetato de etilo, acetaldehído y amoníaco, empleando HCl como catalizador, bajo calentamiento; el creyó que el producto obtenido correspondía a una 2,3-dihidropiridina. Sin embargo, pronto se reconoció al producto como el isómero 1,4-dihidropiridina [6]. La reacción multicomponente que tuvo lugar se esquematiza en la Figura 2.

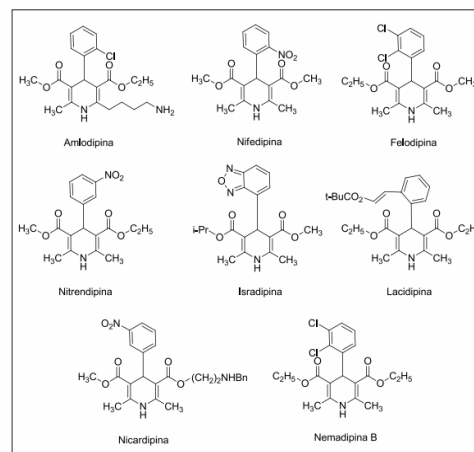


Figura 1. Algunas 1,4-dihidropiridinas presentes en fármacos.

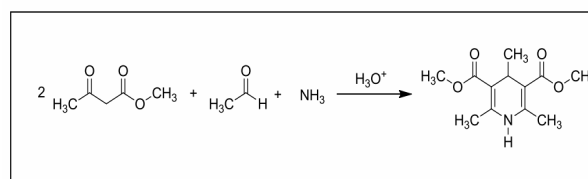


Figura 2. Obtención de la primera 1,4-dihidropiridina

Según la literatura existen 5 isómeros de dihidropiridinas que en teoría podrían prepararse (figura 3), pero sólo los compuestos 1,2-dihidro y 1,4-dihidropiridina son los más conocidos.

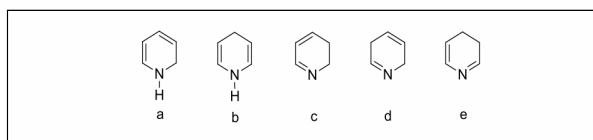


Figura 3. Isómeros de dihidropiridinas: a) 1,2-dihidropiridina; b) 1,4-dihidropiridina; c) 2,3-dihidropiridina; d) 2,5-dihidropiridina; e) 3,4 dihidropiridina.

Las 1,4-DHPs se pueden clasificar en simétricas o asimétricas según el tipo de sustituyente que presente en cada una de sus posiciones. Generalmente la obtención de 1,4-DHPs simétricas, se lleva a cabo mediante una ruta clásica la cual involucra la condensación catalítica ácida de un aldehído con un compuesto β -dicarbonílico y amoníaco. Por otro lado, se han reportado al menos dos rutas sintéticas para la obtención de 1,4-DHPs asimétricas: en una reacción por etapas y mediante una reacción multicomponente. Dado a que tanto las 1,4-DHPs simétricas como las asimétricas presentan gran importancia en la industria farmacéutica, recientes investigaciones se han centrado en la obtención de las mismas mediante el empleo de alternativas sintéticas las cuales se enmarquen dentro de los principios de la química verde, logrando así altos rendimientos, pureza y el uso de reactivos y solventes que no se enmarcan dentro los principios de la química verde. En el presente trabajo se presentan las alternativas que se están implementando para la obtención 1,4-DHPs, enmarcadas dentro de los principios de la química verde

RESULTADOS

A partir de la reacción de Hantzsch se han investigado gran variedad de alternativas que se consideran están dentro de los principios de la química verde, para la producción de 1,4-DHPs; estos estudios básicamente están centrados en el empleo y la modificación de catalizadores, el desarrollo de rutas sintéticas implementando el agua como solvente, así como en ausencia del mismo. Por ultimo han reportado diversos estudios evaluando diferentes fuentes energéticas.

Síntesis con el empleo de catalizadores

A través del tiempo se han investigado diversos tipos de catalizadores para la síntesis de 1,4-DHPs, tanto catalizadores homogéneos como heterogéneos.

Una de las investigaciones de mayor relevancia ha sido reportada por Yadav y colaboradores quienes llevaron a cabo la síntesis en una etapa de 1,4-DHPs a temperatura ambiente utilizando bromuro de litio como catalizador homogéneo [7]. Según los autores, el LiBr posee centros ácidos tipo Lewis que son capaces de catalizar la reacción de condensación del aldehído, el β -cetoéster y el acetato de amonio. Además, LiBr es un catalizador muy estable, barato y fácil de conseguir. El esquema de la reacción y las condiciones se representan en la Figura 4.

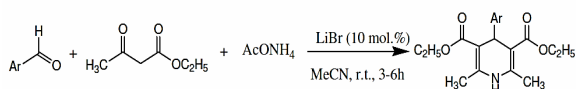


Figura 4. Síntesis de 1,4-DHPs utilizando el LiBr como catalizador.

Utilizando aldehídos con diferentes grupos funcionales se obtuvieron 1,4-DHPs con rendimientos que oscilaron entre 81-93 %. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo en medio homogéneo, por tanto se requiere una

etapa de lavado e y secado para eliminar el catalizador resultando una síntesis un poco dispendiosa.

En la actualidad los estudios se enfocan en el uso de catalizadores heterogéneos para síntesis de 1,4-DHPs. Ezzat, R. y colaboradores [8], estudiaron la síntesis de 1,4-DHPs a partir de varios aldehídos, compuestos β -carbonílicos y aminas, catalizada por heteropoliacidos (HPA) los cuales fueron preparados a partir de ácido 12- tungstosfosfórico soportados en diferentes óxidos metálicos (SiO_2 , $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, KSF, arcilla montmorillonita K10 y carbón activado), la reacción se llevó a cabo sin solvente. El esquema general de síntesis se presenta en la figura 5.

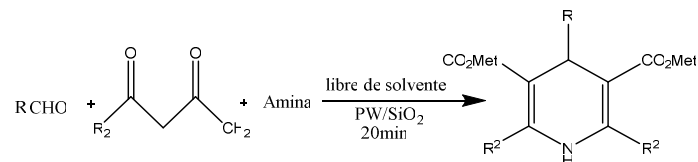


Figura 5. Síntesis de 1,4-DHPs utilizando PW/ MO_x como catalizador

Los autores reportan que el mejor catalizador fue el PW / SiO_2 40% en peso, el cual obtuvo mayores rendimiento en tiempos de reacción más cortos. Este fenómeno fue atribuido a que este solido poseía el área superficial de mayor valor, así como a la presencia de sitios ácidos de Bronsted. Este catalizador presenta además varias ventajas, una de ellas es su fácil separación del medio de reacción y sus bajos problemas de corrosión. Además, es un catalizador reciclable.

En otros estudios, Moghaddam, M.F y colaboradores [9], proponen la obtención de 1,4-DHPs y derivados de polihidroquinolinas a través de la condensación Hantzsch empleando cuatro componentes (aldehídos, acetoacetato de etilo / 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, acetoacetato de etilo) en presencia de ZnO como catalizador. El esquema general de para cada una de las síntesis se presenta en la figura 6.

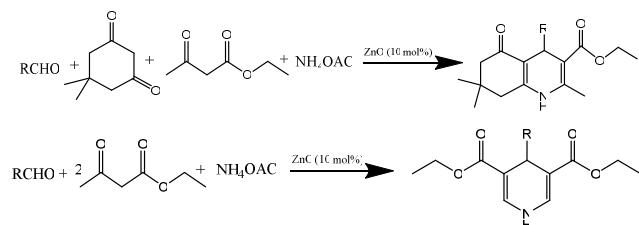


Figura 6. Síntesis de polihidroquinolinas y 1,4-DHPs catalizada por ZnO

Durante la investigación los autores evaluaron una serie de aldehídos donadores de electrones, así como sustituyentes aceptores de electrones para obtener las correspondientes 1,4-DHPs. Los resultados mostraron que los rendimientos en cada uno de los casos variaron muy poco (80-87%), adicionalmente se comprobó que el uso de heterociclos tales como el furfural funcionan bien como sustituyentes en la síntesis de 1,4-DHPs. Por tanto, se concluye que el uso de ZnO es un procedimiento eficaz para la síntesis de 1,4-dihidropiridina, adicionalmente este proceso ofrece gran número de ventajas tales como la no toxicidad y reusó del catalizador. Adicionalmente, es un método de fácil elaboración, es decir los productos pueden ser aislados sin hacer uso de la cromatografía; es un método limpio, utiliza bajas cantidades de catalizador, genera altos rendimientos en tiempos de reacción cortos.

Gupta y colaboradores [10] utilizan el ácido sulfónico anclado covalentemente a la superficie de la sílice ($\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$) como catalizador y

reconocen un proceso eficiente y reciclable para la síntesis de 1,4-DHPs partiendo de los mismos reactivos (Figura 7).

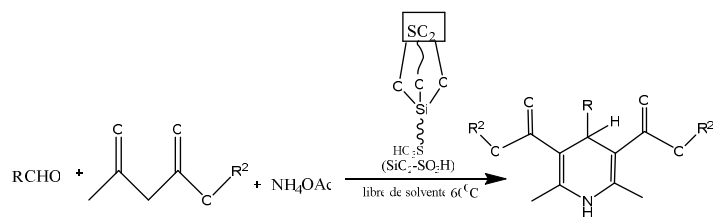


Figura 7. Síntesis de Hantzsch para la obtención de 1,4-DHPs utilizando el ácido sulfúrico soportado sobre sílice.

Utilizando SiO₂-SO₃H como catalizador diferentes compuestos derivados de 1,4-DHP se sintetizaron con buenos rendimientos (83-90 %) a partir de varios aldehídos (aromáticos, heterocíclicos y no saturados) y β-cetoésteres (acetoacetato de etilo y acetoacetato de metilo) en presencia de acetato de amonio a 60 °C y en ausencia de disolvente. Para comparar la actividad catalítica del ácido sulfónico anclado sobre diferentes óxidos se emplearon además, el ácido sulfónico soportado sobre poliestireno y polietilenglicol en la reacción de acoplamiento entre 4-metoxibenzaldehído, acetoacetato de etilo y acetato de amonio para obtener dietil 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato.

Los autores reportan que el ácido sulfónico anclado sobre sílice SiO₂-SO₃H es el catalizador más activo seguido del que está soportado sobre poliestireno (Poliestireno-SO₃H) y polietilenglicol (PEG-SO₃H). Además, el catalizador SiO₂-SO₃H es muy estable y mantiene, sin cambios significativos, su actividad catalítica incluso después de 8 usos consecutivos; esto lo hace un método eficiente y atractivo, elimina el uso de solventes, adicionalmente el catalizador es fácilmente separable del medio de reacción. El mecanismo de síntesis de 1,4-DHP catalizado por el ácido SiO₂-SO₃H propuesto por autores se representa en la Figura 8.

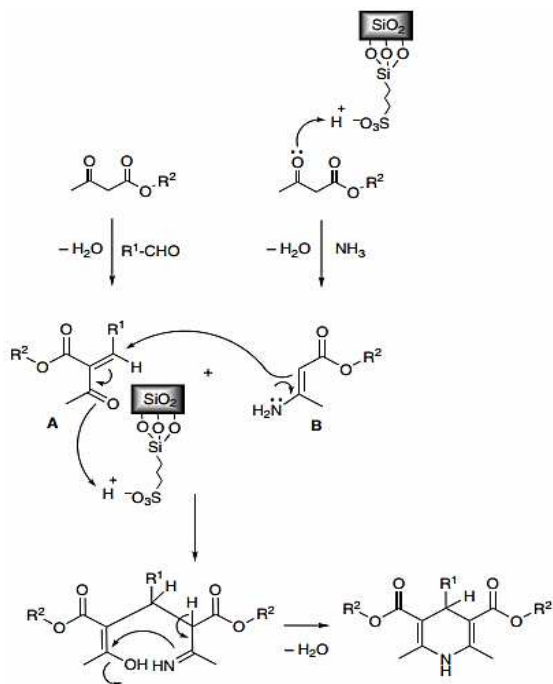


Figura 8. Mecanismo de formación de 1,4-DHP en presencia del catalizador ácido.

La primera etapa es la reacción de condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y un equivalente del acetoacetato de etilo para dar el producto de Knoevenagel (intermedio A). Por otro lado, el segundo equivalente de acetoacetato de etilo reacciona con el amoniaco generado a partir del acetato de amonio. La adición del nitrógeno del amoniaco al grupo carbonilo protonado y posterior deshidratación conduce a la formación del etil-3-aminobut-2-enoato (intermedio B). La ciclocondensación sucesiva de los dos intermedios y deshidratación da lugar al producto 1,4-DHP.

Además de los sólidos ya expuestos existe una gran variedad de investigaciones en donde evalúan diferentes tipos de sólidos en la producción de 1,4-DHPs, zeolitas tipo hidrotalcitas [11], arcillas tipo montmorillonitas [12]; así como el empleo de catalizadores biológicos [13].

Síntesis en ausencia de solventes:

Diversos estudios se han llevado a cabo en ausencia de solvente, Kuraitheerthakumaran, y colaboradores [14] estudiaron la síntesis de 1,4-dihidropiridinas utilizando óxido de lantano como catalizador a partir de aldehidos, β-cetoester y acetato de amonio, sin solvente y bajo irradiación de microondas (figura 9).

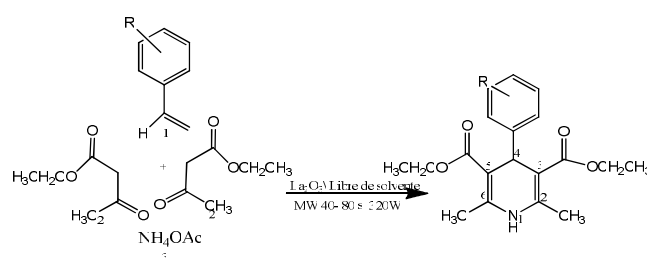


Figura 9. Síntesis de 1,4-DHPs catalizada por La₂O₃ en ausencia de solvente

Durante el estudio los autores evaluaron el efecto de la cantidad de catalizador, obteniendo una relación del 10% como la más eficiente para la reacción, adicionalmente una serie de aldehídos fueron evaluados. Aldehídos aromáticos aceptores de electrones, se sustituyen en posición meta y producen rendimientos más altos en la reacción y tiempos más cortos. El presente método es simple, suave y eficaz para la síntesis de 1,4-DHPs, presenta un gran número de ventajas entre las cuales se encuentran el corto tiempo de reacción así como la ausencia de solventes y altos rendimientos, lo que lo hace una ruta de bajo impacto ambiental. Hamzeh, K. y colaboradores estudiaron la síntesis en un solo paso de 1,4-DHPs mediante la reacción de Hantzsch empleando la ftalimida de potasio como catalizador en ausencia de solvente y a una temperatura de 120°C (figura 10). [15].

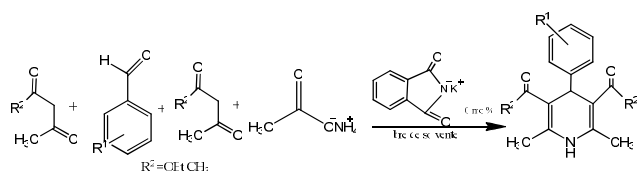


Figura 10. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas catalizadas por PPI bajo en ausencia de solvente

Durante la investigación los autores evaluaron una serie de aldehídos aromáticos que contienen donadores de electrones y/o aceptores de

electrones como sustituyentes. Los autores reportan que en todos los casos se presentan altos rendimientos (80-98%), sin embargo se encontró que los menores rendimientos están relacionados con la baja reactividad de algunos aldehídos de arilo que poseen sustituyentes en posición orto, viéndose representado en efectos estéricos. Adicionalmente, no se evidenció la presencia de subproductos de reacción. El método es operacionalmente simple, tiene rendimientos relativamente altos, es posible la reutilización del catalizador, y resulta ambientalmente benigno. La ausencia de subproductos puede estar relacionada con la ausencia de solvente en la reacción.

Montazeri, N. y colaboradores estudiaron la síntesis de 1,4-DHP por reacción de condensación de aldehídos, acetoacetato de etilo, y amonio, empleado como catalizador Zn [(L) prolina], en condiciones libres de solvente y bajo irradiación de microondas [16].

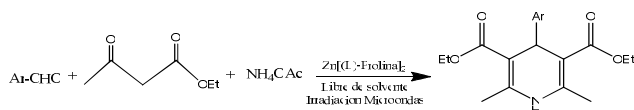


Figura 11. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas catalizadas por Zn [(L) prolina] en ausencia de solvente.

Los autores reportan que después de evaluar diferentes aldehídos, encontraron que los aldehídos aromáticos presentaban mayores rendimientos (89-96%). El uso de Zn [(L) prolina] como catalizador otorga grandes ventajas a la síntesis ya que este es un catalizador barato, reciclable, se comporta como un ácido de Lewis que no se disocia bajo condiciones de reacción. Adicionalmente este complejo es soluble en agua e insoluble en solventes orgánicos lo que permite su fácil recuperación. Este método es atractivo, ofrece altos rendimientos del producto sin el empleo de cualquier disolvente orgánico volátil. La irradiación con microondas favorece la reducción de tiempos de reacción (figura 11).

Además de las investigaciones en las cuales no hay presencia de solvente, algunos estudios han reportado la síntesis de 1,4-DHPs usando sustancias que no presentan las limitaciones ambientales de los solventes orgánicos volátiles; se han reportado rutas utilizando agua como medio de reacción [17], he incluso se han evaluado sustancias como el metanol [18] y el isopropanol [19].

Síntesis empleado diferentes fuentes energéticas

Diversas investigaciones han reportado el uso de diferentes fuentes energéticas en la síntesis de 1,4-DHPs, mediante la reacción de Hantzsch. Una de las más comunes es la irradiación por microondas. Un ejemplo claro son algunas de las síntesis anteriormente mencionadas, en donde la irradiación con microondas presenta un efecto directo en la disminución de los tiempos de reacción con altos porcentajes de rendimiento. En estudios más recientes como los realizados por Yang y colaboradores se realiza la síntesis de 1,4-DHPs y una posterior evaluación de su bioactividad [20]. En esta oportunidad las 1,4-dihidropiridinas se obtienen por reacción de Hantzsch utilizando aldehídos aromáticos obtenidos a partir de la lignina. La síntesis utilizó agua como solvente, no fue catalizada y se irradió con microondas (figura 12).

Durante el desarrollo de la investigación los autores evaluaron diferentes tipos de sustituyentes, (R_1 y R_2), sin embargo los porcentajes de rendimiento obtenidos no difieren significativamente (89-97%).

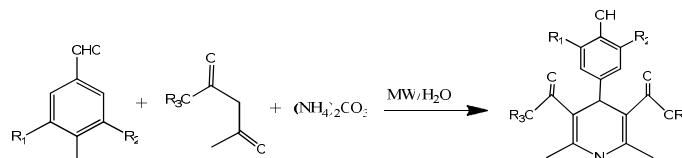


Figura 12. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas bajo irradiación de microondas.

Adicionalmente reportan que todos los compuestos obtenidos presentan actividad antioxidante y antihipertensiva; Por tanto se puede inferir que la irradiación con microondas favorece la generación de altos rendimientos en las síntesis de 1,4-DHPs, y este no interviene en las propiedades especificadas de ellas.

Otra fuente energética usada para la síntesis de 1,4-DHP es la irradiación infrarroja. Osnaya y colaboradores [21], investigaron el efecto de la radiación infrarroja en la reacción de Biginelli vs Hantzsch en ausencia de solvente. Durante el desarrollo de la investigación los autores encontraron que las condiciones óptimas para la síntesis eran 150 mg de catalizador, por cada 8 mmol de reactantes. Se evidenció que para la producción de 1,4-DHPs con radiación infrarroja, los rendimientos aumentaron de un 45 -60%, en comparación con el método tradicional.

Estudios recientes han reportado el uso de ultrasonido como fuente energética para síntesis de 1,4-DHPs (figura 13). Wang y colaboradores [22], estudiaron la síntesis mediante la condensación de aldehídos, acetoacetato de etilo y de acetato de amonio bajo irradiación de ultrasonido, sin solvente y a temperatura ambiente.

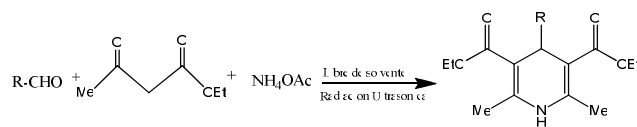


Figura 13. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas bajo irradiación ultrasónica.

Durante el estudio se evaluaron diferentes tipos de aldehídos con sustituyentes donadores de electrones, en donde los rendimientos obtenidos en cada una de las reacciones de acuerdo al sustituyente fue nitro-> cloro-> metoxi-> hidroxialdehídos. Los autores reportan una influencia de la posición de los sustituyentes en los rendimientos de la reacción; no obstante bajo irradiación ultrasónica las diferencias en el rendimiento no son significativas, esto principalmente lo atribuyen al fenómeno de cavitación ultrasónica, la cual genera un aumento en la presión y temperatura interna del sistema. Las principales ventajas que presenta el procedimiento son condiciones suaves en las cuales se puede llevar a cabo la síntesis tiempo de reacción más cortos y rendimientos más altos.

Con el fin de hacer una comparación entre el método convencional y cada uno de los métodos ambientalmente amigables implementados para la síntesis de 1,4-DHPs, Kaur y colaboradores [23] obtuvieron las 1,4-DHPs por la ruta convencional y por irradiación por microondas, ultrasonido y en ausencia de solvente. Los autores reportan que de los cuatro métodos estudiados, la irradiación con microondas genera altos rendimiento, los puntos de fusión de los productos obtenidos son definidos, es decir se producen compuestos puros en forma cristalina en comparación con el método convencional, sin disolvente y ultrasonidos. Al mismo tiempo convencional consumía un mayor tiempo de reacción en comparación con los demás métodos empleados.

CONCLUSIONES

De acuerdo con la revisión realizada en el presente trabajo, se concluye que en la actualidad las investigaciones se han enfocado en la síntesis de compuestos de 1,4-dihidropiridina mediante rutas alternativas, las cuales se encuentren enmarcadas dentro de los principios de la química verde. Los métodos reportados según la revisión realizada, se basan en la modificación o el mejoramiento de la síntesis clásica de Hantzsch con el empleo de catalizadores los cuales pueden ser diseñados de acuerdo a las requerimientos específicos de la reacción, el desarrollo de síntesis sin solventes orgánicos volátiles altamente tóxicos, que además de generar un alto impacto ambiental, pueden contribuir a la generación de subproductos mediante reacciones secundarias, y por último el empleo de fuentes de energía tales como microondas, ultrasonido y radiación infrarroja, las cuales permiten llevar a cabo la síntesis en condiciones de reacción más suaves y en tiempos de reacción más cortos. No obstante, en la mayoría de las investigaciones se opta por la combinación de dos de ellos o todos, como alternativas para mejorar los rendimientos y a su vez disminuir el impacto ambiental ya que se ha demostrado que presentan mayor eficiencia al ser combinados que al usarse por separado.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de realización agradece a la colaboración de: Dr. Gustavo Romanelli.

REFERENCIAS

- [1] Y. Sawada, H. Kayakiri, Y. Abe, T. Mizutani, N. Inamura, M. Asano, C. Hatori, I. Aramori, T. Oku, and H. Tanaka, "Discovery of the first non-peptide full agonists for the human bradykinin b2 receptor incorporating 4-(2-picolyl) quinoline and 1-(2-picolyl) benzimidazole frameworks," *J. Med. Chem.*, **47**, **2004**, 2853-2863
- [2] J.-P. Wan and Y. Liu, "Recent advances in new multicomponent synthesis of structurally diversified 1, 4-dihydropyridines," *RSC Adv.*, **2**, **2012**, 9763-9777
- [3] R. A. Janis and D. J. Triggle, "1,4-Dihydropyridine Ca²⁺ channel antagonists and activators: A comparison of binding characteristics with pharmacology," *Drug Dev. Res.*, **4**, **1984**, 257-274
- [4] Q. Kang, Z.-A. Zhao, and S.-L. You, "Asymmetric Transfer Hydrogenation of β , γ -Alkynyl α -Imino Esters by a Brønsted Acid," *Org. Lett.*, **10**, **2008**, 2031-2034
- [5] M. Rueping, C. Brinkmann, A. P. Antonchick, and I. Atodiresei, "Asymmetric Synthesis of Indolines by Catalytic Enantioselective Reduction of 3-H-Indoles," *Org. Lett.*, **12**, **2010**, 4604-4607
- [6] U. Eisner and J. Kuthan, "Chemistry of dihydropyridines," *Chem. Rev.*, **72**, **1972**, 1-42
- [7] D. Yadav, R. Patel, V. Srivastava, G. Watal, and L. Yadav, "LiBr as an Efficient Catalyst for One-pot Synthesis of Hantzsch 1, 4-Dihydropyridines under Mild Conditions," *Chin. J. Chem.*, **29**, **2011**, 118-122
- [8] E. Rafiee, S. Eavani, S. Rashidzadeh, and M. Joshaghani, "Silica supported 12-tungstophosphoric acid catalysts for synthesis of 1, 4-dihydropyridines under solvent-free conditions," *Inorg. Chim. Acta.*, **362**, **2009**, 3555-3562

- [9] F. M. Moghaddam, H. Saeidian, Z. Mirjafary, and A. Sadeghi, "Rapid and efficient one-pot synthesis of 1, 4-dihydropyridine and polyhydroquinoline derivatives through the Hantzsch four component condensation by zinc oxide," *J. Iran Chem Soc.*, **6**, **2009**, 317-324
- [10] R. Gupta, R. Gupta, S. Paul, and A. Loupy, "Covalently anchored sulfonic acid on silica gel as an efficient and reusable heterogeneous catalyst for the one-pot synthesis of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines under solvent-free conditions," *Synthesis*, **2007**, **2007**, 2835-2838
- [11] C. A. Antonyraj and S. Kannan, "Hantzsch pyridine synthesis using hydrotalcites or hydrotalcite-like materials as solid base catalysts," *Appl. Catal., A*, **338**, **2008**, 121-129
- [12] A. M. Zonouz and N. Sahranavard, "Synthesis of 1, 4-dihydropyridine derivatives under aqueous media," *J. Chem.*, **7**, **2010**, S372-S376
- [13] J.-L. Wang, B.-K. Liu, C. Yin, Q. Wu, and X.-F. Lin, "Candida antarctica lipase B-catalyzed the unprecedented three-component Hantzsch-type reaction of aldehyde with acetamide and 1, 3-dicarbonyl compounds in non-aqueous solvent," *Tetrahedron*, **67**, **2011**, 2689-2692
- [14] A. Kuraitheerthakumaran, S. Pazhamalai, and M. Gopalakrishnan, "An efficient and solvent-free one-pot synthesis of 1, 4-dihydropyridines under microwave irradiation," *Chin. Chem. Lett.*, **22**, **2011**, 1199-1202
- [15] H. Kiyani and M. Ghiasi, "Solvent-free efficient one-pot synthesis of Biginelli and Hantzsch compounds catalyzed by potassium phthalimide as a green and reusable organocatalyst," *Res. Chem. Intermed.*, **41**, **2014**, 1-27
- [16] N. Montazeri, K. Pourshamsian, R. Zoghi, and S. Mahjoob, "Zn [(L)-proline] 2: As a Recyclable and Green Catalyst for Efficient and One-pot Three-Component Synthesis of 1, 4-Dihydro-pyridines Under Solvent-Free and Microwave Irradiation Conditions," *Orient. J. Chem.*, **28**, **2012**, 103
- [17] J.-J. Xia and G.-W. Wang, "One-pot synthesis and aromatization of 1, 4-dihydropyridines in refluxing water," *Synthesis*, **2005**, 2379-2383
- [18] M. Reddy, G. Krupadanam, and G. Srimannarayana, "A Facile Synthesis of 3-(4-Dihydropyridyl) chromones," *ChemInform*, **22**, **1991**
- [19] M. Filipan-Litvić, M. Litvić, I. Cepanec, and V. Vinković, "Hantzsch Synthesis of 2, 6-Dimethyl-3, 5-dimethoxycarbonyl-4-(o-methoxyphenyl)-1, 4-dihydropyridine; a Novel Cyclisation Leading to an Unusual Formation of 1-Amino-2-methoxycarbonyl-3, 5-bis (o-methoxyphenyl)-4-oxa-cyclohexan-1-ene," *Molecules*, **12**, **2007**, 2546-2558
- [20] X.-H. Yang, P.-H. Zhang, L.-H. Hu, M. Zhang, C.-G. Liu, H.-J. Liu, and Y.-H. Zhou, "Synthesis and bioactivity evaluation of lignin related high-added-value 1, 4-dihydropyridines and polyhydroacridines," *Ind Crops Prod.*, **38**, **2012**, 14-20
- [21] R. Osnaya, G. A. Arroyo, L. Parada, F. Delgado, J. Trujillo, M. Salmón, and R. Miranda, "Biginelli vs Hantzsch esters study under infrared radiation and solventless conditions," *Arkivoc*, **11**, **2003**, 112-117
- [22] S.-X. Wang, Z.-Y. Li, J.-C. Zhang, and J.-T. Li, "The solvent-free synthesis of 1, 4-dihydropyridines under ultrasound irradiation without catalyst," *Ultrason. Sonochem.*, **15**, **2008**, 677-680
- [23] P. Kaur, H. Sharma, R. Rana, D. Prasad, and R. K. Singh, "Comparative Study of Various Green Chemistry Approaches for the Efficient Synthesis of 1, 4-Dihydropyridines," *Asian J. Chem.*, **24**, **2012**, 5649-5651