



Nghiên cứu tổng hợp 1,4-dihydropyridine trên xúc tác dị thể amberlyst-15

Amberlyst-15, an efficient heterogeneous catalyst for the 1,4-dihydropyridine synthesis

Trần Quang Hưng^{1,2,*}, Phạm Thị Thanh Loan³, Đỗ Thị Lan Nhi³, Bàn Văn Phúc^{1,2}, Nguyễn Hiến³, Đặng Thanh Tuấn⁴, Dương Ngọc Tú¹, Đỗ Văn Đăng^{4,*}, Vũ Xuân Hoàn^{5,*}

¹ Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, 18-Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

² Học Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, 18-Hoàng Quốc Việt, Hà Nội

³ Khoa Hoá học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, 136 Xuân Thủy, Dịch Vọng Hậu, Cầu Giấy, Hà Nội

⁴ Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN, 19-Lê Thánh Tông, Hà Nội

⁵ Viện Dầu Khí Việt Nam, 167 P. Trung Kính, Yên Hoà, Cầu Giấy, Hà Nội

*Email: tqhung@ich.vast.vn; hoanvx.ctat@gmail.com, dangdovan@hus.edu.vn

ARTICLE INFO

Received: 20/5/2022

Accepted: 15/7/2022

Published: 15/8/2022

Keywords:

1,4-dihydropyridine, amberlyst-15, heterogeneous catalyst

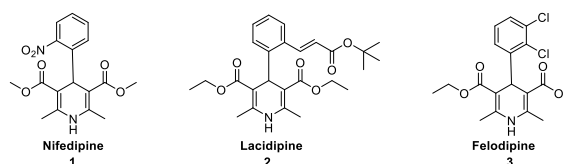
ABSTRACT

The paper reported synthesizing 1,4-dihydropyridine (1,4-DHP) from β -ketoester, aromatic aldehyde, and ammonium acetate via a two-step, using heterogeneous catalyst Amberlyst-15 in high yields at room temperature. The method was applied to synthesize some 1,4-DHP derivatives. Moreover, the catalyst was reused at least five times without loss of catalytic activity under eco-friendly conditions.

Giới thiệu chung

Ngày nay, các hợp chất dị vòng chứa nitơ đã thể hiện được tầm quan trọng trong dược học. Trong số các cấu trúc dị vòng, 1,4-Dihydropyridine (1,4-DHP) là dị vòng thơm sáu cạnh có chứa N ở vị trí thứ nhất và no ở vị trí 1 và vị trí thứ 4, là một trong những vòng dị vòng quan trọng nhất. Vị trí thường được thế các nhóm chức khác nhau cho các hoạt tính phong phú của hệ vòng này là vị trí 4. Hoạt tính được biết đến rộng rãi nhất của kiểu vòng này là hạ huyết áp theo cơ chế chẹn kênh canxi [1]. Ngoài ra, các hoạt tính khác như chống đau [2, 3], kháng u [4], kháng viêm [5], giảm đau [6], chống tụ huyết khối [6], giãn mạch [7], chống co giật [8], chống căng thẳng [9], hoạt tính ức chế tim mạch [10]. Do tầm quan trọng của các dẫn xuất 1,4-DHP trong việc tổng hợp các nhóm thuốc khác nhau, một số quy trình tổng hợp đã được phát triển. Phương pháp phổ biến nhất được biết đến để tổng hợp 1,4-DHP là tổng hợp Hantzsch [11]. Bằng

phương pháp này, các thuốc huyết áp như nifedipine **1**, Lacidipine **2** và Felodipine **3** được tổng hợp từ dẫn xuất β -ketocarboxylic acid, aldehyde và amoniac [12, 13].



Hình 1: Một số thuốc 1,4-DHP được tổng hợp bằng phương pháp Hantzsch

Công bố của Hantzsch đã mang đến một phương pháp tổng hợp 1,4-DHP hiệu quả, đơn giản tuy nhiên đòi hỏi thời gian phản ứng lâu và hiệu suất sản phẩm thấp đến trung bình. Cho đến nay, đã có nhiều nỗ lực khác nhau để cải thiện phản ứng Hantzsch bằng cách sử dụng các chất xúc tác thay thế và phương pháp xanh hơn [14]. Tuy nhiên, do hiệu suất sản phẩm vẫn chưa cao, nhiều cải tiến về phương pháp này đã được

phát triển bao gồm cả việc sử dụng chất xúc tác như boronic acid [15], $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ [16], *p*-TSA [17], iốt [18], TMSI [19], Bu_4NHSO_4 [20], men làm bánh [21], Ceric Ammonium Nitrate (CAN) [22], *in situ* HCl [23], acid mang trên silica [24], beta-cyclodextrin [25], Ph_3P [26], ammonium carbonate với dung môi là nước [27], ionic liquid [BPy][BF₄] [28]. Một số phương pháp không dung môi để tổng hợp 1,4-DHP cũng đã được nghiên cứu như sử dụng siêu âm [29], sắt (III) trifluoroacetate và trifluoromethanesulfonate [30], thiamine hydrochloride [31]. Các phương pháp đã được công bố thường sử dụng tác nhân đắt tiền, dung môi nguy hiểm, thời gian phản ứng lâu và quy trình xử lý phản ứng phức tạp. Vì vậy, việc tìm kiếm các phương pháp mới vẫn có tầm quan trọng ngày càng lớn.

Nhằm hướng đến mục tiêu xanh hơn, một trong những phương pháp được các nhà hóa học hữu cơ ưa chuộng là sử dụng các chất xúc tác dị thể trong việc tăng hiệu quả các tổng hợp hữu cơ, dễ dàng thu hồi xúc tác, phù hợp cho công nghiệp dược phẩm. Xu hướng này được hỗ trợ bởi sự sẵn có của các vật liệu xúc tác và các kỹ thuật hiện đại để biến tính xúc tác sẵn có [32-34]. Nhóm nghiên cứu Sridhar đã công bố một quy trình hiệu quả và thuận tiện để tổng hợp một số các dẫn xuất 1,4-DHP với hiệu suất cao bằng cách ngưng tụ các β -dicarbonyl, aldehyde và ammonium acetate, sử dụng chất xúc tác dị thể ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$) trong điều kiện không dung môi. Quy trình phản ứng đơn giản, thuận tiện và có khả năng dung nạp nhiều loại nhóm chức khác nhau trên vòng phenyl của các aldehyde thơm như metoxy, nitro, hydroxyl và halogenua. Hơn nữa, ở điều kiện tối ưu của phản ứng, xúc tác đã thể hiện phạm vi ứng dụng rộng. Các aldehyde thơm, béo và dị vòng khác nhau được sử dụng trong quá trình ngưng tụ Hantzsch với xúc tác dị thể ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$) [35].

Một năm sau, Zonouz và cộng sự đã phát triển sự ngưng tụ một nôi, ba cấu phần aldehyde, ethylacetoacetate và NH_4OAc sử dụng xúc tác dị thể (montmorillonite K10 clay) để điều chế 1,4-DHP với hiệu suất tốt. Quy trình này có ưu điểm thời gian phản ứng ngắn, hiệu suất cao và quy trình xử lý phản ứng đơn giản [36]. Năm 2009, nhóm nghiên cứu của Rafiee đã điều chế 12-tungstophosphoric acid (PW) đính trên các oxit kim loại khác nhau và hoạt tính xúc tác của chúng đã được đánh giá qua phản ứng ngưng tụ ba thành phần của benzaldehyde, ethyl acetoacetate và ammonium acetate điều chế 1,4-DHP. Kết quả cho thấy hoạt tính xúc tác cao của các xúc tác này. Ảnh hưởng của lượng PW tải trên chất mang, lượng xúc tác sử dụng và dung môi đã được tác giả tối ưu hóa. 40% PW

lên SiO_2 (0,2 g) trong điều kiện không dung môi là điều kiện tối ưu để tổng hợp 1,4-DHP [37].

Nhằm tiếp tục phát triển các phương pháp sử dụng xúc tác dị thể để tổng hợp 1,4-DHP, trong bài báo này, chúng tôi công bố phương pháp điều chế 1,4-DHP sử dụng xúc tác Amberlyst-15, từ chất đầu aldehyde, β -ketoester và NH_4OAc là nguồn Nitơ.

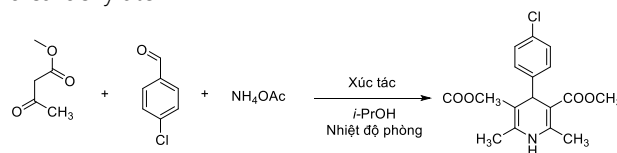
Thực nghiệm và phương pháp nghiên cứu

Hóa chất

Trong nghiên cứu này, Amberlyst-15, Amberlyst-16 và Amberlyst-70 cũng như các tác nhân Aldehyde, β -ketoester, NH_4OAc và các dung môi như MeOH, EtOH, *i*-PrOH, BuOH có nguồn gốc từ Sigma- Aldrich và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế.

Quy trình tổng hợp các dẫn xuất 1,4-DHP

Quy trình chung 2 bước tổng hợp dimethyl 4-(4-chlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate



Ống phản ứng số 1:

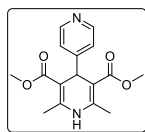
4-chlorobenzaldehyde (141mg, 1mmol), methyl acetoacetate (116mg, 1mmol) và 20mg xúc tác Amberlyst 15 được cho vào ống phản ứng dung tích 10ml (ống 1), 2ml *i*-PrOH được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8h.

Ống phản ứng số 2:

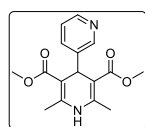
Methyl acetoacetate (116mg, 1mmol) và ammonium acetate (77mg, 1mmol), được cho vào ống phản ứng dung tích 10ml (ống 2), 0,5ml *i*-PrOH được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 h.

Dùng pipette hút hỗn hợp phản ứng trong ống 2, cho vào ống phản ứng số 1, tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 24h. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được lọc và rửa với ethyl acetate để thu hồi xúc tác. Phần dịch lọc sau đó được cô quay để loại dung môi, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane/ethyl acetate (3/1), thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng, 161mg hiệu suất 48%. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7,24 – 7,10 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,64 (s, 6H), 2,32 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 167,86; 146,00; 144,34; 131,83; 129,08; 128,14; 103,65; 51,02; 38,98; 19,55.



Dimethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydro-[4,4'-bipyridine]-3,5-dicarboxylate được tổng hợp theo quy trình chung sử dụng 4-aldehydpyridine (107mg, 1mmol), Methyl acetoacetate (232mg, 2mmol) và amonium acetate (77mg, 1mmol). Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexane/ethyl acetate, 1/2). Sản phẩm là chất rắn màu trắng, 197mg hiệu suất 65%. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8,46 – 8,41 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 6,50 (s, 0H), 5,03 (s, 1H), 3,66 (s, 6H), 2,35 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 167,57; 156,16; 149,11; 145,50; 123,09; 102,30; 51,10; 39,20; 19,39.



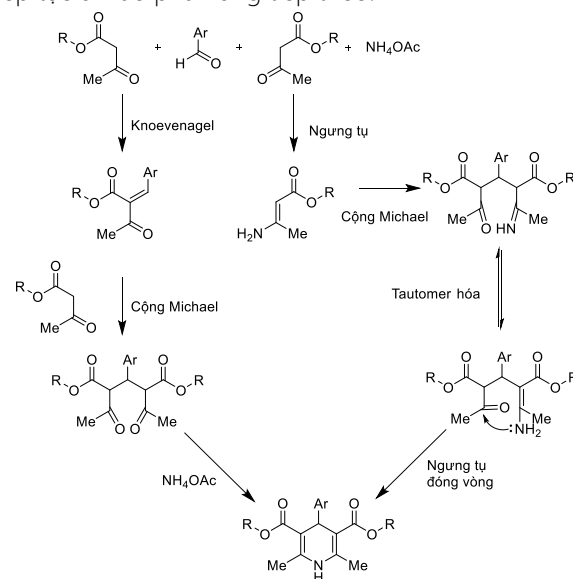
Dimethyl 2',6'-dimethyl-1',4'-dihydro-[3,4'-bipyridine]-3',5'-dicarboxylate được tổng hợp theo quy trình chung sử dụng 3-Pyridinecarboxaldehyde (107mg, 1mmol), Methyl acetoacetate (232mg, 2mmol) và amonium acetate (77mg, 1mmol). Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexane/ethyl acetate, 1/2). Sản phẩm là chất rắn màu trắng, 136mg hiệu suất 45%. ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8,53 – 8,50 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 7,8, 4,6$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,64 (s, 6H), 2,35 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 167,57; 145,21; 136,01; 102,93; 51,10; 37,61; 19,41.

Kết quả và thảo luận

Cơ chế phản ứng tổng hợp 1,4-DHP đa tác nhân có thể theo hai con đường (*hình 2*). Con đường thứ nhất, phản ứng Knoevenagel giữa hợp chất β -ketoester (chứa nhóm methylene hoạt động) với benzyldehide để tạo chất trung gian benzylidene, sau đó, hợp chất trung gian này ngưng tụ với β -ketoester khác tạo chất trung gian 1,5-diketone, cuối cùng là phản ứng đóng vòng với nguồn amonium (là muối amonium hoặc amonia). Con đường thứ hai, ngưng tụ β -ketoester với nguồn amonium, tạo chất trung gian ester enamine, sau đó, ngưng tụ Michael với benzylidene tạo sản phẩm trung gian và cuối cùng là ngưng tụ đóng vòng để tạo sản phẩm. Cơ chế này đã được chứng minh với các bằng chứng về sự xuất hiện sản phẩm Knoevenagel, enamine và 1,5-diketones [38].

Sản phẩm thu được ở phản ứng Knoevenagel thu được hỗn hợp hai dạng đồng phân E và Z. Thông thường

đồng phân Z sẽ bền hơn do ưu thế về không gian nên có tỉ lệ nhiều hơn. Tuy nhiên, dung môi cũng góp phần ảnh hưởng đến tỉ lệ hai đồng phân. Đồng phân Z sẽ tiếp tục đi vào phản ứng tiếp theo.



Hình 2: Cơ chế của phản ứng Hantzsch tổng hợp 1,4-DHP

Thông thường dung môi được sử dụng là các dung môi phân cực. Hơn nữa, trong bước này, dung môi phân cực như các alcohol cũng cho hiệu suất cao hơn, phản ứng nhanh hơn các dung môi kém phân cực như DCM, toluene [39, 40]. Dung môi được sử dụng phải đảm bảo hòa tan các chất phản ứng đặc biệt là nguồn amonium thường sử dụng là các muối amonium. Do đó, dung môi phải là dung môi phân cực [41]. Ngoài ra, dung môi alcohol còn thể hiện một ưu thế đặc biệt trong trường hợp tổng hợp các 1,4-DHP là dễ dàng kết tinh sản phẩm sau phản ứng, làm cho việc phân tách dễ dàng hơn [42]. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng khi sử dụng các dung môi phân cực không cấp H (aprotic polar solvent) như NMP, DMSO, DMF những chất trung gian sẽ bị phân hủy từ từ bởi nhiệt thông qua phản ứng tách loại dẫn đến hiệu suất thấp, thành phần phức tạp, khó phân lập sản phẩm sạch [43]. Do đó, để tối ưu hóa phản ứng tổng hợp 1,4-DHP, phản ứng tổng hợp **7b** được chọn làm phản ứng mẫu để khảo sát với các dung môi alcohol khác nhau. Kết quả cho thấy dung môi *iso*-propanol (*i*-PrOH) cho hiệu suất cao (đến 65%), thành phần hỗn hợp phản ứng đơn giản, dễ phân tách, trong khi các dung môi alcohol khác đều cho hiệu suất thấp. Đặc biệt khi không sử dụng dung môi, phản ứng cho hiệu suất rất thấp, thành phần phản ứng phức tạp, do sinh ra nhiều sản phẩm phụ. Tiếp đến, các xúc tác dị thể có tính acid cho phản ứng trong dung môi *i*-PrOH được khảo sát như trình bày trong bảng 1. Bên cạnh các Amberlyst-15, 16 và 70 thì

Zeolite, Al-MCM-41-SO₃H, hay siêu acid Zr_{1.95}Al_{0.05}.y%SO₄, thậm chí Cellulose biến tính bề mặt cũng đã được sử dụng. Kết quả cho thấy hiệu suất phản ứng tăng theo tính acid của xúc tác. Hiệu suất thấp nhất thu được khi sử dụng siêu acid Zr_{1.95}Al_{0.05}.y%SO₄, điều này có thể lý giải do cấu trúc của vật liệu siêu acid này không có nhiều tâm acid Brønsted, tiếp đến là các zeolite CBV 500 và 720. Các nghiên cứu trước đây cũng đã chỉ ra rằng, amberlyst có chứa nhiều tâm acid Brønsted đặc biệt trong Amberlyst-15, tương đương với Amberlyst-16 và gấp đôi Amberlyst-70 [44, 45]. Tuy nhiên, cần chú ý rằng, diện tích bề mặt riêng của amberlyst-15 cao hơn hẳn so với hai loại Amberlysts- 16 và 70 [44, 46], do chúng có một phần cấu trúc mạng không gian làm giảm diện tích bề mặt. Chính vì các lý do này, Amberlyst-15 cho hiệu quả tốt nhất. Ngoài ra, một điều rất thú vị trong phản ứng này là khi tăng nhiệt độ thì hiệu suất lại giảm, điều này có vẻ mâu thuẫn nhưng lại hoàn toàn phù hợp. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng khi nhiệt độ tăng thì lượng tâm Brønsted acid trong amberlyst sẽ giảm theo nhiệt độ và làm giảm hiệu suất phản ứng.[44]

Bảng 1: Tối ưu hóa điều kiện phản ứng

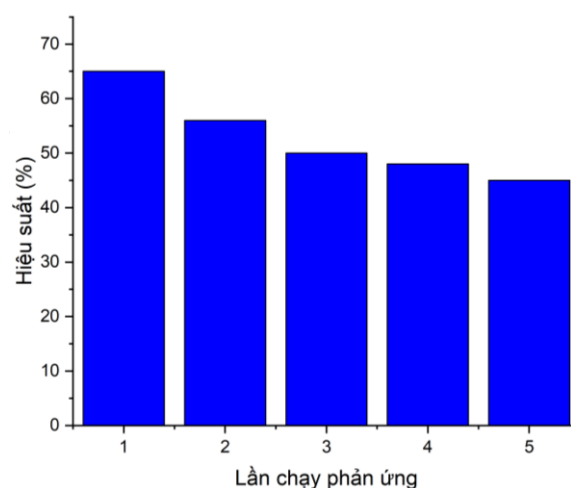
stt	Xúc tác	Dung môi	Nhiệt độ	Hiệu suất ^b (%)
1	Amberlyst 15	MeOH	RT ^a	35
2	Amberlyst 15	EtOH	RT	53
3	Amberlyst 15	<i>i</i> -PrOH	RT	65
4	Amberlyst 15	<i>n</i> -Butanol	RT	40
5	Amberlyst 15	-	RT	10 ^c
6	Zr _{1.95} Al _{0.05} .y%SO ₄	<i>i</i> -PrOH	RT	25
7	Al-MCM-41-SO ₃ H	<i>i</i> -PrOH	RT	58
8	Amberlyst 16	<i>i</i> -PrOH	RT	56
9	Amberlyst 70 Dowex	<i>i</i> -PrOH	RT	57
10	zeolite Y (CBV500)	<i>i</i> -PrOH	RT	55
11	zeolite Y (CBV 720)	<i>i</i> -PrOH	RT	57
12	Amberlyst 15	<i>i</i> -PrOH	40	63
13	Amberlyst 15	<i>i</i> -PrOH	60	55

^aRT: Nhiệt độ phòng

^bHiệu suất thu được là hiệu suất tách bằng cột sắc ký silica gel.

^cThành phần hỗn hợp phản ứng rất phức tạp, khó tinh chế

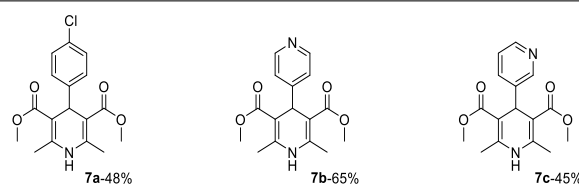
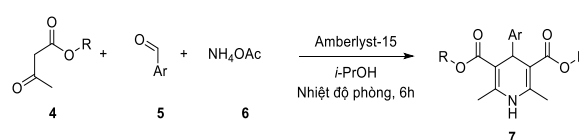
Hoạt tính và khả năng tái sinh xúc tác đã được nghiên cứu (hình 3) bằng cách sử dụng phản ứng tổng hợp **7b**, sử dụng xúc tác Amberlyst-15, theo điều kiện đã tối ưu hóa ở trên. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất xúc tác được ly tâm, và sau đó rửa nhiều lần (ít nhất 5 lần) bằng *i*-PrOH và nước. Kiểm tra độ sạch của xúc tác bằng sắc ký lớp mỏng của lớp nước rửa. Sau đó xúc tác được sấy khô đến khối lượng không đổi và sử dụng cho phản ứng tiếp theo.



Hình 3: Tái sinh xúc tác Amberlyst-15

Với điều kiện tối ưu hóa, phạm vi ứng dụng của phản ứng được mở rộng với các benzaldehyde khác nhau thu được sản phẩm là các dẫn xuất 1,4-DHP với hiệu suất lên đến 65% (bảng 2).

Bảng 2. Tổng hợp các dẫn xuất 1,4-DHP



Phương pháp ứng dụng xúc tác Amberlyst-15 cho phản ứng tổng hợp các dẫn xuất 1,4-DHP cho thấy hiệu quả cao (hiệu suất lên đến 65%), độ lặp lại tốt, xúc tác có thể tái sinh được nhiều lần.

Kết luận

Lần đầu tiên, chúng tôi công bố xúc tác Amberlyst-15 thương mại có thể ứng dụng làm xúc tác cho quá trình tổng hợp 1,4-DHP và các dẫn xuất, hiệu quả, đơn giản, từ các hóa chất rẻ tiền, sẵn có, sử dụng xúc tác dị thể, tái sử dụng được nhiều lần. Quy trình tổng hợp dựa trên phản ứng hai bước, một nồi, thao tác đơn giản, điều kiện phản ứng êm dịu, hiệu suất cao, thân thiện môi trường. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng đã được khảo sát. Quy trình này cho thấy tiềm năng có thể phát triển ứng dụng trong công nghệ hóa dược và quy trình phản ứng dòng.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và công nghệ Quốc gia (Nafosted) trong đề tài mã số 104.01-2017.320.

Tài liệu tham khảo

1. D. J. Triggle, *Biochem. Pharmacol.* 74 (2007) 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.016>
2. F. Bossert, H. Meyer E. Wehinger, *Angewandte Chemie International Edition in English* 20 (1981) 762-769. <https://doi.org/10.1002/anie.198107621>
3. B. Loev, M. M. Goodman, M. K. Snader, R. Tedeschi E. Macko, *J. Med. Chem.* 17 (1974) 956-965. <https://doi.org/10.1021/jm00255a010>
4. D. Viradiya, S. Mirza, F. Shaikh, R. Kakadiya, A. Rathod, N. Jain, R. Rawal A. Shah, *Anticancer Agents Med Chem* 17 (2017) 1003-1013. <https://doi.org/10.2174/1871520616666161206143251>
5. A. Idhayadhulla, R. S. Kumar, A. J. A. Nasser, S. Kavimani S. Indhumathy, *Pharm. Chem. J.* 49 (2015) 463-466. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1305-x>
6. V. M. Gadotti, C. Bladen, F. X. Zhang, L. Chen, M. G. Gunduz, R. Simsek, C. Safak G. W. Zamponi, *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 467 (2015) 2485-2493. <https://doi.org/10.1007/s00424-015-1725-1>
7. T. Takenaka, S. Usuda, T. Nomura, H. Maeno T. Sado, *Arzneimittel-Forschung* 26 (1976) 2172-2178.
8. R. S. Kumar, A. Idhayadhulla, A. J. Nasser, S. Kavimani S. Indumathy, *Indian journal of pharmaceutical sciences* 72 (2010) 719-725. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.84580>
9. L. M. Tarasenko, K. S. Neporada V. Klusha, *Bull. Exp. Biol. Med.* 133 (2002) 369-371. <https://doi.org/10.1023/a:1016250121896>
10. R. Budriesi, P. Ioan, A. Locatelli, S. Cosconati, A. Leoni, M. P. Ugenti, A. Andreani, R. Di Toro, A. Bedini, S. Spampinato, L. Marinelli, E. Novellino A. Chiarini, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 1592-1600. <https://doi.org/10.1021/jm070681+>
11. A. Hantzsch, *Justus Liebig's Annalen der Chemie* 215 (1882) 1-82. <https://doi.org/10.1002/jlac.18822150102>
12. M. De Luca, G. loele G. Ragno, *Pharmaceutics* 11 (2019) 85. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020085>
13. M. Baumann I. R. Baxendale, *Beilstein J Org Chem* 9 (2013) 2265-2319. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.265>
14. V. K. Sharma S. K. Singh, *RSC Advances* 7 (2017) 2682-2732. <https://doi.org/10.1039/c6ra24823c>
15. A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati B. Carboni, *Synlett* 2008 (2008) 509-512. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1032093>
16. L.-M. Wang, J. Sheng, L. Zhang, J.-W. Han, Z.-Y. Fan, H. Tian C.-T. Qian, *Tetrahedron* 61 (2005) 1539-1543. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.11.079>
17. S. R. Cherkupally R. Mekala, *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 56 (2008) 1002-1004. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.1002>
18. S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin C.-F. Yao, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 5771-5774. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.05.148>
19. G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, C. S. Reddy J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 4129-4131. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(03\)00813-x](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(03)00813-x)
20. N. Tewari, N. Dwivedi R. P. Tripathi, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 9011-9014. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.10.057>
21. J. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 7329-7330. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.08.137>
22. S. Ko C.-F. Yao, *Tetrahedron* 62 (2006) 7293-7299. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.05.037>
23. G. V. Sharma, K. L. Reddy, P. S. Lakshmi P. R. Krishna, *Synthesis* 2006 (2006) 55-58. <https://doi.org/10.1055/s-2005-921744>
24. S. Paul, R. Gupta, R. Gupta A. Loupy, *Synthesis* 2007 (2007) 2835-2838. <https://doi.org/10.1055/s-2007-983839>
25. D. R. Patil D. S. Dalal, *Lett. Org. Chem.* 8 (2011) 477-483. <https://doi.org/10.2174/157017811796504891>
26. A. Debache, W. Ghalem, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 5248-5250. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.07.018>
27. F. Tamaddon, Z. Razmi A. A. Jafari, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 1187-1189. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.12.098>
28. X. Y. Wu, *Synth. Commun.* 42 (2011) 454-459. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.525773>
29. S. X. Wang, Z. Y. Li, J. C. Zhang J. T. Li, *Ultrason. Sonochem.* 15 (2008) 677-680. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2008.02.009>

30. H. Adibi, H. A. Samimi M. Beygzadeh, *Catal. Commun.* 8 (2007) 2119-2124. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2007.04.022>
31. M. Lei, L. Ma L. Hu, *Synth. Commun.* 41 (2011) 1969-1976. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.494814>
32. R. A. Sheldon R. S. Downing, *Appl. Catal. A Gen.* 189 (1999) 163-183. [https://doi.org/10.1016/s0926-860x\(99\)00274-4](https://doi.org/10.1016/s0926-860x(99)00274-4)
33. R. A. Sheldon J. Dakka, *Catal. Today* 19 (1994) 215-245. [https://doi.org/10.1016/0920-5861\(94\)80186-x](https://doi.org/10.1016/0920-5861(94)80186-x)
34. S. Palaniappan A. John, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 233 (2005) 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.02.002>
35. M. Maheswara, V. Siddaiah, Y. K. Rao, Y.-M. Tzeng C. Sridhar, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 260 (2006) 179-180. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.07.024>
36. A. M. Zonouz S. B. Hosseini, *Synth. Commun.* 38 (2008) 290-296. <https://doi.org/10.1080/00397910701750003>
37. E. Rafiee, S. Eavani, S. Rashidzadeh M. Joshaghani, *Inorg. Chim. Acta* 362 (2009) 3555-3562. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2009.03.049>
38. A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 14 (1881) 1637-1638. <https://doi.org/10.1002/cber.18810140214>
39. D. Elhamifar, H. Khanmohammadi D. Elhamifar, *RSC Advances* 7 (2017) 54789-54796. <https://doi.org/10.1039/c7ra10758g>
40. S. Baluja R. Talaviya, *Int. J. Pharm., Chem. Biol. Sci.* 5 (2015).
41. E. F. V. Scriven, *Pyridines: From Lab to Production*, Elsevier Science, 2013.
42. M. Filipan-Litvić, M. Litvić, I. Capanec V. Vinković, *Molecules* 12 (2007) 2546-2558. <https://doi.org/10.3390/12112546>
43. P. A. Hopes, A. J. Parker I. Patel, *Org. Process Res. Dev.* 10 (2006) 808-813. <https://doi.org/10.1021/op060057r>
44. P. F. Siril, H. E. Cross D. R. Brown, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 279 (2008) 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2007.10.001>
45. E. K. Ekinci, G. Gündüz N. Oktar, *Int. J. Chem. React. Eng.* 14 (2016) 309-314. <https://doi.org/10.1515/ijcre-2015-0012>
46. N. I. Guzman Barrera, C. Bories, J. Peydecastaing, C. Sablayrolles, E. Vedrenne, C. Vaca-Garcia S. Thiebaud-Roux, *Green Sustain. Chem.* 8 (2018) 221-246. <https://doi.org/10.4236/gsc.2018.83016>