

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP FELODIPINE BẰNG PHẢN ỨNG ĐA TÁC NHÂN SỬ DỤNG XÚC TÁC ALUMINA SULFURIC ACID

STUDY ON ONE-POT SYNTHESIS OF FELODIPINE USING ALUMINA SULFURIC ACID AS CATALYST

Vũ Minh Tân*, Nguyễn Ngọc Thanh, Lê Thị Hồng Nhung,
Nguyễn Quang Tùng, Nguyễn Xuân Cảnh

TÓM TẮT

Felodipine đã được tổng hợp hiệu quả trong một phản ứng đa tác nhân từ 4 cấu tử bao gồm 2,3-dichlorobenzaldehyd, ethyl acetoacetate, methyl acetoacetate và ammonium acetate. Phản ứng đã sử dụng xúc tác Alumina sulfuric acid (ASA), dung môi methanol, nhiệt độ 70°C, thời gian 5 giờ. Quy trình cho hiệu suất phản ứng cao (90%), thân thiện với môi trường, thời gian phản ứng ngắn. Cấu trúc của sản phẩm được xác nhận bằng dữ liệu phổ NMR.

Từ khóa: 1,4-dihydropyridine, Felodipine, điều trị cao huyết áp.

ABSTRACT

Efficient one-pot synthesis of Felodipine using 4 components of 2,3-dichlorobenzaldehyde, ethyl acetoacetate, methyl acetoacetate and ammonium acetate in the presence of alumina sulfuric acid catalyst (ASA), in methanol, at a temperature of 70°C, for 5 hours. The procedure reveals advantages including high yield (90%), an environmentally friendly procedure, short reaction time. The structure of the obtained product was confirmed by NMR spectroscopic data.

Keywords: 1,4-dihydropyridine, Felodipine, hypertension treatment.

Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội

*Email: vuminhtan@hau.edu.vn/vuminhtan75@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/01/2019

Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 04/5/2019

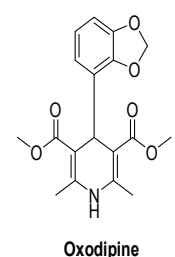
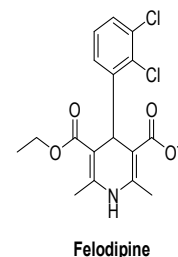
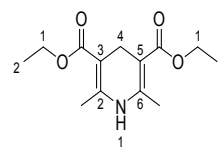
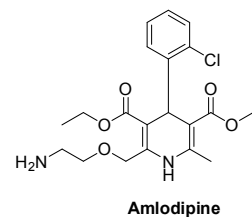
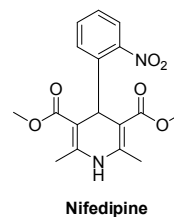
Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2019

1. MỞ ĐẦU

Phản ứng đa tác nhân được coi là một công cụ hiệu quả và mạnh mẽ trong tổng hợp hữu cơ hiện đại. Phản ứng đa tác nhân đáp ứng các yêu cầu của quy trình tổng hợp thân thiện với môi trường bằng cách giảm số bước tổng hợp, giảm tiêu thụ năng lượng và giảm lượng chất thải. Do đó, các nhà nghiên cứu đã biến công nghệ mạnh mẽ này thành một trong những công cụ kinh tế và hiệu quả nhất để tổng hợp song song và hội tụ [1].

Các hợp chất dị vòng năm, sáu cạnh chứa nitơ, lưu huỳnh và oxy rất có ý nghĩa trong lĩnh vực hóa dược vì có phổ hoạt tính sinh học rộng, phong phú. Do đó, phương pháp tổng hợp chúng là chủ đề quan trọng đối với các nhà hóa học dược phẩm. Kể từ công bố đầu tiên về tổng hợp 1,4-dihydropyridines (1,4-DHP) của Hantzsch [2], một số

chiến lược tổng hợp đã được phát triển để điều chế hợp chất thuộc khung này do hoạt tính thú vị của chúng như chẹn kênh canxi, chống ung thư, chống viêm và giảm đau [3]. Cụ thể, các hợp chất 1,4-DHP đóng vai trò quan trọng trong hóa dược, ví dụ như nifedipine, amlodipine, diludine, felodipine và oxodipine là những thuốc được dùng nhiều trong điều trị bệnh tim mạch [4].



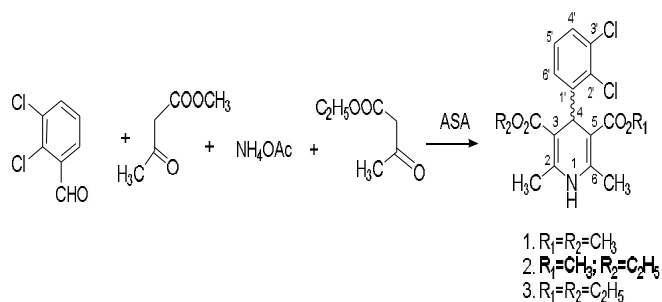
Thông thường, 1,4-DHP được tổng hợp bằng phương pháp Hantzsch, là quá trình ngưng tụ đóng vòng aryl hoặc alkyl aldehyde, hợp chất β -dicarbonyl và ammonia với xúc tác axit ở nhiệt độ phòng hoặc hồi lưu, thời gian phản ứng dài.

Để khắc phục những nhược điểm của phản ứng Hantzsch cổ điển, đã có nhiều nghiên cứu phát triển các phương pháp hiệu quả hơn để tổng hợp 1,4-DHP, như sử dụng chiếu xạ vi sóng [5], sử dụng nhiệt lượng mặt trời [6], siêu âm [7], sử dụng xúc tác mới như $\text{SiO}_2/\text{NaHSO}_4$ [7b], triflates kim loại [8], InCl_3 [8], I_2 [9], $\text{SiO}_2 / \text{HClO}_4$ [10], CAN [11], ZnO [12], tác nhân Grignard [13], hay sử dụng chất lỏng ion làm dung môi [14]. Đáng chú ý là tất cả các phương pháp này đều gặp vấn đề là phản ứng ở điều kiện nhiệt độ cao, dung môi và xúc tác không thân thiện môi trường, độc hại, không phù hợp cho quá trình hóa dược. Vì vậy, nhiều nỗ lực đã được thực hiện để thay thế các chất xúc tác thông thường bằng các chất xúc tác thân thiện với môi trường.

Một trong những chiến lược tổng hợp hấp dẫn được các nhà hóa học hữu cơ quan tâm là sử dụng các chất xúc tác dị thể trong việc tăng hiệu quả của một loạt các tổng hợp hữu cơ, dễ dàng thu hồi xúc tác, phù hợp cho sản xuất dược phẩm. Xúc tác dị thể đang được sử dụng trong ngành hóa chất tốt vì nhu cầu và nhu cầu về công nghệ sản xuất thân thiện với môi trường hơn. Xu hướng này được hỗ trợ bởi sự sẵn có của các vật liệu xúc tác và các kỹ thuật hiện đại để tạo và nghiên cứu các vị trí hoạt động cụ thể trên bề mặt xúc tác [15].

Gần đây, nhóm nghiên cứu của Arslan đã công bố sử dụng Alumina sulfuric acid (ASA) làm xúc tác cho phản ứng Hantzsch tổng hợp các dẫn xuất 1,4-DHP đối xứng [16] ASA là một chất xúc tác axit mới có hoạt tính cao, ổn định, có thể thu hồi bằng cách lọc đơn giản. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa thấy có công bố về việc sử dụng xúc tác ASA trong tổng hợp felodipine, một dẫn xuất 1,4-DHP bất đối xứng. Felodipine là hợp chất thuộc nhóm 1,4-dihydropyridine được sử dụng để điều trị bệnh cao huyết áp tương đối phổ biến [12,15c,17].

Trong bài báo này, chúng tôi công bố kết quả tổng hợp felodipine một giai đoạn từ 4 cấu tử 2,3-dichlorobenzaldehyde, ethyl acetoacetate, methyl acetoacetate và ammonium acetate trong sự có mặt của ASA là xúc tác, đồng thời nghiên cứu lựa chọn dung môi, thời gian phản ứng, tỉ lệ xúc tác nhằm nâng cao hiệu suất tổng hợp felodipine. Sơ đồ tổng hợp felodipine được mô tả trong sơ đồ 1.



Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp felodipine đa cấu tử một giai đoạn

Phản ứng trên ngoài tạo ra felodipine (2) còn có hai sản phẩm không mong muốn là (1) và (3). Hiệu suất phản ứng và lượng felodipine trong sản phẩm được xác định bằng HPLC - một phương pháp phân tích hiện đại, cho kết quả nhanh và có độ chính xác, tin cậy cao.

2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Hóa chất - Thiết bị: Các tác nhân phản ứng sử dụng được cung cấp bởi Merck (Đức) và Aldrich (Mỹ). Chuẩn felodipine dành cho HPLC của Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương. Sắc ký bản mỏng (TLC): DC-Alufolien 60 F254 (Merck); sắc ký cột (CC): silica gel Merck 60 (0,040 - 0,063mm). FT-IR: Impact 410-Nicolet; NMR: Bruker Avance 500MHz, Varian Unity 125MHz; (Các phổ được ghi tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam). Máy HPLC 1260 của hãng Agilent Technologies (Mỹ) tại Khoa Công nghệ Hóa - Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội.

Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp xúc tác ASA (Alumina sulfuric acid) [16]:

14ml axit chlorosufonic (210mmol) được nhỏ giọt vào bình cầu hai cổ 500ml chứa 51g Alunina (510mmol, được sấy khô ở 130°C trong 2 giờ trước khi sử dụng) trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ phòng. Khí HCl từ bình phản ứng sẽ bay ra trong quá trình được đi qua bộ bẫy chứa nước. Sau khi kết thúc nhỏ giọt axit chlorosufonic, hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Khí HCl còn dư được loại bỏ bằng máy bơm hút qua bộ bẫy chứa nước. Chất rắn được rửa với nước cất (50mL x 10 lần) sấy khô trong tủ sấy chân không ở 130°C trong 4 giờ. Đảm bảo không có kết tủa khi xử lý dịch nước rửa (sau 10 lần rửa) với AgNO₃. Sản phẩm thu được dạng bột màu trắng xám có khối lượng 67g.

Quy trình chung tổng hợp felodipine (chất 2):

Hỗn hợp 2,3-dichlorobenzaldehyde (175mg, 1mmol), methyl acetoacetate (0,11ml, 1,0mmol), ethyl acetoacetate (0,13ml, 1,0mmol), ammonium acetate (92mg, 1,2mmol) được hòa tan trong 3ml dung môi tương ứng trong bình 2 cổ lắp sinh hàn, khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau đó, xúc tác ASA được cho từ từ vào bình phản ứng. Phản ứng được tiến hành ở 70°C. Theo dõi tiến trình phản ứng bằng sắc ký bản mỏng, dung môi chạy sắc kí là n-hexan/ EtOAc: 2/1 về thể tích. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội, lọc và rửa xúc tác 3 lần, mỗi lần với 3ml methanol. Phần dịch lọc được cô quay ở nhiệt độ 60°C để loại hết dung môi thu được chất rắn màu vàng nhạt.

Định lượng felodipine trong hỗn hợp sản phẩm phản ứng:

Lượng felodipine tạo thành trong hỗn hợp sản phẩm được tiến hành xác định bằng phương pháp HPLC với các điều kiện:

- Thể tích bơm mẫu: 5µl
- Tốc độ dòng: 1ml/phút
- Pha động: 70% methanol, 30% dung dịch đệm photphat (pH = 3)
- Cột: ZORBAX XDB-C18
- Detector: DAD, bước sóng 254nm

Kết tinh felodipine

Chất rắn vàng nhạt được hòa tan hoàn toàn trong hệ dung môi toluene/n-henxan, để hỗn hợp trong ngăn mát tủ lạnh trong 24 giờ cho kết tinh hết sản phẩm, lọc rửa bằng hệ dung môi toluene/n-henxan ở -10°C. Felodipine ở dạng tinh thể vàng nhạt, có nhiệt độ nóng chảy 144,5 - 145,2°C.

Felodipine (chất 2). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 5,77 (1H, bs, N-H); 5,47 (1H, s, H₄); 7,29 (1H, dd, 8,0 và 1,5 Hz; H-4'); 7,06 (1H, t, H-5'); 7,23-7,25(1H, dd, 8,0 và 1,5 Hz, H-6'); 2,29 (3H, s, 2-CH₃); 2,30 (3H, s, 6-CH₃); 4,07 (2H, q, -COOCH₂CH₃); 1,18 (3H, t, -COOCH₂CH₃); 3,61 (3H, s, -COOCH₃). ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃): 144,1 (C-2); 103,5 (C-3); 38,6 (C-4); 104,9 (C-5); 144,2 (C-6); 148,1 (C-1'); 131,0 (C-2'); 132,8 (C-3'); 127,0 (C-4'); 128,2 (C-5'); 129,7 (C-6'); 19,5 (2-CH₃); 19,4 (6-CH₃); 167,9 (COOCH₂CH₃); 59,8 (COOCH₂CH₃); 14,3 (COOCH₂CH₃); 167,4 (COOCH₃); 50,8 (COOCH₃).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Ảnh hưởng của dung môi đến tổng hợp felodipine

Phản ứng Hantzsch thường sử dụng alcohol làm dung môi, vì vậy chúng tôi lựa chọn các loại dung môi alcohol khác nhau để khảo sát phản ứng. Dung môi cho phản ứng phải là các dung môi có khả năng hòa tan các tác nhân phản ứng và có nhiệt độ sôi đủ cao để cung cấp đủ năng lượng cho phản ứng đóng vòng. Phản ứng được tiến hành trong methanol, ở 70°C, thời gian 7 giờ, lượng xúc tác 20% trọng lượng so với aldehyde. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của dung môi đến hiệu suất tổng hợp felodipine mô tả trong bảng 1.

Bảng 1. Ảnh hưởng của dung môi tới hiệu suất tổng hợp felodipine

STT	Dung môi	Hiệu suất chuyển hóa (%)	Hiệu suất phản ứng (%)	Độ tinh khiết (%)
1	EtOH	100	84,3	65,8
2	MeOH	100	88,6	68,3
3	<i>i</i> -PrOH	100	86,4	66,3
4	<i>t</i> -BuOH	92,7	71,2	53,4

Kết quả cho thấy dung môi MeOH là dung môi phù hợp cho phản ứng với hiệu suất chuyển hóa đạt 100% và hiệu suất phản ứng cao, độ tinh khiết tốt. Vì vậy, chúng tôi lựa chọn MeOH là dung môi cho phản ứng cho các nghiên cứu tiếp theo.

3.2. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến tổng hợp felodipine

Để có thông tin về ảnh hưởng của thời gian đến hiệu suất tổng hợp felodipine, chúng tôi đã tiến hành khảo sát ở thời gian phản ứng từ 0,25 giờ đến 7 giờ ở cùng điều kiện tỷ lệ chất phản ứng, dung môi methanol, xúc tác ASA 20% trọng lượng so với aldehyde, ở 70°C. Kết quả thu được được đưa ra trong bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của thời gian tới hiệu suất tổng hợp felodipine

STT	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất chuyển hóa (%)	Hiệu suất tách (%)	Độ tinh khiết (%)
1	0,25	24	18,2	12,4
2	0,5	56	35,2	25,1
3	1	72	55,7	43,6
4	2	89	78,5	62,8
5	3	100	88,3	67,8
6	4	100	89,2	67,3
7	5	100	90,2	69,9
8	6	100	91,0	67,5
9	7	100	92,3	58,2

Kết quả cho thấy thời gian phản ứng tối ưu là 5 giờ.

3.3. Ảnh hưởng của lượng xúc tác đưa vào phản ứng

Phản ứng được tiến hành trong methanol, ở 70°C, trong thời gian 5 giờ với lượng xúc tác khác nhau được mô tả trong bảng 3. Lượng xúc tác tối ưu cho quá trình phản ứng để thu được hiệu suất tối ưu là quá trình quan trọng để tổng hợp hiệu quả và tối ưu hóa giá thành sản phẩm trong quá trình sản xuất công nghiệp.

Bảng 3. Ảnh hưởng lượng xúc tác tới hiệu suất tổng hợp felodipine

STT	Tỉ lệ xúc tác (%)	Hiệu suất chuyển hóa (%)	Hiệu suất phản ứng (%)	Độ tinh khiết (%)
1	1	13,2	8,4	18,7
2	5	86,3	56,2	40,1
3	10	98,2	78,2	60,4
4	20	100	90,2	69,9
5	30	100	92,2	67,1
6	40	100	92,5	59,8
7	50	100	92,4	59,2

Kết quả cho thấy, ở tỉ lệ xúc tác ASA 20% so với trọng lượng aldehyde cho kết quả hiệu suất chuyển hóa 100%, hiệu suất phản ứng 90,2%. Ở tỉ lệ cao hơn cho hiệu suất phản ứng cao hơn nhưng không nhiều. Vì vậy, lựa chọn tỉ lệ xúc tác ASA so với 2,3-dichlorobenzandehyde là 20%.

3.4. Khả năng tái chế xúc tác

Sau khi kết thúc phản ứng, xúc tác được lọc, rửa liên tiếp bằng methanol (10 lần) và nước cất (3 lần), sấy khô ở 130°C trong tủ sấy (đến trọng lượng không đổi) và tái sử dụng cho lần phản ứng sau. Sau 6 lần sử dụng xúc tác, hiệu suất chuyển hóa và hiệu suất phản ứng vẫn đạt tương ứng là 95% và 86,2% (bảng 4).

Bảng 4. Khả năng tái chế ASA cho phản ứng tổng hợp felodipine

STT	Lần phản ứng	Hiệu suất chuyển hóa (%)	Hiệu suất phản ứng (%)
1	1	100	90,2
2	2	100	89,5
3	3	100	88,6
4	4	97	87,8
5	5	97	87,8
6	6	95	86,2

4. KẾT LUẬN

Lần đầu tiên chúng tôi đã tổng hợp felodipine theo phản ứng Hantzsch sử dụng xúc tác dị thể ASA đạt hiệu suất cao. Xúc tác ASA sử dụng trong phản ứng được điều chế bằng quá trình đơn giản, hiệu quả. Phản ứng đã được tối ưu hóa các điều kiện ảnh hưởng đến phản ứng cho hiệu suất đạt 90%, độ tinh khiết của felodipine là 69,9%. Cấu trúc của felodipine được xác định bằng các phương pháp phổ NMR. Kết quả này hứa hẹn ứng dụng trong công nghiệp để sản xuất felodipine do khả năng tái chế xúc tác rất tốt, không mất chi phí xử lý xúc tác như trong trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể.

LỜI CẢM ƠN

Bài báo này được hoàn thành với sự hỗ trợ của đề tài Hóa dược mã số CNHD.ĐT.077/17-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. N. Tewari; N. Dwivedi; R. P. Tripathi; Tetrabutylammonium hydrogen sulfate catalyzed eco-friendly and efficient synthesis of glycosyl 1,4-dihydropyridines *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 9011-4.

- [2]. [a] A. Di Stilo; S. Visentin; C. Cena; A. M. Gasco; G. Ermondi; A. Gasco; New 1,4-Dihydropyridines Conjugated to Furoxanyl Moieties, Endowed with Both Nitric Oxide-like and Calcium Channel Antagonist Vasodilator Activities *Journal of medicinal chemistry* **1998**, *41*, 5393-401; [b] P. G. Baraldi; R. Budriesi; B. Cacciari; A. Chiarini; L. Garuti; G. Giovanninetti; A. Leoni; M. Roberti; Synthesis and Calcium Antagonist Activity of Dialkyl 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(nitrogenous heteroaryl)-3,5-pyridine Dicarboxylates *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1992**, *57*, 169-78; [c] D. Mauzerall; F. H. Westheimer; 1-Benzylidihydropyridinamide - A Model for Reduced DPN *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2261-4; [d] P. G. Baraldi; A. Chiarini; R. Budriesi; M. Roberti; A. Casolari; S. Manfredini; D. Simoni; V. Zanirato; K. Varani; P. A. Borea; Synthesis and calcium antagonist activity of dialkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(pyrazolyl)-3,5-pyridine-dicarboxylates. *1 Drug design and delivery* **1989**, *5*, 13-29.
- [3]. [a] S. Bahekar; D. Shinde; Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-4-dihydropyridines *Acta pharmaceutica* **2002**, *52*, 281-7; [b] J. R. David In *MIF: Most Interesting Factor*, 2007, 10.1142/9789812775917_0001; [c] S. Gullapalli; P. Ramarao; L-type Ca²⁺ channel modulation by dihydropyridines potentiates κ -opioid receptor agonist induced acute analgesia and inhibits development of tolerance in rats *Neuropharmacology* **2002**, *42*, 467-75; [d] R. Boer; V. Gekeler; Chemosensitizers in tumor therapy: New compounds promise better efficacy *Drugs of the Future* **1995**, *20*, 499-509; [e] P. P. Mager; R. A. Coburn; A. J. Solo; D. J. Triggler; H. Rothe; QSAR, diagnostic statistics and molecular modelling of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: A difficult road ahead *Drug Design and Discovery* **1992**, *8*, 273-89; [f] S. William Pelletier; B. S. Joshi; J. A. Glinski; K. I. Varughese; Hetsine Derivatives, Part 2: Novel Rearrangement of 11-Dehydrohetsine and 2,11-Didehydrohetsine *Heterocycles* **1988**, *27*, 195; [g] R. H. Bocker; F. P. Guengerich; Oxidation of 4-Aryl- and 4-Alkyl-Substituted 2,6-Dimethyl-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridines by Human Liver Microsomes and Immunochemical Evidence for the Involvement of a Form of Cytochrome P-450 *Journal of medicinal chemistry* **1986**, *29*, 1596-603; [h] M. F. Gordeev; D. V. Patel; E. M. Gordon; Approaches to Combinatorial Synthesis of Heterocycles: A Solid-Phase Synthesis of 1,4-Dihydropyridines *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 924-8.
- [4]. [a] S. Cosconati; L. Marinelli; A. Lavecchia; E. Novellino; Characterizing the 1,4-dihydropyridines binding interactions in the L-type Ca²⁺ channel: Model construction and docking calculations *Journal of medicinal chemistry* **2007**, *50*, 1504-13; [b] R. K. Gilpin; L. A. Pachla; Pharmaceuticals and Related Drugs *Analytical chemistry* **1999**, *71*, 217-34; [c] F. Bossert; H. Meyer; E. Wehinger; 4-Aryldihydropyridines, a New Class of Highly Active Calcium Antagonists *Angewandte Chemie International Edition in English* **1981**, *20*, 762-9.
- [5]. [a] J. S. Yadav; B. V. Subba Reddy; P. T. Reddy; Unprecedented synthesis of hantzsch 1,4-dihydropyridines under biginelli reaction conditions *Synthetic Communications* **2001**, *31*, 425-30; [b] B. M. Khadilkar; V. G. Gaikar; A. A. Chitnavis; Aqueous hydrotrope solution as a safer medium for microwave enhanced hantzsch dihydropyridine ester synthesis *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 8083-6; [c] Y. A. Lee; S. C. Kim; Synthesis of 1,4-dihydropyridine using microwave-assisted aza-Diels-Alder reaction and its application to Amlodipine *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2011**, *17*, 401-3; [d] L. Öhberg; J. Westman; An efficient and fast procedure for the Hantzsch dihydropyridine synthesis under microwave conditions *Synlett* **2001**, 1296-8; [e] M. Anniyappan; D. Muralidharan; P. T. Perumal; Synthesis of hantzsch 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 659-63.
- [6]. [a] A. Dondoni; A. Massi; E. Minghini; V. Bertolasi; Multicomponent Hantzsch cyclocondensation as a route to highly functionalized 2- and 4-dihydropyridylalanines, 2- and 4-pyridylalanines, and their N-oxides: Preparation via a polymer-assisted solution-phase approach *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2311-26; [b] A. Dondoni; A. Massi; E. Minghini; S. Sabbatini; V. Bertolasi; Model studies toward the synthesis of dihydropyrimidinyl and pyridyl α -amino acids via three-component Biginelli and Hantzsch cyclocondensations *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 6172-83; [c] R. Miri; H. Niknahad; G. Vesal; A. Shafiee; Synthesis and calcium channel antagonist activities of 3-nitrooxyalkyl, 5-alkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-3, 5-pyridinedicarboxylates *Farmaco* **2002**, *57*, 123-8; [d] J. C. Liang; J. L. Yeh; C. S. Wang; S. F. Liou; C. H. Tsai; I. J. Chen; The new generation dihydropyridine type calcium blockers, bearing 4-phenyl oxypropanolamine, display α - β -adrenoceptor antagonist and long-acting antihypertensive activities *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2002**, *10*, 719-30.
- [7]. [a] A. Shaabani; A. H. Rezayan; A. Rahmati; M. Sharifi; Ultrasound-accelerated synthesis of 1,4-dihydropyridines in an ionic liquid *Monatshefte für Chemie* **2006**, *137*, 77-81; [b] M. Adharvana Chari; K. Syamasundar; Silica gel/NaHSO₄ catalyzed one-pot synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature *Catalysis Communications* **2005**, *6*, 624-6.
- [8]. L. M. Wang; J. Sheng; L. Zhang; J. W. Han; Z. Y. Fan; H. Tian; C. T. Qian; Facile Yb(OTf)₃ promoted one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch reaction *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1539-43.
- [9]. S. Ko; M. N. V. Sastry; C. Lin; C. F. Yao; Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 5771-4.
- [10]. M. Maheswara; V. Siddaiah; Y. K. Rao; Y. M. Tzeng; C. Sridhar; A simple and efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridines using heterogeneous catalyst under solvent-free conditions *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *260*, 179-80.
- [11]. S. Ko; C. F. Yao; Ceric Ammonium Nitrate (CAN) catalyzes the one-pot synthesis of polyhydroquinoline via the Hantzsch reaction *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7293-9.
- [12]. F. M. Moghaddam; H. Saeidian; Z. Mirjafary; A. Sadeghi; Rapid and efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine and polyhydroquinoline derivatives through the hantzsch four component condensation by zinc oxide *Journal of the Iranian Chemical Society* **2009**, *6*, 317-24.
- [13]. B. Loev; M. M. Goodman; K. M. Snader; R. Tedeschi; E. Macko; Hantzsch-type dihydropyridine hypotensive agents *Journal of medicinal chemistry* **1974**, *17*, 956-65.
- [14]. S. J. Ji; Z. Q. Jiang; J. Lu; T. P. Loh; Facile ionic liquids-promoted one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives under solvent free conditions *Synlett* **2004**, 831-5.
- [15]. [a] R. A. Sheldon; R. S. Downing; Heterogeneous catalytic transformations for environmentally friendly production *Applied Catalysis A: General* **1999**, *189*, 163-83; [b] R. A. Sheldon; J. Dakka; Heterogeneous catalytic oxidations in the manufacture of fine chemicals *Catal. Today* **1994**, *19*, 215-45; [c] S. Palaniappan; A. John; A novel polyaniline-fluoroboric acid-dodecylhydrogensulfate salt: Versatile reusable polymer based solid acid catalyst for organic transformations *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *233*, 9-15.
- [16]. M. Arslan; C. Faydali; M. Zengin; M. Küçükislamoğlu; H. Demirhan *An efficient one pot synthesis of 1,4-dihydropyridines using alumina sulfuric acid (ASA) catalyst*, 2009.
- [17]. [a] J. L. Palma-Gámiz; High Blood Pressure and Calcium Antagonism *Cardiology* **1997**, *88*(suppl 1), 39-46; [b] D. Maclean; E. T. Mitchell; A. Sandilands Readman; Felodipine Compared to Nifedipine as "Third-Line Drug" in Resistant Hypertension *Angiology* **1986**, *37*, 840-5; [c] D. Faulds; E. M. Sorkin; Felodipine *Drugs & aging* **1992**, *2*, 374-88.

AUTHORS INFORMATION

Vu Minh Tan, Nguyen Ngoc Thanh, Le Thi Hong Nhung, Nguyen Quang Tung, Nguyen Xuan Canh
Hanoi University of Industry