

SÍNTESIS DE HETEROCILOS MEDIANTE REACCIONES MULTICOMPONENTE, EMPLEANDO HETEROPOLICOMPUESTOS COMO CATALIZADORES

Sanchez, Laura Mabel

Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas 'Dr. J. J. Ronco' (CINDECA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP-CCT-CONICET, Calles 47 No 257, B1900AJK La Plata, Buenos Aires, República Argentina.

lms@quimica.unlp.edu.ar

PALABRAS CLAVE

Química Verde
Heteropolicompuestos
Síntesis Orgánica
Reacciones multicomponente
Heterociclos

RESUMEN: La química fina tradicionalmente ha empleado "tecnologías estequiométricas", las cuales involucran la generación de cantidades enormes de residuos inorgánicos. Dada la necesidad de minimizar el uso de tecnologías contaminantes, hoy en día se hace uso de una serie de estrategias que intentan reducir el impacto ambiental. Una de las propuestas incluye la utilización de las llamadas "reacciones multicomponente" (MCRs), las cuales son reacciones convergentes en las que tres o más materiales de partida reaccionan para formar un producto, donde básicamente todos o la mayoría de los átomos contribuyen al nuevo producto formado.

Por otra parte, también se ha logrado minimizar la generación de residuos al incluir el uso de materiales catalíticos reciclables y reutilizables, capaces de sustituir los ácidos minerales empleados comúnmente en cantidades estequiométricas. En este sentido, los heteropolicompuestos resultan ser catalizadores atractivos, ya que cumplen con las condiciones anteriores, y que una misma estructura posee multifuncionalidad intrínseca: son ácidos fuertes y pueden tener alta capacidad oxidante.

En este trabajo se presentan diversos avances recientes que involucran el uso de reacciones multicomponente en la síntesis de compuestos orgánicos, empleando catálisis por heteropolicompuestos. Los heterociclos preparados corresponden a las familias de 1,4-dihidropiridinas, dihidropirimidinonas, imidazoles, quinazolinonas, xantenonas y piridinas.

MULTICOMPONENT HETEROCYCLES SYNTHESIS USING HETEROPOLYCOMPOUNDS AS CATALYSTS

KEYWORDS

Green Chemistry
Heteropolycompounds
Organic Synthesis
Multicomponent reactions
Heterocycles

ABSTRACT: Fine Chemistry traditionally has used 'Stoichiometric Technologies', generating large quantities of inorganic wastes. Due the need to minimize the use of contaminant technologies, nowadays scientists use a series of strategies, trying to reduce environmental impact. One of those proposed strategies includes the use of 'multicomponent reactions' (MCRs). MCRs are convergent reactions in which three or more materials react to form one product, maximizing participation of reactant atoms in the final product.

Wastes generation was also minimized by using reusable catalytic materials capable to substitute mineral acids commonly used in stoichiometric quantities. In this context, heteropolycompounds are attractive catalysts that have intrinsic multifunctionality: they can be designed in order to enhance their redox or superacidic properties by varying the atoms in their formula.

In the present work are showed recent advances in the synthesis of heterocycles through multicomponent reactions by using heteropolycompounds as catalysts. Some of these compounds are: 1,4-dihydropyridines, dihydropyrimidinones, imidazoles, quinazolinones, xanthenones and pyridines.

INTRODUCCION

Existe una gran cantidad de compuestos orgánicos con aplicaciones biológicas muy importantes que son preparados constantemente. Algunos métodos de preparación incluyen el uso de grandes cantidades de ácidos minerales en cantidades estequiométricas, tiempos de reacción prolongados, altas temperaturas y solventes contaminantes. Como resultado de ello, estos procesos generan depósitos de sustancias contaminantes para el medio ambiente y, además, muchas veces van

acompañados de bajos rendimientos. Puede verse así la necesidad de emplear tecnologías no contaminantes tanto a escala de laboratorio como industrial. Una posible estrategia empleada como puntapié inicial es la aplicación de los principios que forman las bases de la denominada "Química Verde".

La Química Verde, tal y como la han definido Deligrogiyev y colaboradores [1], consta de doce principios que fueron inicialmente propuestos por Anastas y Warner [2-4]. Los mencionados principios le dieron una nueva perspectiva a la síntesis, procesamiento y aplicación de sustancias

químicas, con la finalidad principal de minimizar los peligros potenciales hacia los humanos y el medio ambiente.

Las reacciones multicomponente (MCRs) son reacciones convergentes que maximizan la inclusión en el producto final de aquellos átomos presentes en los reactivos, por lo que actúan cumplimentando el segundo principio de la Química Verde (también conocido como “Principio de Economía Atómica”). Las MCRs permiten trabajar sin necesidad de aislar intermediarios de reacción, minimizando así el uso de solventes auxiliares. Algunos ejemplos de MCRs incluyen las reacciones de Biginelli, Ugi, Hantzsch, Passerini y Mannich [5-15].

De acuerdo a lo expuesto en el noveno principio, el uso de catalizadores incrementa la velocidad de reacción, el rendimiento y la selectividad hacia el producto deseado. Inclusive, en algunos casos las reacciones no tendrían lugar si no fuera por el uso de un catalizador. En este sentido, los heteropolicompuestos resultan ser catalizadores atractivos, ya que se trata de materiales fácilmente recuperables y reutilizables, en los que una misma estructura posee multifuncionalidad intrínseca: son ácidos fuertes y pueden tener alta capacidad oxidante. Es posible realizar el diseño del catalizador a escala atómica/molecular, basándose en las propiedades ácidas y redox buscadas, por medio de una selección adecuada de los constituyentes.

En las siguientes secciones se presentan algunos avances en la aplicación de heteropolicompuestos como catalizadores de reacciones multicomponente para la síntesis de heterociclos.

DISCUSION

• 1,4-Dihidropiridinas

Una gran cantidad de derivados de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) presentan actividad biológica. Pueden actuar como agentes bloqueadores de los canales de calcio, en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, vasodilatadores, antiarterioscleróticos, antitumorales, neuroprotectores, antiinflamatorios, antituberculosos, analgésicos y antitrombóticos, entre muchos otros [16-29].

Nuestro grupo de trabajo ha desarrollado un método para la preparación de 1,4-DHPs empleando un heteropoliácido de estructura tipo Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) como catalizador en condiciones libres de solvente, a 80°C en tiempos de reacción que varían entre 25 y 120 min (Figura 1) [30]. Los rendimientos del producto deseado han sido desde buenos a excelentes, y luego de tres ciclos catalíticos la actividad del catalizador es prácticamente constante.

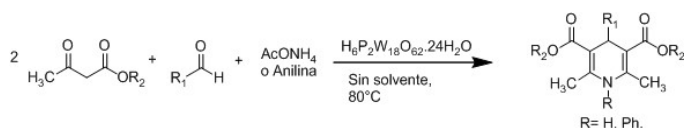


Figura 1. Preparación de derivados de 1,4-dihidropiridinas.

• Dihidropirimidinonas

Las 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (DHPMs, también conocidas como compuestos de Biginelli) tienen aplicaciones medicinales importantes como agentes antibacterianos, antitumorales, antivirales y antiinflamatorios [31-33]. Recientemente se ha descubierto el potencial de estos compuestos para actuar como agentes bloqueadores de los canales

de calcio, antihipertensivos y antagonistas de neuropéptidos [34].

Heravi y colaboradores presentaron un método para preparar compuestos de Biginelli usando ácido 12-fosfotúngstico ($H_3PW_{12}O_{40}$) como catalizador, manteniendo el sistema a reflujo de ácido acético glacial por 6-7 hs (Figura 2a) [35]. Bajo este procedimiento se obtuvieron rendimientos con valores entre 40 y 75%, dependiendo de los materiales de partida empleados. Además, luego de cinco ciclos catalíticos bajo idénticas condiciones de reacción, la actividad del catalizador fue prácticamente la misma que la del material inicial.

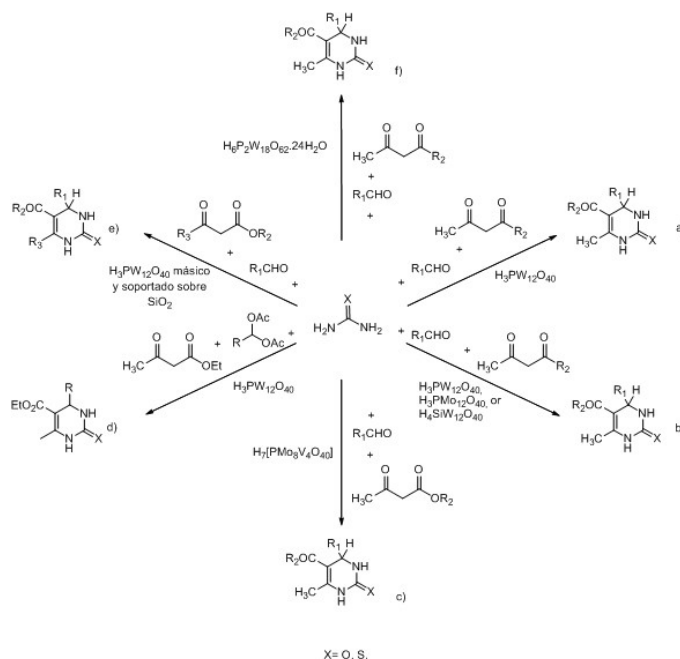


Figura 2. Preparación de derivados de dihidropirimidinonas a través de seis vías diferentes.

Rafiee y Jafari compararon tres catalizadores ($H_3PW_{12}O_{40}$, $H_3PMo_{12}O_{40}$ y $H_4SiW_{12}O_{40}$) empleando cuatro solventes de reacción distintos (etanol, tolueno, acetonitrilo y cloroformo) a 80°C [36]. A partir de los resultados obtenidos se seleccionó acetonitrilo como solvente de reacción, y empleándolo se preparó una serie de DHPMs, obteniéndose rendimientos entre 52 y 97 % en 1 h (Figura 2b).

Por otra parte, Gharib y colaboradores utilizaron trece catalizadores diferentes (nueve de ellos fueron heteropoliácidos con estructura tipo Keggin) y diez solventes de reacción [37]. Los sistemas libres de catalizador y en condiciones libres de solvente también se probaron. Se obtuvieron los mejores resultados con $H_7[PMo_8V_4O_{40}]$ bajo reflujo de agua durante un tiempo de reacción de 6 hs (Figura 2c). Luego de cinco ciclos catalíticos bajo idénticas condiciones de reacción, el rendimiento del producto deseado se mantuvo siempre superior al 90 %.

Khabazzadeh *et al.* presentó un método para preparar DHPMs empleando un sistema a 100°C en condiciones libres de solvente, con ácido 12-tungstosfórico ($H_3PW_{12}O_{40}$) como catalizador (Figura 2d). Bajo las condiciones mencionadas se obtuvieron trece variantes estructurales con rendimientos superiores al 66 %, para tiempos de reacción entre 10 y 60 min [38].

Amini y colaboradores también emplearon el ácido 12-tungstosfórico ($H_3PW_{12}O_{40}$) bajo condiciones libres de solvente [39]. Las diferentes

DHPMs se prepararon por calentamiento del sistema a 80°C entre 1 y 1,5 hs al emplear $H_3PW_{12}O_{40}$ másico, y por 2 hs en el caso de $H_3PW_{12}O_{40}$ soportado sobre sílice. En ambos casos se obtuvieron rendimientos superiores al 86 % (Figura 2e).

Nuestro grupo de investigación desarrolló dos métodos para la preparación de DHPMs empleando un heteropoliácido con estructura tipo Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$, WD) como catalizador: en condiciones libres de solvente a 80°C en un tiempo de reacción de 1,5 hs, y a reflujo de acetonitrilo por 8 hs (Figura 2 f) [40]. En ambos casos se obtuvieron rendimientos buenos a excelentes.

Además, nuestro grupo de investigación también testeó cuatro catalizadores con estructura tipo Keggin ($H_4PMo_{12}O_{40}$, $H_4PMo_{11}VO_{40}$, $H_6PMo_{11}BiO_{40}$, y $H_5PMo_{11}V_{0,5}Bi_{0,5}O_{40}$), en condiciones libres de solvente a 80°C durante 1 h [41]. El orden de actividad catalítica resultó ser: $H_5PMo_{11}V_{0,5}Bi_{0,5}O_{40} > H_4PMo_{11}VO_{40} > H_6PMo_{11}BiO_{40} > H_4PMo_{12}O_{40}$. En las condiciones mencionadas, $H_5PMo_{11}V_{0,5}Bi_{0,5}O_{40}$ puede ser reciclado sin pérdida de actividad catalítica. Se prepararon doce compuestos con muy buen rendimiento (80 a 98 %, Figura 3 a).

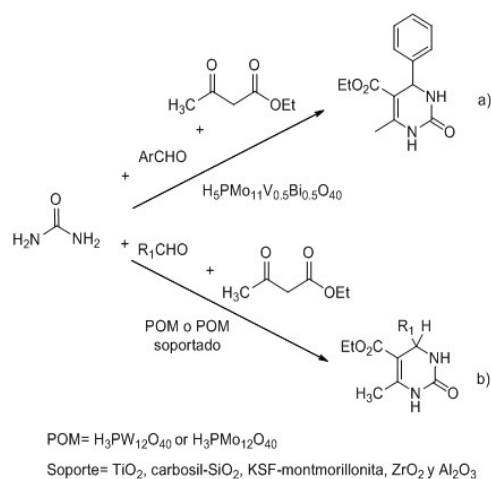


Figura 3. Preparación de derivados de dihidropirimidinonas a través de dos métodos.

Fazaeli *et al.* estudió una serie de sistemas heterogéneos para la preparación de DHPMs [42]. Los materiales estaban constituidos por óxidos (TiO_2 , carbosil- SiO_2 , KSF-montmorillonita, ZrO_2 y Al_2O_3) empleados como soportes inorgánicos para polioxometalatos con estructura tipo Keggin ($H_3PW_{12}O_{40}$ and $H_3PMo_{12}O_{40}$, Figura 3b). Los productos deseados se obtuvieron con altos rendimientos en tiempos de reacción cortos. Cada catalizador fue recuperado y reutilizado, presentando una actividad catalítica prácticamente constante.

• Imidazoles

Los imidazoles son una de las estructuras más importantes que se encuentran en un gran número de productos naturales y compuestos farmacológicamente activos. Se encuentran presentes en la histidina, la histamina y la biotina, y también están presentes como componentes activos en varias drogas: en agentes antialérgicos, un agente hipnótico (Etomidato), en un inhibidor de la bomba de protones (Omeprazol), y en un antagonista de benzodiacepina (Flumazenil). Además, los imidazoles y

sus derivados son compuestos atractivos para los químicos orgánicos [43-47].

Heravi y colaboradores prepararon imidazoles tetrasustituídos bajo reflujo de etanol empleando heteropoliácidos con estructura tipo Keggin ($H_3[PW_{12}O_{40}]$, $H_4[SiW_{12}O_{40}]$, $H_3[PMo_{12}O_{40}]$, $H_4[PMo_{11}VO_{40}]$, y $HNa_2[PMo_{12}O_{40}]$) [48]. Al cabo de 5 a 120 min, todos los catalizadores proporcionaron rendimientos superiores al 83 %, siendo $H_4PMo_{11}VO_{40}$ el material que presentó la mayor actividad (Figura 4 a). Los productos deseados se pudieron separar fácilmente: el heteropoliácido es soluble en etanol a temperatura ambiente, mientras que los productos son insolubles en el mencionado solvente.

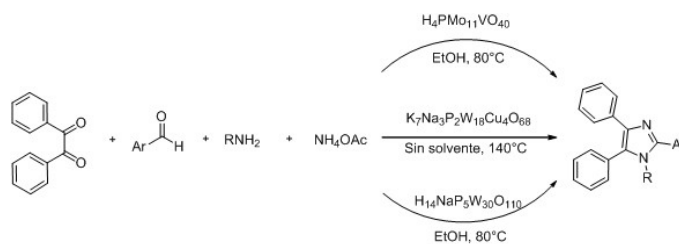


Figura 4. Preparación de imidazoles tetrasustituídos por tres vías diferentes.

Heravi también ha presentado una publicación en colaboración con Kakhorano, en la cual se describe la preparación de imidazoles tetrasustituídos empleando $K_7Na_3P_2W_{18}Cu_4O_{68}$ como catalizador, en condiciones libres de solvente [49]. Se obtuvieron los productos deseados con excelentes rendimientos por calentamiento a 140°C durante 90 min (Figura 4 b). Al cabo de cinco ciclos catalíticos, el catalizador presenta una actividad prácticamente constante.

Javid *et al.* presentó la síntesis de imidazoles tetrasustituídos empleando un heteropoliácido tipo Preyssler ($H_{14}NaP_3W_{30}O_{110}$) [50]. Las reacciones se llevaron a cabo en etanol a reflujo durante tiempos de reacción entre 10 y 30 min (Figura 4 c). Cada producto fue obtenido con rendimiento muy bueno, y luego de cuatro ciclos catalíticos el catalizador presenta muy poca pérdida de actividad.

• Quinazolinonas

Las quinazolinonas y sus derivados presentan propiedades biológicas muy importantes, por lo que se encuentran en agentes antihipertensivos, anticonvulsivos, antiinflamatorios y antimaláricos [51-54]. Además, el esqueleto de la 4(3H)-quinazolina se encuentra en varios productos naturales bioactivos [55-56].

Ighilahriz y colaboradores estudiaron cuatro catalizadores ($H_3PW_{12}O_{40}$, $H_3SiW_{12}O_{40}$, $H_3SiMo_{12}O_{40}$, y $H_3PMo_{12}O_{40}$) bajo tres métodos diferentes para la preparación de quinazolinonas: en reflujo de tolueno por 2 hs con calentamiento convencional, con 2-etoxietanol como solvente de reacción empleando radiación de microondas, y empleando radiación de microondas en condiciones libres de solvente [57]. Se encontró que las condiciones de reacción más convenientes son las presentes en el tercer método (Figura 5): si bien en todos los casos se obtuvo prácticamente el mismo rendimiento, los tiempos de reacción fueron diez veces más cortos en los últimos dos métodos. En cuanto a la actividad catalítica, el

rendimiento hacia el producto deseado decrece en el siguiente orden:
 $H_3PW_{12}O_{40} > H_3SiW_{12}O_{40} > H_3PMo_{12}O_{40} > H_3SiMo_{12}O_{40}$.

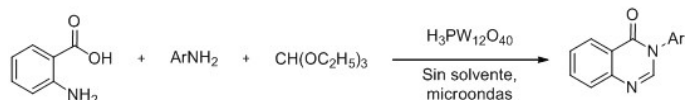


Figura 5. Preparación de quinazolinonas.

• **Xantenonas**

Se conocen varias aplicaciones importantes de los derivados de xantenos: como tinta en materiales fluorescentes para la visualización de biomoléculas, y en tecnologías laser debido a sus adecuadas propiedades espectroscópicas [58]. También son útiles como bactericidas [59], en terapia fotodinámica [60], como agentes antiinflamatorios [61] y antivirales [62].

Hassakhani y colaboradores prepararon 12-aril-8,9,10,12-tetrahidrobenzo[*a*]xanten-11-onas empleando ácido 12-tungstosilícico ($H_4SiW_{12}O_{40}$) como catalizador, calentando el sistema a 100°C en condiciones libres de solvente, durante 15 a 40 min (Figura 6 a) [63]. Se obtuvieron los productos deseados con rendimientos superiores al 82 %, y el catalizador mostró una actividad constante luego de cuatro ciclos catalíticos.

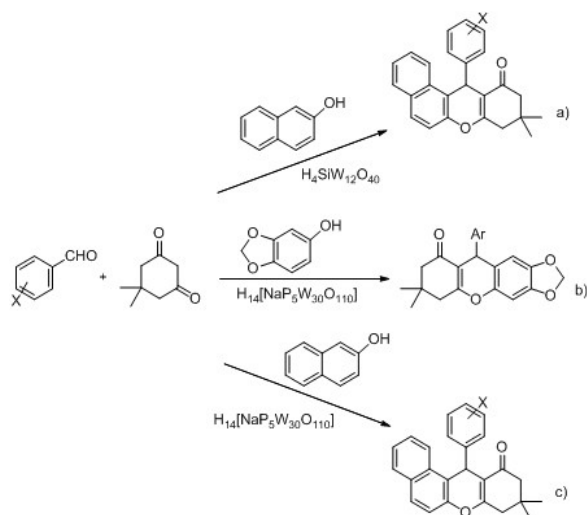


Figura 6. Preparación de derivados de xantenonas.

Heravi *et al.* presentó un método para preparar derivados de xantenos en condiciones libres de solvente utilizando heteropoliácidos con estructura tipo Preyssler ($H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$), calentando el sistema a 120°C (Figura 6 b y c) [64]. Cada producto se recristalizó empleando etanol absoluto, dando rendimientos superiores al 80 % para tiempos de reacción inferiores a 2 hs.

• **Piridinas**

Las piridinas están presentes en productos naturales tales como la niacina y la vitamina B6, así como también se encuentran en el alcaloide tóxico conocido como nicotina. Algunos derivados presentan bioactividad y se emplean como agentes antiinflamatorios, antiasmáticos, antidepresivos,

antituberculosos y antibacterianos. También hay ejemplos de piridinas que actúan como potentes inhibidores de la proteasa del HIV [16, 17, 65-69].

Heravi y colaboradores han preparado 2,4,6-triarilpiridinas empleando un heteropoliácido con estructura tipo Preyssler ($H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$) como material catalítico, calentando el sistema a 120°C en condiciones libres de solvente (Figura 7) [70]. La mayor parte de los productos se obtuvo con rendimientos superiores al 80 %, en tiempos de reacción desde 3,5 a 7 hs.

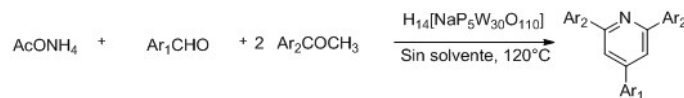


Figura 7. Preparación de derivados de piridinas.

Nuestro grupo de investigación preparó derivados de piridinas empleando un heteropoliácido con estructura tipo Wells-Dawson ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) como catalizador, bajo condiciones libres de solvente a 80°C, en tiempos de reacción desde 15 a 30 min (Figura 8) [71]. Los productos se obtuvieron con rendimientos buenos a excelentes (60-99%), libres de productos secundarios. El reciclado del catalizador mostró que la actividad catalítica es prácticamente constante al cabo de tres ciclos catalíticos.

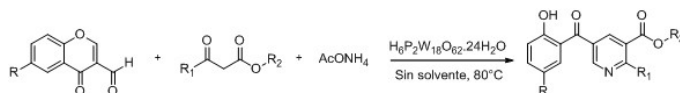


Figura 8. Preparación de derivados de piridinas.

La idea original consistió en preparar 1,4-DHPs empleando una reacción multicomponente (Reacción de Hantzsch). En contraste con lo que sucede al emplear aldehídos simples tales como derivados del benzaldehído, al emplear 3-formilcromonas la reacción adopta una vía alternativa a la tradicional condensación de Hantzsch: se obtienen piridinas sustituidas en las posiciones 2-, 3- y 5- como resultado de la apertura del anillo γ -pirona luego del ataque nucleofílico al anillo, seguido de ciclodeshidratación. A la luz de los resultados obtenidos se decidió optimizar la preparación de piridinas empleando 3-formilcromonas como aldehídos de partida.

AGRADECIMIENTOS

La autora agradece a CONICET, a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Argentina), a la Comisión de Investigaciones Científicas (CIC), y a la Universidad Nacional de La Plata por el apoyo financiero.

REFERENCIAS.

- [1] T. Deligeorgiev, N. Gadjev, A. Vasilev, S. Kaloyanova, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla. "Green Chemistry in Organic Synthesis". *Mini-Rev. Org. Chem.*, **7**, 2010, 44-53.
- [2] P. T. Anastas, J. Warner. "Green Chemistry: Theory and Practice", Oxford University Press: Oxford, 1988.
- [3] W. Wardencki, J. Curylo, J. Namiesnic. "Green chemistry – current and future". *Pol. J. Environ. Stud.*, **14**(4), 2005, 389-395.
- [4] V. K. Ahluwalia, M. Kidwai. "New Trends in Green Chemistry", Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2004.

- [5] S. L. Jain, J. K. Joseph, S. Singhal, B. Sain. "Metallophthalocyanines (MPcs) as efficient heterogeneous catalysts for Biginelli condensation: Application and comparison in catalytic activity of different MPcs for one pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones". *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 268, **2007**, 134-138.
- [6] F. L. Zumpe, M. Flüß, K. Schmitz, A. Lender. "Propane phosphonic acid anhydride: a new promoter for the one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones". *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 1421-1423.
- [7] A. Kamal, T. Krishnaji, M. A. Azhar. "Copper(II) tetrafluoroborate as a mild and efficient catalyst for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions". *Catal. Commun.*, 8, **2007**, 1929-1933.
- [8] A. S. Trifilenkov, A. P. Ilyin, V. M. Kysil, Y. B. Sandulenko, A. V. Ivachtchenko. "One-pot tandem complexity-generating reaction based on Ugi four component condensation and intramolecular cyclization". *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 2563-2567.
- [9] V. G. Nenajdenko, A. L. Reznichenko, E. S. Balenkova. "Diastereoselective Ugi reaction without chiral amines: the synthesis of chiral pyrroloketopiperazines". *Tetrahedron*, 63, **2007**, 3031-3041.
- [10] Z. Xiang, T. Luo, K. Lu, J. Cui, X. Shi, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang. "Concise Synthesis of Isoquinoline via the Ugi and Heck Reactions". *Org. Lett.*, 6, **2004**, 3155-3158.
- [11] P. R. Krishna, G. Dayaker, P. V. Narasimha Reddy. "Diastereoselective Passerini reactions using *p*-toluenesulfonylmethyl isocyanide (TosMIC) as the isonitrile component". *Tetrahedron Lett.*, 47, **2006**, 5977-5980.
- [12] C. K. Z. Andrade, S. C. S. Takada, P. A. Z. Suarez, M. B. Alves. "Revisiting the Passerini Reaction under Eco-Friendly Reaction Conditions". *Synlett*, 10, **2006**, 1539-1542.
- [13] N. Azizi, L. Torkiyan, M. R. Saidi. "Highly Efficient One-Pot Three-Component Mannich Reaction in Water Catalyzed by Heteropoly Acids". *Org. Lett.*, 8, **2006**, 2079-2082.
- [14] R. Wang, B. Li, T. Huang, L. Shi, X. Lu. "NbCl₅-Catalyzed one-pot Mannich-type reaction: three component synthesis of β -amino carbonyl compounds". *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 2071-2073.
- [15] H. Wu, Y. Shen, L. Fan, Y. Wan, P. Zhang, C. Chen, W. Wang. "Stereoselective synthesis of β -amino ketones via direct Mannich-type reaction catalyzed with silica sulfuric acid". *Tetrahedron*, 63, **2007**, 2404-2408.
- [16] G. H. Henry. "De novo synthesis of substituted pyridines". *Tetrahedron*, 60, **2004**, 6043-6061.
- [17] A. H. Li, S. Moro, N. Forsyth, N. Melman, X. Ji, K. A. Jacobson. "Synthesis, oMFA Analysis, and Receptor Docking of 3,5-Diacyl-2,4-Dialkylpyridine Derivatives as Selective A₃ Adenosine Receptor Antagonists". *J. Med. Chem.*, 42, **1999**, 706-721.
- [18] F. R. Buhler, W. J. Kiowski. "Calcium antagonists in Hypertension". *J. Hypertens. Suppl.*, 5 (Supplement 3), **1987**, S3-10.
- [19] J. L. Reid, P. A. Meredith, F. Pasanisi. "Clinical pharmacological aspects of calcium antagonists and their therapeutic role in Hypertension". *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 7 (Supplement 4), **1985**, S18-20.
- [20] T. Godfraid, R. Miller, M. Wibo. "Calcium antagonism and calcium entry blockade". *Pharmacol. Rev.*, 38, **1986**, 321-416.
- [21] A. Sausins, G. Duburs. "Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reactions". *Heterocycles*, 27(1), **1988**, 269-289.
- [22] R. Mannhold, B. Jablonka, W. Voigdt, K. Schoenafinger, K. SchraVan. "Calcium- and calmodulin-antagonism of enladipine derivatives: comparative SAR". *Eur. J. Med. Chem.*, 27, **1992**, 229-235.
- [23] B. Love, M. Goodman, K. Snader, R. Tedechi, E. Macko. "Hantzsch-type dihydropyridine hypotensive agents". *J. Med. Chem.*, 17, **1974**, 956-965.
- [24] F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger. "4-Aryldihydropyridines, a New Class of Highly Active Calcium Antagonists". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 20, **1981**, 762-769.
- [25] J. G. Breitenbucher, G. Figliozzi. "Solid-phase synthesis of 4-aryl-1,4-dihydropyridines via the Hantzsch three component condensation". *Tetrahedron Lett.*, 41, **2000**, 4311-4315.
- [26] S. Bahekar, D. Shinde. "Synthesis and anti-inflammatory activity of 1,4-dihydropyridines". *Acta Pharm. (Zagreb)*, 52, **2002**, 281-287.
- [27] G. A. Wachter, M. C. Davis, A. R. Martin, S. C. Franzblau. "Antimycobacterial activity of substituted isosteres of Pyridine and Pyrazinecarboxylic acids". *J. Med. Chem.*, 41, **1998**, 2436-2438.
- [28] 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*, 42, **2002**, 467-475.
- [29] L. M. Sanchez, A. G. Sathicq, G. T. Baronetti, H. J. Thomas, G. P. Romanelli. "Vanadium-Substituted Wells-Dawson Heteropolyacid as Catalyst for Liquid Phase Oxidation of 1,4-Dihydropyridine Derivative". *Catal. Lett.*, **2013**, DOI 10.1007/s10562-013-1111-6.
- [30] A. G. Sathicq, G. P. Romanelli, A. Ponzinibbio, G. T. Baronetti, H. J. Thomas. "An Efficient One-Step Hantzsch Multicomponent Synthesis of 1,4-Dihydropyridines Via a Wells-Dawson Heteropolyacid Catalyst Under Solvent-Free Conditions". *Lett. Org. Chem.*, 7, **2010**, 511-518.
- [31] C. O. Kappe. "Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog". *Acc. Chem. Res.*, 33, **2000**, 879-888.
- [32] C. O. Kappe. "100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis". *Tetrahedron*, 49, **1993**, 6937-6963.
- [33] C. O. Kappe. "Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type-a literature survey". *Eur. J. Med. Chem.*, 35, **2000**, 1043-1052.
- [34] K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyed, S. Moreland, A. Hedberg, A. O'Reilly. "Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents". *J. Med. Chem.*, 34, **1991**, 806-811.
- [35] M. M. Heravi, F. Derikvand, F. F. Bamoharram. "A catalytic method for synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-one using 12-tungstophosphoric acid". *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 242, **2005**, 173-175.
- [36] E. Rafiee, H. Jafari. "A practical and green approach towards synthesis of dihydropyrimidinones: Using heteropoly acids as efficient catalysts". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, **2006**, 2463-2466.
- [37] A. Gharibi, M. Jahangir, M. Roshani, J. W. Scheeren, S. Moghadaszadeh, A. Rezaee. "Catalytic Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under Green Conditions and by Keggin type Heteropolyacid catalyst

- H₇[PMo₈V₄O₄₀]. *Gazi Univ. J. Sci*, 25(4), **2012**, 823-833.
- [38] H. Khabazzadeh, K. Saidi, H. Sheibani. "Highly efficient conversion of aromatic acylals to 3, 4-dihydropyrimidinones: a new protocol for the Biginelli reaction". *ARKIVOC*, (xv), **2008**, 34-41.
- [39] M. M. Amini, A. Shaabani, A. Bazgir. "Tangstophosphoric acid (H₃PW₁₂O₄₀): An efficient and eco-friendly catalyst for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones". *Catal. Comm.*, 7, **2006**, 843-847.
- [40] G. P. Romanelli, A. G. Sathicq, J. C. Autino, G. Baronetti, H. J. Thomas. "Solvent-Free approach to 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-(thio)ones: Biginelli Reaction Catalyzed by a Wells-Dawson Reusable Heteropolyacid". *Synthetic Commun.*, 37, **2007**, 3907-3916.
- [41] O. D'Alessandro, G. Sathicq, V. Palermo, L. M. Sanchez, H. Thomas, P. Vázquez, T. Constantieux, G. Romanelli. "Doped Keggin heteropolyacids as catalyst in the solvent-free, multicomponent synthesis of substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones". *Curr. Org. Chem.*, 16 (23), **2012**, 2763-2769.
- [42] R. Fazaeli, S. Tangestaninejad, H. Aliyan, M. Moghadam. "One-pot synthesis of dihydropyrimidinones using facile and reusable polyoxometalate catalysts for the Biginelli reaction". *Applied Catal. A: Gen.*, 309, **2006**, 44-51.
- [43] S. L. Abrahams, R. J. Hazen, A. G. Batson, A. P. Phillips. "Trifenagrel: a chemically novel platelet aggregation inhibitor". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 249(2), **1989**, 359-365.
- [44] J. W. Black, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin. "Sulphur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H₂-receptor antagonist". *Nature*, 248, **1974**, 65-67.
- [45] A. Wauquier, W. A. E. Van Den Broeck, J. L. Verheyen, P. A. J. Janssen. "Electroencephalographic study of the short-acting hypnotics etomidate and methohexital in dogs". *Eur. J. Pharmacol.*, 47, **1978**, 367-377.
- [46] Y. Tanigawara, N. Aoyama, T. Kita, K. Shirakawa, F. Komada, M. Kasuga, K. Okumura. "CYP2C19 genotype-related efficacy of omeprazole for the treatment of infection caused by *Helicobacter pylori*". *Clin Pharmacol Ther.*, 66 (5), **1999**, 528-534.
- [47] W. Hunkeler, H. Mohler, L. Pieri, P. Polc, E. P. Bonetti, R. Cumin, R. Schaffner, W. Haefely. "Selective antagonists of benzodiazepines". *Nature*, 290, **1981**, 514-516.
- [48] M. M. Heravi, F. Derikvand, F. F. Bamoharram. "Highly efficient, four-component one-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles using Keggin-type heteropolyacids as green and reusable catalysts". *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 263, **2007**, 112-114.
- [49] N. M. Kalkhorani, M. M. Heravi. "K₇Na₃P₂W₁₈Cu₄O₆₈: A Mild, Efficient, and Reusable Catalyst for the One-Pot Synthesis of 1,2,4,5-Tetra Substituted Imidazoles". *J. Chem.*, Volume 2013, **2013**, Article ID 645801, 5 pages.
- [50] A. Javid, M. M. Heravi, F. F. Bamoharram, M. Nikpour. "One-Pot Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles Catalyzed by Preyssler-Type Heteropoly Acid". *e-J. Chem.*, 8(2), **2011**, 547-552.
- [51] M. F. Pereira, R. Chevrot, E. Rosenfeld, V. Thiery, T. Besson. "Synthesis and evaluation of the antimicrobial activity of novel quinazolinones". *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 22, **2007**, 577-583.
- [52] I. K. Kacker, S. H. Zaheer. "Potential analgesics.1. Synthesis of substituted 4-quinazolinones". *J. Indian Chem. Soc.*, 28, **1951**, 344-346.
- [53] B.V. Brumas, M. M. L. Fiallo, G. Berthon. "Copper(II) interactions with non-steroidal anti-inflammatory reagents". *J. Inorg. Biochem.*, 100, **2006**, 362-373.
- [54] S. Tamaoki, Y. Yamauchi, Y. Nakano, S. Sakano, A. Asagarasu, M. Sato. "Pharmacological properties of 3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-[4-[4-(quinolin-2-yl) piperazin-1-yl]butyl]quinazolin-4(3H)-one (TZB-30878), a novel therapeutic agent for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) and its effects on an experimental IBS model". *J. Pharm. Exp. Ther.*, 322, **2007**, 1315-1323.
- [55] W. M. Welch, F. E. Ewing, J. Huang, F. S. Menniti, M. J. Pagnozzi, K. Kelly, P. A. Seymour, V. Guanowsky, S. Guhan, M. R. Guinn, D. Critchett, J. Lazzaro, A. H. Ganong, K. M. DeVries, T. L. Staigers, B. L. Chenard. "Atropisomeric quinazolin-4-one derivatives are potent noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor antagonists". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, **2001**, 177-181.
- [56] M. Saleh, Y. Hafez, F. Abdel-Hay, G. Gad. "Synthesis and biological activities of some new 3H-quinazolin-4-one derivatives derived from 3-phenylamino-2-thioxo-3H-quinazolin-4-one". *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 179, **2004**, 411-426.
- [57] K. Ighilahriz, B. Boutemour, F. Chami, C. Rabia, M. Hamdi, S. M. Hamdi. "A Microwave-Assisted and Heteropolyacids-Catalysed Cyclocondensation Reaction for the Synthesis of 4(3H)-Quinazolinones". *Molecules*, 13, **2008**, 779-789.
- [58] S. M. Menchen, S. C. Benson, J. Y. L. Lam, W. Zhen, D. Sun, B. B. Rosenblum, S. H. Khan, M. Taing. "Sulfonated diarylrhodamine dyes". US Patent 6583168, June 24, **2003**.
- [59] A. K. Bhattachary, K. C. Rana. "Microwave-assisted synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes catalysed by methanesulfonic acid under solvent-free conditions". *Mendeleev Commun.*, 17, **2007**, 247-248.
- [60] R. M. Ion, D. Frackowiak, A. Planner, K. Wiktorowicz. "The Incorporation Of Various Porphyrins Into Blood Cells Measured via Flow Cytometry, Absorption And Emission Spectroscopy". *Acta Biochim. Pol.*, 45, **1998**, 833-845.
- [61] Z. Karimi-Jaberi, M. M. Hashemi. "One step synthesis of 14-alkyl- or aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes using sodium hydrogen sulfate as catalyst". *Monatsh. Chem.*, 139, **2008**, 605-608.
- [62] M. Seyyedhamzeh, M. Mirzaei, A. Bazgir. "Solvent-free synthesis of aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthenes and 1,8-dioxo-octahydro-xanthenes using silica sulfuric acid as catalyst". *Dyes Pigm.*, 76, **2008**, 836-839.
- [63] A. Hassankhani, E. Mosaddegh, S. Y. Ebrahimipour. "H₄SiW₁₂O₄₀ Catalyzed One-Pot Synthesis of 12-Aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a] Xanthen-11-ones Under Solvent-Free Conditions". *e-J. Chem.*, 9(2), **2012**, 786-790.
- [64] M. M. Heravi, H. Alinejad, K. Bakhtiari, M. Saeedi, H. A. Oskooie, F. F. Bamoharram. "Solvent-Free Synthesis Of Xanthene Derivatives By Preyssler Type Heteropolyacid". *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 25(3), **2011**, 399-406.
- [65] 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". *J. Med. Chem.*, 29, **1986**, 1596-1603.

[66] S. Kudo, H. Okumura, G. Miyamoto, T. Ishizaki. "Cytochrome P-450 Isoforms Involved in Carboxylic Acid Ester Cleavage of Hantzsch Pyridine Ester of Pranidipine". *Drug. Metab. Dispos.*, 27, **1999**, 303-308.

[67] B. Vacher, B. Bonnaud, P. Funes, N. Jubault, W. Koek, M. B. Assie, C. Cosi, M. Kleven. "Novel Derivatives of 2-Pyridinemethylamine as Selective, Potent, and Orally Active Agonists at 5-HT_{1A} Receptors". *J. Med. Chem.*, 42, **1999**, 1648-1660.

[68] W. B. Choi, I. N. Houpis, H. R. O. Churchill, A. Molina, J. E. Lynch, R. P. Volante, P. J. Reider, A. O. King. "A practical synthesis of the 5-chloromethyl-furo[2,3-b]pyridine pharmacophore". *Tetrahedron Lett.*, 36, **1995**, 4571-4574.

[69] V. N. Kozhevnikov, D. N. Kozhevnikov, T. V. Nikitina, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, M. Zabel, B. König. "A Versatile Strategy for the Synthesis of Functionalized 2,2'-Bi- and 2,2':6',2''-Terpyridines via Their 1,2,4-Triazine Analogues". *J. Org. Chem.*, 68, **2003**, 2882-2888.

[70] M. M. Heravi, K. Bakhtiari, Z. Daroogheha, F. F. Bamoharram. "An efficient synthesis of 2,4,6-triarylpyridines catalyzed by heteropolyacid under solvent-free conditions". *Catal. Commun.*, 8, **2007**, 1991-1994.

[71] L. M. Sanchez, A. G. Sathicq, J. L. Jios, G. T. Baronetti, H. J. Thomas, G. P. Romanelli. "Solvent-free synthesis of functionalized pyridine derivatives using Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst". *Tetrahedron Lett.*, 52, **2011**, 4412-4416.