



دانشگاه شاهرود

دانشکده شیمی

گرایش شیمی آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد

سنتز پلی هیدروکینولین های فعال بیولوژیکی در حضور مایعات یونی برونستد  
اسید

فرشته اسلامی نوکنده

اساتید راهنما:

دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور:

دکتر حسین نصر اصفهانی

آذر

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه شاهرود

دانشکده : شیمی

گروه : آلی

سنتز پلی هیدروکینولین های فعال بیولوژیکی در حضور مایعات یونی برونستد اسید

دانشجو : فرشته اسلامی نوکنده

استاد راهنما :

آقای دکتر علی کیوانلو

استاد مشاور

آقای دکتر حسین نصر اصفهانی

پایان نامه ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد



دانشگاه شاهرود

دانشکده: شیمی

گروه: آلی

پایان نامه کارشناسی ارشد خانم فرشته اسلامی نوکنده

تحت عنوان: سنتز پلی هیدروکینولین های فعال بیولوژیکی در حضور مایعات یونی برونستد اسید

در تاریخ ..... توسط کمیته تخصصی زیر جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد مورد ارزیابی و با درجه ..... مورد پذیرش قرار گرفت.

امضاء	اساتید مشاور	امضاء	اساتید راهنما
	نام و نام خانوادگی :		نام و نام خانوادگی :
	نام و نام خانوادگی :		نام و نام خانوادگی :

امضاء	نماینده تحصیلات تکمیلی	امضاء	اساتید داور
	نام و نام خانوادگی :		نام و نام خانوادگی :
			نام و نام خانوادگی :
			نام و نام خانوادگی :
			نام و نام خانوادگی :

**تقدیم به او که آموخت مرا تا بیاموزم**

استاد گرامی جناب آقای دکتر علی کیوانلو

**تقدیم به همسر مهربانم**

که مسیح وار با صبرش در تمامی لحظات رفیق راه بود

**تقدیم به آنان که وجودم جز هدیه وجودشان نیست**

پدر و مادر عزیزم

**و تقدیم به گل نازم سید علی**

که کودکی گمشده ام را در چهره معصومش پیدا کردم

# تشکر و قدردانی

شکر و سپاس خدای را که با الطاف ربانی‌اش توفیق داد تا این پایان‌نامه را به پایان رسانده و از خداوند منان توفیق و سعادت همه پویندگان و رهروان علم و دانش را خواهانم. اینک که تلاشها به ثمر رسیده بر خود واجب می‌دانم تا در کمال ادب و احترام مراتب سپاس و قدردانی خالصانه و صمیمانه را از همه کسانی که من را در این پایان‌نامه یاری نموده‌اند ابراز داشته به ویژه از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر علی کیوانلو که از مشاوره و راهنمایی‌های بی‌شائبه ایشان بهره بردم.

همچنین از زحمات اساتید بزرگوار جناب آقایان دکتر محمد باخرد، دکتر سید علینقی طاهری، دکتر حسین نصر اصفهانی کمال تشکر را دارم.

جا دارد از کارکنان محترم دانشکده‌ی شیمی آقایان مهندس مومنی، آقای اللهیاری قدردانی نمایم. در پایان از دوستان خوبم شقایق سادات کاظمی، راحله دوستی، زهره آزمون، شیما حسینی، مریم باقری، فاطمه عباسی یاد کرده و تشکر کنم.

## تعهد نامه

اینجانب فرشته اسلامی نوکنده دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی، دانشکده شیمی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه سنتز پلی هیدروکینولین های فعال بیولوژیکی در حضور مایعات یونی برونستد اسید تحت راهنمایی دکتر علی کیوانلو متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده ( یا بافتهای آنها ) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

### تاریخ

### امضای دانشجو

#### مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است ) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

## چکیده

پلی‌هیدروکینولین‌ها داروهایی با خواص بیولوژیکی متنوع از جمله، مسدود کننده کانال کلسیم، ضد تومور، ضد دیابت و گشاینده قلب و عروق می‌باشند. در این تحقیق ابتدا کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک-اسید کلرید  $[(i\text{-Pr})_2\text{EtN}^+\text{SO}_3\text{H}] \text{Cl}^-$  از واکنش دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمین و کلروسولفونیک‌اسید تهیه شده و سپس مشتقات مختلفی از پلی‌هیدروکینولین‌ها با استفاده از این کاتالیزگر سنتز گردید. از واکنش چهارجزئی آمونیوم-استات با آلدهیدهای آروماتیک و اتیل‌استوآستات و دیمدون در حضور دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک-اسید کلرید  $[(i\text{-Pr})_2\text{EtN}^+\text{SO}_3\text{H}] \text{Cl}^-$  به عنوان کاتالیزگر در شرایط بدون حلال و دمای  $80^\circ\text{C}$  مشتقاتی از پلی-هیدروکینولین‌های استخلاف شده در موقعیت ۲، ۳، ۴، ۵ و ۷ با بهره‌ی بالا سنتز گردید. کاتالیزگر تهیه شده پایدار و غیر سمی است و به دلیل محلول بودن در آب به راحتی از محیط واکنش جدا می‌شود. ساختار ترکیبات سنتز شده با استفاده از داده‌های طیف‌سنجی تایید گردید. از ویژگی‌های این روش، بهره‌ی بالا، ساده و ملایم بودن شرایط واکنش، تک ظرفی بودن و عدم نیاز به حلال می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** تراکم چهارجزئی، پلی‌هیدروکینولین‌ها، دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک‌اسید کلرید،

بدون حلال.



## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

### فصل اول: مقدمه

۱-۱- واکنش چند جزئی	۲
۱-۱-۱- انواع واکنش‌های چند جزئی	۴
۱-۱-۱-۱- واکنش بیگینلی	۴
۱-۱-۱-۲- واکنش هانش	۴
۱-۱-۱-۳- واکنش پاسیرینی	۵
۱-۱-۱-۴- واکنش مانیخ	۶
۲-۱- دی‌هیدروپیریدین	۶
۱-۲-۱- تاریخچه ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین	۶
۲-۲-۱- خواص دارویی و زیست‌شناختی ترکیبات ۴،۱- دی‌هیدروپیریدین	۷
۳-۱- پلی‌هیدروکینولین‌ها	۸
۱-۳-۱- سنتز پلی‌هیدروکینولین‌ها	۹
۴-۱- هدف پروژه ۵	۱۳

### فصل دوم: بحث و بررسی نتایج

۱-۲- بحث و بررسی نتایج	۱۶
------------------------	----

- ۲-۲- سنتز کاتالیزگر ..... ۱۶
- ۳-۲- بهینه نمودن شرایط واکنش ..... ۱۶
- ۴-۲- سنتز مشتقات پلی هیدروکینولین استخلاف شده در موقعیت‌های ۲، ۳، ۴، ۵ و ۷ با استفاده از کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل اتیل آمونیوم سولفونیک اسید کلرید ..... ۱۸
- ۵-۲- مکانیسم واکنش ..... ۲۱
- ۶-۲- شواهد طیفی مشتقات پلی هیدروکینولین‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲، ۳، ۴، ۵ و ۷ ..... ۲۳
- ۷-۲- نتیجه‌گیری ..... ۲۶
- ۸-۲- مقایسه دی‌ایزوپروپیل اتیل آمونیوم سولفونیک اسید کلرید با سایر کاتالیزگرهای استفاده شده برای سنتز پلی هیدروکینولین‌ها ..... ۲۶
- ۹-۲- آینده‌نگری ..... ۲۷

## فصل سوم: بخش تجربی

- ۱-۳- بخش تجربی ..... ۳۰
- ۲-۳- دستگاه‌ها ..... ۳۰
- ۳-۳- مواد اولیه ..... ۳۰
- ۴-۳- تهیه‌ی کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل اتیل آمونیوم سولفونیک اسید کلرید ..... ۳۰
- ۵-۳- تهیه‌ی مشتقات از پلی هیدروکینولین استخلاف شده در موقعیت‌های ۲، ۳، ۴، ۵ و ۷ ..... ۳۱

## ضمیمه

- ضمیمه ..... ۳۳

## مراجع

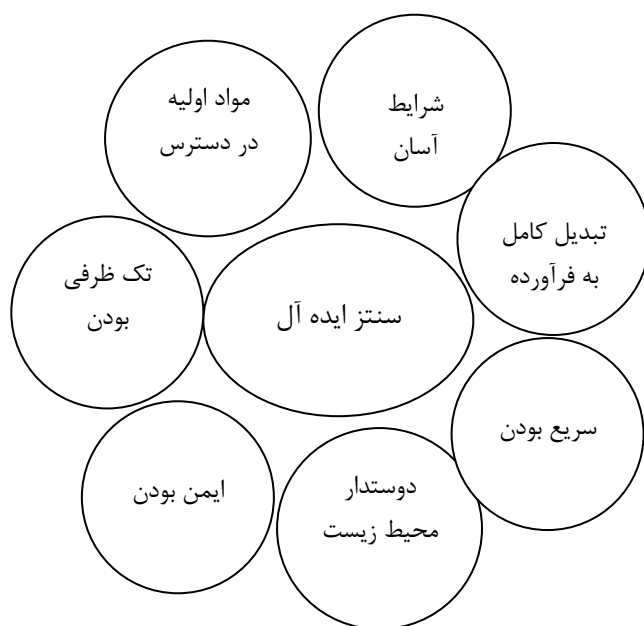
٤٧..... مراجع

# فصل اول

مقدمه

## ۱-۱- واکنش‌های چند جزئی<sup>۱</sup>

در سنتز آلی سنتی، پیوندها مرحله به مرحله تشکیل می‌شود. این روش اغلب نیازمند جداسازی و خالص‌سازی حد واسط‌ها و تغییر شرایط واکنش برای مرحله بعدی سنتز است. اما در حالت ایده‌آل، یک ملکول هدف از مواد اولیه در دسترس و در یک عملیات ساده، ایمن، سریع، و سازگار با محیط زیست، سریع و با بازده مناسب تهیه می‌شود [۱]. در دهه‌های گذشته، بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی به دنبال روش‌های سنتزی جدیدی بوده‌اند که در کنار پیچیده شدن ترکیبات سنتز شده، تعداد مراحل کاهش و بازده واکنش افزایش یابد [۲]. (شکل ۱-۱)

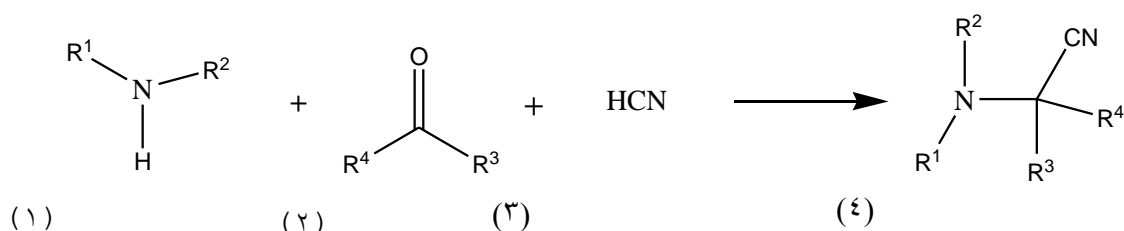


شکل (۱-۱): مزایای یک سنتز ایده‌آل

یکی از کارآمدترین راهبردها برای دستیابی به این هدف، استفاده و توسعه واکنش‌های چندجزئی است [۳-۵]. واکنش‌های چند جزئی به آن دسته از واکنش‌ها گفته می‌شود که در آن سه یا تعداد بیشتری ماده واکنش‌دهنده در طی یک یا چند مرحله‌ی پیوسته شیمیایی به محصول تبدیل می‌شوند. واکنش چند جزئی به دلیل کارایی بالا، تولید ملکول‌های متنوع، تولید محصولاتی با گروه‌های عاملی متنوع و همچنین امکان تولید محصولاتی با خواص دارویی، مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است. به این دلیل امروزه واکنش‌های چند جزئی بخش اعظمی

۱. Multi component reaction (MCRs)

از فعالیت‌های واحدهای تحقیقاتی را به خود اختصاص داده است [۶-۱۱]. در قدیمی‌ترین و گسترده‌ترین واکنش‌های چند جزئی، آمین‌ها و کربونیل‌ها به عنوان دو ترکیب کلیدی بکار رفته‌اند [۱۲]. در حقیقت، بسیاری از واکنش‌های چند جزئی بر پایه ترکیب شدن یک آمین، یک ترکیب کربونیل و یک جزء سوم هسته‌دوست هستند. واکنش استرکر را می‌توان به عنوان اولین واکنش چندجزئی معرفی کرد [۱۳]. در این واکنش یون سیانید به عنوان هسته دوست عمل کرده و منجر به تشکیل  $\alpha$ -آمینونیتрил می‌شود [۱۴]. (طرح ۱-۱)



طرح (۱-۱): تهیه  $\alpha$ -آمینونیتریل‌ها از روش استرکر

واکنش‌های چند جزئی می‌تواند بر پایه تشکیل انولات‌ها به عنوان جزء هسته دوست باشند. از جمله واکنش‌های چند جزئی که با استفاده از مشتقات مختلف انولاتی انجام می‌شوند می‌توان واکنش‌های هانش [۱۴] [بیگینلی [۱۵] مانیک [۱۶] و همچنین واکنش یوگی [۱۷] را نام برد. مورد جالب در بسیاری از این واکنش‌های چند جزئی، توانایی افزایش غیرقابل برگشت هسته‌دوست به جزء کربونیلی است، که باعث تولید محصولات افزایشی کربونیلی می‌شود [۱۲].

از جمله ویژگی‌هایی که باعث تمایز واکنش‌های چند جزئی از سایر واکنش‌ها شده است می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

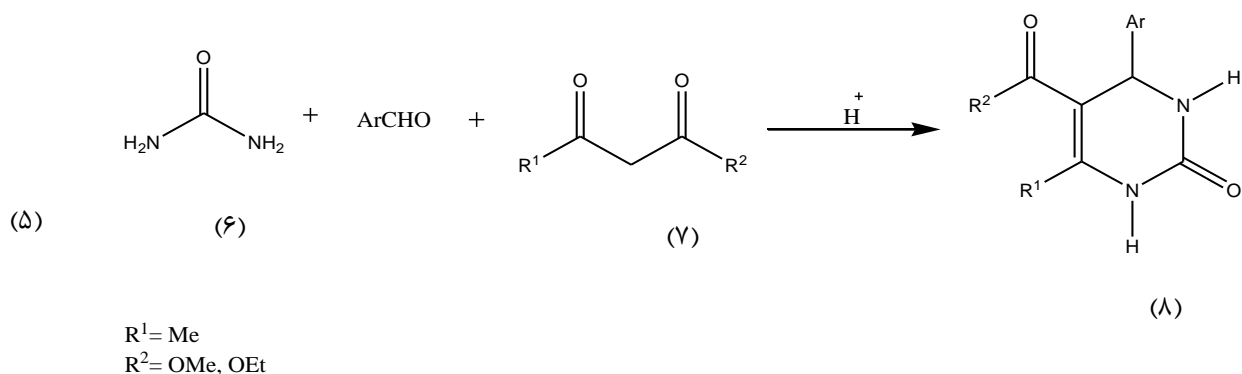
- ۱- در تکنیک واکنش‌های چند جزئی، ساختارهای پیچیده مفید و با ارزش به صورت بسیار سریع، کارآمد و موثر و با صرف زمان کم، بدون نیاز به جداسازی واسطه‌ها سنتز می‌شوند [۱۸].
- ۲- با کاهش دادن مراحل سنتز نسبت به روش‌های سنتی، واکنش با سرعت و بازده بیشتری انجام می‌شود [۱۸].
- ۳- با تغییر دادن اجزای واکنش‌های چند جزئی قدیمی واکنش‌های چند جزئی جدید با فرآورده‌های متنوع طراحی می‌شوند [۱۸].

۴- میزان ضایعات و هدررفت فرآورده‌ها به حداقل رسیده و در صرف انرژی، زمان و ماده‌ی اولیه (هزینه) برای دستیابی به حداکثر بهره‌ی فرآورده‌های سنتزی صرفه‌جویی می‌شود [۱۸].

## ۱-۱-۱- انواع واکنش‌های چندجزئی

### ۱-۱-۱-۱- واکنش بیگینلی<sup>۱</sup>

در سال ۱۸۹۳، یک شیمیدان ایتالیایی به نام پیترو بیگینلی واکنش حلقوی شدن اوره (۵) و آلدهید (۶) با یک  $\beta$ -کتواستر (۷) را به صورت تک ظرفی در شرایط رفلاکس در اتانول در محیط اسیدی انجام داد که منجر به سنتز ۳،۴-دی‌هیدروپیریمیدین-۲-(۱H)-اون گردید (طرح ۱-۲).



طرح (۱-۲): واکنش بیگینلی

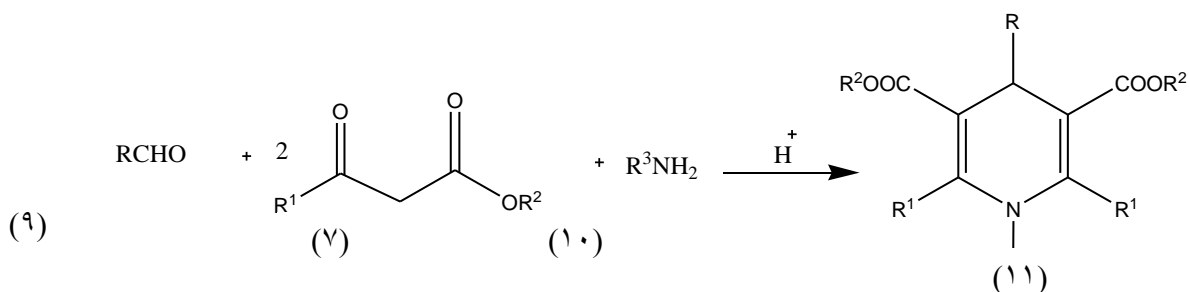
گرچه واکنش بیگینلی در ابتدا بازده پایینی داشت و به مشتقات کمی محدود می‌شد، اما خواص بیولوژیکی محصولات این واکنش باعث شد تا دانشمندان به دنبال روش‌هایی برای بهینه کردن شرایط واکنش، استفاده از کاتالیزگرهای جدید و به کارگیری انواع حلال‌ها جهت سنتز مشتقات جدید باشند [۱۹-۲۳].

### ۱-۱-۱-۲- واکنش هانش<sup>۲</sup>

در این واکنش، یک آلدهید (۹)، دو ترکیب دی‌کربونیل (۷) و یک آمین (۱۰) با هم واکنش داده و محصول دی-هیدروپیریدین تشکیل می‌شود. ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها کاربرد دارویی فراوانی داشته و اولین بار به صورت تک ظرفی از واکنش آلدهید با  $\beta$ -کتواستر در حضور آمونیاک توسط هانش در سال ۱۸۸۲ تهیه گردید [۱۴].

۱. Pitro Biginelli

۲. Hantzsch



R=H, alkyl, aryl

R<sup>1</sup>=Me

R<sup>2</sup>=Me, Et

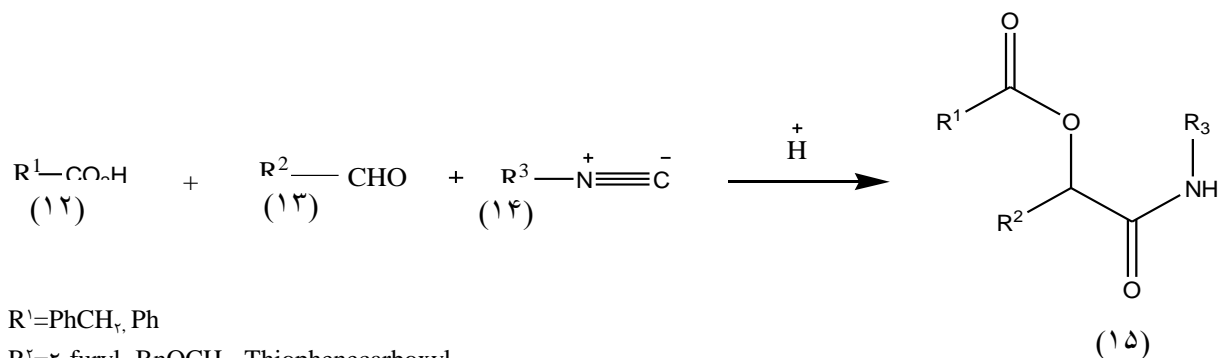
R<sup>3</sup>=H, alkyl

طرح (۳-۱): واکنش هانش

گر چه این واکنش چهار جزئی است اما دی کربونیل ها بطور مستقل یک متغیر نمی باشند و دو بار برای تشکیل محصول مقارن ترکیب شده اند [۲۴،۲۵].

### ۱-۱-۳- واکنش پاسیرینی<sup>۳</sup>

واکنش پاسیرینی اولین واکنش چند جزئی است که بر پایه ی ایزوسیانیید انجام شده است. در این واکنش با استفاده از کربوکسیلیک اسید (۱۲) آلدهید یا کتون (۱۳) و ایزوسیانیید (۱۴) محصول α-آسیلوکسی کربوکسامید (۱۵) تهیه گردیده است [۲۶].



R<sup>1</sup>=PhCH<sub>2</sub>, Ph

R<sup>2</sup>=*γ*-furyl, BnOCH<sub>2</sub>, Thiophenecarboxyl

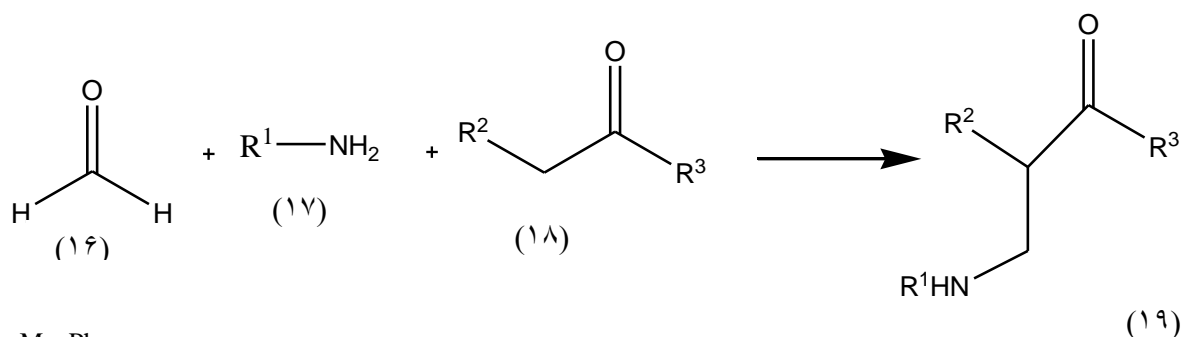
R<sup>3</sup>=PhCH<sub>2</sub>, t-Bu, n-Pentyl, MeOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

طرح (۴-۱): واکنش پاسیرینی



#### ۴-۱-۱-۱-۱-۱ واکنش مانیک<sup>۴</sup>

مشتقات  $\beta$ -آمینو کربونیل (۱۹) با استفاده از واکنش فرمالدهید (۱۶)، آمین (۱۷) و کتون (۱۸) برای اولین بار توسط مانیک در سال ۱۹۱۲ سنتز گردید که کاربرد زیادی در سنتز داروهای مختلف و ترکیبات طبیعی دارند [۲۷].



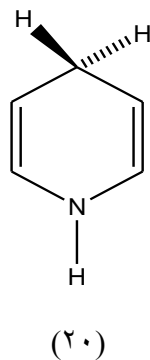
$\text{R}^1 = \text{Me, Ph}$   
 $\text{R}^2 = \text{Me, Et}$

طرح (۱-۵): واکنش مانیک

#### ۲-۱-۲-۱ دی هیدرو پیریدین ها

##### ۱-۲-۱-۱ تاریخچه ۴،۱-دی هیدرو پیریدین ها

۴،۱-دی هیدرو پیریدین ها (۲۰) ترکیباتی بر پایه پیریدین هستند. که در آنها دو هیدروژن در موقعیت های ۱ و ۴ حلقه، جایگزین یک پیوند دوگانه حلقه پیریدین می شود.

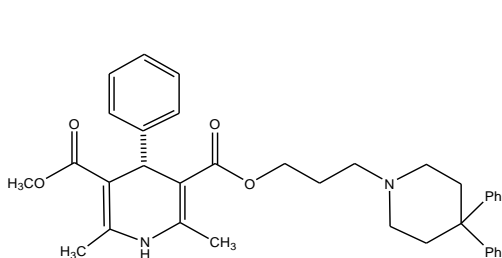


۱. Mannich

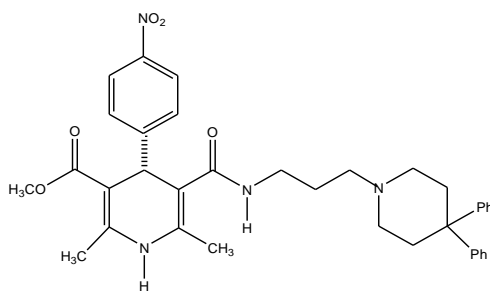
۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌ها برای اولین بار در سال ۱۸۸۲ توسط آرتورهانش سنتز شدند. در این واکنش، ۱-اکی‌والان آلدهید و ۲-اکی‌والان از ترکیبات ۳،۱-دی‌کربونیل به همراه آمونیاک در حلال استیک‌اسید و یا در اتانول جوشان حرارت داده می‌شوند و بدین ترتیب ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌های مربوطه سنتز می‌شوند [۲۸].

### خواص دارویی و زیست‌شناختی ترکیبات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین

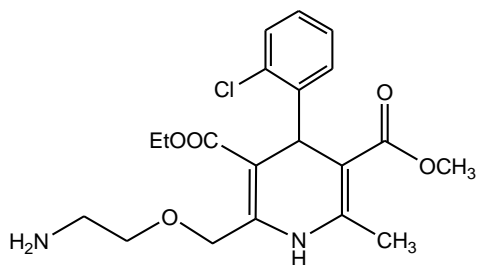
امروزه به علت گستره وسیع فعالیت زیست‌شناختی ترکیبات ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین توجه بسیار زیادی به سنتز این دسته از ترکیبات می‌شود. این دسته از ترکیبات غیر از اثرات مسدود کننده‌های گیرنده آدرنرژیک ضد دیابت (۲۲،۲۳) مسدودکنندگی روی کانال کلسیم (۲۴،۲۵) و در نتیجه اثرات گشادی عروق و ضد پرفشاری خون، دارای اثراتی همچون بازکنندگی کانال کلسیم (۲۶،۲۷)، آنتی‌اکسیدان، محافظ کبدی، ضد تومور (۲۸،۲۹)، ضد تجمع پلاکت‌ها، ضد تشنج، ضد افسردگی، ضد درد، و خواص ضد قارچی می‌باشند [۲۸].



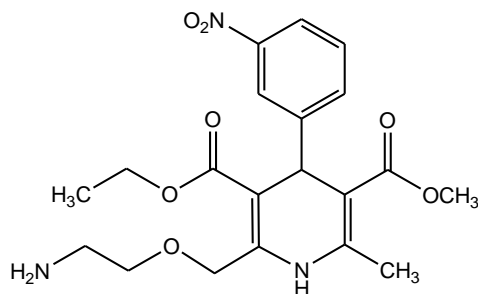
(۲۲)



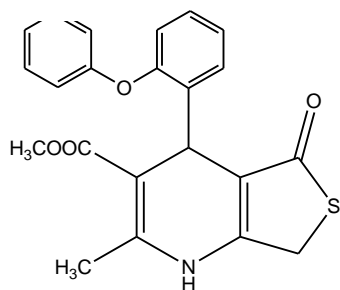
(۲۳)



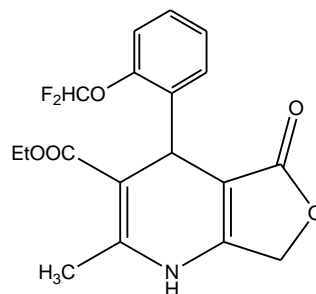
( ۲۴ )



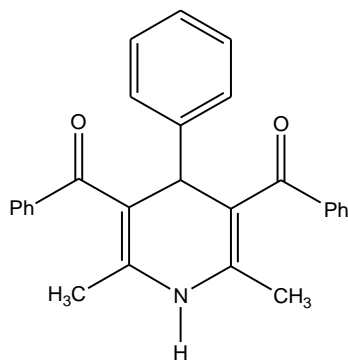
( ۲۵ )



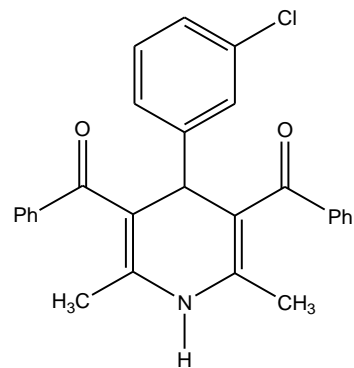
( ۲۶ )



( ۲۷ )



( ۲۸ )



( ۲۹ )

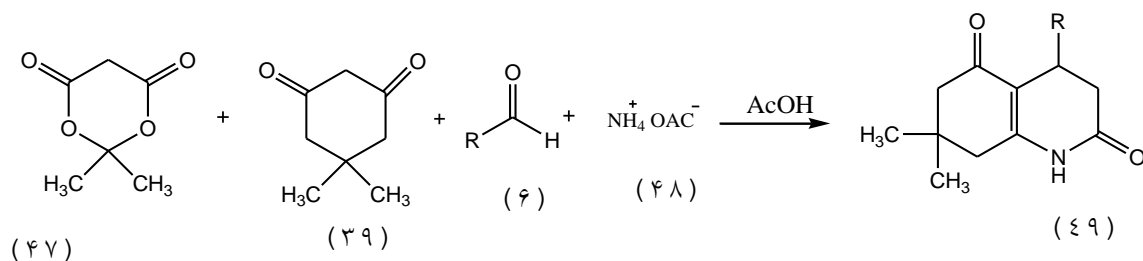
### ۳-۱- پلی هیدروکینولین ها

پلی هیدروکینولین ها که از لحاظ ساختاری با ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها مرتبط هستند، گروه مهم دیگری از هتروسیکل های حاوی نیتروژن می باشند که به دلیل فعالیت دارویی مورد توجه قرار گرفته اند [۲۹ و ۳۰]. امروزه تعدادی از ترکیبات های آنتی باکتریال کینولینی به طور گسترده به منظور درمان بیماری های عفونی استفاده

می‌شوند. همچنین برای کینولین‌هایی با گروه‌های عاملی خاص، کاربردهایی در موارد دارویی، شیمی زراعی و نیز در تهیه آکالوئیدهای جدید شناسایی شده است [۳۰ و ۳۱]. نظر به اهمیت بیولوژیکی پلی‌هیدروکینولین‌ها، چندین روش برای سنتز آنها گزارش شده است. شیوه کلاسیک شامل جفت شدن چهار جزئی یک آلدهید با اتیل‌استواتات، دیمدون و آمونیاک در استیک اسید یا الکل جوشان است. اما این روش‌ها دارای اشکالاتی از جمله زمان واکنش طولانی، استفاده از مقدار اضافی از حلال آلی و بازده پایین محصولات می‌باشد [۳۲ و ۳۳]. اخیراً پیشرفت‌های زیادی در زمینه سنتز پلی‌هیدروکینولین‌ها گزارش شده است که این روش شامل مزایایی مانند واکنش در شرایط بدون حلال، راندمان بالا و شرایط ملایم واکنش می‌باشد [۳۴-۳۷].

### ۱-۳-۱- سنتز پلی‌هیدروکینولین‌ها

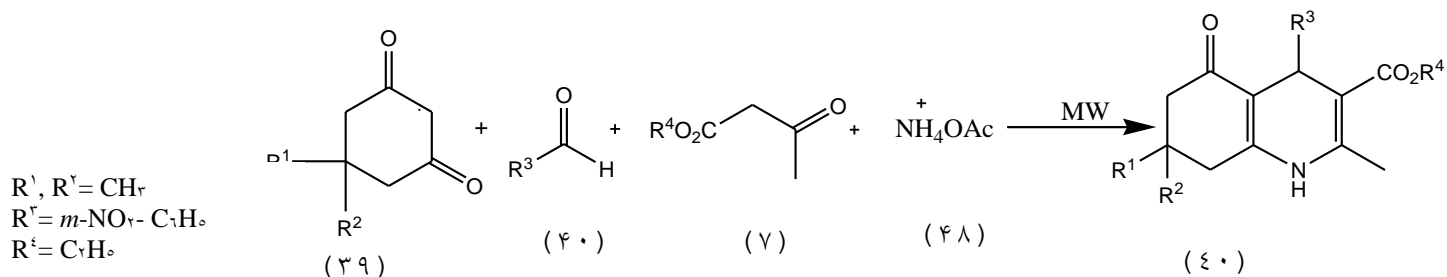
در سال ۱۹۹۹، مشتقاتی از پلی‌هیدروکینولین‌ها توسط سوارز<sup>۵</sup> و همکارانش از واکنش بین ملدرام اسید (۴۷)، دیمدون (۳۹)، آلدهید (۶) و آمونیوم‌استات (۴۸) در حضور استیک اسید به عنوان حلال در شرایط گرمایی سنتز گردید [۳۸].



R= Ph, *p*-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

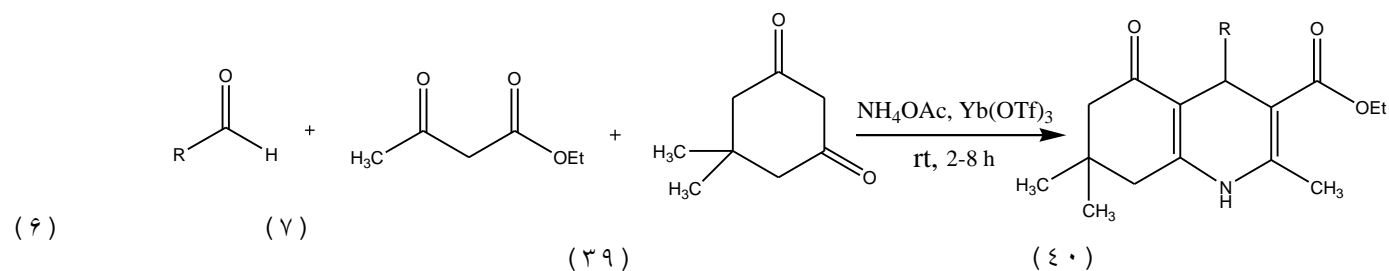
طرح (۱-۶): سنتز پلی‌هیدروکینولین در حضور استیک اسید

جیانگ<sup>۶</sup> و همکارانش در سال ۲۰۰۲، تراکم چهار جزئی از دیمدون (۳۹)، مشتقات بنزالدهید (۴۰)، اتیل استواستات (۷) و آمونیوم استات (۴۸) تحت شرایط بدون حلال و تابش دهی میکروویو برای سنتز پلی هیدروکینولین ها با بهره بالا گزارش کردند [۳۹].



طرح (۷-۱): سنتز پلی هیدروکینولین با تابش دهی میکروویو

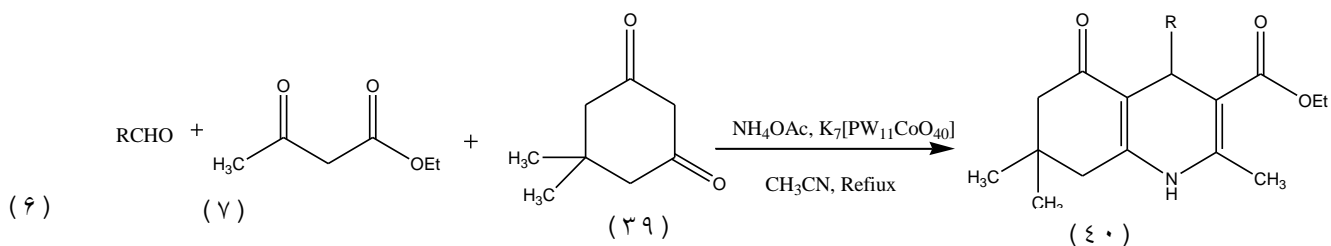
در سال ۲۰۰۵، لی مین<sup>۷</sup> و همکارانش سنتز ۴،۱-دی هیدروپیریدین های نامتقارن را با استفاده از اسیدهای لوئیس مختلفی نظیر  $Yb(OTf)_3$ ,  $La(OTf)_3$ ,  $NdCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $AlCl_3$  و  $ZnCl_2$  انجام دادند. بهترین نتایج با استفاده از شرایط کاتالیزوری،  $Yb(OTf)_3$  به مقدار ۵ مول درصد در مدت زمان ۵ ساعت در دمای اتاق برای بنزالدهید در حلال اتانول بدست آمده است [۴۰].



طرح (۸-۱): سنتز پلی هیدروکینولین با استفاده از اسید لوویس

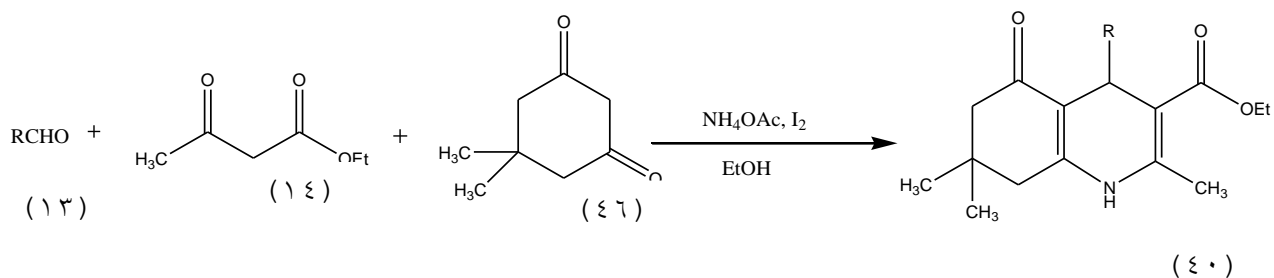
در سال ۲۰۰۷، هروی<sup>۸</sup> و همکارانش با استفاده از هتروپولی اسید به عنوان کاتالیزگر موفق به سنتز پلی هیدروکینولین ها شده اند. در این روش هتروپولی اسید  $K_7[PW_{11}CoO_{40}]$  در حلال استونیتریل استفاده شده است. مدت زمان واکنش ۲۵ تا ۳۰ دقیقه ذکر شده و بهره ی واکنش بین ۷۵ تا ۹۵ درصد گزارش شده است [۴۱].

۱. Jiang  
 ۲. Li-Min Wang  
 ۳. Heravy



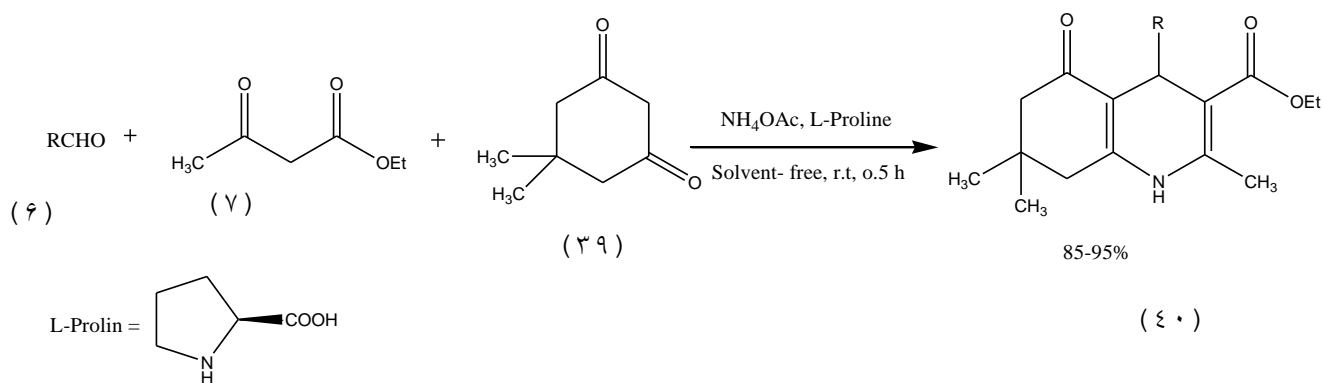
طرح (۹-۱): سنتز پلی‌هیدروکینولین با استفاده از پلی‌هترواسید

کاتالیزگر ارزان قیمت و قابل دسترس ید بوسیله یک گروه تاییوانی جهت سنتز پلی‌هیدروکینولین استفاده شده است. واکنش در دو دمای مختلفی در دمای محیط  $25^\circ\text{C}$  و دیگری  $40^\circ\text{C}$  انجام شده است. زمان واکنش در دمای  $40^\circ\text{C}$  بین ۲۵ تا ۴۰ دقیقه و بهره واکنش بین ۸۵ تا ۹۹ درصد گزارش گردیده است. مزایای این روش عبارت از بهره بالای واکنش، روش کار ساده و زمان‌های کوتاه واکنش می‌باشند [۴۲].



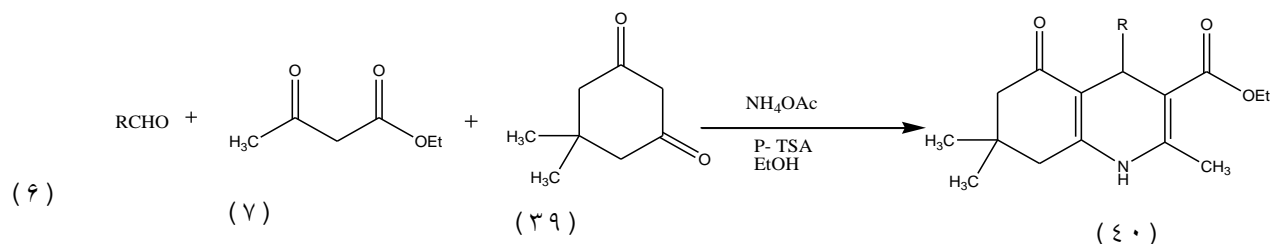
طرح (۱۰-۱): سنتز پلی‌هیدروکینولین در حضور کاتالیزگر ید

در سال ۲۰۰۷، یک گروه هندی سنتز ۴،۱-دی‌هیدروپیریدین‌های نامتقارن را با استفاده از L-پرولین که به عنوان یک کاتالیزگر آلی گزارش کردند. مدت زمان واکنش کوتاه و بهره‌ی آن خوب تا عالی گزارش شده است [۴۳].



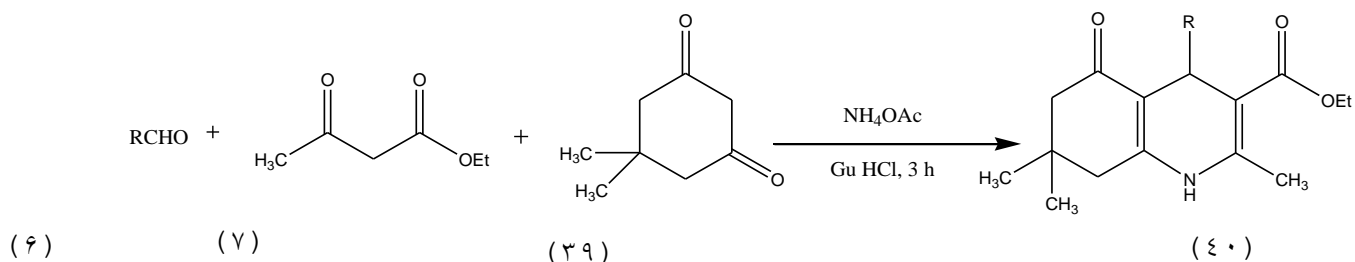
طرح (۱۱-۱): سنتز پلی‌هیدروکینولین در حضور پرولین

استفاده از پاراتولون سولفونیک اسید به عنوان کاتالیزگر در سنتز مشتقات ۴،۱-دی هیدروپیریدینی توسط چرکوپالی<sup>۹</sup> و همکارانش در سال ۲۰۰۸، گزارش شد. این واکنش در حلال اتانول انجام گرفت. بازده واکنش برای مشتقات مختلف از ۸۵-۹۳ درصد می باشد [۴۴].



طرح (۱۲-۱): سنتز پلی هیدروکینولین با استفاده از پاراتولون سولفونیک اسید

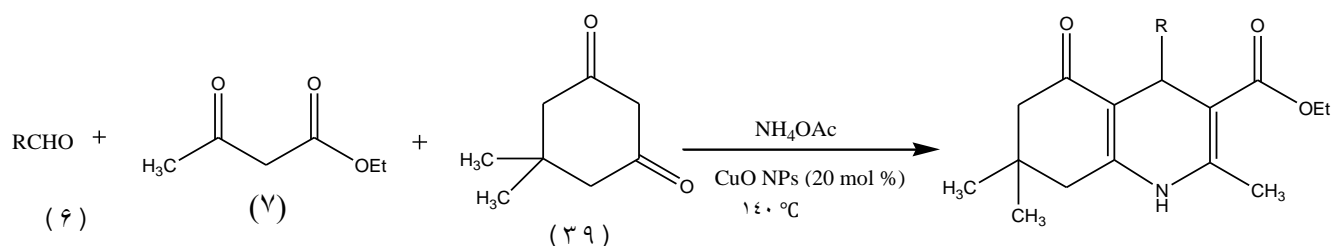
در سال ۲۰۱۰، یک گروه محقق ایرانی موفق شدند با استفاده از گوانیدین هیدروکلرید<sup>۱۰</sup> مشتقات مختلفی از ۴،۱-دی هیدروپیریدین های نامتقارن را سنتز نمایند. حداکثر زمان این واکنش ۳ ساعت و بازده واکنش از ۷۵ تا ۹۸ درصد گزارش شده است [۴۵].



طرح (۱۳-۱): سنتز پلی هیدروکینولین با استفاده از گوانیدین هیدروکلرید

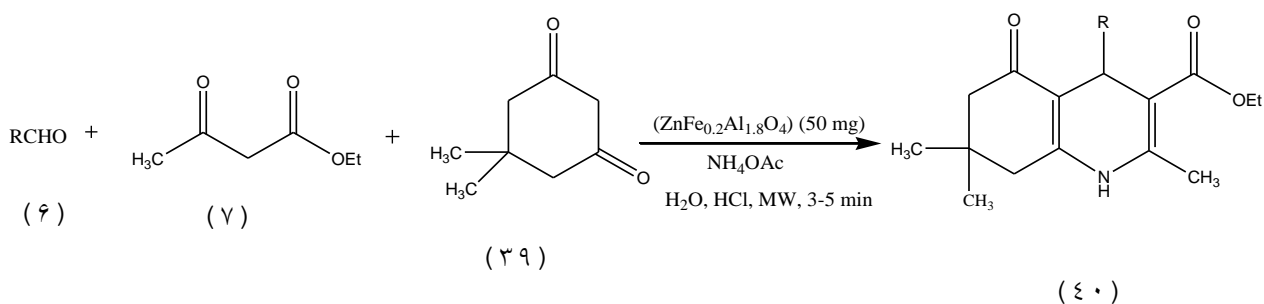
صفایی<sup>۱۱</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۲، کاتالیزگر نانوذرات مس (II) اکسید را برای سنتز پلی هیدروکینولین ها در شرایط بدون حلال و دمای ۱۴۰ °C بکار بردند. از مزایای این روش می توان به کوتاه بودن زمان واکنش و بهره ی بالای محصول اشاره کرد [۴۶].

۱. Cherkupally  
۲. Guanidine hydrochloride  
۳. Safae



طرح (۱۴-۱): سنتز پلی هیدروکینولین با استفاده از نانو ذرات مس (II) اکسید (۴۰)

جوشی<sup>۱۲</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۳، نانو کامپوزیت ( $ZnFe_{0.2}Al_{1.8}O_4$ ) را به عنوان یک کاتالیزگر کارآمد و سازگار با محیط زیست برای سنتز پلی هیدروکینولین ها بکار بردند. کوتاه بودن زمان واکنش و بهره‌ی عالی محصول برتری این روش است [۴۷].



طرح (۱۵-۱): سنتز پلی هیدروکینولین با استفاده از نانو کامپوزیت

#### ۴-۱- هدف پروژه

پلی هیدروکینولین ها و ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها شامل گروه بزرگی از ترکیبات دارویی می باشند که توجه زیادی را به دلیل خواص متنوع دارویی و درمانی به خود جلب کرده اند. با در نظر گرفتن اهمیت صنعتی و بیولوژیکی، ۴،۱-دی هیدروپیریدین ها و پلی هیدروکینولین ها، چندین روش برای سنتز آنها گزارش شده است. اما اغلب این فرآیندهای پیشنهادی دارای اشکالاتی از قبیل زمان طولانی واکنش، استفاده از مقادیر زیاد کاتالیزگرهای گران و سمی و ناسازگار با محیط زیست می باشند. بنابراین توسعه دادن یک روش کارآمد و ساده برای تهیه این ترکیبات با بازده بالا و شرایط ملایم تر ضروری می باشد.

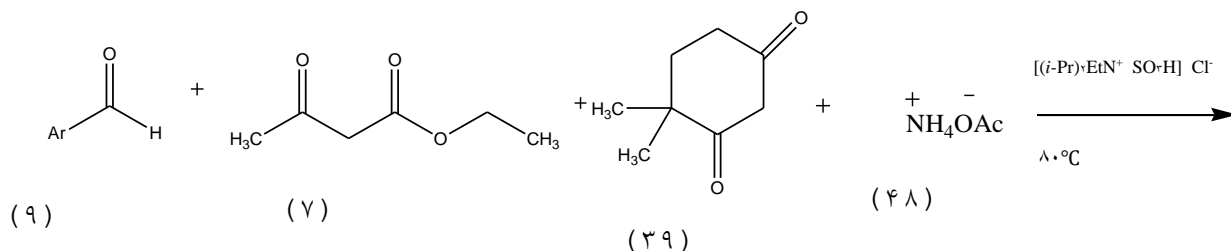


# فصل دوم

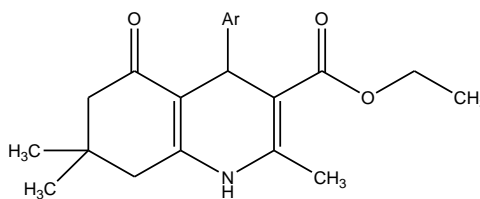
## بحث و بررسی نتایج

## ۲-۱- بحث و بررسی نتایج

در این پروژه، مشتقات مختلفی از پلی‌هیدروکینولین‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲، ۳، ۴، ۵، ۷، از واکنش آلدهیدهای آروماتیک، دیمدون،  $\beta$ -کتواستر و آمونیوم‌استات در حضور کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم-سولفونیک‌اسید کلرید در شرایط بدون حلال در دمای  $80^\circ\text{C}$  با بهره‌ی بالا سنتز گردید.

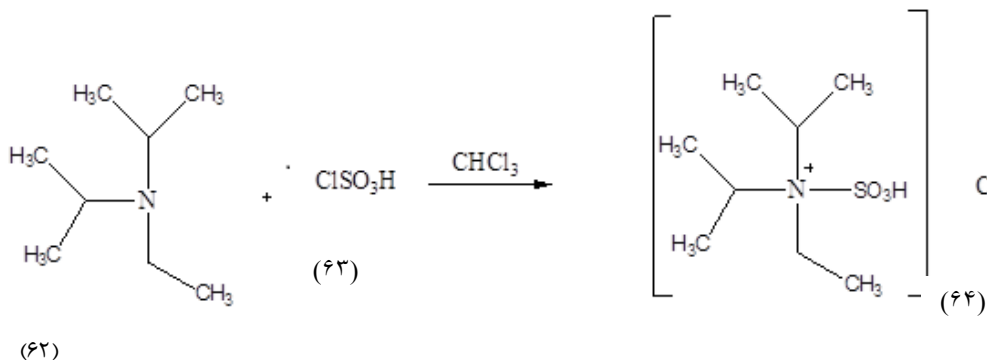


Ar = Ph, *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



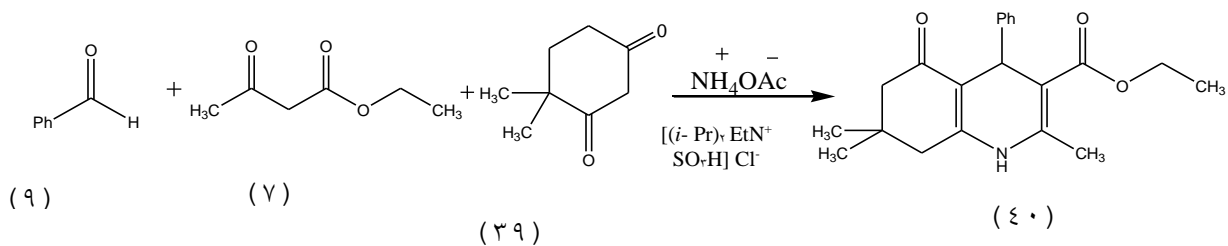
## ۲-۲- سنتز کاتالیزگر

دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک‌اسید کلرید مورد استفاده در سنتز پلی‌هیدروکینولین‌ها با استفاده از دی-ایزوپروپیل‌اتیل‌آمین و کلروسولفونیک‌اسید در حلال کلرفرم در دمای اتاق بدست آمد.



## ۲-۳- بهینه کردن شرایط واکنش

برای بهینه کردن شرایط واکنش، از واکنش بنزآلدهید، آمونیوم‌استات، اتیل‌استواستات و دیمدون به عنوان واکنش مبنای استفاده شد. در این واکنش اثرات متغیرهایی مانند میزان کاتالیزگر، دما، مقدار آمونیوم‌استات و اثر حلال‌ها بر روی بهره‌ی واکنش مورد بررسی قرار گرفت.



جدول (۱-۲): بهینه کردن مقدار کاتالیزگر، دما، مقدار آمونیوم استات و اثر حلال

ردیف	مقدار کاتالیزگر (mol%)	نوع کاتالیزگر	حلال	زمان انجام واکنش (min)	دما (°C)	مقدار آمونیوم استات (mmol)	بهره ی واکنش (%)
۱	۸	$[(i-Pr)_3EtN^+SO_3H] Cl^-$	Neat	۶۰	۵۰	۲	۶۵
۲	۸	$[(i-Pr)_3EtN^+SO_3H] Cl^-$	Neat	۵	۸۰	۲	۹۲
۳	۸	$[(i-Pr)_3EtN^+SO_3H] Cl^-$	Neat	۵	۱۲۰	۲	۷۴
۴	۸	$[(i-Pr)_3EtN^+SO_3H] Cl^-$	Neat	۱۵۰	۲۵	۲	۵۰
۵	۱۲	$[(i-Pr)_3EtN^+SO_3H] Cl^-$	Neat	۵	۸۰	۲	۹۲
۶	۲۰	$[(i-Pr)_3EtN^+SO_3H] Cl^-$	Neat	۵	۸۰	۲	۸۹
۷	۳۶	$[(i-Pr)_3EtN^+SO_3H] Cl^-$	Neat	۲۵	۸۰	۲	۸۵
۸	۸	$[(i-Pr)_3EtN^+SO_3H] Cl^-$	Neat	۵	۸۰	۱/۵	۹۷
۹	۸	$[(i-Pr)_3EtN^+SO_3H] Cl^-$	Neat	۵	۸۰	۱	۶۲

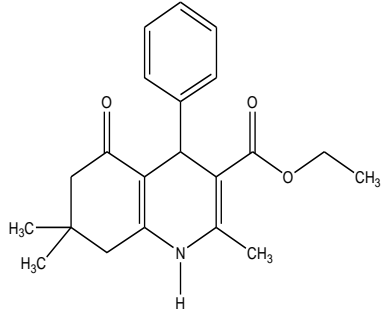
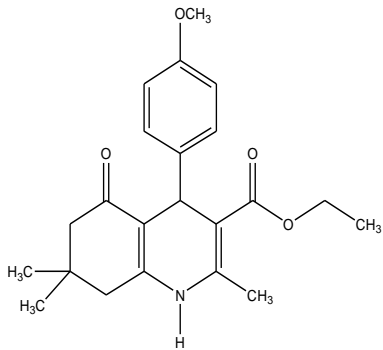
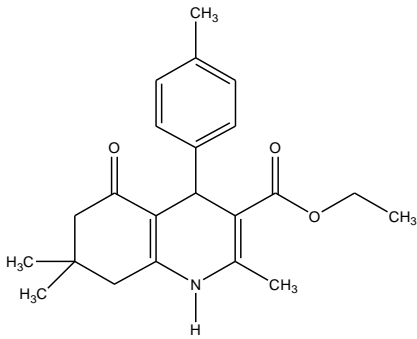
۱۰	۸	$[(i\text{-Pr})_7\text{EtN}^+\text{SO}_7\text{H}] \text{Cl}^-$	$\text{H}_2\text{O}$	۲۰۰	۱۰۰	۲	۵۳
۱۱	۸	$[(i\text{-Pr})_7\text{EtN}^+\text{SO}_7\text{H}] \text{Cl}^-$	$\text{C}_7\text{H}_5\text{OH}$	۳۰	۸۰	۲	۸۲
۱۲	۸	$[(i\text{-Pr})_7\text{EtN}^+\text{SO}_7\text{H}] \text{Cl}^-$	$\text{CH}_7\text{CN}$	۲۴۰	۸۰	۲	۵۹
۱۳	۸	$[(i\text{-Pr})_7\text{EtN}^+\text{SO}_7\text{H}] \text{Cl}^-$	$\text{CH}_7\text{Cl}_7$	۲۴۰	۴۰	۲	۲۰
۱۴	۱۰	$[\text{Et}_7\text{N}^+\text{-SO}_7\text{H}] \text{Cl}^-$	Neat	۹۰	۸۰	۱/۵	۵۰

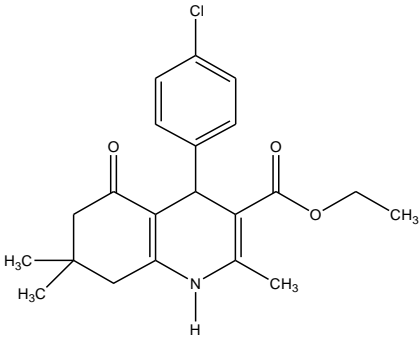
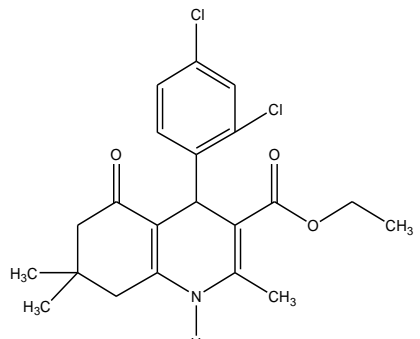
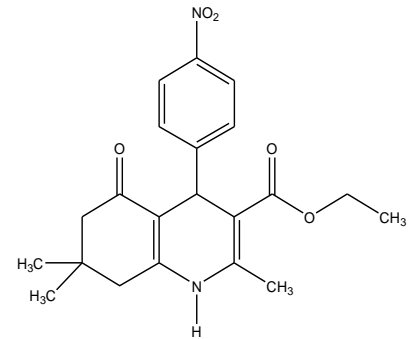
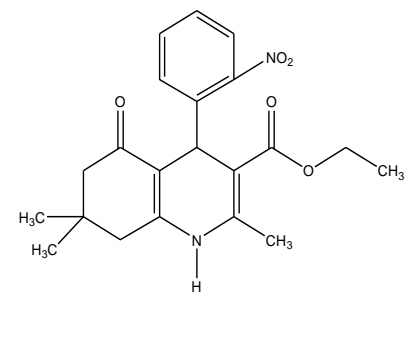
نتایج واکنش در جدول (۱-۲) نشان داده شده است. طبق نتایج بدست آمده، بیشترین بهره‌ی واکنش مربوط به استفاده از ۸ mol% کاتالیزگر در دمای  $80^\circ\text{C}$  می‌باشد (ردیف ۸). بررسی جدول (۱-۲) نشان می‌دهد که با افزایش کاتالیزگر تا ۳۶ mol% بهره‌ی واکنش کاهش می‌یابد. اثر دما بسیار مهم است در دمای اتاق زمان واکنش طولانی است (۱۵۰ min)؛ اما در دمای بالا در  $80^\circ\text{C}$  و  $120^\circ\text{C}$  زمان واکنش به شدت کاهش می‌یابد. دمای  $80^\circ\text{C}$  با زمان ۵ min به عنوان شرایط زمان بهینه انتخاب گردید. تغییر مقدار آمونیوم استات نیز باعث تغییر بهره واکنش می‌شود. مقدار mmol ۱/۵ بیشترین بهره را ایجاد می‌کند. هم چنین با بررسی اثرات حلال مشخص گردید که کاتالیزگر در حلال برای این واکنش به خوبی عمل نمی‌کند و زمان واکنش بالا و راندمان محصول پایین می‌باشد.

## ۲-۴- سنتز مشتقات پلی‌هیدروکینولین‌ها استخلاف شده در موقعیت‌های ۲، ۳، ۴، ۵ و ۷ با استفاده از کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک‌اسید کلرید

واکنش بنزآلدهیدهای مختلف با دیمدون، اتیل‌استواسات و آمونیوم استات در شرایط بدون حلال و مقدار ۸ mol% کاتالیزگر در دمای  $80^\circ\text{C}$  انجام گرفته و مشتقات مختلفی از پلی‌هیدروکینولین‌های استخلاف شده در موقعیت ۲، ۳، ۴، ۵ و ۷ بهره‌ی بالا سنتز گردید. نتایج در جدول (۲-۲) نشان داده شده است.

جدول (۲-۲): بهره‌ی واکنش، نقطه‌ی ذوب و زمان انجام واکنش سنتز پلی‌هیدروکینولین‌های استخلاف شده

ترکیب	ساختار	زمان انجام واکنش (min)	بهره واکنش (%)	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع (°C)	مرجع
۴۷a		۵	۹۷	۲۰۲-۲۰۴	۲۰۳-۲۰۵	[۳۸]
b ۴۷		۵	۹۵	۲۵۸	۲۵۸-۲۶۰	[۳۸]
۴۷ c		۵	۹۲	۲۵۹-۲۶۰	۲۶۰-۲۶۳	[۳۸]

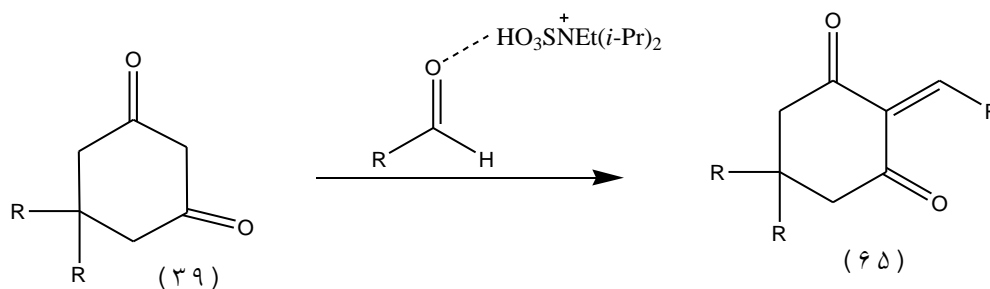
<p>4Yd</p>		<p>10</p>	<p>88</p>	<p>233-234</p>	<p>230-232</p>	<p>[38]</p>
<p>4Ye</p>		<p>10</p>	<p>80</p>	<p>241-244</p>	<p>240-242</p>	<p>[38]</p>
<p>4Yf</p>		<p>30</p>	<p>91</p>	<p>235-239</p>	<p>239</p>	<p>[38]</p>
<p>4Yg</p>		<p>5</p>	<p>73</p>	<p>205</p>	<p>207-208</p>	<p>[38]</p>

۴۷h		۶۰	۶۴	۱۸۳-۱۸۵	۱۸۲-۱۸۴	[۴۰]
۴۷ j		۳۰	۸۸	۱۸۴-۱۸۶	۱۸۵-۱۸۷	[۳۹]

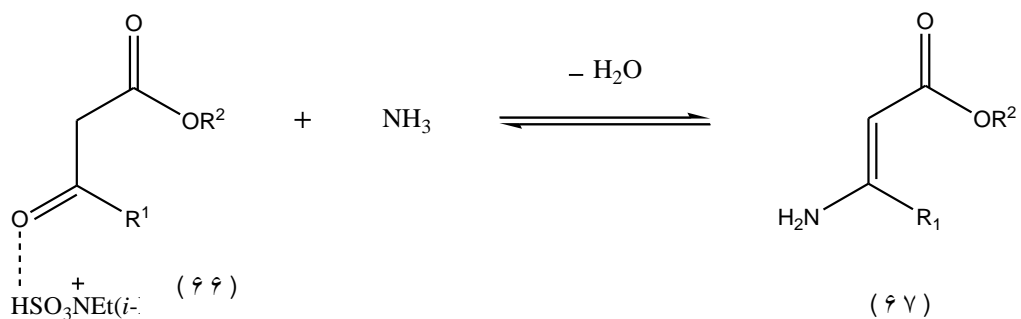
همانطور که در جدول (۲-۲) ملاحظه می‌شود هم آلدئیدهای دارای گروه‌های الکترون کشنده و هم آلدئیدهای دارای گروه الکترون دهنده به خوبی واکنش می‌دهند ولی هنگامی که گروه الکترون دهنده در موقعیت پارای آلدئید قرار دارد بهره‌ی واکنش بیشتر است.

## ۲-۵- مکانیسم واکنش

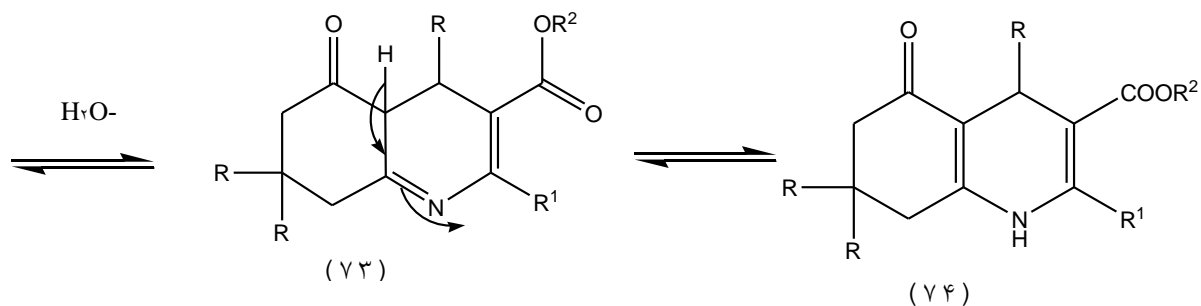
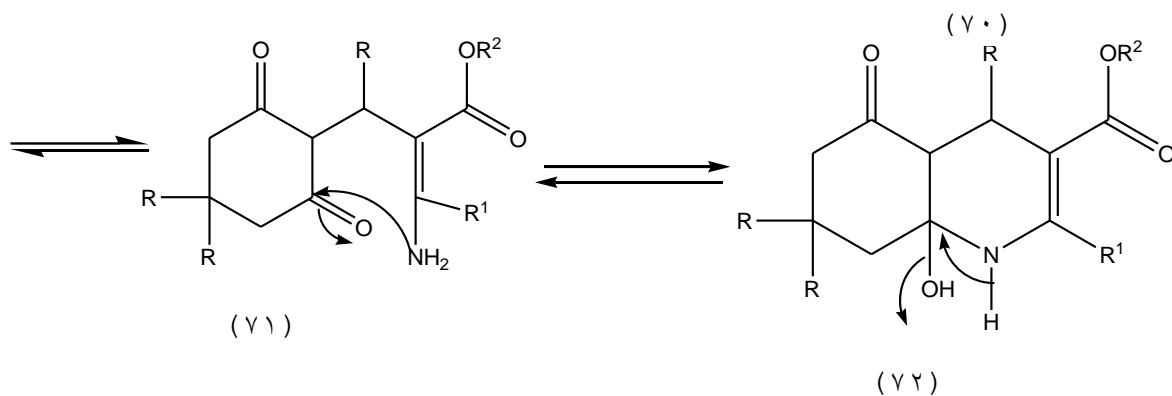
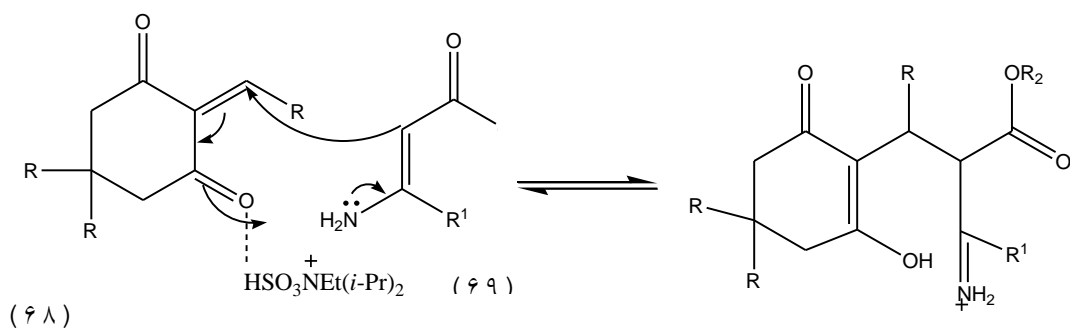
مکانیسم پیشنهادی این واکنش یک مکانیسم دو مرحله‌ای است که در آن دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک-اسیدکلرید به دلیل داشتن بار مثبت روی نیتروژن نقش اسید برونستد را بازی می‌کند. حدواسط اول این واکنش، محصول تراکم نووناگل است که از واکنش آلدئید با دیمدون بوجود می‌آید [۱۸].



حدواسط دوم این واکنش، انامین‌استر است که به وسیله تراکم  $\beta$ -کتواستر با امونیاک بوجود می‌آید.



تراکم بیشتر بین این دو حدواسط منجر به تهیه‌ی پلی‌هیدروکینولین‌هایی می‌گردد که در طرح (۱-۲) نشان داده است.



طرح (۱-۲): مکانیسم سنتز پلی‌هیدروکینولین‌ها



## ۲-۶- شواهد طیفی مشتقات پلی‌هیدروکینولین‌های استخلاف شده در موقعیت‌های ۲، ۳، ۴،

۵ و ۷

۲،۷،۷-تری‌متیل-۵-اکسو-۴-فنیل-۱،۴،۵،۶،۷،۸-هگزا‌هیدروکینولین-۳-کربوکسیلیک‌اسیداتیل

استر (۴۷a)

در طیف HNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت ۷ متصل به حلقه پلی‌هیدروکینولین همراه پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه اتوکسی (a,b) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک نه پروتون در ۱/۲-۰/۹ ppm مشاهده می‌گردد. پروتون‌های گروه متیل موقعیت ۲ متصل به حلقه‌ی پلی‌هیدروکینولین همراه با دو گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت‌های ۶ و ۸ (c,d,e) به صورت یک قله‌ی چندتایی با سطح زیر پیک هفت پروتون در ۲/۳-۱/۹ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه اتوکسی (f) به صورت چهارتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۳/۹ ppm و پروتون گروه CH موقعیت ۴ حلقه‌ی پلی‌هیدروکینولین (g) در ۴/۸ ppm به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون‌های گروه فنیل (h) به صورت چندتایی در ۷/۲-۷/۰ ppm با سطح زیر پیک پنج پروتون و پروتون NH (i) نیز به صورت یکتایی در ۹/۰ ppm مشاهده می‌شوند. (طیف شماره ۱)

در طیف IR این ترکیب به صورت قرص KBr گرفته شده است، ظهور جذبی کششی گروه NH در  $3280 \text{ cm}^{-1}$ ، نوار جذبی گروه‌های کربونیل در  $1696 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه استری و  $1648 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه کتون، انجام واکنش را تایید می‌کند. (طیف شماره ۲)

۲،۷،۷-تری‌متیل-۵-اکسو-۴-فنیل-۱،۴،۵،۶،۷،۸-هگزا‌هیدروکینولین-۳-کربوکسیلیک-

اسیداتیل استر (۴۷b)

در طیف HNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت ۷ متصل به حلقه پلی‌هیدروکینولین همراه پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه اتوکسی (a,b) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک نه پروتون در ۱/۲-۰/۹ ppm مشاهده می‌گردد. پروتون‌های گروه متیل موقعیت ۲ متصل به حلقه‌ی پلی‌هیدروکینولین همراه با دو گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت‌های ۶ و ۸ (c,d,e) به صورت یک قله‌ی چندتایی با سطح زیر پیک هفت پروتون در ۲/۳-۱/۹ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه متوکسی (f) موقعیت ۴ حلقه‌ی فنیل به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون در ۳/۷ ppm و پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه اتوکسی (g) به صورت چهارتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۳/۹ ppm و پروتون گروه CH موقعیت ۴ حلقه‌ی پلی‌هیدروکینولین (h) در ۴/۸ ppm به صورت یکتایی و

با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون‌های گروه فنیل (i) به صورت چندتایی در ۶/۷-۷/۱ ppm با سطح زیرپیک چهار پروتون و پروتون NH (j) نیز به صورت یکتایی در ۹/۱ ppm مشاهده می‌شوند. (طیف شماره ۳)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است. ظهور جذبی کششی گروه NH در  $3296\text{ cm}^{-1}$ ، نوار جذبی گروه‌های کربونیل در  $1702\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه استری و  $1651\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه کتون، انجام واکنش را تایید می‌کند. (طیف شماره ۴)

۷،۷،۲-تری‌متیل-۵-اکسو-۴-متیل-۴-فنیل-۱-،۴،۵،۶،۷،۸-هگزا‌هیدروکینولین-۳-کربوکسیلیک اسید اتیل استر (۴۷c)

در طیف HNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت ۷ متصل به حلقه پلی‌هیدروکینولین همراه پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه اتوکسی (a,b) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک نه پروتون در ۰/۹-۱/۲ ppm مشاهده می‌گردد. پروتون‌های گروه متیل موقعیت ۲ متصل به حلقه‌ی پلی‌هیدروکینولین و پروتون‌های گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت ۴ متصل به حلقه‌ی فنیل همراه با دو گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت ۶ و ۸ (c,d,e,f) به صورت یک قله‌ی چندتایی با سطح زیر پیک ده پروتون در ۱/۹-۲/۳ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه اتوکسی (g) به صورت چهارتایی با سطح زیرپیک دو پروتون در ۳/۹ ppm و پروتون گروه CH موقعیت ۴ حلقه‌ی پلی‌هیدروکینولین (h) در ۴/۸ ppm به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون‌های گروه فنیل (i) به صورت چندتایی در ۶/۹-۷/۱ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون NH (j) نیز به صورت یکتایی در ۹/۰ ppm مشاهده می‌شوند. (طیف شماره ۵)

در طیف IR این ترکیب که به صورت قرص KBr گرفته شده است. ظهور جذبی کششی گروه NH در  $3296\text{ cm}^{-1}$ ، نوار جذبی گروه‌های کربونیل در  $1702\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه استری و  $1648\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه کتون، انجام واکنش را تایید می‌کند. (طیف شماره ۶)

۷،۷،۲-تری‌متیل-۵-اکسو-۴-متیل-۴-کلروفنیل-۱-،۴،۵،۶،۷،۸-هگزا‌هیدروکینولین-۳-کربوکسیلیک اسید-استر (۴۷d)

در طیف HNMR این ترکیب که در حلال DMSO دوتره گرفته شده است، پروتون‌های دو گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت ۷ متصل به حلقه پلی‌هیدروکینولین همراه پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه اتوکسی (a,b) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک نه پروتون در ۰/۸-۱/۲ ppm مشاهده می‌گردد. پروتون‌های گروه متیل موقعیت ۲ متصل به حلقه‌ی پلی‌هیدروکینولین همراه با دو گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت ۶ و ۸ (c,d,e) به صورت یک قله‌ی چندتایی با سطح زیر پیک هفت پروتون در ۲/۱-۲/۳ ppm ظاهر شده‌اند. پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه اتوکسی (f) به صورت چهارتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۳/۹ ppm و پروتون گروه CH موقعیت ۴ حلقه‌ی پلی‌هیدروکینولین (g) در ۴/۸ ppm به صورت یکتایی و با سطح زیر

پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون‌های گروه فنیل (h) به صورت چندتایی در ۷/۱-۷/۳ ppm با سطح زیر پیک چهار پروتون و پروتون NH (i) نیز به صورت یکتایی در ۹/۱ ppm مشاهده می‌شوند. (طیف شماره ۷)

در طیف IR این ترکیب به صورت قرص KBr گرفته شده است. ظهور جذبی کششی گروه NH در  $3296\text{ cm}^{-1}$ ، نوار جذبی گروه‌های کربونیل در  $1702\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه استری و  $1651\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه کتونی، انجام واکنش را تایید می‌کند. (طیف شماره ۸)

**۷،۷،۲-تری‌متیل-۵-اکسو-۴-۴-نیترو فنیل-۱،۴،۵،۶،۷،۸-هگزا هیدرو کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید اتیل استر (۴۷e)**

در طیف HNMR این ترکیب که در حلال DMSO گرفته شده است، پروتون‌های گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت ۷ متصل به حلقه پلی‌هیدروکینولین همراه پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه اتوکسی (a,b) به صورت چندتایی با سطح زیر پیک نه پروتون در ۰/۸-۱/۲ ppm مشاهده می‌گردد. پروتون‌های گروه متیل موقعیت ۲ متصل به حلقه‌ی پلی‌هیدروکینولین‌های همراه با دو گروه  $\text{CH}_2$  موقعیت ۶ و ۸ (c,d,e) به صورت یک قله‌ی چندتایی با سطح زیر پیک هفت پروتون در ۲/۳ ppm- ظاهر شده‌اند. پروتون‌های  $\text{CH}_2$  گروه اتوکسی (f) به صورت چهارتایی با سطح زیر پیک دو پروتون در ۳/۹ ppm و پروتون گروه CH موقعیت ۴ حلقه‌ی پلی‌هیدروکینولین (g) در ۵ ppm به صورت یکتایی و با سطح زیر پیک یک پروتون دیده می‌شوند. پروتون‌های گروه فنیل (h) به صورت دو تا دوتایی در ۷/۴-۸/۱ ppm هر کدام با سطح زیر پیک دو پروتون و پروتون NH (i) نیز به صورت یکتایی در ۹/۲ ppm مشاهده می‌شوند. (طیف شماره ۹)

در طیف IR این ترکیب به صورت قرص KBr گرفته شده است. ظهور جذبی کششی گروه NH در  $3200\text{ cm}^{-1}$ ، نوار جذبی گروه‌های کربونیل در  $1696\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه استری و  $1603\text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه کتونی، انجام واکنش را تایید می‌کنند. (طیف شماره ۱۰)

## ۲-۸- شواهد طیفی کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل اتیل آمونیوم سولفونیک اسید کلرید

### دی‌ایزوپروپیل اتیل آمونیوم سولفونیک اسید کلرید

در طیف HNMR این ترکیب که در حلال DMSO گرفته شده است. پروتون‌های گروه  $\text{CH}_2$  استخلاف‌های ایزوپروپیل همراه پروتون‌های  $\text{CH}_2$  استخلاف اتیل (a) با سطح زیر پیک پانزده پروتون در ۱/۲-۱/۴ ppm مشاهده

می‌گردد. پروتون‌های گروه  $\text{CH}_2$  استخلاف اتیل همراه پروتون  $\text{CH}$  استخلاف ایزوپروپیل (b,c) با سطح زیر پیک سه پروتون در موقعیت ۳/۰-۳/۵ppm مشاهده می‌گردد. (طیف شماره ۱۱ و ۱۲)

## ۲-۷- نتیجه‌گیری

در این کار پژوهشی ما موفق شدیم مشتقات مختلفی از پلی‌هیدروکینولین را از واکنش آلدهیدهای آروماتیک با دیمدون، آمونیوم‌استات و اتیل‌استواسات با استفاده از کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک‌اسید کلرید سنتز کنیم. از ویژگی‌های این روش می‌توان موارد زیر را اشاره کرد:

۱- تک ظرفی بودن واکنش، که در این روش نیازی به جداسازی واسطه‌ها و انجام واکنش در مراحل بعدی که منجر به کاهش بهره‌ی واکنش می‌شوند، نیست.

۲- انجام واکنش در شرایط بدون حلال، حلال‌های آلی، سمی و مخرب محیط زیست هستند.

۳- استفاده از کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک‌اسید کلرید که یک مایع یونی و غیر سمی و سازگار با محیط زیست است.

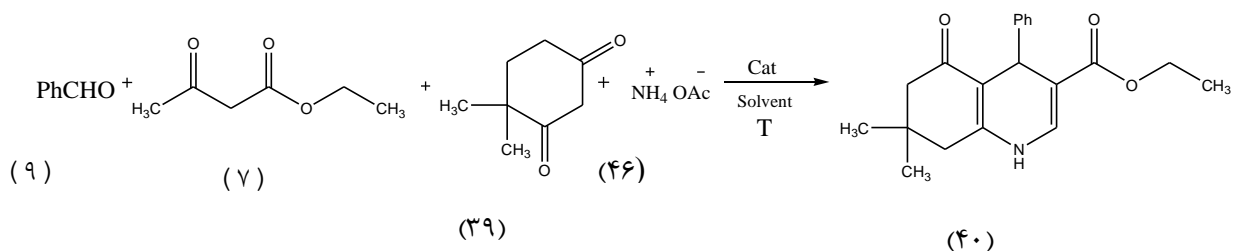
۴- بهره‌ی بالای واکنش

۵- زمان کوتاه واکنش

## ۲-۸- مقایسه کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک‌اسید کلرید با سایر

### کاتالیزگرهای استفاده شده برای سنتز پلی‌هیدروکینولین‌ها

بررسی متون علمی نشان می‌دهد در سنتز پلی‌هیدروکینولین‌ها از کاتالیزگرهای مختلف در شرایط مختلف از نظر حلال و دما استفاده شده است. جدول (۲-۳) زیر دما، زمان و بهره واکنش بنزآلدهید با اتیل‌استواسات و دیمدون را در شرایط مختلف نشان می‌دهد.



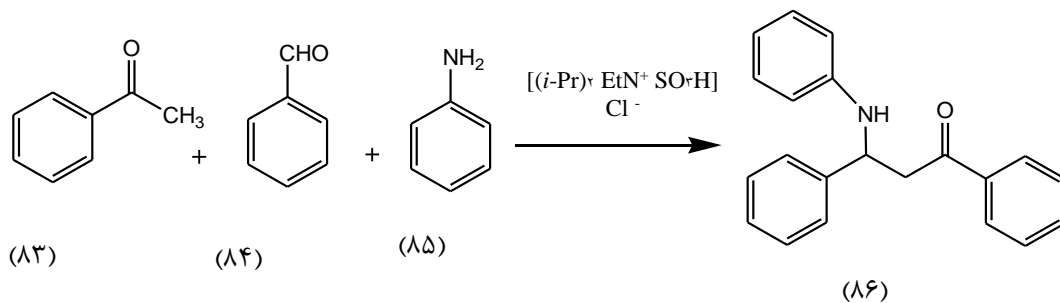
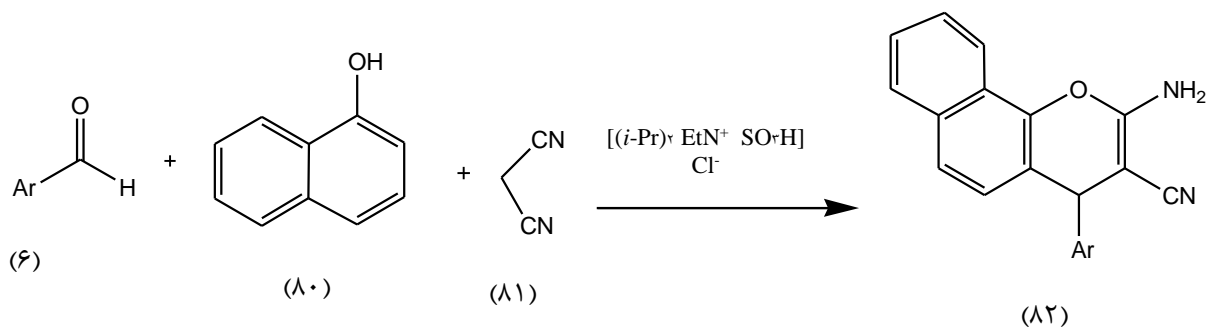
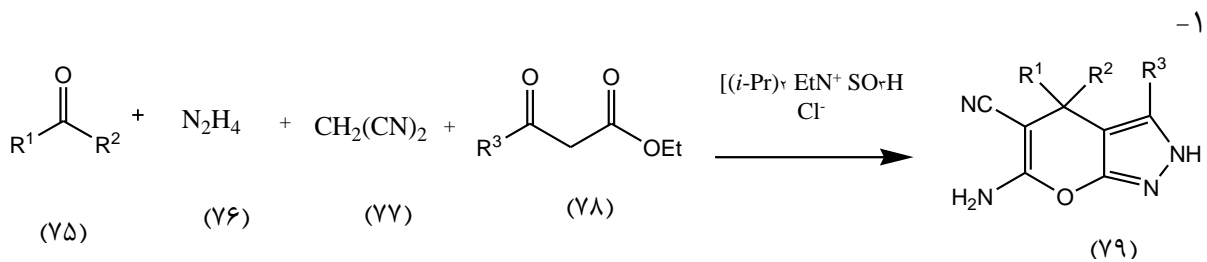
جدول (۳-۲): مقایسه دما، زمان و بهره‌ی واکنش با استفاده از کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک‌اسید کلرید در مقایسه با سایر کاتالیزگرهای استفاده شده برای سنتز پلی‌هیدروکینولین‌ها

ردیف	کاتالیزگر	حلال	دما (°C)	زمان (min)	بهره‌ی واکنش (%)	TOF	مرجع
۱	SnO <sub>۲</sub>	C <sub>۷</sub> H <sub>۸</sub> OH	۲۵	۲۹	۹۴	۱/۳	[۳۴]
۲	K <sub>v</sub> [PW <sub>۱۲</sub> CoO <sub>۴</sub> .]	CH <sub>۳</sub> CN	۸۰	۳۵	۸۰	۰/۲۲	[۲۸]
۳	ZnO	C <sub>۷</sub> H <sub>۸</sub> OH	۸۰	۶۰	۹۲	۰/۱	[۳۴]
۴	La <sub>۲</sub> O <sub>۳</sub>	THF	۲۵	۶۰	۸۶	۰/۱	[۱۸]
۵	L-Proline	C <sub>۷</sub> H <sub>۸</sub> OH	۸۰	۱۸۰	۹۵	۰/۰۵	[۲۸]
۶	Sc(OTf) <sub>۳</sub>	C <sub>۷</sub> H <sub>۸</sub> OH	۲۵	۱۸۰	۸۵	۰/۰۹	[۱۸]
۷	HClO <sub>۴</sub> -SiO <sub>۲</sub>	Solvent free	۹۰	۸	۹۵	۱/۱	[۲۸]
۸	( <i>i</i> -Pr) <sub>۲</sub> Et N- SO <sub>۳</sub> H <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	Solvent free	۸۰	۵	۹۷	۲/۴	-

همانطور که در جدول (۳-۲) (ردیف ۸) مشاهده می‌شود کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک‌اسید کلرید استفاده شده در این پروژه نسبت به سایر کاتالیزگرهای استفاده شده دارای زمان پایین‌تر و راندمان بالاتری می‌باشد.

## ۲-۹- آینده‌نگری

از کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمونیم‌سولفونیک‌اسید کلرید در سایر واکنش‌های چند جزئی شناخته شده یا جدید می‌توان استفاده کرد، که به چند مورد اشاره می‌شود:



# فصل سوم

## بخش تجربی

### ۱-۳- بخش تجربی

#### ۳-۲- دستگاه‌ها

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای ( $^1\text{H NMR}$ ) ۸۰ MHz توسط بخش آنالیز دستگاهی دانشگاه شاهرود انجام گرفته است. چندگانگی رزونانس مغناطیسی هسته بصورت یکتایی (S)، چندتایی (m)، دابلت (dd) کوآرتت (q) مشخص شده‌اند.

طیف‌های مادون قرمز (IR)، با استفاده از دستگاه IR Spectrometer ۴۷ Shimadzu ثبت شده‌اند. طیف‌های ترکیبات به صورت قرص KBr گرفته شده است. فرکانس‌های ارتعاشی در واحد عدد موجی ( $\text{cm}^{-1}$ ) می‌باشند. نقطه‌های ذوب ترکیبات با استفاده از دستگاه Bamstead / Electrothermal اندازه‌گیری شده است.

#### ۳-۳- مواد اولیه

مواد اولیه شیمیایی از شرکت‌های تجاری اکروس<sup>۱۳</sup> و مرک<sup>۱۴</sup> خریداری شده و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفته است.

#### ۳-۴- تهیه‌ی کاتالیزگر دی‌ایزوپروپیل‌اتیل آمونیوم سولفونیک اسید کلرید

۵ mL / ۰/۵ دی‌ایزوپروپیل‌اتیل‌آمین (۱ mmol) با ۵ mL کلروفرم در یک بشر مخلوط گردید، این محلول به صورت قطره قطره به محلولی که شامل ۰/۲ mL کلروسولفونیک اسید (۱ mmol) در ۵ mL کلروفرم بود در دمای  $0^\circ\text{C}$  و در حال چرخش اضافه شد. مخلوط در دمای اتاق به مدت ۴ ساعت به هم‌زده شد. پس از حذف حلال محصول واکنش که مایع غلیظ روغنی زرد رنگ می‌باشد با بهره ۹۰٪ بدست آمد.

---

۱. Across

۲. Merck



### ۳-۵- تهیه مشتقات از پلی هیدروکینولین استخلاف شده در موقعیت های ۲، ۳، ۴، ۵

و ۷

مخلوطی از آلدهید آروماتیک (۱ mmol) دیمدون (۱ mmol)، اتیل استواستات (۱ mmol) آمونیوم استات (۱ mmol) و کاتالیزگر دی ایزوپروپیل اتیل آمونیوم سولفونیک اسید کلرید (۸ mol %) در شرایط بدون حلال در دمای ۸۰°C تا زمان کامل شدن همزده شده (پایان واکنش با TLC مشخص گردید). سپس مخلوط واکنش با آب شستشو داده شد. رسوب جدا شد و در اتانول متبلور گردید. نقطه ذوب، زمان واکنش، بهره ی واکنش و مشخصات طیفی ترکیبات سنتز شده بصورت زیر می باشد:

۲،۷،۷-تری متیل-۵-اکسو-۴-فنیل-۱-،۴،۵،۶،۷،۸-هگزا هیدرو کینولین-۳-کربوکسیلیک اسید اتیل-استر (۴۷a)

نقطه ذوب: ۲۰۹-۲۱۱°C      زمان: ۵ min      بهره ی واکنش: ۹۷٪

<sup>1</sup>H NMR, (۸۰ MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = ۰/۹-۱/۲ (m, ۹H, ۳CH<sub>2</sub>), ۱/۹-۲/۳ (m, ۷H, CH<sub>2</sub>, ۲CH<sub>2</sub>), ۳/۹(q, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۴/۸(s, ۱H, CH), ۷/۰-۷/۲(m, ۵H, ArH), ۹/۰(s, ۱H, NH)  
IR (KBr): ۳۲۸۰(NH), ۱۶۹۶(C=O), ۱۶۴۸(C=O) cm<sup>-1</sup>

۲،۷،۷-تری متیل-۵-اکسو-۴-متوکسی-۴-فنیل-۱-،۴،۵،۶،۷،۸-هگزا هیدرو کینولین-۳-کربوکسیلیک-اسید اتیل استر (۴۷b)

نقطه ذوب: ۲۵۸°C      زمان: ۵ min      بهره ی واکنش: ۹۵٪

<sup>1</sup>H NMR, (۸۰ MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = ۰/۹-۱/۲ (m, ۹H, ۳CH<sub>2</sub>), ۱/۹-۲/۳(m, ۷H, CH<sub>2</sub>, ۲CH<sub>2</sub>), ۳/۷ (s, ۳H, CH<sub>3</sub>), ۳/۹ (m, ۲H, CH<sub>2</sub>), ۴/۸ (s, ۱H, CH), ۶/۷-۷/۱ (m, ۴H, ArH), ۹/۱(s, ۱H, NH)  
IR (KBr): ۳۲۹۶ NH, ۱۷۰۲ (C=O), ۱۶۵۱(C=O) cm<sup>-1</sup>

۷،۷،۲-تری متیل-۵-اکسو-۴-متیل-۴-فنیل-۱،۴،۵،۶،۷،۸-هگزامیدروکینولین-۳-کربوکسیلیک-اسید اتیل استر (۴۷c)

نقطه ذوب: ۲۵۹°C      زمان: ۵ min      بهره ی واکنش: ۹۲٪

$^1\text{H NMR}$ , (۸۰ MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0.9-1.2$  (m, 9H, 3CH $_3$ ), 1.9-2.3 (m, 10H, CH $_2$ , CH $_2$ , 2CH $_2$ ), 3.9 (q, 2H, CH $_2$ ), 4.8 (s, 1H, CH), 6.9-7.1 (m, 4H, ArH), 9 (s, 1H, NH)  
IR (KBr): 3296 NH, 1702 (C=O), 1648 (C=O) cm $^{-1}$

۷،۷،۲-تری متیل-۵-اکسو-۴-متیل-۴-کلرو فنیل-۱،۴،۵،۶،۷،۸-هگزامیدروکینولین-۳-کربوکسیلیک اسید-استر (۴۷d)

نقطه ذوب: ۲۳۵-۲۳۸°C      زمان: ۱۰ min      بهره ی واکنش: ۸۸٪

$^1\text{H NMR}$ , (۸۰ MHz, -DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0.8-1.2$  (m, 9H, 3CH $_3$ ), 2.1-2.3 (m, 7H, CH $_2$ , 2CH $_2$ ), 4 (q, 2H, CH $_2$ ), 4.8 (s, 1H, CH), 7.1-7.3 (m, 4H, ArH), 9.1 (s, 1H, NH)  
IR (KBr): 3296 NH, 1702 (C=O), 1651 (C=O) cm $^{-1}$

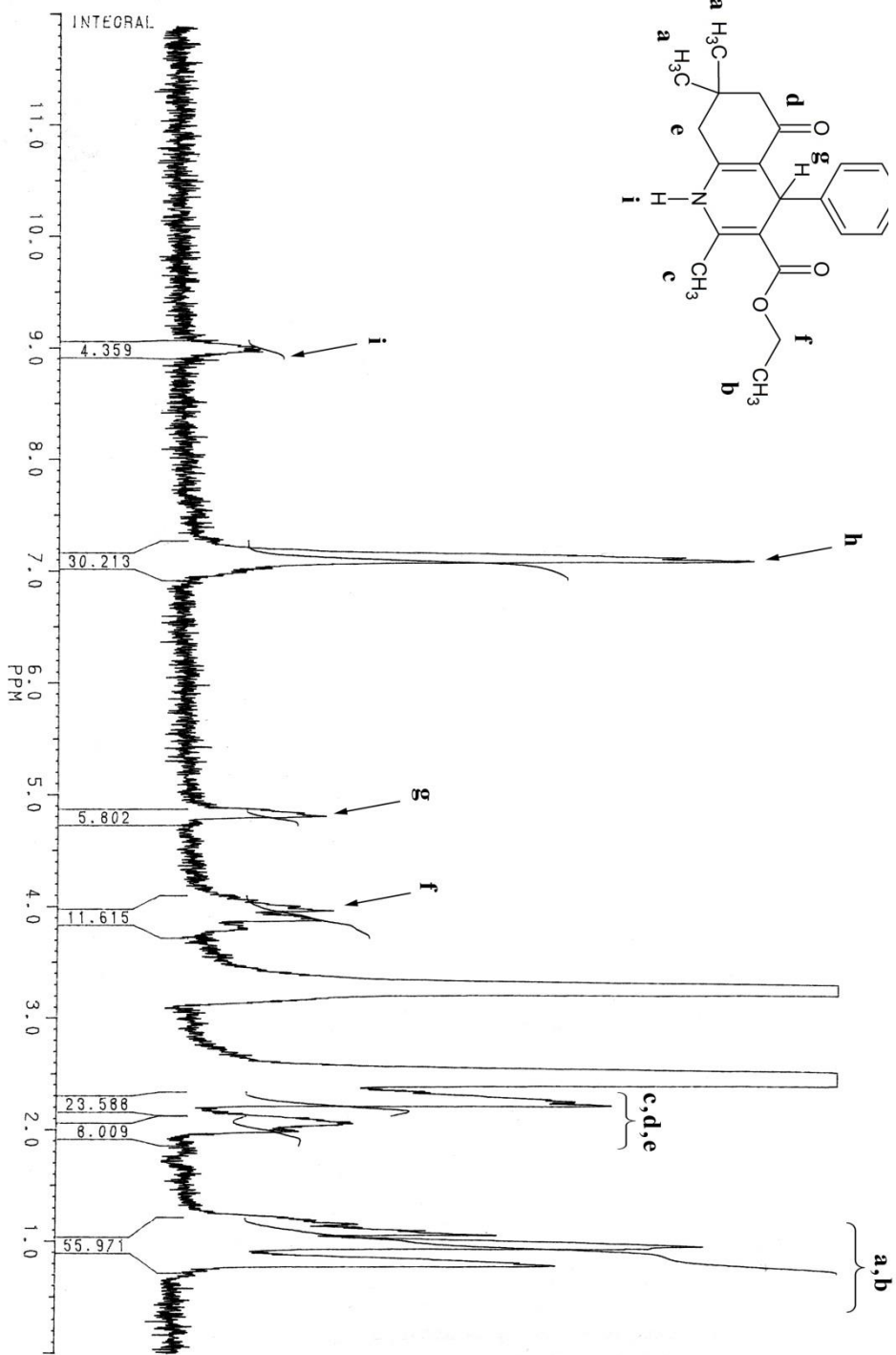
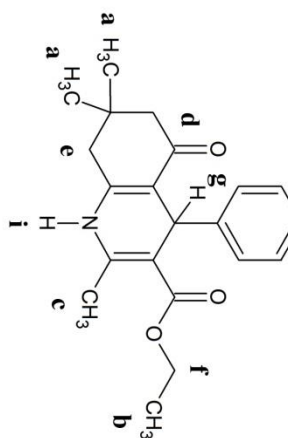
۷،۷،۲-تری متیل-۵-اکسو-۴-متیل-۴-نیترو فنیل-۱،۴،۵،۶،۷،۸-هگزامیدروکینولین-۳-کربوکسیلیک اسید-اتیل استر (۴۷e)

نقطه ذوب: ۲۳۵-۲۳۹ °C      زمان: ۳۰ min      بهره ی واکنش: ۹۱٪

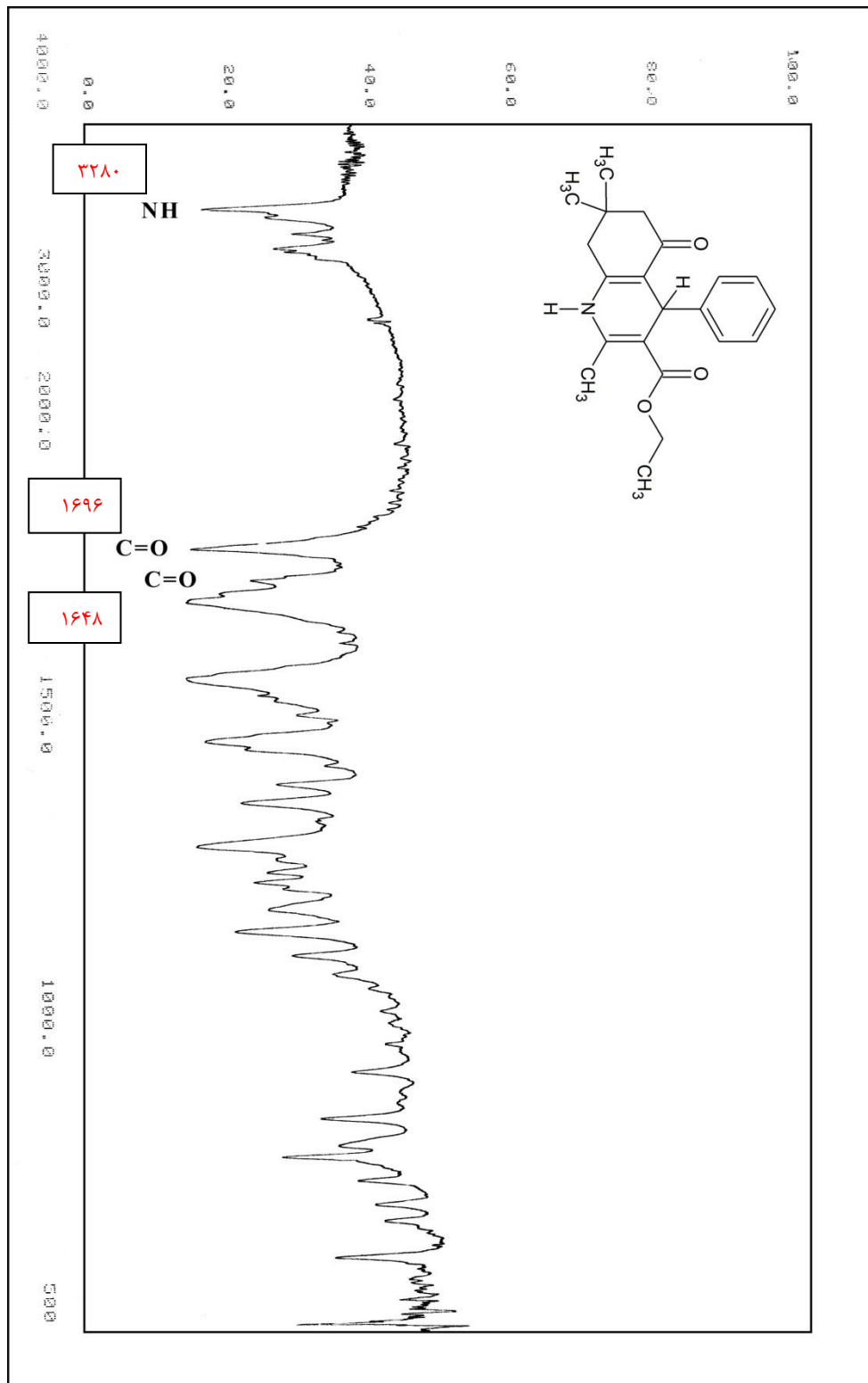
$^1\text{H NMR}$ , (۸۰ MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 0.8-1.2$  (m, 9H, 3CH $_3$ ), 2.1-2.3 (m, 7H, 2CH $_2$ , CH $_2$ ), 3.9 (q, 2H, CH $_2$ ), 5.0 (s, 1H, CH), 7.4-8.1 (dd, 4H, 4CH), 9.2 (s, 1H, NH)  
IR (KBr): 3200 (NH), 1696 (C=O), 1696 (C=O) cm $^{-1}$

ضمیمہ

Solvent: DMSO-d<sub>6</sub>

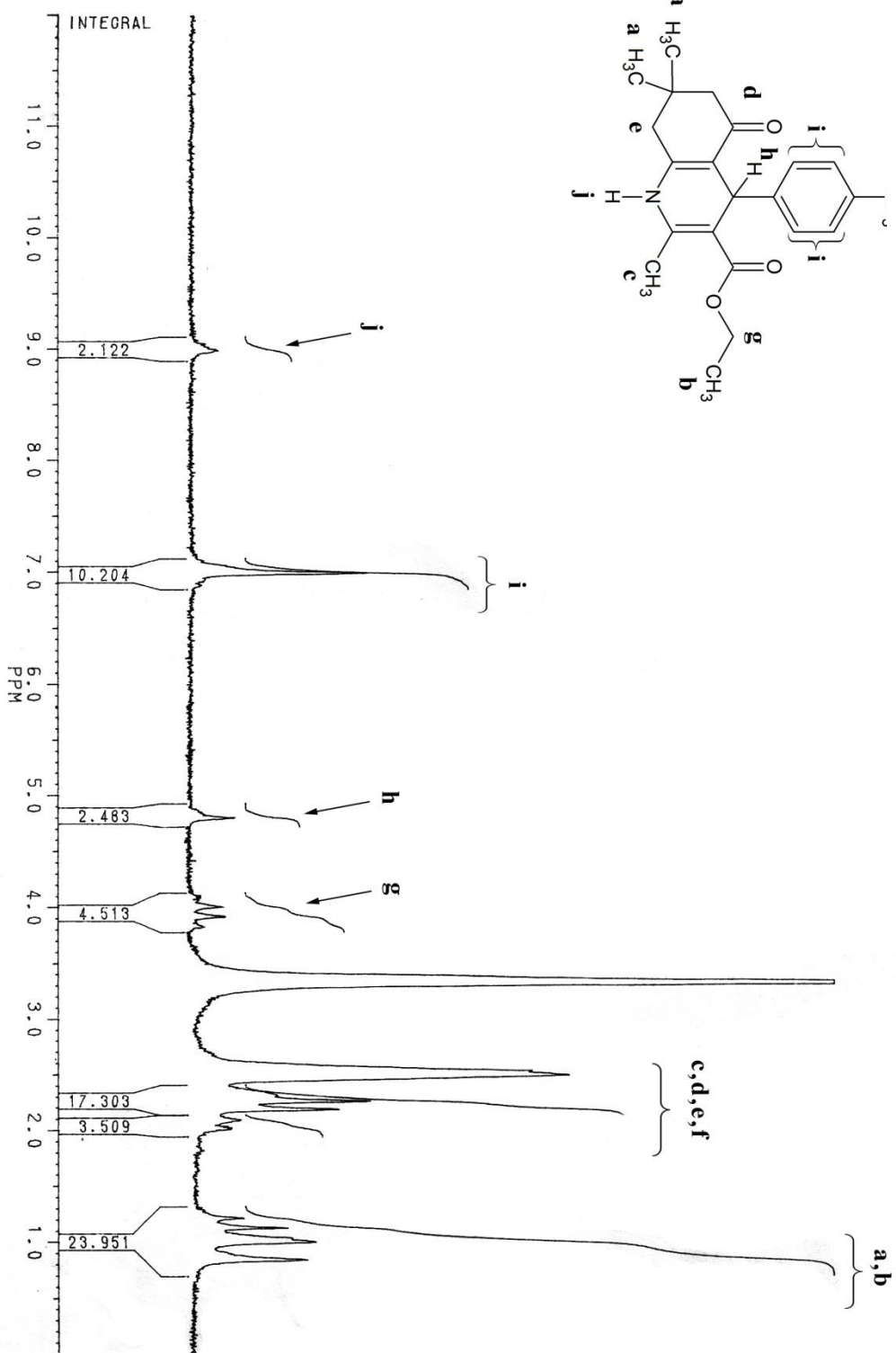
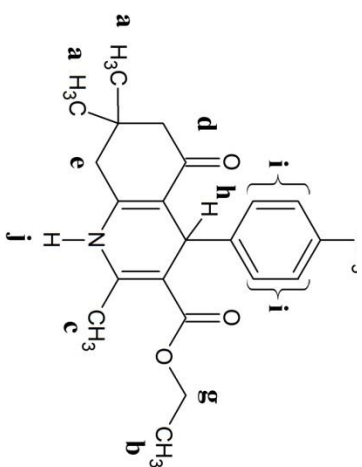


طیف شماره ۱

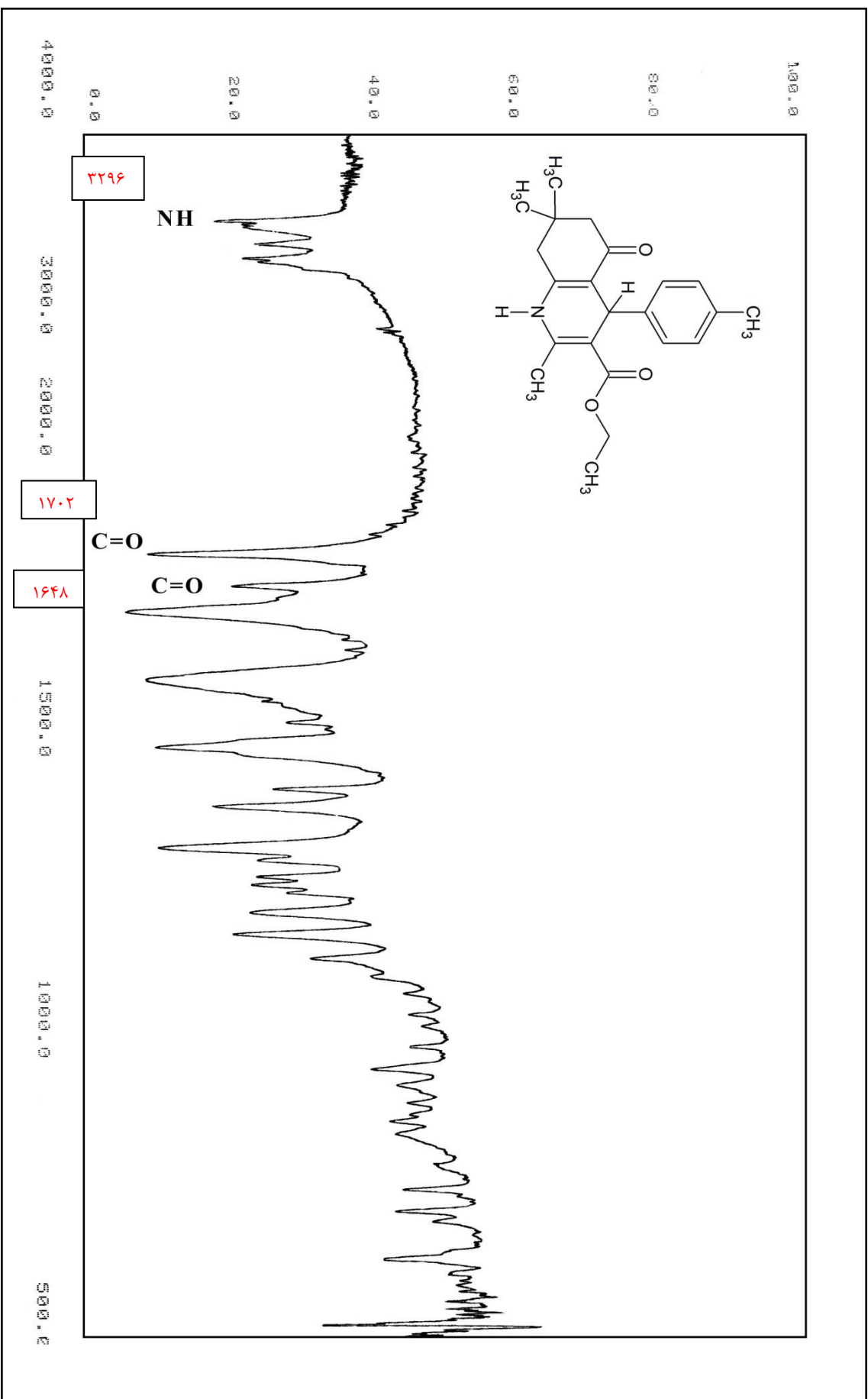


طیف شماره ۲

Solvent DMSO-d<sub>6</sub>

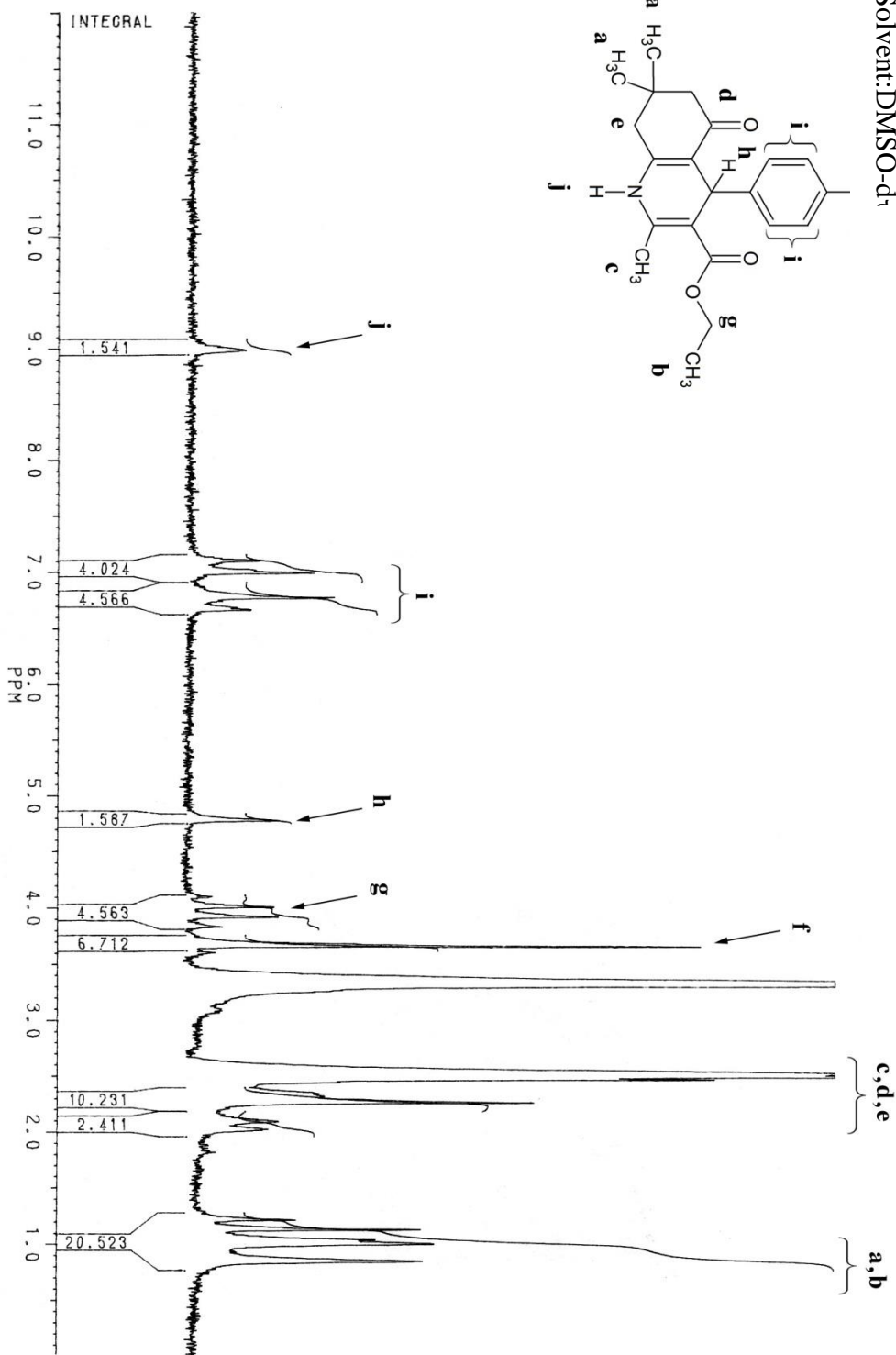
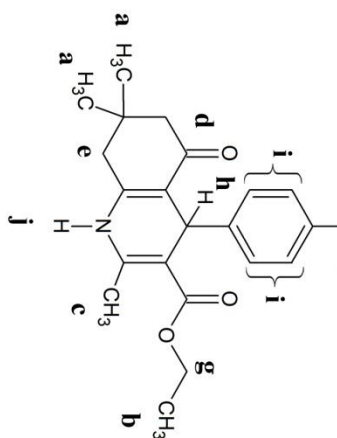


طیف شماره ۵

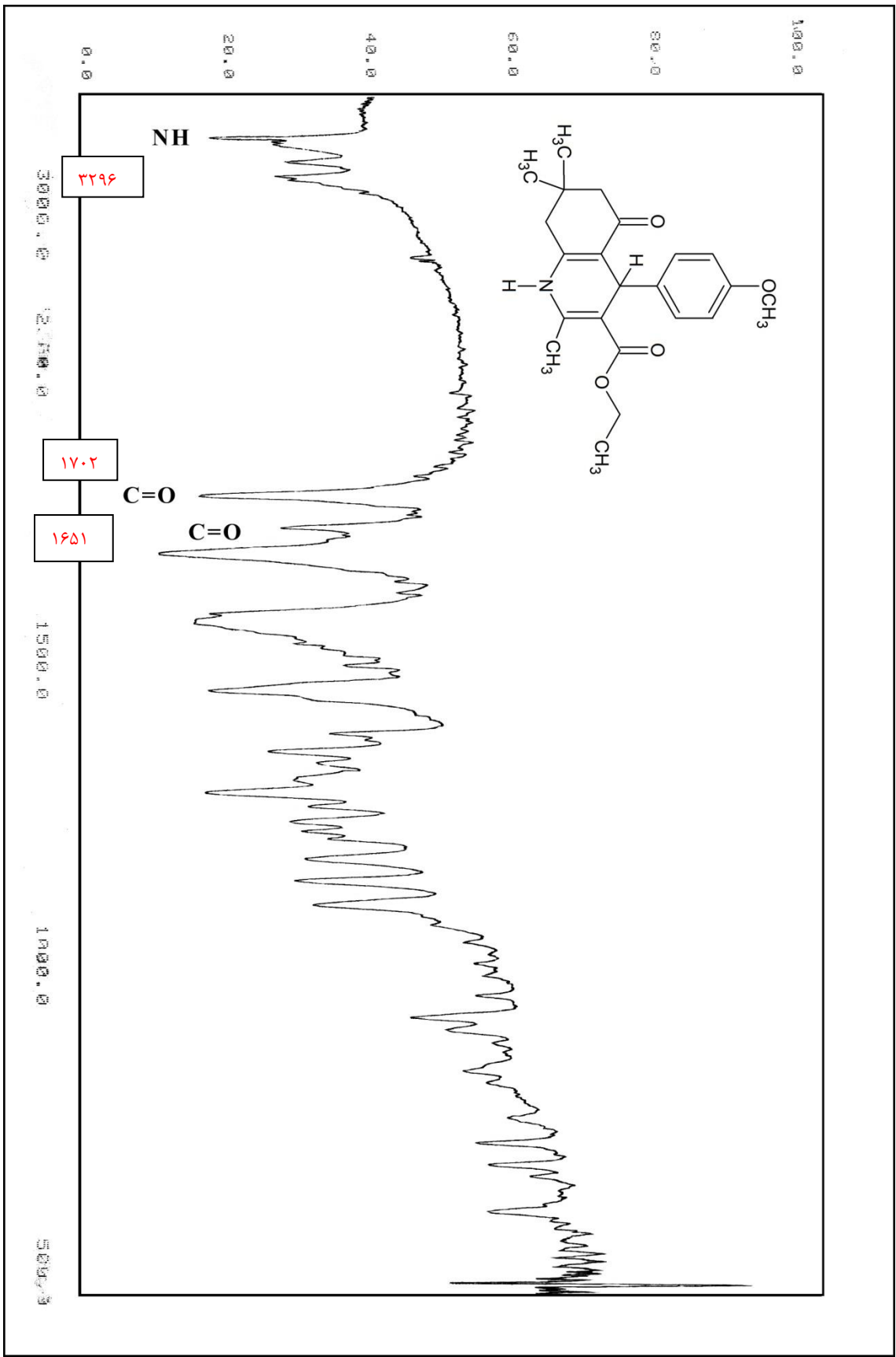


طيف شماره ۶

Solvent: DMSO-d<sub>6</sub>

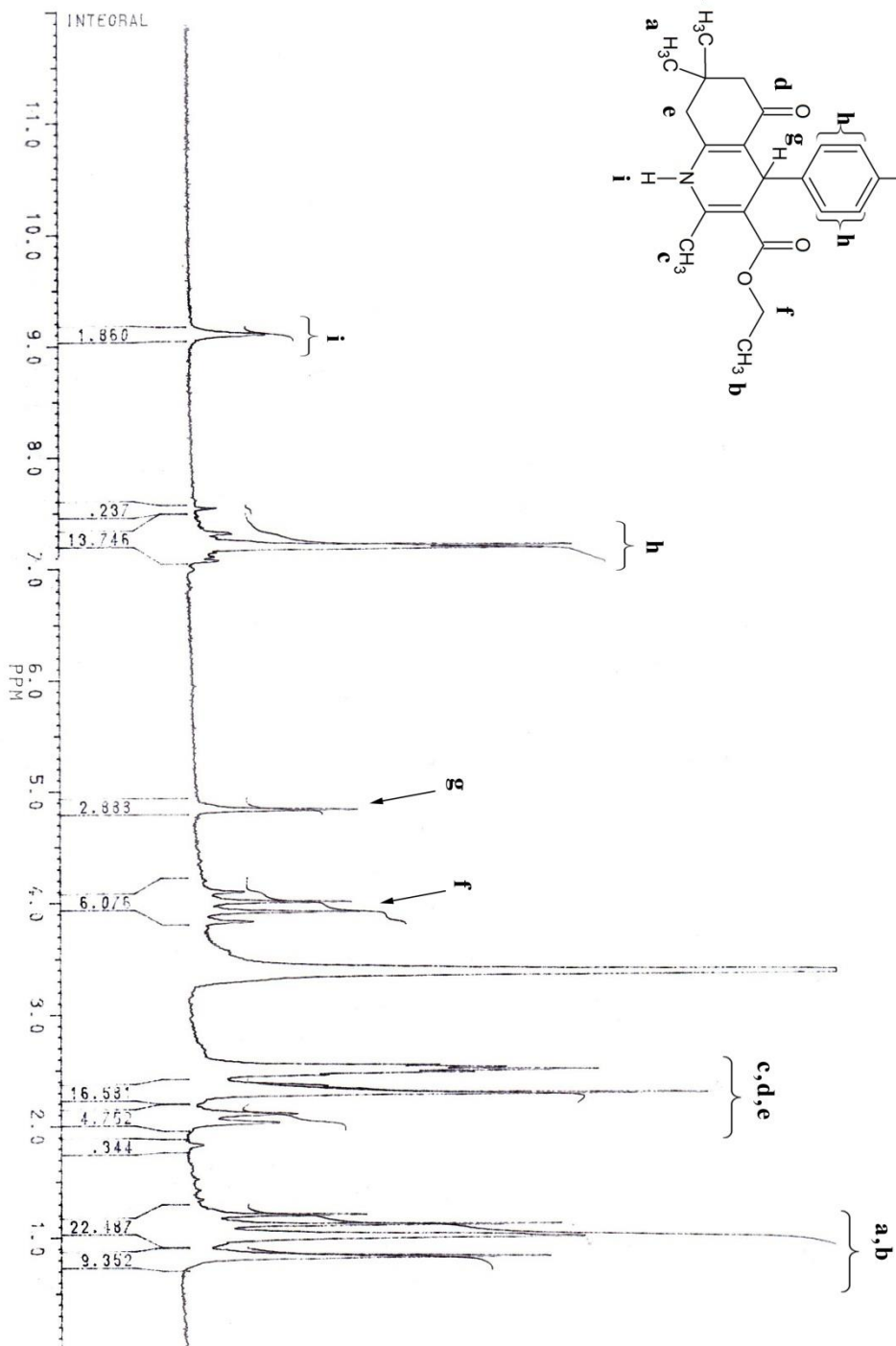
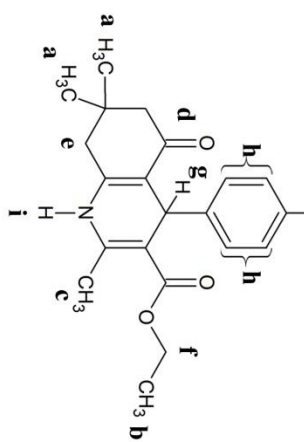


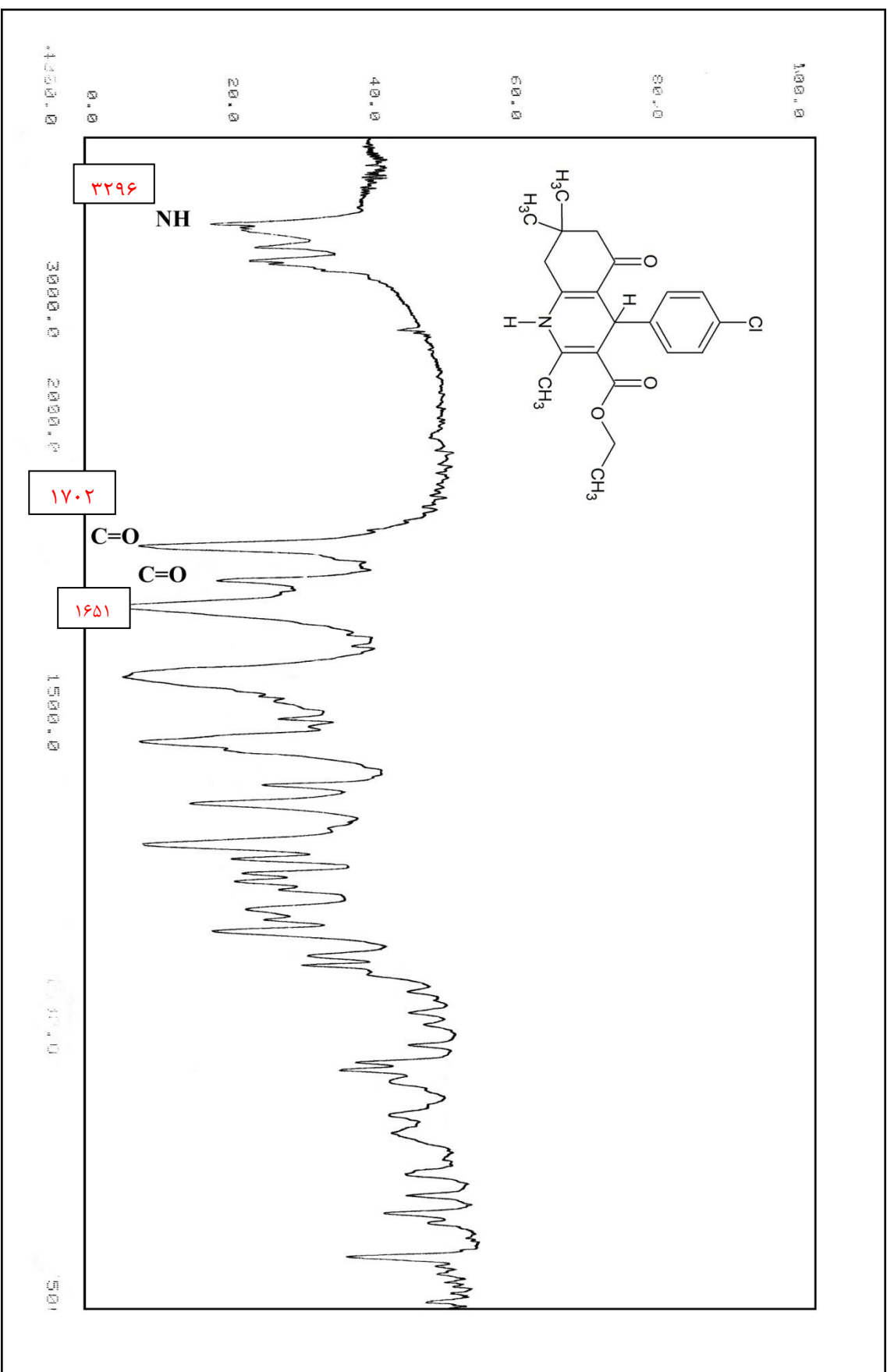




طیف شماره ۴

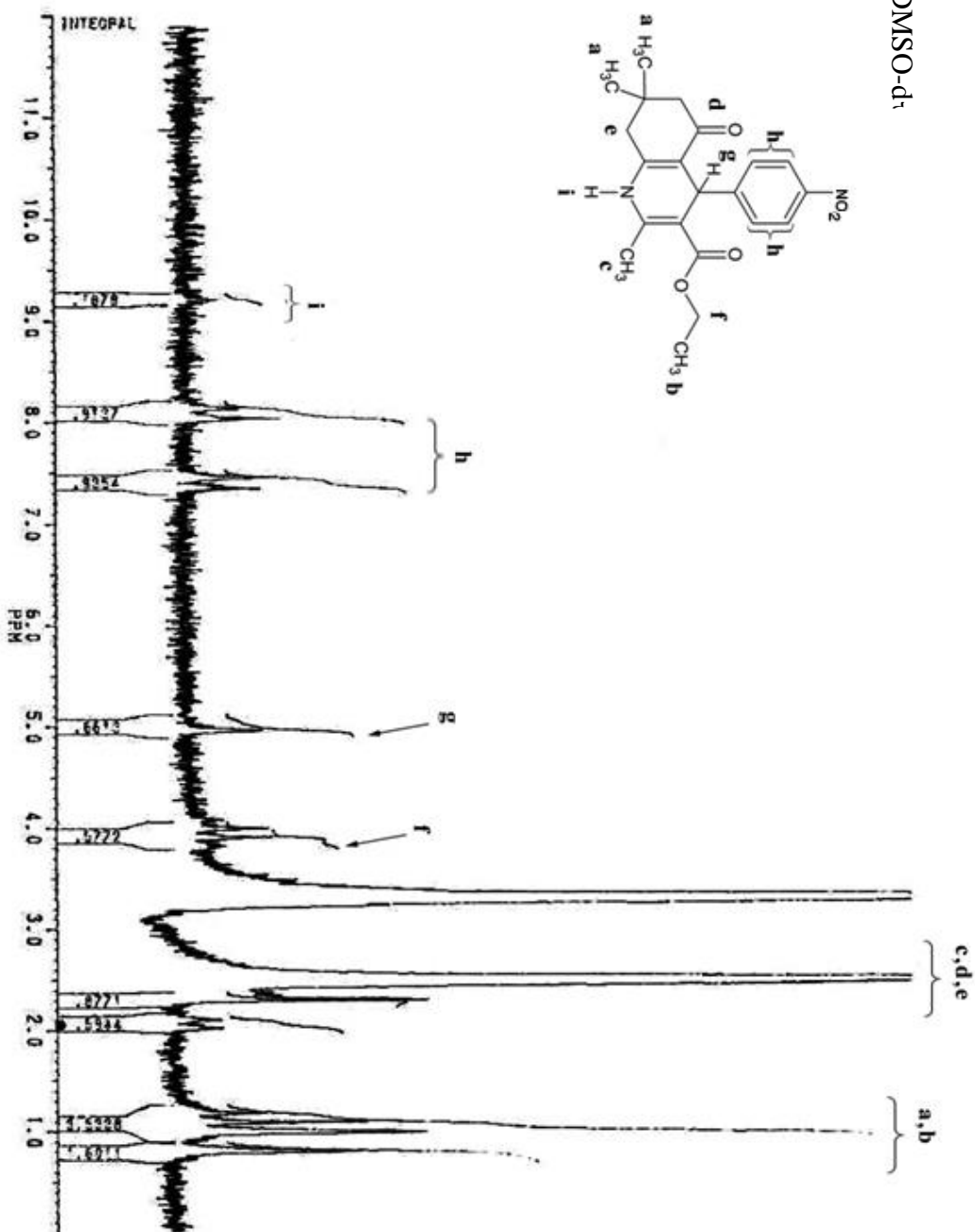
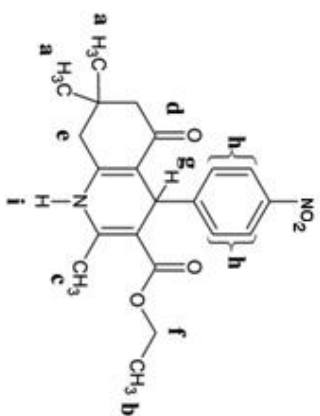
Solvent: DMSO-d<sub>6</sub>



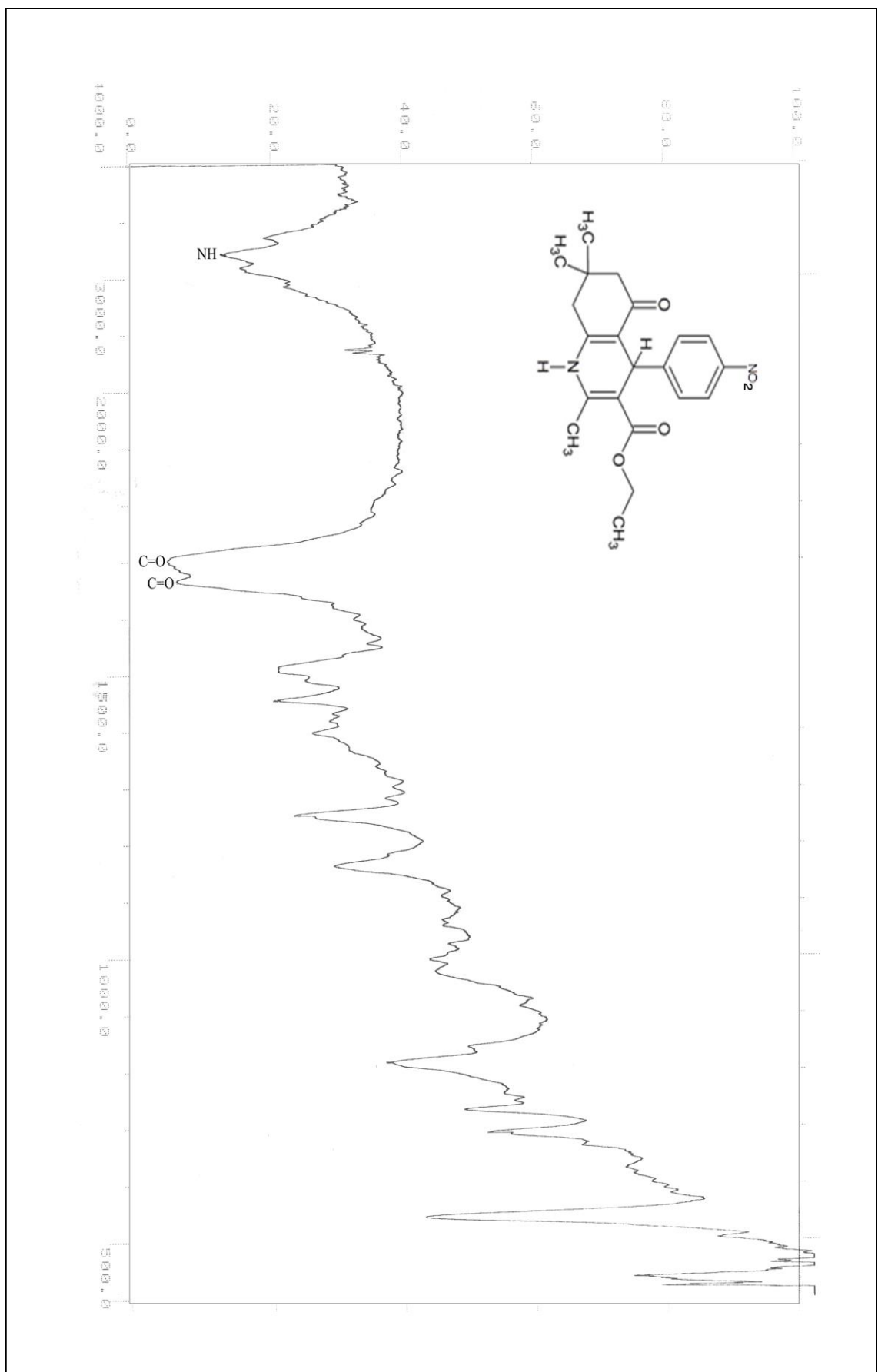


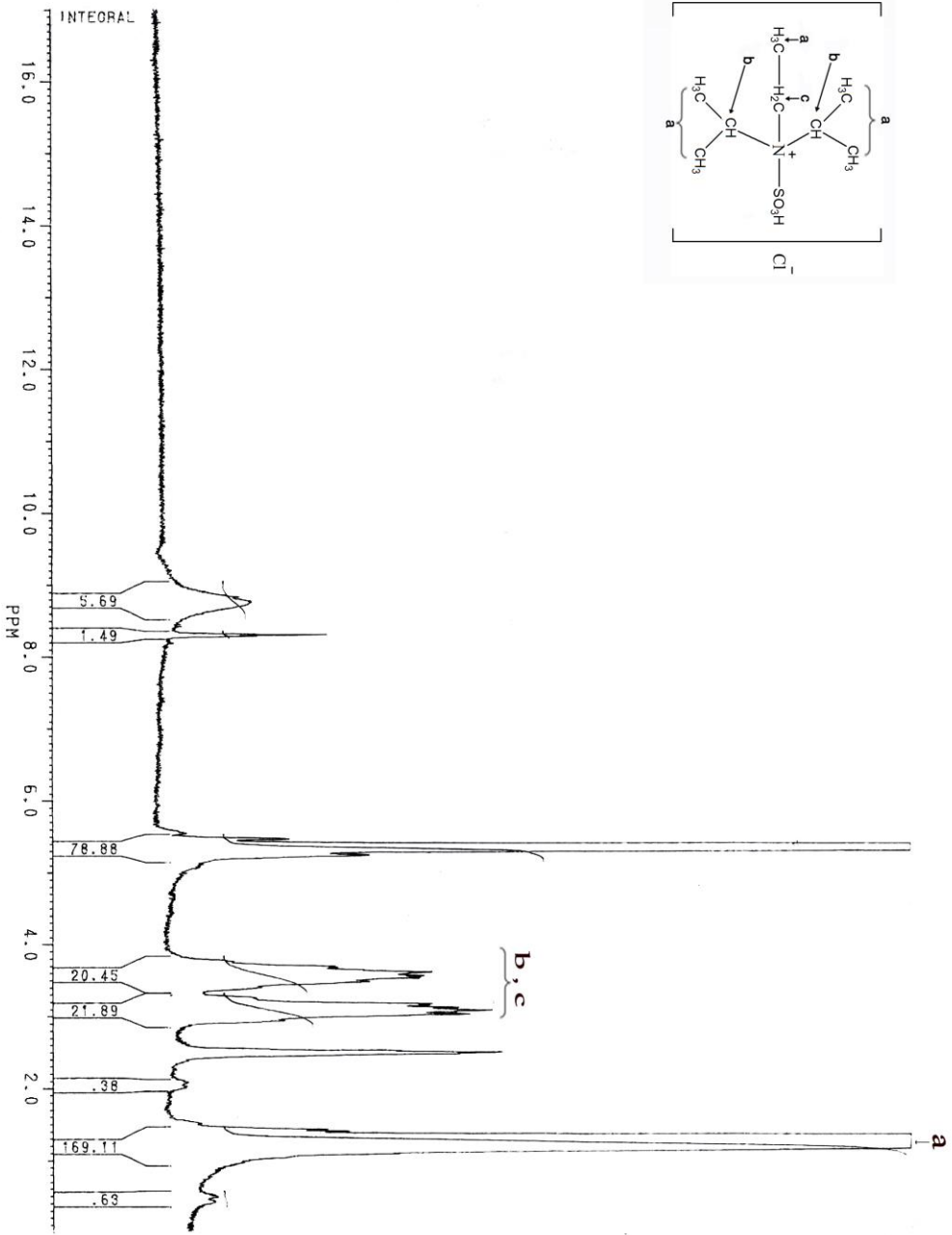
طیف شماره ۸

Solvent: DMSO-d<sub>6</sub>

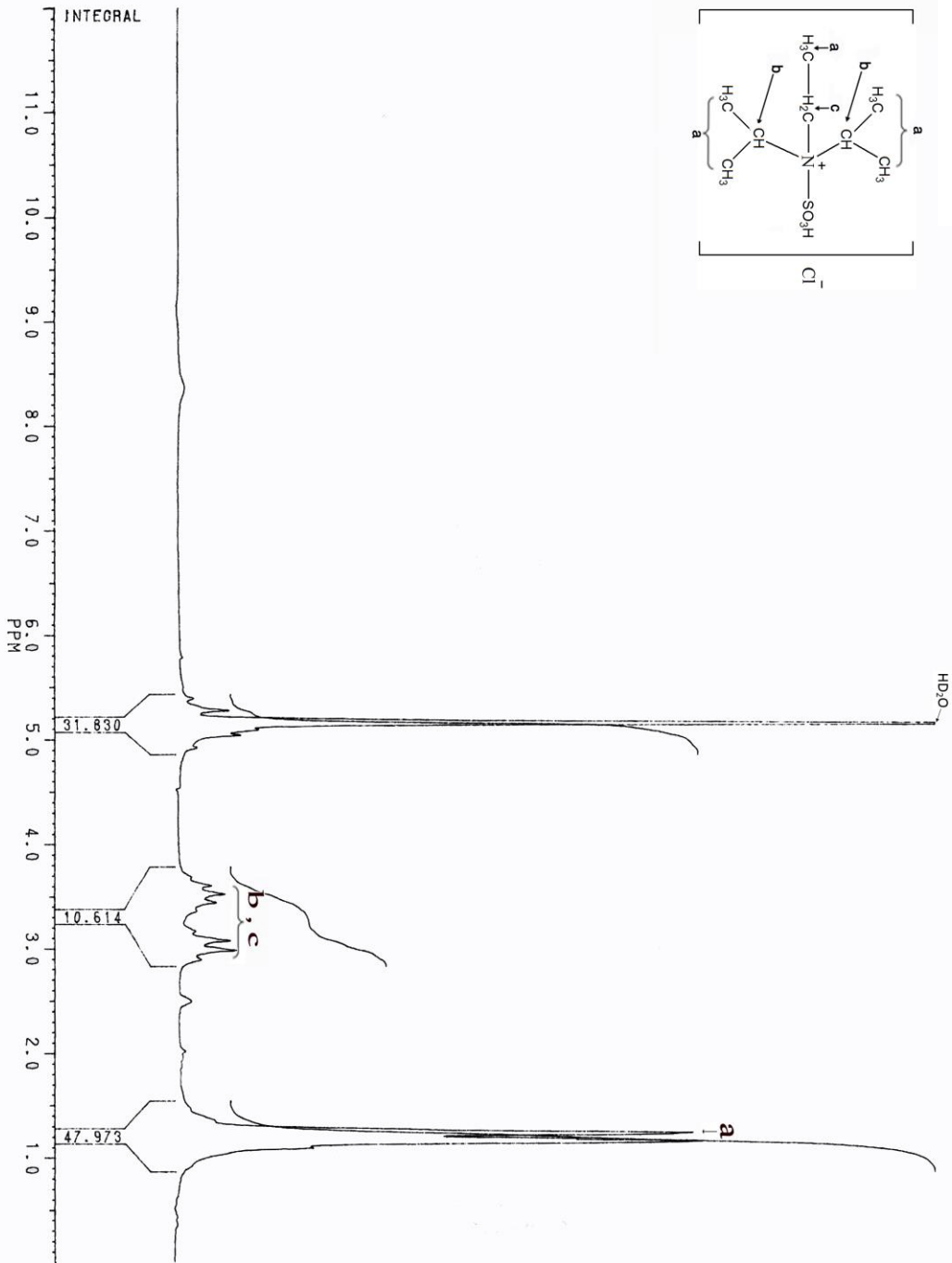
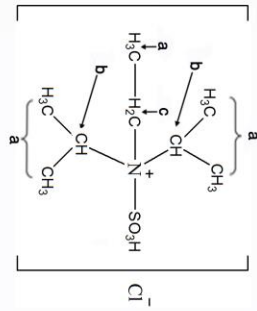


طیف شماره ۹





Solvent: DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O



طیف شماره ۱۲

# مراجع



- [١] Domling, A.; Ugi. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (٢٠٠٠), ٣٩, ٣١٦٨.
- [٢] Trost, B. M. *Science* (١٩٩١), ٢٥٤, ١٤٧١.
- [٣] Mohammadi, A. A.; Dabiri, M.; Qaraat, H. A. *Tetrahedron Lett.* (٢٠٠٩), ٥٩, ٣٨٠٤.
- [٤] Heravi, M. M.; Baghernejad, B.; Oskooie, H. A. *Tetrahedron Lett.* (٢٠٠٩), ٥٠, ٧٦٧.
- [٥] Ramazani, A.; Mahyari, A.T.; Rouhani, M.; Rezaei, A. *Tetrahedron Lett.* (٢٠٠٩), ٥٠, ٥٦٢٥.
- [٦] Armstrong, R. w.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* (١٩٩٦), ٢٩, ١٢٣.
- [٧] Dax, A.; McNally, Y. *Curr. Med. Chem.* (١٩٩٩), ٦, ٢٥٥.
- [٨] Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* (٢٠٠٠), ٣٣, ٨٧٩.
- [٩] Plunkett, A. *Sci. Americ. mag.* (١٩٩٧), ٦٨, ٢٧٦.
- [١٠] Schreiber, C. O. *Science* (٢٠٠٠), ٢٨٧, ١٩٦٤.
- [١١] Tietze, L. F.; Lieb, M. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* (١٩٩٨), ٢, ٣٦٣.
- [١٢] Strecker, A. *Jus. Lieb. Annal. Chem.* (١٨٥٠), ٧٥, ٢٧.
- [١٣] Zhu, D. A. *Multicomponent Reac. Willey-VCH, Weinhein* (٢٠٠٥), ٢٥, ١٩٩.
- [١٤] Hantzsch, A. *Just. Lieb. Annal. der Chem.* (١٨٨٢), ٢١٥, ١.
- [١٥] Biginelli, p.; Gazz, A. *Chim. Itali.* (١٨٩٣), ٢٣, ٣٦٠.
- [١٦] Mannich.; Krosche. *Arch. der Pharm.* (١٩١٢), ٢٥٠, ٦٤٧.
- [١٧] Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* (١٩٥٩), ٧١, ٣٨٦.
- [١٨] Sunil, U. T.; Vijay, P. P.; Sushama, S. K.; Rajendra, P. P. *J. homepage* (٢٠١٤), ٢٩٢٣, ١.
- [١٩] Biginelli, p.; Gazz, A. *Chim. Ital.* (١٨٩٣), ٢٣, ٣٦٠.
- [٢٠] Kappe, C. O.; Stadler, A. *Org. React.* (٢٠٠٤), ٦٣, ١.
- [٢١] Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* (٢٠٠٠), ٣٣, ٨٧٩.
- [٢٢] Biginelli, P. *Ber.* (١٨٩١), ٢٤, ٢٩٦٢.
- [٢٣] Kappe, C. O.; Falsone, S. F.; Fabian, W. M. F.; Belaj, F. *Heterocycles* (١٩٩٩), ٥١, ٧٧.
- [٢٤] Kappe, C. O.; Shishkin, O. V.; Uray, J.; Verdino, P. *Tetrahedron lett.* (٢٠٠٠), ٥٦, ١٨٥٩.
- [٢٥] Biggs-Houck, J.; Younai, J.; Shaw, T. J. *Chem. Biol.* (٢٠١٠), ١٤, ٣٧١.
- [٢٦] Passerini, M.; Gazz, A. *Chim. Ital.* (١٩٢١), ٥١, ١٢٦.
- [٢٧] Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* (١٩١٢), ٢٥٠, ٦٤٧.

- [۳۸] Tajbakhsh, M.; Alinezhad, H.; Norouzi, M.; Bagheri, S.; Akbari, M. . *Mol. Liq.* (۲۰۱۲), ۱۷۷, ۴۴.
- [۳۹] Jiang, J.; Loh, T. P. *Synlett.* (۲۰۰۴), ۰۵, ۸۳۱.
- [۴۰] Li, M.; Guo, W. S.; Wen, L. R.; Yang, H. Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* (۲۰۰۶), ۲۵۸ , ۱۳۳.
- [۴۱] Barluenga, J.; Tomas, M.; Lopez-Pelegrin, J. *Tetrahedron Lett.* (۱۹۹۷), ۳۸, ۳۹۸۱.
- [۴۲] Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Reddy, P. T. *Synthetic commun.* (۲۰۰۱), ۳۱, ۴۲۵.
- [۴۳] Tajbakhsh, M.; Alae, E.; Alinezhad, H.; Khanian, M.; Jahani, F.; Khaksar, S.; Rezaee, P. *Chinese J. Catal.* (۲۰۱۲), ۳۳, ۱۵۱.
- [۴۴] Vahdat, S.M.; Chekin, F.; Hatami, M.; Havarpour, M.; Bagheri, S.; Roshan-Kouhi, Z. *Chinese J. Catal.* (۲۰۱۳), ۳۴, ۷۵۸.
- [۴۵] Janardkhan, B.; Rajitha, B.; Peter, A. *J. Saud. Chem. Soci.*(۲۰۱۴), ۳۹, ۷۴۴.
- [۴۶] Partha Pratim Ghosh; Sanjay Paul; Asish R. Das. *Tetrahedron Lett.* (۲۰۱۲), ۵۴ , ۱۳۸.
- [۴۷] Nasr-Esfahani, H.; Montazerzohori, M.; Mehrabi, R.; Nasrabadi, H. J. *Mol. Catal. A: Chem.* (۲۰۱۴), ۳۸۲ , ۹۹.
- [۴۸] Suarez, M.; et al. *Tetarhedron* (۱۹۹۹), ۵۵ , ۸۷۵.
- [۴۹] Shu-Jiang, T.; et al. *Chinese J. Struct. Chem.* (۲۰۰۲), ۲۱ , ۹۹ .
- [۵۰] Wang, L. M.; Sheng, J.; Zhang, L.; Han, J. W.; Fan , Z. Y.; Tian, H.; Qian, C. T. *Tetrahedron lett.* (۲۰۰۵), ۶۱, ۱۵۳۹.
- [۵۱] Heravi, M. M.; Khorasani, M.; Derikvand, f.; Oskooie, H. A.; Bamoharram, F. F. *Catal. Commun.* (۲۰۰۷), ۸, ۱۸۸۶.
- [۵۲] Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C. F. *Tetrahedron Lett.* (۲۰۰۵), ۴۶, ۵۷۷۱.
- [۵۳] Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron lett.* (۲۰۰۷), ۶۳, ۱۹۴۶.
- [۵۴] Cherkupally , S. R.; Mekala, R. *Chem. Pharm. Bull.* (۲۰۰۸), ۵۶, ۱۰۰۲.
- [۵۵] Baghbanian, S. M.; Khaksar, S.; Vahdat, S. M.; Farhang, M.; Tajbakhsh, M. *Chinese Chem. Lett.* (۲۰۱۰), ۲۱, ۵۶۳.
- [۵۶] Safaei-Ghomi, J.; Ghasemzadeh, M. A. *JNS.* (۲۰۱۲), ۱, ۲۴۳.
- [۵۷] Joshi, M.; Pawar, R. *Eur. Chem. Bull.* (۲۰۱۳), ۲, ۶۷۹.

## **Abstract**

Polyhydroquinolines are important compounds which show a wide range of biological activities such as  $\text{Ca}^{2+}$  channel blockers, antitumor, antidiabetic and antiatherosclerotic. In this study di-isopropyl-ethyl ammonium sulphonic acid chloride prepared by reaction of di-isopropyl-ethyl amine and sulphonic acid chloride and the derivations of polyhydroquinolines were synthesized by di-isopropyl-ethyl ammonium sulphonic acid chloride as a catalyst. The four-component reaction of ammonium acetate, aldehyde, ethyl acetoacetate and dimedon in the presence of di-isopropyl-ethyl ammonium sulphonic acid chloride under solvent-free condition at  $80^\circ\text{C}$  afforded polyhydroquinoline derivatives in good to excellent yields. The structure of products were confirmed using Spectroscopic data. The present method has several advantages: simple reaction conditions, high-yield, and experimental simplicity combined high functional group tolerance.

**Keywords:** four component reaction, Polyhydroquinolines, di-isopropyl –Ethyl ammonium sulphonic acid chlorid, solvent- free.



**Faculty of Chemistry**

**M. Sc. Thesis in Organic Chemistry**

**synthesis biologically active polhydroquinolines in the presence of  
brønsted acid ionic liquids**

**F. Eslami Nokandeh**

**Supervisor:  
Dr. A. Keyvanloo**

**Advisor:  
Dr. H. N. Isfahani**



**Shahrood University**

**Faculty of Chemistry**

**M. Sc. Thesis in Organic Chemistry**

**synthesis biologically active polhydroquinolines in the presence of bronsted  
acid ionic liquids**

**Fereshteh Eslami Nokandeh**

**Supervisor:  
Dr. A. Keivanloo**

**Advisor:  
Dr. H. N. Isfahani**

**November ۲۰۱۴**