

سنز چند جزئی نانوذرات اسپایرو اکس ایندول دی هیدرو پیریدین ها با استفاده از الکتروسنتز به

عنوان روشی مؤثر، کار آمد و دوست دار محیط زیست

سمیه مکارم\*<sup>1</sup>، مهران کردتبار<sup>1</sup>، ام البنین عسکری<sup>1</sup>

<sup>1</sup> گروه شیمی- واحد کرج - دانشگاه آزاد اسلامی - کرج- ایران

Email: s\_makarem@sbu.ac.ir, s.makarem@kiau.ac.ir

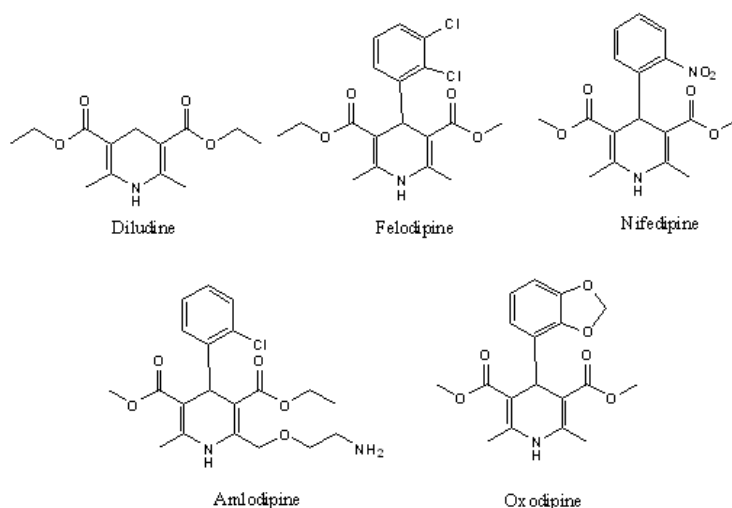
## چکیده

در این پژوهش، با استفاده از روش الکتروسنتز مشتقاتی از نانو ذرات اسپایرو اکس ایندول دی هیدرو پیریدین سنتز شد. این واکنش شامل تراکم سه جزئی و تک مرحله ای 1،3- اینداندیون، آیزاتین و 2- نیترو ایمیدازولین در محیط پروپانول و در حضور سدیم برومید به عنوان الکترولیت حامل و در یک ظرف غیر مجزا بود. ابتدا اثر پارامترهایی چون جریان، دما، حلال و نوع آند مورد مطالعه قرار گرفت و مشخص گردید که بهترین دما و جریان برای این واکنش 50 درجه سانتیگراد و جریان 800 میلی آمپری باشد. تولید انیون پروپانول در سطح کاتد سبب تولید آنیون اینداندیون می شود که در ادامه یک تراکم نووناگل اتفاق می افتد که با یک افزایش مایکل و سپس یک حلقه زایی درون مولکولی محصول تولید می شود. این روش دارای چندین مزیت است که از آن جمله می توان به، دوستدار محیط زیست بودن، شرایط ملایم انجام واکنش، عدم نیاز به کاتالیزگر و حلال آلی و سادگی روند جداسازی محصول اشاره کرد. ساختار همه ترکیبات پس از خالص سازی با طیف سنجی زیر قرمز (IR) ، رزونانس مغناطیس هسته <sup>1</sup>HNMR ، <sup>13</sup>CNMR، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و تجزیه عنصری تعیین شد. واژگان کلیدی: الکتروسنتز، 1،3- اینداندیون، اسپایرو اکس ایندول دی هیدرو پیریدین، نانو ذرات

## مقدمه

دسته‌ای از پیریدین‌ها که 1،4-دی‌هیدروپیریدین‌ها هستند به عنوان بازدارنده‌های کانال کلسیم در خون عمل می‌کنند و در درمان بیماری‌های قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرند که از آن جمله می‌توان به داروهایی مانند دیلودین، فلودیپین نیفدیپین آملودیپین و اکسودیپین اشاره کرد [8] (شکل 1).

دی‌پیریدین‌ها از جمله ترکیبات مهمی هستند که تاکنون خواص مهمی از آنها به اثبات رسیده است که از آن جمله می‌توان به خواصی چون ضد میکروبی [1]، ضد انعقاد [2] آنتی‌اکسیدانسی [3]، ضد دیابت [4]، ضد سرطان [5]، ضد التهاب [6] و ضد درد [7] اشاره کرد.



شکل 1- ساختار تعدادی از ترکیبات دارویی شامل حلقه 1،4-دی‌هیدروپیریدینی

کرد. بنابراین توسعه فرایندی سبز، ساده، سریع و از نظر کاتالیزوری کارا برای سنتز این مولکولهای آلی بسیار مورد توجه قرار گرفته است.

الکتروسنتز، یک روش الکتروشیمیایی منحصر به فرد می‌باشد که از اهمیت ویژه‌ای در فرایندهای در مقیاس بالا برخوردار است چرا که ماهیت کاتالیزوری و هزینه پایینی داشته و معرف شیمیایی مورد استفاده در آن دوستدار محیط زیست می‌باشد. این معرف، الکتریسیته نام دارد. کاتالیزور بازی تولید شده به صورت الکتریکی زنجیره‌ی کاتالیزوری را بوجود می‌آورد که به طور موثری ترکیبات آلی مورد نظر سنتز می‌گردند. علاوه بر این با این روش می‌توان بسیاری از

واکنشهای چندجزئی در سالهای اخیر با توجه به خصوصیات ارزشمندی که دارند از جمله کارایی بالا، شرایط ملایم، اتمام کار آسان و دوستدار محیط زیست بودن مورد توجه فراوان قرار گرفته اند [9-11]. با توجه به اهمیت مشتقات دی‌هیدرو پیریدین تاکنون انواع متعددی از کاتالیزورها جهت سنتز این دسته از ترکیبات مورد استفاده قرار گرفته است که از آن جمله می‌توان به الومنیوم کلرید [12]، منیزیم پرکلرید [13]، سربک امونیوم نترات [14]، تتراپوتیل امونیوم هیدروژن سولفات [15]، I<sub>2</sub> [16] و تریفیلات فلزی [17] اشاره کرد. تعدادی از این روشها مشکلاتی دارند که می‌توان به زمانهای طولانی واکنش، استفاده از کاتالیزورهای گران قیمت و استفاده از حلالهای آلی و همچنین نیاز به وسایل خاص اشاره

## 2-1- مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

کولومتری با جریان ثابت و الکترولیز تهیه‌ای با استفاده از پتانسیل ثابت/جریان ثابت SAMA ساخت اصفهان انجام گرفت. الکترودها یک کاتد آهن ( $5 \text{ cm}^2$ ) و آند منیزیم ( $5 \text{ cm}^2$ ) می‌باشد. نقاط ذوب توسط دستگاه الکتروگرمایی 9200 اندازه گیری شد و به صورت تصحیح نشده می‌باشد. طیف‌های IR توسط طیف سنج FT-IR-MB 100 بومن اندازه گیری شد. طیف‌های  $^1\text{H-NMR}$  و  $^{13}\text{C-NMR}$  با استفاده از طیف سنج DRX-300 بروکر در 300 و 75 مگاهرتز با استفاده از TMS به عنوان استاندارد داخلی به دست آمد. جابه جایی-های شیمیایی ( $\delta$ ) نسبت به TMS گزارش گردید و ثابت جفت شدن برحسب هرتز (Hz) گزارش داده شد. آنالیز عنصری C و H و N با استفاده از آنالیزور Heraus CHN انجام گرفت. مواد شیمیایی بکار رفته در این تحقیق، از شرکت مرک آلمان تهیه و بدون نیاز به خالص سازی بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند. بعضی از حلال‌ها از شرکت مرک آلمان و برخی دیگر از شرکت ایرانی (دکتر مجللی) تهیه شد. پایش پیشرفت واکنش به وسیله کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و با استفاده از صفحات آلومینیومی پوشیده شده از سیلیکاژل 60، GF 254 ساخت شرکت مرک انجام شد.

## 2-2- روش عمومی سنتز نانوذرات اسپایرو اکس

### ایندول دی هیدرو پیریدین‌ها

1 میلی مول از 1،3-اینداندیون (1)، 1 میلی مول از یکی از مشتقات آیزاتین (2)، 1 میلی مول 2-نیترو متیلن ایمیدازولین (3) در حضور 0/5 میلی مول NaBr (معادل 0/05 گرم) در پروپانول خشک (25 ml) به عنوان حلال مخلوط شد و در یک سلول تفکیک نشده مجهز به کاتد آهن ( $5 \text{ cm}^2$ ) و آند منیزیم ( $5 \text{ cm}^2$ ) در دمای 50 درجه سانتیگراد، با دانسیته جریان ثابت  $160 \text{ mA cm}^{-2}$  (800 mA) الکترولیز گردید. مراحل انجام واکنش از طریق کروماتوگرافی لایه نازک با حلال اتیل استات/ $n$ -هگزان مورد ارزیابی قرار گرفت و پس از اتمام واکنش، حلال تحت فشار کاهش یافته تبخیر گردید و سپس 20 میلی لیتر اتانول

واکنش‌ها را در دما و فشار محیط انجام داد. تمام این موارد منطبق با قوانین شیمی سبز می‌باشد [18,19].

بسیاری از شرکت‌های داروسازی تلاش می‌کنند اندازه ذرات را کاهش دهند. داروها با ذرات کوچکتر راحت‌تر توسط پوشش دستگاه گوارش جذب می‌شوند در نتیجه کاهش سایز داروها امری ضروری است و باعث کارآمدی بیشتر داروها می‌شود [20,21] توانایی ارائه آنتی بیوتیک‌ها در فرم‌های آئروسول به ریه‌ها یک راه ساده‌تر برای درمان عفونت‌هایی مانند سل فراهم کرده است [22] کاهش اندازه ذرات فعالیت‌های بیولوژیکی را به شدت افزایش می‌دهد و داروهایی با عملکرد سریع در تمام ضمیمه‌های پزشکی می‌تواند فراهم کند البته تاکنون تولید نانوپودرهای بسیار پرهزینه و زمان‌بر بوده است چراکه ابتدا این ترکیبات با انواع روش‌ها سنتز و خالص شده و سپس با روش‌هایی مانند: آنتی حلال فوق بحرانی، انبساط سریع محلول فوق بحرانی، ذرات حاصل از محلول گازی اشباع و کاهش فشار محلول آلی مایع منبسط شده به صورت نانو پودر در می‌آیند که از انجمله می‌توان به تولید نانو ذرات پروژسترون و مدروکسی پروژسترون با استفاده از سیال فوق بحرانی، تولید 1،3،5-ترینیتروپروپیلیدرو 1،3،5-تریازین با استفاده از روش انبساط سریع محلول فوق بحرانی در فشار بسیار بالا و تولید هیدروکورتیزون با استفاده از روش آنتی حلال فوق بحرانی با افزایش انتقال جرم اشاره کرد [23-25].

تاکنون، روشی برای سنتز نانوذرات اسپایرو اکس ایندول دی هیدرو پیریدین از طریق تراکم‌های چندجزئی و تک طرف ارائه نشده است. در این تحقیق، مشتقاتی از نانوذرات اسپایرو اکس ایندول دی هیدرو پیریدین با استفاده از الکتروسنتز در جریان ثابت سنتز شده است. پیش از این نیز سنتز نانوذرات دیگری از جمله 3-هیدروکسی-3-(1H-ایندول-3-ایل)- ایندولین-2-اون [26]، 2-آمینو-پیران-ها [27]، 2-آمینو-4H-کرومن-ها [28]، اسپایروایندول-ها [29]، پیران [30] هیدرو ایمیدازو-[2a-1] کوپولین-6-اون [31] توسط گروه تحقیقاتی ما گزارش شده است.

## 2-بخش تجربی

Orange solid; mp 280-282°C; yield (74); IR(KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3319 (NH), 3210 (NH), 1719 (C=O), 1690 (C=O).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 3.99-4.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.50-4.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.73 (d, 1H,  $J=8.1$ , Ar-H) 7.23-7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (s, 1H, Ar-H), 7.39 (t, 1H,  $J=7.2$ , Ar-H), 7.47 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz, Ar-H), 7.58 (d, 1H,  $J=6.9$ , Ar-H), 9.99 (s, 1H, NH), 10.62 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 44.4, 45.9, 49.6, 107.1, 107.7, 110.5, 112.8, 121.4, 121.6, 125.7, 130.5, 131.1, 132.5, 132.9, 134.6, 134.7, 142.5, 152.5, 153.8, 176.3, 187.6. Anal.Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 54.21; H, 2.82; N, 12.04 %. Found: C, 54.10; H, 2.70; N, 11.93 %.

### 3- بحث و نتیجه‌گیری

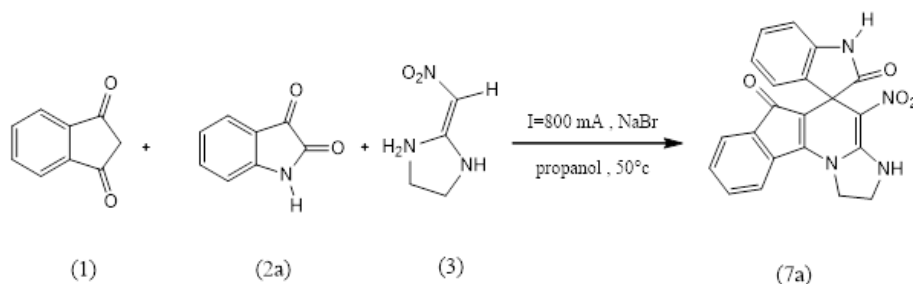
در اولین گام این تحقیق، 1 میلی مول از 3،1- اینداندیون (1)، 1 میلی مول آیزاتین (2a) و 1 میلی مول 2-نیترو متیلن ایمیدازولیدین (3) در حضور 0/5 میلی مول NaBr (معادل 0/05 گرم) در 25 میلی لیتر پروپانول خشک که حلال واکنش بود به عنوان واکنش نمونه مخلوط گردید سپس با افزایش دما تا 50 درجه سانتیگراد و اعمال جریان ثابت 800 میلی آمپر بین آهن (کاتد) و منیزیم (آند) پس از گذشت 90 دقیقه محصول (7a) با بازده 96 % حاصل گردید. این واکنش در شکل 2 نشان داده شده است.

(80%) به مخلوط واکنش اضافه گردید. جامد حاصله توسط سانتریفیوژ جدا گردید. سپس نانوذرات محصولات برای آنالیز جمع آوری گردید.

3-2- داده های طیفی برخی محصولات به دست آمده  
4- نیترو-3،2- دی هیدرو 1H-6H-اسپایرو [ایمیدازو[2-a,1] ایندنو[2] 1-e, 2] پیریدین-3',5- ایندولین-6,2'-[دیون (7a)]

Orange solid; mp 290-292°C; yield (90); IR(KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3437 (NH), 3362 (NH), 1707 (C=O), 1691 (C=O).  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$ =3.99-4.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.57-4.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.76-6.82(m, 2H, Ar-H), 7.06-7.12 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.23 (d, 1H,  $J=7$ Hz, Ar-H), 7.35-7.38 (t, 1H,  $J=7.5$ , Ar-H), 7.43-7.46 (t, 1H,  $J=7.5$ , Ar-H), 7.56-7.57 (d, 1H,  $J=7.4$ Hz, Ar-H), 9.95 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) 44.3, 45.8, 49.7, 107.4, 108.6, 121.0, 121.3, 121.4, 122.7, 127.8, 130.9, 131.4, 132.3, 132.4, 132.9, 134.6, 143.1, 152.4, 153.4, 176.6, 187.6. Anal.Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 65.28; H, 3.65; N, 14.50 %. Found: C, 62.19; H, 3.55; N, 14.39 %.

5'- برومو-4- نیترو-3،2- دی هیدرو 1H-6H-اسپایرو [ایمیدازو[2-a,1] ایندنو[2] 1-e, 2] پیریدین-3',5- ایندولین-6,2'-[دیون (7b)]



شکل 2- تشکیل نانوذرات اسپایرو اکس ایندول دی هیدرو پیریدین

در ادامه، جهت بررسی اثر متغییرهای مختلف بر بهره و زمان واکنش پارامترهایی چون جریان، دما، حلال و نوع آند بهینه گردید که نتایج در جدول 1 نشان داده شد. ابتدا پارامتر جریان مورد بررسی قرار گرفت و جریان های 200، 400، 600 و 800 میلی آمپر در دمای 50 درجه سانتی گراد به سیستم اعمال گردید که نتایج نشان داد جریان 800 میلی آمپر از بقیه بهتر بوده است. در ادامه در جریان 800 میلی آمپر دمای های 25، 60 و 70 مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده گردید

بهره واکنش با افزایش و کاهش دما از 50 درجه سانتیگراد کاهش یافته است در ادامه در شرایط بهینه جریان و دما، اثر تغییر نوع حلال و الکتروود آند هم بررسی شد که مشخص گردید استفاده از اتانول به جای پروپانول و آند گرافیت به جای منیزیم سبب کاهش بهره واکنش می شود. در نهایت مشخص گردید بهترین بهره و زمان واکنش هنگامی حاصل می گردد که جریان 800 میلی امپر، دما 50 درجه سانتیگراد، حلال پروپانول و آند منیزیم باشد.

جدول 1. بهینه کردن شرایط واکنش محصول (7a)

ردیف	جریان عبوری (mA)	دما (C°)	زمان (min)	جریان عبوری (F/mol)	حلال	بازده (%)
1a	200	50	100	12/43	n-پروپانول	74
2a	400	50	110	27/36	n-پروپانول	66
3a	600	50	100	37/31	n-پروپانول	74
4a	800	50	90	45/77	n-پروپانول	96
5a	800	25	110	55/72	n-پروپانول	78
6a	800	60	120	59/69	n-پروپانول	66
7a	800	70	150	74/62	n-پروپانول	47
8a	800	50	180	89/54	اتانول	15
9b	800	50	135	67/16	n-پروپانول	37

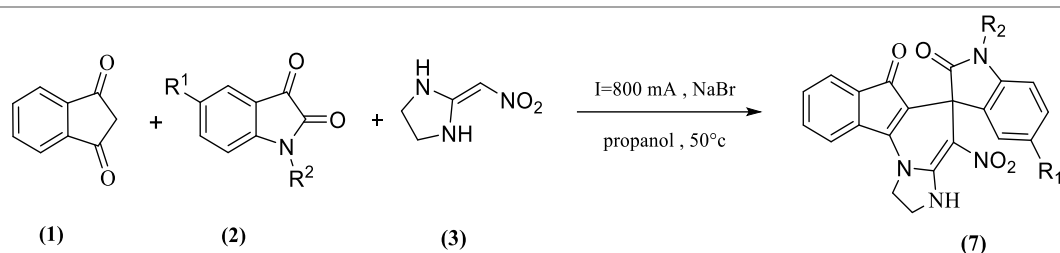
a: آند منیزیم

b: آند گرافیت

بهینه سنتز گردید که نشان دهنده کارایی واکنش مورد نظر بود. اطلاعات مربوط به مشتقات در جدول 2 آورده شده است [32].

در نتیجه در ادامه کار تحقیقاتی به منظور بسط و توسعه روش ارائه شده مشتقاتی از این دسته ترکیبات در شرایط

جدول 2. تهیه مشتقات اسپایرو اکس ایندول دی هیدرو پیریدین ها با استفاده از 3،1- اینداندیون و آیزاتین‌های مختلف و 2- نیترو ایمیدازولین

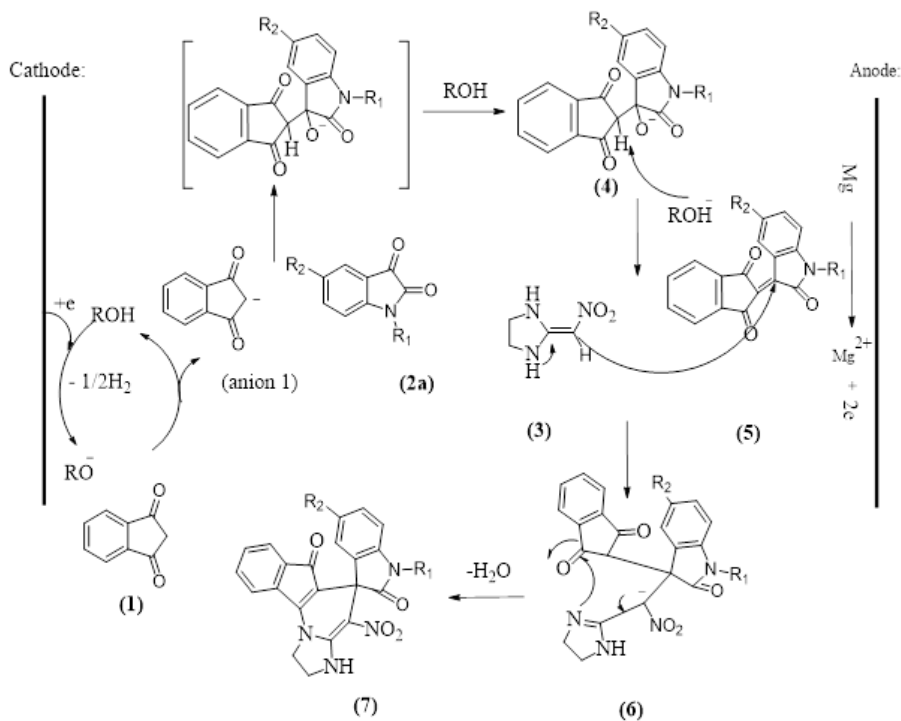


ردیف	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	نقطه ذوب °C[32]	بازده (%)
7a	H	H	290-292	96
7b	H	Br	250-248	84
7c	H	Cl	310-308	68
7d	H	NO <sub>2</sub>	272-270	86
7e	H	Me	248-250	92
7f	Me	H	315-317	90

تمام سنتزها در جریان 800 میلی امپر، دمای 50 درجه سانتیگراد، حلال پروپانول و اند منیزیم انجام شده است.

و با حذف هیدروکسید، مشتق 2-(2-اکسواپندولین-3-یلیدین) (1 H) ایندین-3،1(2H) دیون (5) حاصل می‌گردد. در ادامه از تراکم ترکیب (5) با 2-نیترو متیلن ایمیدازولیدین (3) حد واسط (6) تشکیل می‌گردد و سپس با یک حلقه زایی درون مولکولی محصول (7) حاصل می‌گردد. شکل 3 مکانیسم پیشنهادی برای تشکیل ترکیبات (7f-7a) را به خوبی نشان می‌دهد.

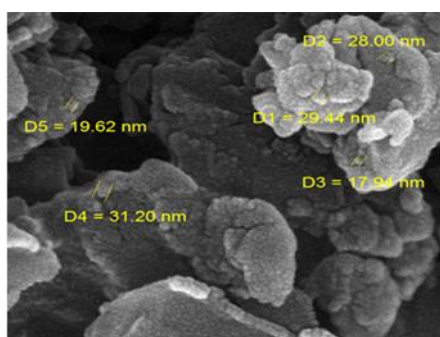
در نهایت با توجه به نتایج حاصل یک مکانیسم محتمل برای سنتز مشتقات (7a-7f) به صورت زیر پیشنهاد شد: ابتدا تحت شرایط کاهش، الکل پرتون خود را در سطح کاتد از دست می‌دهد و یک آنیون الکوکسید شکل می‌گیرد. در ادامه، واکنش بین آنیون الکوکسید و 3،1- اینداندیون، آنیون 3،1- اینداندیون (1) تولید می‌شود سپس تراکم نووناگل بین آیزاتین و با آنیون 3،1- اینداندیون انجام می‌گیرد



شکل 3- مکانیسم پیشنهادی برای تهیه محصولات 7a- 7f

به همین جهت از محصولات به دست آمده برای تعیین اندازه ذرات SEM گرفته شد. نتایج بیانگر نانو ذره بودن محصولات با اندازه زیر 100 نانومتر بود (شکل 4).

از آنجایی که محصولات سنتز شده با آند منیزیم بسیار ریز بودند و با کاغذ صافی معمولی قابل جداسازی نبودند این گمان به وجود آمد که محصولات دارای اندازه‌ای کوچکتر از حد معمول باشند



شکل 4- تصویر SEM گرفته شده از محصول 4- نیترو-3،2-دی هیدرو-6H-1H اسپایرو[ایمیدازو [1,2-a] ایندینو[2,1-e] پیریدین-3',5'-ایندولین]-6,2'-(1H)6-دیون (4a)

*biochemistry and its modulation by active agents or disease.* **2008**, 26, 238-245.

[5] Boer R., Gekeler V., Chemosensitizers in tumor therapy: new compounds promise better efficacy, *Drugs of the Future.* **1995**, 20, 499-510.

[6] Bahekar S., Shinde., Synthesis and anti-inflammatory activity of 1, 4-dihydropyridines, *Acta pharmaceutica.* **2002**, 52, 281-287.

[7] Gullapalli S., Ramarao P., L-type Ca<sup>2+</sup> channel modulation by dihydropyridines potentiates  $\kappa$ -opioid receptor agonist induced acute analgesia and inhibits development of tolerance in rats, *Neuropharmacology.* **2002**, 42, 467-475.

[8] Naik TR., Shivashankar S., Heterogeneous bimetallic ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanopowder catalyzed synthesis of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines in water, *Tetrahedron Letters.* **2016**, 57, 4046-4049.

[9] Simon C., Constantieux T., Rodriguez J., Utilisation of 1, 3-dicarbonyl derivatives in multicomponent reactions, *European Journal of Organic Chemistry.* **2004**, 2004, 4957-4980.

[10] Singh M S., Chowdhury S., Recent developments in solvent-free multicomponent reactions: a perfect synergy for eco-compatible organic synthesis, *Rsc Advances.* **2012**, 2, 4547-4592.

[11] Strecker A., Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper, *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* **1850**, 75, 27-45.

[12] Wang H., Tang M., Aluminum Chloride Promoted Hantzsch Reaction of N-Tosylhydrazones, *Synthesis.* **2017**, 49, 4893-4898.

[13] Bartoli G., Babiuch K., Bosco M., Carlone A., Galzerano P., Melchiorre P., Sambri L., Magnesium perchlorate as efficient Lewis acid: a simple and convenient route to 1, 4-dihydropyridines, *Synlett.* **2007**, 2007, 2897-2901.

[14] Ko S., Yao CF., Ceric ammonium nitrate (CAN) catalyzes the one-pot synthesis of polyhydroquinoline via the Hantzsch reaction, *Tetrahedron.* **2006**, 62, 7293-7299.

[15] Tewari N., Dwivedi N., Tripathi RP., Tetrabutylammonium hydrogen sulfate catalyzed eco-friendly and efficient synthesis of glycosyl 1, 4-dihydropyridines, *Tetrahedron Letters.* **2004**, 45, 9011-9014.

#### 4-خلاصه

هیچ تردیدی وجود ندارد که الکتروسنتز، یک روش خوب و کارآمد برای سنتز مشتقاتی از نانوذرات اسپایرو اکس ایندول دی هیدرو پیریدین می‌باشد. در این روش از الکترون با خصوصیات چون دوستدار محیط زیست بودن، کارایی بالا و هزینه پایین به عنوان یک کاتالیزور استفاده می‌گردد. علاوه بر این فرایندهای تجربی در این روش به طور قابل توجهی ساده بوده و در آن از حلال‌های آلی مضر و گران قیمت استفاده نمی‌گردد. تمام این خصوصیات سبب شده است تا الکتروسنتز به عنوان روشی نوین برای سنتز نانوذرات ترکیبات آلی تبدیل گردد.

#### تشکر و قدردانی

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج جهت حمایت از این تحقیق سپاسگزاری می‌گردد.

#### منابع

[1] Olejníková P., ŠVORC L., Olšovská D., Panáková A., Vihonská Z., Kovaryová K., Marchalín Š., Antimicrobial activity of novel C2-substituted 1, 4-dihydropyridine analogues, *Scientia pharmaceutica.* **2014**, 82, 221-232.

[2] Kumar R S., Idhayadhulla A., Nasser A J A., Kavimani S., Indumathy S., Synthesis and anticonvulsant activity of a new series of 1, 4-dihydropyridine derivatives, *Indian journal of pharmaceutical sciences.* **2010**, 72, 719.

[3] Diaz-Araya G., Godoy L., Naranjo L., Squella A., Letelier M., Núñez-Vergara LJ., Antioxidant effects of 1, 4-dihydropyridine and nitroso aryl derivatives on the Fe<sup>+</sup> 3/ascorbate-stimulated lipid peroxidation in rat brain slices, *General Pharmacology: The Vascular System.* **1998**, 31, 385-391.

[4] Briede J., Stivrina M., Vigante B., Stoldere D., Duburs G., Acute effect of antidiabetic 1, 4-dihydropyridine compound cerebrocrast on cardiac function and glucose metabolism in the isolated, perfused normal rat heart, *Cell Biochemistry and Function: Cellular*



- yl) indolin-2-one derivatives, *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. **2012**, 143, 1157-1160.
- [27] Makarem S., Fakhari AR., Mohammadi AA., Electro-organic synthesis of nanosized particles of 2-amino-pyranes, *Industrial & engineering chemistry research*. **2012**, 51, 2200-2204.
- [28] Makarem S., Mohammadi AA., Fakhari AR., multi-component electro-organic synthesis of 2-amino-4H-chromenes, *Tetrahedron Letters*. **2008**, 49, 7194-7196.
- [29] Darvish ZM., Mirza B., Makarem S., Electrocatalytic multicomponent reaction for synthesis of nanoparticles of spirooxindole derivatives from isatins, malononitrile, and dimedone, *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2017**, 54, 1763-1766.
- [30] Makarem S., Mirza B., Mohammad DZ., Amiri Notash N., Ashrafi S., Organic electrosynthesis: a promising alternative methodology for the synthesis of nanosized particles of pyrans, *Analytical and Bioanalytical Chemistry Research*. **2019**, 6, 231-240.
- [31] Sayyar R., Makarem S., Mirza B., Organic Electrosynthesis as a New Facile and Green Method for One-pot Synthesis of Nanosized Particles of Octahydro-imidazo [1, 2-a] quinolin-6-one Derivatives via a Multicomponent Reaction, *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2019**, 56, 1839-1843.
- [32] Mohammadi AA., Taheri S., Amouzegar A., An Efficient One-Pot Four-Component Synthesis of Some New Spirooxindole Dihydropyridine Using Alum as a Heterogeneous Green Catalyst, *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2017**, 54, 2085-2089.
- [16] Ko S., Sastry M., Lin C., Yao CF., Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1, 4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction, *Tetrahedron Letters*. **2005**, 46, 5771-5774.
- [17] Wang LM., Sheng J., Zhang L., Han JW., Fan ZY., Tian H., Qian CT., Facile Yb (OTf) 3 promoted one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch reaction, *Tetrahedron*. **2005**, 61, 1539-1543.
- [18] Lund H., Practical problems in Electrolysis, New York: Marcel Dekker Inc., **2000**.
- [19] Torii S., *Novel trends in electroorganic synthesis*, Springer Science & Business Media, **2013**.
- [20] Pison U., Welte T., Giersig M., Groneberg DA., Nanomedicine for respiratory diseases, *European journal of pharmacology*. **2006**, 533, 341-350.
- [21] Behera A., Patil S., Sahoo S., Sahoo S., Nanosizing of drugs: A promising approach for drug delivery, *Der Pharmacia Sinica*. **2010**, 1, 20-28.
- [22] Reverchon E., De Marco I., Della Porta G., Rifampicin microparticles production by supercritical antisolvent precipitation, *International journal of pharmaceutics*. **2002**, 243, 83-91.
- [23] Alessi P., Cortesi A., Kikic I., Foster N., Macnaughton S., Colombo I., Particle production of steroid drugs using supercritical fluid processing, *Industrial & engineering chemistry research*. **1996**, 35, 4718-4726.
- [24] Cortopassi AC., Kuo KK., Ferrara PJ., Wawiernia TM., Essel JT., Development of a ultra-high-pressure RESS system for synthesizing nano-sized energetic materials, *SAMPE Fall Technical Conference and Exhibition-Multifunctional Materials*. **2008**.
- [25] Thakur R., Gupta RB., Production of hydrocortisone micro-and nano-particles using supercritical anti-solvent with enhanced mass transfer, *Chemical Engineering Communications*. **2006**, 193, 293-305.
- [26] Makarem S., Fakhari AR., Mohammadi AA., Electro-organic synthesis of nanosized particles of 3-hydroxy-3-(1 H-indol-3-