تحضير وتشخيص بعض المركبات الحلقية الخماسية الغير متجانسة من مشتقات البنزيدين

حلا شخير لهيمص

جامعة بابل – كلية العلوم

halashimery1980@gmail.com

الخلاصة

من البنزيدين (1,2-azole) يتضمن البحث تحضير مركبات حلقية خماسية غير متجانسة من نوع خلال عدة مراحل: تفاعل البنزيدين مع نتريت الصوديوم في وسط حامضي. من A1حضر المركب1-

حضر المشتق الازو للبنزيدين عن طريق تكوين ملح الديازونيوم بتفاعل الازدواج مع الاسيتايل اسيتون والاثيل 2A .2- اسيتو استيت فتكون المشتق 3–تفاعل المشتق 2A مع كل من الفنيل هيدرازين والهيدرازين هيدريت المائي فتكونت مشتقات للبايرازولين – 5). (A3,A4,A5,A6,A7–اون فتكونت المشتقات -5 والآيزوكسازولين اون من المحتمل إن المركبات المحضرة تمتلك فعالية بايولوجيه بالاضافه إلى إن لها تطبيقات في مجال الصناعة كاصباغ وفي مجال الصيدلة كعقاقير ،تم دراسة وتشخيص المركبات المحضرة بوساطة أطياف الأشعة تحت الحمراء وطيف الرنين النووي المغناطيسي والتحليل الدقيق للعناصر ، وقد تم حساب نسبة المنتوج لكل المركبات المحضرة وقياس درجة انصهارها.

الكلمات المفتاحية: البنزيدين، البايرازول ،الايزوكسازول ، الهيدرازين

Abstract

This work comprise synthesis five membered heterocyclic compounds type (1,2-azole) form benzidine derivatives, this work is distributed in to three part :-

1- The one part of this study comprise preparation Diazoinum salt by reaction benzidine with $NaNO_2$ in acidic medium to produce A1 compound.
2-The two part of this study comprise preparation new azo compounds for benzidine by give Diazoinum salt which buries by combination reaction with ethyl aceto acetate and acetyl acetone to produce A2 compound.
3-The three part comprise preparation new derivatives of pyrazoline-5-one, pyrazole, isoxazoline -5-one by reaction of compounds in one part with phenyl hydrazine,hydrazine hydrate to produce A3,A4,A5,A6,A7 compounds.

This compounds may be have biological activity in addition this can be used for application in oil, fuels and drugs . this compounds was studied and characterized by H^1 NMR , IR and C.H.N spectrum , the yield, percentage and boiling point was calculated.

Key Words: Benzidine, pyrazole, isoxazole, hydrazine

المقدمة

المركبات الحلقية غير المتجانسة هي المركبات التي تحتوي في تركيبها على ذرة مغايرة واحدة او اكثر وغالبية هذه الانواع الشائعة تحتوي على ذرات الكاربون بنسبة عالية، يعتبر النتروجين والاوكسجين والكبريت من اكثر الذرات غير المتجانسة انتشارًا كذلك فان المركبات الحلقية غير المتجانسة قد تكون مشبعة او ارروماتية من حيث طبيعتها اعتمادًا على تركيبها الكيمياوي (Acheson ,197) هذه المركبات واسعة الانتشار في الطبيعة وهي ضرورية للحياة في صور متعددة منها كنواتج طبيعية مثل الاحماض النووية والانثوسيانين والفلافونات والقلويدات الموجودة في النباتات بالإضافة الى ذلك فان بعض الفيتامينات تحتوي على مركبات حلقية غير متجانسة والبروتينات تحتوي على الاميدازول وحلقات الاندول (Lafta ,1999) العديد منها يمكن الحصول عليها من خلال التحضيرات المختبرية، لها صفات مفيدة كمركبات كيميائية علاجية وكعقاقير واصباغ وكمبلمرات مشاركة .(Aaraji,2007)

البيرازول وهو مركب حلقي غير متجانس يحتوي على اكثر من ذرة غير متجانسة (ذرتين نايتروجين)، وتأتي اهمية المركبات الحلقية غير المتجانسة من كثرة تنوعها سواء كانت طبيعية او محضرة وتدخل في صناعة الادوية والاصباغ وغيرها وللعديد منها دور فيزيولوجي في النباتات والحيوانات(Mohee,2008). تدخل مركبات البايرازول في تحضير مركبات الآزو وتمتاز الاخيرة بفعاليتها البايولوجية فضلا عن ان مشتقات الآزوبايرازول تستخدم في تكوين معقدات فلزية تمتلك هذه المركبات صفة ثبوتية اللون وبسبب هذه الخاصية تستعمل في صباغة الورق وصباغة الالياف وكذلك استعملت حديثًا في انتاج الوان ذات شفافية عالية وفي تكوين الصور وفي الكثير من التطبيقات الآخرى (Aaraji,2007). لقد وصف البايرازول ((1H-pyrazole) لأول مرة من قبل العالم Knorr عام1883 (Knorr and Ber,1883) وحضرت لأول مرة Buchner عام 1889 وتم ذلك بحذف مجامي كاربوكسيلية من pyrazole-3,4,5-Tricarboxylic acid (Buchner,1889). كما يمكن تحضير Pyrazolines باضافة الهيدرازين الى مركبات α,β-unsaturated carbonyl، هذه الطريقة وصفت من قبل العالم Azarifar عام 2003(Azarifar, 2003) ولمركبات البايرازول تطبيقات مهمة في المجالات الصيدلانية مثلا البايرازول غير المعوض لا يظهر فعالية تجاه البكتريا(Murthy and Ranganatham,1985).

يعتبر البايرازول مركب مهم جدًا في الحياة ولمشتقاته المعوضة فعالية بايلوجية ويستعمل كمثبت أومركِّد في جهاز U.V. (Salem,2008). وفي تحضير القطب الايوني الانتقالي(Jikchin and Sang,2002) . ويستعمل كذلك كمثبط لبعض انواع الانزيمات(Maurizio and Simonetta, 2000) .تعد مركبات البايرازول هذه من المركبات امهمة التي لها فعالية بايولوجية ضد انواع من البكتريا حيث تعتبر من المسكنات الفعالة (Tetsuo,2004) ومضادات للالتهابات(Wilson and Doevge,1977) وكخافض للحرارة (Doamarrd and French ,1969).

الآيزوكسازول هو مركب حلقي خماسي غير متجانس يحوي ثلاث ذرات كاربون وذرة اوكسجين وذرة نتروجين متجاورتين وآصرتين مزدوجتين وبشكل عام تكون ذرة الاوكسجين في الموقع واحد وذرة النتروجين في الموقع اثنين في كل تركيب(Dama,1959) .

يعتبر الايزوكسازول من نوع1,2-azole(Quilico and Musante1941).استطاع الباحثDesai (Desai,2008) تحضير بعض مشتقات الايزوكسازول التي تعطي فعالية بايلوجية متنوعة مثل antimicrobial activity (Natale and Stoples, 1999) ،hypolipemics(Varma , Nagar,2003) .

الجزء العملي

تمت متابعة سير التفاعلات من خلال سرعة جريان المركبات المحضرة باستعمال كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة(TLC) وذات سمك (2mm) وتم اظهار مواقع البقع (Spots) ببخار اليود .

المواد الكيميائية المستعملة وبدرجة عالية من النقاوة المجهزة من شركة Merck (Sodium nitrite99%، Hydrazine hydrate98%، Phenyl hydrazine98%،Ethyl acetoacetate99%) والمجهزة من شركة B.D.H.(Hydrochloric acid98%،benzidine97%).

الأجهزة المستعملة

الميزان الكهربائي.Balance BL, 2105, Startarius, Germany ، جهاز قياس درجات الانصهار Electro thermal ,9300-U.K. Melting Points measurements، جهاز قياس الاشعة تحت الحمراء Testscan Shimadzu (FT.IR8000 Series, Japan)، طيف الرنين النووي المغناطيسي Bruker, Ultra Shield 300MHz, Switzerland جامعة جامعة آل البيت – الأردن والمذيبMeOD باستعمالTMS بوصفه مرجعًا اوليًا.

الجزء العملي

تحضير المركبات A1, A2

حضرت المركبات باذابة(1gm,0.01mole) من البنزيدين في مزيج مكون من (15ml) حامض HCl (11.9M,25D.W.). برد المزيج الى درجة حرارة CO(5-0)واضيف له محلول(1.5gm,0.02mole) من نتريت الصوديوم المذاب في (25mlD.W.) قطرة فقطرة مع التحريك المستمر وملاحظة عدم ارتفاع درجة الحرارة فوق .(CO(5-0) ترك المحلول ليستقر لمدة (15min) لاتمام عملية الازوتة .بعدها اضيف محلول الديازونيوم هذا قطرة فقطرة مع التحريك المستمر الى محلول مكون من مزيج(2ml) من كل الاثيل اسيتو استيت والاسيتيل اسيتون المذاب في (50ml) ايثانول و(10ml) هيدروكسيد الصوديوم(10%) لوحظ تلون المحلول باللون البني الغامق،ترك الى اليوم التالي ثم رشح المحلول وغسل الراسب عدة مرات الماء المقطرثم ترك ليجف، والجدول يبين الخصائص الفيزيائية لهذا المركب والمركبات المحضرة الاخرى.

تحضير مركبات البايرازولين-5 -آون

تحضير مركبات A3,A4

4,4'-bis(diazenyl)biphenyl-bis(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one)A3
4,4'-bis(diazenyl)biphenyl-bis(3-methyl-1H-pyrazol-5(4H)-one)A4

تم وزن حوالي(0.4gm,0.001mole) من المركبات A1 ووضعها في دورق كروي واضيف له حوالي (50ml) ايثانول المطلق مع التحريك المستمر على جهاز التحريك المغناطيسي لمدة (20min) بعدها تم سحب (5ml) من الايثانول المطلق واضيف له (0.4ml,0.003mole) من كل الفنيل هيدرازين والهيدرازين هيدريت المائي وتم اضافته الى المحلول السابق بشكل تدريجي مع التحريك المستمر ووضع الدورق على جهاز التحريك المغناطيسي مرة ثانية وبدرجة حرارة($75C^{o}$) واجراء عملية التصعيد لفترة(.10h-5) وتمت متابعة سير التفاعل بواسطة(TLC) ثم ترشيح الناتج وتجفيفه ثم وزنه وحساب النسبة المئوية له.

تحضير مركبات البايرازول

تحضير مركبات A5,A6

4,4'-bis(diazenyl)biphenyl-bis(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole).A5
4,4'-bis(diazenyl)biphenyl- bis(3,5-dimethyl-1H-pyrazole). A6

حضرت المركبات باذابة (0.45gm,0.001mole) من المركب A2 في (50ml) ايثانول المطلق مع التحريك المستمر حتى الاذابة ولمدة(20min) حيث وضع المزيج على جهاز التحريك المغناطيسي بعدها تم سحب (5ml) من الايثانول المطلق واضيف له(0.3ml,0.003mole) من كل الفنيل هيدرازين الهيدرازين هيدري

المائي واضافته الى المحلول السابق بشكل تدريجي مع التحريك المستمر ووضع الدورق على جهاز التحريك المغناطيسي مع اجراء عملية التصعيد لفترة(8-10h.) وبدرجة حرارة($75C^o$) وتمت متابعة سير التفاعل بواسطة(TLC) ثم ترشيح الناتج وتجفيفه ثم وزنه وحساب النسبة المئوية له.

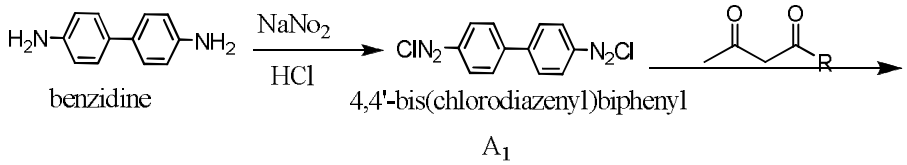
تحضير مركبات الايزوكسازولين-5 -آون

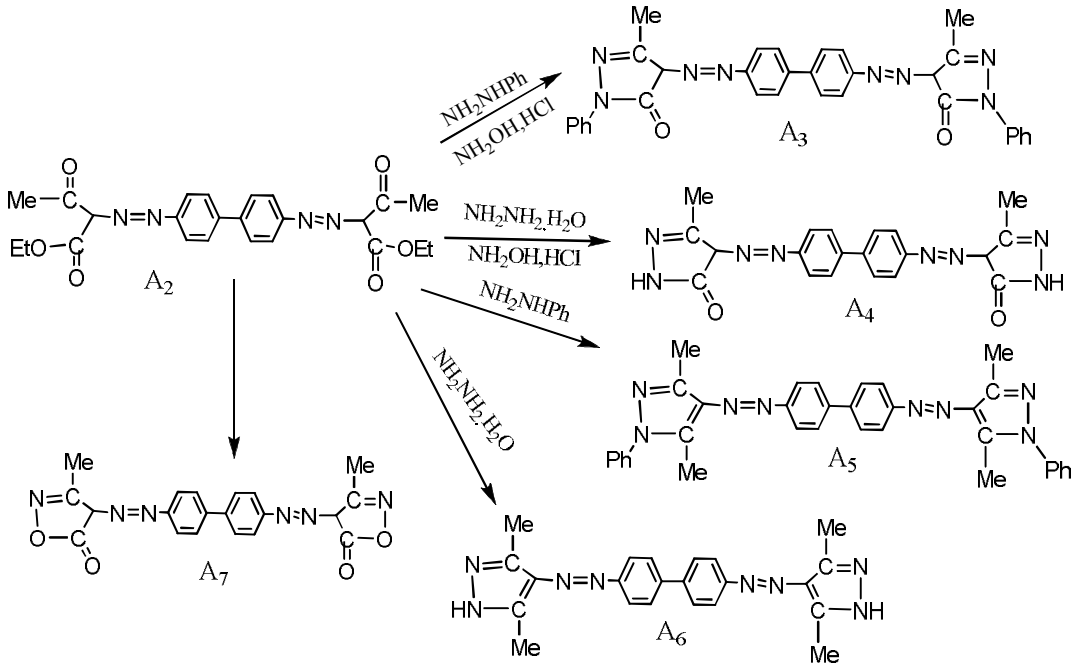
4,4'-bis(diazenyl)biphenyl- bis(3-methylisoxazol-5(4H)-one).A7

حضر المركب باذابة (0.55gm,0.001mole) من المركب A2 في (50ml) ايثانول المطلق مع التحريك المستمر حتى الاذابة ولمدة(20min)، بعدها تم اضافة (2gm,0.002mole) من خلات الامونيوم بشكل تدريجي مع التحريك المستمر ثم اضافة حوالي (O.3gm,0.004mole) من هيدروكسيل امين هيدروكلورايد الى مزيج التفاعل مع التحريك المستمر للمحلول على جهاز التحريك المغناطيسي واجراء عملية التصعيد بدرجة حرارة($75C^o$) ثم اجراء عملية التصعيد لفترة(4-6h.) وتمت متابعة سير التفاعل بواسطة(TLC) ثم ترشيح الناتج وتجفيفه ثم وزنه وحساب النسبة المئوية له.

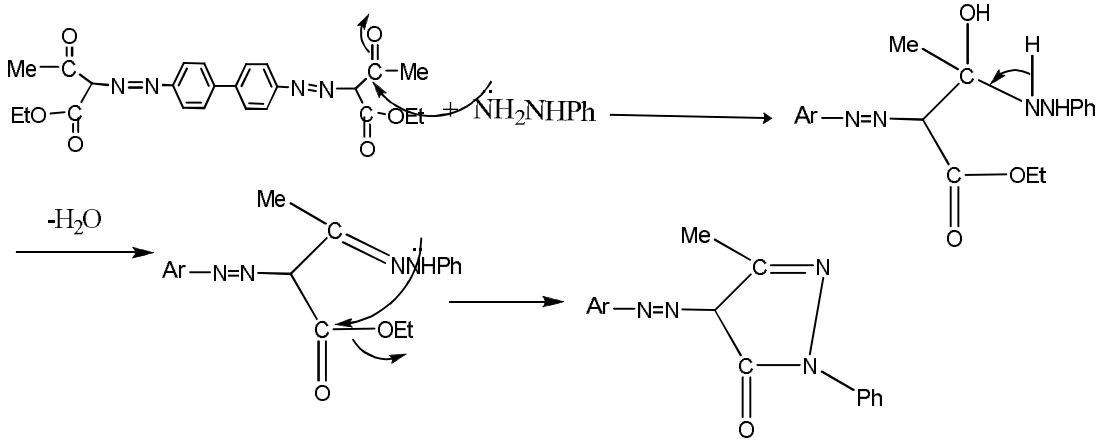
النتائج والمناقشة

تم تحضير هذه المركبات من تفاعل المركبات الازو للبنزيدين عن طريق تكوين ملح الديازونيوم بتفاعل الازدواج مع الاسيتايل اسيتون والاثيل اسيتو استيت، ثم مفاعله هذه المركبات مع كل من الفنيل هيدرازين والهيدرازين هيدريت المائي فتكونت مشتقات للبايرازولين -5-اون والبايرازول الآيزوكسازولين-5-اون كما مبين في المعادلات ادناة:-





والميكانيكية المقترحة للغلق الحلقي للمركبات



تعد اطياف الاشعة تحت الحمراء لمركبات الآزو قليلة الانتشار مقارنة بالدراسات الطيفية الاخرى ولاسيما ضمن المدى (4000-1700) سم$^{-1}$ من الطيف لان المنطقة المشار اليها تضم اغلب الحزم العائدة للمجاميع الفعالة لمثل هذه المركبات كونها تضم حلقات غير متجانسة بالاضافة إلى احتوائها على انواع من المعوضات المرتبطة بها والتي تؤثر بشكل أو بآخر على ازاحة حزم الإمتصاص إلى ترددات مختلفة ولغرض تشخيص هذه الحزم ومتابعة التغيرات الحاصلة عليها نلاحظ ظهور حزمة امتصاص حادة تعود إلى مط مجموعة الامين (N-H) العائدة لحلقة

البايرازول وكذلك حزم الامتصاص العائدة للاصرة (C-H) الاليفاتية و(C-H) الاروماتية. اما منطقة الطيف بين (400-1700) سم$^{-1}$ نلاحظ ظهور حزم الإمتصاص العائدة للمجاميع(C=N) والتي تعود إلى حلقة البايرازول، حزم امتطاط تعود إلى مجموعة(C=O) الكيتونية و(C=O) الاسترية كذلك حزم الإمتصاص العائدة لمجموعة الآزوالجسرية (-N=N-).

وعند تشخيص المركب(A1) والمركب (A2) بطيف الاشعة تحت الحمراءأظهر الطيف لكلا المركبين حزم إمتصاص متقاربة حيث أعطى الطيفين حزمتي إمتصاص قوية وحادة عند الموقع(1700-1725) سم$^{-1}$ تعود إلى تردد مجموعة (C=O) الكيتونية، كما أظهر الطيف في كلا المركبين اختفاء حزمة مجموعة (NH_2) النيي كانت تظهر في المركب البنزيدين عند الموقع(3425) سم$^{-1}$ كما أظهر الطيف حزمتي إمتطاط قوية تعود إلى اهتزازات الاصرة(-N=N-) عند التردد (1600-1645) سم$^{-1}$وكذلك أظهر طيفي المركبين حزمتي إمتطاط تعود إلى اهتزازات الآصرة(C=C) عند (1400-1545) سم$^{-1}$ في حين أظهر الطيفين حزمة تراوحت بين ضعيفة إلى متوسطة الشدة عند التردد(2575-2870) سم$^{-1}$تعود إلى تردد الآصرة (C-H) الاليفاتية وحزمة عند (3045-3150) سم$^{-1}$ تعود الى (C-H) الاروماتية، في حين أظهر طيف المركب (A1) فقط حزمة إمتصاص قوية عند الموقع(1735) سم$^{-1}$ تعود (C=O) الاسترية ،(1325)سم$^{-1}$ تعود (C-O) الأسرية كما مبين في الشكل (2).

تشخيص المركبات A3,A4

تمت متابعة سير التفاعل بوساطة تقنية كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة لهذة المركبات باستخدام مذيب (بنزين- ميثانول) بنسبة(4:1) ونسبة الناتج 64% , 60 % في حين كان لون الراسب بني محمر، بني ودرجة إنصهار المركب الناتج كانت(C^{o}124_120)و (C^{o}178-175) على التوالي.

تم تشخيص المركبات بطيف الاشعة تحت الحمراء أظهر الطيف لكلا المركبين حزم إمتصاص تراوحت بين القوية والمتوسطة والضعيفة الشدة عند الموقع(1675-1735)سم$^{-1}$ تعود إلى تردد مجموعة (C=O) الكيتونية، حزمة إمتصاص ضعيفة الشدة تعود إلى اهتزازات الاصرة(C=C) عند (1400-1545)سم$^{-1}$ وقد اعطى طيف كل من المركبات المذكورة حزم إمتصاص ضعيفة إلى متوسطة الشدة عند الموقع(1620-1656) سم$^{-1}$ تعود إلى اهتزازات المجموعة(-N=N-). وكذلك أظهرت الأطياف حزم إمتصاص تعود إلى اهتزازات المجموعة (C=N) العائدة لحلقة البايرازول، كما أظهرت هذه المركبات حزم امتطاط ضعيفة الشدة تعود إلى مط الاصرة(C-H) الاليفاتية عند التردد (2850-2920) سم$^{-1}$ مط الاصرة(C-H) الاروماتية عند(3085-3115) سم$^{-1}$، كما أظهر طيف المركب A4 حزمة إمتصاص متوسطة الشدة تعود إلى مط(NO_2 -) عند التردد(1518) سم$^{-1}$و(1330-1350) سم$^{-1}$.

تشخيص المركبات A5,A6

تمت متابعة سير التفاعل بوساطة تقنية كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة لهذة المركبات باستخدام مذيب (بنزين-ميثانول) بنسبة(1:4) ونسبة الناتج 65%، 78% في حين كان لون الراسب بني، بني فاتح ودرجة إنصهار المركب الناتج كانت(C^{o}183_180) و (C^{o}157-154) على التوالي.

تم تشخيص المركبات بطيف الاشعة تحت الحمراء أظهر الطيف حزمتي إمتصاص قوية إلى متوسطة الشدة تعود إلى تردد مجموعة(-N=N-) عند الموقع(1610-1665) سم$^{-1}$، وقد أظهر الطيف حزمة امتطاط

متوسطة الشدة عند التردد(1530–1585) سم–١ تعود إلى اهتزازات مجموعة(C=N) العائدة لحلقة البايرزول، وقد أظهرت الاطياف ايضًا اختفاء مجموعة الكاربونيل(C=O)الكيتونية عند الموقع(1725–1700) سم–١ وهذا دليل على تكوين الناتج المطلوب في حين أظهر طيف المركب A6 حزمة متوسطة الشدة عند الموقع(-3350 3400) سم–١تعود إلى اهتزازات مجموعة(N–H).

تشخيص المركب A7

تمت متابعة سير التفاعل بوساطة تقنية كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة لهذة المركبات باستخدام مذيب (بنزين–ميثانول) بنسبة(1:4) ونسبة الناتج 60% في حين كان لون الراسب بني ودرجة إنصهار المركب الناتج كانت (275–278)C^{o}.

تم تشخيص المركبات بطيف الاشعة تحت الحمراء أظهر الطيف حزمتي إمتصاص قوية إلى متوسطة الشدة تعود إلى تردد مجموعة(–N=N–) عند الموقع(1610–1635) سم–١، وقد أظهر الطيف حزمة امتطاط ضعيفة عند التردد(1730–1734) سم–١ تعود إلى اهتزازات مجموعة(C=O) الاسترية، وكذلك أظهر الطيف حزمة إمتصاص تعود إلى مجموعة(C–O)الاسترية عند الموقع(1335–1355) سم–١كما أظهر طيف المركب حزمة إمتصاص قوية وحادة عند التردد(1545) سم–١تعود إلى اهتزازات المجموعة(C=N) العائدة لحلقة الايزوكسازول.

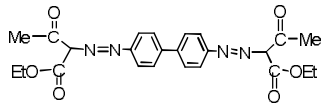
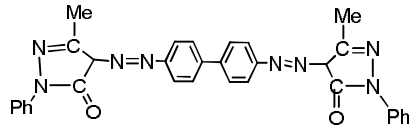
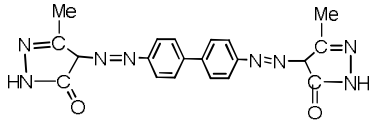
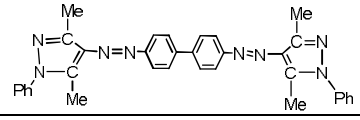
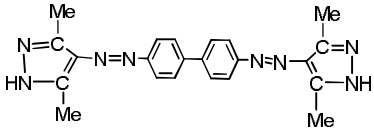
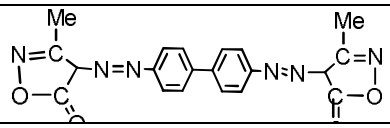
أما طيف الرنين النووي المغناطيسي باستخدام$CDCl_3$المذيب للمركب(A2) فقد أعطى ظهور اشارة ثلاثية في المدى ppm(0.94–0.96) تعود لبروتونات مجموعة المثيل بسبب ارتباطها بمجموعة الكاربونيل وكذلك ظهور اشارة متعددة عند الموقعppm(1.68–1.78) تعود لمجموعة(CH_3CH_2–) نتيجة لارتباطها بمجموعة(–O–C(=O)–) والتي ادت الى شطر هذه الاشارة وكذلك لتأثير الأزدواج بعيد المدى، وان بروتون(CH)الموجود بين مجموعتي الكاربونيل فقد ظهرت اشارته في المنطقةppm(5.4) وهي متعددة بسبب تأثير مجموعتي الكاربونيل وتأثير الازدواج بعيد المدى، اما مجموعة الفنيل فقد ظهرت اشارة متعددة بسبب تأثير مجموعتي الآزو(N=N)في المدىppm(7.54–8).

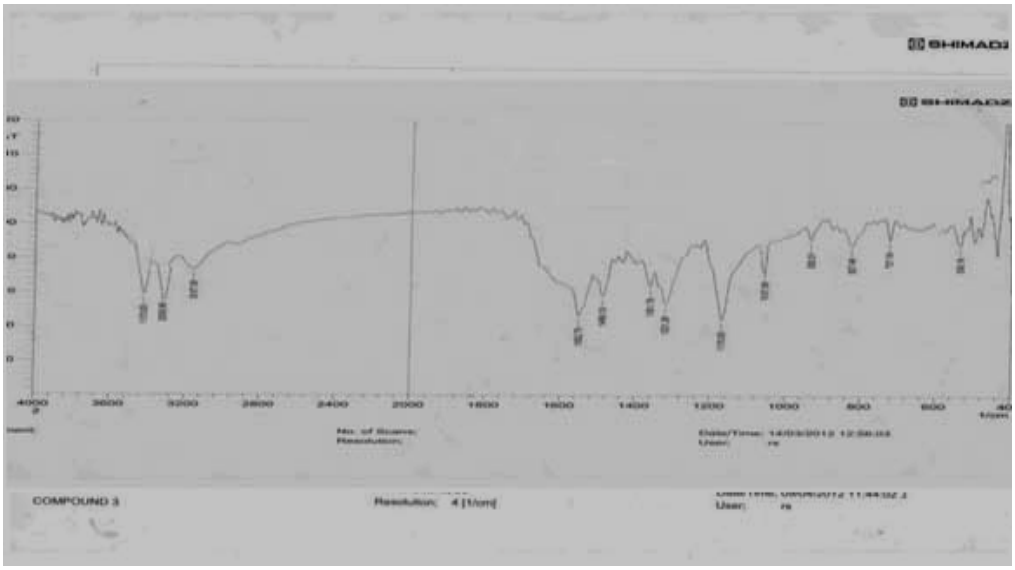
وكما موضح في الشكل(3) والجدول (2) يبين أمتصاصات (H^1NMR) للمركبات المحضرة (A_2–A_7).

جدول (1) يبين الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة.

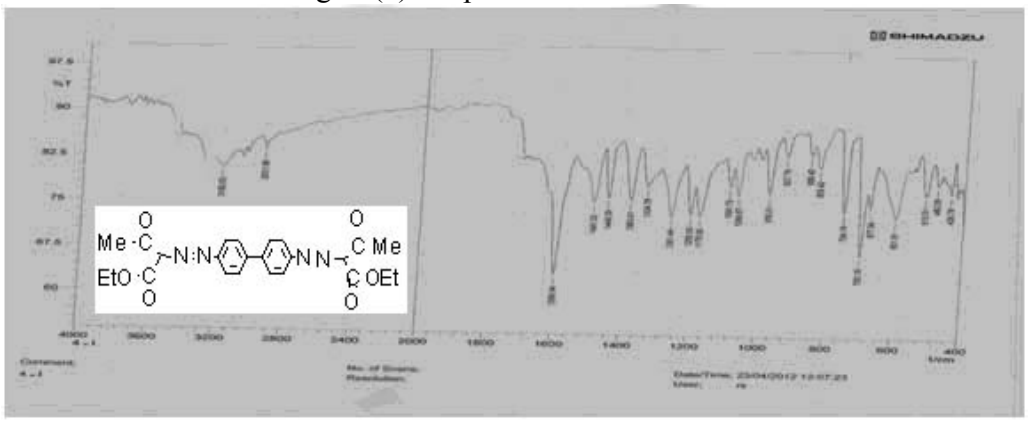
المركب	الصيغة الجزيئية	نسبة الناتج	اللون	CHN	C٪	H٪	N٪
A_1	$C_{24}H_{26}O_4N_4$	58	بني غامق	المحسوب العملي	61.79 61.77	5.62 5.51	-
A_2	$C_{32}H_{26}O_2N_8$	55	بني غامق	المحسوب العملي	69.30 69.20	4.73 4.69	-
A_3	$C_{20}H_{18}O_2N_8$	64	بني محمر	المحسوب العملي	59.69 59.61	4.51 4.40	-
A_4	$C_{34}H_{30}N_8$	60	بني	المحسوب العملي	74.16 74.12	5.49 5.39	-
A_5	$C_{22}H_{22}N_8$	65	بني	المحسوب العملي	66.31 66.20	5.57 5.47	-
A_6	$C_{20}H_{16}O_4N_6$	78	بني فاتح	المحسوب العملي	59.40 59.32	3.99 3.79	-

جدول (2) : أمتصاصات (H^1 NMR) للمركبات المحضرة (A_2-A_7)

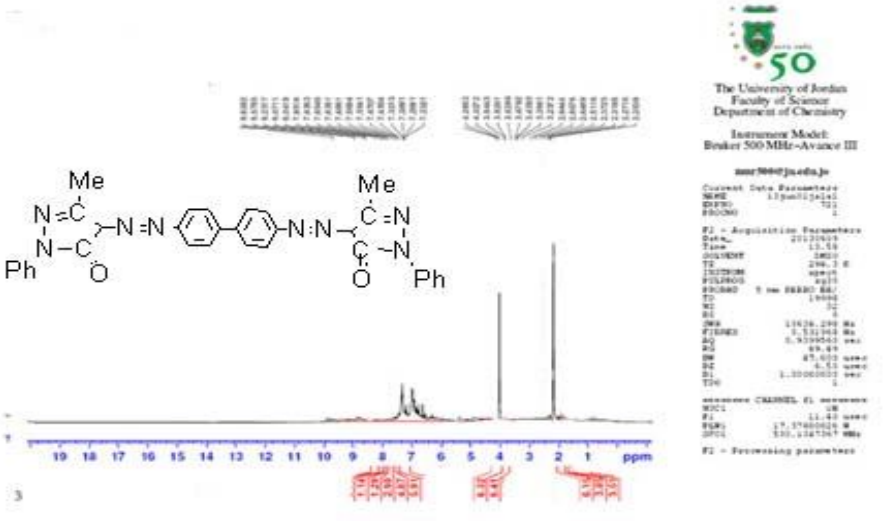
No.	compound	Notes
A_2		δ 2.96 ppm (s, for the CH_3 proton) δ 1.68-1.78ppm (m, for the CH_3 CH2 proton) δ 5.4 ppm (s, for the CH proton) 7.98-7.54 ppm (m,for the proton phenyl group)
A_3		δ 1.96 ppm (s, for the CH_3 proton) δ 4.2 ppm (s, for the CH proton) 7.98-7.34 ppm (m,for the proton phenyl group)
A_4		δ 1.93 ppm (s, for the CH_3 proton) δ 4.2 ppm (s, for the CH proton) 7.98-7.18ppm (m,for the proton phenyl group) δ 8.2 ppm (s, for the NH proton)
A_5		δ 1.96,2.2 ppm (s, for the CH_3 proton) δ 7.98-7.34 ppm (m,for the proton phenyl group)
A_6		δ 1.93,2. ppm (s, for the CH_3 proton) δ 7.58-7.18 ppm (m,for the proton phenyl group) δ 12.2 ppm (s, for the NH proton)
A_7		δ 1.99 ppm (s, for the CH_3 proton) δ 3.2 ppm (s, for the CH proton) δ 7.58-7.34 ppm (m,for the proton phenyl group)



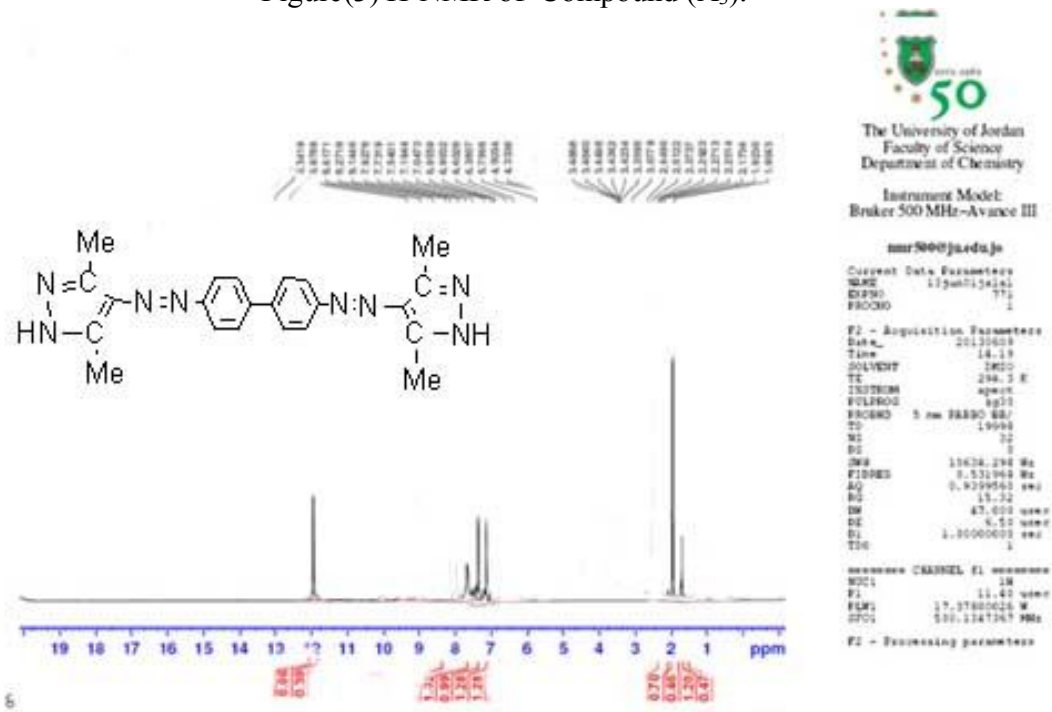
Figure(1)IR Spectrum of benzidine.



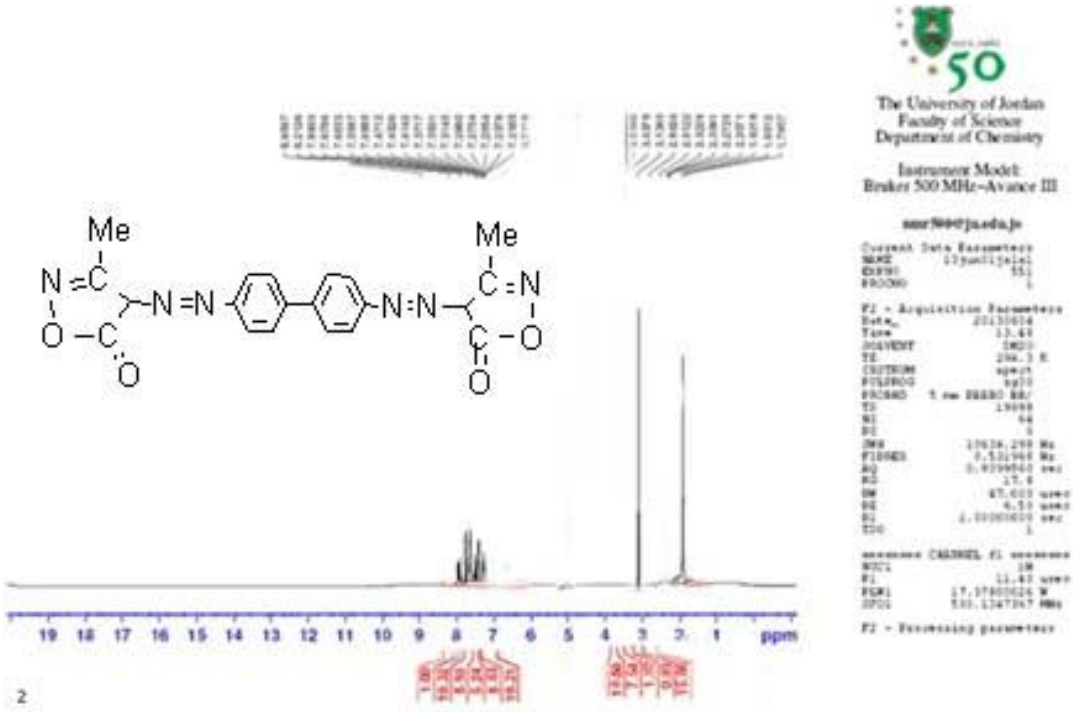
Figure(2)IR Spectrum of Compound (A_2).



Figure(3) H^1NMR of Compound (A_3).



Figure(4) H^1NMR of Compound (A_6).



Figure(5) H^1NMR of Compound (A_7).

References

Acheson. R. M, 1976, 1889, Introduction to the chemistry of Heterocyclic compound . rd ed. 3, John Wiley and Sons Inc., New York Azarifar. D, Ghasemnejad. H; Molecules, 2003,8,648-642. Buchner. E, Chem., Ber,22,2165.

Doamarrd.J.R, Blez. E. J, (Jr.) and French F. A., 1969, J. Medul. Chem

Dama. A, and Slack. R, 1959, J. Chem. Soc., 3061.

Desai. J.T, Desai. C. K, and Desai. K. R, 2008, J. Iran. Chem. Soc., 5, 1, 67-73.

Jikchin. Jinho Oh, Sang. Yong Jon and Sang. Hyun Park, 2002, Am. Chem. Soc, 19, 124, 5379-5374.

Knorr. L, Ber. T, 1883, Sch. Chem., Ges,16,2597

Lafta. S. J, 1999, Ph. D. Thesis, Al-Mustansiriya University.

Murthy. M., Rao. V. and Ranganatham. P, 1985, Indian Drugs,22,247

Mohee. A.Y, 2008, M.Sc. Thesis, Al-Kufa University.

Maurizio B., Domenica C. and Simonetta S., 2000, Nucleic acids Research,28,12,2383-2388.,13,173. Nagar. N, Shah. H,(2003), Indian J. Hetero cyclic Chem,42,3087. Natale. N.R, Rogers. M.E, and Stoples. R.T, 1999, J. Med. Chem

Quilico. A, and Gazz. C., 1941, Chem., Italy,71,327 ,Salem. A.T, 2008, Ph.D. Thesis, Al-Nahrin Univ,70,214-221. Tetsuo. M, 2004 , Bio. of Reprod.

Varma. B. L, 2003, Indian J. Hetero cyclic Chem.13 III

Wilson. C.O, Gisvold. O, and Doevge. R.F; Editor, 1977,Text book of organic medical and pharmaceutical chemistry, V th ed., J.B. Lippinncott Comp., USA,12,21.