

dc_270_11

**MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS
TÉZISEI**

**KONDENZÁLTVÁZAS KÉN- ÉS NITROGÉNTARTALMÚ
HETEROCIKLUSOS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE ÉS KÉMIAI
ÁTALAKÍTÁSAI**

FODOR LAJOS

**PÁNDY KÁLMÁN KÓRHÁZ
SZENT ISTVÁN EGYETEM**

GYULA, 2013

1. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉS

A kén- és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek sokrétű átalakíthatóságuk és felhasználhatóságuk miatt széles körben alkalmazott és vizsgált anyagok, jelentős részét képezik gyógyszerkincsünknek.

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetében és a Pándy Kálmán Kórház Központi Laboratóriumában több évtizede intenzív kutatások folynak a kén- és nitrogéntartalmú kondenzált heterociklusok előállításai és átalakításai tanulmányozása területén. Főleg 1,3-benzotiazinok és 1,4-benzotiazepinek kondenzáltvázas, változatosan szubsztituált származékait vizsgálták.

A korábbi munka folytatásaként célul tűztük ki újabb 1,3-benzotiazinok, a helyzeti izomer 3,1-benzotiazinok és indollal kondenzált tiazinok és további *S,N*-heterociklusok szintézisét, szerkezetük és reakcióik, valamint farmakológiai tulajdonságaik tanulmányozását.

2. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

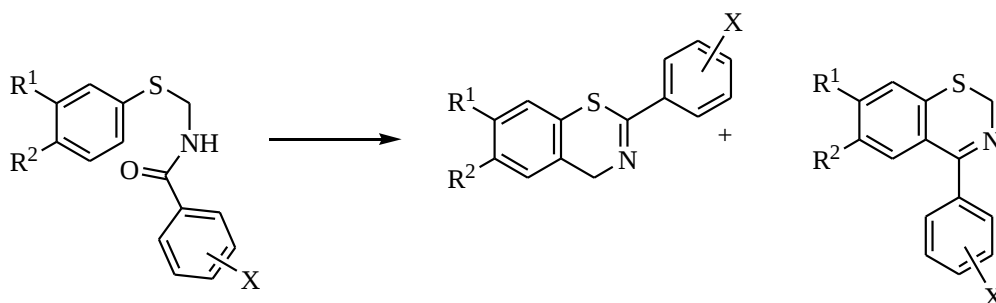
A szintézisek és a kémiai átalakítások során a modern preparatív szerves kémia makro- és félmikro módszereit alkalmaztuk. A kémiai reakciók követésére és az előállított anyagok tisztaságának ellenőrzésére elsősorban vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat végeztünk. Az előállított anyagok tisztítását és a termékelegyek szétválasztását frakcionált kristályosítással, valamint oszlopkromatográfiával végeztük. Az előállított új vegyületek szerkezetét és térszerkezetét IR spektroszkópia és tömegspektrometria mellett elsősorban ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR módszerek egy- és kétdimenziós változatainak segítségével, ill. egykristály röntgendiffrakciós analízissel határoztuk meg.

3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

3.1. Kondenzáltvázas tiazinok szintézise

3.1.1. 2*H*- és 4*H*-1,3-benzotiazinok^[1-5]

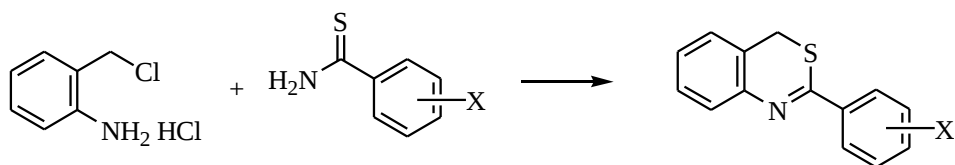
A két izomert változatosan szubsztituált *N*-(fenil-tio-metil)-savamidok *Bischler-Napieralski* gyűrűzárásával állítottuk elő; protonkatalizálta intermolekuláris átrendeződéssel a 4*H*-, elektrofil szubsztitúcióval néhány esetben a 2*H*-1,3-benzotiazinokat nyertük (1. ábra).



1. ábra

3.1.2. 3,1-Benzthiazinok^[6]

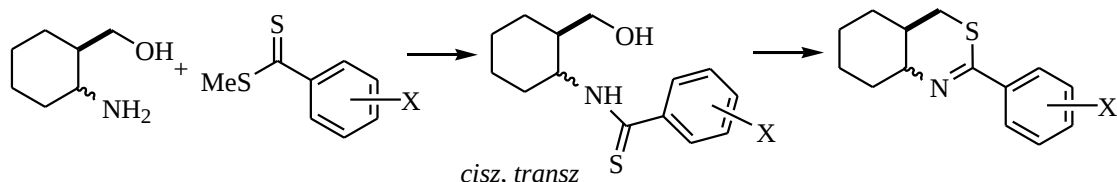
A 4*H*-3,1-benzthiazin-származékokhoz kétkomponensű reakcióval jutottunk. A 2-klórmetil-anilin hidrokloridot szubsztituált tiobenzamidokkal olvadék-fázisban, 110-120 °C-on reagáltatva jó termeléssel nyertük a kívánt kinolin analagon 2-aril-szubsztituált-4*H*-3,1-benzthiazinokat (2. ábra).



2. ábra

3.1.3. Hexahidro-3,1-benzthiazinok^[7]

Egyszerű és hatékony módszert dolgoztunk ki a thiazinok előállítására: a *cisz*- és *transz*-aminoalkoholokat szubsztituált metil-ditiobenzóáttal reagáltattuk savkatalízis mellett és a nyert tiobenzamid-származékokat sósavas etanolban a kívánt thiazinokká alakítottuk (3. ábra).



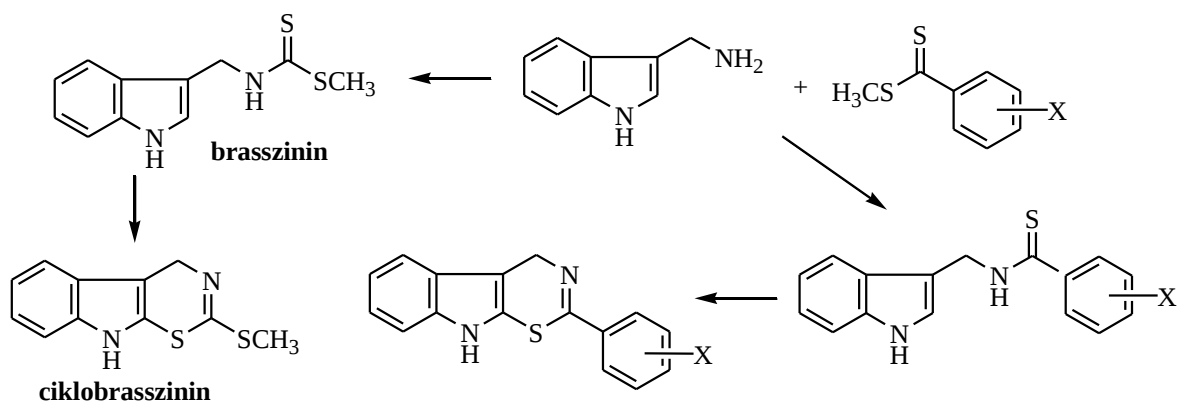
3. ábra

3.1.4. Tiazinoindolok

Az indollal *b* helyzetben kondenzált thiazin származékokra a természetben ritkán előforduló kéntartalmú alkaloidok hívták fel a figyelmet. Japán kutatók a tiazinoindol típusú fitoalexinek első képviselőjét (ciklobrassinin) kínai kelből izolálták, szerkezetüket felderítették és később szintézisüket is leírták.

3.1.4.1. 4,9-Dihidro-1,3-tiazino[6,5-*b*]indolok^[8]

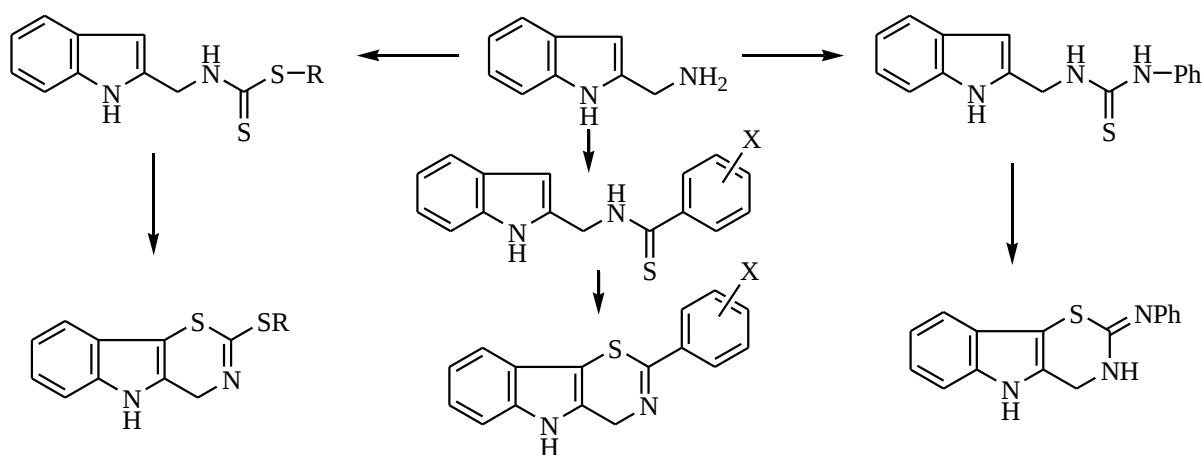
A kiindulási anyagul szolgáló 3-aminometil-indol előállítására új, hatékony, nem redukív eljárás kidolgozása után, e vegyületből kiindulva a megfelelő tiobenzamidokon át fenil-trimetil-ammonium-tribromiddal – mint brómforrással – *Hugerschhoff*-típusú gyűrűzárással nyertük a ciklobrassinint. A reakciót kiterjesztettük 2-aril-szubsztituált analagonok előállítására is (4. ábra).



4. ábra

3.1.4.2. 4,5-Dihidro-1,3-tiazino[5,6-*b*]indolok^[9-10]

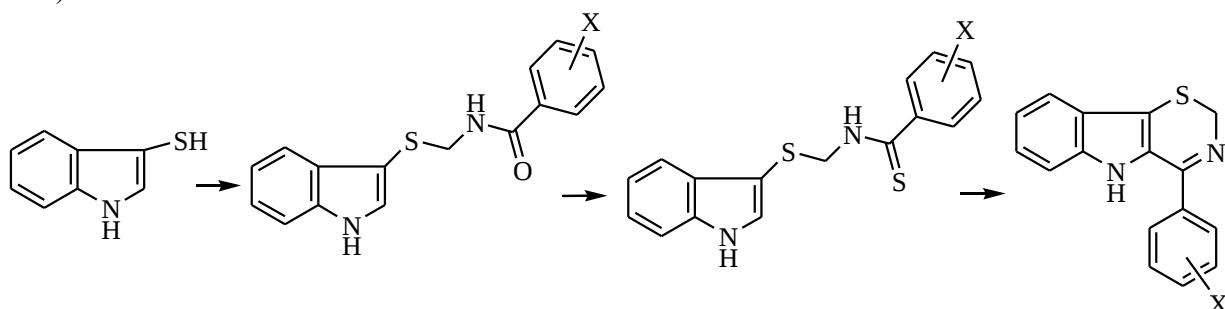
Hatékony eljárást dolgoztunk ki az irodalomban korábban nem ismert 2-szubsztituált 1,3-tiazino[5,6-*b*]indol-származékokra, a fitoalexin típusú vegyületek helyzeti izomerjeire. A 2-aminometil-indolból kiindulva a megfelelő ditiokarbamoil-, tiobenzoil-, és fenil-tiokarbamid közttermékek *Hugerschoff* reakciója jó termeléssel eredményezte az új vegyületeket (5. ábra).



5. ábra

3.1.4.3. 2,5-Dihidro-1,3-tiazino[5,6-*b*]indolok^[11]

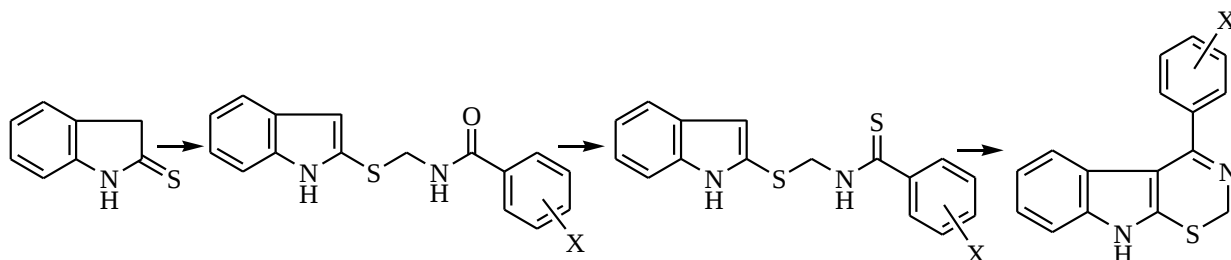
Az indol-3-tiol szelektív, jó termeléssel végbemenő benzoil-amino-metilezésére módszert dolgoztunk ki szubsztituált (aróil-aminometil)-triethylammónium kloridokkal, melyekből a harmalán alkaloid analogonok (4-aril-1,3-tiazino[5,6-*b*]indol-származékok) előállítását módosított *Bischler-Napieralski* reakcióval végeztük el. Kéncserét követően a megfelelő tioamidok metil-joddal kezelve metil-merkaptán eliminációval gyűrűt zártak (6. ábra).



6. ábra

3.1.4.4. 2,9-Dihidro-1,3-tiazino[6,5-*b*]indolok^[12]

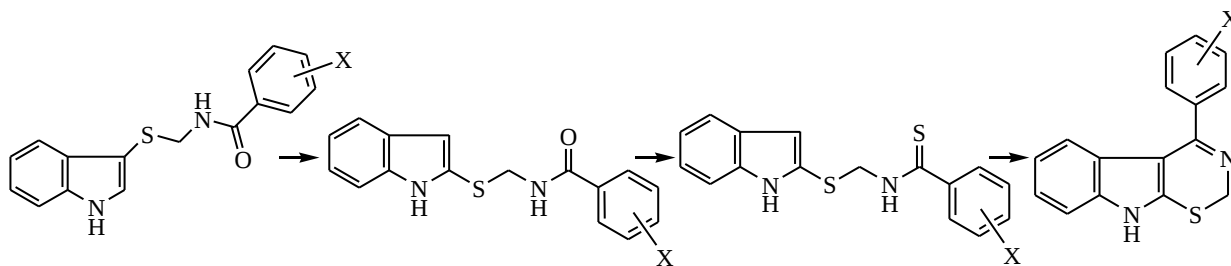
A γ -karbolin analogon származékok előállítását a 3.1.4.3. pontban leírt módszerrel valósítottuk meg indol-2-tionból kiindulva. Amidometilezést követően a *Lawesson's* reagenssel nyert tioamidok metil-jodiddal gyűrűt zárnak (7. ábra).



7. ábra

3.1.4.5. Átrendeződés (3→2)^[12]

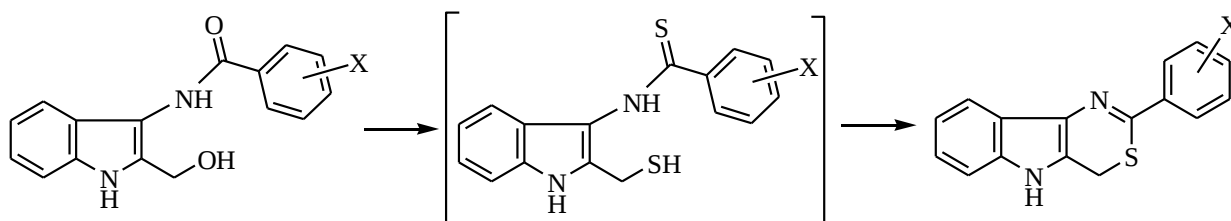
Megállapítottuk, hogy a szubsztituált 3-(aróil-aminometiltio)-indol-származékok *Bischler-Napieralski* reakciója során savas körülmények között az aróil-aminometiltio szubsztituens indol 2 helyzetébe vándorlása megy végbe. A reakciókörülmények optimalizálásával polifoszorsavban vagy trifluor-metánszulfonsavban az izomerizáció jó termeléssel szolgáltatta a szubsztituált 2-(benzoil-aminometiltio)-indol-származékokat, amely alternatív lehetőséget biztosított a 2,9-dihidro-1,3-tiazino[6,5-*b*]indolok szintézisére (8. ábra).



8. ábra

3.1.4.6. 4,5-Dihidro-1,3-tiazino[5,4-*b*]indolok^[13]

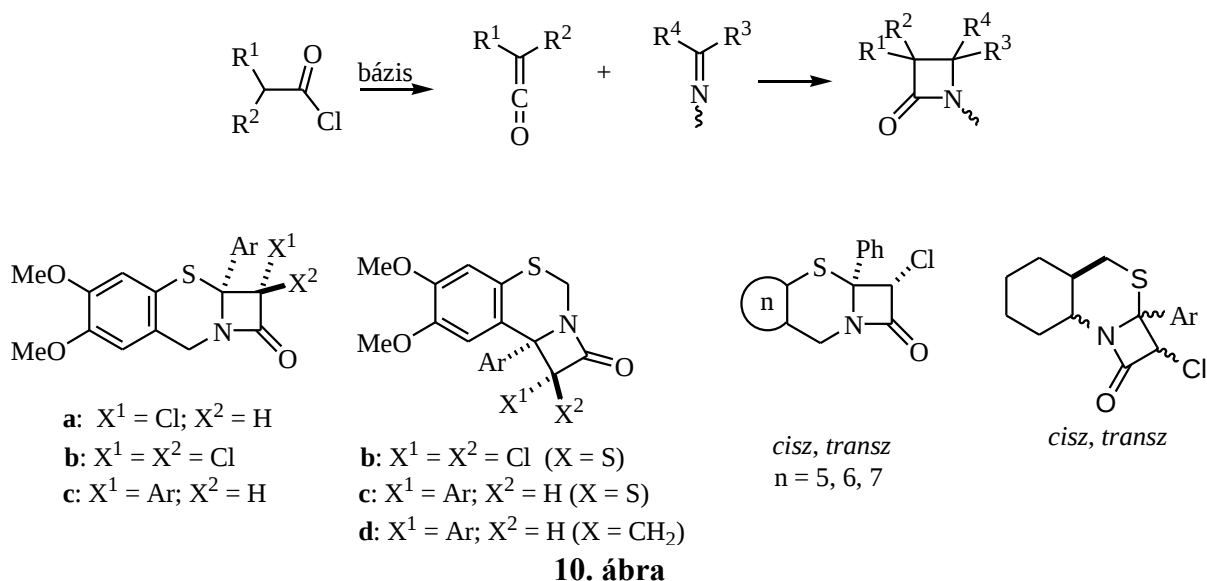
A 2-aril-1,3-tiazino[5,4-*b*]indol származékok előállítására egy lépéses eljárást dolgoztunk ki szubsztituált 3-aróilamino-2-hidroximetil-indol-származékokból *Lawesson's* reagenssel, szilikagél jelenlétében (9. ábra).



9. ábra

3.2. Tiazinokkal kondenzált- β -laktámok

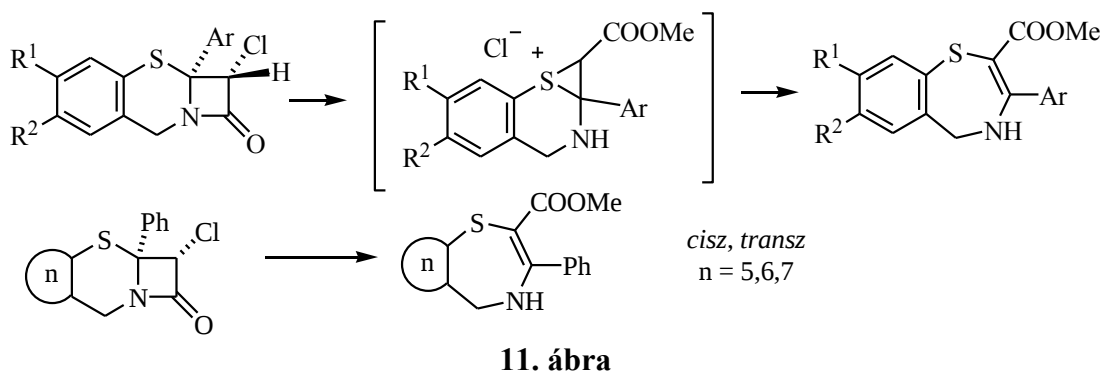
További vizsgálatainkhoz kiindulási anyagul szolgáló β -laktámokat szintetizáltunk Staudinger ketén-imin [2+2] típusú cikloaddíciós reakcióival (10. ábra).



3.3. Tiazinokkal kondenzált- β -laktámok reakciói nátrium-alkoholátokkal

3.3.1. 1,4-Tiazepinek szintézise klór- β -laktámokból

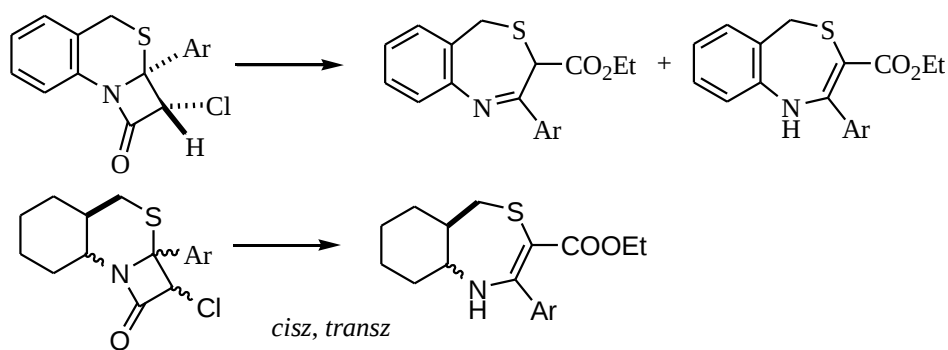
4,5-Dihidro-1,4-benzotiazepineket, valamint *cis*- és *transz*-alicyklusokkal kondenzált-1,4-tiazepineket állítottunk elő kiváló termeléssel a megfelelő klór- β -laktámokból alkoholban, nátrium-alkoholát jelenlétében történő melegítéssel (11. ábra).



3.3.2 4,1-Benzotiazepinek dezmotrópiája^[17-19]

A 3.3.1. pontban vázolt reakciót kiterjesztettük a 3,1-benzotiazin-klór- β -laktámok, ill az aromás gyűrűn telítetlen származékaira is. Az első esetben ritka jelenséget – dezmotrópiát – észleltünk, így mindkét lehetséges tautomer formát (imin, énamin) elkülönítettük és szerkezetüket IR és NMR módszerekkel meghatároztuk és röntgendiffrakciós méréssel megerősítettük. A hexahidro-származékok esetén a korábbi vizsgálatainkkal összhangban csak az énamin formát sikerült kimutatnunk (12. ábra).

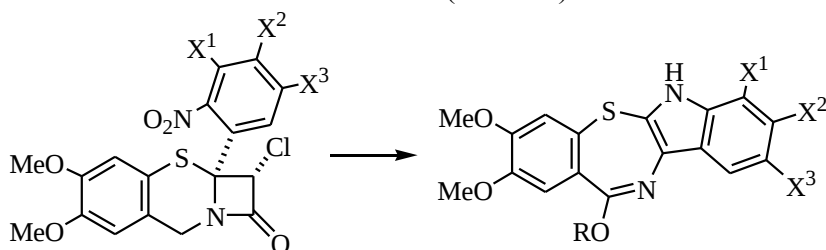
dc_270_11



12. ábra

3.3.3. Indolo[2,3-*b*][1,4]benzotiazepinek előállítása^[20-21]

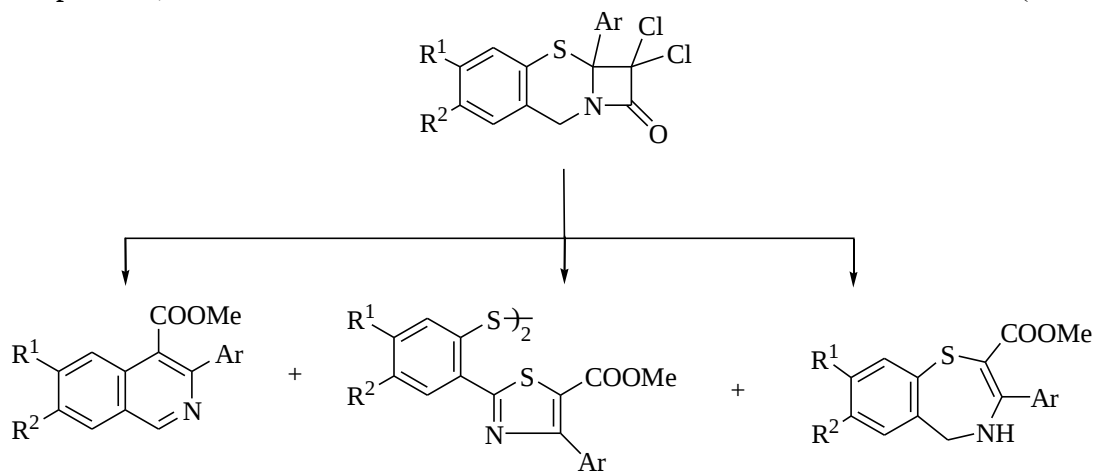
Anellált 2-nitro-aril-csoportot tartalmazó klór- β -laktámok 3.3.1. pontban vázolt reakciója új gyűrűrendszer kialakítását tette lehetővé, de a reakció példa az aromás nitrovegyületek nonreduktív indollá alakítására is (13. ábra).



13. ábra

3.3.4. Lineárisan kondenzált 1,3-benzotiazin-diklór- β -laktámok gyűrűtranszformációs reakciói^[23-24]

A kiindulási β -laktámok metanolban, nátrium-alkoholát jelenlétében 4,5-dihidro-1,4-benzotiazepinekké, szubsztituált tiazolokká és szubsztituált izokinolinokká alakulnak (14. ábra).

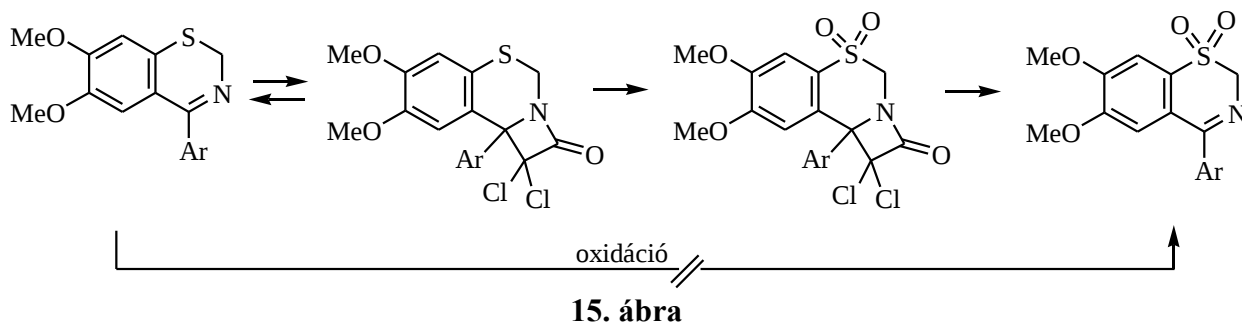


14. ábra

3.3.5. Staudinger és retro-Staudinger reakciók^[25]

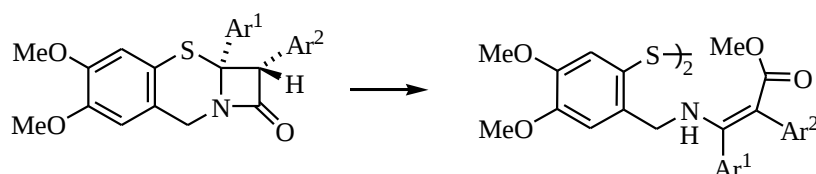
Az angulárisan kondenzált-1,3-benzotiazin-diklór- β -laktámok fenti reakciói tanulmányozása során rövid idő alatt kvantitatív hozammal a *Staudinger* reakció kiindulási gyűrűjéhez jutottunk. A vegyület e tulajdonságát az oxidációs reakcióval nem előállítható 1,3-

benztiazin szulfonjainak szintézisére használtuk. A β -laktám gyűrű védőcsoportként szerepelt (15. ábra).

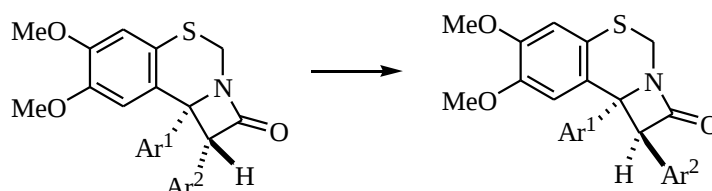


3.3.6. Diaril-1,3- β -laktámok reakciói^[26-27]

Eltérően viselkedtek a lineárisan- és angulárisan kondenzált-1,3-benzotiazin-diaril- β -laktámjai. Első esetben a várható reakció játszódott le: β -laktám-gyűrű alkoholízise, majd ezt követte a lánc tautomer kialakulása, amely a levegő oxigénjének hatására diszulfidként stabilizálódott (16. ábra).

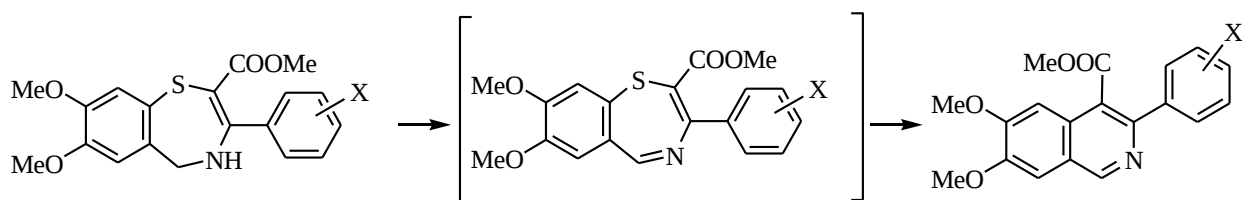


Az anguláris származékok esetén epimerizációt tapasztaltunk. A β -laktám gyűrűn vicinálisan elhelyezkedő *cisz* aril csoportok egymáshoz képest *transz* helyzetűvé váltak. Epimerizációt tapasztaltuk a megfelelő izokinolin-származékok esetén is. Kísérleteinket DFT számításokkal is alátámasztottuk (17. ábra).



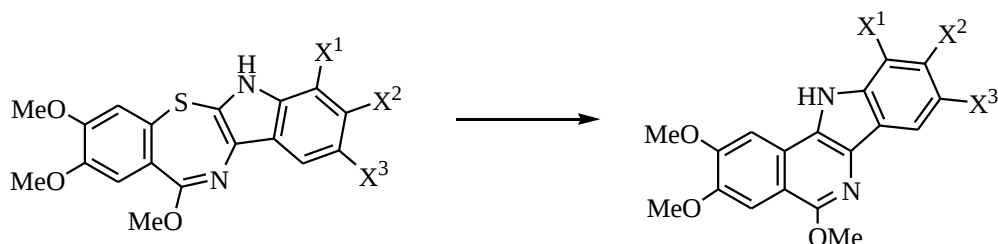
3.3.7. 1,4-Benzotiazepinek kéneliminációs reakciói^[1,21]

A telítetlen 1,4-benzotiazepinektől várható, hogy aromatizációra törekedve, kén kilépése mellett izokinolinokká alakuljanak. Néhány esetben az általunk szintetizált 4,5-dihidro-1,4-benzotiazepinjeinket *N*-klór-borostyánkősav-imiddel reagáltatva nyertük kén kilépése mellett a megfelelő izokinolinokat (18. ábra).



18. ábra

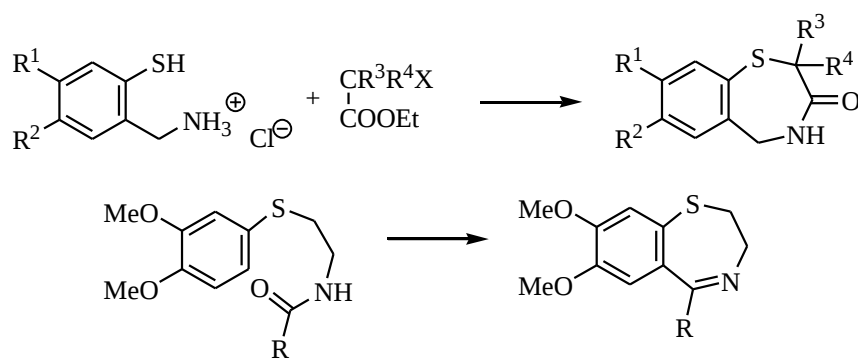
Az indolo[2,3-*b*][1,4]benzotiazepineket hő hatására a stabil indolo[3,2-*c*]izokinolinokká alakítottuk (19. ábra).



19. ábra

3.4. 1,4-Benzotiazepinek további előállításai^[14a-b, 15a-b]

A gyűrűtranszformációs reakciókkal nyert benzotiazepinek mellett további eljárásokat dolgoztunk ki 1,4-benzotiazepinek szintézisére. Így *Bischler-Napieralski* reakcióval a 2,3-dihidro-, míg 2-merkaptó-benzilammónium-kloridból kiindulva a 3-oxo-1,4-benzotiazepineket állítottuk elő (20. ábra).

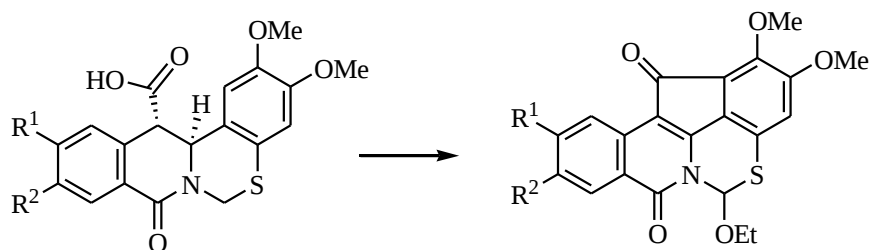


20. ábra

3.5. Tioprotoberbán váz kialakítása^[28-33]

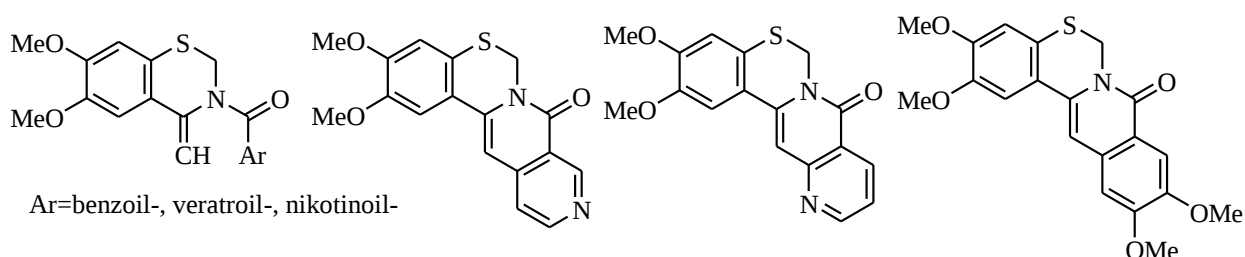
Az 1,3-benzotiazinok és a 3,4-dihidro-izokinolinok közötti szerkezeti rokonság miatt próbálkoztunk a tioprotoberbán váz kialakítására. Termikus és fotokémiai úton több szintézist valósítottunk meg. 2*H*-1,3-Benzotiazinok homoftálsav-anhidridekkel tetraciklusokká alakulnak, amelyek tionil-klorid hatására, oxidatív *Friedel-Crafts* gyűrűzárást követően *Pummerer*-szerű átalakulással a farmakológiailag nagy jelentőségű, topoizomeráz gátló hatással rendelkező indeno-izokinolin szerkezeti elemet is tartalmazó pentaciklussá rendeződnek (21. ábra).

dc_270_11



21. ábra

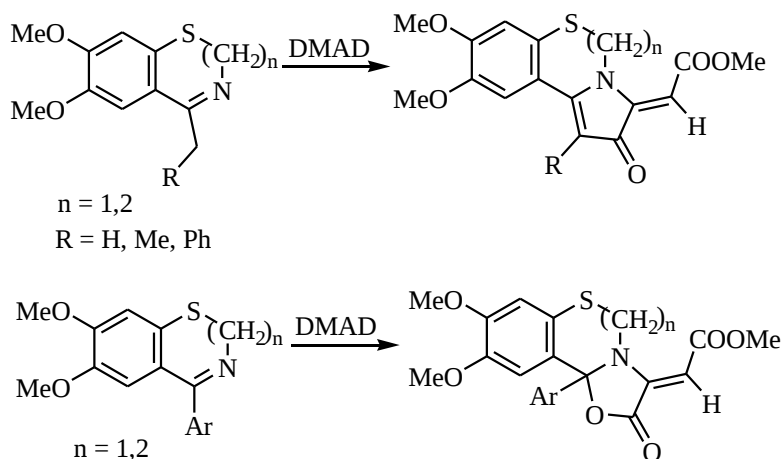
A megfelelő énamidok (aróil, illetve nikotinoil) fotokémiai reakciója tio-, és azatio-protobérban vázas vegyületeket eredményez (22. ábra).



22. ábra

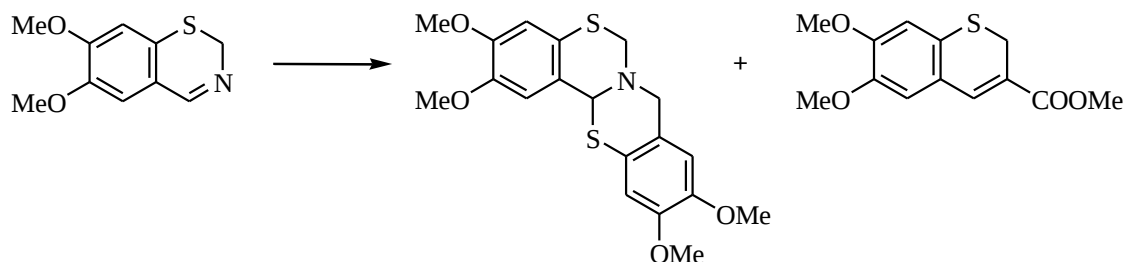
3.6. 1,3-Benzotiazinok és 1,4-benzotiazepinek reakciói acetilén-dikarbonsav-észterekkel^[34-37]

A reakciókörülmények (oldószer, hőmérséklet) és a kiindulási anyag függvényében várt és nem várt reakciókkal találkoztunk. Az aril-1,3-benzotiazinok és 1,4-benzotiazepinek, illetve alkil-, arilalkil-származékai a várt reakciótermékeket produkálták (23. ábra).



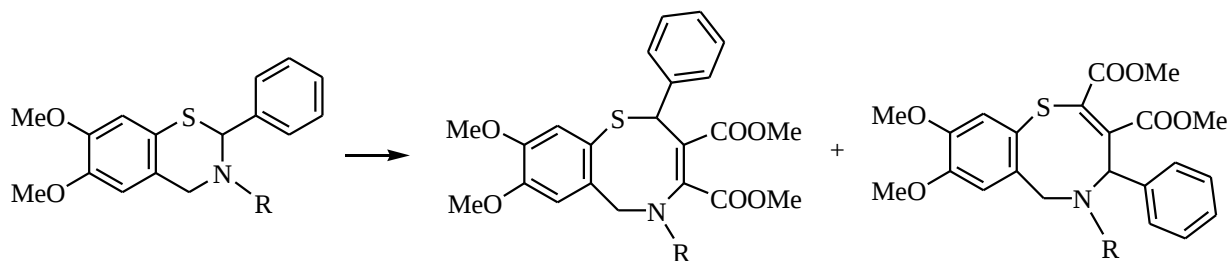
23. ábra

Vizes metanolban átrendeződéssel 1,3-benzotiazino[4,3-*b*][1,3]benzotiazinszármazékot („dítioxilopinin”) és tiopiránt kaptunk (24. ábra).



24. ábra

Két 1,5-benzotiazocin-izomert állítottunk elő dihidro-1,3-benzotiazinokból. A két izomer keletkezése az acetilén-dikarbonsav-észter eltérő támadáspontjával (*S*-, ill. *N*-) magyarázható (25. ábra).



25. ábra

4. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTHATÓSÁGA

Az új szintézismódszereink hasznosíthatók az adott típusú vegyületek újabb képviselőinek előállítására és így felhasználhatók a gyógyszerkutatásban is. Vegyületeink néhány farmakológiai hatását vizsgálták, így található közöttük simaizomgörcsoldó, gyulladáscsökkentő és vérnyomáscsökkentő hatású anyag. Vegyületeink között jelentős tumorgátló hatásút találtunk. Néhány származék már nanomolos koncentrációban is aktív volt. Az *in vitro* tumorelles hatást MTT-tesztel végezték. Jelenleg *in vivo* állatkísérletek folynak. Az általunk szintetizált vegyületek egy-egy képviselőjét az Acros Organics vállalat forgalmazza.

5. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- [1] **L. Fodor**, D. B. MacLean,
Sulfur extrusion from 1,4-benzothiazepines: formation of 3-aryl-4-carbomethoxyquinolines.
Can. J. Chem. **1987**, 65, 18-20.
- [2] J. Szabó, E. Bani-Akoto, Gy. Dombi, G. Günther, G. Bernáth, **L. Fodor**,
Ring-Closure Reaction of *N*-Arylthiomethylaroylamides to 1,3-Benzothiazines.
J. Heterocyclic Chem. **1992**, 29, 1321-1324.
- [3] J. Szabó, E. Bani-Akoto, Gy. Dombi, G. Bernáth, **L. Fodor**, P. Sohár,
Synthesis of Quinazolino-1,3-benzothiazine Derivatives.
J. Heterocyclic Chem. **1992**, 29, 1513-1517.
- [4] **L. Fodor**, G. Bernáth, J. Sinkkonen, K. Pihlaja,
Synthesis and Structural Characterisation of 4*H*-1,3-Benzothiazine Derivatives.
J. Heterocyclic Chem. **2002**, 39, 927-931.
- [5] **L. Fodor**, P. Csomós, A. Csámpai, P. Sohár,
A Convenient Synthesis of 1,4-Benzothiazepines from 1,3-Benzothiazines via the Ring Transformation of β -Lactam-Condensed 1,3-Benzothiazine Derivatives.
Synthesis **2010**, 17, 2943-2948.
- [6] P. Csomós, **L. Fodor**, G. Bernáth, J. Sinkkonen, J. Salminen, K. Wiinamäki, K. Pihlaja,
Novel β -lactam condensed 3-thiaquinolines: an efficient synthesis and structural characterization.
Tetrahedron **2008**, 64, 1002-1011.
- [7] **L. Fodor**, P. Csomós, F. Fülöp, A. Csámpai, P. Sohár,
Preparation and ring transformation of isomeric β -lactam derivatives of bicyclic 1,3-thiazines.
Tetrahedron **2013**, 69, 410-417.
- [8] P. Csomós, **L. Fodor**, P. Sohár, G. Bernáth,
Synthesis of thiazino[6,5-*b*]indole derivatives, analogues of the phytoalexin cyclobassinin. A new method for preparation of 3-aminomethylindole.
Tetrahedron **2005**, 61, 9257-9262.
- [9] P. Csomós, I. Zupkó, B. Réthy, **L. Fodor**, G. Falkay, G. Bernáth,
Isobassinin and its analogues: Novel types of antiproliferative agents.
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2006**, 16, 6273-6276.
- [10] P. Csomós, **L. Fodor**, I. Mándity, G. Bernáth,
An efficient route for the synthesis of 2-arylthiazino[5,6-*b*]indole derivatives.
Tetrahedron **2007**, 63, 4983-4989.

- [11] P. Csomós, **L. Fodor**, G. Bernáth, A. Csámpai, P. Sohár,
Synthesis of 4-thiaharmalan analogue 4-aryl-1,3-thiazino[5,6-*b*]indole derivatives by prevention of rearrangements to position two of the indole moiety.
Tetrahedron **2008**, 64, 8646–8651.
- [12] P. Csomós, **L. Fodor**, G. Bernáth, A. Csámpai, P. Sohár,
An expeditious synthesis for γ -carboline analogue 4-aryl-1,3-thiazino[6,5-*b*]indole derivatives via the trifluoromethanesulfonic acid-promoted isomerization of 3-amidomethylthioindole intermediates to 2-indolyl sulfides.
Tetrahedron **2009**, 65, 1475-1480.
- [13] P. Csomós, **L. Fodor**, G. Bernáth, A. Csámpai, P. Sohár,
One-Step Ring-Closure Procedure for 4,5-Dihydro-1,3-thiazino[5,4-*b*]indole Derivatives with Lawesson's Reagent. The Fifth Dihydro-1,3-thiazino[*b*]indole Isomer.
J. Heterocyclic Chem. **2011**, 48, 1079-1084.
- [14a] J. Szabó, **L. Fodor**, Á. Katócs, G. Bernáth, P. Sohár,
Synthesis and Transformations of 4,5-Dihydro-1,4-benzothiazepin-3(2*H*)-one Derivatives.
Chem. Ber. **1986**, 119, 2904-2913.
- [14b] J. Szabó, **L. Fodor**, Á. Katócs, G. Bernáth,
4,5-Dihidro-1,4-benzthiazepin-3(2*H*)-on származékok szintézise és átalakításai.
Magyar Kémiai Folyóirat **1987**, 93, 139-144.
- [15a] J. Szabó, G. Bernáth, Á. Katócs, **L. Fodor**, P. Sohár,
Synthesis and spectroscopic investigations of 1,4-benzothiazepine derivatives.
Can. J. Chem. **1987**, 65, 175-181.
- [15b] J. Szabó, G. Bernáth, Á. Katócs, **L. Fodor**, P. Sohár,
1,4-Benzotiazepinszármazékok szintézise és spektroszkópiai vizsgálata.
Magyar Kémiai Folyóirat **1987**, 93, 269-276.
- [16] **L. Fodor**, J. Szabó, G. Bernáth, P. Sohár,
New Convenient Synthesis of 1,4-Benzothiazepines.
Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 753-756.
- [17] P. Csomós, **L. Fodor**, J. Sinkkonen, K. Pihlaja, G. Bernáth,
New isomers of 4,1-benzothiazepines. The first evidence for the desmotropy of seven-membered heterocycles.
Tetrahedron Lett. **2006**, 47, 5665-5667.
- [18] P. Csomós, **L. Fodor**, A. Csámpai, P. Sohár,
Exceptional isolation of both imine and enamine desmotropes of 4,1-benzothiazepines.
Tetrahedron **2010**, 66, 3207-3213.
- [19] T. Holczbauer, L. Fábián, P. Csomós, **L. Fodor**, A. Kálmán,
Annular desmotropy of three pairs of seven-membered heterocycles confirmed by X-ray crystallography.
CrystEngComm **2010**, 12, 1712-1717.

- [20] **L. Fodor**, P. Csomós, T. Holczbauer, A. Kálmán, A. Csámpai, P. Sohár,
Expected and unexpected reactions of 1,3-benzothiazine derivatives, I. Ring transformation of β -lactam-condensed 1,3-benzothiazines into 4,5-dihydro-1,4-benzothiazepines and indolo-1,4-benzothiazepines.
Tetrahedron Lett. **2011**, 52, 224-227.
- [21] **L. Fodor**, P. Csomós, A. Csámpai, P. Sohár,
Novel indole syntheses by ring transformation of β -lactam-condensed 1,3-benzothiazines into indolo[2,3-*b*][1,4]benzothiazepines and indolo[3,2-*c*] isoquinolines.
Tetrahedron **2012**, 68, 851-856.
- [22] P. Sohár, K. Újszászy, J. Szabó, L. Simon, G. S. Talpas, **L. Fodor**, G. Bernáth,
Synthesis and Steric Structure of *cis*- and *trans*-Alicycle-Fused Dihydrothiazepines.
Magn. Reson. Chem. **1991**, 29, 928-932.
- [23] **L. Fodor**, J. Szabó, G. Bernáth, P. Sohár, Gy. Argay, A. Kálmán, J. Tamás,
Conversion of 6 α -phenyl-7,7-dichloro-2,3-(2',3'-dimethoxy-benzo)-1-thiaoctem in the presence of base.
Tetrahedron **1988**, 44, 7181-7184.
- [24] **L. Fodor**, P. Csomós, A. Csámpai, P. Sohár,
Ring transformations of β -lactam-condensed 1,3-benzothiazines to isoquinoline and thiazole derivatives by sulfur extrusion and addition sequences.
Tetrahedron **2012**, 68, 6581-6586.
- [25] **L. Fodor**, P. Csomós, A. Csámpai, P. Sohár,
Staudinger and retro-Staudinger reactions. The dichloro- β -lactam moiety as a useful handle for the synthesis of 4-aryl-2*H*-1,3-benzothiazine 1,1-dioxides.
Tetrahedron Lett. **2010**, 51, 3205-3207.
- [26] **L. Fodor**, P. Csomós, B. Károlyi, A. Csámpai, P. Sohár,
Investigation of ring transformations of diaryl- β -lactams condensed with 1,3-benzothiazines.
ARKIVOC **2012**, (v) 37-46.
- [27] **L. Fodor**, P. Csomós, F. Fülöp, A. Csámpai, P. Sohár,
An unexpected isomerization of 1,3-benzothiazine and isoquinoline-condensed β -lactams.
J. Mol. Struct. **2010**, 983, 54-61.
- [28] **L. Fodor**, J. Szabó, G. Bernáth, P. Sohár, D. B. MacLean, R. W. Smith, I. Ninomiya, T. Naito,
Synthesis of 6*H*,8*H*-Isoquino[2,3-*c*][1,3]benzothiazin-8-ones.
J. Heterocyclic Chem. **1989**, 26, 333-337.
- [29] P. Sohár, **L. Fodor**, J. Szabó, G. Bernáth,
Configuration and Solvent-Dependent Conformation of Thiaprotoberberines.
Magn. Reson. Chem. **1989**, 27, 145-149.

- [30] J. Wang, R. W. Smith, **L. Fodor**, D. B. Maclean,
Fragmentation of Enamides Derived from 6,7-Dimethoxy-4-methyl-2*H*-1,3-benzothiazin and 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-methylisoquinoline.
Org. Mass Spectrom. **1989**, 24, 830-836.
- [31] J. Szabó, G. Bernáth, **L. Fodor**, P. Sohár,
A new facile synthesis of thiaprotoberberines.
Acta Chim. Hung. **1988**, 125, 857-861.
- [32] **L. Fodor**, D. B. Maclean,
Isomeric 6*H*,8*H*-naphthyridino-1,3-benzothiazin-8-ones.
Can. J. Chem. **1987**, 65, 636-638.
- [33] **L. Fodor**, P. Csomós, J. Molnár, I. Zupkó, A. Csámpai, P. Sohár,
Unexpected Formation of Indenoisoquinoline Derivatives from Thia Analogues of Protoberberine Alkaloids.
Lett. Org. Chem. **2011**, 8, 450-453.
- [34] **L. Fodor**, G. Bernáth, P. Sohár, D. Gröschl, H. Meier,
An Unexpected Reaction Between 6,7-Dimethoxy-2*H*-1,3-benzothiazine and Dimethyl Acetylenedicarboxylate.
Monatsh. Chem. **2006**, 137, 231-234.
- [35] J. Szabó, **L. Fodor**, E. Bani-Akoto, P. Sohár, Gy. Jerkovich, Gy. Dombi, G. Günther, G. Bernáth,
Unexpected cycloaddition reactions during quaternization of 6,7-Dimethoxy-2*H*-1,3-Benzothiazine.
ACH-Models Chem. **1994**, 131, 345-350.
- [36] **L. Fodor**, P. Csomós, G. Bernáth, P. Sohár, T. Holczbauer, A. Kálmán,
Reaction of 1,3-benzothiazines and 1,4-benzothiazepines with dimethyl acetylenedicarboxylate.
Monatsh. Chem. **2010**, 141, 431-436.
- [37] **L. Fodor**, P. Csomós, A. Csámpai, P. Sohár, T. Holczbauer, A. Kálmán,
Expected and unexpected reaction of 1,3-benzothiazine derivatives, II. Formation of isomeric 5,6-dihydro-1,5-benzothiazocines.
Tetrahedron Lett. **2011**, 52, 592-594.