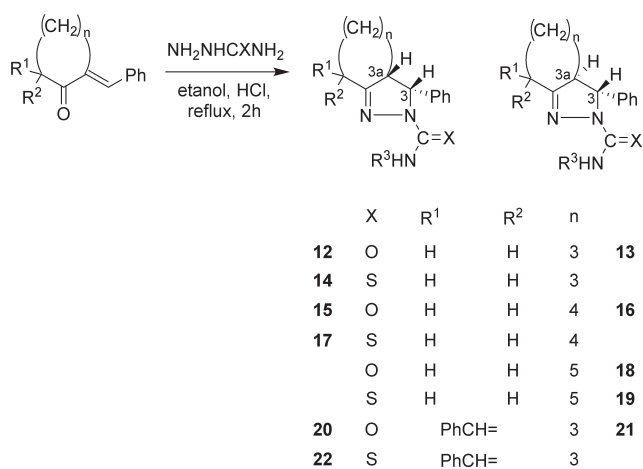
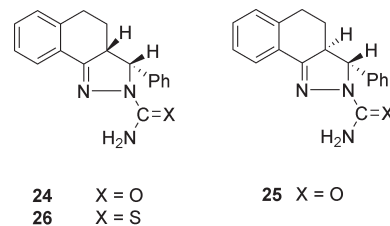


Lóránd Tamás és mtsai. a gyűrűs α,β -telítetlen ketonok és szénsav- valamint hidrazinszármazékok reakcióit tanulmányozták ugyanebben a kutatócsoportban.³ A 2-benzilidén-1-ciklohexanon és -cikloheptanon szemikarbaziddal savas közegben minden esetben 3-H,3a-H *cisz*- és *transz*-bicyklusos diasztereomer pirazolinokat (**12-13**, **15-16**) adták. 2-Benzilidén-1-ciklooktanonból viszont csak a *transz* származék keletkezett (**18**). A tioszemikarbaziddal végrehajtott reakciók csak a *cisz* diasztereomert (**14**, **17**) eredményezték. A nyolctagú telítetlen keton reakciójában ekkor is csak a *transz* diasztereomer képződött (**19**).⁶ (5. Ábra) A 2,6-dibenzilidén-1-ciklohexanon szemikarbaziddal két diasztereomert adott (**20**, **21**), míg a tioanalóggal csak a *cisz*-vegyület (**22**) keletkezett.⁶ (5. Ábra)



5. Ábra. 2-Benzilidén-ciklanonok és 2,6-dibenzilidén-ciklohexanon reakciója szemi- és tioszemikarbaziddal

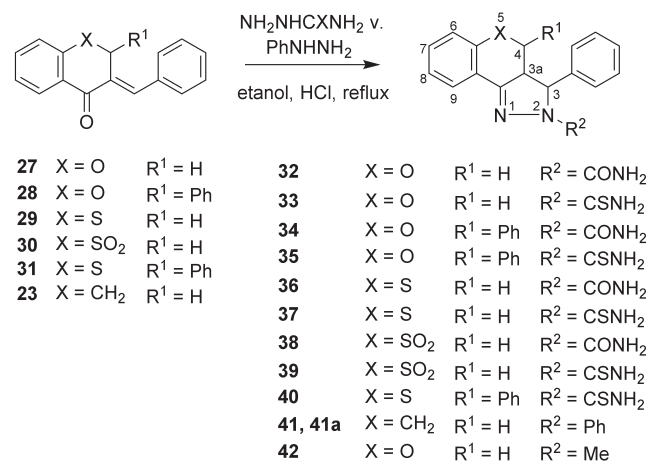
Abban az esetben, mikor mindkét diasztereomer rendelkezésre állt, a 3-H és 3a-H kémiai eltolódások valamint a $J_{3,3a}$ csatolási állandók segítségével a diasztereomerek azonosíthatók voltak. A következő tendencia érvényesült itt a 3a-H kémiai eltolódásában: a δ 3a-H *transz* < δ 3a-H *cisz* a szomszédos fenilcsoport diamágnese hatása miatt. A **14** és **17** tiokarbamoil vegyületek relatív konfigurációjának meghatározása a vegyületek hidrogén-peroxiddal végzett oxidációjával történt. Ekkor a megfelelő *cisz* konfigurációjú karbamoil-vegyületek (**12** és **15**) keletkeztek. A diasztereomerek szerkezetét ¹³C NMR spektroszkópiai adatok, valamint a **20-21** diasztereomer pár röntgenkristallográfiai felvételei is alátámasztották.⁶ Hasonló eredmények voltak megfigyelhetők az (*E*)-2-benzilidén-1-tetralon (**23**) szemikarbaziddal és tioszemikarbaziddal lejátszódó kondenzációjánál is (**24-26**).⁶ (6. Ábra)



6. Ábra. 2-Benzilidén-1-tetralon és szemi- il. tioszemikarbaziddal nyert reakciótermékek

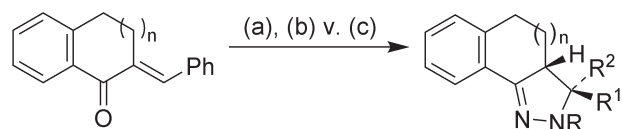
Az eredmények alapján megállapítható volt, hogy a *cisz-transz* izomerarány a karbociklusos gyűrű méretétől függően változott; a magasabb gyűrűtagszámú ketonok esetén csak a *transz* izomer képződött. A jelenség magyarázata, hogy a nagyobb méretű gyűrűk esetén a *cisz* diasztereomerekben taszító kölcsönhatások lépnek fel.

A fenti gyűrűzárási reakciókat elvégeztük 3-benzilidén-kromán-4-on (**27**), -flavanon (**28**), -1-tiokromán-4-on (**29**), -1-tiokromán-4-on-1,1-dioxid (**30**) és -1-tioflavanon (**31**) kiindulási ketonokkal is. (7. Ábra)



7. Ábra. Heterociklusos ketonok reakciója hidrazinszármazékokkal

A szemikarbaziddal ill. tioszemikarbaziddal végzett savkatalizált reakciókban minden esetben csak egy diasztereomert, 3-H-3a-H *cisz*-pirazolinokat (**32-40**) kaptuk.⁷ (7. Ábra). A vegyületek konfigurációjának meghatározása céljából, referenciavegyületként az (*E*)-2-benzilidén-1-tetralon (**23**) és fenilhidrazin reakciójával a **41** pirazolint szintetizáltuk, melynek szerkezetét összevetettük az előzőleg már közölt *transz* izomerként leírt **41a** szerkezetével⁸. Az előzőleg nyert **42** ugyancsak referenciavegyületként szolgált⁸. A szerkezetigazolásban ill. a relatív konfiguráció meghatározásában a ¹H és ¹³C NMR mellett itt a homonukleáris ¹H-¹H-n.O.e. méréseket is felhasználtunk. Az előbb említett tendencia érvényesült itt is a 3a-H kémiai eltolódásában. Azonban ezt a hatást még befolyásolják a R¹, R², és az X csoportok is kisebb mértékben. Ezért a proton-proton-n.O.e. méréseknek volt diagnosztikus jelentőségük; így a rendelkezésre álló egyetlen izomer konfigurációját is egyértelműen azonosítani tudtuk.



23, n = 1
23a, n = 2

43-46, 48-49

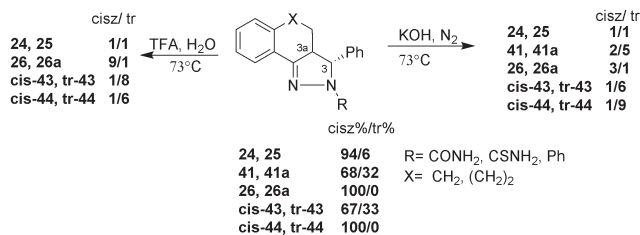
Vegyület	n	R	Módszer	R ²	R ¹
<i>cisz-43</i>	2	CONH ₂	(a)	Ph	H
<i>transz-43</i>	2	CONH ₂	(a)	H	Ph
<i>cisz-44</i>	2	CSNH ₂	(a)	Ph	H
<i>transz-44</i>	2	CSNH ₂	*	H	Ph
<i>cisz-45</i>	2	Ph	(a)	Ph	H
<i>transz-45</i>	2	Ph	(a)	H	Ph
<i>transz-46</i>	2	Me	(b)	H	Ph
<i>cisz-47</i>	2	H	(a)	Ph	H
<i>transz-47</i>	2	H	(a)	H	Ph
<i>cisz-48</i>	2	COMe	(c)	Ph	H
<i>transz-48</i>	2	COMe	(c)	H	Ph
<i>cisz-49</i>	1	COMe	(c)	Ph	H
<i>transz-49</i>	1	COMe	(c)	H	Ph

* A vegyület a *cisz-44* izomerizációjából keletkezett.
a) NH₂NHR, etanol, HCl, reflux; b) NH₂NHR, etanol;
c) NH₂NH₂, Ecetsav.

8.Ábra. 2-Benzilidén-benzoszuberonok reakciója hidrazinszármazékokkal

Kísérleteinket kiterjesztettük a héttagú gyűrűs kiindulási anyagokra, az (*E*)- 2-benzilidén-1-benzoszuberonokra (**23a**) is. A szemikarbaziddal és fenilhidrazinnal végzett savkatalizált reakciók *cisz-transz* diasztereomer elegyet eredményeztek (*cisz-43*, *transz-43*, *cisz-45*, *transz-45*). Ezzel ellentétben, tioszemikarbazid alkalmazása esetén csak a *cisz* diasztereomer képződése volt megfigyelhető.⁹ (9. Ábra) Az igen reaktív metilhidrazin esetén csak a *transz-46* izomer képződött. A hidrazinnal lejátszódó reakciót etanolban és ecetsavban is elvégeztük. Mindkét esetben *cisz*- és *transz* izomerek képződése volt megfigyelhető. Utóbbi esetben a reakciók során acetileződés történt az N-2 atomon. A kromatográfiás módszerekkel elválasztott termékek szerkezetigazolása, a relatív konfigurációk meghatározása ¹H NMR, ¹³C NMR, valamint a proton-proton-n.o.e. módszerekkel történt.⁹

A tervezett biológiai vizsgálatok során a diasztereomerek összehasonlító vizsgálatát tűztük ki célul. A kondenzációs reakciókban nem képződő izomerek előállítására céljából tanulmányoztuk a kapott pirazolin izomerek különböző reakciókörülmények között lejátszódó epimerizációját. Itt csak a trifluoecetsavban (TFA) ill. az etanos KOH oldatban végzett reakciókat tárgyaljuk.¹⁰ (9. Ábra)

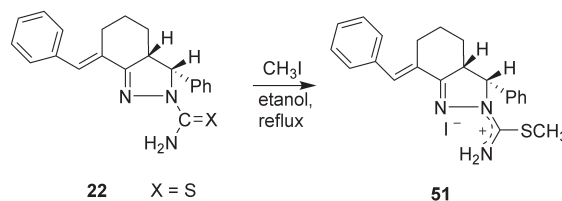
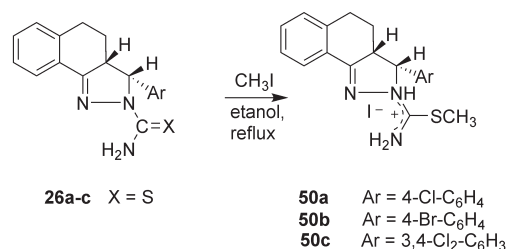


9. Ábra. Pirazolinok sav-bázis katalizált epimerizációja

Az epimerizációkat ¹H NMR módszerrel, a 3-H jel integráljának mérésével követtük. Kiindulási anyagként a rendelkezésre álló *cisz/transz* diasztereomer elegy (ld. előbb), vagy csak az egyik diasztereomer, a *transz-46* szolgált. A termékekben az egyensúlyi izomerarány a kétféle módszerrel (TFA, KOH) hasonlóan bizonyult. A *transz-46* származék a megkísérelt epimerizáció során nem változott. A termékelegyeket kromatográfiásan szétválasztottuk és az új anyagok szerkezetét ¹H NMR és ¹³C NMR módszerekkel igazoltuk. Tapasztalataink szerint a báziskatalizált izomerizáció volt a leghatékonyabb módszer.

Az epimerizáció mechanizmusát deuteroecetsavban -CH₃COOD- végzett kísérletekben vizsgáltuk. Ekkor a deutérium atom a 3a-helyzetbe épült be. Az epimerizáció mechanizmusa valószínűleg egy 3-pirazolinon-enamin intermedieren keresztül zajlik le proton katalízissel. Hasonló eredményeket kaptak Elguero és mtsai.¹¹

Összegezve a pirazolinokkal kapcsolatos szintetikus eredményeket, megállapítható volt, hogy a nagyobb gyűrűszámú ketonokból képződő *cisz* diasztereomerekben fellépő taszító kölcsönhatások miatt ezekben az esetekben csak a *transz* izomerek képződnek. A szemikarbaziddal, tioszemikarbaziddal és fenilhidrazinnal lejátszódó reakciók során, a reakcióelegyben dominálnak a kinetikusan kontrollált folyamatokban képződő *cisz* izomerek.^{6,9} Az epimerizációs reakciók során ezek részben a termodinamikailag stabilabb *transz* izomerekké átalakulnak.



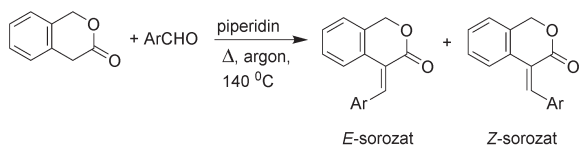
10. Ábra. Tiokarbamoil-szubsztituált pirazolinok alkilezése

Az irodalomban számos antimikrobiális hatású tioszemi-karbazon-származék (pl. metiszazon) ismert. Ez alapján terveztük a tioszemi-karbazid típusú vegyületek antibakteriális hatásának vizsgálatát. A biológiai kísérletekhez a pirazolinok jobb vízdoldékonysággal bíró S-alkil származékait szintetizáltuk.¹² (10. Ábra) Az ábrán csak néhány hatékony származék képlete került feltüntetésre. Vizsgálataink során az **50a-c** és **51** az alkalmazott standard baktérium törzsek közül a *S. saprophyticus*, *M. luteus* és a *B. subtilis* törzsekkel szemben igen alacsony minimális gátló koncentrációt (MIC) mutattak (**50a-c** és **51**: MIC: 12,5 µg/ml).¹²

3. (E)- és (Z)-4-arilidén-3-izokromanonok

Az izokromanonok családjában számos bioaktív anyagot, pl. a fuzarubin antibiotikumot találtak.¹³ E korábbi eredmények alapján az (E)-2-(arilidén)-1-tetralonokkal és az (E)-3-(arilidén)-4-kromanonokkal kapcsolatos kutatásainkat kiterjesztettük az izomer (E)-4-arilidén-3-izokromanonokra is.

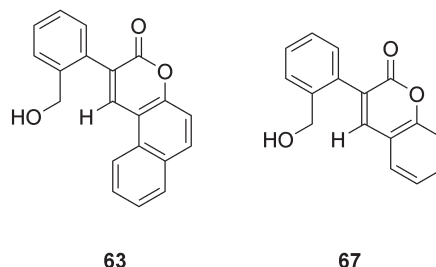
A 3-izokromanon gyűrű igen érzékeny a lúgos kezelésre - a lakton gyűrű könnyen felnyílik.¹⁴ Ezért a (E)-4-arilidén-3-izokromanonok szintézisében egy kíméletes módszert alkalmaztunk. A reakciót oldószermentes körülmények között, katalizátorként nyomnyi piperidint használva, 140 °C-on, argon atmoszférában végeztük. A reakciók során E- és Z- izomerek keletkezhetnek. Külön kísérletekkel igazoltuk, hogy a 140 °C-on való hevítés nem okoz E-Z izomerizációt, azaz a termékek termodinamikailag kontrollált reakcióban keletkeztek. A kondenzációs reakciókban rendszerint a megfelelő E-izomerek keletkeztek. Azonban az aromás aldehid szerkezete jelentősen befolyásolta a termék sztereo-összetételét.¹⁵ (11. Ábra)



Vegyület	Ar	E-sorozat Z-sorozat 52-62, 64-66, 68 Izomer összetétel
52E,Z	Ph	60 % (E), 40 % (Z)
53E	4'-HO ₂ CC ₆ H ₄	100 % (E)
54E	3'-piridil	100 % (E)
55E,Z	1'-metil-2'-pirroil	66 % (E), 33 % (Z)
56Z	2'-pirroil	100 % (Z)
57Z	2',6'-Cl ₂ C ₆ H ₃	100 % (Z)
58E	2'-CH ₃ OC ₆ H ₄	100 % (E)
59E,Z	2'-ClC ₆ H ₄	70 % (E), 30 % (Z)
60E	2',3'-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	100 % (E)
61E	2',4'-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	100 % (E)
62E,Z	2'-O ₂ NC ₆ H ₄	33 % (E), 66 % (Z)
63	2'-hidroxi-1'-naftil	kumarin
64E,Z	2'-fúril	66 % (E), 33 % (Z)
65E,Z	3'-indoil	20 (E), 80 % (Z)
66E	2'-BrC ₆ H ₄	100 % (E)
67	2'-HOC ₆ H ₄	kumarin
68E	3'-HOC ₆ H ₄	100 % (E)

11. Ábra. Az **52-62**, **64-66**, **68** (E)- és (Z)-4-arilidén-3-izokromanonok előállítására

Az **52(E)**,**(Z)**-**68(E)** izokromanon származékok körében, szerikus és elektronikus kölcsönhatások eredményeképpen, számos esetben nem a várt (E)-, hanem a (Z)-izomer volt a domináns termék. A 2-hidroxi-aldehidek - szaliclaldehyd és a 2-hidroxi-naftaldehyd - egy intramolekuláris reakció eredményeképpen kumarin származékokat (**63** és **67**) eredményeztek (12. Ábra).¹⁵

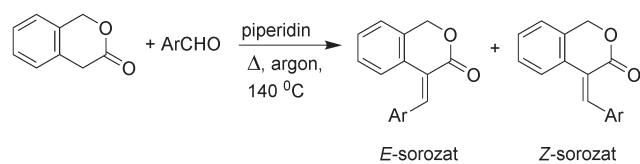


12. Ábra. A **63** és **67** kumarinok szerkezete

A vegyületek szerkezetigazolása IR, ¹H NMR, ¹³C NMR módszerekkel történt. Amennyiben csak az egyik izomer állt rendelkezésre, az ¹H NMR spektrumok nem bizonyultak alkalmas módszernek az izomerek megkülönböztetésére. A ¹³C NMR módszer erre a célra alkalmasabbnak bizonyult. Itt karakterisztikus különbségek mutatkoztak a szénatomok kémiai eltolódásában a két sorozatban. Így pl. az (E) sorozatban a δ(C-7) > δ(C-6) > δ(C-5) > δ(C-8), míg a (Z) sorozatban a δ(C-6) > δ(C-7) > δ(C-8) > δ(C-5) sorrend volt megfigyelhető. A **64(E)** furilszármazék esetén röntgendiffrakciós vizsgálat is igazolta a spektroszkópiai módszerekkel meghatározott szerkezetet.¹⁵ Az **56(Z)** szilárd KBr pasztillában és gőzfázisban felvett IR és Raman vizsgálata azt mutatta, hogy mindkét fázisban intramolekuláris hidrogénhíd alakul ki a keton karbonil és a pirrol NH csoportjai között. Az intramolekuláris hidrogénhíd jelenlétét az **56(Z)** vegyületben kvantumkémiai számítások is igazolták.¹⁶

A szintetizált vegyületek körében Huszár és mtsai. a lipofilitás és az antiproliferatív hatás közti összefüggést vizsgálták.¹⁷ A mért logP és az A-431 tumorsejtvonalra gyakorolt antiproliferatív hatás között parabolikus összefüggést találtak. Az egyik leghatékonyabb származéknak a **61(E)** 2,4-dimetoxi-származékot találták.¹⁷ A **61(E)** vegyület már alacsonyabb (szubletális) koncentrációban is gátolta a HepG2 sejtek migrációját, szaporodását, a sejtciklus G2 fázisba történő belépését.¹⁸ A vegyület magasabb koncentrációban reaktív oxigén gyökök keletkezését indukálta, depolarizálta a mitokondrium membránját és sejtpusztulást okozott. A szerzők a megfigyelt hatások hátterében a poli(ADP-ribóz) polimeráz-1 (PARP-1) enzim aktivációját feltételezték. Vass és mtsai végrehajtották a termikus Knoevenagel kondenzációt aromás aldehidekkel és 3-izokromanonnal mikrohullámú besugárással is szilárd hordozó jelenlétében. Ez a módszer számos előnyt ad, így az E/Z izomerarány jelentősen befolyásolható vele.¹⁹

A korábbi szintetikus módszer alkalmazásával a későbbiekben egy második izokromanon családot szintetizáltunk (**69E,Z-82E**).²⁰ (13. Ábra)



Vegyület	Ar	69-82 Izomer összetétel
69E, Z	4'-NO ₂ -C ₆ H ₄	85 % (E), 15 % (Z)
70E	2',4',6'-(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	100 % (E)
71E	4'-CH ₃ -C ₆ H ₄	100 % (E)
72E	2'-CH ₃ -C ₆ H ₄	100 % (E)
73E	4'-OCH ₃ -C ₆ H ₄	100 % (E)
74E	3'-OCH ₃ -C ₆ H ₄	100 % (E)
75E	4'-Cl-C ₆ H ₄	100 % (E)
76E, Z	3'-NO ₂ -C ₆ H ₄	65 % (E), 35 % (Z)
77E	3',4',5'-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	100 % (E)
78E	3',4'-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	100 % (E)
79E, Z	3',4'-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃	40 % (E), 60 % (Z)
80E, Z	3'-Cl-C ₆ H ₄	80 % (E), 20 % (Z)
81E	4'-OH-C ₆ H ₄	100 % (E)
82E	3'-OCH ₃ -4'-OH-C ₆ H ₃	100 % (E)

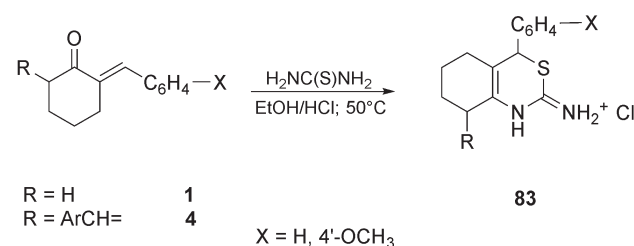
13. Ábra. A **69-82** (E)- és (Z)-4-aryliden-3-izokromanonok előállítása

A két izokromanon család tagjainak mikrobiológiai tesztelését professzor J.C. Ribas a Salamancai Egyetemen és dr. Kocsis Béla a PTE KK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézetben végezték. A vegyületek antifungális hatását három élesztő törzzsel szemben (a) hasadó gomba *Schizosaccharomyces pombe* (vad típusú, valamint *pbr1-6* és *pbr1-8* mutáns), (b) sarjadzógomba *Saccharomyces cerevisiae* (vad típusú és *pbr1-1* mutáns), valamint (c) patogén *Candida albicans* (vad típusú) vizsgálták. A vizsgált származékok első csoportja a *C. albicans* törzsekkel szemben gyenge vagy mérsékelt hatást mutatott, míg a *S. pombe pbr1-6* törzsekkel szemben egyes izokromanonok hatékonynak bizonyultak (**52(E)**, **54(E)**, **55(Z)**, **56(Z)**, **59(Z)**). Az izokromanonok második generációja is hasonló hatást mutatott a *S. pombe pbr1-6* törzsek ellen (legaktívabb anyagok: **69(E)**, **69(Z)**, **75(E)**, **80(E)**, **80(Z)**, **71(E)**, **73(E)**), míg a vad törzsekre hatásuk igen kismértékű volt.

A vizsgált vegyületek első csoportja gyenge *in vitro* glükanszintáz gátló hatással rendelkezett. A második generáció tagjai azonban kifejezettebb gátló hatást mutattak (**69(E)/(Z)**, **70(E)**, **71(E)** és **82(E)**). A vizsgálatok azt mutatták, hogy az izokromanonok, valamint a papulakandinok, a savas terpenoidok és az echinokandinok más-más mechanizmussal gátolják a sejtfall szintézisében közreműködő glükanszintáz enzim működését.²⁰

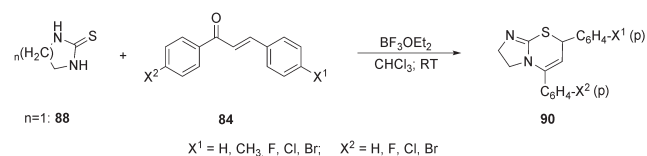
4. Kondenzáltvázas 2-amino-1,3-tiazinok

A telítetlen oxovegyületekből kiinduló 1,3-tiazinok szintézisét Lóránd Tamás indította el a munkacsoportban. (E)-2-aryliden- (**1**) és (E,E)-2,6-diariliden-ciklohexanonok (**4**) tiokarbamidokkal lejátszódó savkatalizált reakcióiban kondenzáltvázas biciklusos 2-aminotiazin származékokat (**83**) kaptak.²¹ (14. Ábra) Azt találták, hogy míg a kiindulási vegyületek savkatalizált reakcióiban 1,3-tiazin, az analóg báziskatalizált reakciókban a megfelelő piridin származékok képződnek. Ez utóbbi vizsgálatok eredményeinek összefoglalását Lóránd Tamás közölte e lap hasábjain.³



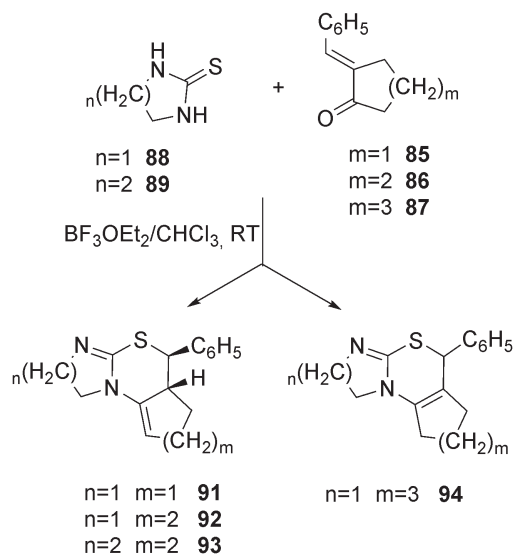
14. Ábra. (E)-2-aryliden- (**1**) és (E,E)-2,6-diariliden-ciklohexanonok (**4**) tiokarbamidokkal lejátszódó savkatalizált reakciói

E vizsgálatok folytatásaként, Perjési és mtsai. kalcionok (**84**) valamint (E)-2-benziliden-cikloalkanonok (**85-87**; n=5-7) és gyűrűs tiokarbamid származékok (imidazolidin-2-tion (**88**) és tetrahidropirimidin-2(1H)-tion (**89**) gyűrűzárású reakciókat vizsgáltak. A szerzők kalcionok (**84**) és **88** bór-trifluorid-katalizált reakcióiban a 2,3-dihidro-5,7-diaril-7H-imidazo[2,1-b][1,3]tiazin (**90**) származékokat kapták. (15. Ábra) A kapott vegyületek szerkezetét (a szén-szén kettős kötés helyzetét) NMR módszerekkel igazolták.²²



15. Ábra. Kalcionok (**84**) és imidazolidin-2-tion (**88**) gyűrűzárású reakciói

A gyűrűs tiokarbamid származékok (**88**, **89**) és (E)-2-benziliden-cikloalkanonok (**85-87**) hasonló gyűrűzárású reakcióiban az **91-94** triciklusos származékokat nyerték. Megállapították, hogy a reakció eredménye mind a kiindulási tiokarbamid származékok, mind a benziliden-ke-tonok gyűrűtagszámának függvénye. Így **89** alkalmazása esetén csak (E)-2-benziliden-ciklohexanonnal (**86**) reagáltatva jutottunk gyűrűzárású termékhez (**93**). Az imidazolidin-2-tion (**89**) reakciója mindhárom gyűrűs ketonnal lejátszódott, és a reakciókban a **91**, **92**, illetve **94** nitrogénhidróz triciklusos 1,3-tiazin származékok képződtek.²³ (16. Ábra)

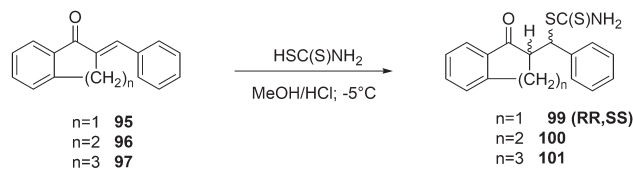
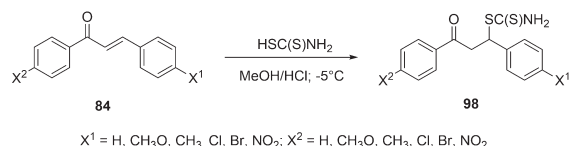


16. Ábra. (*E*)-2-benzilidén-cikloalkanonok (**85-87**) és gyűrűs tiokarbamid származékok (**88, 89**) gyűrűzürési reakciói

Tapasztalataink szerint a kiindulási α,β -telítetlen ketonok gyűrűtagszáma meghatározó jelentőségű a kapott termékek szén-szén kettős kötésének helyzetét illetően. Így a **85** és **86** ketonok reakcióiban a C-gyűrűben kettős kötetést tartalmazó vegyületek (**91-93**) képződtek. Ugyanakkor a **87** (*E*)-2-benzilidén-cikloheptanonból nyert **94** vegyületben a kettős kötés a B/C gyűrűk anellációs szénatomjai között található. (16. Ábra) A szintetizált vegyületek farmakológiai hatását az EGIS Gyógyszergyárban vizsgálták.

5. Kondenzáltvázas 1,3-tiazin-2-tionok

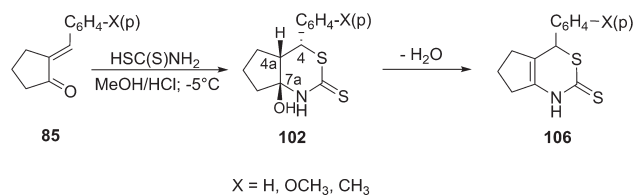
A kondenzáltvázas 1,3-tiazin származékok szintézisének egy másik útját az kalkonok (**84**) és (*E*)-2-benzilidén-cikloalkanonok (**85-87**), illetve (*E*)-2-benzilidén-benzocikloalkanonok (**95-97**; $n=5-7$) ditiokarbaminsavval és N-szubsztituált ditiokarbaminsav származékokkal lejátszódó reakciói jelentették. Az alacsony hőmérsékleten lejátszódó savkatalizált reakciókban szubsztituált kalkonok (**84**) és (*E*)-2-benzilidén-benzocikloalkanonok (**95-97**) ditiokarbaminsavval lejátszódó reakcióiban – a 4'-nitroalkontól eltekintve – a megfelelő nyítláncú Michael-típusú addukt (**98**, illetve **99-101**) volt minden esetben izolálható.^{24,25} (17. Ábra) Az (*E*)-2-benzilidén-1-indanon (**95**) és ditiokarbaminsav reakciójában kapott addukt (**99**) sztereokémiáját röntgendiffrakciós módszerrel igazoltuk.²⁶ A 6- és 7-tagú analógok (**96, 97**) reakcióiban két disztereomer addukt (**100a/b, 101a/b**) képződését tapasztaltuk.²⁵



17. Ábra. Kalkonok (**84**) és (*E*)-2-benzilidén-benzocikloalkanonok (**95-97**) reakciói ditiokarbaminsavval

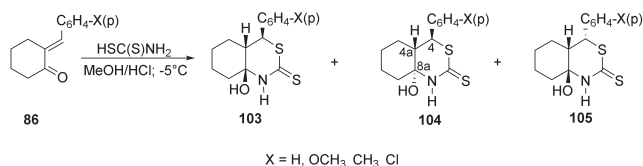
(*E*)-2-benzilidén-cikloalkanonok (**85-87**) és ditiokarbaminsav reakcióiban a képződő addukt N-atomjának a gyűrűs ketonok karbonilcsoportjára történő addíciójának eredményeként kondenzáltvázas biciklusos 4-hidroxi-1,3-tiazin-2-tion származékokat nyertünk. A reakciók tanulmányozásakor azt tapasztaltuk, hogy a elsődleges (Michael-típusú) addukt sztereokémiáját a reakcióközeg savassága, míg a nyítláncú addukt gyűrűzürési reakciójának sztereokémiáját a keletkező kondenzáltvázas 4-hidroxi-1,3-tiazin-2-tion származékok preferált konformációja határozza meg.²⁷ Később, a telítetlen karbonilvegyületek kén-nuklofilekkel lejátszódó reakciója sztereokémiájának a reakcióközeg savasságától történő függését kalkonok (**84**) glutationnal (GSH) és N-acetilciszteinnel lejátszódó reakcióiban is megfigyeltük.²⁸

Az (*E*)-2-(4'-X-benzilidén)-ciklopentanonok (**85**) ditiokarbaminsavval lejátszódó reakcióját a **84** kalcinonok reakcióival azonos körülmények között vizsgáltuk. A nyerstermék ^1H NMR analízise alapján a **85** ketonok mindegyikének reakciója sztereoegységes, azonos konfigurációjú addukt (**102**) képződését eredményezte. (18. Ábra) Mivel a kapott termékek konfigurációját NMR spektroszkópia segítségével nem tudtuk megállapítani, a szubsztituátlan **102** származék ($\text{X}=\text{H}$) molekulaszervezetének röntgendiffrakciós meghatározását végeztük el. A diffrakciós szerkezetmeghatározás eredménye alapján a kapott termék az a *cisz*-anelálált diasztereomer, melyben a H-4 és H-4a hidrogénatomok *cisz* térállásúak.²⁹ Ez azt mutatta, hogy az (*E*)-2-benzilidén-ciklopentanonok (**85**) és az analóg (*E*)-2-benzilidén-indanon (**95**) ditiokarbaminsavval hasonló körülmények között lejátszódó reakciója ellentétes relatív konfigurációjú adduktokhoz vezet.³⁰



18. Ábra. (*E*)-2-(4'-X-benzilidén)-ciklopentanonok (**85**) reakciói ditiokarbaminsavval

Az (*E*)-2-(4'-*X*-benzilidén)-ciklopentanonok (**85**) ditiokarbaminsavval lejátszódó reakciója vizsgálatának folytatásaként elvégeztük az analóg (*E*)-2-(4'-*X*-benzilidén)-ciklohexanonok (**86**) hasonló reakcióját. Ekkor a **103-105** sztereoizomer 4-aryl-8a-hidroxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahidro-3,1-benzotiazin-2-tionok képződését tapasztaltuk.^{27,31} (19. Ábra)



19. Ábra. (*E*)-2-(4'-*X*-benzilidén)-ciklohexanonok (**86**) reakciói ditiokarbaminsavval

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy az izolált nyerstelemek izomerösszetétele a reakciókban aktuálisan használt sósav és ammónium-ditiokarbamat mennyiségének a függvénye. Így, ha a két reagenst közel ekvivalens mennyiségben alkalmaztuk (A Módszer), akkor a **103** és **104** adduktok közel 1:1 arányú (általában a **104** származékok enyhe túlsúlyát mutató) keverékét nyertük. Hosszabb reakcióidők esetén (12-24 óra) az izomerarány erősen a **104** termékek javára tolódott el. Ez a kísérleti tapasztalat jól értelmezhető a kinetikus kontroll révén képződő **103** adduktoknak a termodinamikailag stabilisabb **104** vegyületekké történő epimerizációjával. (19. Ábra)

Ha azonban az ammónium-ditiokarbamat mennyiségéhez viszonyítva csak mintegy negyed ekvivalens sósavat alkalmaztunk (C Módszer), a **105** adduktok kizárólagos képződése volt megfigyelhető. A **105** diasztereoizomerek konformatív stabilis adduktoknak bizonyultak. Epimerizációjuk hosszabb reakcióidő alkalmazása során sem volt megfigyelhető.³¹

A kapott termékek szerkezetét IR, MS és ¹H NMR spektroszkópiai módszerekkel igazoltuk. A rokon szerkezetű kondenzáltvázas biciklusos 1,3-oxazinok és 1,3-tiazinok korábbi konformációs vizsgálatai alapján³² megállapítható volt, hogy a gyűrűzárás sztereokémiáját a keletkező kondenzáltvázas 1,3-tiazin-tionok 4-fenil szubsztituensének kedvezményezett ekvatoriális elhelyezkedése határozza meg.³¹

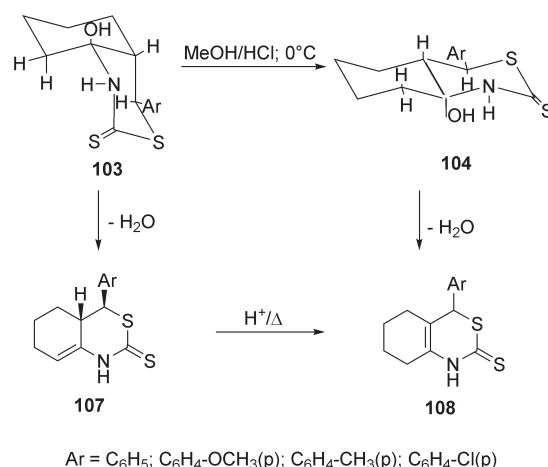
A 4-fenil szubsztituensnek kedvezményezett ekvatoriális pozíciója meghatározó tényezőnek bizonyult a kapott **103-105** sztereoizomer 4-aryl-8a-hidroxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-oktahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tionok sztereospecifikus O-alkil származékainak képződése során is.³³

A **98-105** adduktok továbbalakítási lehetőségei közül elvégeztük azok dehidratálási reakcióit. Az adduktok dehidratálásához három módszert (A Módszer: *p*-toluolszulfonsav/benzol, reflux; B Módszer: trifluor-ecetsav/benzol, reflux; C Módszer: bór-trifluorid-dietil-éterát/kloroform) alkalmaztunk.

A kalkon (**84**) és az (*E*)-2-benzilidén-1-benzociklanon (**95-97**) ditiokarbaminsav-adduktok (**98**, illetve **99-101**) dehidratálási reakciói a várt 1,3-tiazin-2-tion származékokhoz vezettek.^{24,25} A **102** ciklopentán gyűrűs vegyületek dehidratációja mindhárom módszer alkalmazása során a termodinamikailag kedvezményezett 4-aryl-4,5,6,7-tetrahidrociklopental[d][1,3]tiazin-2(1H)-tionokhoz (**106**) jutottunk.³⁰ (18. Ábra)

A **103-105** adduktok dehidratálási reakciói során a nyerstelemek ¹H NMR analízise azt mutatta, hogy a **104** és **105** izomerek dehidratálódása mindhárom módszer alkalmazása esetén kizárólagosan a **108** 4-aryl-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tionok képződését eredményezte. A **103** és **104** diasztereomerek keverékének A és C Módszer szerint elvégzett dehidratálása szintén a megfelelő **108** származékok képződéséhez vezetett. A B Módszer alkalmazása esetén azonban a **103** és **104** epimerek kb. 1:1 arányú keverékének reakciója a **107** és **108** sturktúrizomer hexahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tionok hasonló arányú keverékét eredményezte. Más kiindulási epimerarányok esetén is azt tapasztaltuk, hogy a dehidratálandó keverékek összetételének **103/104** aránya jó korrelációt mutat a kapott termékek **107/108** izomerarányával.³¹ (20. Ábra)

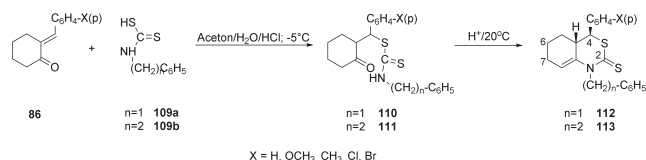
Figyelembe véve, hogy az izolált **107** vegyületek mindhárom dehidratálási módszer körülményei között rövid idő alatt a megfelelő **108** származékká izomerizálódnak, a fenti tapasztalat azt támasztja alá, hogy a B Módszer alkalmazása során a **103** adduktok dehidratálásának elsődleges termékei a **107** vegyületek. Ez a **103** és **104** diasztereomerek dehidratálódása során megfigyelhető sztereoselektivitás jól értelmezhető az eliminációs reakciók során távozó csoportok kedvezményezett *transz* diaxiális orientációjával.³¹ (20. Ábra)



20. Ábra. 4-Aril-1,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tion izomerek (**103** és **104**) dehidratálási reakciói

Az (*E*)-2-(4'-*X*-benzilidén)-ciklohexanonok (**86**) N-szubsztituált ditiokarbaminsavakkal lejátszódó reakciójának vizsgálatát farmakológiai megfontolásból végeztük. A **86** ciklohexanon származékok az ammónium-sójukból só-

savval felszabadított N-benzil- (**109a**) és N-(2-feniletil)-ditiokarbaminsavval (**109b**) savas vizes acetonos oldatban $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten lejátszódó reakciója a **110** és **111** nyíltlancú addíciós termékek képződéséhez vezetett. Az adduktok dehidratálási reakcióit ecetsavanhidridben, katalitikus mennyiségű kénsav jelenlétében végeztük. Ekkor a nyersanyagok vékonyréteg-kromatográfiás és ^1H NMR analízise alapján kizárólagosan a **112** és **113** 4-aryl-N-szubsztituált-1,4,4a,5,6,7-hexahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tionok képződése volt megfigyelhető.³⁴ (21. Ábra)



21. Ábra. 4-aryl-N-szubsztituált-1,4,4a,5,6,7-hexahidro-2H-3,1-benzotiazin-2-tionok (**112** és **113**) képződése

6. Összefoglalás

Jelen közlemény a PTE ÁOK Orvosi Kémiai Intézetben az 1970-es években kezdődött szintetikus munkák legjelentősebb eredményeit mutatja be. A szintetikus munkák közös jellemzője, hogy azok mindegyike különböző α,β -telítetlen karbonilvegyület nukleofil reaktánsokkal lejátszódó reakcióin alapszik. Bifunkciós nukleofil reagensek alkalmazásával kondenzáltvázas pirimidin, pirazolin és 1,3-tiazin származékok szintézise volt megvalósítható. Szemikarbazid, tioszemikarbazid, gyűrűs tiokarbamid és tiokarbaminsav származékok mint nukleofil partnerek alkalmazása lehetőséget adott az aktivált szén-szén kettős kötésre történő addíció, valamint az elsődlegesen képződő adduktok gyűrűzárási reakciói sztereokémiájának vizsgálatára is. A szintetizált vegyületek között számos hatékony antibakteriális és antifungális származék volt azonosítható.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a munkákban résztvevő szakembereknek, akik közreműködése nélkül a fenti eredmények nem születhettek volna meg. A munkákban résztvevők neveit a publikációk társszerzői listája, és a publikációk köszönetnyilvánításaiban szereplő munkatársak neveinek listája mutatja. A szerzők köszönetüket fejezik ki Sajtiné Pintér Krisztinának (PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet) és Moravec Zsuzsannának (PTE GYTK Gyógyszerészi Kémiai Intézet) a kézirat összeállításához nyújtott segítségükért.

Hivatkozások

- Molnár P. *Magy. Kém. F.*, **2013**, *119*, 93-103.
- Háda M.; Nagy V.; Deli J.; Agócs A. *Magy. Kém. F.*, **2013**, *119*, 115-119.
- Lóránd T. *Magy. Kém. F.*, **2013**, *119*, 129-132.
- Oszbach, Gy, Szabó, D. *Acta Chim. Hung.*, **1975**, *86*, 449-458.
- Oszbach, Gy.; Szabó, D.; Vitai, M.E. *Acta Chim. Hung.*, **1976**, *90*, 51-57.
- Lóránd, T.; Szabó, D.; Földesi, A.; Párkányi, L.; Kálmán, A.; Neszmélyi, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, **1985**, 481-486.
<https://doi.org/10.1039/P19850000481>
- Tóth, G.; Szöllősy, Á.; Lóránd, T.; Kónya, T.; Szabó, D.; Lévai, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.*, **1989**, 319-323.
<https://doi.org/10.1039/P29890000319>
- Lévai, A.; Szöllősy, Á.; Tóth, G. *J. Chem. Res. (S)*, **1985**, 392-393.
- Szöllősy, Á.; Tóth, G.; Lóránd, T.; Kónya, T.; Aradi, F.; Lévai, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.*, **1991**, 489-449.
<https://doi.org/10.1039/P29910000489>
- Lóránd, T.; Aradi, F.; Szöllősy, Á.; Tóth, G.; Kónya, T. *Monatsh. Chem.*, **1996**, *127*, 971-977.
<https://doi.org/10.1007/BF00807038>
- Elguero, J.; Jacquier, R.; Tizané, D. *Bull. Chim Soc. Fr.*, **1970**, 1121-1139.
- Lóránd, T.; Kocsis, B.; Emödy, L.; Sohár, P. *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, *34*, 1009-1018.
[https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(99\)00120-8](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(99)00120-8)
- Ruelius, H.W.; Gauhe, A. *J. Liebigs Ann. Chem.*, **1950**, *569*, 38-59.
<https://doi.org/10.1002/jlac.19505690106>
- Barbier, M. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 421-425.
<https://doi.org/10.3987/R-1987-02-0421>
- Lóránd, T.; Forgó, P.; Földesi, A.; Ósz, E.; Prókai, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2996-3003.
[https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200209\)2002:17<2996::AID-EJOC2996>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200209)2002:17<2996::AID-EJOC2996>3.0.CO;2-G)
- Keresztury, G.; Holly, S.; István, K.; Sundius, T.; Lóránd, T. *J. Biochem. Biophys. Methods*, **2004**, *61*, 107-118.
<https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2004.04.012>
- Huszár, M.; Varga, A.; Horváth, A.; Lóránd, T.; Agócs, A.; Idei, M.; Mandl, J.; Vántus, T.; Kéri, G. *CMC*, **2010**, *17*, 321-333.
<https://doi.org/10.2174/092986710790192703>
- Rádnai, B.; Antus, C.; Racz, B.; Engelmann, P.; Priber, J.; Tucsek, Z.; Veres, B.; Turi, Z.; Lorand, T.; Sumegi, B.; Gallyas, F. *Molecular Cancer*, **2012**, *11*, 1-12.
<https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-34>
- Vass, A.; Földesi, A.; Lóránd, T. *J. Biochem. Biophys. Methods*, **2006**, *69*, 179-187.
<https://doi.org/10.1016/j.jbbm.2006.03.011>
- Berzaghi, R.; Agócs, A.; Curto, M.A.; Gulyás-Fekete, G.; Kocsis, B.; Ribas, J.C.; Lóránd, T. *Front. Microbiol.*, **2019**, *10*, 1692.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01692>
- Lóránd, T.; Szabó, D. *Acta Chim. Hung.*, **1977**, *94*, 363-371.
- Perjési P.; Sohár P.; Böcskey Zs.; Magyarfalvi G.; Farkas Ö.; Mák M. *J. Mol. Struct.* **1996**, *377*, 277-288.
[https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(96\)90995-1](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(96)90995-1)
- Perjési P.; Földesi A.; Szabó D.; Zschunke A.; Mák M. *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 1449-1450.
<https://doi.org/10.1002/cber.19871200827>
- Perjési P., Szabó D., Földesi A. *Acta Chim. Hung.*, **1986**, *122*: 119-125.

25. Perjési, P.; Batta, Gy.; Földesi, A. *Monatsh. Chem.*, **1994**, *125*, 433-499.
<https://doi.org/10.1007/BF00811861>
26. Kálmán A.; Argay Gy.; Perjési P.; Szabó D. *Acta Cryst.*, **1988**, *C44*, 1955-1957.
<https://doi.org/10.1107/S0108270188007632>
27. Perjési, P.; Szabó, D.; Batta, Gy.; Földesi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 571-572.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)95784-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)95784-8)
28. Kenari, F; Molnár, Sz.; Perjési, P. *Molecules*, **2021**, *26*, 4332.
<https://doi.org/10.3390/molecules26144332>
29. Argay Gy.; Kálmán A.; Perjési P.; Szabó D. *Acta Cryst.*, **1987**, *C43*, 324-326.
30. Perjési P, Földesi A, Batta G. *MOJ Biorg. Org. Chem.*, **2018**, *2*, 00046.
<https://doi.org/10.15406/mojboc.2018.02.00046>
31. Perjési P.; Földesi A.; Batta Gy.; Tamás J. *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 651-656.
<https://doi.org/10.1002/cber.19891220411>
32. Fülöp, F.; Bernáth, G.; Pihlaja, K. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *69*, 349-477.
[https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60085-9](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60085-9)
33. Perjési, P.; Batta, Gy. *Chem. Ber.*, **2006**, *126*, 1951-1953
<https://doi.org/10.1002/cber.19931260827>
34. Perjési, P.; Sohár, P. *Monatsh. Chem.*, **1991**, *122*, 1047-1054.
<https://doi.org/10.1007/BF00811113>

Synthesis of heterocyclic compounds at the Institute of Medicinal Chemistry of the University of Pécs

In the 1970s, initiated and led by professor Dezső Szabó, a small working group was formed in the Institute investigating the addition-ring closure reactions of conjugated unsaturated oxo compounds. Initially, Oszbach et al. studied the reactions of hydrazine and cyclic α,β -unsaturated ketones. In the reaction of hydrazine and (*E*)-2-arylidene-1-cyclohexanone (**1**), they obtained unstable pyrazolines (**2**) that were isolated as tosyl derivatives (**3**).⁴ (Figure 1) (*E,E*)-2,6-diarylidene-1-cyclohexanones (**4**) afforded bicyclic pyrazolines (**5**) isolated as acetyl derivatives (**6**).⁴ (Figure 2) While the (*E,E*)-2,5-diarylidene-1-cyclopentanone gave spiro-bis-pyrazolidine isolated as a bisacetyl-derivative (**9**).⁴ (Figure 3) The (*E*)-2-arylidene-1-cyclohexanone (**1**) in alkaline medium underwent a dimerization to 9-phenyl-4-hydroxy-decahydro-1H-xanthen (**10**).⁵ (Figure 4)

Lóránd et al. studied the cyclizations of hydrazine derivatives (semicarbazide, thiosemicarbazide, hydrazine, phenylhydrazine, and methyl hydrazine) with cyclic α,β -unsaturated ketones. In the condensation reaction of (*E*)-2-arylidene-1-cyclohexanones and semicarbazide, two (3aH, 3-H *cis* and *trans*), while using thiosemicarbazide, only the *trans* bicyclic pyrazolines (**12-19**) were formed.⁶ (Figure 5) A similar distribution of diastereomers was found at the same reaction of (*E,E*)-2,6-dibenzylidene-1-cyclohexanone (**20-22**) and (*E*)-2-benzylidene-1-tetralone (**24-26**).⁶ (Figure 6) Structural characterization of the diastereoisomers was accomplished by ¹H NMR, ¹³C NMR, and X-ray crystallographic methods.⁶ This study was extended to the family of some heterocyclic ketones as (*E*)-3-benzylidene-chroman-4-one (**27**), -flavanone (**28**), -1-thiochroman-4-one (**29**), -1-thiochroman-4-one-1,1-dioxide (**30**) and -1-thioflavanone (**31**).⁷ These reactions resulted in the formation of 3aH, 3-H *cis* diastereoisomers (**32-40**). (Figure 7) The cyclizations were also performed using (*E*)-2-benzylidene-1-benzosuberone (**23a**).⁹ (Figure 8) The reaction with semicarbazide and phenylhydrazine gave a mixture of *cis/trans* diastereoisomers, but thiosemicarbazide afforded only the *cis* isomer of the respective pyrazoline.⁹

To perform biological studies with both isomers, we intended to conduct epimerizations. They were performed both under acidic (in TFA) and basic (in ethanolic KOH) conditions and were monitored by ¹H NMR method.¹⁰ The equilibrium reaction was characterized by the equilibrium composition measured by the ¹H NMR method. (Figure 9) Similar equilibrium compositions were found at the different epimerization methods. The more efficient method was the base-catalyzed one.

As a summary of the study of pyrazolines, in the ring closures of the α,β -unsaturated ketones and semicarbazide or phenylhydrazine, the *cis* diastereomer formed in a kinetically controlled reaction, and this is isomerized into the thermodynamically more

stable *trans* isomer. We planned to study the bioactivity of the pyrazolines (**22**, **26**); therefore, water-soluble derivatives were prepared by alkylation.¹² (Figure 10) The *S*-alkyl derivatives (**50a-c**, **51**) proved to be active against some pathogenic bacterial strains.

As an extension of our work connected to previous studies concerning (*E*)-3-arylmethylene-4-chromanones, a series of new 3-isochromanone derivatives were synthesized.¹⁵ Because of the sensitivity of the isochromanone ring towards alkalis, a mild solvent-free method was used. The products of the Knoevenagel condensation reactions were the pure (*E*)-, or (*Z*)-4-arylmethylene-3-isochromanones, or the mixture of the (*E*)-(*Z*)-isomers (**52E-Z-68E**). The nature of the aromatic aldehyde influenced the isomeric composition of the products. Several aldehydes gave the (*Z*)-isomer with increased stability, showing steric or electronic interactions. (Figure 11) The two hydroxyaldehydes gave coumarines **63**, **67**. (Figure 12) For the structure verification and the identification of (*E*) and (*Z*) isomers IR and NMR methods were applied. In addition, the structure of the furyl derivative - **64E** – was corroborated by X-ray crystallography.

In an independent study, compound **61E** exerted a significant antiproliferative effect on A-431 tumor cell line.¹⁷ In another study, the same compound proved to be a suitable inhibitor of the migration of HepG2 cells in low concentrations.¹⁸

The synthesis of some isochromanones of this family was studied by microwave methods using solid supports in the presence of various catalysts.¹⁹ According to these experiments, the *E/Z* ratio can be dramatically influenced by this synthetic route.

Another family of the (*E*)-4-arylmethylene-3-isochromanones (**69E,Z-84E**) was also prepared with the above-mentioned mild method.²⁰ (Figure 13) The antifungal effect of the two novel isochromanones was examined against some wild and mutant yeast strains. The compounds displayed a cell wall-specific antifungal effect, especially against some mutant strains resistant to glucan synthase inhibitors as papulacandins and echinocandins.

The synthesis of 1,3-thiazines starting from unsaturated oxo compounds was initiated by Tamás Lóránd in the working group. Acid-catalyzed reactions of (*E*)-2-arylidene- (**1**) and (*E,E*)-2,6-arylidene cyclohexanones (**4**) with thiourea gave condensed bicyclic 2-aminothiazine (**83**) derivatives.²¹ (Figure 14) As a continuation of these studies, Perjési et al. investigated the reactions of chalcones (**84**) and (*E*)-2-benzylidene-cycloalkanones (**85-87**) and cyclic thiourea derivatives. In the boron trifluoride-catalyzed reactions of chalcones (**84**) and imidazolidine-2-thione (**88**), the authors obtained 2,3-dihydro-5,7-diaryl-7H-imidazo[2,1-b][1,3]

thiazine (**90**) derivatives. (Figure 15) In the similar reactions of the cyclic thiourea derivatives (**88**, **89**) and (*E*)-2-benzylidene-cycloalkanones (**85-87**), tricyclic, nitrogen bridgehead 1,3-thiazine derivatives (**91-94**) were obtained. The result of the reactions was found to be the function of the ring size of both the starting thiourea derivatives and the benzylidene ketones. (Figure 16)

Another route for the synthesis of condensed skeleton 1,3-thiazine derivatives was the reaction of chalcones (**84**), (*E*)-2-benzylidene-cycloalkanones (**85-87**), and (*E*)-2-benzylidene-1-benzocycloalkanones (**95-97**) with dithiocarbamic acid and N-substituted dithiocarbamic acid derivatives. In the reactions of chalcones (**84**) and (*E*)-2-benzylidene-1-benzocycloalkanones (**95-97**) in acid-catalyzed low-temperature reactions with dithiocarbamic acid, the respective open-chain Michael-type adduct (**98** and **99-101**) was isolable in all cases.^{24,25} (Figure 17) The stereochemistry of the adduct (**99**) obtained by the reaction of (*E*)-2-benzylidene-1-indanone (**95**) with dithiocarbamic acid was confirmed by X-ray diffraction.²⁶

Reactions of (*E*)-2-benzylidene-1-cycloalkanones (**85-87**) with dithiocarbamic acid resulted in the addition of the N-atom of the resulting adduct to the carbonyl group of cyclic ketones to give condensed skeleton bicyclic 4-hydroxy-1,3-thiazine-2-thione derivatives. In studying the reactions, the stereochemistry of the primary (Michael-type) adduct was determined by the acidity of the reaction medium, while the stereochemistry of the ring-closure reaction was determined by the preferred conformation of the resulting bicyclic 4-hydroxy-1,3-thiazine-2-thione derivatives.²⁷

The reaction of (*E*)-2-(4'-X-benzylidene)-cyclopentanones (**85**) with dithiocarbamic acid, studied under the same conditions as the reactions of the **84** chalcones, resulted in the formation of stereochemically uniform adducts (**102**) of the same configuration. (Figure 18) It was found that the reaction of (*E*)-2-benzylidene-1-cyclopentanones (**85**) and the analog (*E*)-2-benzylidene-1-indanone (**97**) under similar conditions leads to adducts with opposite relative configurations.³⁰

As a continuation, a similar reaction of the analogous (*E*)-2-(4'-X-benzylidene)-cyclohexanones (**87**) was performed. In these reactions, the formation of the **103-105** stereoisomer 4-aryl-8a-

hydroxy-1,4,4a, 5,6,7,8,8a-octahydro-3,1-benzothiazine-2-thiones was observed.^{27,31} It was found that the isomeric composition of the isolated crude products was a function of the amount of hydrochloric acid and ammonium dithiocarbamate currently used in the reactions. Thus, when the two reagents were used in nearly equivalent amounts (Method A), a mixture of adducts **103** and **104** in a ratio of nearly 1:1 (usually with a slight predominance of **104**) was obtained. However, when only about a quarter equivalent of hydrochloric acid was used relative to ammonium dithiocarbamate (Method C), the exclusive formation of the **105** adducts was observed. (Figure 19)

Among the conversion possibilities of the **98-107** adducts, their dehydration reactions were performed by three different methods. Dehydration reactions of the dithiocarbamic acid adducts (**98** and **99-101**) of chalcones (**84**) and (*E*)-2-benzylidene-1-benzocycloalkanones (**95-97**), respectively, led to the expected 1,3-thiazine-2-thione derivatives. Dehydration of the **102** cyclopentane derivatives gave the thermodynamically favored 4-aryl-4,5,6,7-tetrahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2(1H)-thiones (**106**) using all three applied methods.³⁰ ¹H NMR analysis of the crude products of the dehydration reactions of the **103-105** adducts showed that the dehydration of **104** and **105** was exclusively resulted in the formation of the **108** 4-aryl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-3,1-benzothiazine-2-thiones. According to Methods A and C, dehydration of the mixture of diastereomers **104** and **105** also led to the formation of the corresponding **108** derivatives. However, when Method B is used, a ca. 1:1 mixture of the **103** and **104** epimers gave a similar ratio of the isomeric hexahydro-2H-3,1-benzothiazine-2-thiones **107** and **108**.³¹ (Figure 20)

The reaction of (*E*)-2-(4'-X-benzylidene)-1-cyclohexanones (**86**) with N-substituted dithiocarbamic acids was investigated for pharmacological reasons. The reaction of **86** with N-benzyl- (**109a**) and N-(2-phenylethyl)-dithiocarbamic acid (**109b**) in acidic acetone at -5 °C led to the formation of the open-chain products **110** and **111**. Acid-catalyzed dehydration of the adducts resulted in the respective **112** and **113** 4-aryl-N-substituted-1,4,4a, 5,6,7-hexahydro-2H-3,1-benzothiazine-2-thiones.³⁴ (Figure 21).