



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

1,2,3-Benzotiadiazin-1,1-dioxid származékok előállítására és átrendeződési reakciói

Tézisfüzet

Szerző: Gyűjtő Imre

Témavezető: Dr. Volk Balázs

Konzulensek: Dr. Porcs-Makkay Márta

Dr. Simig Gyula

Dr. Nyulászi László

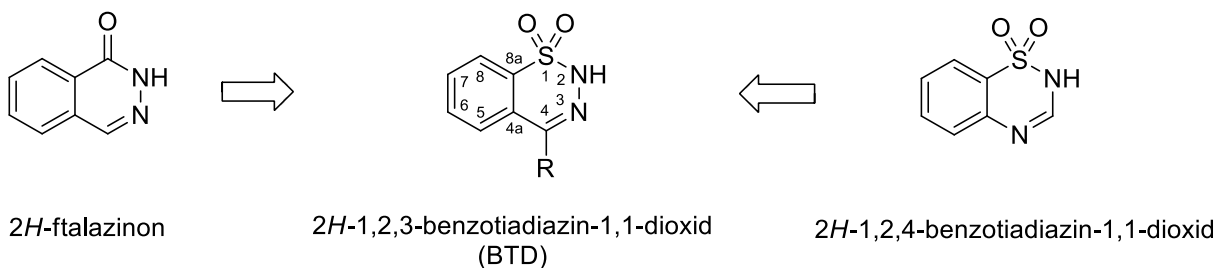


Készült az Egis Gyógyszergyár Zrt. Hatóanyagfejlesztési Igazgatóságán.

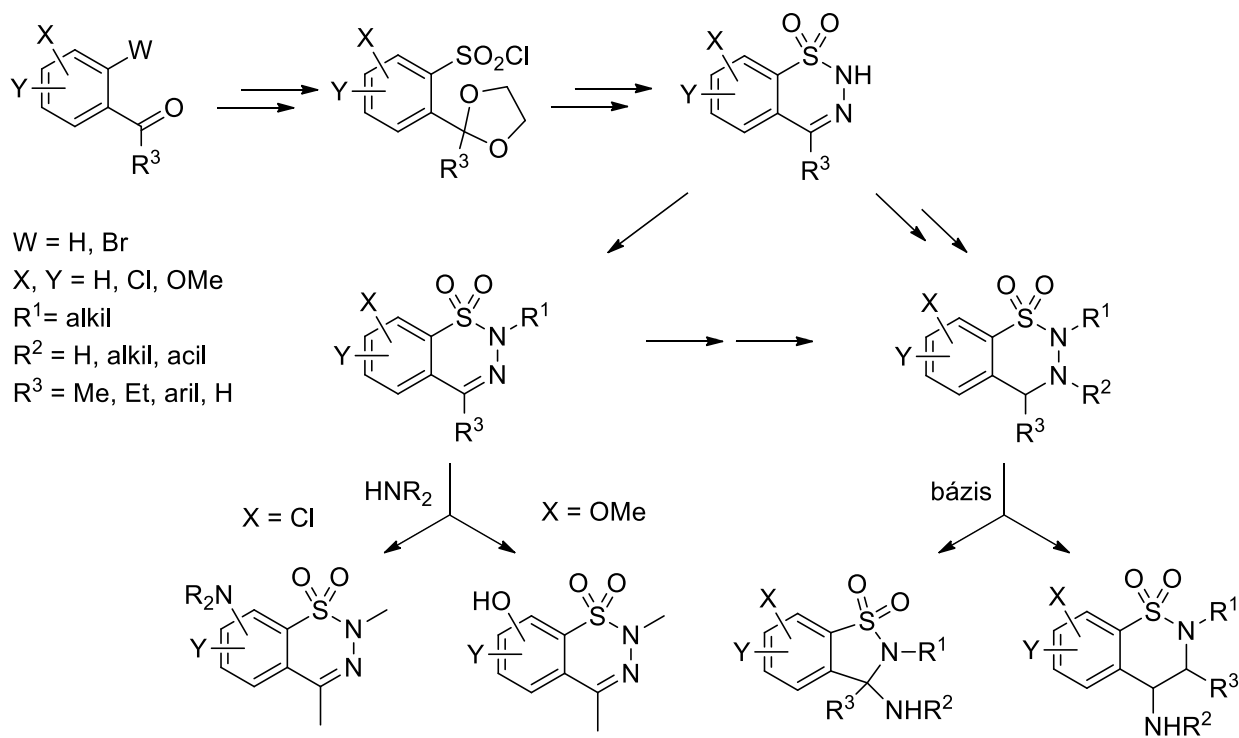
Budapest, 2021.

1. Bevezetés

Az Egis Gyógyszergyár kutatói originalis gyógyszerkutatási tevékenységük során azt célt tűzték ki maguk elé, hogy központi idegrendszerre ható 2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid (BTD) vegyületeket fejlesszenek (1. ábra). Egyfelől szerették volna tanulmányozni a BTD vegyületek farmakológiai hatását, ugyanis a BTD család analogonja a 2*H*-ftalazinon és a 2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dioxid vázaknak, amelyek gyógyszerhatóanyagokban is fellelhetők (pl.: olaparib, talazoparib, ill. chlorothiazide, hydrochlorothiazide). Másrészt ezt a strukturális elemet farmakológiai szempontból előnyös részszerkezetekhez kívánták kapcsolni, hogy szabadalmi szempontból független új vegyületeket hozzanak létre.



1. ábra. Az 1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok fejlesztésének farmakológiai motivációja



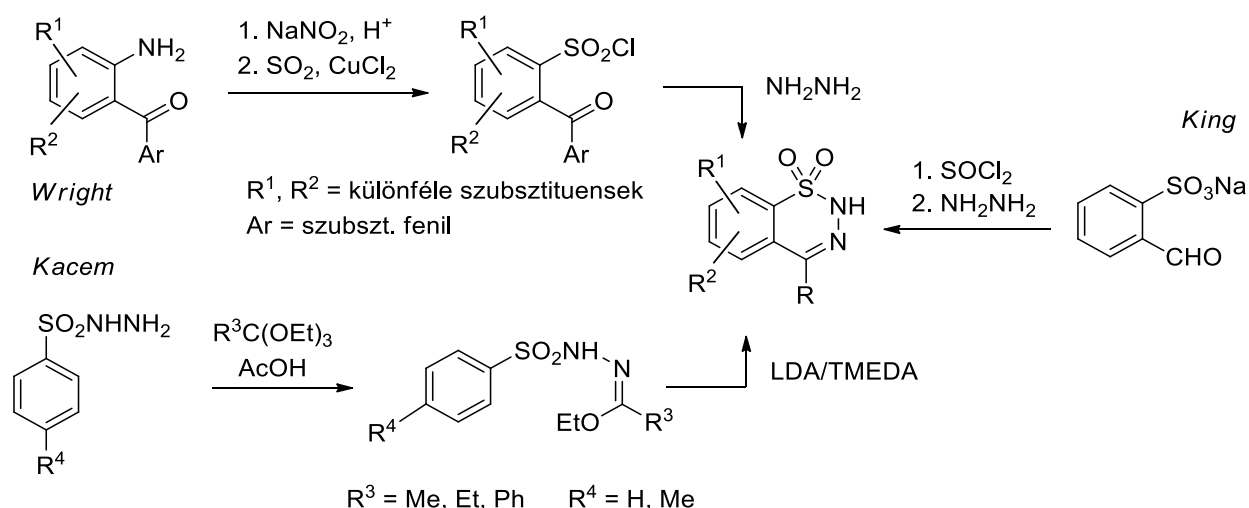
2. ábra. A doktori disszertáció célkitűzése.

Az Egis kutatói számos érdekességet fedeztek fel a BTD kémiában, amelyeknek részletes vizsgálatára nem kerülhetett sor. Így ennek az értekezésnek a célja, hogy az előállított BTD vegyületek körét szélesítsük, bemutassuk a továbbfejlesztett szintézisstratégiákat, és módszeresen körbejárjuk a felismert újdonságokat. Benzaldehid acetálokból, valamint acetofenon és benzofenon ketálokból több lépésben alakítottuk ki a BTD vázat (2. ábra). Ezt követően egyfelől *N*-alkilezési, redukciós, valamint aminokkal történő nukleofil szubsztitúciós és *O*-demetileződési reakciókat hajtottunk végre. A másik feltérképezendő terület pedig a BTD-ok átrendeződési reakciói voltak.

2. Irodalmi háttér

A BTD váz kialakítása és reakciói

A BTD váz kialakítására néhány megközelítés ismert volt az irodalomból (3. ábra). Wright *o*-aminobenzofenonok diazotálásával alakított ki *o*-aroilbenzolszulfonsavkloridokat, amelyeket hidrazinnal reagáltatott.¹ King 2-formilbenzolszulfonát nátrium sóját használta kiindulási anyagként.² Kacem szintézisstratégiája *N*¹-arilszulfonilhidrazonátok LDA/TMEDA rendszerben történő *orto*-lítálásán alapult.³



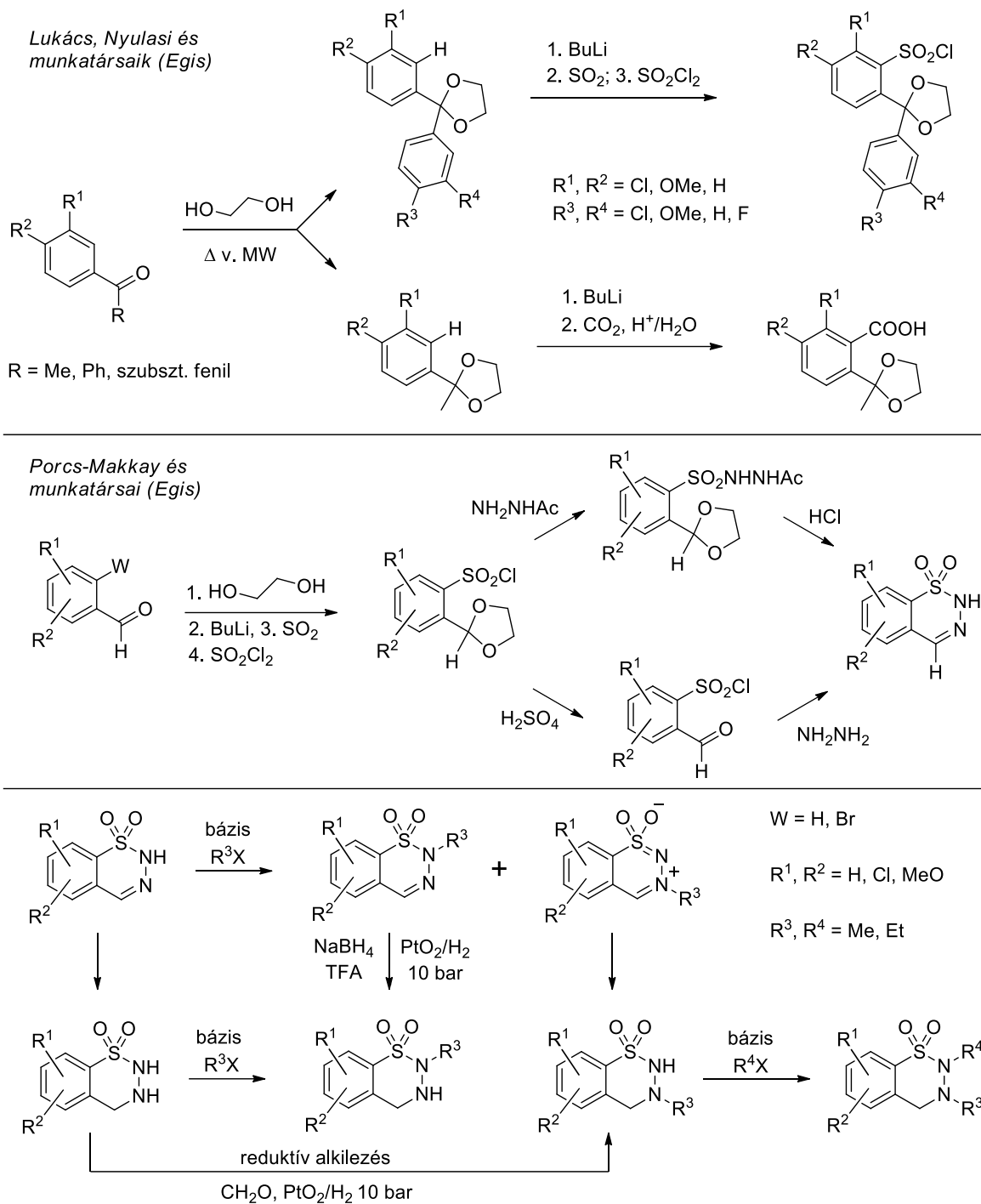
3. ábra. BTD-ok irodalmi szintézisei

¹ Wright, J. B.; Kalamazoo, M. *US 3407197 US Pat. Appl.*; *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 57914.

² King, J. F.; Hawson, A.; Deaken, D. M.; Komery, J. *Chem. Commun.* **1969**, 1, 33–34.

³ Kacem, Y.; Hassine, B. B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4023–4025.

Az Egis kutatói olyan reakcióutat kívántak kidolgozni, amely könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokat felhasználva, az aromás gyűrűn különféle szubsztituenseket tartalmazó BTD-okat eredményez. Így esett a választás benzaldehidekre, aceto- és benzofenonokra (4. ábra).



4. ábra. Az Egis eljárása ketálok *orto*-lítálására (fent), valamint a 4-H BTD-ok szintézisére (középen), alkilezésére és redukciójára (lent).

A karbonilcsoportot etilén-glikollal maszkírozták, esetenként mikrohullámú (MW) körülmények között (4. ábra, fent).⁴ Az eljárás kulcslépése a dioxolanil vegyületek *orto*-lítálása, és a kapott aril-lítium vegyületek kén-dioxiddal történő reagáltatása, amit szulfuril-kloriddal történő oxidatív klórozás követett, így jutva a megfelelő szulfonsavklorid-ketálokhoz. Benzofenon-ketálok esetében ezt számos szubsztrátumon végrehajtották,⁵ de acetofenon-ketáloknál elsődlegesen szén-dioxidot használtak elektrofilként a regioszelektivitás feltérképezésére,⁶ és kén-dioxiddal csak pár példát közöltek. A 4-es helyzetben szubsztituátlan (4-H) BTD-ok esetében a hasonló módon kapott 2-klórszulfonil-acetálokból a gyűrűzárást két úton is végrehajtották (4. ábra, középen): hidrazinnal vagy acethidraziddal, a védőcsoport savas körülmények között történő eltávolítását követően.⁷ A 4-H BTD-ok alkilezése során *N*(2)-alkil- és mezoionos *N*(3)-alkilszármazékok keletkeztek (4. ábra, lent).⁸ A C=N kettőskötés redukcióját végrehajtották NaBH₄/TFA, illetve PtO₂/H₂ rendszerben, valamint redukzív alkilezés során paraformaldehiddel metilcsoportot vezettek be 3,4-dihidroszármazékok 3-as helyzetébe.

Stevens- és Wittig-átrendeződések

A Stevens-átrendeződés során kvaterner ammóniumvegyületek α -deprotonálódását követően kialakul egy ilid, majd tipikusan biradikális mechanizmussal [1,2]-vándorlás történik (5. ábra).⁹ Bázis hatására a hidrazóniumvegyületek hasonló módon *aza*-[1,2]-Stevens-átrendeződésen mehetnek keresztül.¹⁰ Az [1,2]-Wittig-átrendeződésben az α -helyzetű deprotonálódást követően hasad a C–O kötés, és [1,2]-átrendeződés történik.¹¹ A Wittig-átrendeződés *aza*-analogonjai alapvetően abban különböznek a Stevens-átrendeződéstől, hogy nincs bennük kvaterner nitrogén. Az *aza*-[1,2]-Wittig-átrendeződés során a C–N kötés hasad. Ezen az analógián alapulva az N–N kötés hasadásával járó átalakulásokat *diaza*-[1,2]-Wittig-átrendeződésnek nevezhetjük (pl.: *N*-

⁴ Lukács, G.; Porcs-Makkay, M.; Komáromi, A.; Simig, G. *Arkivoc* **2008**, *iii*, 17–24.

⁵ Lukács, G.; Porcs-Makkay, M.; Simig, G. *Eur J. Org. Chem.* **2004**, *20*, 4130–4140.

⁶ Nyulasi, B.; Németh, A.; Porcs-Makkay, M.; Kupai, J.; Lukács, G.; Simig, G.; Volk, B. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 298–306. Lukács, G.; Porcs-Makkay, M.; Simig, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3211–3214.

⁷ Porcs-Makkay, M.; Lukács, G.; Pandur, A.; Simig, G.; Volk, B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 286–293.

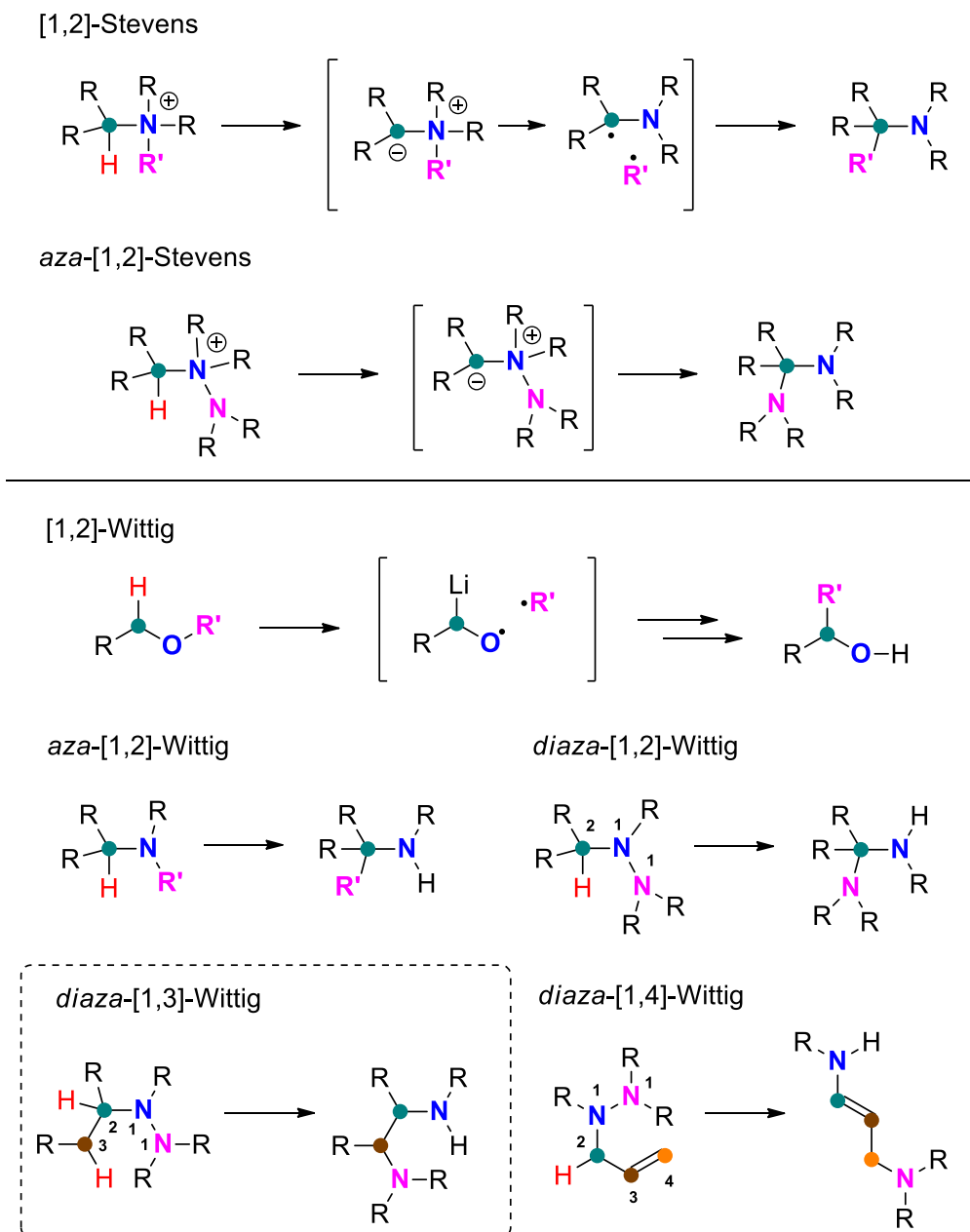
⁸ Porcs-Makkay, M.; Kapiller-Dezsőfi, R.; Párkányi, L.; Pandur, A.; Simig, G.; Volk, B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2169–2174. Porcs-Makkay, M.; Pandur, A.; Simig, G.; Volk, B. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 44–50.

⁹ Bach, R.; Harthong, S.; Lacour, J. *Nitrogen- and Sulfur-Based Stevens and Related Rearrangements*; Elsevier Ltd., 2014.

¹⁰ Nakamura, A.; Kamiya, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 2142–2146.

¹¹ Wolfe, J. P. *The Wittig Rearrangement*; Elsevier Ltd., 2014; Vol. 3.

fluorenilurazolak gyűrűbővítése *t*-BuOK hatására).¹² A *diaza*-[1,4]-Wittig-átrendeződés már ismert,¹³ de a *diaza*-[1,3]-Wittig-átrendeződés eddig hiányzó láncszem volt az átalakulások sorából.



5. ábra. Stevens- és Wittig-átrendeződések, valamint *aza*-analogonjaik.

¹² Gong, Y.; Bausch, M. J.; Wang, L. *Heterocycles* **2001**, 55, 163–170.

¹³ Tayama, E.; Kobayashi, Y.; Toma, Y. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10570–10573.

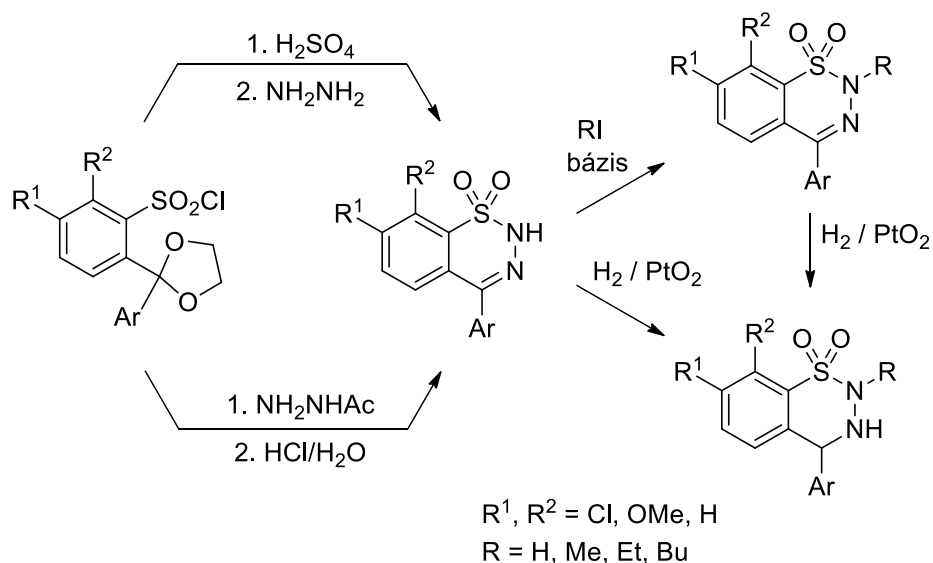
3. Kísérleti és számítási módszerek

Kísérleteinket preparatív szerves kémiai laboratóriumi felszereléssel és szintézistechnikákkal hajtottuk végre. A lítiálást argon atmoszféra alatt végeztük, a kén-dioxidot palackból vezettük be. A ketálok előállításához Milestone MicroSYNTH[®] gyártmányú multimode mikrohullámú reaktort, míg a katalitikus hidrogénezésekhez autoklávot használtunk. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával, HPLC-MS, GC-MS és NMR mérésekkel követtük. Az előállított anyagokat vákuumdesztillációval, normál vagy fordított fázisú flash kromatográfiával, valamint átkristályosítással tisztítottuk. A szerkezetigazolást NMR (¹H, ¹³C, DEPTQ, HSQC, HMBC, 1D selNOE; Bruker TopSpin 3.5 programmal), IR, HRMS, EA és sc-XRD mérésekkel végeztük. A kvantumkémiai számítások során Gaussian 09 programcsomagot, B3LYP és M06-2X sűrűségfunkcionálokat, valamint 6-31G vagy 6-31+G* bázisokat használtunk. Geometriaoptimalást, majd frekvenciaszámítást végeztünk (ultrafine grid alkalmazásával) gázfázisban, illetve implicit oldószermodelleket alkalmazva (SMD és PCM). Az energia és szabadentalpia értékeket kcal/mol-ban adtuk meg (25 °C, 1 atm). Teljes geometriaoptimalást végezve határoztuk meg a minimumokat és az átmeneti állapotokat, melyeket a második deriváltak kiszámításával ellenőriztünk ($n_{\text{imaginárius frekvencia}} = 0$, illetve 1). Azt megvizsgálandó, hogy egy adott átmeneti állapot mely minimumokat köti össze, IRC számítást végeztünk. A reakcióutak számításánál a legkisebb energiájú konformereket használtuk. Az anionok esetében diffúz függvényeket adtunk a bázishoz, a hullámfüggvény stabilitását is teszteltük, és összehasonlítottuk energiáját a megfelelő gyökkel (dianion esetében gyökionnal). A releváns Kohn–Sham molekulapályákat Avogadro, a geometriákat CYLview szoftverrel jelenítettük meg. A gázfázisú savasság számításához a proton képződési szabadentalpiáját $-6,28$ kcal/mol-nak vettük.

4. Eredmények

A 4-aril-BTD-okat a megfelelő *o*-klórszulfonil-ketálok hidrazinnal vagy acethidraziddal történő gyűrűzárásával állítottuk elő (6. ábra). Farmakológiai szempontból kedvezőnek tűnt a 3,4-dihidro- és/vagy 2-alkilszármazékokkal foglalkozni. Ezért megvalósítottuk a C=N kettőskötés redukcióját, méghozzá PtO₂ katalizátor jelenlétében, hidrogénatmoszférában, illetve egy esetben NaBH₄-del TFA jelenlétében is elvégeztük a redukciót. A másik irány a 2-alkilszármazékok előállítása volt: NaH vagy *t*-BuOK bázisok és alkil-jodidok alkalmazásával metil-, etil- és butilcsoportokat vezettünk be a 2-es helyzetbe. Megállapítottuk, hogy 4-aril-BTD-ok esetén az

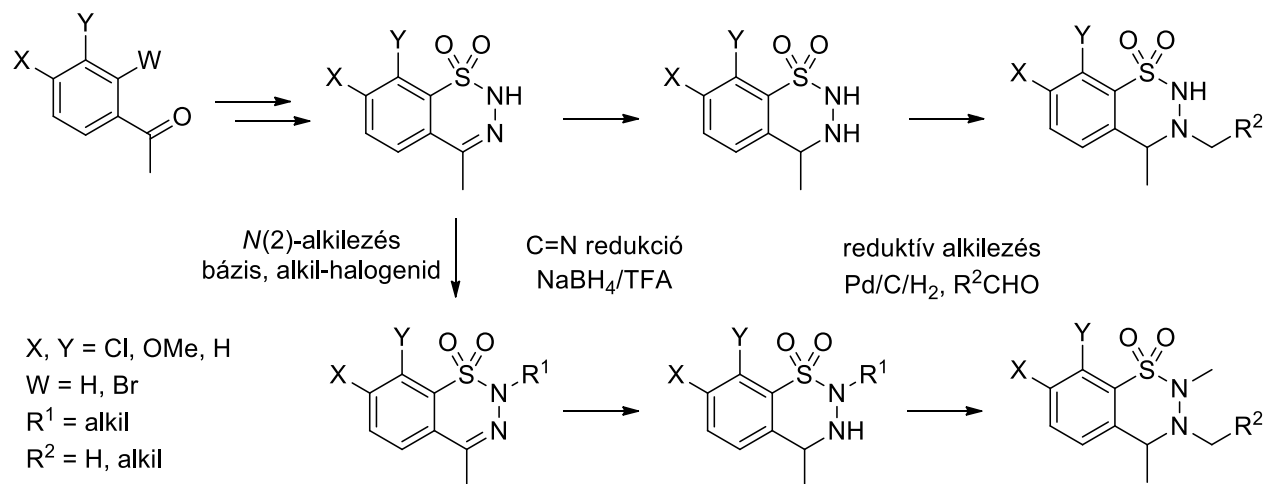
N(2)-alkilezés jó regioszelektivitással megy végbe, szemben a 4-es helyzetben szubsztituálatlan BTD-oknál korábban tapasztaltakkal, amikor is az *N*(2)- és az *N*(3)-alkilezett termékek közel azonos mennyiségben keletkeztek. A kidolgozott eljárással tetrametil spaceren keresztül egy szerotonerg farmakofórt is kapcsolunk a BTD gyűrű *N*(2)-atomjához.



6. ábra. A 4-aryl-BTD gyűrű kialakítása, alkilezése és redukciója.

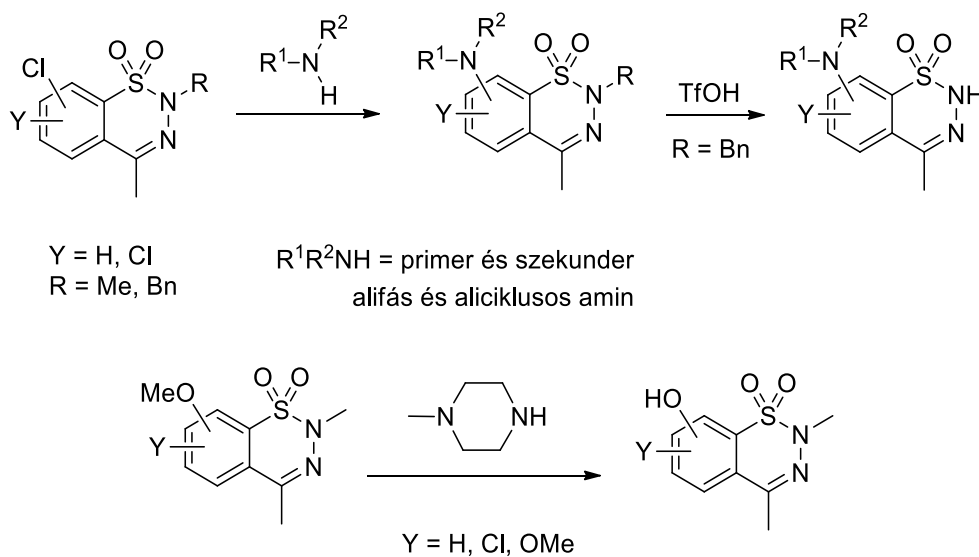
Részletesen kidolgoztuk a 4-metil-BTD-származékok acetofenonokból kiinduló szintézisét is (7. ábra). A karbonilcsoportot etilén-glikollal MW körülmények között, vagy trietil-ortoformiáttal 1,3-dioxolánként védtük. A következő lépésben butil-lítiummal *orto*-lítialást hajtottunk végre. Amennyiben az *orto*-lítialás nem működött, a megfelelő 2-bróm-ketálokat lítialtunk. Az aril-lítiumot kén-dioxiddal reagáltatva lítium-szulfínátot kaptunk, amelyet szulfuril-kloriddal oxidatív klórozásnak vetettünk alá, és szulfonsavklorid-ketálokhöz jutottunk. Végül a védőcsoportot savas körülmények között távolítottuk el, és a gyűrűzárást hidrazinnal vagy acethidraziddal hajtottuk végre. Ezt követően *t*-BuOK bázissal és alkil-halogenidekkel metil-, etil- és benzilcsoportokat vezettünk a 2-es helyzetbe. Az *N*(2)-helyzetben szubsztituálatlan vagy 2-alkil-BTD-vegyületek redukcióját PtO_2 jelenlétében történő katalitikus hidrogénezés helyett NaBH_4 -trifluoecetsav rendszerben végeztük el. A 3-as helyzetbe redukzív alkilezéssel vezettünk be alkilcsoportot: aldehidekkel, aktív-szén-hordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogén atmoszférában. Ilyen módon a 2,4-dialkil-3,4-dihidroszármazékból 2,3,4-trialkilszármazék is előállítható. A 3,4-dihidroszármazékoknál az NMR spektrumokban jelkiszélesedést észleltünk, és

azt tapasztaltuk, hogy a gyűrűinverzió mértékét befolyásolják a nitrogének (2-es és 3-as), valamint az aromás (8-as) szubsztituensek.



7. ábra. A 4-metil-BTD-ok acetofenonokból történő előállítás, alkilezése és redukciója.

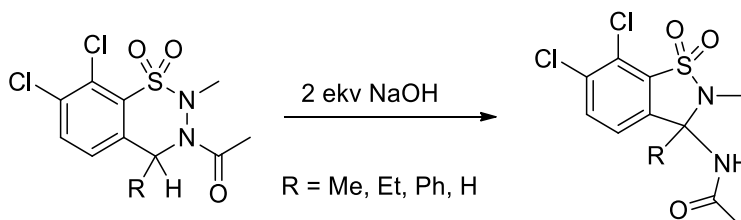
Ezt követően a 7-es és/vagy 8-as helyzetben klóratomot tartalmazó 2,4-dimetil-BTD-okat aminokkal reagáltatva 7- vagy 8-aminoszármazékokat kaptunk (8. ábra). A 7,8-diklór-2,4-dimetil-BTD-ből regioizomerek keletkeztek: elektronikusan a 8-as helyzet a preferált, de szekunder aminok esetében sztérikus okokból megnőtt a 7-szubsztitúció aránya. 1D selNOE és 2D NMR módszerekkel azonosítottuk a regioizomereket, valamint megfigyeltük, hogy a gyűrűs aminoknál a 7-es helyzetben lehetőség van gyors gyűrűinverzióra, ugyanakkor a 8-as helyzetben ez gátolt.



8. ábra. A klór-BTD-ok szubsztitúciója és a metoxivegyületek demetilezése aminokkal.

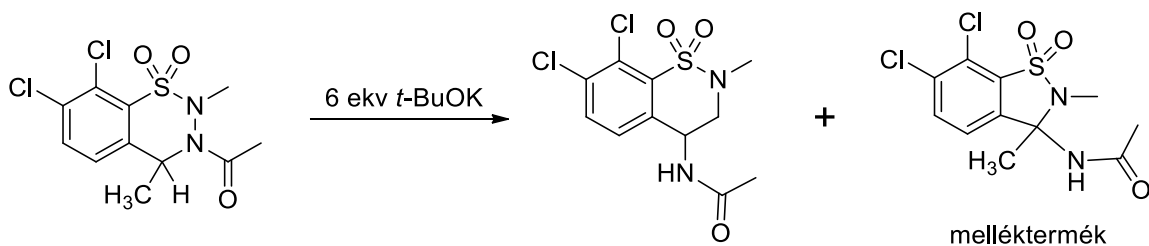
Az *N*(2)-es helyzetben szubsztituátlan vegyületek esetében nem működött a direkt klór-amin csere. Ezért kidolgoztunk egy védőcsoport stratégiát, mely során benzilcsoportot alkalmaztunk, amely tolerálta az aminálás reakciókörülményeit. A hasítását 100 °C-on trifluormetánszulfonsavval végeztük el (8. ábra). Aminálási reakcióban a 8-metoxi-7-klórszármazéknál nem a várt szubsztitúció történt meg, hanem *O*-demetilezéssel a megfelelő fenol keletkezett. Ezt a módszert kiterjesztve, *N*-metilpiperazinnal megvalósítottuk különböző metoxi-BTD-ok demetilezését, így hidroxib-TD-okhoz jutottunk (8. ábra).

Felfedeztük, hogy LiAlH₄-del a 3-acetil-7,8-diklór-2,4-dimetil-3,4-dihidro-BTD, az acetilcsoport várt redukciója helyett a megfelelő benzotiazol-1,1-dioxiddá alakul. A továbbiakban a gyűrűszűkülést megfigyeltük más bázisok jelenlétében is, és 2 ekv NaOH-ot THF-ban alkalmazva kiváló termeléssel hajtottuk végre a 4-es helyzetben metil-, etil- vagy fenilcsoportot tartalmazó és a 4-H származékok gyűrűszűkülését (9. ábra).

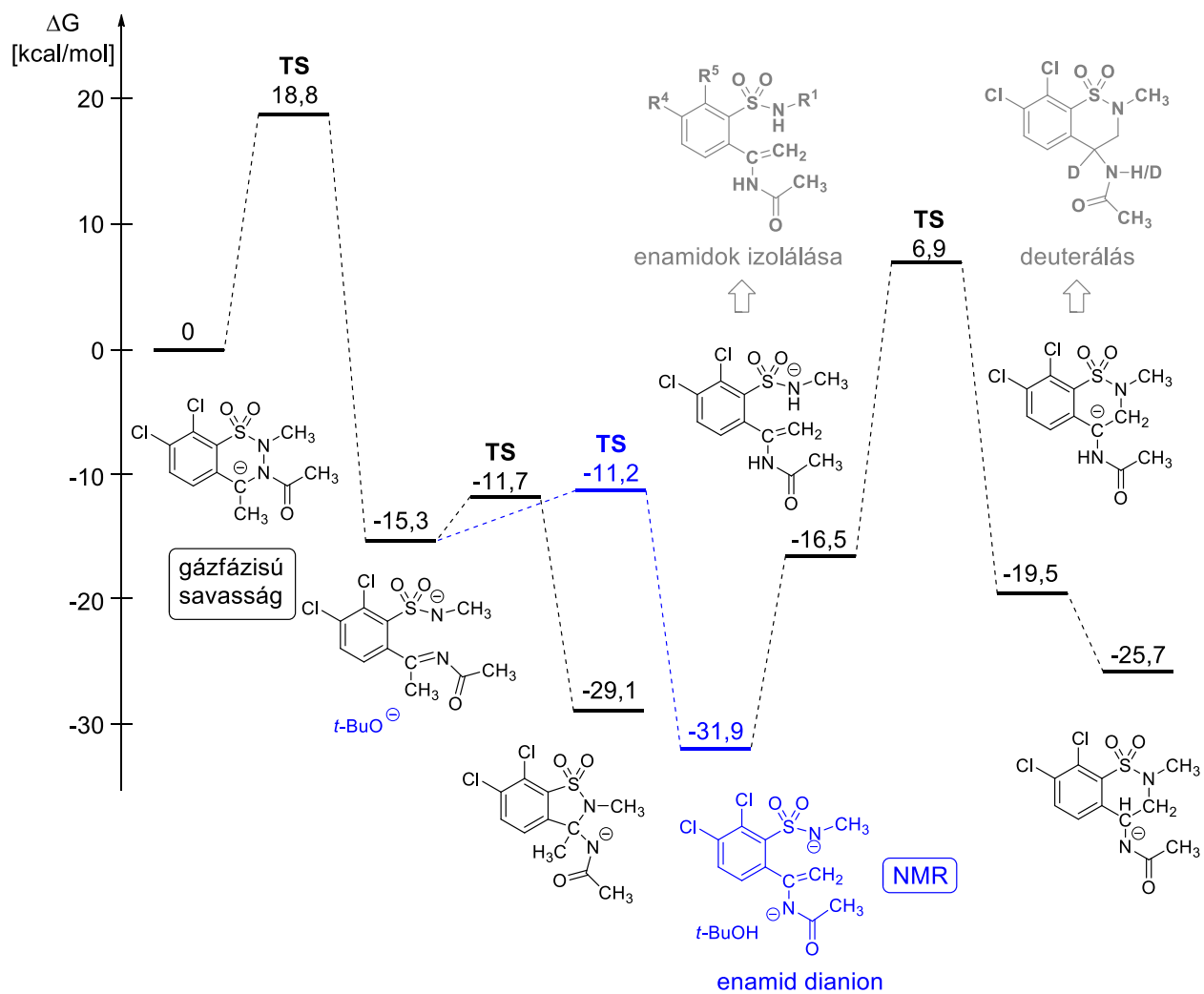


9. ábra. A 3-acetil-7,8-diklór-2-metil-3,4-dihidro-BTD-ok gyűrűszűkülése a megfelelő benzotiazol-1,1-dioxidokká.

Megfigyeltük, hogy nagyobb mennyiségű bázis, 6 ekv *t*-BuOK alkalmazásával a 3-acetil-7,8-diklór-2,4-dimetil-3,4-dihidro-BTD a megfelelő benzotiazin-1,1-dioxiddá alakul át, és kis mértékben gyűrűszűkülés is történik (10. ábra). Kísérletesen megvizsgáltuk a reakciókörülmények hatását az átrendeződések termékszelektivitására, beleértve a bázis minőségét, mennyiségét és az alkalmazott oldószert. Azt találtuk, hogy erősen bázikus közeg szükséges a benzotiazin kialakulásához, egyéb esetben benzotiazol keletkezik főtermékként. DFT számításokon alapulva igazoltuk, hogy monoanionos úton a benzotiazol-1,1-dioxid keletkezése a preferált (11. ábra). Ezt követően feltételeztük, hogy a benzotiazint eredményező reakcióút kulcsa egy enamid dianion intermedier keletkezése lehet, amit NMR vizsgálatokkal megerősítettünk. Deuterálással sikerült egy karbanion intermediert is igazolni. Továbbá bebizonyítottuk, hogy 6 ekv *t*-BuOK alkalmazásával a benzotiazol gyűrű felnyílik, és benzotiazinná alakítható.

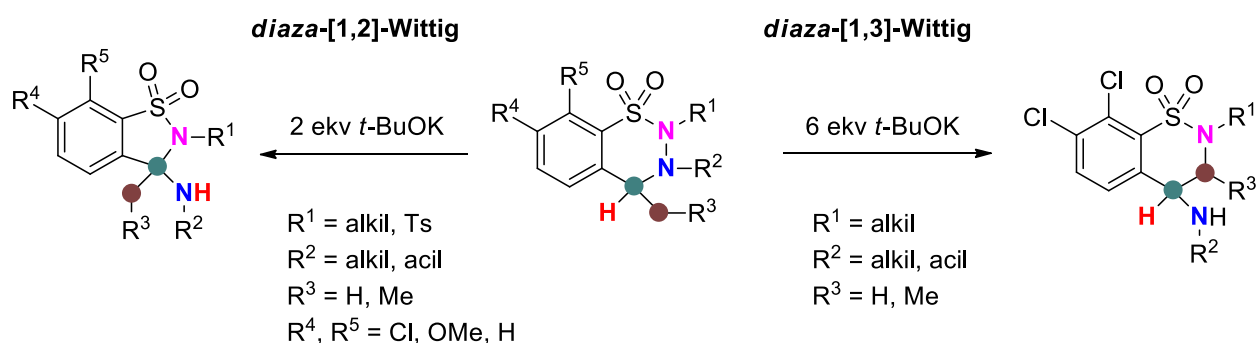


10. ábra. A 3-acetil-7,8-diklór-2,4-dimetil-3,4-dihidro-BTD átrendeződése a megfelelő benzotiazin-1,1-dioxiddá.



11. ábra. Reakciómechanizmus-számítások M06-2X/6-31+G* (smd: THF) szinten, és az intermedierek létezésének kísérletes bizonyítékai.

Megvizsgáltuk a szubsztituensek hatását is az átrendeződési reakciókra (12. ábra). Ennek során 2 ekv *t*-BuOK-ot THF-ban alkalmazva kiterjesztettük a BTD-ok *diaza*-[1,2]-Wittig-átrendeződését a 2-es helyzetben alkil- vagy tozil-, a 3-as helyzetben alkil- vagy acilcsoportot, valamint az aromás gyűrűn a 7-es vagy 8-as helyzetben klóratomot vagy metoxicsoportot tartalmazó, illetve szubsztituátlan származékokra. Bizonyos esetekben enamid köztiterméknel megállt a reakció (11. ábra), de a feldolgozás során savanyítással vagy a hőmérséklet emelésével kialakítható volt a benzizotiazol gyűrű (12. ábra). Végül preparatív módszert dolgoztunk ki a 3-acil-2-alkil-7,8-diklór-4-metil-3,4-dihidro-BTD-ok benzotiazinokká történő *diaza*-[1,3]-Wittig-átrendeződésére.



12. ábra. A BTD-ok *diaza*-[1,2]- és *diaza*-[1,3]-Wittig-átrendeződési reakciói.

5. Tézisek

1. Eljárást dolgoztunk ki a 4-aryl-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok szintézisére etilén-ketálként védett 2-aroilbenzolszulfonsavkloridokból, hidrazinos gyűrűzárással. A termékeket katalitikus hidrogénezéssel 3,4-dihidrovegyületekké, másfelől erős bázisok jelenlétében végzett alkilezési reakciókban regioszelektív módon *N*(2)-alkilszármazékokká alakítottuk. [P2]

2. Acetofenonokból kiindulva eljárásat dolgoztunk ki a 4-metil-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid-származékok szintézisére. A megfelelő etilén-ketálok *orto*-lítiált származékán keresztül előállítottuk a védett 2-acetilbenzolszulfonsavklorid kulcsintermediereket. Módszert dolgoztunk ki a hidrazinos gyűrűzárással kapott alapváz C=N kettőskötésének redukciójára, valamint *N*(2)- és *N*(3)-alkilezésére. A 3,4-dihidroszármazékok ¹H és ¹³C NMR spektrumaiban fellépő jelkiszélesedés okát elemeztük. [P3]

3. Eljárást dolgoztunk ki 7- és 8-amino-2,4-dimetil-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok szintézisére, a megfelelő 7- és 8-klór származékokból kiindulva. A 7,8-diklórvegyületek kapcsán megállapítottuk, hogy a primer aminokkal végzett reakciókban a 8-amino-, szekunder aminokkal pedig a 7-amino-származékok keletkeztek főtermékként. *N*(2)-védőcsoport alkalmazásával megoldottuk a 2-es helyzetben szubsztitúlatlan 7- és 8-amino származékok előállítását is. Részletes NMR vizsgálattal azonosítottuk a regioizomerek szerkezetét, és az amino szubsztituensek konformációs sajátosságait is megállapítottuk. [P5]

4. Eljárást dolgoztunk ki 7-metoxi, 8-metoxi és 7,8-dimetoxi-2,4-dimetil-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok *O*-demetilezésére, *N*-metilpiperazinnal forralva. [P5]

5. Felfedeztük a 3-acetil-7,8-diklór-2,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid bázis hatására bekövetkező, a megfelelő benzotiazollá történő gyűrűszűkülését. A reakciót kiterjesztettük különféleképpen szubsztituált 3,4-dihidro-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidokra, 2 ekv NaOH-ot vagy *t*-BuOK-ot alkalmazva. [P1, P6]

6. Felfedeztük, hogy 6 ekv *t*-BuOK alkalmazásával a 3-acetil-7,8-diklór-2,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidból főtermékként gyűrűtranszformációval a megfelelő benzotiazin keletkezik. Részletesen tanulmányoztuk a reakciókörülmények és a szubsztituensek hatását a termékszelektivitásra, valamint DFT számításokon és NMR vizsgálatokon alapulva a reakció mechanizmusára is javaslatot tettünk. Preparatív módszert dolgoztunk ki a 3-acil-2,4-dialkil-7,8-diklór-3,4-dihidro-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok benzotiazinokká történő átrendeződésére. [P6]

6. Alkalmazási lehetőség

A doktori munkám során kidolgozott eljárások változatosan szubsztituált benzotiadiazin-1,1-dioxidok és 3,4-dihidroszármazékaik szintézisét teszik lehetővé. Ezek önmagukban is gyógyszereszerű vegyületek, illetve az általunk kifejlesztett szintézismódszerek alkalmazásával széles körben tovább funkcionálizálhatóak az aromás gyűrűn, valamint a heterogyűrű *N*(2), *N*(3) és *C*(4) atomjain, ezáltal további gyógyszerjelöltékké alakíthatóak. Tanulmányaink jelentősen hozzájárulnak a BTD vegyületek reaktivitásának és a *diaza*-Wittig-átrendeződések megismeréséhez.

7. Közlemények

Az értekezés alapjául szolgáló cikkek

[P1] Porcs-Makkay, M.; Gyűjtő, I.; Simig, G.; Volk, B.: **Synthesis and base-mediated rearrangement of 3-acetyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides.** *Tetrahedron* **2016**, 72, 8463–8469. DOI: 10.1016/j.tet.2016.11.021. IF[2016]: 2,651. (részvételi arány: 100 %)

[P2] Porcs-Makkay, M.; Gyűjtő, I.; Lukács, G.; Komáromi, A.; Tóth, G.; Garádi, Z.; Simig, G.; Volk, B. **Synthesis, Alkylation and Reduction of 4-Aryl-2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides.** *Chemistry Select* **2019**, 4, 8295–8300. DOI: 10.1002/slct.201901212. IF[2019]: 1,811. (részvételi arány: 95 %)

[P3] Gyűjtő, I.; Porcs-Makkay, M.; Lukács, G.; Pusztai, G.; Garádi, Z.; Tóth, G.; Nyulasi, B.; Simig, G.; Volk, B. **Synthesis of 4-methyl-2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides and their further transformation via alkylation and reduction steps.** *Synthetic Communications* **2019**, 49, 3475–3485. DOI: 10.1080/00397911.2019.1673777. IF[2019]: 1,796. (részvételi arány: 70 %)

[P4] Gyűjtő, I.; Simig, G.; Porcs-Makkay, M.; Volk, B. **Synthesis and Chemistry of 1,2,3-Benzothiadiazine 1,1-Dioxide Derivatives: A Comprehensive Overview.** *Chemistry* **2020**, 2, 674–690. DOI: 10.3390/chemistry2030043. (részvételi arány: 100 %)

[P5] Gyűjtő, I.; Porcs-Makkay, M.; Várda, E. F.; Pusztai, G.; Tóth, G.; Simig, G.; Volk, B. **Transformation of 2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides variously substituted at the aromatic ring, via nucleophilic substitution and demethylation reactions.** *Synthetic Communications* **2020**, 50, 3413–3423. DOI: 10.1080/00397911.2020.1801748. IF[2019]: 1,796. (részvételi arány: 70 %)

[P6] Gyűjtő, I.; Porcs-Makkay, M.; Szabó, G.; Kelemen, Z.; Pusztai, G.; Tóth, G.; Dancsó, A.; Halász, J.; Simig, G.; Volk, B.; Nyulászi, L. **Basicity-Tuned Reactivity: diaza-[1,2]-Wittig versus diaza-[1,3]-Wittig Rearrangements of 3,4-Dihydro-2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-Dioxides.** *The Journal of Organic Chemistry* **2021**, 86, 1685–1700. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02512. IF[2019]: 4,335. (részvételi arány: 70 %)

Az értekezés témájában tartott szóbeli előadások, poszterek

Porcs-Makkay Márta, Gyűjtő Imre, Simig Gyula, Volk Balázs: **A 3,4-dihidro-2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid származékok átrendeződési reakciói.** *MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2016.05.18–20.* (részvételi arány: 100 %, szóbeli)

Gyűjtő Imre, Porcs-Makkay Márta, Lukács Gyula, Pusztai Gyöngyvér, Komáromi Anna, Nyulászi László, Simig Gyula, Volk Balázs: **Eljárás 4-szubsztituált 2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok előállítására.** *MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2018.06.06–08.* (részvételi arány: 70 %, szóbeli)

Gyűjtő, I.; Porcs-Makkay, M.; Lukács, G.; Pusztai, G.; Simig, G.; Nyulászi, L.; Volk, B. **Synthesis of 4-substituted 2H-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides starting from phenones.** *22nd International Conference on Organic Synthesis, Florence, Italy, 2018.09.16–21.* (részvételi arány: 70 %, poszter)

Gyűjtő Imre, Porcs-Makkay Márta, Pusztai Gyöngyvér, Simig Gyula, Volk Balázs: **1,2,3-Benzotiadiazin-1,1-dioxidok előállítása, redukciója és alkilezése.** *MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése, Mátrafüred, 2019.04.11–12.* (részvételi arány: 70 %, szóbeli)

Gyűjtő Imre, Porcs-Makkay Márta, Simig Gyula, Nyulászi László, Volk Balázs: **1,2,3-Benzotiadiazin-1,1-dioxidok átrendeződési reakciói.** *MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2019.06.03–05.* (részvételi arány: 100 %, szóbeli)

Gyűjtő, I.; Porcs-Makkay, M.; Szabó, G.; Pusztai, G.; Simig, G.; Nyulászi, L.; Volk, B. **Rearrangement of 1,2,3-benzothiadiazines.** *21st European Symposium on Organic Chemistry, Vienna, Austria, 2019.07.14–18.* (részvételi arány: 80 %, poszter)

Egyéb publikáció

Nagy, F.; Gyűjtő, I.; Tasnádi, G.; Barna, B.; Balogh-Weiser, D.; Faber, K.; Poppe, L.; Hall, M. **Design and application of a bi-functional redox biocatalyst through covalent co-immobilization of ene-reductase and glucose dehydrogenase.** *Journal of Biotechnology* **2020**, 323, 246–253. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2020.08.005. IF[2019]: 3,503