



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

**Szilárd fázisú molekuláris társulások létrehozása és
szerkezetanalízise egykristály-röntgendiffrakcióval**

Tézisfüzet

Szerző:

Holczbauer Tamás

Témavezető:

Dr. Czugler Mátyás

MTA Természettudományi Kutatóközpont,
Szerves Kémiai Intézet, Kémiai Kristallográfia Kutatócsoport

2015

1. Bevezetés

Az egykristály-röntgendiffrakciós módszer használatának „szűk keresztmetszete” a megfelelően szóró egykristály előállítása. A kristályosodás eredménye a rendszer lokális (vagy globális) energiaminimumát jelentő szilárd fázis¹, de a molekulák konformációs lehetőségei és az intermolekuláris kölcsönhatások nagy száma miatt a kristályosítás eredménye előre - biztonsággal - még nem jósolható meg.

A doktori munkám célja kristályosítási eljárások fejlesztése szilárd fázisú, kristályos molekuláris társulások létrehozására. Az értekezés tárgya különböző kristályosítási módszerekkel és különböző vendégmolekulákkal három kiválasztott szerves vegyületcsalád kristályosítása, majd szerkezetük egykristály-röntgendiffrakciós meghatározása és összehasonlító elemzése. Ez feltárja a jellemző konformációkat, a zárványképző hajlamot és a jellemző másodlagos kölcsönhatásokat.

Három vegyületcsaládot vizsgáltunk.

- (1) *A dezmotrópia* (vagy egyesek által “tautomer polimorfianak” nevezett jelenség) finomszerkezetét tanulmányoztuk kristályokban.
- (2) *A drotaverin* gyógyszerhatóanyag zárványképző képességét térképeztük fel.
- (3) *Organokatalizátorok* asszociátumainak kristályszerkezetét vizsgáltuk.

2. Irodalmi háttér

(1) Ha a tautomer formák szétválaszthatók, külön-külön kristályosíthatók, és nem alakulnak át egymásba, dezmotróp párokról, dezmotrópiáról beszélünk². Ebben az esetben szerkezetük egykristály-röntgendiffrakcióval meghatározható. Holczer és munkatársai 12 szerkezetet számoltak össze, ahol a dezmotróp párok egyik vagy másik formája megjelenik³. Katritzky az oldatfázisra a következő megállapítást tette: „*a tautomer formákra képes vegyületek reakcióinak mechanizmusát csak a domináns tautomer szerkezetének ismeretében lehet értelmezni*”⁴. A tautomer egyensúlyban lévő vegyületek kristályosítása általában a termodinamikailag stabilabb forma jelenlétét

¹ Bényei Attila, Harmat Veronika, *Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat*, Debreceni Egyetem, 2013.

² A. Hantzsch, W. A. Herrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, 20, 2803.

³ W. Holzer, R. M. Claramunt, C. López, I. Alkorta, J. Elguero, *Solid State Nuclear Magnetic Resonance*, **2008**, 34, 68–76.

⁴ A. R. Katritzky (editor), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, San Diego, 2000.

igazolta a kristályban. Az *S*-metil-5,5-difenil-2-tiohidantoin⁵ dezmotróp párjainak létét Lempert és munkatársai először infravörös spektroszkópiával (1964-1972) sejtették meg, majd szerkezetüket egykristály-röntgendiffrakcióval (1973) határozták meg. A későbbiekben mindig csak az egyik tautomer szerkezetét tudták felderíteni egészen az általunk elvégzett vizsgálatokig. Általában csak a stabilabb formát sikerült kristályosítani és kimérni. Kubicki⁶ írt le egy olyan esetet, amikor az aszimmetrikus egységben mindkét tautomer azonosítható volt. A hattagú gyűrűs fenilazopiridin vegyületek esetében is észleltek dezmotrópiát⁷. A héttagú gyűrűs vegyületek esetében Fodor és munkatársai szintetizáltak először szeparálható dezmotrópokat⁸.

(2) Megfigyelték a drotaverin gyógyszerhatóanyag hidroklorid sójának jó zárványképző hajlamát^{9,10}. Bár a cél az volt, hogy megszabaduljanak a rácsba beépülő oldószertől, nem találtak olyan kristályosító oldószert, melynek jelenlétét (maradványát) ne mutatták volna ki a kristályrácsban. Az oldószer molekulák üregei az elemi cella 10-20 %-át foglalják el. A hetvenes években a Drotaverin hidroklorid sóját benzolból és etanolból kristályosították, használatuk a mostani gyógyszer törvényekben már nem megengedett (benzol) vagy kerülendő (etanol). Négy, drotaverint tartalmazó egykristály szerkezetet határoztak meg és publikáltak^{9,10} a későbbi évek során. Ezek közül három szolvát-zárvány a triklin *P*-1 tércsoportban kristályosodott ki. Ennyi szerkezet azonban nem elégséges a paramétertér (jellemző konformációs lehetőségek, domináns kölcsönhatások, tércsoportok, elemi cellaparaméterek, stb.) megállapításához.

(3) A *katalizátorok* kémiai reakciókat gyorsítanak, szerves vegyületnek sztöchiometriai arányánál kisebb mennyiségű adagolásával. A biomimetikus kémia új iránya, az *organokatalízis*, a (nehéz-, vagy nemes-) fémmentességet tűzte ki célul, és mintaként az élőlényekben lejátszódó enzimkatalízist vette. Az organokatalitikus folyamatoknál a reakciót szintén a másodlagos kölcsönhatások irányítják, hasonlóan az enzimekhez.

A bifunkcionális katalizátorok első kísérletei az 1970-es évek végére tehetőek¹¹. A komplexképzést szolgáló funkciókat zsúfoltsággal, merev részekkel különítették el egymástól. A legelső cinkona-alkaloidokat királis reakciótermék előállításában,

⁵ K. Lempert, J. Nyitrai, K. Zauer, A. Kálmán, Gy. Argay, A. J. M. Duisenberg, P. Sohár, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 3565–3569.

⁶ M. Kubicki, *Acta Cryst.*, **2004**, B60, 191-196.

⁷ G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2.*, **1983**, 2, 1025–1030.

⁸ P. Csomós, L. Fodor, J. Sinkkonen, K. Pihlaja, G. Bernáth, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5665–5667.

⁹ K. Simon, A. Friesz, I. Hermeicz, *Acta Pharm.Hung.* **1999**, 69, 24–29.

¹⁰ Zs. Böcskei, K. Simon, *Acta Cryst.* **1995**, C51, 1587-1590.

¹¹ K. Hine, *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 1–7.

Michael addíciókban Hiemstra és Wynberg használta¹².

A továbblépés a tiokarbamid katalizátorok felé 1998-ban Jacobsen katalizátorával¹³, majd az 2003-as évben Takemoto és munkatársai által fejlesztett katalizátorral történt¹⁴.

A (tio)karbamid egyik nitrogénatomján a királis rész található a bázikus nitrogén-atommal^{13,14} (Jacobsen 1998, Takemoto 2003), míg a másikon egy elektronszívott 3,5-bisz(trifluorometil)fenil-csoport található¹⁴ (Takemoto 2003).”

Egy jó kémiai- és enantio-szelektivitással, jó csoporttoleranciával rendelkező katalizátort Soós és munkatársai fejlesztettek ki, akik a királis információt hordozó cinkonarészletet kapcsolták a tiokarbamid csoportra¹⁵. A cinkona-alkaloid rész két bázikus nitrogént tartalmaz: a bázikusabb nitrogén a kinuklidin, míg a kevésbé bázikus a kinolin részen található.

A doktori dolgozatban csak Soós és munkatársai által előállított katalizátorral foglalkoztam.

3. Kísérleti módszerek

Az előállított vegyületek kristályosítását ampullákban melegítés-hűtés, kicsapás, párologtatás, egyéb diffúzió alapuló módszerekkel végeztük el. Az új kristályok előállítását megismételtük, míg robosztus, megismételhető kristályosítási körülményeket nem találtunk. Az egykristályok minőségét és az intenzitásadatokat Rigaku R-AXIS-RAPID típusú diffraktométeren (grafit monokromátor alkalmazásával, CuK α ($\lambda=1,54178\text{\AA}$), MoK α ($\lambda=0,71075\text{\AA}$), illetve AgK α ($\lambda=0,56089\text{\AA}$) hullámhosszán, alacsony- (93(2) K) és szobahőmérsékleten (294(2) K) gyűjtöttük. Az adatok feldolgozásához a Rigaku cég CrystalClear és Párkányi László által adoptált SORTAV programokat használtuk.

4. Eredmények

(1) A β -laktám-származékok vizsgálata során dezmotróp párokként viselkedő 3-etoxikarbonil-2-fenil-3,5-dihidro-4,1-benzotiazepin (**1a**), 3-etoxikarbonil-2-fenil-1,5-

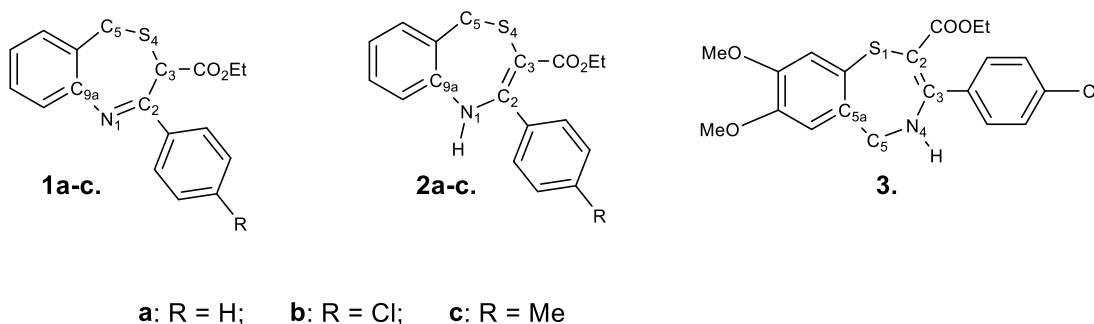
¹² H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 417–430.

¹³ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4901–4902.

¹⁴ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12672–12673.

¹⁵ B. Vakulya, Sz. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Organic Letters*, **2005**, 7, 1967–1969.

dihidro-4,1-benzotiazepin (**2a**) és a fenilcsoporton *para* szubsztituált klór (**1b**, **2b**) és metil (**1c**, **2c**) származékait elemeztük (1. ábra)¹⁶. A dezmotrópia jelenségének igazolására megvizsgáltuk a kötéstávolságokat, kötésszögeket, torziós szögeket a dolgozatban és összehasonlítottuk a szerkezeteket. A 2-etoxikarbonil-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-7,8-dimetoxi-1,4-benzotiazepin (**3**) vegyület pedig bizonyítja, hogy a konjugáció megszakadása megakadályozza a dezmotrópia kialakulását.



1. ábra A vizsgált vegyületek és elnevezésük. **1a:** 3-etoxikarbonil-2-fenil-3,5-dihidro-4,1-benzotiazepin; **2a:** 3-etoxikarbonil-2-fenil-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin; **3:** 2-etoxikarbonil-3-(4-klorofenil)-4,5-dihidro-7,8-dimetoxi-1,4-benzotiazepin

A három dezmotróp vegyületpár **1a- 2a**, **1b- 2b**, **1c- 2c** esetén a hetes gyűrű kötéstávolságai és -szögei egyértelműen megmutatták, hogy a kettős kötés elhelyezkedése megváltozik az 1. ábrán feltüntetett módon. Az **1a-c** szerkezetek esetén a C3-on megjelenő hidrogénatom sp^3 hibridállapotot és egyben kiralitáscentrumot is létrehoz, így az etoxikarbonil-csoport térállása ekvatoriális (**1a**) és axiális (**1b-c**) lehet. Az imino szerkezetek esetén jelentkező axiális és ekvatoriális térállás nem érinti a hetes gyűrű geometriáját.

Az S4 atom távolságai az sp^3 C5 szénatomtól az iminek és enaminok esetében is azonosak. Ezzel szemben a C3 szénatom és az S4 kénatom közötti távolság az iminekre (**1a-c** szerkezetekre az átlagérték: 1,82(1) Å) és enaminokra (**2a-c** szerkezetekre átlagérték: 1,77(1) Å) a C3 atom hibrid jellegétől függően különböző. A C3 és C2 atomok távolsága is függ a C3 atom hibridállapotától. A C3 és C2 atomok távolsága az iminek esetében 1,53(1) Å, míg enaminok esetén 1,36(1) Å. A C2 - N1 kötéstávolság a kettős kötés miatt az iminek esetében 1,28(1) Å, míg egyes kötésre 1,38(1) Å. Noha a kötéstávolságok és kötésszögek az iminek és az enaminok esetén a kettős kötés és a magános elektronpár helyzetétől függően eltérnek, a C3 – S4 – C5 kötésszög mindkét esetben hasonló 98(2)°.

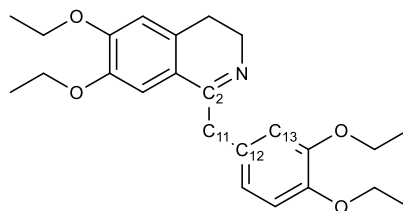
¹⁶ A téziszűzetben szereplő vegyületek számozása a doktori dolgozat vegyületszámozását követi. A téziszűzetben megemlített atomok sorszámaát jelöltem.

A proton C3-ról N1-re való vándorlásával a héttagú gyűrű elveszti C2 szimmetriáját. A **2a** és **2c** szerkezetek esetén a torziós szög értékek hasonlóak, csak az etil rész térállása különböző. Kis konformációs különbségek fedezhetőek fel a **2a** és **2c** molekulák között, melyek két különböző tércsoportban ($P2_1$ és $P2_12_12_1$) kristályosodnak. Viszont a **2b** *p*-klór és **2c** *p*-metil származékok esetén a tércsoport azonos $P2_12_12_1$, a cella paraméterek nagyon hasonlóak, $\Pi=0,0194$, (a cellahasonlósági index a cellák ortogonalizált paramétereinek egymástól való százalékos eltérését adja meg,) ennek ellenére a szerkezetek nem izostrukturálisak. Az izostrukturalitási index értéke csupán $I_v=42\%$, (az izostrukturalitási index a cellában lévő atomok ortogonalizált pozícióinak egymástól való százalékos hasonlóságát adja meg). Az ilyen szerkezeteket homomorfnak nevezünk, a hasonló konformációjú és hasonló méretű elemi cellákban a molekulák térbeli elhelyezkedése különbözik.

A fenilcsoporton *para*-helyzetben található elektronküldő metilcsoport, vagy elektronszívó klóratom sem gátolja a dezmotrópia felléptét, az imino- és az enaminformákban (**1** vs. **2**) a meghatározó kötéshosszak és –szögek hasonlóak.

A dimetoxi szubsztituált fenilgyűrűs **3** vegyületben már nem sikerült dezmotróp párokat megfigyelni, csak az enamin származékot sikerült kristályosítani monoklin, $P2_1/c$ tércsoportban. A **3**-as vegyület esetében a héttagú gyűrűben a C5-ös CH_2 szerepe valószínűleg a konjugáció megszakítása a fenil- (C5a atom) és az aminocsoport (N4 atom) között, mely gátolja a tautomeria megjelenését.

(2) Előállítottuk és megvizsgáltuk az 1-(3,4-dietoxibenzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidroizokinolin (drotaverin) 18 új kristályszerkezetét (2. ábra)¹⁶. A drotaverinium hidroklorid-sót egy esetben sikerült zárványmentes formában is kristályosítani. Tizennégy esetben a só vendégmolekulái a következők voltak: 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-butanol, 1-butanol – 1-pentanol, 2-pentanol, etilén-glikol, karbamid, fluorecetsav, brómeccetsav, propionsav, tejsav, *p*-xilolhidroperoxid, ecetsav – víz. A kristályosítás során a kloridiont kis pK_a értékű savakkal három esetben maleát (maleinsav pK_a értéke: 1,9), oxalát (oxálsav pK_a értéke: 1,3) és trifluoroacetát (trifluorecetsav pK_a értéke: 0,2) anionokra cseréltük, ahol a vegyületek anionos és semleges formái is jelen vannak egyidejűleg a kristályrácsban.



2. ábra A vizsgált 1-(3,4-Dietoxibenzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidroizokinolin vegyület

A drotaverin kristályok közül kilenc $P-1$ tércsoportú, izostrukturális míg három a $P2_1/c$ tércsoportban izostrukturális, az izostrukturalitási indexük (I_v) 63-94% között, a cella hasonlósági paramétereik (Π) 0,003-0,041 között van. A molekulák egymásra vetítése (szuperpozíciója) [mercury program] mutatta meg vizuálisan, hogy mennyire kicsi a különbség a triklin és monoklin szerkezetekben a molekulák és az üregek elhelyezkedése között.

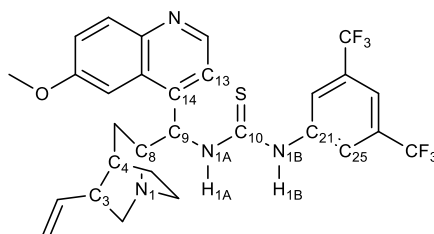
A drotaverin jó zárványképző hajlama miatt a só zárványmentes formáját szalicilsavval együtt kristályosítva tudtuk előállítani. A szalicilsav és a drotaverin kristály elemi celláinak két oldaléle hasonló hosszúságú, parciális izostrukturalitásuk, megkönnyíthette a szalicilsav kristály felszínén a drotaverinek kristályosodását zárványképzés nélkül. A drotaverin molekulák egymás felett „herring bone” un. halszájka alakban helyezkednek el. A zárványkristályokban nem ez a jellemző elrendeződés. Az általunk meghatározott 18 zárványszerkezet aszimmetrikus egységében lévő 28 drotaverin molekulából 25 esetben a drotaverin molekula fordított beállású izokinolin-izokinolin részek között $\pi \dots \pi$ és bifurkális C-H ... O kölcsönhatás található meg. Az oxalát- és trifluoroacetát-tartalmú vendégmolekulák megbontják ezt a motívumot.

A szabadon mozgó metilén kötés körül megvizsgáltuk a C2-C11-C12-C13 torziós szöget, melynek értéke jellemzi a merev izokinolin és fenil részek egymáshoz viszonyított helyzetét. Azokban a szerkezetekben, ahol egy drotaverinium ion van az aszimmetrikus egységben $148(13)^\circ$ körüli a torziós szög értéke. A trifluoroacetát aniontartalmú szerkezet esetében kapunk eltérő $102(1)^\circ$ értéket, mely oka az éteres oxigén és fenilcsoport közötti O ... π kölcsönhatás. Azokban az esetekben pedig, mikor megjelenik egy második gyógyszermolekula is az aszimmetrikus egységben az egyik molekulában a C2-C11-C12-C13 torziós szög változatlan, a másikban a torziós szög $55(3)^\circ$ körüli tartományba esik. Kivétel a maleát-tartalmú szerkezet, ahol az aszimmetrikus egységben megjelenő drotaverin molekulák konformációja hasonló.

Az aszimmetrikus egységben található két drotaverin molekula C2-C11-C12-C13 torziós szög értékeinek összege $208(21)^\circ$, amely a benzol aromás síkjának nagyjából egymáshoz képest 180° -al eltérő térbeli beállítását jelenti ellentétes lapjával. Tehát az aszimmetrikusan szubsztituált benzolgyűrűk térbeli beállása hasonló az így különböző térbeli állású *meta* etoxi-csoport ellenére.

Amennyiben a vendégmolekula hossza vagy oldallánca miatt nem fér el az üregben a drotaverin molekulák konformációja megváltozik: az etoxi szubsztituensek az izokinolin síkja alatt vagy felett helyezkednek el. Ez a 18 szerkezetből 5 esetben fordult elő.

(3) Az 1-(3,5-bisz(trifluorometil)fenil)-3-((6-metoxikinolin-4-il)(5-vinilkinuklidin-2il)metil)tiokarbamid organokatalizátor molekulát (3. ábra)¹⁶ különböző funkciós csoportot tartalmazó vendégmolekulákkal – oldószer vagy szilárd anyag – összehozva 18 új kristályt állítottunk elő, melyeken összesen 24 szerkezet meghatározó mérést hajtottunk végre. Két esetben több méréssel a bomlás folyamatát is sikerült nyomon követni.



3. ábra A vizsgált 1-(3,5-bisz(trifluorometil)fenil)-3-((6-metoxikinolin-4-il)(5-vinilkinuklidin-2il)metil)tiokarbamid vegyület

Az organokatalizátor kristályokban a vendég egy vagy két vízmolekula, metanol, etanol, etilén-glikol, 1-propanol, 2-propanol, acetilaceton, etilacetát, 2-acetilbutirolakton és aceton oldószerek, valamint ftálsav, naftalindikarbonsav és 2,6-piridindikarbonsav vegyületek voltak aceton, metanol és víz oldószerekkel.

Felderítettük és összehasonlítottuk a szupramolekuláris kölcsönhatásokat. Az organokatalizátorban a tiokarbamid a hidrogén donor, a kinolin és kinuklidin részek a hidrogén akceptorok. A π (C-H... π , π ... π , stb.) másodlagos kölcsönhatások szintén fontosak a szerkezetekben, melyért legfőképpen az elektronhiányos alkilfluoriddal szubsztituált fenilcsoport felel.

A tiokarbamidcsoport minden esetben, míg a kinolincsoport 16 kristály szerkezetében létesít hidrogénhidat (közülük 12 esetben oldószerral), a kinuklidincsoport pedig 11

esetben (közülük 6 esetben a vendég karbonsavtartalmú vegyületekkel). Egy esetben a tiokarbamid- és kinolincsoport közvetlen kapcsolódik a hidrogénhídban. A bisz(trifluoro)fenil-csoport és a vendégmolekula között 8 esetben állapítható meg jellemző aromás kölcsönhatás, ezek közül öt esetben egy másik aromáscsoporttal, három esetben kettős kötést tartalmazó csoporttal. Két katalizátormolekula fenil és kinolincsoportjai között két esetben figyelhetünk meg $\pi \dots \pi$ kölcsönhatást. A kinolincsoport három esetben segíti az oldószer stabilitását a kristályrácsban. Megfigyelhető az apoláris bisz(trifluoro)fenil-csoportok elfordulása a poláris résztől és azok egymáshoz rendeződése a szerkezetekben.

A katalizátor konformációjában nagyfokú különbségeket találtunk. A kristályszerkezetekben a katalizátor fenilcsoportja széles szögtartományban elfordul, a C10_{tiokarbamid} - N1_{B tiokarbamid} - C21_{fenil} - C25_{fenil} torziós szög a $\pm 61^\circ$ és a $\pm 119^\circ$ szögtartományban található meg. A kinolincsoport elfordulása az N1_{A tiokarbamid} - C9 - C14_{kinolin} - C13_{kinolin} torziós szögön keresztül értelmezve szélsőséges esetben 66° is lehet. Ezt az elfordulást a C9 N1_A tengely körüli elfordulás is elősegíti, mely a C10_{tiokarbamid} - N1_{A tiokarbamid} - C9 - C14_{kinolin} torziós szöggel kifejezve a két szélső esetben az előző torziós szög szélső értékeivel megegyező kristályszerkezetekben 54° -os elfordulást eredményez. Az N1_{kinuklidin} - C8_{kinuklidin} - C9 - N1_{A tiokarbamid} torziós szög alkalmas az N1 hidrogénakceptor és N1_A hidrogéndonor atomok elfordulásának megállapításához. Két szélső konformáció esetén a torziós szögek különbsége csak 28° .

5. Tézisek

1. Igazoltam a dezmotrópia jelenségét a β -laktám származékok kristályszerkezeteinek vizsgálata során a 3-etoxikarbonil-2-fenil-3,5-dihidro-4,1-benzotiazepin és 3-etoxikarbonil-2-fenil-1,5-dihidro-4,1-benzotiazepin vegyületekben és *para*-szubsztituált származékaikban. [1-4]
2. Előállítottam és igazoltam a 1-(3,4-dietoxibenzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidroizokinolin hidroklorid (drotaverin) só 11 új zárványkomplexét. A nem-kovalens szintézis során sikeresen alkalmaztam az anion metatézis módszerét. Elsőként sikerült a 1-(3,4-dietoxibenzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidroizokinolin hidrokloridot önmagában, mindenféle oldószertől, zárványtól mentes formában kristályosítanom.

3. Megállapítottam az 1-(3,4-dietoxibenzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihydroizokinolin sók jellemző szupramolekuláris kölcsönhatásait, üregek nagyságát és helyzetét, valamint a jellemző konformációit.
4. Kristályosítottam az 1-(3,5-bisz(trifluorometil)fenil)-3-((6-metoxikinolin-4-il)(5-vinilkinuklidin-2il)metil)tiokarbamid organokatalizátor molekulát különböző kettős kötést, aromáscsoportot, dikarbonsavat, keton és hidroxil- funkciós csoportot tartalmazó oldószerekkel és vendégmolekulákkal. Igazoltam szilárd fázisban az organokatalizátor molekula jellemző konformációit, kölcsönhatásait.
5. Megállapítottam, hogy az eddig föltételezett dominánsnak vélt tiokarbamid S atom H-hidas kapcsolata szomszédos molekulák karbamid N donorjaihoz elenyésző gyakorisággal jelenik csak meg az 1-(3,5-bisz(trifluorometil)fenil)-3-((6-metoxikinolin-4-il)(5-vinilkinuklidin-2il)metil)tiokarbamid organokatalizátor kristályszerkezetében.

6. Alkalmazási lehetőség

A β -laktámok szerkezeti tanulmányozása vezetett a dezmotrópia jelenségének felismeréséhez. A prototróp kristályok fizikai-kémiai tulajdonságainak változása hasznos információkkal szolgál a szerkezet – tulajdonság összefüggések feltárásában és a kristálytervezésben.

Az 1-(3,4-Dietoxibenzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihydroizokinolin (drotaverin) HCl só előállított számos zárványkristálya az ipari kristályosításnak kínál lehetséges alternatív utakat. A meghatározott szerkezetekben található vendégmolekulák nagy száma miatt egy újabb vendégmolekulával való kristályosítás kimenetelének megjóslását a vendégmolekula alakjának, méretének, funkciós csoportjainak ismerete könnyebbé teszi. A drotaverin só zárványmentes formáját először sikerült előállítanunk.

Az organokatalizátor molekula szupramolekuláris kölcsönhatásainak feltérképezése hozzájárul a reakciók mechanizmusának elméleti értelmezéséhez és információt szolgáltat a katalizátorok tervezéséhez.

A molekuláris konformáció, az abszolút konfiguráció, valamint a másodlagos kölcsönhatások vizsgálata elősegíti új, megkívánt tulajdonságú anyagok előállítását, a kristályszerkezetek előzetes megjóslását, reakcióutak tanulmányozását.

7. Közlemények

7.1. Az értekezés alapját képező közlemények

1. Fodor L., Csomós P., Bernáth G., Sohár P., **Holczbauer T.**, Kálmán A. *Monatsh Chem.* **2010**, 141, 431–436. IF.: 1,312 I.: 3 (független: 2)
„Reactions of 1,3-benzothiazines and 1,4-benzothiazepines with dimethyl acetylenedicarboxylate”
2. Fodor L., Csomós P., **Holczbauer T.**, Kálmán A., Csámpai A., Sohár P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 224–227. IF.: 2,683 I.:14 (független: 10)
„Expected and unexpected reactions of 1,3-benzothiazine derivatives, I. Ring transformation of b-lactam-condensed 1,3-benzothiazines into 4,5-dihydro-1,4-benzothiazepines and indolo-1,4-benzothiazepines”
3. Fodor L., Csomós P., Csámpai A., Sohár P. **Holczbauer T.**, Kálmán A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 592-594. IF.: 2,683 I.: 3 (független: 3)
„Expected and unexpected reactions of 1,3-benzothiazine derivatives, II. Formation of isomeric 5,6-dihydro-1,5-benzothiazocines”
4. **Holczbauer T.**, Fábíán L., Csomós P., Fodor L., Kálmán A. *CrystEngComm.* **2010**, 12, 1712–1717. IF.: 4,006 I.: 4 (független: 4)
„Annular desmotropy of three pairs of seven-membered heterocycles confirmed by X-ray crystallography”

7.2. Előadások

1. **Holczbauer T.**, Czugler M., Kardos Gy., Varga Sz., Soós T.
XII. Doktoráns Iskola Kémiai kutatóközpont, 2009. április 20-21, Mátraháza
2. **Holczbauer T.**, Németh Cs., Pfeiffer É., Mink J., Kerényi A., Keglevich Gy., Czugler M.
Anyagszerkezeti konferencia, 2009. május 14-15, Mátrafüred
3. **Holczbauer T.**, Párkányi L., Kudar V., Kardos Gy., Varga Sz., Soós T., Czugler M.
Kutatóközponti Tudományos Napok, 2009. november 24-26, Budapest
4. **Holczbauer T.**, Kálmán A.
Fiatal Analitikusok Előadójúlése, MKE 2010. február 25, Budapest
5. **Holczbauer T.**, Czugler M., Kardos Gy., Varga Sz., Soós T.
XIII. Doktoráns Iskola Kémiai Kutatóközpont, 2010. április 21-23, Balatonkenese
6. **Holczbauer T.**, Fodor L., Kálmán A.
Vegyészkonferencia, 2010. június 30 - július 2, Hajdúszoboszló
7. **Holczbauer T.**, Czugler M., Párkányi L., Kardos Gy., Varga Sz., Soós T.
Kutatóközponti Tudományos Napok, 2010. november 23-25, Budapest
8. **Holczbauer T.**, Czugler M., Kardos Gy., Varga Sz., Soós T.
XIV. Kálmán Erika Doktori Konferencia, 2011. május 26, Budapest
9. **Holczbauer T.**, Czugler M., Kardos Gy., Varga Sz., Soós T.

- XV. Kálmán Erika Doktori Konferencia, 2012. szeptember 18-20, Mátraháza
10. **Holczbauer T.**, Szabó M., Tóth V. R., Czugler M.
A Szervetlen és Fémorganikus Kémiai Munkabizottság és az Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottság Közös Munkabizottsági Ülése, 2012. október 12-14, Szedres
 11. **Holczbauer T.**, Szabó M., Tóth V. R., Czugler M.
Magyar Kémikusok Egyesülete Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály: Kristályosítási technológiák méretnövelése és hatásuk a gyógyszerformulálásra, 2012. október 26-27, Balatonszemes
 12. **Holczbauer T.**, Szabó M., Czugler M.
The 28th European Crystallography Meeting, 2013. augusztus 25-30, Warwick, Anglia
 13. **Holczbauer T.**, Czugler M., Varga Sz., Kardos Gy., Soós T.
Magyar Kémikusok Egyesülete Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály, 2013. szeptember 6-7, Balatonalmádi
 14. **Holczbauer T.**, Szabó M., Tóth V. R., Czugler M.
MTA TTK Doktori Konferencia, 2014. december 10-12, Budapest
 15. **Holczbauer T.**, Szabó M., Czugler M.
Szerves Kémiai Szemináriumok, 2015. február 18, Budapest
 16. **Holczbauer T.**, Szabó M., Czugler M.
Akadémiai Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottság éves ülése, 2015. február 27-28, Mátrafüred
 17. **Holczbauer T.**
MKE Kristályosítási és Gyógyszerformulálási Szakosztály: Tavasz előadói nap és MTA TTK intézetlátogatás, 2015. március 12, Budapest
 18. **Holczbauer T.**, Czugler M.
Német-Magyar Szerves és Szerkezeti Tavasz Szimpózium, 2015. április 17, Budapest

7.3. Poszterek

1. **Holczbauer T.**, Németh Cs., Pfeifer É., Mink J., Kerényi A., Keglevich Gy., Czugler M.
25th European Crystallography Meeting, 2009. augusztus 16-21, Isztambul
2. **Holczbauer T.**, Czugler M., Kardos Gy., Varga Sz., Soós T.
4th European Conference on Chemistry for Life Sciences, 2011. aug. 31 – szept. 3, Budapest
3. **Holczbauer T.**, Szabó M., Czugler M.
28th European Crystallography Meeting, 2013. augusztus 25-30, Warwick
4. **Holczbauer T.**, Szabó M., Czugler M.
Oláh György Doktori Iskola XI. Konferenciája, 2014. febr. 06, Budapest
5. **Holczbauer T.**, Szabó M., Czugler M.
29th European Crystallography Meeting, 2015. aug. 23-28, Rovinj

7.4. Egyéb publikációk

1. **Holczbauer T.**, Keglevich Gy., Kerényi A., Czugler M. *Acta Cryst.*, **2009**, E65, m347-m348. (IF.: 0,411)
2. Molnár A., Mucsi Z., Vlad G., Simon K., **Holczbauer T.**, Podányi B., Faigl F., Hermech I. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 696–699. (IF.: 4,450)

3. Bakó P., Rapi Zs., Keglevich Gy., Szabó T., Sóti L. P., Vígh T., Grün A., **Holczbauer T.** *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1473-1476. (IF.: 2,683)
4. Gyömöre Á., Csámpai A., **Holczbauer T.**, Czugler M. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2979-2990. (IF.: 3,025)
5. Faigl F., Mátravölgyi B., **Holczbauer T.**, Czugler M., Madarász J. *Tetrahedron-Asym.*, **2011**, 22, 1879-1884. (IF.: 2,683)
6. Balint E., Fazekas E., Pinter Gy., Szöllősy Á., **Holczbauer T.**, Czugler M., Drahos L., Körtvélyesi T., Keglevich Gy. *Current Organic Chemistry*, **2012**, 16, 547-554. (IF.: 3,039)
7. Varga Sz., Jakab G., Drahos L., **Holczbauer T.**, Czugler M., Soós T. *Organic Letters*, **2011**, 13, 5416-5419. (IF.: 5,862)
8. Rapi Zs., Bakó P., Keglevich Gy., Szöllősy Á., Drahos L., Botyánszki A., **Holczbauer T.** *Tetrahedron-Asym.*, **2012**, 23, 489-496. (IF.: 2,115)
9. Kiss K., **Holczbauer T.**, Czugler M., Sohár P., Bodor A., Csámpai A. *J. Orgmet. Chem.*, **2012**, 706, 46-51. (IF.: 2,000)
10. Faigl F., Mátravölgyi B., Deák Sz., **Holczbauer T.**, Czugler M., Balázs L., Hermeicz I. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4259-4266. (IF.: 2,803)
11. Bálint E., Fazekas E., Pongrácz P., Kollár L., Drahos L., **Holczbauer T.**, Czugler M., Keglevich Gy. *J. Orgmet. Chem.*, **2012**, 717, 75-82. (IF.: 2,000)
12. Kiss K., Kocsis V-L., **Holczbauer T.**, Czugler M., Dumitrescu L., Csámpai A. *J. Orgmet. Chem.*, **2013**, 726, 79-87. (IF.: 2,302)
13. Kormos A., Móczár I., Pál D., Baranyai P., **Holczbauer T.**, Palló A., Tóth K., Huszthy P. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 8142-8146. (IF.: 2,817)
14. Csókás D., Zupkó I., Károlyi B. I., Drahos L., **Holczbauer T.**, Palló A., Czugler M., Csámpai A. *J. Orgmet. Chem.*, **2013**, 743, 130-138. (IF.: 2,302)
15. Faigl F., Kovács E., Balog D., **Holczbauer T.**, Czugler M., Simándi B. *Central European Journal of Chemistry*, **2014**, 12, 25-32. (IF.: 1,329)
16. Bagi P., Fekete A., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., **Holczbauer T.**, Czugler M., Fogassy E., Keglevich Gy. *Chirality*, **2014**, 26, 174-182. (IF.: 1,886)
17. Bagi P., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., **Holczbauer T.**, Czugler M., Fogassy E., Keglevich Gy. *Tetrahedron-Asym.*, **2014**, 25, 318-326. (IF.: 2,155)
18. Dorkó É., Varga E., Gáti T., **Holczbauer T.**, Pápai I., Mehdi H., Soós T. *Synlett*, **2014**, 25, 1525-1528. (IF.: 2,419)
19. Jakab A., Dalicsek Z., **Holczbauer T.**, Hamza A., Pápai I., Finta Z., Timári G., Soós T., *Eur. J. Chem.*, **2015**, 1, 60-66. (IF.: 3,065 (2014))
20. Bagi P., Fekete A., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., **Holczbauer T.**, Czugler M., Fogassy E., Keglevich Gy. *Heteroatom Chemistry*, **2015**, 26, 79-90. (IF.: 1,076 (2014))
21. Faigl F., Deák Sz., Erdélyi Zs., **Holczbauer T.**, Czugler M., Nyerges M., Mátravölgyi B. *Chirality*, **2015**, 3, 216-222. (IF.: 1,886 (2014))
22. Dobi Z., **Holczbauer T.**, Soós T. *Organic Letters*, **2015**, 17, 2634-2637. (IF.: 6,364 (2014))
23. Schneider Gy., Görbe T., Mernyák E., Wölfling J., **Holczbauer T.**, Czugler M., Sohár P., Minorics R., Zupkó I. *Steroids*, **2015**, 98, 153-165. (IF.: 2,639 (2014))
24. Thurner A., Vas-Feldhoffer B., Bottka É., **Holczbauer T.**, Nyerges M., Faigl F. *ARKIVOC*, **2015**, 4, 80-96. (IF.: 1,165 (2014))