

Badanie wpływu oddziaływań molekularnych na dynamikę i kinetykę reakcji izomeryzacji zachodzących w modelowych układach przygotowanych w formie amorficznej

Mgr inż. Kamila Wolnica

Promotor pracy: dr hab. Kamil Kamiński, prof. UŚ

Słowa kluczowe: mutarotacja, tautomeria, spektroskopia w podczerwieni, rozproszenie Ramana, szerokopasmowa spektroskopia dielektryczna, cienkie warstwy

Streszczenie pracy

Badania prowadzono na czystych układach niskomolekularnych należących do grupy monosacharydów, tj. D-fruktozie, L-sorbozie, mieszaninach binarnych D-fruktozy z alkoholem (maltitolem) oraz substancji aktywnej farmaceutycznie (API, z ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*) - glibenklamidzie.

Badania kinetyki procesów dla monosacharydów przygotowanych w formie amorficznej w pobliżu temperatury *zeszlenia* (T_g), oraz temperatury tzw. *crossover* (T_c) polegały na monitorowaniu oddziaływań między- oraz wewnątrz-molekularnych oraz ich wpływu na zmianę dynamiki i kinetyki molekularnej w odniesieniu do reakcji izomeryzacji. Postęp reakcji mutarotacji zachodzący w czystym przechłodzonym monosacharydzie w pobliżu temperatury zeszklenia (T_g) został skorelowany z wynikami uzyskanymi dla układów binarnych o dużej lepkości m.in. mieszaniny D-fruktozy z maltitolem. Okazało się, że stałe szybkości reakcji charakteryzujące proces mutarotacji zmieniają się w obrębie temperatury T_g , a wartość energii aktywacji (E_A) rośnie z 107 kJ/mol powyżej T_g (stan cieczy przechłodzonej) do około 250 kJ/mol poniżej T_g (stan szklisty). Wyniki tych badań po raz pierwszy odniosły się w sposób eksperymentalny do hipotezy na temat zmian charakteru procesu mutarotacji, postulowanych teoretycznie, w zależności od stanu termodynamicznego w jakim układ się znajduje. Okazuje się przy tym także, że wyznaczenie pojedynczej bariery aktywacji może nie być wystarczające do opisu postępu reakcji chemicznych w pobliżu temperatury zeszklenia, szczególnie w układach o dużej lepkości. Podjęto się także próby opisu zachowania niskomolekularnego układu w temperaturach, gdzie teoria przewiduje istnienie tzw. temperatury *crossover* (T_c), w której następuje zmiana dynamiki molekularnej z niekooperatywnej na całkowicie kooperatywną. Na drodze wielu eksperymentów udało się pokazać, że poniżej tej temperatury następuje zmiana siły i dynamiki wiązań wodorowych układu molekularnego. To pozwoliło wnioskować, że istnieje ścisły

związek między fizyką materii skondensowanej a postępowaniem reakcji chemicznej w obszarze istnienia fazy przechłodzonej. W badaniach, położono nacisk na próbę zrozumienia efektów zachodzących w układach o dużej lepkości, a uzyskane wyniki niosą istotny wkład w zrozumienie heterogenicznej natury materii skondensowanej i roli wiązań wodorowych w kontrolowaniu mutarotacji w stanie cieczy przechłodzonej.

Za cel pracy postawiono również opis kinetyki reakcji tautomeryzacji w odniesieniu do układów przygotowanych w postaci nanometrycznych warstw i skorelowania wyników z układami objętościowymi (litymi). Monitorowano procesy dynamiki i kinetyki tautomeryzacji w tego typu układach molekularnych pokazując, że glibenklamid przygotowany w postaci cienkich warstw ($d = 49 \text{ nm}$, 120 nm , 220 nm) ulega tylko częściowej transformacji z formy amidowej (obecnej w postaci krystalicznej) do mieszaniny form imidowych oraz amidowej (tzw. tautomeryzacja amidowo-imidowa). Z kolei proces tautomeryzacji w wyniku przechłodzenia układów objętościowych prowadzi do powstania głównie form imidowych o nieznaczącej zawartości molekuł będących w formie amidowej. Uzyskane wyniki pokazały, że różne wzajemne zależności pomiędzy formami amidowymi oraz imidowymi mają silny wpływ na postęp reakcji tautomeryzacji. Zaburzony stosunek form amidowych-imidowych wymusza także inny charakter samego procesu, który w układach objętościowych posiada cechy procesu autokatalitycznego (kształt sigmoidalny krzywej kinetycznej), podczas gdy w układach cienkowarstwowych przebieg kinetyki procesu ma charakter wykładniczy typowy dla reakcji I-rzędowych. Pozwoliło to na postawienie hipotezy, że charakter autokatalityczny związany może być z tworzeniem się form amidowych, które w kolejnym etapie stymulują dalszą transformację imidowo-amidową. Pokazano także, że zmiany szybkości procesu tautomeryzacji w układach cienkowarstwowych o różnej grubości silnie zależą od stopnia oddziaływania układu molekularnego z podłożem, co powoduje, że w różnych fragmentach molekularnych cząsteczki GCM, procesy transferu protonu mogą przebiegać inaczej. Należy podkreślić, że przedstawione wyniki są innowacyjne, pokazując, że zmiana geometrii, czy też grubości warstwy może wpływać na tempo procesu tautomeryzacji, skład tautomerów, czy też właściwości układów molekularnych. Rezultaty te wydają się być bardzo obiecujące, zwłaszcza w kontekście rozwoju nowych systemów aplikowania leków.