

# **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 zeszklenia ( $T_g$ ), 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 postępu 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 ( $d = 49$  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 nieznaczej zawartości molekuł będących w formie amidowej. Uzyskane wyniki pokazały, że różne wzajemne zależności pomiędzy formami amidowymi oraz imidowymi mają silny wpływ na postęp reakcji tautomerizacji. 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 tautomerizacji 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 tautomerizacji, skład tautomerów, czy też właściwości układów molekularnych. Rezultaty te wydają się być bardzo obiecujące, zwłaszcza w kontekście rozwoju nowych systemów aplikowania leków.

\* \* \*

## **The study on the impact of molecular interactions on the dynamics and kinetics of isomerization reactions occurring in model systems prepared in an amorphous form**

Mgr inż. Kamila Wolnica

Supervisor: dr hab. Kamil Kamiński, prof. UŚ

**Key words:** mutarotation, tautomerization, structural reorganization, infrared spectroscopy, Raman scattering, broadband dielectric spectroscopy, bulk, thin films

### **Abstract**

The research was carried out for pure low-molecular systems belonging to the group of monosaccharides, i.e. D-fructose, L-sorbose, binary mixtures of D-fructose with alcohol (i.e. maltitol) and a pharmaceutical active ingredient (API), i.e. glibenclamide.

Investigations of kinetic processes in monosaccharides prepared in an amorphous form near the *glass transition temperature* ( $T_g$ ), and the so-called *crossover temperature* ( $T_c$ ) involved monitoring inter- and intramolecular interactions and their impact on changing molecular dynamics and kinetics with respect to the isomerization reaction. The progress of the mutarotation taking place in pure supercooled monosaccharide near the *glass transition temperature* ( $T_g$ ) correlated with the results for high-viscosity binary systems, in a mixture with maltitol. It turned out that the constant rate of reaction characterizing the mutarotation process change around the  $T_g$  temperature, and the activation energy ( $E_a$ ) value increases from 107 kJ / mol above  $T_g$  (supercooled state) to about 250 kJ / mol below  $T_g$  (glassy state). The results of these studies for the first time referred experimentally to the hypothesis about changes in the nature of the mutarotation, postulated theoretically, to be dependent on the

thermodynamic state of examined system. It also turns out that determining a single activation barrier may not be sufficient to describe the progress of chemical reactions near the glass transition temperature, especially in highly viscous systems. I also attempted to describe the behavior of the low-molecular physical system at temperatures where theory predicts the existence of so-called *crossover temperature* ( $T_c$ ), which was postulated as the temperature of changing molecular dynamics from non-cooperative to completely cooperative. As a result of experiments, it has been shown that below this temperature there is a change in the strength and dynamics of hydrogen bonds of the molecular system. This allowed for the first time to show that there is a close relationship between physics of condensed matter and the progress of chemical reaction in the area of glassy phase. I would like to emphasize that in my research I have mainly attempted to understand the effects occurring in highly viscous systems, and the obtained results make an important contribution to understanding the heterogeneous nature of condensed matter and the role of hydrogen bonds in controlling mutarotation in the supercooled state.

I have also attempted to describe the tautomerization reaction in relation to systems prepared in the form of nanometric layers and correlate the results with bulk systems. I monitored the dynamics and kinetics of tautomerization in this type of molecular systems, showing that glibenclamide in thin layers ( $d = 49$  nm, 120 nm, 220 nm) is only partially transformed from the amide form (present in crystalline state) to a mixture of amide and imide forms (so-called amide tautomerization). In turned, the tautomerization process as a result of undercooling of volume systems leads to the formation of mainly imide forms with a small content of molecules in the amide form. The obtained results showed that various interrelationships between amide and imide forms have a strong influence on the progress of the tautomerization reaction. The disturbed ratio of amide-imide forms also forces a different nature of the process itself, which in bulk systems has the features of an autocatalytic process (sigmoidal shape of the kinetic curve), while in thin-film systems the kinetic process has an exponential shape characteristic of the first order reactions. This allowed to hypothesize that the autocatalytic nature may be associated with the formation of amide forms, which in the next stage stimulates further imide-amide transformation. I have also shown that changes in the speed of the tautomerization process in thin-film systems of different thickness strongly depend on the degree of interaction of the molecular system with the substrate, which means that in different molecular fragments of the glibenclamide molecule, the proton transfer processes may take place differently. I would like to emphasize that the presented results are innovative, showing that a change in the geometry or thickness of the layer can affect the rate of the tautomerization process, the composition of tautomers or the properties of molecular systems. These results seem to be very promising, especially in the context of the development of new drug delivery systems.