

STRESZCZENIE PRACY

W rozprawie doktorskiej, obejmującej cykl czterech artykułów naukowych, przedstawiono rezultaty badań, których głównym celem była dogłębna charakterystyka własności termicznych, struktury wewnętrznej, oddziaływań międzycząsteczkowych, dynamiki molekularnej, jak również natury przejść fazowych na przykładzie wybranych zasocjowanych farmaceutycznych substancji aktywnych (APIs) i ich pochodnych o różnym stopniu nieuporządkowania (tj. tikagreloru (TICA), enancjomerów flurbiprofenu i ich racemicznej mieszaniny (*R*-, *S*- i *RS*-FLP), 1-adamantylaminy (1-NH₂-ADM), 1-adamantanolu (1-OH-ADM) oraz 3-amino-1-adamantanolu (3-NH₂-1-OH-ADM)) w szerokim zakresie temperatur i ciśnień. Kluczową rolę odegrały wysokociśnieniowe pomiary metodą szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej (BDS), które dostarczyły informacji na temat struktury atomowej, pośrednio siły i populacji wiązań wodorowych, dynamiki globalnej/lokalnej, jak również wpływu wysokiej kompresji na przejścia fazowe w układach o zbliżonej budowie, tworzących fazy plastyczne (PC).

Badania dielektryczne przeprowadzone na TICA wykazały silną wrażliwość relaksacji strukturalnej (α) na ciśnienie, jak również spełnienie reguły superpozycji temperaturowo-ciśnieniowej (TPS), która dla silnie zasocjowanych układów jest zwykle łamana. W oparciu o komplementarne badania podczerwone (IR) na zagęszczonym ciśnieniowo szkle (PDG) oraz szkle uzyskanym metodą witrifikacji (OG), a także porównanie uzyskanych rezultatów do tych otrzymanych dla rytonawiru zasugerowano, iż przyczyną powyższego zachowania jest brak zmian w schemacie wiązań wodorowych w warunkach wysokiej kompresji. Co więcej, pokazano, iż w warunkach izochronicznych stosunek czasów relaksacji α oraz drugorzędowej (β -JG) jest dla TICA stały, jak również, iż entropia aktywacji dla β -relaksacji jest dodatnia i rośnie z kompresją (prawdopodobnie z uwagi na niewielkie zmiany konformacyjne molekuł w podwyższonym ciśnieniu).

Z kolei kompleksowe badania przeprowadzone na *R*-, *S*- i *RS*-FLP wskazały, że układy te, w kontekście organizacji molekularnej, są całkowicie nierozróżnialne po stopieniu oraz w fazie cieczy przechłodzonej. Jednakże głębsza analiza wysokociśnieniowych danych dielektrycznych pokazała nieoczekiwaną fluktuację w objętości aktywacji (ΔV_a) między czystymi enancjomerami a ich racematem (niższą wartość ΔV_a uzyskano dla *RS*-FLP). Na podstawie wyników symulacji dynamiki molekularnej obserwowany efekt przypisano zmianom w lokalnym układzie molekularnym badanych związków, a dokładnie większemu udziałowi niskocząsteczkowych supramolekularnych klastrów w enancjomerach. Dodatkowo,

w oparciu o rezultaty obliczeń DFT, wskazano na istnienie specyficznych, niezwykle silnych wiązań F-II, będących siłą napędową dla różnego lokalnego uporządkowania cząsteczek w fazie cieczy przechłodzonej, jak również w fazie krystalicznej badanych związków.

Badania wykonane natomiast na pochodnych adamantanu (ADM) ujawniły występowanie przejść między czterema fazami PC: PC(I)-PC(II), PC(II)-PC(III), PC(III)-PC(IV) w 1-NH₂-ADM, przejścia fazowego z fazy krystalicznej (OC) do fazy PC w 1-OH-ADM oraz przejść OC-PC i PC(I)-PC(II) w 3-NH₂-1-OH-ADM. Wykazano ponadto taką samą sekwencję i charakter przejść fazowych na drodze chłodzenia, jak i kompresowania w przypadku 1-NH₂-ADM oraz 1-OH-ADM. Co również ciekawe, dodatkowe izotermiczne, zależne od czasu eksperymenty BDS i IR dowiodły, że przejścia fazowe OC-PC(I) w 3-NH₂-1-OH-ADM oraz PC(I)-PC(II) w 1-NH₂-ADM są zjawiskami fizycznymi o charakterze procesu kinetycznego.

Wyniki zaprezentowane w niniejszej pracy stanowią cenne źródło informacji na temat dynamiki molekularnej oraz natury przejść fazowych w zasocjowanych układach o różnym stopniu nieuporządkowania. Poruszane kwestie, w tym związek między zmianą w populacji wiązań wodorowych a kształtem dyspersji α , który można śledzić poprzez badanie właściwości PDG (TICA), zależności między strukturą wewnętrzną, oddziaływaniami i właściwościami fizycznymi izomerów optycznych i ich mieszaniny (*R*-, *S*-, i *RS*- FLP), jak również właściwości substancji tworzących fazy orientacyjnie nieuporządkowane (pochodne ADM) wnoszą duży wkład do dyskusji nad amorficznymi APIs, jak również kryształami plastycznymi.