

## STRESZCZENIE

Radioterapia, stosowana u około połowy pacjentów onkologicznych może być jeszcze skuteczniejsza, gdy połączy się ją w odpowiedni sposób z chemioterapią. Podejście to – radiochemioterapia – nierzadko pozwala na zmniejszenie dawki promieniowania przy lepszym efekcie terapeutycznym. Do radiosensybilizatorów (leków stosowanych w radiochemioterapii) mogą należeć między innymi odpowiednie analogi tymidyny, które są zdolne do uwrażliwiania DNA na działanie solwatowanych elektronów. Elektrony te, szczególnie aktywne w warunkach charakterystycznej dla nowotworów litych hipoksji, są niezdolne do uszkodzania natywnych zasad DNA, ale mogą powodować dysocjację ich analogów, wywołując szereg przemian, aż do letalnych uszkodzeń DNA.

Jednymi z lepiej poznanych analogów tego typu są 5-jodo- i 5-bromo-2'-deoksyrydina. Niestety, oba, pomimo obiecujących wyników badań *in vitro*, nie sprawdziły się w badaniach klinicznych i dlatego nie znalazły zastosowania w praktyce onkologicznej. Celem niniejszej pracy doktorskiej było zaprojektowanie i scharakteryzowanie, przy użyciu metod obliczeniowych, nowych potencjalnych radiosensybilizatorów, podobnych w swym działaniu do 5-bromo-2'-deoksyurydyny, lecz o większej podatności na rozkład pod wpływem przyłączenia elektronu.

Zadanie to zrealizowano wykorzystując głównie teorię funkcjonału gęstości. Po określeniu zdolności szeregu pochodnych do ulegania dysocjacji w wyniku przyłączenia elektronu w środowisku wodnym, trzy z nich: 5-triflano-2'-deoksyurydina, 5-selenocyjaniano-2'-deoksyurydina oraz 5-jodo-4-tio-2'-deoksyurydina zostały zaproponowane jako potencjalne radiosensybilizatory.

Wszystkie pochodne zostały zsyntezowane i poddane badaniom eksperymentalnym, w których przemiany chemiczne indukowane były przyłączeniem elektronu w wodzie lub w fazie gazowej. Wyniki badań teoretycznych pozostają w dobrej zgodności z danymi eksperymentalnymi. Pozycje rezonansów związanych z różnymi ścieżkami rozpadu badanych związków w fazie gazowej zgadzają się z przewidywanymi wartościami bodźców termodynamicznych odpowiadających utworzeniu poszczególnych produktów. Wykonane obliczenia dotyczące mechanizmu rozkładu w wodzie umożliwiły wyjaśnienie pochodzenie poszczególnych produktów, a także podkreśliły konieczność uwzględnienia udziału form zdysocjowanych związku w pierwotnym procesie przyłączenia elektronu ( $pK_a$ ) oraz możliwość protonowania utworzonych anionorodników.