

**Magdalena Malik**

**Nowe analogi cisplatyny o działaniu przeciwnowotworowym:  
syntezy, widma oscylacyjne i obliczenia metodami DFT**

**Streszczenie**

Ze względu na wzrastającą liczbę zachorowań na nowotwory, poszukiwanie nowych związków o właściwościach przecioproliferacyjnych, jest niezmiernie istotne. Kompleksy platyny(II) stanowią ważną grupę leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych. Odkrycie przez Rosenberga terapeutycznych właściwości cisplatyny przyczyniło się do rozwoju badań nad innymi związkami kompleksowymi platyny.

Głównym celem tej rozprawy doktorskiej była synteza i zbadanie właściwości strukturalnych, spektroskopowych oraz aktywności przeciwnowotworowej nowych analogów cisplatyny o wzorze ogólnym  $cis-[PtL_1L_2]$ , gdzie L1-ligand labilny, L2-ligand transportujący.

W części wstępnej niniejszej rozprawy scharakteryzowano właściwości terapeutyczne cisplatyny oraz opisano właściwości kilku leków nowej generacji, w tym pikoplatyny. Wyłumaczono mechanizm działania leków platynowych na przykładzie cisplatyny (od transportu po tworzenie adduktów z DNA). Uzasadniono potrzebę syntezy nowych leków o większej selektywności działania i mniejszej toksyczności wobec zdrowych komórek. W części teoretycznej pracy wyznaczono optymalny poziom obliczeń, który dobrze odtwarza strukturę molekularną i widma oscylacyjne badanych związków kompleksowych platyny(II). W części eksperymentalnej zsyntezowano 8 analogów cisplatyny: pikoplatynę, dwie orotanowe pochodne pikoplatyny i pięć imidazolowych pochodnych cisplatyny. Pięć kompleksów otrzymano po raz pierwszy. Dla dwóch kompleksów Pt(II) wyznaczono struktury krystaliczne i molekularne za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów.

Wykonano obliczenia metodami DFT struktur molekularnych i widm oscylacyjnych ośmiu otrzymanych kompleksów oraz cisplatyny. Przeprowadzono szczegółową interpretację doświadczalnych widm oscylacyjnych otrzymanych związków dzięki wykonaniu analizy współrzędnych normalnych (PED). W ostatnim etapie pracy określono aktywność przeciwnowotworową wszystkich nowych kompleksów platyny(II) wobec wybranych linii komórkowych o różnej etiologii.