

Siedlce, 23 lutego 2018 r.

Dr hab. Janina Kopyra
Instytut Chemii
Wydział Nauk Ścisłych
Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny
w Siedlcach

RECENZJA
rozprawy doktorskiej mgr. Konrada Skotnickiego
**pt. „*Reakcje rodnikowe chinoksalin-2-onów w aspekcie ich zastosowań*
farmakologicznych”**

Przedstawiona mi do zaopiniowania rozprawa doktorska mgr. Konrada Skotnickiego dotyczy ważnych i bardzo aktualnych zagadnień związanych z problematyką z obszaru chemii radiacyjnej i chemii rodników. Doktorant w swojej pracy zajął się badaniami reakcji rodnikowych w wybranej grupie heterocyklicznych związków organicznych, których budowa oparta jest na chinoksalinie w aspekcie ich zastosowań farmakologicznych. Jest to grupa związków, która znalazła do tej pory szerokie zastosowanie w przemyśle. Związki te wykazują również niezwykle szeroki potencjał medyczny. Szkielet chinoksaliny wykorzystywany jest w syntezie nowych związków chemicznych wykazujących aktywność biologiczną. W zależności od rodzaju podstawników pochodne chinoksaliny wykazują między innymi aktywność przeciwnowotworową, antywirusową, przeciwzapalną, przeciwcukrzycową, antydepresyjną, wpływają na układ nerwowy oraz układ krążenia. Zatem można stwierdzić, że aktywność biologiczna pochodnych chinoksaliny jest faktem, co znalazło swoje odzwierciedlenie w opracowaniu i wdrożeniu leków dostępnych obecnie na rynku. Istotnym problemem, który wciąż pozostaje do rozwiązania jest poznanie produktów oraz mechanizmów reakcji, w których biorą udział rodniki generowane z pochodnych chinoksaliny oraz reakcji tych pochodnych z rodnikami generowanymi w środowisku biologicznym między innymi z aminokwasów. W pracy doktorant zdecydował się na wybór chinoksalin-2-onów, pochodnych chinoksaliny, które w pozycji C2 pierścienia pirazynowego zawierają grupę karbonylową. Rozprawa doktorska mgr. Konrad Skotnickiego wpisuje się zatem w ważny nurt badań mających na celu zbadanie reakcji rodnikowych inicjowanych radiacyjnie, scharakteryzowanie ich produktów zarówno pod względem jakościowym jak i ilościowym oraz opis kinetyczny i mechanistyczny reakcji, w których biorą udział. Uważam, że praca

wnosi nowe istotne informacje do istniejącego stanu wiedzy, szczególnie zważywszy na fakt, że jednym z licznych obiektów badań była karoweryna, lek dostępny na rynku pod nazwą handlową Spasmiun.

Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich. Praca podzielona została na następujące rozdziały: „Część literaturowa” – 30 str., „Cel i zakres pracy” – 4 str., „Metodyka badań” – 16 str., „Wyniki badań” – 68 str. oraz „Dyskusja” – 15 str.. Całość poprzedza „Wprowadzenie” i bardzo pomocny wykaz skrótów, a kończą „Wnioski”, „Literatura” oraz streszczenie pracy w języku angielskim i polskim. Sumarycznie praca przedstawiona jest na 148 stronach, zawiera 78 rysunków, 21 schematów, 7 tabel oraz 211 pozycji literaturowych. Należy podkreślić, że cytowane prace w znakomitej większości są pracami wydanymi w ostatnich kilku latach, co świadczy o bardzo dobrym rozeznaniu doktoranta w bieżącej literaturze przedmiotu.

Rozprawę doktorską rozpoczyna „Wprowadzenie”, w którym mgr Konrad Skotnicki określa obiekty swoich badań – są to heterocykliczne związki organiczne, pochodne chinoksaliny. Pochodne te mają niezwykle szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach życia począwszy od przemysłu aż do zastosowań medycznych. Autor omawiając szeroki potencjał medyczny pochodnych chinoksaliny, jednocześnie w klarowny sposób przedstawia przesłanki jakimi kierował się w określeniu zakresu i celu pracy.

Kolejny rozdział „Część literaturowa” rozpoczyna się charakterystyką związków biologicznie czynnych zawierających pierścień chinoksaliny. Następnie opisana jest aktywność biologiczna pochodnych chinoksaliny. W szczegółowy sposób przedstawiono aktywność przeciwcukrzycową, przeciwwirusową oraz wpływ wspomnianych pochodnych na receptory mózgowe. Omówiono również przemiany metaboliczne pochodnych chinoksaliny, w szczególności w reakcjach, w których pojawiają się wolne rodniki. Pokazano, że przemiany wybranych pochodnych chinoksaliny prowadzą do utworzenia chinoksalin-2-onu będącego głównym związkiem badanym w ramach recenzowanej pracy. Kolejny podrozdział szczegółowo omawia budowę chinoksalin-2-onu, jego właściwości fizykochemiczne oraz potencjalne zastosowanie farmakologiczne jego pochodnych poparte wynikami badań SAR. W dalszej części w skrótowy sposób omówione zostały wyniki badań z obszaru fotochemii. W szczególności omówiono wyniki uzyskane przez grupę prof. Julio De la Fuente z Uniwersytetu w Santiago techniką fotolizy błyskowej, będącą techniką komplementarną do radiolizy impulsowej, dotyczące reakcji amin, aminokwasów i chinoksalinonów. Kolejne dwa podrozdziały podsumowują wykorzystanie chinoksalin-2-onów w charakterze rdzeni w poszukiwaniu/produkcji efektywnych leków. Jak zostało pokazane wprowadzenie podstawnika styrylowego w pozycji C3 pierścienia pirazyny umożliwiło otrzymanie związków o potencjalnym działaniu przeciwdrgawkowym oraz zwiększonej aktywności przeciwnowotworowej. Pokazano, że wybrane pochodne m.in. karoweryna wykazują

