



Prof. dr hab. Zdzisław Paryzek
UNIWERSYTET IM. ADAMA MICKIEWICZA
WYDZIAŁ CHEMII
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

Tel. (48-61) 8 291 324
Fax: (48-61) 8 291 505

e-mail: zparyzek@amu.edu.pl.

**Ocena dorobku naukowego i dydaktycznego dr. Zenona Łotowskiego
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego
doktora habilitowanego**

Dr Zenon Łotowski jest od 1991 roku pracownikiem naukowo-dydaktycznym na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku. W roku 1995 uzyskał stopień doktora za pracę pt. *Synteza 17-azasteroidów z łańcuchem bocznym na atomie azotu*, wykonaną pod kierunkiem prof. dr. hab. Jacka Morzyckiego. W dniu 16 lutego br. złożył wniosek do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów o wszczęcie postępowania habilitacyjnego. Do wniosku załączył wymagane dokumenty i materiały.

Ocena cyklu publikacji będących podstawą wniosku habilitacyjnego

Dr Z. Łotowski zgłosił 15 publikacji z lat 1997–2011 jako podstawę wniosku o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego. Omówienie tych prac przedstawił w formie opracowania pt. *Dimery steroidowe w medycynie, elektrochemii i chemii supramolekularnej*, obejmującego 30 stron maszynopisu. Z tych 15 prac, 7 publikacji to prace z decydującym, także procentowym, udziałem dr. Łotowskiego, który występuje w nich jako autor do korespondencji. W tej grupie publikacji współautorami jest jeszcze siedem osób. W pozostałych 7 pracach współautorskich kandydat określił swój udział na 25–75%, a współautorami jest razem 19 osób. Razem w publikacjach stanowiących podstawę habilitacji przewijają się nazwiska 24 współautorów. W dokumentacji znajdują się oświadczenia wszystkich współautorów określające ich udział w badaniach.

Elementem łączącym prace zgłoszone jako podstawa habilitacji są dimery steroidowe, związki występujące w przyrodzie oraz otrzymywane syntetycznie. Dimery steroidów są bardzo zróżnicowane pod względem budowy chemicznej i właściwości oraz znajdują wiele

zastosowań, dlatego zainteresowanie tą grupą związków, obserwowane od około 30 lat, jest ciągle duże. Kilka obszernych prac przeglądowych na ten temat ukazało się w ostatnich latach.

W publikacjach oznaczonych w spisie jako H.2, H.3 H.4 i H.6 przedstawiono wyniki badań dotyczących opracowania ogólnych metod syntezy centralnego pierścienia pirazynowego spinającego dwa fragmenty steroidowe. Taki układ jest charakterystyczny dla naturalnych związków z grupy bis-steroidowych pirazyn – cefalostatyn i ritterazyn. Są to steroidowe alkaloidy mające bardzo silne działanie cytostatyczne. Z tego powodu badania nad tą grupą związków, potencjalnych leków przeciwnowotworowych, są intensywnie prowadzone. W naturalnych alkaloidach dwie części steroidowe są znacznie zfunkcjonalizowane i różnią się budową chemiczną. W badaniach opisanych przez habilitanta stosowano proste związki modelowe, pochodne cholestanu (prace H.2 i H.3). Ponieważ układ pirazynowy charakterystyczny dla cefalostatyn otrzymuje się z α -aminoketonów steroidowych, zbadano reakcje redukcji pochodnych 2-nitro-5 α -cholestanu: 2 α -nitro-5 α -cholestan-3-onu, 2-nitro-5 α -cholest-2-en-3-olu i 3-acetyloamino-2-nitro-5 α -cholest-2-enu, z zastosowaniem różnych reduktorów. Układ bis(cholestan)pirazynowy uzyskano z dobrą wydajnością 51% w reakcji redukcji 2 α -nitro-5 α -cholestan-3-onu lub jego formy enolowej cynkiem w kwasie octowym (H.2).

Dimeryczny układ pirazynowy typu *cis* i *trans* otrzymano także z wydajnością 23 i 39% z 2 α -bromo-5 α -cholestan-3-onu w reakcji z amoniakiem i utlenianiu produktu tej reakcji tlenem z powietrza. Reakcja może być zastosowana także dla innych α -bromoketonów, na przykład 2 α -bromo-5 α -spirostan-3,12-dionu, z którego otrzymano mieszaninę izomerycznych dimerów pirazynowych (H.3).

W analogicznych warunkach reakcji powstaje pirazynowy układ bis-steroidowy z 16 α -bromo-5 α -androstan-17-onu i analogicznej pochodnej estratrienu (H.6). Wówczas dwa fragmenty steroidowe są skondensowane z pirazyną poprzez pierścień D. W tej samej pracy wykazano też, że 5-członowy A-nor-1 α -bromoketon nie ulega reakcji z amoniakiem, zapewne wskutek przeszkód sterycznych.

Poszerzenie tych badań stanowi praca H.4, w której opisano dalsze chemiczne przekształcenia syntetycznych dimerów. Otrzymano bromo- i metoksy-pochodne, a także mono- i di-N-tlenki. Opracowane metody uzupełniają opisane wcześniej sposoby syntezy steroidowych dimerów pirazynowych. Znaczenie tych 4 publikacji w zestawie habilitacyjnym

obniża udział w tych badaniach, poza kandydatem, jeszcze 8 osób. Swój udział w tych pracach kandydat ocenił na 40–75%.

Sześć publikacji, H.7 – H.10, H.12 i H.14, dotyczy przekształceń chemicznych kwasów żółciowych w celu otrzymania nowych związków z grupy dimerów steroidowych, jako potencjalnych syntetycznych receptorów do zastosowań w chemii supramolekularnej. W tej dziedzinie literatura jest bardzo obszerna, bowiem kwasy żółciowe są wyjątkowo przydatnymi blokami budulcowymi dla konstruowania układów dimerycznych jako modeli reakcji enzymatycznych, do zastosowań w syntezie asymetrycznej, rozpoznaniu molekularnym, transporcie leków przez błony biologiczne itp. Ten cykl publikacji rozpoczyna praca przeglądowa w języku polskim (H.7, *Wiadomości Chemiczne*, 2003 rok). Jest to dobrze opracowany przegląd literatury, przeszło 120 pozycji, na temat zastosowań kwasów żółciowych w chemii supramolekularnej. Pozostałe prace są z lat 2003-2010 i jest w nich zaznaczona wiodąca rola dr. Łotowskiego. Był on głównym autorem, pomysłodawcą i także wykonawcą eksperymentów, a rola współautorów, studentów była pomocnicza.

W publikacji H.8 opisano syntezę nowego typu acyklicznych i makrocyklicznych dimerów, pochodnych kwasu cholowego, w których łącznikiem w pozycji 7–7' i 12–12' lub 7–12' i 7'–12 był kwas szczawiowy. Otrzymano je z 7,12-dioli w reakcji z chlorkiem oksalilu. W kolejnej pracy (H.9) opisano syntezę dimerycznych pochodnych kwasu cholowego z łącznikiem oksamidowym w pozycji 3–3' i 24–24' (związki **9** i **15**, numeracja z publikacji). Są to syntezy kilkuetapowe, w których kluczowymi związkami pośrednimi były odpowiednio, 3 α - i 24-aminopochodne, otrzymane według standardowych metod. Dimer z łącznikiem hydrazydowym (**17**) otrzymano w reakcji odpowiedniego chlorku kwasowego z hydrazyną. Jest to obszerna praca syntetyczna, w której otrzymano szereg nieopisanych w literaturze chemicznej pochodnych kwasu cholowego, monomerów i dimerów.

Badania te były kontynuowane i w pracy H.10 opisano syntezę dimerycznych związków makrocyklicznych typu „głowa do głowy” i „głowa do ogona” z łącznikami oksamidowymi. Synteza pierwszego cholafanu była prosta (kilka reakcji dimeru opisanego w pracy H.9), natomiast synteza cholafanu **31** wymagała szeregu przekształceń, najpierw kwasu cholowego do 24-amino-3,7,12-triacetoksy-5 β -cholanu, a następnie, po otrzymaniu dimeru 3–24', kilku reakcji umożliwiających ostateczną cyklizację typu 3'–24. Także ta praca zawiera obszerny materiał doświadczalny i świadczy o tym, że dr Z. Łotowski jest biegły w syntezie organicznej i zastosowaniu metod spektroskopowych do ustalania struktury związków z grupy produktów naturalnych.

Dwie kolejne prace z tej serii, H.12 i H.14, dotyczą syntezy dimerów z łącznikiem disiarczkowym. $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -Trihydroksy-24-merkapt- 5β -cholan, który łatwo ulegał utlenieniu tlenem z powietrza do disiarczku, otrzymano z kwasu cholowego stosując ogólnie znane przekształcenia grup funkcyjnych i odpowiednie grupy ochronne. Zbadano też (H.15) strukturę krystaliczną otrzymanego dimeru w postaci sześćcio(*p*-nitrobenzoilo)pochodnej stosując dyfrakcję promieniowania synchrotronowego (badania krystalograficzne zostały wykonane w NCI, Argonne, Il. USA). Synteza dimeru $7\alpha,12\alpha,24$ -trihydroksy 5β -cholanu z łącznikiem disiarczkowym 3–3' (**3**) z 3α -hydroksy- $7\alpha,12\alpha$ -diacetoksy- 5β -cholan-24-ianu metylu w kilku etapach została opisana w pracy H.14.

Dimery steroidowe o strukturze bolaamfifilowej zostały opisane w publikacji H.1 i H.5. Związki te zostały zaprojektowane jako elementy stabilizujące sztuczne dwuwarstwowe błony lipidowe. W pierwszej z tych publikacji opisano syntezę trzech dimerów zawierających dwa krańcowe fragmenty pregn-5-en- 3β -olu połączone w pozycji 21 mostkiem węglowodorowym o różnej długości (10, 14 i 16 atomów węgla w łańcuchu) i polarności. W syntezie związku **1** (H.1) substratem była diosgenina, a sprzężenie dwóch fragmentów steroidu (wydajność 16%) uzyskano stosując reakcję Wurtza 26-jodopochodnej. Dimery **2** i **3** otrzymano z kolei z zabezpieczonej w pierścieniu A pochodnej pregnanu w reakcji alkilowania 21-estru α,ω -dijodoalkanem o 14 i 16 atomach węgla. Publikacja H.1 jest obszerną pracą syntetyczną. W pracy H.5 opisano studia fizykochemiczne, głównie elektrochemiczne, nad wpływem bolaamfifilowego 27-27' dimeru furost-5-en- 3β -olu na formowanie się i właściwości membrany o charakterze podwójnej warstwy lipidowej. Stwierdzono jego wpływ stabilizujący na błonę i szybkość formowania dwuwarstwy oraz na parametry, takie jak oporność i pojemność elektryczną, charakteryzujące membranę.

Dwie publikacje, H.11 i H.13, są wieloautorskie (8 nazwisk) i ich włączenie do zestawu habilitacyjnego jest dyskusyjne, także z tego powodu, że tematycznie nie odpowiadają one tytułowi autoreferatu. W trakcie elektrolizy cholesterolu w chlorku metylenu (H.11) lub w obecności 2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo- lub -benzylo-*D*-glukopiranozy (H.13) powstaje co prawda eter dicholesterylowy (odpowiednio w ilości 28 lub 3%), ale trudno zaliczyć ten produkt do dimerów steroidowych w znaczeniu przypisanym tym związkom w pozostałych publikacjach. Prace te należałoby zaliczyć do dorobku naukowego kandydata.

Podsumowując tę część dorobku naukowego dr. Z. Łotowskiego można uznać badania dotyczące syntezy dimerów steroidowych za osiągnięcie naukowe w rozumieniu art. 16

obowiązującej Ustawy, co stanowi jeden z warunków nadania stopnia doktora habilitowanego.

Ocena pozostałego dorobku i aktywności naukowej

Zainteresowania naukowe kandydata, które są udokumentowane publikacjami, dotyczą różnych aspektów chemii steroidów. Kilka prac (poz. 1–4 spisu przed doktoratem i poz. 3 po) opublikowanych w latach 1994–1997, dotyczących syntezy i reaktywności aza-steroidów, było wynikiem wykonanej pracy doktorskiej i kontynuacji tych badań, których nadrzędnym celem było poszukiwanie związków biologicznie czynnych podobnych strukturalnie do finasterydu, ważnego, stosowanego w leczeniu inhibitora 5 α -reduktazy oraz związków o działaniu hipocholesterolemicznym (17-aza steroidy).

Dwie publikacje (poz. 1 i 5 po doktoracie) dotyczą reakcji nitrowania steroidowych en-amidów azotanem acetylu i mechanizmu tej reakcji. Wykonano także badania spektroskopowe (NMR, IR, UV) wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego serii 14 syntetycznych nitro-enamidów (poz. 6 po doktoracie).

Dalsze dwie prace z r. 2002 (poz. 14 i 15, po doktoracie) były wynikiem współpracy z Zakładem Elektrochemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, prof. P. Krysiński) i dotyczą badań elektrochemicznych i spektroskopowych mono- i dwuwarstwowych membran tiolipidowych osadzonych na warstwach złota, zbadania ich struktury, orientacji i płynności. Amfifilowe tiolipidy to merkaptopropionamid, pochodna fosfatydyloetanoloaminy (DPPE-MPA) i 3-merkaptopropionian cholesterolu.

Ogólny dorobek naukowy kandydata obejmuje 29 publikacji w czasopismach o cyrkulacji międzynarodowej o IF 0,6 – 2,5, w tym 5 prac przed i 24 po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Jest to dorobek znaczny, wskazujący na aktywność naukową kandydata i na wkład autora w rozwój chemii produktów naturalnych, przede wszystkim steroidów. Według danych zawartych w dostarczonych materiałach sumaryczna cytowalność wszystkich publikacji wynosi 123, sumaryczny IF = 35,3, a indeks H = 7. Te parametry bibliometryczne nie odbiegają od średnich obserwowanych w postępowaniach habilitacyjnych.

Należy podkreślić różnorodność tematyczną badań, w których kandydat uczestniczył, a także jego umiejętność współpracy w zmieniających się zespołach badawczych.

Dr Łotowski brał udział w badaniach finansowanych w ramach 10 projektów, głównie jako wykonawca działający w prężnym zespole profesora J. Morzyckiego. W latach 2004–

2007 kandydat by kierownikiem projektu, który dotyczył tematyki związanej z postępowaniem awansowym.

Dr Łotowski przedstawił też komunikaty naukowe na konferencjach i zjazdach, 3 przed i 16 po doktoracie. Z wyjątkiem jednego, są to komunikaty (postery) na konferencjach krajowych. Jeden komunikat ustny wygłosił na Konferencji Środowiskowej w Białymstoku w 2011 r.

Dydaktyka i inne

Praca dydaktyczna dr. Łotowskiego obejmowała kilkanaście rodzajów zajęć prowadzonych dla studentów chemii, biologii i ochrony środowiska. Kandydat bardzo skrótowo podaje tę informację ograniczając się do podania nazw przedmiotów i roku studiów. Kandydat był też opiekunem pomocniczym prac magisterskich (10) w latach 2004–2011 oraz kilku prac licencjackich (5) w latach 2009–2011. Do aktywności dydaktycznej należą też różne działania w zakresie popularyzacji nauki (wykłady dla uczniów) i gospodarki odpadami. Jest też od 1998 r. pełnomocnikiem dziekana wydziału ds. gospodarki substancjami chemicznymi i odpadami.


Kandydat otrzymał pięciokrotnie, w latach 1993–2006, nagrody rektora za działalność naukową i organizacyjną.

Na podstawie oceny cyklu prac habilitacyjnych oraz pozostałego dorobku i aktywności naukowej stwierdzam, że zostały spełnione wymagania Ustawy z 14 marca 2003 „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach w zakresie sztuki” (Dz.U. nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami) oraz rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Dlatego też wnoszę o dopuszczenie dr. Zenona Łotowskiego do dalszych etapów związanych z nadaniem stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk chemicznych.

Opracowano na podstawie nadesłanych materiałów:

- Dyplom doktora w zakresie chemii organicznej
- Wykaz publikacji z danymi bibliometrycznymi
- Pliki pdf 15 publikacji będących podstawą wniosku habilitacyjnego
- Oświadczenia współautorów
- Autoreferat pt. Dimery steroidowe w medycynie, elektrochemii i chemii supramolekularnej
- Informacje kandydata:
 - Dorobek naukowy,

- Dydaktyka,
- Granty
- Udział w konferencjach i zjazdach naukowych
- Nagrody i wyróżnienia
- Członkostwo w organizacjach i towarzystwach naukowych
- Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki
- Prace licencjackie
- Prace magisterskie

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Baryla', written in a cursive style.

Poznań, 2 sierpnia 2012 r.