



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ

POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Prof. Sławomir Jarosz
E-mail: slawomir.jarosz@icho.edu.pl

01-224 Warszawa
ul. Kasprzaka 44/52
Tel. (22) 343 23 20
Fax.: (22) 632 66 81

Warszawa 27.06.2012

Ocena rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego dr Zenona Łotowskiego

Dr Zenon Łotowski (ur. 1961 r.) zwrócił się Centralnej Komisji do Spraw Stopni Naukowych i Tytułu Naukowego z prośbą o wszczęcie postępowania habilitacyjnego. Do wniosku załączono następujące dokumenty: **Dyplom** doktora nauk chemicznych, **Autoreferat** (wersja polska i angielska), **Kopie** publikacji, **Oświadczenia** współautorów prac, **Wykaz** publikacji (wersja polska i angielska), oraz **Informacje** nt. osiągnięć naukowych i dydaktycznych. Jako jednostkę organizacyjną do prowadzenia postępowania habilitacyjnego dr Łotowski wskazał Wydział Chemii UAM w Poznaniu. Przedstawione mi do recenzji materiały stanowią rozprawę habilitacyjną pt. "*Dimery steroidowe w medycynie, elektrochemii i chemii supramolekularnej*" na bazie 15 prac opublikowanych w latach 1997-2011.

Dr Łotowski rozpoczął pracę naukową na Uniwersytecie w Białymstoku w roku 1991. Stopień (a nie tytuł jak pisze) doktora uzyskał w roku 1995 na Wydziale Chemii UW za pracę pt.: „*Synteza 17-azasteroidów z łańcuchem bocznym na atomie azotu*”, której promotorem był prof. Jacek Morzycki. Trudno mi ocenić jednak wcześniejszy przebieg kariery naukowej, gdyż habilitant nie podaje informacji nt. dyplomu magisterskiego, tematu pracy, roku ukończenia studiów itp. Choć kwestionariusz osobowy nie jest obecnie wymagany, to uważam, że takie dane powinny się znaleźć w ocenianych materiałach.

Prace stanowiące przedmiot rozprawy zostały opublikowane w czasopismach: *Tetrahedron*, *Collect. Czech Chem. Commun.*, *J. Chem. Res. (S)*, *Monatsh. Chem.*, *Cell. Mol. Biol. Lett.*, *Wiad. Chem.*, *Steroids*, *J. Sulfur Chem.*, *Carbohydr. Res.*, *Acta Crystallogr. E*. Jak widać, czasopisma, w których opublikowano prace dr Łotowskiego (z wyjątkiem trzech) nie są raczej zbyt wysoko notowane. Autor pisze, że wszystkie prace opublikował w czasopismach z listy filadelfijskiej. Nie do końca jest to prawda bowiem *Wiadomości Chemiczne* na tej liście się nie znajdują. Dorobek habilitanta jest – moim zdaniem – dość umiarkowany, szczególnie w kontekście faktu, że karierę naukową (pierwsza publikacja) rozpoczął w połowie lat dziewięćdziesiątych, a wniosek złożył w wieku 50 lat.

Publikacje są z reguły wieloautorskie; w siedmiu z nich dr Łotowski jest autorem głównym. W informacjach dostarczonych do oceny habilitant podaje swój procentowy udział w publikacji; dane te - moim zdaniem - nie zawsze są wiarygodne i nie znajdują odzwierciedlenia w

oświadczeniach współautorów (gdzie nie podano procentowego udziału poszczególnych współautorów a tylko charakter udziału: tj. przygotowywanie publikacji, planowanie i/lub realizacja syntez, itp.). Trudno mi zgodzić się z oświadczeniem habilitanta o 75% (H-4) czy 60% (H-1) wkładzie własnym do prac, gdzie głównym autorem jest inna osoba i są jeszcze inni wykonawcy.

Praca habilitacyjna powinna być samodzielna i wykazać **zdolność** habilitanta do postawienia własnego problemu naukowego i jego **samodzielnego** rozwiązania. Inaczej mówiąc, musi być widoczny wyraźny wpływ habilitanta na wybór tematyki oraz jej realizację. Nie może to być (moim zdaniem) kontynuacja tematyki kierownika zespołu (czy promotora), nawet gdyby była ona znakomita. W tym kontekście trochę dziwnie brzmi stwierdzenie: „*Badania te przeprowadzone zostały w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych Uniwersytetu w Białymstoku pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka W. Morzyckiego, któremu autor pragnie gorąco podziękować za pomoc i wsparcie w trakcie przygotowywania niniejszej rozprawy*”; ‘*pod kierunkiem*’ wykonuje się pracę doktorską ale nie habilitacyjną!

Ocena merytoryczna

Temat jaki dr Łotowski wybrał na rozprawę habilitacyjną jest ważny i intensywnie badany. Świadczyć może o tym olbrzymia liczba publikacji (podsumowuje to np. w miarę aktualny przegląd w *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14, 1349-1370 “*A Review on Synthetic and Natural Steroid Dimers: 1997-2006*”: Nahar L. et. al.). Dimery steroidowe wykorzystuje się na wielu polach jako: detergenty, ciekłe kryształy czy katalizatory w niektórych reakcjach organicznych. Bardzo istotne zastosowanie znajdują one również w medycynie, jako nowa linia farmakologicznie aktywnych steroidów.

Ważną klasą takich dimerów są bis-steroidowe pirazyny: cefalostatyny oraz ritterazyna. Cefalostatyny należą do najsilniejszych znanych obecnie cytostatyków, przewyższających swą aktywnością standardowe chemioterapeutyki, takie jak taksol, *cis*-platyna czy adriamycyna. Jak pisze habilitant: „*Wysoka aktywność biologiczna tych związków oraz bardzo ograniczona dostępność ze źródeł naturalnych skłoniły chemików organicznych do podjęcia prób ich syntezy; po raz pierwszy cel ten udało się osiągnąć zespołowi Fuchsa w 1998 roku*”. Zgadzam się z opinią habilitanta, że „*opracowanie wydajnych metod syntezy takich układów wydaje się potrzebne i celowe*”. Czy jednak habilitantowi ten ambitny cel, opracowania wydajnych metod, się powiódł?

Niewątpliwie kluczowym etapem syntezy takich dimerów jest konstrukcja centralnego pierścienia pirazynowego. Mimo, że znanych jest wiele różnych metod prowadzących do jego otrzymania, habilitant postanowił dodać ‘*własną cegiełkę*’. Wykorzystując swoje doświadczenie w pracy nad nitrowaniem steroidów zaproponował aby bis-steroido-pirazyny otrzymać przez redukcję pochodnych 2-nitro-5 α -cholestan-3-onu. Wykorzystał również pochodne 3-bromosteroidów (jak również pięcioczłonowe cykliczne α -bromoketony) do otrzymywania bis-pirazyn. Przykładowo, reakcja 2 α -bromo-5 α -cholestan-3-onu z amoniakiem (i następcza hydroliza surowego produktu) prowadziła do mieszaniny *trans*- i *cis*-di(5 α -cholestan)pirazyn. Dużo kłopotów sprawiło habilitantowi rozróżnienie izomerycznych bis-pirazyn otrzymanych w reakcji. Obie mają symetrię C₂, co oznacza, że w widmie NMR widać tylko ‘połowę’ cząsteczki (taką samą w obu

izomerach). Na szczęście – jak pisze autor – ‘*istnieje prosta metoda identyfikacji obu izomerów metodą TLC, pod warunkiem posiadania wzorców obu związków*’. To zdanie jest dziwne bowiem analiza TLC *nie może* potwierdzić struktury związku a tylko ją wykluczyć (należy zrobić pomiar IR i porównać widma co w sposób jednoznaczny potwierdzi strukturę). Po drugie ponieważ związki są znane i dostępne to habilitant powinien bardziej uwypuklić wyższość swojej metody nad tymi literaturowymi poza dość ogólnikowym stwierdzeniem: „*powyższa procedura syntezy ... wydaje się być lepszą od znanych dotychczas metod*”.

Habilitant zaprojektował (?? głównym autorem pracy jest prof. Morzycki; publ. H.1) także trzy steroidowe dimery innego typu w oparciu o analizę rozmiarów naturalnej błony lipidowej. Jak pisze dalej: „*Wszystkie one są oczywiście chiralne, gdyż jedynym elementem symetrii, jakie posiadają ich cząsteczki, jest dwukrotna oś symetrii*”; znów stwierdzenie jest bardzo dziwne gdyż jeśli łączymy dwie chiralne jednostki (na dodatek te same enancjomery) to inaczej być nie może. Badania fizykochemiczne otrzymanych dimerów steroidowych, wykazały że: 1). ich dodatek do roztworu formującego znacznie przyspiesza proces spontanicznego tworzenia się dwu-warstw lipidowych, 2). membrany, tworzące się z dodatkiem dimeru, posiadają ponad dwukrotnie większą pojemność elektryczną oraz 3). cząsteczki dimeru przechodzą w poprzek membrany i „spinają” jej mono-warstwy, wymuszając w ten sposób mniejszą jej grubość.

Uzyskano również dość ciekawe wyniki dotyczące elektrochemicznego utleniania cholesterolu. Produkty jego utleniania odgrywają dużą rolę w patogenezie arteriosklerozy wykazując często niepożądane, czy wręcz szkodliwe działanie biologiczne. Habilitant postanowił włączyć się w ten nurt badań. Elektrochemiczne utlenianie cholesterolu (badania prowadzono na Wydziale Chemicznym Politechniki Rzeszowskiej) w CH_2Cl_2 dawały przede wszystkim produkty nieselektywnego chlorowania wiązania podwójnego. Po pewnych modyfikacjach (rozdzielenie przestrzeni membraną) otrzymano niespodziewanie dimer steroidowy jako produkt główny. Niestety nie bardzo wiem co z tego wynika poza potwierdzeniem (znanego) mechanizmu.

Liczne struktury supramolekularne, syntezowane z kwasów żółciowych, reprezentowane są przez układy acykliczne (dendrony, molekularne szczeliny itp.) i cykliczne (cyklocholany i cholafany). Dotychczas prowadzone syntezy układów cyklicznych opierały się na tworzeniu wiązań pomiędzy jednostkami steroidowymi za pośrednictwem grupy 3 α -hydroksylowej jednej cząsteczki i 24-karboksylowej drugiej (metodą „głowa do ogona”). Celem badań *wstępnych* habilitanta była weryfikacja możliwości tworzenia przez kwas cholowy układów dimerycznych za pośrednictwem mniej reaktywnych grup 7 α - i 12 α -hydroksylowych. Reakcja 3-O-acetylocholanu metylu z chlorkiem oksalilu doprowadziła do trzech produktów: dwóch dimerów ‘otwartych’ oraz jednego cyklicznego (*cis* lub *trans*). Dalsze, „domykające” acylowanie dimerów ‘otwartych’ prowadziło do cyklicznego dimeru *trans*. Kolejne syntezy miały na celu otrzymanie serii dimerów kwasu cholowego (acyklicznych, oraz cyklicznych – cholafanów), zawierających w łącznikach wiążących jednostki steroidowe, atomy azotu. Zaprojektowano trzy dimery typu szczelinowego posiadające wiązanie oksamidowe (które występuje w wielu produktach, wykazujących aktywność biologiczną, np. regulatorów wzrostu roślin) i zrealizowano (choć z pewnymi trudnościami) ich

syntezę. Serię syntez steroidowych supramolekularnych gospodarzy zakończyło otrzymanie dwóch molekularnych szczelin ze łącznikami disiarczkowymi. Odwracalne reakcje: $\text{tiol} \rightleftharpoons \text{di-siarczek}$ odgrywają istotną rolę w układach biologicznych (np. cysteina–cystyna). Habilitant zrealizował syntezę dimeru „głowa do głowy” poprzez wymianę jonu jodkowego na HS^- . Znacznie wydajniejszą okazała się metoda, polegająca na wymianie jonu jodkowego na tio-cyjanianowy i jego redukcji.

Habilitant dokładnie i szczegółowo opisuje w autoreferacie zrealizowane przez siebie syntezę, podając bardzo wiele zbędnych szczegółów eksperymentalnych, co znacznie utrudnia śledzenie istotnych osiągnięć. Moim zdaniem autoreferat powinien być swego rodzaju przewodnikiem po publikacjach tj. powinien prezentować najważniejsze osiągnięcia i konkluzje z nich wynikające. Tymczasem przypomina on chwilami ‘wyciąg’ z dziennika laboratoryjnego; autor chętnie przedstawia warunki prowadzenia procesów, dokładne wydajności itp. itd. co z pewnością nie pomaga w śledzeniu głównego nurtu rozprawy, gdyż nie pozwala z tego ‘natłoku’ informacji wyłowić elementów istotnych. Przykładowo, informacje typu: „*Ustalenie konfiguracji grup metoksyloowych w związkach 23 – 25 odbyło się w oparciu o ich widma ^1H NMR przy udziale techniki NOE*” nie są potrzebne, bowiem to znajduje się już w pracy oryginalnej; w autoreferacie powinna być tylko sama konkluzja, że grupy mają taką relację i **co z tego wynika**. Habilitant otrzymał dość dużą gamę nowych związków ale nie znalazłem informacji o ich znaczeniu i/lub nowatorskim zastosowaniu. Co więcej, metodologia ich otrzymywania często też jest absolutnie standardowa. Trudno mi się często zorientować jakie są oryginalne, istotne osiągnięcia habilitanta w syntezie i zastosowaniu dimerów steroidowych; tzn. czy związki otrzymane przez niego lub metodologia użyta do ich synteza jest ważna i nowatorska.

Mimo tych trudności udało mi się ‘wyłowić’ najważniejsze osiągnięcia habilitanta. Opracował on mianowicie dość dogodne metody syntez układów dimerycznych (w tym dimerów ‘siarkowych’), zarówno acyklicznych, jak i cyklicznych. Jednak stwierdzenie, że mogą one „*pełnić rolę tzw. supramolekularnych gospodarzy w stosunku do prostych jonów i cząsteczek*” jest życzeniowe; musi to być potwierdzone konkretnym faktem. Ponadto autor dokonał syntezy dimerów steroidowych, które znacznie przyspieszają proces formowania sztucznych membran fosfolipidowych. I znów autor pisze: „*te związki mogą znaleźć zastosowanie w elektrochemii, analizie chemicznej i elektronice.*” Na czym oparte są te przesłanki?

Kolejnym osiągnięciem było opracowanie syntezy symetrycznych steroidowych bis-pirazyn oraz dogodnych sposobów ich funkcjonalizacji w pozycji *quasi*-benzylowej. Trudno mi sobie wyrobić pogląd na ile nowatorskie jest to rozwiązanie tj. czy jest to tylko usprawnienie znanej procedury czy też istotne osiągnięcie.

Do angielskiej wersji autoreferatu nie mam specjalnych (poza nielicznymi typograficznymi) zastrzeżeń.

Prace dr Łotowskiego były cytowane 123 razy; ($h = 7$); ten wynik jest dość skromny jak na osobę uprawiającą badania naukowe ponad 20 lat (od 1991 r.?)

Dr Łotowski brał udział w 16 konferencjach naukowych (w tym w trzech przed doktoratem). Jednakże tylko cztery z nich miały charakter międzynarodowy; pozostałe to w większości Zjazdy PTCh i SITPChem. Niestety trudno mi się zorientować jaki był charakter udziału habilitanta: czy były to prezentacje posterowe czy też komunikaty ustne lub wykład? Materiały przesłane mi do recenzji tego nie precyzują.

Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego dr Zenona Łotowskiego.

Dr Zenon Łotowski z powodzeniem współuczestniczył w realizacji zewnętrznych projektów naukowych. Przed doktoratem uczestniczył – jako wykonawca – w dwóch grantach. Po doktoracie był kierownikiem niezbyt dużego (80 tys. zł) projektu MNiSW (3 T09A 014/27) oraz wykonawcą w trzech innych. Obecnie jest on głównym wykonawcą w projekcie NCN.

Dr Łotowski prowadzi (lub prowadził) zajęcia dydaktyczne dla studentów chemii, biologii i ochrony środowiska w UwB (w sumie 16 cykli zajęć). Prowadził również 5 prac licencjackich oraz 10 magisterskich. Ma również pewne osiągnięcia w dziedzinie popularyzacji nauki; przedstawiał w sposób przystępny złożone struktury chemiczne dla nie-chemików (m.in. na V Podlaskim Festiwalu Nauki i Sztuki w 2007 r.).

Dr Łotowski uzyskał również 5 Nagród Rektora UwB za działalność naukową i organizacyjną (1993, 1995, 1998, 2003, 2006).

Podsumowanie

Tematyka zaproponowana przez habilitanta wydaje się być – moim zdaniem – dosyć wierną kontynuacją tematyki prof. Morzyckiego (co habilitant zresztą przyznaje), choć dr Łotowskiemu do pewnego stopnia udało się jednak rozwinąć to pole badawcze. Choć uważam, że samodzielny pracownik naukowy powinien zaproponować własną tematykę, to widzę w jego rozprawie habilitacyjnej pewne nowe elementy. Niewątpliwie najważniejszym i najbardziej związanym z nazwiskiem habilitanta osiągnięciem jest synteza cyklicznych dimerów kwasów cholowych oraz ich siarkowych analogów (publikacje H.8-H.10 i H.12) gdzie daje się zauważyć znaczny wkład własny habilitanta oraz (pewne) nowatorstwo tematyki.

Pomimo tych wszystkich zastrzeżeń oceniam raczej pozytywnie dorobek pana dr. Zenona Łotowskiego i wnioskuję o nadanie mu stopnia dr. hab. nauk chemicznych. Myślę, że ta dość umiarkowana ocena sylwetki habilitanta mogłaby być dużo bardziej pozytywna przy bezpośredniej ocenie kandydata.

