



Uniwersytet  
ŁÓDZKI

## WYDZIAŁ CHEMII

Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej

Prof. dr hab. Grzegorz Mlostoń

Łódź, 05 maja 2014 r.

### OCENA

#### DOROBKU NAUKOWEGO DR DAMIANA PLAŻUKA I JEGO ROZPRAWY HABILITACYJNEJ ZATYTUŁOWANEJ:

#### **‘Ferrocenyłowe związki o właściwościach przeciwnowotworowych’**

**Sylwetka kandydata:** Dr Damian Plażuk jest absolwentem Uniwersytetu Łódzkiego, gdzie w latach 1996-2001 studiował na Wydziale Fizyki i Chemii. Po przedstawieniu pracy dyplomowej zatytułowanej *‘Synteza wybranych push-pull 3-dicyjanometyleno-1-indanonu i badanie ich elektronowych widm absorpcyjnych’* uzyskał tytuł zawodowy magistra i następnie, jako słuchacz Studiów Doktoranckich przygotował pod opieką prof. dr hab. Janusza Zakrzewskiego rozprawę doktorską zatytułowaną *‘Nowe elektrofilowe reakcje ferrocenu’*. Już w trakcie studiów doktoranckich odbył 7-miesięczny staż naukowy w grupie prof. Gerarda Jaona q L’Ecole Ntaional Superier de Chemie de Paris. Ten staż i kontakt z wybitnym chemikiem francuskim, specjalizujących się w badaniach związków metaloorganicznych na pograniczu chemii, biologii i medycyny, wywarły bardzo duży wpływ na rozwój zainteresowań młodego badacza. Ostatecznie, rozwinięte wówczas zainteresowania nad aktywnością biologiczną związków metaloorganicznych, a w szczególności związków ferrocenyłowych doprowadziły do realizacji szeregu projektów badawczych, które skutkowały zgromadzeniem poważnego dorobku naukowego stanowiącego przedmiot ocenianej rozprawy habilitacyjnej. Warto zaznaczyć, że praca doktorska, obroniona w roku 2005 została wyróżniona w konkursie PTChem-Sigma Aldrich na najlepszą rozprawę w zakresie szeroko rozumianej chemii organicznej. Od października 2005 roku, kandydat jest zatrudniony w Katedrze Chemii Organicznej na stanowisku adiunkta. W latach 2005-2013 rozwój kariery naukowej Kandydata był skutecznie wspierany licznymi stażami naukowymi odbytymi we Francji, Kanadzie oraz Irlandii Północnej. Różnorodność podejmowanych problemów naukowych dobrze wpłynęła na ukształtowanie szerokiego zakresu zainteresowań badawczych i znajduje swój wyraz w zróżnicowanej tematyce opublikowanych do chwili obecnej, licznych jak na stosunkowo krótki okres czasu po ukończeniu studiów, prac oryginalnych, przeglądowych, prezentacji konferencyjnych oraz patentów.

Na ogólny dorobek Kandydata składa się 29 prac oryginalnych z lat 2001-2013, zamieszczonych bez wyjątku w czasopismach fachowych z obiegu międzynarodowego, znajdujących się na tzw. liście filadelfijskiej, jeden patent międzynarodowy oraz obszerna praca przeglądowa zamieszczona w znanej monografii *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Do tego dochodzi duży zestaw prezentacji konferencyjnych, głównie komunikatów posterowych, w łącznej liczbie 32. Wśród nich znajduje się

jedna prezentacja wygłoszona na zaproszenie organizatorów. Dorobek zgromadzony po uzyskaniu stopnia doktora obejmuje 20 prac oryginalnych, z których do cyklu habilitacyjnego włączono 8 opracowań oraz dodano 1 patent. Prace cyklu habilitacyjnego zostały opracowane i opublikowane w stosunkowo krótkim czasie obejmującym lata 2009-2013. Wszystkie publikacje mają charakter opracowań zespołowych; kandydat jest autorem do korespondencji w dwóch przypadkach. Dokumentacja rozprawy habilitacyjnej zawiera oświadczenia współautorów oraz charakterze ich udziału w powstawaniu tych opracowań. Wskazują one jednoznacznie na kluczową rolę kandydata w realizacji tych części projektów, które dotyczyły projektowania nowych pochodnych ferrocenyłowych oraz ich syntezy, separacji i oczyszczania. Recenzent odniósł wrażenie, że podawany przez kandydata własny, procentowy udział w powstawaniu niektórych prac wydaje się zawyżony, np. dla pracy H8, w której figuruje 10 współautorów, kandydat podaje swój kład oszacowany na 60% (autorem do korespondencji jest prof. G. Jaouen). Podobnie, w pracy H1, dotyczącej badań rentgenostrukturalnych kompleksu avidyny z modyfikowaną biotyną, z ośmioma współautorami, kandydat wskazuje swój udział na 65% (autorem do korespondencji jest prof. J. Zakrzewski). W tej kwestii, pomocne jest stwierdzenie profesora J. Zakrzewskiego, który w swoim oświadczeniu zaznacza, że przedstawienie ocenianego cyklu prac przez dr D. Plażuka w formie rozprawy habilitacyjnej jest '... całkowicie uzasadnione'.

Ocena bibliometryczna prac wchodzących do cyklu habilitacyjnego wypada bardzo dobrze; na jedną publikację przypada średnio 3,330 wartości współczynnika oddziaływania IF (impact factor), bez uwzględnienia patentu. Dla jednej publikacji włączonej do cyklu habilitacyjnego, wartość punktacji z listy MNiSzW jest także wysoka i wynosi średnio 30,6 pkt. Całkowita liczba cytowań wg bazy Web of Science wynosi 247, w tym, bez autocytowań 217. Ten wynik trzeba ocenić jako bardzo dobry i świadczący o tym, że prace kandydata spotykają się ze znacznym zainteresowaniem w międzynarodowym środowisku naukowym. Wartość indeksu Hirscha podawana za bazą Web of Science wynosi  $IH = 8$ . Można więc z całą pewnością orzec, że w świetle parametrów scientometrycznych, dorobek stosunkowo młodego kandydata przedstawia się bardzo dobrze na tle podobnej oceny innych rozpraw habilitacyjnych przedstawianych przez pracowników naukowych krajowych placówek badawczych i jednostek akademickich.

**Charakterystyka osiągnięcia naukowego:** Zbiór ośmiu publikacji oryginalnych oraz jednego patentu, stanowiących rozprawę habilitacyjną został opatrzony komentarzem przedstawionym na 10 stronach załączonego do dokumentacji autoreferatu. W tym samym opracowaniu, Kandydat omówił także inne osiągnięcia badawcze, nie wchodzące w zakres rozprawy habilitacyjnej.

Cykl habilitacyjny jest bardzo zwarty pod względem tematycznym i dotyczy wyłącznie prac odnoszących się do syntez, metod oczyszczania, badań strukturalnych oraz badania aktywności biologicznej związków metaloorganicznych oraz biometaloorganicznych zawierających w swoim składzie fragment ferrocenyłowy lub inne ugrupowanie metalocenowe, np. rutenocen. Związki tego typu, jak dotychczas, są praktycznie nieznane jako biologicznie aktywne składniki preparatów leczniczych. Przedstawione przez kandydata badania wskazują na realne możliwości ich otrzymywania na drodze wieloetapowej syntezy organicznej oraz dalszego badania ich aktywności biologicznych. Duża grupa analogów znanego wcześniej ferrocifenolu, w

których zablokowano możliwość swobodnej rotacji przy jednym z atomów węgla wiązania etylenowego C=C, została otrzymana na drodze reakcji McMurry z wykorzystaniem p,p'-dihydroksybenzofenonu oraz ferrocenylofanów (praca H1). Okazało się, że ta prosta modyfikacja strukturalna prowadzi do wysokiej aktywności przeciwnowotworowej niektórych spośród otrzymanych związków. Obszerne badania omówione w publikacji oraz opisane w patencie (H9) zostały przeprowadzone w celu śledzenia wpływu modyfikacji strukturalnych na zmianę obserwowanej aktywności przeciwnowotworowej.

Z punktu widzenia rozwoju metod syntezy organicznej wysoko oceniam badania kandydata nad innym sposobem modyfikacji ferrocifenolu, który polegał na zastąpieniu wiązania etylenowego izosterycznym ugrupowaniem 1,2,3-triazolowym. Stosunkowo prosta metoda, w której jako kluczowy substrat wykorzystano etynyloferrocen została oparta na bardzo popularnym wariacie reakcji Huisgena z wykorzystaniem O-zablokowanego azydku p-hydroksyfenyloвого. Pochodne 1,2,3-triazolowe uzyskiwane po zdjęciu grupy ochronnej były testowane w zakresie wykazywanej aktywności przeciwnowotworowej, która jednak okazała się niższa niż w przypadku wcześniej omawianych analogów ferrocifenu. Kandydat ustalił, że wprowadzenie grupy benzylowej całkowicie znosiło aktywność przeciwnowotworową.

Obszerny fragment rozprawy odnosi się do syntez i badania aktywności biologicznej nowych pochodnych biotyny, funkcjonalizowanych grupą ferrocenylową, rutenocenylową oraz pierścieniami poliarenowymi, np. pirenylem (prace H2 i H5). W tym fragmencie badań wykonano również badania rentgenostrukturalne nad złożonymi kompleksami biometaloorganicznymi, zawierającymi w swoim składzie awidynę, biotynę, łącznik (linker) oraz ugrupowanie ferrocenylowe.

W innym obszarze opisywanych poszukiwań związków biometaloorganicznych wykazujących właściwości antynowotworowe, kandydat przygotował i poddał badaniom konjugaty ferrocenu z paklitakselem i docetakselem. W seriach tych pochodnych ferrocenu chodziło o zbadanie wpływu grupy ferrocenylowej na właściwości cytotoksyczne znanych inhibitorów depolimeryzacji mirotubul (praca H4). Niektóre z testowanych konjugatów wykazywały ciekawe właściwości biologiczne, komplementarne do tych, które znane są od dawna w przypadku niemodyfikowanego paklitakselu oraz docetakselu.

We wszystkich pracach cyklu habilitacyjnego, Kandydat wykazał wysokie umiejętności w zakresie syntezy, separacji oraz identyfikacji uzyskiwanych produktów. Badania aktywności antynowotworowe zostały wykonane w profesjonalny sposób, we współpracujących zespołach specjalizujących się w estach biologicznych i medycznych.

Zdaniem recenzenta, osiągnięcia naukowe zaprezentowane przez dr Damiana Płażuka w jego rozprawie habilitacyjnej posiadają dużą wartość zarówno ze względu na nowatorski oraz interdyscyplinarny charakter. Opisane w publikacjach osiągnięcia kandydata są dowodem jego wysokich umiejętności zarówno w zakresie nowoczesnej syntezy organicznej jak również metod separacji oraz badań strukturalnych. Zebrane rezultaty zostały opracowane w prawidłowy sposób, odpowiadający najnowszym standardom międzynarodowego piśmiennictwa fachowego, a ich wysoką wartość potwierdzono w procesie oceny niezależnych recenzentów. Dokonana analiza osiągnięć kandydata potwierdza, że zgromadzenie dorobku o tak złożonym charakterze wymagało rozległej współpracy z przedstawicielami innych dziedzin, zajmującymi się zaawansowanymi metodami badania struktury (rentgenografia biomolekuł) oraz

testowania aktywności biologicznych. W tym ostatnim przypadku, kandydat wykorzystał zarówno z możliwości laboratoriów zagranicznych jak i krajowych; w pierwszej kolejności należy wskazać na szeroka współpracę z Katedrą Biofizyki Molekularnej w Uniwersytecie Łódzkim.

**Ogólne osiągnięcia naukowe, organizacyjne i dydaktyczne:** Ważną cechą osiągnięć naukowych Kandydata jest to, że powstały one przy wykorzystaniu środków pozyskanych na prowadzenie badań zarówno w kraju jak i za granicą. Jak wykazano w załączonej dokumentacji, dr D. Plażuk z powodzeniem aplikował o pozyskanie grantów naukowych zarówno jako wykonawca (3 projekty w latach 2006-2014) finansowane przez KBN, MNiSzW oraz NCN) jak i w roli kierownika (2 projekty). Aktualnie jest kierownikiem pozyskanego w roku 2013 grantu OPUS w konkursie Narodowego Centrum Nauki.

Na inne osiągnięcia naukowe, nie ujęte w materiał rozprawy, składają się 22 prace oryginalne, które na ogół, odnoszą się tematycznie do chemii związków ferrocenyowych. Wartościowym doświadczeniem dla Kandydata było przygotowanie obszernej pracy przeglądowej, dotyczącej chemii tiiranów oraz tiirenów, czyli dotyczące zagadnień odległych od tematyki rozprawy habilitacyjnej.

Osiągnięcia naukowe dr Damina Plażuka zostały zauważone przez różnorodne gremia i nagrodzone. Wcześniej wymienię wyróżnienie jego pracy doktorskiej w konkursie PTChem-Sigma-Aldrich; do tego dochodzą dwie Nagrody Naukowe Rektora UŁ oraz stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla Wybitnych Młodych Naukowców (2010-2013).

W ocenie dorobku Kandydata do uzyskania stopnia dr hab. ważne jest zapoznanie się z jego pozycją jako partnera współpracy międzynarodowej oraz organizatora życia naukowego. W tym zakresie można stwierdzić, że dr D. Plażuk rozwija od wielu lat aktywne kontakty z zespołami zagranicznymi oraz krajowymi. Wydaje się, że będą one rozwijane nadal, także po uzyskaniu stopnia dr habilitowanego.

W zakresie działalności dydaktycznej i organizacyjnej kandydat wykazuje osiągnięcia typowe dla pracownika naukowo-dydaktycznego dobrze zorganizowanego Wydziału Chemii na dużej Uczelni publicznej. W ciągu kilku lat kariery akademickiej prowadził on różnorodne zajęcia ze studentami Wydziału Chemii oraz Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska UŁ. Po uzyskaniu stopnia doktora opiekował się lub był promotorem dziewięciu prac magisterskich lub licencjackich. W chwili obecnej, na macierzystym Wydziale pełni rolę promotora pomocniczego w jednym z otwartych przewodów doktorskich. Jest współautorem skryptu do prowadzonych na Wydziale Chemii UŁ zajęć laboratoryjnych dla studentów I stopnia. Jako wykładowca Akademii Ciekawej Chemii wykazuje się także aktywnością na rzecz popularyzacji nauki.

Dr D. Plażuk uczestniczy w życiu organizacji naukowych; jest członkiem Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz American Chemical Society. Pracował w grupie wolontariuszy pomagających przy organizacji International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (Częstochowa, 2012).

W podsumowaniu tej części oceny kandydata stwierdzam, że jest on aktywnym nauczycielem akademickim i zdolnym organizatorem, który wykazuje dobrze zaznaczone cechy lidera grupy badawczej.

**Podsumowanie i wnioski:** Dr Damiana Plażuk jest przykładem młodego naukowca o znaczącym dorobku naukowym zarówno od strony merytorycznej jak i oceny scientometrycznej. Szczególną uwagę zwraca jego aktywna i prowadzona z dużym powodzeniem, działalność na rzecz pozyskiwania środków przeznaczonych na finansowanie prowadzonych badań. Zgromadzony dorobek naukowy dowodzi jego wysokich umiejętności w zakresie organizacji i prowadzenia badań, a także systematycznego opracowywania ich wyników. Na wyraźne podkreślenie zasługuje fakt, że posiadaną wiedzę i umiejętności zdobywał nie tylko w macierzystym laboratorium, lecz również w renomowanych zespołach zagranicznych. Zgromadzone w ten sposób doświadczenie jest niezbędne dla dobrego kierowania własnym zespołem naukowym po uzyskaniu samodzielności naukowej

W oparciu o przedstawione fakty, stwierdzam wobec Komisji Habilitacyjnej, że w świetle obowiązującej Ustawy o Stopniu i Tytule Naukowym, przedstawiona przez Kandydata dokumentacja i opisane w niej osiągnięcia naukowe, organizacyjne i dydaktyczne, stwarzają mocną podstawę do wystąpienia o nadanie dr Damianowi Plażukowi stopnia dr habilitowanego w zakresie nauk chemicznych; z pełnym przekonaniem formułuję i popieram taki wniosek.

KIEROWNIK  
KATEDRY CHEMII ORGANICZNEJ  
I STOSOWANIA JEL  
  
prof. zw. dr hab. Grzegorz Młostoń