

prof. dr hab. Jacek Ścianowski
Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
87-100 Toruń, ul. Gagarina 7

Toruń, 23 marca, 2026r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pana mgr. Wiktora Krzysztofa Popera pt.: „Synteza fluorowanych pochodnych imidazolu typu lepidilinowego”, wykonana zgodnie z uchwałą Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne z dnia 16 stycznia 2026 roku. Praca była realizowana pod kierunkiem promotora dr. hab. Marcina Jasińskiego, prof. Uł w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Przedstawiona została jako monotematyczny zbiór publikacji wraz z komentarzem.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana mgr. Wiktora Krzysztofa Popera składa się z trzech oryginalnych publikacji oraz rozdziału do książki przyjętego do druku. Materiał wchodzący w skład pracy doktorskiej został przygotowany w latach 2021-2025 i opublikowany w renomowanych czasopismach: *Journal of Organic Chemistry* (IF = 3.77), *Biomedicine & Pharmacotherapy* (IF = 7.50) i *Molecules* (IF = 4.60), znajdujących się na liście A Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Sumaryczny IF (Σ = 15.87) i punkty MNiSW (Σ = 380 pkt. MNiSW) świadczą o dobrym poziomie naukowym recenzowanej dysertacji. Do publikacji został dołączony 12-stronicowy komentarz składający się z wprowadzenia do tematyki badań, określenia celów badawczych, omówienia wyników badań własnych z podziałem na poszczególne prace, podsumowania oraz bibliografii. W nadesłanych materiałach znajdują się również: spis treści, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz informacja o pozostałej działalności naukowej i organizacyjnej Doktoranta. Z załączonych informacji wynika, iż jest on dodatkowo współautorem jednej pracy w *Materials* (IF = 3.62)

oraz zgłoszenia patentowego P.449153 UPRP. W latach 2022-2025 był kierownikiem grantu pozyskanego w ramach „Doktoranckich Grantów Badawczych 2022” Nr 5/ODW/DGB/2022, finansowanego z środków projektu IDUB. Wyniki badań prezentował na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym w formie 3 komunikatów ustnych i 7 posterów. W roku 2024 odbył trzymiesięczny staż na Uniwersytecie w Strasburgu. Na podkreślenie zasługuje jego aktywność popularyzatorska, organizacyjna i szkoleniowa. W nadesłanych materiałach znajdują się kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wraz z oświadczeniami współautorów, z których wynika, iż doktorant miał wiodącą rolę w prowadzonych eksperymentach dotyczących syntezy nowych pochodnych, optymalizacji warunków reakcji, analizy danych spektroskopowych oraz przygotowywaniu wstępnych manuskryptów do publikacji. Należy podkreślić fakt, iż Doktorant jest pierwszym autorem we wszystkich przedstawionych do oceny pracach.

Celem badań zaprezentowanych w ramach pracy doktorskiej była synteza nowych trifluorometyliolowanych pochodnych imidazolu, w tym pochodnych alkaloidów lepidilinowych, oraz zbadanie ich właściwości cytotoksycznych. Ponadto założono zbadanie reaktywności funkcjonalizowanych imidazolo-2-tionów, strukturalnych analogów lepidilin, wobec trifluorometylowanych nitryloimin. Tematyka ta wpisuje się w badania prowadzone w grupie dr. hab. Marcina Jasińskiego, prof. UŁ dotyczące syntezy połączeń heterocyklicznych, w tym pochodnych fluorowanych i ich aplikacji w syntezie oraz medycynie. Problematyka podjęta w ramach pracy doktorskiej jest bardzo aktualna. Poszukiwanie nowych metod syntetycznych pochodnych fluorowanych o wysokiej skuteczności terapeutycznej, szczególnie w leczeniu nowotworów płuc, stanowi istotne wyzwanie dla współczesnej chemii.

W skład publikacji podlegających ocenie wchodzi rozdział w książce zatytułowany „The introduction of SCF₃ substituents into heterocyclic rings” i trzy oryginalne prace naukowe prezentujące wyniki doświadczalne. Tematyka rozdziału ściśle powiązana jest z tematyką prowadzonych badań. Obejmuje 127 pozycji literaturowych. Jako uzasadnienie do napisania tego rozdziału autorzy podali znaczenie pochodnych zawierających ugrupowanie trifluorometyliolowe w chemii materiałowej, elektronice i chemii medycznej. Omawiane metody syntetyczne zostały podzielone na dwie grupy, metody pośrednie, w których jako substraty wykorzystywane są pochodne siarkowe takie jak np. tiole, disulfidy czy tiocyjaniany i odpowiednie reagenty wprowadzające grupę CF₃ oraz metody bezpośrednie, gdzie w jednym

etapie wprowadzana jest grupa SCF_3 do struktury heterocykla. W mojej opinii to bardzo solidny przegląd literaturowy, który stanowi dobrą podstawę do późniejszych badań doświadczalnych.

W części badań własnych pierwsza praca dotyczyła opracowania syntezy pochodnych imidazolowych funkcjonalizowanych w pozycji 2 grupą SCF_3 . Wstępne badania wykazały, że najbardziej dogodną metodą ich syntezy będzie reakcja *N*-tlenków imidazolowych z 2,2,4,4-tetrametylo-3-tioksocyklobutanonem, a następnie z czynnikami trifluorometylującymi. Testowano odczynniki Togniego, Umemoto i Rittera. Badano wpływ temperatury, rozpuszczalnika i dodatku kwasu. Ostatecznie opracowano metodę one-pot z wykorzystaniem odczynnika Togniego, w temperaturze -30°C , w metanolu z dodatkiem nadmiaru kwasu solnego. Otrzymano 17 pochodnych funkcjonalizowanych grupami alkilowymi i aryłowymi z wydajnościami 64-98%. Opracowana metoda została wykorzystana z powodzeniem na gramową skalę oraz do syntezy układów diimidazolowych. Struktura otrzymanych pochodnych została potwierdzona analizą widm ^1H , ^{13}C ^{19}F NMR, analizą elementarną i HRMS, a w jednym przypadku analizą krystalograficzną.

Druga praca opisuje badania dotyczące syntezy 2-trifluorometyliolowanych imidazoli typu lepidilinoowego. Najlepsze rezultaty prowadzące do wprowadzenia grupy SCF_3 otrzymano stosując metodologię opracowaną w pierwszej pracy. Modyfikacje dotyczyły podstawników w grupach benzyloowych ($-\text{OCH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$). Ostatecznie otrzymano 9 pochodnych soli heksafluorofosforanowych w wyniku reakcji z bromkami typu benzyloowego i wymianą anionu bromkowego pod wpływem NH_4PF_6 , z wydajnościami 85-98%. Otrzymane pochodne zostały przebadane pod względem cytotoksyczności na czterech liniach komórkowych nienowotworowych i trzech nowotworowych. W porównaniu z aktywnością biologiczną wcześniej opisanych naturalnych lepidilin i ich syntetycznych analogów, otrzymane produkty zawierające ugrupowanie $-\text{SCF}_3$ w strukturze naturalnej lepidiliny A wykazywały zwiększoną cytotoksyczność, szczególnie na liniach komórkowych HeLa (linii komórkowej wywodzącej się z komórek raka szyjki macicy), ale także na linii komórkowej A549 (linii komórkowej gruczolaka rak nabłonka pęcherzyków płucnych). Spośród testowanych związków najaktywniejsza była prosta pochodna 2- SCF_3 naturalnej lepidiliny A oraz dwie pochodne posiadające dodatkową grupę $-\text{OMe}$ oraz podstawnik $-\text{OCF}_3$ lub $-\text{F}$ zlokalizowany w bocznych jednostkach benzyloowych.

Trzecia praca jest uzupełnieniem badań dotyczących reaktywności zróżnicowanych strukturalnie tionów pochodnych imidazoli typu lepidilinowego. Wykazano, że *N*-monopodstawione entiolizujące imidazolotiony w reakcji z *in situ* generowanymi trifluorometylowanymi nitryloiminami prowadziły do syntezy produktów acyklicznych, natomiast *N,N*-dipodstawione imidazolotiony w wyniku tej samej reakcji dawały odpowiednie produkty cykliczne typu *spiro*. Otrzymano 9 produktów acyklicznych i 10 cyklicznych z wydajnościami odpowiednio 51-63% i 40-74%. Zaproponowano mechanizmy tworzenia się produktów. Zaobserwowano różne położenie atomu węgla przy grupie CF₃ w widmach ¹³C NMR, co stanowi użyteczną sondę do różnicowania produktów o otwartym łańcuchu i produktów cyklicznych.

Po zapoznaniu się z przedłożonym materiałem stwierdzam, że cele założone w pracy doktorskiej zostały w pełni zrealizowane. Do istotnych elementów nowości pracy należy zaliczyć:

- a) opracowanie syntezy pochodnych imidazolowych funkcjonalizowanych grupami SCF₃,
- b) wykorzystanie opracowanej metodologii do syntezy soli heksafluorofosforanów pochodnych imidazolu typu lepidilinowego,
- c) wykazanie, że otrzymane pochodne charakteryzują się aktywnością cytotoksyczną wobec dwóch linii komórek nowotworowych, a w szczególności komórek nowotworowych raka płuc,
- d) ustalenie wpływu budowy imidazolotionów na kierunek reakcji z generowanymi *in situ* trifluorometylowanymi nitryloiminami.

Do prac eksperymentalnych został dołączony 12 stronicowy komentarz. Pierwsza część komentarza to wprowadzenie do tematyki badań. Doktorant zaprezentował biologiczne znaczenie pochodnych imidazolowych. Następnie bardzo krótko przedstawił cele badawcze podjęte w pracy i w tym kontekście omówił reaktywność pochodnych tiokarbonylowych (tioketonów, tiochalkonów, tioamidów i benzimidazolotioili) z generowanymi *in situ* trifluorometylowanymi nitryloiminami. Wyniki badań własnych przedstawił bardzo ogólnie, omówienie zakończając bardzo krótkim podsumowaniem. Całość zakończył spisem literatury obejmującym 27 pozycji. W komentarzu zabrakło omówienia dotyczącego rozdziału w książce. Doktorant nie dyskutuje również wyników badań biologicznych.

W mojej opinii komentarz ma charakter krótkiego streszczenia publikacji, a nie w pełni rozwiniętego komentarza integrującego wyniki całego cyklu. Wszystkie omówienia prac kończą się stwierdzeniem: „Pełny proces optymalizacji warunków reakcji, zakres stosowalności opracowanej metody, struktury otrzymanych produktów oraz wszelkie pozostałe istotne szczegóły zostały zebrane i opisane w publikacji stanowiącej podstawę niniejszej dysertacji, oznaczonej numerem”(D2 - D4). W szczególności widoczny jest niedostatek warstwy interpretacyjnej. Doktorant w ograniczonym stopniu formułuje uogólnienia oraz nie zawsze wprost wskazuje znaczenie uzyskanych wyników dla rozwoju dyscypliny. W niektórych fragmentach dominują szczegóły eksperymentalne, które mogłyby zostać ograniczone na rzecz szerszego omówienia i podkreślenia najważniejszych osiągnięć. Mankamentem jest również stosunkowo słabe wyeksponowanie oryginalności poszczególnych rezultatów oraz ich znaczenie na tle istniejącej literatury. Rozdział zyskałby na wartości poprzez wyraźniejsze zaakcentowanie, które elementy pracy mają charakter nowatorski oraz jakie nowe informacje wnoszą do chemii badanych układów. Bardzo skrócone jest również podsumowanie wyników, które mogłoby w większym stopniu podkreślać spójność całego cyklu publikacji oraz jego znaczenie naukowe. Komentarz napisany jest poprawnym językiem. Drobny błąd wkradł się na Schemacie 4, ponieważ w strukturze **8e** brakuje atomu siarki. Liczę, że szersze omówienie wyników pojawi się w prezentacji podczas publicznej obrony.

Podsumowując uzyskane rezultaty chciałbym podkreślić wkład Doktoranta w badania nad syntezą nowych pochodnych imidazolowych. Otrzymane pochodne wykazują ciekawe właściwości biologiczne. W mojej opinii przedstawiona rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wnosi istotne elementy do wiedzy nad syntezą pochodnych imidazolowych i potencjalnym wykorzystaniem ich do leczenia współczesnych chorób cywilizacyjnych.

Stwierdzam, że recenzowana praca doktorska mgr Wiktora Krzysztofa Popera spełnia w podstawowym zakresie wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” [Dz. U. 2018 poz. 1668, z późn. zm.]. W związku z tym, wnoszę o dopuszczenie mgr. Wiktora Krzysztofa Popera do dalszych etapów postępowania o nadanie mu stopnia doktora nauk chemicznych.