

Gliwice, 10.03.2026 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr Wiktora Popera
zatytułowanej:
„Synteza fluorowanych pochodnych imidazolu typu lepidilinowego”
wykonanej pod kierunkiem naukowym
Pana dr hab. inż. Marcina Jasińskiego, prof. UŁ.
w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego**

Podstawą sporządzenia recenzji było pismo skierowane przez Przewodniczącego Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne, Pana prof. dr hab. Rafała Głowackiego z dnia 16 stycznia 2026 r., dotyczące powołania mojej osoby na recenzenta rozprawy doktorskiej Pana mgr Wiktora Popera.

Charakterystyka Kandydata

Pan mgr Wiktor Poper podjął kształcenie w Szkole Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych Uniwersytetu Łódzkiego w październiku 2021 r. realizując badania naukowe w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii pod opieką dr hab. inż. Marcina Jasińskiego, prof. UŁ. Doktorant posiada w swym dorobku 5 publikacji naukowych, do których należą prace przeglądowe i oryginalne prace badawcze opublikowane na łamach czasopism międzynarodowych o łącznym wskaźniku oddziaływania IF = 19,323 i liczbie punktów ministerialnych 550. Mgr Wiktor Poper był ponadto kierownikiem i wykonawcą Doktoranckiego Grantu Badawczego finansowanego w ramach programu Inicjatywa Doskonałości Uczelnia Badawcza – Uniwersytet Łódzki i współautorem 1 zgłoszenia patentowego. W roku 2024 odbył trzymiesięczny staż na Uniwersytecie Strasburskim we Francji; uczestniczył ponadto w 3 krótkoterminowych warsztatach i szkoleniach związanych z pracą naukowo-badawczą. Wyniki badań Kandydat prezentował podczas krajowych i zagranicznych konferencji naukowych w postaci 3 komunikatów ustnych i 7 posterów. Aktywność organizacyjną mgr Popera potwierdzają między innymi: członkostwo w Studenckim Kole Naukowym, Radzie Samorządu Studenckiego Wydziału Chemii, udział w organizacji X i XI Łódzkiego Sympozjum Doktorantów Chemii, festynów naukowych, dni otwartych Wydziału Chemii i innych wydarzeń na Uczelni. Zaprezentowany dorobek zgromadzony w okresie 4 lat od rozpoczęcia kształcenia w Szkole Doktorskiej jest znaczący i wskazuje na pracowitość i dojrzałość naukową Kandydata.

Ocena rozprawy

Rozprawa doktorska Pana mgr Wiktora Popera dotyczy badań nad możliwościami syntezy wybranych niejonowych i jonowych fluorowanych pochodnych imidazolu typu lepidilinowego, charakterystyką fizykochemiczną otrzymanych związków i aktywnością biologiczną wybranych przedstawicieli wobec linii komórkowych nowotworów HeLa (rak szyjki macicy), HepG2 (rak wątroby) i A549 (rak płuc). Naturalnie występujące lepidiliny – alkaloidy zawierające jednostkę 1,3-dibenzyl-4,5-dimetylo-1*H*-imidazoliową – wykazują wyraźne działanie cytotoksyczne i przeciwzapalne, i są obiektem zainteresowania wielu grup badawczych. Potencjał biologiczny syntetycznych analogów lepidilinowych, będących przedmiotem analizowanej rozprawy doktorskiej, można wzmocnić poprzez wprowadzenie w pozycję 2 pierścienia imidazolowego niewielkich strukturalnie grup: trifluorometylowej i trifluorometylotiolowej. Jak wykazano w rozprawie, silnie elektronoakceptorowe podstawniki tego typu nadają związkom nie tylko charakteru lipofilowego, lecz dodatkowo wzmacniają ich aktywność cytotoksyczną wobec komórek nowotworowych jak i nienowotworowych. Badania Doktoranta dotyczą zatem aktualnej i ważnej tematyki naukowej dotyczącej chorób cywilizacyjnych, w tym chorób nowotworowych.

Rozprawa doktorska mgr Wiktora Popera stanowi cykl czterech publikacji anglojęzycznych opatrzonej komentarzem przygotowanym w języku polskim. We wszystkich tych pracach Doktorant jest pierwszym autorem. Opracowanie składa się z następujących elementów: (1). Streszczenia w języku polskim i angielskim, (2). Wprowadzenia do tematyki badań, (3). Określenia celów badawczych, (4). Trifluorometylotiolowanych nitryloimin wobec związków tiokarbonylowych, (5). Omówienia wyników badań własnych, (6). Pozostałej działalności naukowej, (7). Bibliografii (przycaczającej 27 pozycji literaturowych) oraz (8). Publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej wraz z materiałami dodatkowymi. Całość licząca 234 strony zamykają oświadczenia współautorów o ich wkładzie w powstawanie publikacji zaliczanych do osiągnięcia. Z oświadczeń tych wynika, że Doktorant był odpowiedzialny za koncepcję, prowadzenie badań, optymalizację warunków reakcji, analizę budowy związków pośrednich i finalnych oraz przygotowanie pierwotnych wersji manuskryptów publikacji.

Komentarz do cyklu publikacji (strony 9-25) napisany jest w sposób syntetyczny, można powiedzieć wręcz powściągliwy. Kandydat charakteryzuje krótko imidazol, pokazuje związki naturalne, w tym lepidiliny, w których ten pięciocząonowy układ występuje, a następnie omawia krótko aktywność biologiczną wybranych reprezentantów. Analiza budowy bioaktywnych lepidilin skłania mgr Popera do wysnucia wniosku na temat wpływu rodzaju podstawnika w pozycji C(2) pierścienia imidazolowego na cytotoksyczność tego typu pochodnych i stanowi inspirację dla podjętych badań. Doktorant wybiera niewielką strukturalnie grupę trifluorometylotiolową, opisaną relatywnie wysokim parametrem Hanscha ($\pi = 1,44$), odpowiedzialną za pogłębienie charakteru lipofilowego pochodnych, i planuje syntezę dwóch serii niejonowych i jonowych 2-[(trifluorometylo)sulfanylo]-1*H*-imidazoli. W doborze skutecznej metody wprowadzania ugrupowania trifluorometylotiolowego do wiodącej jednostki imidazolowej pomaga Kandydatowi przygotowany przez niego gruntowny przegląd literatury na temat wbudowywania wskazanej grupy w strukturę związków heterocyklicznych. To bardzo cenne opracowanie zatytułowane „*The Introduction of SCF₃ Substituents into Heterocyclic Rings*” zostało opublikowane (dostępne online

14.02.2026 r.) w postaci rozdziału w serii wydawniczej *Advances in Heterocyclic Chemistry* i wchodzi w skład rozprawy doktorskiej jako pozycja [D1]. Mgr Poper przeanalizował w nim 127 pozycji literaturowych, które ukazały się na przełomie ostatnich 50-ciu lat (1976 – 2025) i opisał ścieżki syntetyczne przyporządkowując je do dwóch ogólnych strategii. Pierwsza z nich - strategia pośrednia - polegała na wykorzystaniu w roli prekursorów heterocykli zawierających grupę tiolową (ewentualnie tiokarbonylową) i ich przekształceniu do pożądanych związków przy pomocy reagentów zawierających reaktywny fragment trifluorometylowy CF₃ (tworzenie wiązania siarka-węgiel grupy CF₃). Z kolei druga bezpośrednia strategia syntetyczna obejmowała transformacje, w których grupa trifluorometylotiolowa była wprowadzana „w całości” do związków heterocyklicznych poprzez tworzenie wiązania węgiel-siarka z grupy SCF₃.

W jednej z pierwszych publikacji opublikowanej w roku 2024 na łamach czasopisma *Journal of Organic Chemistry* [publikacja D2 wchodząca w skład rozprawy doktorskiej] Kandydat opracował efektywną metodę syntezy 2-[(trifluorometylo)sulfanylo]-1*H*-imidazoli wykorzystując w roli substratów odpowiednie *N*-tlenki imidazolu niepodstawione w pozycji C(2). Wyjściowe *N*-tlenki otrzymane zostały według opisanych w literaturze procedur w reakcjach kondensacji formaldimin z α -hydroksyiminoketonami. Początkowe eksperymenty obejmowały próby bezpośredniego wprowadzania grupy trifluorometylotiolowej SCF₃ do pierścienia imidazolowego w modelowym *N*-tlenku przy pomocy soli: trifluorometanotiolanu srebra AgSCF₃; próby te zakończyły się jednak niepowodzeniem. W związku z powyższym Kandydat postanowił przetestować alternatywną strategię wykorzystującą tworzące się pośrednio enolizowalne imidazolo-2-tiony oraz czynniki trifluorometylujące: odczynnik Togniego, odczynnik Umemoto i odczynnik Rittera. Najlepsze efekty uzyskano stosując odczynnik Togniego, który w niskich temperaturach i przy krótkich czasach reakcji przekształcił wybrane *N*-tlenki imidazolu do odpowiednich 2-[(trifluorometylo)sulfanylo]-1*H*-imidazoli; Doktorant otrzymał w ten sposób i scharakteryzował 17 nieopisanych dotąd w literaturze produktów finalnych z wysokimi wydajnościami z przedziału 64-98%. Kandydat wykazał również, iż opracowana przez niego procedura może być przeskalowana na ilości gramowe przy zachowaniu porównywalnej wydajności.

W kolejnej pracy opublikowanej w roku 2025 na łamach czasopisma *Biomedicine & Pharmacotherapy* [publikacja D3 wchodząca w skład rozprawy doktorskiej] Kandydat opracował wydajną metodę syntezy soli imidazoliowych zawierających w pozycji C(2) grupę trifluorometylotiolową SCF₃. Również i w tym przypadku testowane były pierwotnie różne kombinacje reagentów: chlorek 1,3-dibenzyl-4,5-dimetyloimidazoliowy i *N*-(trifluorometylotio)sacharyna (zestaw A), 1,3-dibenzyl-4,5-dimetyloimidazolo-2-tion z odczynnikami Umemoto (zestaw B) i wreszcie 1-benzyl-4,5-dimetylo-2[(trifluorometylo)sulfanylo]-1*H*-imidazol, który w dwuetapowej sekwencji z udziałem bromku benzylu a następnie heksafluorofosforanu amonowego (zestaw C) doprowadził do oczekiwanych produktów. Mgr Poper zsyntezował wobec tego serię kluczowych 1-benzyl-4,5-dimetylo-2[(trifluorometylo)sulfanylo]-1*H*-imidazoli (5 nowych pochodnych, wydajności 64-73%) według metodologii opisanej w pracy [D2], a następnie opracował warunki ich efektywnego przekształcenia w trwałe sole imidazoliowe, odpowiednie heksafluorofosforany 1,3-dibenzyl-4,5-dimetylo-2[(trifluorometylo)sulfanylo]-1*H*-imidazoliowe; otrzymał w ten sposób 9 nowych pochodnych z doskonałymi wydajnościami z przedziału 85-98%. W ramach współpracy z Instytutem Biologii Medycznej PAN w Łodzi określono następnie aktywność

biologiczną otrzymanych soli imidazoliowych typu lepidilinowego oraz ich prekursorów na trzech liniach komórek nowotworowych (HeLa, HepG2 i A549) oraz czterech liniach nienowotworowych (MCR-5, Vero, LLCMK2, NCTC clone 929). Jak wykazano, obecność ugrupowania trifluorometyloliowego istotnie wzmacnia aktywność cytotoksyczną zwłaszcza względem komórek nowotworowych HeLa (rak szyjki macicy) i A549 (rak płuc), co jest obiecujące w kontekście poszukiwania potencjalnych leków.

Ostatni fragment badań realizowany przez Doktoranta, opisany w pracy [D4] opublikowanej na łamach czasopisma *Molecules* w roku 2025, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej, dotyczy syntezy dwóch innych serii pochodnych imidazolu typu lepidilinowego, zawierających grupę trifluorometylową. Kluczowymi reagentami w reakcjach wykorzystujących nitryloiminy, generowane *in situ* z bromków hydrazonoilowych, były enolizowalne i nieenolizowalne imidazolo-2(3H)-tiony, uzyskane z umiarkowanymi wydajnościami według opisanych w literaturze procedur. Doktorant wykazał, iż w zależności od podstawienia na atomie azotu we fragmencie tiomocznikowym 4,5-dimetyloimidazolo-2(3H)-tionu możliwe jest albo utworzenie produktów acyklicznych w reakcji kondensacji z bromkiem hydrazonoilowym (substraty enolizowalne), albo produktów cyklicznych typu spiro w reakcji cykloaddycji 3+2 (substraty nieenolizowalne). W wyniku badań Kandydat otrzymał 9 nowych pochodnych imidazolu typu lepidilinowego podstawionych ugrupowaniami hydrazonowymi (wydajności 51-63%) oraz 10 pochodnych spiro [1,3,4-tiadiazolo-5,2'-imidazolu] funkcjonalizowanych grupą trifluorometylową (wydajności 40-74%).

We wszystkich pracach badawczych wchodzących w skład osiągnięcia [D2, D3 i D4] Doktorant zaproponował oryginalne rozwiązania syntetyczne i opracował szereg procedur, według których pozyskał w wieloetapowych sekwencjach nowe związki chemiczne. Warsztat chemiczny został zaprojektowany wnikliwie, logicznie z dużą wiedzą związaną z mechanizmami przebiegających reakcji i zrealizowany profesjonalnie. Warto zwrócić uwagę na różnorodność technik wykorzystanych przez Doktoranta: niektóre z przemian były wspomagane mikrofalowo, inne ultradźwiękowo; prowadzone były też reakcje w niskich temperaturach z udziałem kriostatu. Produkty przemian oczyszczane były najczęściej przy pomocy chromatografii kolumnowej. Strukturę produktów mgr Poper potwierdził wykorzystując takie metody jak spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $^{19}\text{F-NMR}$), spektroskopia w podczerwieni IR, spektrometria mas MS, analiza elementarna czy analiza rentgenostrukturalna. Bardzo wysoko oceniam umiejętność interpretacji widm NMR jak również wyjątkowo staranny sposób ich prezentacji w materiałach pomocniczych. Podkreślić również należy iż wyniki badań zostały opisane rzetelnie bez pominięcia negatywnych rezultatów; w publikacjach pokazano wyniki niesatysfakcjonujące i sposoby rozwiązania problemów syntetycznych poprzez wykorzystanie alternatywnych przemian, innych odczynników czy warunków reakcji, co jako chemik organik szczególnie cenię. Rozprawa doktorska mgr Popera mieści się w zakresie dysertacji interdyscyplinarnych, bowiem obok obszernej części chemicznej opisuje również badania biologiczne wybranych syntetycznych soli imidazoliowych typu lepidilinowego oraz ich niejonowych prekursorów, potwierdzające przypuszczenia o korzystnym wpływie grup zawierających fluor na właściwości cytotoksyczne.

Uwagi i komentarze do pracy

Jako recenzent mam pewne uwagi dotyczące redakcji samego komentarza do cyklu publikacji. Doktorant omawia krótko kluczowe fragmenty związane z syntezą a do szczegółów odsyła Czytelnika do oryginalnych prac zamieszczonych w rozprawie. Takie rozwiązanie jest oczywiście słuszne niemniej jednak bardziej czytelne byłoby zamieszczenie na schematach reakcyjnych warunków reakcji, wynotowanie podstawników, podanie wydajności. W krótkim tekście znajdziemy ponadto nietypowe dla chemicznego języka technicznego wtrącenia łacińskie (wyjąwszy często w chemii stosowane *in situ* mamy tu: *per se*, *de novo*, *ex definitione*, *per analogiam*; str. 14, 17); mamy też niepoprawnie narysowany na schemacie 4 pierścień tiadiazolowy pozbawiony atomu siarki; czy niekonsekwentną numerację związków (raz jest **18a** przy obecności podstawnika Ar/Schemat 9; innym razem po prostu **18** przy obecności podstawników R¹, R², R³/Schemat 8). Na koniec w komentarzu do cyklu publikacji zabrakło mi chociażby kilku zdań na temat perspektyw badań nad fluorowanymi pochodnymi imidazolu typu lepidiliny. Czy tematyka będzie dalej rozwijana? Jeżeli tak to w jakim kierunku? Czy może również trifluorometylowe pochodne imidazoli otrzymane przez Doktoranta będą badane pod kątem aktywności biologicznej?

W trakcie lektury publikacji **D4** (*Molecules* 2025), dotyczącej reakcji cykloaddycji 3+2 i addycji nukleofilowej z udziałem fluorowanych nitryloimin, nasunęło mi się pytanie czy obok trzech serii pochodnych: pirazolu, 1,2,4-triazolu i 1,3,4-tiadiazolu, możliwa byłaby synteza odpowiednich trifluorometylowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu w reakcjach dipolarnej cykloaddycji z udziałem bromków hydrazonoilowych? Czy w zespole prowadzono ewentualnie takie badania?

W pracach badawczych **D2**, **D3**, **D4** wykorzystywano metody chromatograficzne: do badania postępu reakcji chromatografię cienkowarstwową TLC i chromatografię kolumnową CC do izolacji/oczyszczania produktów. W części eksperymentalnej publikacji Doktorant podaje rodzaj wypełnienia i stosowane eluenty. W moim odczuciu do pełnej informacji brakuje jeszcze współczynników R_f analizowanych związków; takie dane ułatwiają pracę innym naukowcom powtarzającym syntezy.

Wskazane powyżej uwagi nie umniejszają walorom poznawczym rozprawy doktorskiej a służą jedynie skorygowaniu pewnych niedoskonałości w przekazie w przyszłych badaniach naukowych bądź pracy zawodowej.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z pracą doktorską Pana mgr Wiktora Popera stwierdzam, że spełnia ona wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2023 poz. 742) i może być podstawą nadania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne. Badania zrealizowane przez Doktoranta wpisują się w aktualne trendy związane z projektowaniem nowych substancji bioaktywnych, są oryginalne, interdyscyplinarne i reprezentują wysoki poziom merytoryczny, o czym świadczy sam fakt opublikowania wyników w postaci czterech publikacji w renomowanych czasopismach naukowych. Wobec powyższego zwracam się do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. stopni

naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne o dopuszczenie Pana mgr Wiktora Popera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



prof. dr hab. inż. Agnieszka Kudelko