

Łódź, 2 marca 2026 r.

**Recenzja pracy doktorskiej mgr. Wiktora Krzysztofa Popera
pt. „*Synteza fluorowanych pochodnych imidazolu typu lepidylinowego*”
przedstawiona Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. Stopni Naukowych
w dyscyplinie nauki chemiczne, w celu uzyskania stopnia doktora nauk
chemicznych**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr. hab. Marcina Jasińskiego, profesora UŁ. Wyniki zaprezentowane w dysertacji są częścią badań realizowanych w zespole Promotora dotyczących syntezy związków heterocyklicznych o znaczeniu biologicznym, w tym pochodnych imidazolu typu lepidylinowego. Tematyka pracy doktorskiej wpisuje się w aktualny i intensywnie rozwijany nurt chemii heterocyklicznej oraz chemii związków fluorowanych o potencjalnej aktywności biologicznej i dotyczy opracowania ogólnej metody otrzymywania nowej klasy trifluorometylowanych pochodnych imidazolu oraz pogłębionych badań nad reaktywnością fluorowanych analogów strukturalnych alkaloidów z grupy lepidylin.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska została zaprezentowana jako spójny tematycznie cykl 4 artykułów (3 prace oryginalne i 1 praca przeglądowa), opatrzone krótkim komentarzem Autora. Trzy prace oryginalne zostały już opublikowane w uznanych w środowisku czasopismach naukowych, tj. „*Journal of Organic Chemistry*”, „*Biomedicine and Pharmacotherapy*”, „*Molecules*”, natomiast praca przeglądowa ukarze się w 149 numerze czasopisma „*Advances in Heterocyclic Chemistry*” (artykuł dostępny on-line od 14 lutego 2026). Pan mgr Wiktor Krzysztof Poper jest pierwszym autorem we wszystkich czterech pracach, a zamieszczone w dokumentacji oświadczenia współautorów nie pozostawiają wątpliwości co do istotnego udziału Doktoranta w wykonaniu badań, opracowaniu i interpretacji wyników. Ponadto w skład rozprawy wchodzi: jednostronicowe streszczenia w języku polskim i angielskim, rozdział zawierający wprowadzenie w tematykę badawczą (3 strony), jednostronicowe określenie celów badawczych, rozdział opisujący przykładowe reakcje trifluorometylowanych nitryloimin z związkami tiokarbonylowymi (3 strony), omówienie wyników badań własnych (4 strony),

bibliografia, skany publikacji stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej wraz z oświadczeniami współautorów. Całość uzupełnia ogólna charakterystyka dorobku Doktoranta z podkreśleniem osiągnięć naukowych, w tym m.in. odbytych staży, udziału w szkoleniach i organizacji konferencji naukowych.

W tym miejscu należy zaznaczyć, że na całkowity dorobek Doktoranta, oprócz 4 artykułów stanowiących rdzeń rozprawy doktorskiej, składa się dodatkowo 1 praca oryginalna, zgłoszenie patentowe oraz komunikaty konferencyjne (10), zaprezentowane na zjazdach krajowych i międzynarodowych.

Sumaryczna liczba punktów ministerialnych dla opublikowanych prac wynosi 590, zaś łączny IF 20,323. Pomimo że zaprezentowane dane nauko-metryczne nie są same w sobie przedmiotem oceny, to moim zdaniem warto je podkreślić, ponieważ stanowią dobrą prognozę dalszego rozwoju naukowego Pana mgr. Wiktora Popera. Ponadto należy zwrócić uwagę, że mgr Poper na prowadzenie części badań naukowych realizowanych podczas pracy doktorskiej pozyskał fundusze w ramach Doktoranckiego Grantu Badawczego NR 5/ODW/DGB/2022 „*Funkcjonalizacja bioaktywnych pochodnych imidazolu za pomocą grupy trifluorometyliolowej (SCF₃)*”, finansowanego w ramach programu Inicjatywa Doskonałości Uczelnia Badawcza – Uniwersytet Łódzki. Zaprezentowane w rozprawie doktorskiej badania zostały zrealizowane w kooperacji z ośrodkami zewnętrznymi.

Przed przystąpieniem do oceny wyników uzyskanych przez mgr. Wiktora Popera należy podkreślić, że zostały one już opublikowane i merytorycznie ocenione przez niezależnych ekspertów. Moje zadanie jako recenzentki sprowadza się zatem do oceny zakresu i tematyki prowadzonych badań. W niniejszej recenzji skoncentruję się przede wszystkim na merytorycznej ocenie pracy jako całości, zgodności założeń z tematyką i osiągnięciami końcowymi projektu, a nie ocenie merytorycznej poszczególnych publikacji.

Punktem wyjścia do rozpoczęcia badań był niewątpliwie dogłębny przegląd literatury przedmiotu dotyczący funkcjonalizacji pochodnych imidazolu (ze szczególnym uwzględnieniem struktur typu lepidylinowego). W części wprowadzającej w tematykę badawczą Autor przedstawił przykłady związków o znaczeniu biologicznym zawierające jako fragment strukturalny pierścieni imidazolu, koncentrując się na związkach pochodzenia naturalnego, w tym na lepidylinach. Na podstawie analizy danych literaturowych zaobserwował, że lepidyliny podstawione w pozycji C(2) pierścienia imidazolu wykazują wyższą cytotoksyczność niż niepodstawione analogi. W oparciu o wartości współczynnika lipofilowości Hanscha wyznaczone dla ugrupowań fluorowanych, takich jak CF₃, OCF₃ czy SCF₃ mgr Poper uzasadnił wybór ugrupowania SCF₃ jako kluczowego motywu strukturalnego w pierścieniu imidazolu.

W kolejnym rozdziale Doktorant jasno sformułował cele badawcze. Pierwszy z nich dotyczył opracowania efektywnej metody syntezy niejonowych oraz jonowych 2-(trifluorometylo)tiolowanych imidazoli typu lepidylinowego, natomiast drugi zbadania reaktywności generowanych *in situ* trifluorometylowanych nitryloimin wobec imidazolo-2-tionów typu lepidylinowego. Realizacja pierwszego celu wymagała od Doktoranta gruntownego przestudiowania literatury pod kątem metodologii wprowadzania grupy trifluorometylotiolowej do pierścieni heterocyklicznych, co ostatecznie przełożyło się na przygotowanie artykułu przeglądowego (oznaczony w pracy symbolem **D1**), który ukaże się w 149 zeszytu na łamach czasopisma *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Potwierdza to, że mgr Poper potrafi pozyskiwać niezbędne informacje i krytycznie je analizować, co z kolei przekłada się na bardzo dobre przygotowanie teoretyczne w ramach realizowanej tematyki badawczej.

W celu opracowania nowej, efektywnej metody wprowadzenia ugrupowania SCF_3 w pozycję C2 pierścienia imidazolu mgr Poper przeprowadził szereg reakcji, które zostały przedstawione w publikacji oznaczonej w pracy symbolem **D2**. Początkowo w swoich badaniach Doktorant jako wzorcowy substrat wykorzystał *N*-tlenek 1-benzylo-4,5-dimetylo-1*H*-imidazolu oraz $AgSCF_3$ jak odczynnik trifluorometylotiolujący. Niestety pomimo optymalizacji warunków reakcji nie uzyskał oczekiwanego produktu. Niezrażony niepowodzeniem konsekwentnie realizował cel badawczy i zaproponował alternatywną ścieżkę syntetyczną, wykorzystując reakcję deoksygenatywnego transferu siarki do pierścienia imidazolu i następczego jej trifluorometylowania. W celu optymalizacji metody przetestował trzy związki trifluorometylujące, tj. odczynniki Togni, Umemoto i Rittera, zmieniając warunki reakcji zarówno w zakresie temperatury jak i środowiska reakcji. Najwyższe wydajności reakcji (powyżej 80%) mgr Poper uzyskał stosując tzw. odczynnik Togni'ego aktywowany kwasem Brønsteda (HCl). Opracowane warunki reakcji zaimplementował do syntezy 17 nowych 2-(trifluorometylo)tiolowanych imidazoli zawierających zróżnicowane grupy funkcyjne. W kolejnym etapie badań opracowana metodologia została wykorzystana do syntezy innych niejonowych 2-(trifluorometylo)tiolowanych imidazoli typu lepidylinowego, które następnie w sekwencji reakcji obejmującej *N*-alkilowanie pierścienia imidazolu z następczą wymianą anionu, przekształcono w odpowiednie sole heksafluorofosforanowe. Tym samym został zrealizowany pierwszy cel badawczy projektu. Mając na uwadze udokumentowaną w literaturze aktywność przeciwnowotworową lepidylin oraz soli imidazoliowych typu lepidylinowego, w ramach współpracy z prof. Agnieszką Olejniczak z Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi, otrzymane związki (opisane w publikacji oznaczonej w pracy symbolem **D3**) zostały przebadane pod kątem cytotoksyczności wobec wybranych linii komórek nowotworowych oraz komórek prawidłowych. Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazują, że wprowadzenie ugrupowania SCF_3 w pozycję C2 pierścienia imidazolu

typu lepidylinowego powoduje wzrost cytotoksyczności związków zarówno wobec komórek prawidłowych jak i nowotworowych.

Kolejnym celem badawczym jaki postawił sobie mgr Poper było zbadanie reaktywności otrzymanych *N*-mono- oraz *N,N'*-dipodstawionych imidazolo-2-tionów, analogów strukturalnych lepidylin, wobec generowanych *in situ* trifluorometylowanych nitryloimin, istotnych bloków budulcowych w syntezie bioaktywnych fluorowanych układów heterocyklicznych. Wyniki badań zostały opisane w kolejnej publikacji wchodzącej w skład cyklu, oznaczonej symbolem **D4**. Autor wykazał m.in., że reakcje *N,N'*-dipodstawionych imidazolo-2-tionów z generowanymi *in situ* nitryloiminami prowadzą do cyklicznych produktów typu *spiro*, podczas gdy w tych samych warunkach produktami reakcji *N*-monopodstawionych entiolizujących imidazolo-2-tionów są związki o strukturze acyklicznej. W publikacji przedstawiono również prawdopodobne mechanizmy wyjaśniające różnice w reaktywności *N*-mono- i *N,N'*-dipodstawionych imidazolo-2-tionów oraz wykazano użyteczność spektroskopii ¹³C NMR jako narzędzia diagnostycznego, umożliwiającego rozróżnienie typu produktów powstających w reakcjach związków tiokarbonylowych z trifluorometylowanymi nitryloiminami. Ponadto należy nadmienić, że otrzymane addukty cykloaddycji (3+2) są pierwszymi przykładami niejonowych analogów typu *spiro* naturalnie występujących alkaloidów lepidylinowych.

W mojej opinii Pan mgr Wiktor Poper przedstawił ambitną pracę doktorską, w której zakres prowadzonych badań był dokładnie przemyślany i sukcesywnie realizowany. Świadczy to o dojrzałości naukowej Doktoranta, który umiejętnie stawia hipotezy badawcze, a następnie konsekwentnie je realizuje.

Podczas zapoznawania się z dokumentacją dokonań Doktoranta czułam jednak pewien niedosyt wynikający z bardzo oszczędnego/schematycznego komentarza do zamieszczonych publikacji, tzw. omówienia wyników, szczególnie zamieszczonych w publikacjach D3 i D4. Wprowadzenie w tematykę badawczą oraz komentarze do poszczególnych publikacji, pomimo bardzo oszczędnej formy prezentacji, zostały napisane starannie i poprawnym językiem.

Z obowiązku recenzenta muszę także wspomnieć, że Autorowi nie udało się uniknąć kilku drobnych błędów, czy też niefortunnych sformułowań np. „...ulegają chętnie reakcjom”, „...tematyki skupionej na...”, „reakcje prowadzą do ciekawych układów heterocyklicznych”, „gdzie produktem większościowym jest związek ...”, zaś oczekiwana pochodna ... stanowi produkt mniejszościowy”. Z kolei na str. 14, podrozdział 2.3, zaobserwowałam brak odniesienia literaturowego do pierwszego akapitu oraz tabeli 1; str. 20, podrozdział 4.3 - brak odnośnika literaturowego w tekście; str. 19 schemat 4 w strukturze związku **8e** - brakuje atomu siarki.

Podsumowując całokształt prac zrealizowanych przez mgr. Wiktora Popera chciałabym podkreślić, że założone cele zostały w pełni zrealizowane. Do najważniejszych osiągnięć należy opracowanie „one pot two step” - uniwersalnej metody otrzymywania zarówno niejonowych, jak i jonowych pochodnych imidazolu, zawierających ugrupowania trifluorometylotiolowe, co stanowi istotne rozszerzenie dostępnych narzędzi syntetycznych w chemii fluorowanych związków heterocyklicznych. Ważnym elementem pracy było również zbadanie reaktywności *N*-mono- oraz *N,N*-dipodstawionych imidazolo-2-tionów, analogów strukturalnych lepidylin, wobec generowanych *in situ* trifluorometylowanych nitryloimin, stanowiących cenne bloki budulcowe w syntezie fluorowanych związków heterocyklicznych.

Przedstawione badania mają charakter nowatorski, łączą racjonalne projektowanie struktur z rozwojem metod syntetycznych. Opracowana metodologia oraz uzyskane wyniki wnoszą istotny wkład w rozwój chemii dotyczącej syntezy związków imidazoliowych typu lepidylin o potencjalnym znaczeniu biologicznym.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr. Wiktora Popera spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (tj. Dz.U. z 2018 r., poz. 1668 z późniejszymi zmianami). Wnoszę zatem do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds. Stopni Naukowych w dyscyplinie nauki chemiczne o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Iwona Glowacka