

## Oponentský posudek habilitační práce

Mgr. Radima HRDINY, Ph.D.

### „Functionalization of adamantane and other bridged cycloalkanes“

Vysoce symetrický, rigidní skelet adamantanu je možno nalézt v pestré škále existujících látek. Jejich širšímu využití brání obtížná přístupnost derivátů adamantanu s některými typy substituce. Předkládaná habilitační práce Mgr. Hrdiny se zabývá vypracováním schůdných postupů k syntéze disubstituovaných adamantanů; práce je tudíž aktuální, neboť tuto mezeru vyplňuje.

Habilitační práce je koncipována jako soubor dvou referátových článků a šesti původních sdělení (časopisy s vysokým impaktem), doplněný obsáhlým úvodním komentářem. U všech publikací je habilitant korespondujícím autorem.

První vypracovaná, velmi efektivní metoda přípravy 1,2-disubstituovaných adamantanů je založena na intramolekulární inserci nitrenů pomocí rhodium acetátem katalyzované oxidace sulfonamidů fenylioddiacetátem (vložená publikace 3). Klíčem k úspěchu bylo efektivní převedení získaných oxathiazinanů na cílové molekuly, jak bylo demonstrováno syntézou analogu diabetika vildagliptinu v pěti krocích z kyseliny adamantan-1-karboxylové. Obdobná reakce aplikovaná na karbamáty poskytla oxazolidiny, jež bylo možno dekarboxylovat v basickém prostředí na 2-amino-1-alkoholy (publikace 4). Dekarboxylace v kyselém prostředí (TfOH) v přítomnosti nukleofilů poskytla unikátní sérii jinak obtížně připravitelných 1-substituovaných 2-aminoadamantanů. Překvapivé bylo zjištění, že tato reakce vede s opticky aktivními karbamáty k produktům s částečnou nebo úplnou racemizací. Tatáž reakce s *N*-methylovanými oxazolidinony, a v nepřítomnosti nukleofilů, poskytla noradamantankarboxaldehydy v rozumných výtěžcích a může být považována za užitečnou alternativní metodu syntézy těchto sloučenin.

Další deriváty adamantanu s anelovaným indolovým, isochinolinovým a benzazepinovým skeletem bylo možno připravit ze shora uvedených noradamantan-karboxaldehydů a anilinů, benzylaminů resp. fenethylaminů přesmykem intermediárních iminů v přítomnosti TfOH (publikace 5). Obdobnou reakci iminů s nukleofily je možno provádět i intermolekulárně; mechanismus tohoto kaskádového procesu byl studován s využitím i DFT výpočtů.

K syntéze 1,2-disubstituovaných adamantanů habilitant využil i Pd-katalyzované C-H aktivace 1-karboxamidů s bidentátním 2-aminomethylpyridinem. Takto byla připravena série 2-aryl- a 2-acetoxy-adamantan-1-karboxamidů a byl rovněž studován mechanismus obou procesů (publikace 6 a 7).

Ve druhé, minoritní části Mgr. Hrdina popisuje syntézu známé 3-aminoadamantan-1-karboxylové kyseliny a její užití jako spojující jednotky při

konstrukci bifunkčních rhodiových katalyzátorů umožňujících regioselektivní aminační reakce (publikace 8). Tato koncepce byla potvrzena jednak v aminaci na  $sp^3$ -uhlících, jednak v aziridinaci nekonjugovaných trienů.

Dotazy:

- 1) Připravil jste pestrou škálu adamantanových a podobných derivátů, ale jenom výjimečně jste ukázal jejich využití. Co bylo příčinou? Čas?
- 2) V práci popisujete syntézu 6-členných heterocyklů z 1-hydroxymethyladamantanů. Neuvažovali jste o použití 1-hydroxyadamantanu jako výchozí látky? Problém délky vazeb?
- 3) V kap. 2.4 píšete, že jste použili achirální 3-aminoadamantan-1-karboxylovou kyselinu, abyste se se vyhnuli stereochemickým komplikacím. Budete v těchto studiích pokračovat s chirálními deriváty?

Závěrem shrnuji, že habilitační práce představuje soubor kvalitních a tématicky konzistentních originálních výsledků. U všech publikací, snad s jednou výjimkou, je jasný klíčový podíl habilitanta. Originalitu výsledků žadatele potvrdila rovněž elektronická kontrola habilitační práce v systému turnitin, která vykazuje minimální/obvyklou formulační shodu se srovnávanými materiály. S potěšením proto **doporučuji předloženou práci k dalšímu řízení, směřujícímu k udělení akademického titulu docent.**

Doc. Ing. Josef Hájíček, CSc.

Praha, 5. srpna 2021