



Oponentský posudek na habilitační práci "Functionalization of adamantane and other bridged cycloalkanes" zpracovanou Mgr. Radimem Hrdinou, Ph.D.

Habilitační práce **dr. Radima Hrdiny** shrnuje část jím získaných nových poznatků, dosažených převážně v oblasti syntézy 1,2-disubstituovaných derivátů s adamantanovým skeletem a aplikaci těchto derivátů při katalýze. Takto vymezené téma je vysoce aktuální, protože řada uvedených derivátů disponuje významnou biologickou aktivitou, nebo je použitelná v již zmíněné oblasti katalýzy, resp. materiálové chemie, což jsou v současnosti jedny z nejrychleji se rozvíjejících oborů. Přístup autora k syntéze uvedených 1,2-disubstituovaných derivátů adamantanu je inovativní a elegantně využívá jak zavádění substituentu do sousední polohy s využitím dočasné nebo trvalé tvorby pěti- resp. šestičlankových heterocyklů, kondenzovaných na adamantanový skelet, tak i klasické metody aktivace C-H vazeb octanem palladnatým. Jím připravené kondenzované heterocyklické deriváty lze za různých podmínek (kyselá/bazická hydrolýza, štěpení nukleofily, oxidace, redukce) snadno a efektivně převádět na požadované 1,2-disubstituované deriváty adamantanu.

Velmi zajímavým poznatkem je i schopnost kysele katalyzované dekarboxylace adamantano-oxazol-2-onu, která poskytuje různé deriváty noradamantanu s karbonylovou (resp. iminovou) skupinou uvnitř nebo vně kruhu. Jak ukázal další výzkum **dr. Hrdiny**, i tyto sloučeniny jsou totiž vhodnými prekurzory při syntéze derivátů adamantanu, obsahujících kondenzovaný benz(di)azolový, benzazinový resp. benzazepinový kruh. Na tomto místě oceňuji i fyzikálně chemický přístup **dr. Hrdiny**, který se nespokojil pouze s optimalizací reakčních podmínek jednotlivých syntéz, ale zaměřil se v některých případech i na studium mechanismu s využitím teoretických i praktických nástrojů používaných ke studiu reakčních mechanismů, jako jsou kvantové výpočty, nezávislá syntéza intermediátu, vliv přítomnosti silné kyseliny apod.

V poslední, logicky navazující, části habilitační práce **dr. Hrdina** prezentuje použití jím navrženého a připraveného dirhodium-adamantan-1-karboxylátu, nesoucího v poloze 3 3,5-(bis-trifluormethyl)fenylureidovou skupinu, jako katalyzátoru disponujícího schopností vytvářet vodíkové vazby k různým substrátům. Takto navržený katalyzátor, využívající 1,3-disubstituovaný adamantanový linker, se ukázal jako velmi výhodný při selektivní aminaci substituovaného hexanaminu resp. při aziridinaci chráněného farnesolu na šestý a sedmý uhlík.

Přestože je habilitační práce sestavena z osmi již publikovaných původních prací v renomovaných časopisech (všechny jsou dle metodiky M17+ v prvním či druhém kvartilu) a výsledky již tak prošly náročným recenzním řízením, při jejím čtení mě napadá několik dotazů, resp. připomínek, ke kterým by se **dr. Hrdina** mohl vyjádřit na zasedání Vědecké rady.

- 1) Proč nebyla metoda využívající cyklický sulfamidát aplikována i na základní adamantan-1-ol (stejně jako metoda využívající cyklický karbamát)? Tvorba pětičlankového kruhu by jistě byla ještě výhodnější a nejspíše by fungovalo i reduktivní štěpení tohoto kruhu.
- 2) U cyklizace derivátu **3c** na **4c** byla pozorována jednoznačná regiosektivita, což je v habilitační práci vysvětlováno působením indukčního efektu obou přítomných methylových skupin. Naproti tomu u analogického karbamátu **12d** již při cyklizaci vznikala směs **13d**, přestože i zde jsou přítomny zmíněné methylové skupiny ve stejných pozicích. Není rozdíl v chování spíše dán velikostí vznikajícího kruhu (pětičlen vs. šestičlen) resp. obecně známým principem reaktivita-sektivita? Výrazně reaktivnější karbamát by z tohoto pohledu měl skutečně podléhat méně selektivnější cyklizaci než méně reaktivní sulfamidát.
- 3) U cyklizace derivátu **3d** na **4d** je uveden pouze celkový (kombinovaný) výtěžek produktů, nicméně o selektivě resp. zastoupení isomerů se zde nehovoří.
- 4) Selektivní vznik derivátu **13h** nejspíše souvisí se stereoelektronickými efekty, podobně jako je tomu při vzniku látky **4h**.
- 5) V habilitační práci (str. 16, řádky 9-10) se píše o plánované studii regiosektivity. Byla tato studie již realizována?
- 6) Na straně 24 (7. řádek) se píše, že *N*-methylderivát **29** neposkytuje produkt *Friedelovy-Craftsovy* reakce, avšak na str. 22 byl naopak takovýto produkt s *o*-xylenem připraven v nejlepším výtěžku. Je tedy tato informace vztažena vůči deaktivovanému aromátu, jakým je 4-chlorbenzonitril?
- 7) Komplexy **C1**, **C2** a **C5** (resp. jejich hmoty) byly nalezeny v ESI-MS spektru. Z něj se však dá jen nepřímo usuzovat na jejich detailní strukturu. Bylo by vhodné změřit jejich IR spektra (metoda IRMPD) a porovnat je s vypočtenými spektry. Tuto techniku na vysoké úrovni ovládá prof. Jana Roithová – dříve působící na Universitě Karlově a nyní na Radboud University v Nijmegenu.
- 8) Asi nejvýznamnější připomínka se týká kinetických měření, zmíněných na str. 30. Zejména se mi jedná o určování řádu reakce na jednotlivé komponenty. V habilitační

práci je uveden pouze výsledek těchto měření, avšak pohledem do původní literatury, resp. do příslušného „Supplementary Info“ nelze říci, že by určení řádu bylo jasné a jednoznačné. Byl bych rád, kdyby dr. Hrdina podrobněji komentoval kinetické experimenty a jejich vyhodnocení, které jej vedly k uvedeným závěrům.

- 9) Acetoxylace, popisovaná např. ve Fig. 33 je realizována fenylijodacetátem. Přestože je přenos acetoxyskupiny skutečně nejpravděpodobnější z tohoto činidla – nebylo by na škodu provést reakci např. v prostředí kyseliny propionové nebo s isotopicky označeným fenylijodacetátem- d_6 a potvrdit tak navržený mechanismus.

Kromě uvedených dotazů jsem v habilitační práci našel jen několik málo chybiček a překlepů, na které není nutno reagovat. Ve stručnosti se jedná o:

- str. 15, ř. 7: "trichloroisocyanate" má být správně "trichloroacetylisocyanate".
- str. 15, ř. 11: "dicholoethane" má být správně "dichloroethane".
- str. 22, ř. 1: namísto "extramolecular(ly)" se běžně používá "intermolecular(ly)"
- str. 24, ř. 8: namísto slova "for" má být "four".
- U literatury 6. se nejspíše jedná o časopis *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* zkracovaný na *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* Teprve od roku 1947 (do r. 1996) nesl časopis název *Chemische Berichte* (*Chem. Ber.*). U literatury 40. je použit plný název časopisu namísto zkratky (*Beilstein J. Org. Chem.*).

Závěrem však s potěšením konstatuji, že habilitační práce a výsledky **dr. Hrdiny** jsou na velmi vysoké úrovni, jsou jednoznačně aktuální a originální a pocházejí skutečně z jeho vlastní invence a laboratorního nasazení, což dokumentuje jeho pořadí v autorském kolektivu buď na prvním místě, nebo jeho označení za korespondujícího autora.

Na základě všech mně známých skutečností a na základě předložené habilitační práce proto plně podporuji jmenování pana **Mgr. Radima Hrdiny** docentem organické chemie.

V Pardubicích dne 16.8. 2021

prof. Ing. Jiří Hanusek, Ph.D.