

ÚSTAV CHEMICKÝCH VIED

Moyzesova 11, 041 54 Košice

doc. RNDr. Miroslava Martinková, PhD.

tel.: +421 (055) 234 2348

miroslava.martinkova@upjs.sk

<https://www.upjs.sk/PF/zamestnanec/miroslava.martinkova/>

Oponentský posudok na habilitačnú prácu Ing. Michala Májeka, Dr. rer. nat.

“Reakcie vyvolané prenosom elektrónu s využitím moderných metód aktivácie”

Problematika predkladanej habilitačnej práce Ing. Michala Májeka, Dr. rer. nat. je vo všeobecnej rovine orientovaná na štúdium reakcií sprostredkovaných prenosom elektrónu s aplikáciou moderných metód aktivácie, využívajúcich jednak fotoredoxnú katalýzu založenú na kombinácii svetla a vhodného katalyzátora, či už na báze niektorých komplexov kovov alebo organických farbív. Druhou, možno robustnejšou alternatívou, je prepojenie mechanickej energie a piezoelektrických materiálov. Určite tiež nemožno opomenúť špecifický prípad, organickú elektrochémiu, založenú na aktivácii látok prostredníctvom elektrickej energie. Súčasne je však potrebné dodať, že študovaná téma určite nie je uzatvorenou kapitolou a vývoj v tejto oblasti má potenciál v blízkej budúcnosti obohatiť diapazón už existujúcich metód, čo v konečnom dôsledku naznačili aj výsledky prezentované v tejto práci.

Oceňujem kultivovane spracovaný teoretický úvod, ktorý prináša prehľad týkajúci sa možností ako vyvolať transfer elektrónov na poli aktivácie organických molekúl. Autor v rámci jednotlivých podkapitol rozoberá základné princípy fotoredoxnej katalýzy, organickej elektrochémi, piezoelektrickej katalýzy a aktivácie EDA komplexov, kde predovšetkým fotochemický, ale v konečnom dôsledku aj mechanochemický variant sa javí ako zaujímavá technika aktivácie zmienených komplexov, ktorá nevyžaduje prítomnosť katalyzátora. V oblasti fotoredoxnej katalýzy sú rozobraté aj viaceré metodiky tzv. duálnej katalýzy, kde úspešnou sa ukázala byť predovšetkým kombinácia fotoredoxného katalyzátora a organokatalýzy, alebo katalýzy komplexmi prechodných kovov.

Kapitola diskutujúca konkrétne zistenia komentuje výsledky 7 pôvodných vedeckých prác autora, ktoré boli uverejnené v rešpektovaných časopisoch a na ktorých je habilitant, s výnimkou dvoch (*Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6722–6725 a *ChemSusChem* **2017**, 10, 151–155), korešpondujúcim autorom, čo jednoznačne dokladuje jeho odbornú zrelosť, kvalitne postavenú vedeckú školu a schopnosť priniesť nápad a pretaviť ho do reálneho výstupu. Ťažisko predkladanej práce Ing. Michala Májeka, Dr. rer. nat. je rozdelené na procesy, ktoré sú postavené buď na redukčnej alebo oxidačnej aktivácii aromatických substrátov ako na rozhodujúcich krokoch vypracovaných prístupov. Vyzdvihujem skutočnosť, že samotná syntetická práca je vhodne podporená a doplnená štúdiami, sústredenými na objasnenie mechanizmov sledovaných reakcií, ktoré využili atribúty kvantovo-chemických výpočtov, spektroskopických a elektrochemických techník.

V rámci riešenia problematiky redukčnej aktivácie bol vypracovaný prístup vedúci k príprave substituovaných trifluórmetylsulfanylbzenénov, využívajúc koncept postavený na fotoredoxnom procese, do ktorého vstupovali diazóniové soli a bis(trifluórmetyl)disulfid za aplikácie katalyzátora. Uvedená reakcia dovolila zabudovať na aromatický systém trifluórmetylsulfanylový fragment, ktorý je žiadaný ako komponent biologicky aktívnych látok. Stratégia bola aplikovaná na aromatických systémoch s donornými, ako aj akceptornými substituentami, (Schéma 17, Str. 25), mala však úskalie v podobe vysokej toxicity použitého disulfidu a nutnosti jeho prípravy, ktorá nebola triviálna. Autori ukázali, že reakcia prebieha aj bez katalyzátora za tmy, v prítomnosti octanu sodného s takmer rovnakými izolovanými výťažkami produktov, ale vyžadovala oveľa dlhší reakčný čas v porovnaní s katalyzovaným variantom (1 h vs 24 h). Na druhej strane, prístup využívajúci *in situ* tvorený SO₂ ako alternatívny zdroj sírnej zlúčeniny schopnej vychytávať radikály z reakčného systému, demonštroval širokú škálovateľnosť sulfochlorácie diazóniových solí v podmienkach fotoredoxnej katalýzy za kreovania malej knižnice benzénsulfonylchloridov (20 derivátov) s výťažkami v intervale od 30 do 87% (Schéma 19, Str. 27). Vzhľadom na neexistujúci literárny precedens pre mechanizmus tejto transformácie, bola autorom preskúmaná termodynamika procesu s využitím kvantovo-chemických výpočtov a hodnôt redoxných potenciálov.

Kľúčová redukcia diazóniových solí bola využitá aj pri ich modifikácii na zodpovedajúce boronáty (Schéma 23, Str. 31), avšak v tomto prípade bol otestovaný prístup kombinujúci mechanochemickú aktiváciu

s piezoelektrickými materiálmi (BaTiO_3). Vzhľadom k tomu, že rovnaký výsledok bol získaný aj bez katalýzy, v prítomnosti NaCl , autori detailne preštudovali priebeh reakcie a navrhli jej mechanizmus. Na základe experimentálnych výsledkov a kvantovo-chemických výpočtov sa predpokladá nevyhnutnosť tvorby EDA komplexu, ktorý v podmienkach mechanickej aktivácie podľahne SET procesu za vzniku radikálu. Robustnosť borylačného protokolu bola overená na 17 diazóniových soliach s rôznym charakterom substituentov na aromatickom skelete. Efektivita mechanochemickej aktivácie diazóniových solí bola preskúmaná aj na ich reakcii so sulfínatmi. Transformácie prebiehali aj v prítomnosti piezoelektrického katalyzátora aj bez neho, avšak neposkytli očakávané produkty, zodpovedajúce diarylsulfóny, ale výstupom boli azosulfóny. Ich štruktúra bola v konečnom dôsledku potvrdená prostredníctvom IČ spektroskopie, a to cez porovnávanie charakteristických pásov pre východiskové látky a produkty. Široká aplikovateľnosť metódy bola preukázaná na príprave malej knižnice derivátov (30 zlúčenín) za podmienok mechanického mletia s vysokými výťažkami produktov vo viacerých prípadoch (Schéma 28, str. 36). Autori predpokladajú iónový ako aj SET proces. V rámci toho neskôr zmieneného dochádza po mechanickej aktivácii EDA komplexu k rýchlej rekombinácii radikálov, ktorá nedovolí stratu molekuly dusíka, čo viedlo k tvorbe neočakávaných azosulfónov.

Posledným príkladom aktivácie organických molekúl v rámci prvej domény reakcií bol pokus o redukciu arylchloridov v prítomnosti fotoredoxných katalyzátorov na báze fenantroimidazolov. Z palety syntetizovaných katalyzátorov sa ukázal ako optimálny analóg **31-1h**, disponujúci metoxyskupinami na fenatrenovom skelete ako aj na fenylovom jadre imidazolej jednotky. Uvedená zlúčenina má požadované parametre, ktoré jej dovoľujú aktivovať arylhalogenidy. Pre oxidačné zhášanie katalyzátora bol využitý *n*-tributylamín ako tzv. obeťavý donor. Použiteľnosť katalyzátora v prípade redukčnej dehalogenácie bola overená na sérii 19 substrátov s rôznym charakterom substituentov na aromatickom jadre. Katalyzátor sa napokon osvedčil aj pri viacerých redukčných cyklizáciach, pri boryláciach a „kross-kaplingoch“ aryljodidov (Schéma 33, Str. 43).

Druhá kapitola komentuje procesy založené na oxidačnej aktivácii organických látok. V rámci tohto scenára bola preštudovaná efektivita mechanochemickej radikálovej nitrácie elektrónovo bohatých aromátov s dusičnanom železitým. Optimalizácia reakčných podmienok ukázala, že pre zdarný priebeh reakcie sú potrebné systémy s 1,4- alebo 1,2-dialkyloxyskupinami. Mechanizmus predpokladá tvorbu EDA komplexu, ktorý po mechanickej aktivácii podľieha SET procesu. Následne generovaný NO_2 radikál potom rekombinuje s kationradikálom aromátu. Aj v tomto prípade bola zdokladovaná aplikovateľnosť transformácie kreovaním malej knižnice nitroderivátov (celkovo 24 produktov, Schéma 34, Str. 44).

Posledná časť diskutovaných výsledkov je venovaná tvorbe pyrazolov, ktoré vznikali neočakávane z diazóniových solí a α -arylcyklopropanolov v podmienkach fotoredoxnej katalýzy, a to už po 20 minútach s výťažkami pohybujúcimi sa od 8 až po 90%. Pôvodným zámerom bolo získať β -arylketóny podľa plánu B prezentovaného v Schéme 36 (Str. 46). Mechanizmus reakcie bol objasnený s využitím fotochemických a elektrochemických techník a naznačuje preferenciu radikáloveho priebehu, v rámci ktorého použitá diazóniová soľ oxidačne zháša excitovaný stav katalyzátora, ten následne oxiduje cyklopropanol, z ktorého je generovaný kationradikál a ten je vychytávaný diazóniovou soľou, ktorá je v reakčnej zmesi v prebytku. Diskutovaným prístupom bola pripravená paleta pyrazolových derivátov (spolu 31, Schéma 37, Str. 47), čo jednoznačne dokladuje škálovateľnosť tohto procesu, aj keď sa ukázali limitácie na strane vyššie zmienených substituovaných cyklopropanolov. Reakcia tolerovala len také, ktoré obsahovali donorné substituenty na aromatickom jadre ukotvenom v α -pozícii systému. Na druhej strane, reakčné podmienky rešpektovali široký diapazón použitých diazóniových solí.

Práca je napísaná s malým počtom prehreškov voči slovenskému jazyku. V texte sa vyskytlo zopár formálnych nepresností, ktoré však neznižujú jej kvalitu. Niektoré z nich som si dovoľila uviesť. Naprieč celým textom, je na viacerých miestach uvedený termín „reagent“, použila by som skôr slovo činidlo; podobne v prípade označovania intermediátov by som volila výrazy kationradikál alebo aniónradikál; zlúčeniny uvedené v Schéme 17 (Str. 25) nie sú trifluórmetyltiofenoly, ale trifluórmetylsulfanylbenezény; vyšla by som sa výrazom konvertovaný (Str. 24); korešpondujúci (Str. 27 a ďalšie); ide nukleofilitu, nie nukleofilicitu (Str. 37); v Schéme 39 (Str. 49) je nekorektne nakreslená štruktúra **39-4**; spojenie cross-coupling (Str. 42) by bolo vhodné písať kurzívou alebo uviesť slovenský variant a dať ho do úvodzoviek.

K práci mám nasledovné otázky a pripomienky do diskusie:

(1) Aké kritéria by mala spĺňať látka, aby získala status piezoelektrického katalyzátora? V texte spomínate iba BaTiO_3 . Mohli by ste uviesť ďalšie, prípadne porovnať ich výhody, resp. nevýhody?

(2) Mohol by autor objasniť priebeh reakčných krokov uvedených v Schéme 16 (Str. 25)?

(3) Ako bola pripravená knižnica diazóniových solí pre sulfochloračný protokol? Dá sa objasniť nižšia efektivita tohto procesu (30%) pri použití nesubstituovanej diazóniovej soli (Schéma 19, Str. 27)?

(4) Na strane 38 uvádzate, že reakcia medzi diazóniovými soľami a sulfinátmi môže prebiehať iónovým ako aj radikálovým mechanizmom. Ktorý z nich je podľa Vás preferovaný a na základe čoho si to myslíte?

(5) Na základe akej predikcie bola zvolená pracovná frekvencia pri použití machanochemickej aktivácie? V prípade experimentov prezentovaných v Schémach 23 a 34 boli aplikované podmienky kvapalinou asistovaného mletia (LAG). Bol na to dôvod v porovnaní s pokusmi uvedenými v Schéme 28?

(6) V Schémach 19, 23, 28, 34 a 37 máte pripravené knižnice derivátov. Majú niektoré zo zlúčením potenciál byť využité ako farmakofóry, prípadne prekurzorové molekuly pre syntézu biologicky aktívnych látok? Možno nie je vylúčená ani oblasť materiálovej chémie?

(7) Domnievam sa, že v prípade tvorby pyrazolových derivátov (Schéma 37), bol okrem elektrónových efektov priebeh reakcie ovplyvnený aj polohou substituenta na fenylom jadre u oboch reagujúcich komponentov.

Záverom konštatujem, že predložená habilitačná práca je mimoriadne kvalitná a jej odborná úroveň je vysoká. Dosiahnuté výsledky Ing. Michala Májeka, Dr. rer. nat. predstavujú prínos pre rozvoj vedného odboru a jednoznačne dokladujú jeho vedeckú erudovanosť, potenciál získavať prestížne granty a viesť vlastný tím, vrátane doktorandov. Predložené publikácie demonštrujú interdisciplinárny charakter vedeckého portfólia habilitanta, pokrývajúceho klasickú organickú syntézu, kvantovú chémiu a elektrochémiu.

Dobre rozbehnuté je aj pedagogické pôsobenie uchádzača o habilitačné konanie, čo dokladuje napríklad aj jeho výlučné autorstvo na vysokoškolskej učebnici *Modern organic photochemistry and electrochemistry*. Okrem toho zabezpečuje prednášky z predmetov: Organická fotochémi a elektrochémi a Chemické modelovanie a Počítačová organická chémi a, vedie, resp. viedol viacero seminárov a laboratórnych cvičení. Ukončil dve diplomové, päť bakalárskych prác, je školiteľom štyroch doktorandských dizertačných prác (poznámka: uvedené údaje sa týkajú jeho pôsobenia na Prírodovedeckej fakulte UK). Podieľal sa aj na tvorbe magisterského študijného programu *Chemistry*, kde je aj garantom.

Na základe všetkých predložených materiálov „**odporúčam**“ prijať habilitačnú prácu Ing. Michala Májeka, Dr. rer. nat. ako podklad pre habilitačné konanie pre udelenie vedecko-pedagogického titulu „**docent**“ v odbore organická chémi a.

V Košiciach, 12. 1. 2026

doc. RNDr. Miroslava Martinková, PhD.
oponent habilitačnej práce