

Pavel Kočovský – Pět vybraných výsledků se stručnou charakterizací významu a přínosu pro rozvoj oboru

Výběr zahrnuje poslední 3 dekády a je poněkud arbitrární s ohledem na různorodost badatelských aktivit naší skupiny, z nichž některé musely být opominuty. Uvedeny jsou většinou reprezentativní „full papers“; v řadě případů ale měla předběžná, popř. následná sdělení vyšší impakt než tyto práce a proto jsou uvedena jako doplněk v charakterizujících odstavcích. U starších prací je rovněž třeba podotknout, že vycházely v době, kdy IF ani H-index neexistovaly a kdy byl organickými chemiky za hlavní časopis nejvyššího standardu považován *J. Org. Chem.*, zatímco pro krátká předběžná sdělení byl ideální *Tetrahedron Lett.* Pro nejvýznamnější práce obecnějšího charakteru, přesahující rámec organické chemie, sloužil *J. Am. Chem. Soc.* Krátká sdělení později zavedl i *J. Org. Chem.* a v r. 1999 z nich byl vytvořen samostatný *Org. Lett.*, nyní s vyšším IF než samotný *J. Org. Chem.* Časopisy typu *Nature* nebo *Science* nebyly až do nedávna brány komunitou organických chemiků jako relevantní. Citace podle WoS / Google Scholar jsou uvedeny **červeně** / **zeleně**.

1. Heterobidentární binaftyly a jejich použití v organické syntéze

Smrčina, M.; Poláková, J.; Vyskočil, Š.; **Kočovský, P.**:

Synthesis of Enantiomerically Pure Binaphthyl Derivatives. Mechanism of the Enantioselective Binaphthyl Coupling and Designing a Catalytic Cycle

J. Org. Chem. **1993**, *58*, 4534. (**231** / **253** citací) [IF = 4.8]

Tato studie poprvé ukázala, že dva nestejně deriváty naftalenu lze spojit oxidativním couplingem za vzniku heterobidentárních binaftylů (např. NOBIN, vznikající vysoce selektivním spojením β -naftylaminu a β -naftolu) a vedla k definování podmínek, za nichž lze očekávat dostatečnou chemoselektivitu a enantioselektivitu u dalších dvojic potenciálních reaktantů. Získané enantiomerně čisté binaftyly pak posloužily k dalšímu vývoji nových, vysoce enantioselektivních katalyzátorů pro řadu významných reakcí v organické syntéze jak v naší skupině, tak i v dalších laboratořích jinde ve světě. Principy námi tehdy formulované byly v nedávné době využity k selektivní syntéze bifenylových derivátů, tvořících základní strukturní motiv řady biologicky aktivních látek. Metoda sama se dočkala dalších modifikací, zaměřených na katalytickou přípravu binaftylů a bifenyly. Náš NOBIN je nyní prodáván firmou Merck (Sigma-Aldrich).

Viz též naše další práce:

J. Org. Chem. **1992**, *57*, 1917. (**220**× / **228**×) [IF = 4.8]

J. Org. Chem. **1994**, *59*, 2156. (**109**× / **137**×) [IF = 4.8]

J. Org. Chem. **1998**, *63*, 7727. (**136**× / **134**×) [IF = 4.8]

J. Am. Chem. Soc. **2003**, *125*, 12860. (**93**× / **115**×) [IF = 14.7]

Chem. Rev. **2003**, *103*, 3213. (**319**× / **418**×) [IF = 52.6]

2. Stereochemie a mechanismus allylové substituce katalyzované transičními kovy

Farthing, C. N.; **Kočovský, P.**:

The Stereochemical Dichotomy in Palladium(0)- and Nickel(0)-Catalyzed Allylic Substitution

J. Am. Chem. Soc. **1998**, *120*, 6661. (**52** / **56** citací) [IF = 14.7]

Tato studie dramaticky změnila pohled na mechanismus allylové substituce katalyzované komplexy Pd, Ni, a Mo, neboť ukázala, že jej lze měnit modifikací odstupující skupiny. Důsledkem změny mechanismu je pak změna sterického průběhu reakce, čímž se rozšiřuje portfolio jejího použití. V případě Mo bylo prokázáno, že do té doby obecně přijímaný mechanismus je nesprávný; námi nově navržený mechanismus pak umožnil vyvinout enantioselektivní verzi reakce. V poslední době se nám podařilo vnést koncepčně nový pohled na stereoelektronické efekty ovlivňující tyto reakce a proto lze předpokládat, že naše práce výrazně přispěje k rozšíření syntetické metodiky na substráty dosud považované za strukturně nevhodné.

Viz též naše další práce:

J. Am. Chem. Soc. **1989**, *111*, 4981. (**70**× / **59**×) [IF = 14.7]

J. Am. Chem. Soc. **1995**, *117*, 6130. (**68**× / **64**×) [IF = 14.7]

Chem. Eur. J. **2006**, *12*, 6910. (**63**× / **82**×) [IF = 5.2]

Chem. Eur. J. **2019**, *25*, 8053 (nedávno vyšlo, dosud necitováno; **Hot paper & Cover page**) [IF = 5.2]

3. Nové ligandy v reakcích katalyzovaných transiitními kovy

Kočovský, P.; Vyskočil, Š.; Císařová, I.; Sejbál, J.; Tišlerová, I.; Smrčina, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Stephen, S. C.; Butts, C. P.; Murray, M.; Langer, V.:

Palladium(II) Complexes of 2-Dimethylamino-2'-diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl (MAP) with Unique P,C_σ-Coordination and Their Catalytic Activity in Allylic Substitution, Hartwig-Buchwald Amination, and Suzuki Coupling

J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 7714. (164 / 194 citací) [IF = 14.7]

Nový P,N-ligand MAP, vyvinutý na základě našich dřívějších studií (viz bod 1.), vykazoval několik unikátních rysů. Předně se ukázalo, že koordinuje Pd(II) zcela neočekávaným a dříve nepopsaným způsobem: chelatuje totiž Pd nikoliv mezi atomy fosforu a dusíku přítomných funkčních skupin, ale mezi fosforem a jedním ze skeletálních uhlíků. Tento komplex se dále ukázal být znamenitým katalyzátorem, který mnohonásobně urychluje některé významné reakce, zejména Hartwig-Buchwaldovu aminaci a Suzukiho coupling (obě hojně používané ve farmaceutickém průmyslu). Konečně při jím katalyzované allylové substituci vykazoval MAP velmi silný „paměťový efekt“, který nebyl do té doby v té míře pozorován. Pokračování naší práce pak vedlo k objasnění tohoto jevu.

Viz též naše další práce:

J. Org. Chem. **1998**, *63*, 7738. (184× / 179×) [IF = 4.8]

Chem. Eur. J. **2000**, *6*, 4348. (105× / 120×) [IF = 5.2]

Chem. Eur. J. **2002**, *8*, 4443. (57× / 67×) [IF = 5.2]

4. Organokatalytická allylace aldehydů: Enantioselektivní syntéza stavebních bloků pro organickou syntézu

Malkov, A. V.; Bell, M.; Ramírez-López, P.; Biedermannová, L.; Rulišek, L.; Dufková, L.; Kotora, M.; Zhu, F.; Kočovský, P.:

On the Mechanism of Asymmetric Allylation of Aldehydes with Allyltrichlorosilanes Catalyzed by QUINOX, a Chiral Isoquinoline N-Oxide

J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 5341. (79 / 107 citací) [IF = 14.7]

Jedná se o vývoj vysoce enantioselektivních organokatalyzátorů nového typu pro allylaci aldehydů, jež produkuje homoallylové alkoholy jako enantiomerně čisté stavební kameny pro konstrukci nejrůznějších molekul ve farmaceutickém a chemickém průmyslu. Zároveň byl osvětlen mechanismus klíčové reakce s přispěním výpočetních metod. Metodu lze považovat za environmentálně šetrnou z důvodu absence těžkých kovů a vzniku neškodných odpadů. Dalším vývojem a syntetickými aplikacemi se zabývá např. Prof. M. Kotora na naší katedře a několik dalších skupin jinde ve světě.

Viz též naše další práce:

Org. Lett. **2002**, *4*, 1047. (159× / 211×) [IF = 6.5]

Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, *42*, 3674. (142× / 191×) [IF = 12.3]

J. Org. Chem. **2003**, *68*, 9659. (107× / 140×) [IF = 4.8]

Org. Lett. **2005**, *7*, 3219. (125× / 173×) [IF = 6.5]

Chem. Eur. J. **2013**, *19*, 9167. (15× / 25×) [IF = 5.2]

5. Organokatalytická reduktivní aminace: Enantioselektivní syntéza aminů

Malkov, A. V.; Vranková, K.; Stončius, S.; Kočovský, P.:

Asymmetric Reduction of Imines with Trichlorosilane Catalyzed by Amino Acid-Derived Formamides: Scope and Limitations

J. Org. Chem. **2009**, *74*, 5839. (88 / 122 citací) [IF = 4.8]

Dvoustupňová příprava aminů z ketonů přes iminy patří k nejpopulárnějším metodám alkylace aminů a je běžně používána v průmyslu. Její provedení však naráží na různá úskalí, která se týkají zbytku molekuly, který často „nepřežije“ v neporušeném stavu. Dalším problémem je enantioselektivita a s ní spojená nutnost použít katalyzátory obsahující transiitní kovy, kde kov může částečně kontaminovat produkt, což je obzvláště nežádoucí při výrobě léčiv. Náš nový organokatalytický způsob využívá velmi levný trichlorsilan jako stechiometrické redukční činidlo, které je aktivováno katalytickým množstvím benigní, námi vyvinuté Lewisovy báze, odvozené od valinu (případně dalších přírodních aminokyselin). Výhodou našich katalyzátorů je vysoká účinnost a enantioselektivita, environmentální neškodnost (díky absenci těžkých kovů a vzniku pouze benigních odpadů), jednoduchost provedení

při teplotě místnosti, a snadná adaptovatelnost pro paralelní procesy v kombinatoriální chemii i pro reakce ve větším měřítku. Rozpracovaná je syntéza dvou potenciálních léčiv, konkrétně analogu Ezetimibu (léčivo snižující příjem cholesterolu z potravy), a protirakovinného *N*-Acetylkochinolu (s mechanismem účinku podobným taxolu), kde enantioselektivní redukce iminu hraje klíčovou roli. Dva z našich katalyzátorů (Kenamid a Sigamid) jsou součástí katalogu firmy Merck (Sigma-Aldrich). Několik skupin, zejména v Číně, Jižní Korei, a Itálii využívá našich poznatků ve vlastním výzkumu.

Viz též naše další práce:

Org. Lett. **2004**, *6*, 2253. (134× / 195×) [IF = 6.5]

Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, *45*, 1432. (111× / 152×) [IF = 12.3]

Angew. Chem. Int. Ed. **2007**, *46*, 3722. (Accelerated paper) (78× / 108×) [IF = 12.3]

Chem. Eur. J. **2008**, *14*, 8082. (74× / 89×) [IF = 5.2]