

КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ СКВАРАМИДОВ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ (ОБЗОР)

© 2022 г. Е. А. Попова^{a-c}, Ю. А. Пронина^a, А. В. Давтян^a, Г. Д. Непочатый^a, М. Л. Петров^a, В. М. Бойцов^{d,e}, А. В. Степаков^{a,f,*}

^a Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

^b Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, 197376 Россия

^c Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Санкт-Петербург, 199004 Россия

^d Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет имени Ж. И. Алфёрова
Российской академии наук, Санкт-Петербург, 194021 Россия

^e Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, 197022 Россия

^f Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 198504 Россия

*e-mail: alstep@yandex.ru

Поступило в Редакцию 3 февраля 2021 г.

После доработки 16 февраля 2022 г.

Принято к печати 18 февраля 2022 г.

В обзоре рассмотрены опубликованные за последние 5 лет работы, посвященные синтезу, модификациям и применению хиральных катализаторов на основе скварамидов в органическом синтезе. Материал обзора представлен по типам реакций, катализируемым скварамидными органокатализаторами: реакции Михаэля, Манниха, Пикте–Шпенглера, Фриделя–Крафтса, Генри, альдольной конденсации, циклоприсоединения. Для каждой реакции рассмотрен механизм, демонстрирующий каталитическое действие скварамидных органокатализаторов.

Ключевые слова: органический синтез, хиральные скварамиды, энантиоселективный органокатализ, реакция Манниха, реакция Фриделя–Крафтса, реакция Генри, реакция Пикте–Шпенглера, реакции циклоприсоединения

DOI: 10.31857/S0044460X22030015

1. Введение	332
2. Реакция присоединения по Михаэлю	333
3. Реакция Манниха	353
4. Реакция Пикте–Шпенглера	358
5. Реакция Фриделя–Крафтса	360
6. Реакция альдольной конденсации	369
7. Реакция Генри	374
8. Циклоприсоединение	379
9. Заключение	386

1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящей работе сделана попытка систематического обзора материала, относящегося к применению хиральных скварамидных соединений в качестве органокатализаторов различных реакций. Проанализированы работы, опубликованные за последние 5 лет. Отдельно отметим, что применение скварамидов не ограничивается только хиральным катализом, их успешно используют как строительные блоки супрамолекулярных систем, в качестве хемосенсоров распознавания анионов и лекарственных веществ [1]. Применение скварамидов в качестве энантиоселективных катализаторов можно образно сравнить с пошивом обуви на заказ: подобно мастеру, создающему обувь, в точности по лекалам заказчика, исследователь, проводя химические модификации, может настраивать структуру катализатора под определенную реакцию. Именно эта уникальная особенность данных каталитических систем вызывает к ним повышенный интерес широких кругов химиков-синтетиков. Органокатализаторы на основе скварамида отличаются простотой и экономичностью синтеза, они устойчивы к влаге и кислороду воздуха, легко регенерируются из реакционной среды. Все перечисленное выше делает их привлекательными объектами для использования в органическом синтезе.

Молекула скварамида, представляющая собой совокупность жесткой плоской циклобутеновой системы, двух доноров (NH) и двух акцепторов (C=O) водородной связи, имеет частично ароматический характер (схема 1). Ароматичность в скварамидах возникает благодаря делокализации неподеленной электронной пары одного из атомов азота, что подтверждается правилом Хюккеля. Делокализация электронной плотности может возрастать при комплексообразовании, которое происходит посредством анион- π -, неподеленная пара- π и C-N/ π -взаимодействий. Протон у атома N в этом случае становится более подвижным благодаря делокализации неподеленной электронной пары азота, что усиливает возможности системы к образованию водородных связей. Свобода вращения вокруг связи C_{Ar}-N в молекуле скварамида зависит от строения заместителей при атомах азота, температуры, растворителя, и концентрации

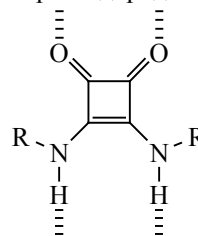
самого вещества. Подводя итог вышесказанному: влияние скварамидов на энантиоселективность реакции сводится к созданию хиральной клетки внутри среды растворителя, которая формируется благодаря образованию водородных связей между катализатором и реагентами [2–4].

С помощью метода перекрывающихся индикаторов в работе [5] было установлено, что скварамиды имеют более высокую кислотность по сравнению с органокатализаторами на основе тиомочевины. Из этого был сделан вывод, что скварамидные катализаторы могут образовывать более сильные водородные связи с реагентами катализируемого процесса. Различие в кислотности объясняется не только псевдоароматичностью и различием в электроотрицательности атомов кислорода и серы, но и расстоянием между атомами азота (у скварамидов оно больше на 0.6 Å).

Синтез скварамидов был впервые осуществлен в 1966 г. [6]. Ставший классическим метод получения скварамидов дает большое разнообразие производных, в зависимости от строения аминов, вводимых в реакцию с диметилловым эфиром сквараиновой кислоты. В качестве катализаторов скварамиды впервые были использованы в 2008 г. [7]. Авторами был синтезирован хиральный скварамидный катализатор **C1** (схема 2), каталитическая активность которого была изучена в реакции Михаэля (схема 3). Выходы продуктов реакции и энантиоселективность процесса оказались достаточно высокими. С этого момента и по сегодняшний день наблюдается бурное развитие химии скварамидных катализаторов, и с каждой последующей работой открываются новые возможности их применения.

Схема 1.

Акцепторы водородных связей



Доноры водородных связей

Схема 2.

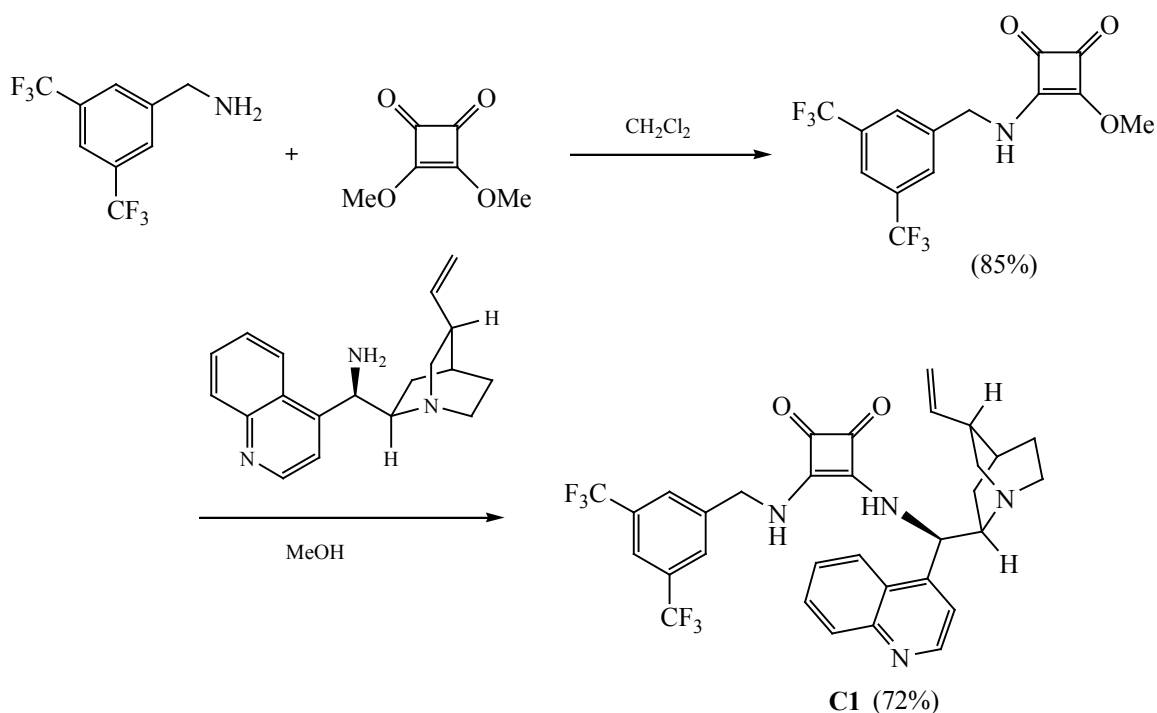
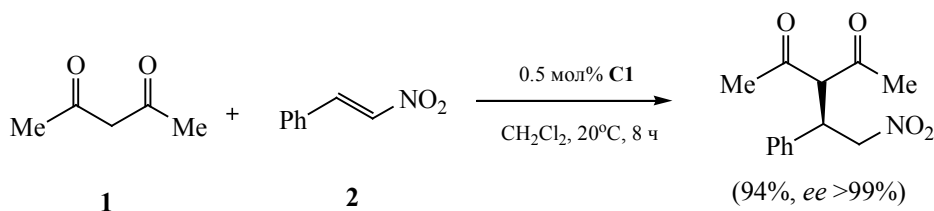


Схема 3.



Ранее было опубликовано несколько обзоров, посвященных синтезу и использованию скварамидных катализаторов. В обзоре [1] рассмотрены последние достижения в использовании скварамидов в химических исследованиях. Авторами представлена информация о применении скварамидов в супрамолекулярной химии, органокаatalизе, технологиях молекулярно распознавания, медицинской химии и биоконъюгации. В работе [8] большое внимание уделено сравнению свойств органокаatalизаторов на основе тиомочевины и скварамидов. В 2017 г. была опубликована обзорная работа по скварамидам, в которой основное внимание акцентировалось на использовании этих соединений в реакциях присоединения по Михаэлю [9].

В данном обзоре мы постарались показать всю красоту и разнообразие структур хиральных скварамидных органокаatalизаторов, для которых доступна широкая возможность варьирования заместителей при атомах азота для получения соединений с необходимыми свойствами, что позволяет использовать их для проведения разнообразных реакций с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью.

2. РЕАКЦИЯ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ПО МИХАЭЛЮ

Реакция присоединения по Михаэлю является одной из базовых реакций формирования связей C–C в органической химии и признанным мощ-

Таблица 1. Препаративные и оптические выходы соединений **7**

R ¹	R ²	Время, ч	Выход, %	ee, %
Ph	Ph	25	>99	97
Ph	3-Tol	22	>99	95
Ph	4-Tol	23	>99	96
4-Tol	Ph	22	>99	97
Ph	2-MeOC ₆ H ₄	21	>99	82
Ph	3-MeOC ₆ H ₄	25	>99	96
Ph	4-MeOC ₆ H ₄	42	>99	99
Ph	3-FC ₆ H ₄	19	>99	96
Ph	2-ClC ₆ H ₄	19	>99	86
Ph	3-ClC ₆ H ₄	23	>99	96
Ph	4-ClC ₆ H ₄	21	>99	96
Ph	2-BrC ₆ H ₄	22	>99	81
Ph	3-BrC ₆ H ₄	20	>99	96
4-BrC ₆ H ₄	Ph	21	>99	96
Ph	2-CF ₃ C ₆ H ₄	20	>99	79
Ph	4-CF ₃ C ₆ H ₄	20	>99	95
Ph	2-NO ₂ C ₆ H ₄	25	>99	68
Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	22	>99	76
Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	20	>99	95
4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	21	>99	91
Ph	2-Фурил	41	>99	91
Ph	2-Тиенил	41	>99	95
Ph ^a	Ph	24	>99	93

^a Синтез в граммовом масштабе.

ным синтетическим инструментом при создании огромного числа биологически активных веществ.

Грейсон показал на примере реакции присоединения нитроалкана **4** к енону **3** (схема 4), что в дан-

ном типе реакций, протекающих в присутствии скварамидного органокатализатора **C2**, электрофил активируется протонированным амином катализатора, а нуклеофил связывается со скварамидом посредством водородной связи (**B**, схема 5) [10]. Переходные состояния **A** и **B** энергетически менее выгодны на 2.1 ккал/моль.

В работе [11] изучена реакция между метилтиогликолатом **5** и производными халкона **6** в присутствии сквадрамидных катализаторов (схема 6, табл. 1). Авторы провели скрининг десяти скварамидов **C3a–C3d** и **C4a–C4d** (схема 6), среди которых, субстраты, содержащие адамантильные фрагменты, показали лучшую энантиоселективность. По реакционным условиям следует отметить, что толуол оказался оптимальным растворителем, не влияющим на каталитические свойства скварамиды, а самая высокая энантиоселективность была достигнута в присутствии 10 мол% катализатора **C4b** при –40°C. Полученные продукты сульфоприсоединения по Михаэлю (в данном случае *R*-энантиомеры) являются ценными строительными блоками для получения лекарственных препаратов, например, они используются в синтезе противоастматического средства Монтелукаст (Montelukast) [12].

В 2018 г. группа С.Г. Злотина разработала C₂-симметричные бифункциональные тетрааминоскварамидные органокатализаторы (схема 7), которые были использованы в ассиметричной домино-реакции присоединения по Михаэлю/гемикетализации между производными койевой кислоты **8** и β,γ-ненасыщенными α-кетозэфирами **9**

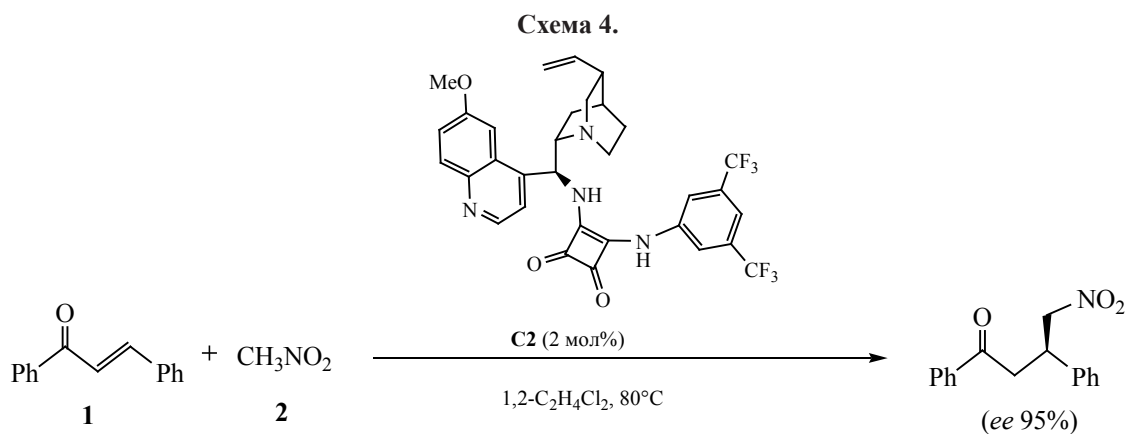


Схема 5.

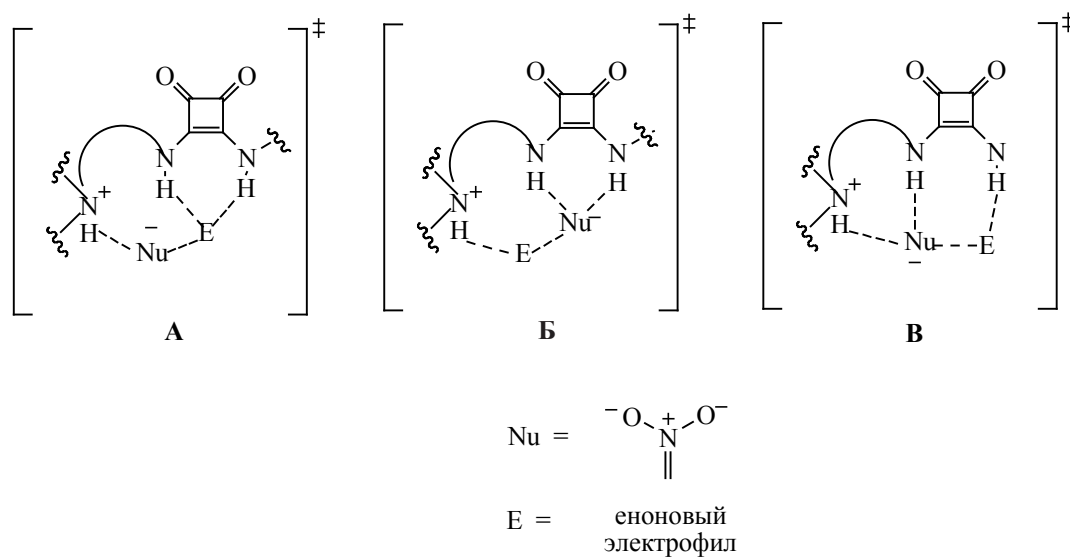


Схема 6.

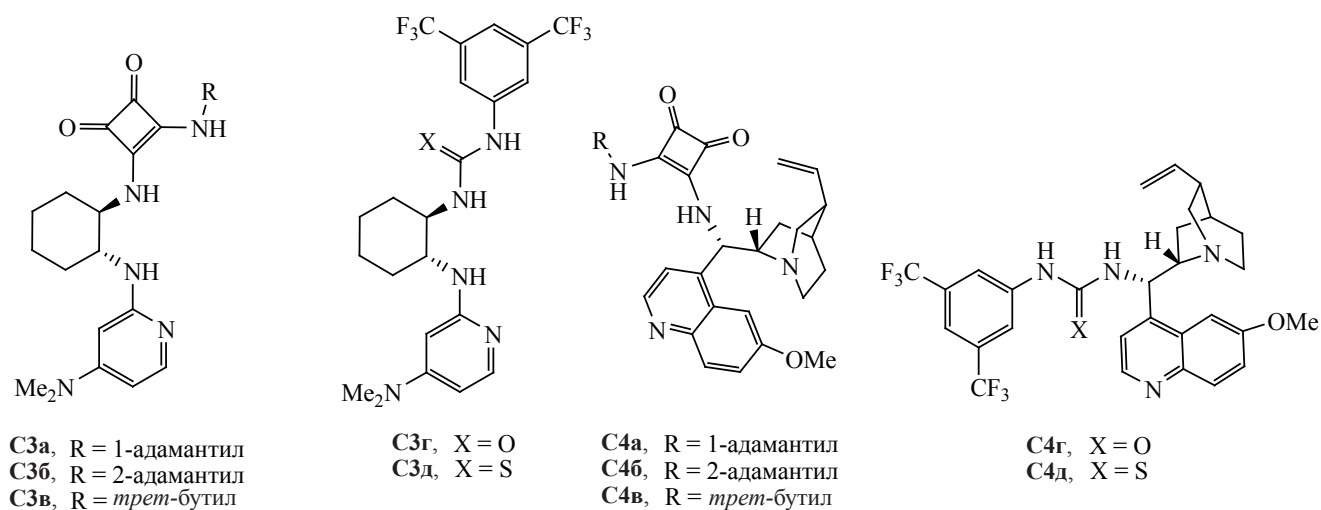
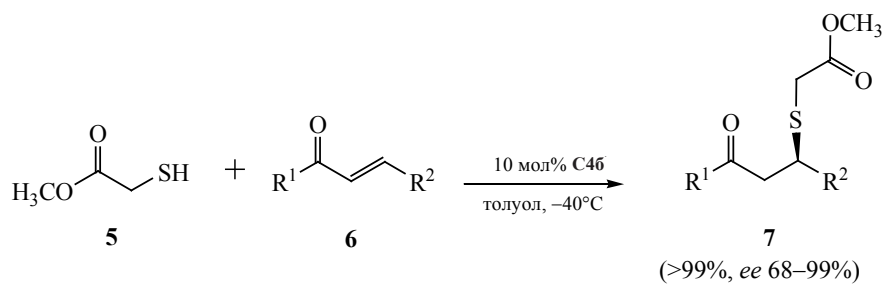


Схема 7.

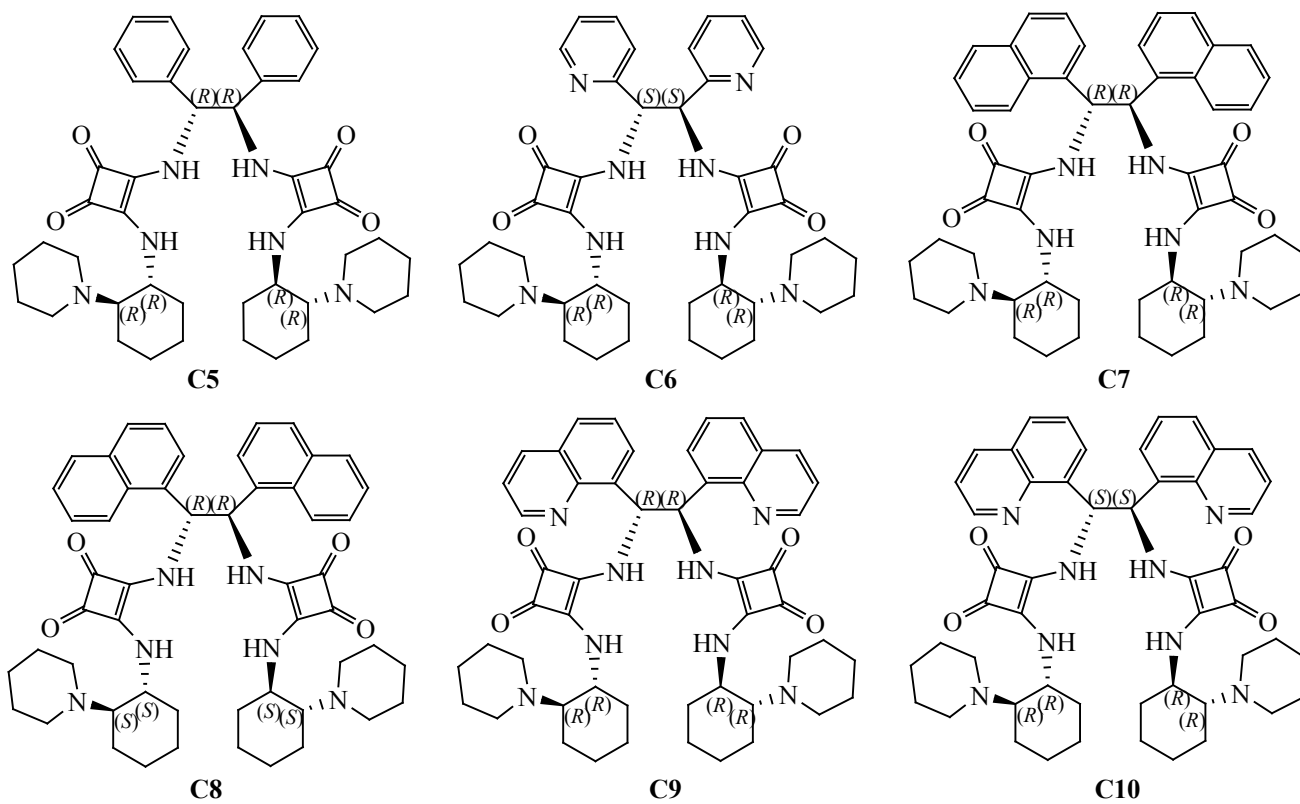
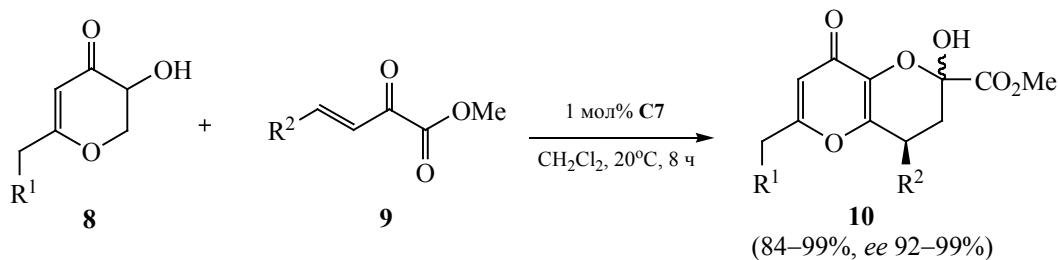


Схема 8.



(схема 8) [13]. Реакции проводили с использованием 1 мол% катализатора в среде дихлорметана при комнатной температуре в течение 8 ч, в результате продукты **10** были получены с высокими выходами (94–99%) и высокой энантиоселективностью (ee 92–99%, табл. 2). Стоит отметить, что при использовании водной среды реакция проходит за 30 мин с аналогичными выходами, но энантиоселективность понижается до 70%. При скрининге катализаторов, лучшими оказались катализаторы **C7** и **C8**, содержащие нафталиновые группы. Для реакций с участием скварамидов, содержащих

хинолиновые группы, возможно депротонирование производных койевой кислоты основным атомом азота хинолина, что в свою очередь ведет к нарушению стереохимической целостности самого каталитического процесса. Наблюдаемую стереохимию авторы объясняют двумя возможными переходными состояниями **ПС-1** и **ПС-2** (схема 9). В обоих случаях атака депротонированного пиперидиновым фрагментом производного койевой кислоты на α -кетоефир обеспечивается за счет образования водородных связей со стерически затрудненным катализатором.

Таблица 2. Preparative and optical yields of 2,3,4,8-tetrahydro-3,2-b[3,2-b]pyran derivatives **10**

R ¹	R ²	Выход, %	ee, %
H	Ph	99	96
MeO	4-CNC ₆ H ₄	95	99
MeO	1-Фурил	84	99
C ₆ H ₅ S	Ph	98	99
4-FC ₆ H ₄ S	Ph	98	96
2-FC ₆ H ₄ S	Ph	97	99
2-FC ₆ H ₄ S	4-CNC ₆ H ₄	98	95
2,4-F ₂ C ₆ H ₃ S	Ph	96	98
2,4-F ₂ C ₆ H ₃ S	4-CNC ₆ H ₄	96	99
4-ClC ₆ H ₄ S	Ph	93	97
4-ClC ₆ H ₄ S	4-CNC ₆ H ₄	98	99
Cl	Ph	91	94
4-Морфолинил	Ph	99	92

Таблица 3. Preparative and optical yields of compounds **12**

R ¹	R ²	Время, ч	Выход, %	ee, %
H	Ph	6	99	97
Cl	Ph	8	99	>99
OMe	Ph	6	99	>99
SPh	Ph	8	99	>99
2-FC ₆ H ₄ S	Ph	12	99	>99
2-ClC ₆ H ₄ S	Ph	12	99	>99
1-Пиперидинил	Ph	6	99	53
4-Морфолинил	Ph	6	99	90
Me	4-MeOC ₆ H ₄	6	95	92
Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	24	95	91
Me	3-Циклопентил-4-MeOC ₆ H ₄	24	80	99
OMe	2-Тиенил	20	99	98

В работе [14] был синтезирован C₂-симметричный хиральный скварамид **C11**, который в дальнейшем использовали в реакции Михаэля между производными койевой кислоты **8** и нитроолефинами **11** (схема 10). В присутствии 1 мол% катализатора соответствующие аддукты были получены с практически количественным выходом и энантиоселективностью до 99% (табл. 3). Из-за своей чрезвычайно низкой растворимости в органических растворителях катализатор может быть легко регенерирован. Авторы работы использовали один

и тот же катализатор до 7 раз, выделяя его из реакционной среды. Реакция также может протекать в воде. По мнению авторов, доступность и простота синтеза данного катализатора делают его привлекательным для использования в фармацевтической промышленности.

В работе [15] был разработан бифункциональный сквадрамидный органокатализатор на основе ионной жидкости **C12**, который использовали в асимметричной домино-реакции аза-Михаэля/Михаэля между халконами **13** и β-нитроолефинами

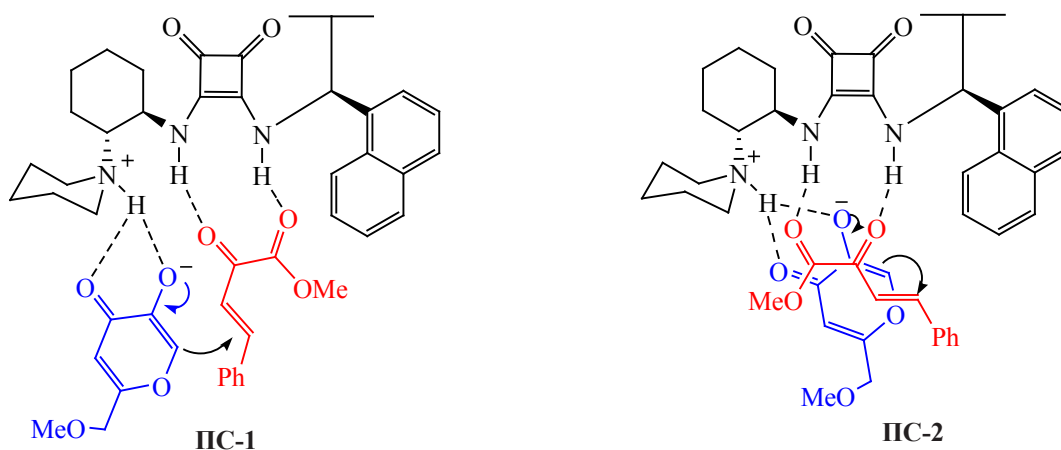
Схема 9.

Схема 10.

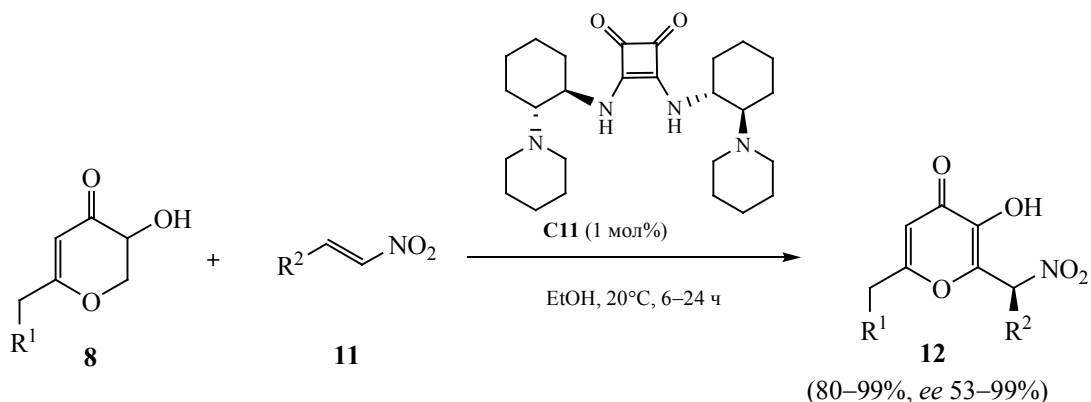
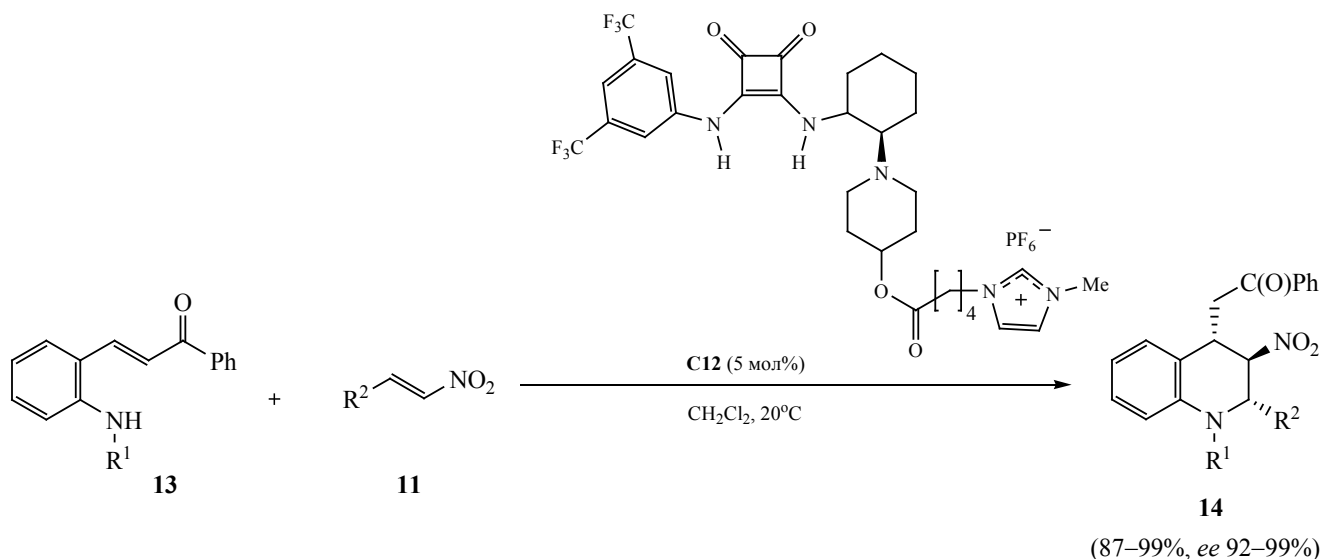


Схема 11.



11 (схема 11). Реакция протекала в среде дихлорметана при комнатной температуре в течение 3–20 ч, продукты реакции были получены с высокими выходами (до 99%) и энантиоселективностью (до 99%) (табл. 4). Применение скварамидного катализатора в данной реакции обеспечивает легкий доступ к хиральным производным ферроцена и цимантрена, некоторые из которых обладают противоопухолевой активностью [16]. По данным авторов, катализатор может быть регенерирован из реакционной смеси до 19 раз. Суммарное время работы катализатора первой загрузки составляет, в среднем, около 230 ч без негативного влияния на конверсию исходных соединений или энантиомерную чистоту продукта.

Продолжая тему каскадных реакций, хочется отметить публикацию [17], посвященную взаимодействию α,β -ненасыщенных 7-азаиндолиновых амидов **15** с 2-меркаптобензальдегидами **16** в присутствии хирального скварамидного органо-катализатора **C13**, содержащего фрагмент цинхонидина. Реакция протекала в среде дихлорметана при комнатной температуре с 1 мол% катализатора, приводя к образованию с высокими выходами (98–99%), энантиоселективностью (92–99%) и диастереоселективностью (>20:1) тиохроманов **17** (схема 12, табл. 5). Природа заместителей R^2 в исходных меркаптобензальдегидах **16** не оказывает значительного влияния на ход реакции, в то же время строение амидной части соединения **15**

Таблица 4. Preparative and optical yields of compounds **14**

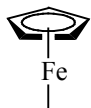

R ¹	R ²	Время, ч	Выход, %	ee, %
Ts	Ph	12	98	98
Ts	2-Тиенил	3	99	99
Ts	4-BrC ₆ H ₄	12	98	97
Ts	2-BrC ₆ H ₄	12	95	96
Ts	4-ClC ₆ H ₄	5	98	96
Ts	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10	95	94
Ts	2-ClC ₆ H ₄	10	99	93
Ts	2-NO ₂ C ₆ H ₄	5	95	98
Ts	3-MeOC ₆ H ₄	10	94	99
Ts	4-BuOC ₆ H ₄	15	98	98
Ts		13	89	92
Ts		15	87	99
Nos	Ph	12	99	97
Nos	2-BrC ₆ H ₄	12	95	99
Nos	3-MeOC ₆ H ₄	10	98	97

Таблица 5. Preparative and optical yields of compounds **17**

R ¹	Время, ч	Выход, %	ee, %	dr
Ph	48	99	>99	>20:1
4-FC ₆ H ₄	58	99	>99	>20:1
4-ClC ₆ H ₄	24	92	99	>20:1
4-BrC ₆ H ₄	47	99	>99	>20:1
2-FC ₆ H ₄	47	99	>99	>20:1
2-ClC ₆ H ₄	47	99	>99	>20:1
2-BrC ₆ H ₄	41	99	>99	>20:1
3-BrC ₆ H ₄	48	99	99	>20:1
2-CF ₃ C ₆ H ₄	61	99	>99	>20:1
2-CNC ₆ H ₄	11	99	>99	>20:1
4-CNC ₆ H ₄	43	99	>99	>20:1
4-NO ₂ C ₆ H ₄	48	99	>99	>20:1
2-MeOC ₆ H ₄	50	99	>99	>20:1
3-MeOC ₆ H ₄	55	99	>99	>20:1
4-MeOC ₆ H ₄	62	97	>99	>20:1
2-MeC ₆ H ₄	48	93	>99	>20:1
3-MeC ₆ H ₄	61	88	>99	>20:1
4-MeC ₆ H ₄	16	98	>99	>20:1
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	102	94	>99	>20:1
2-Тиенил	96	98	>99	>20:1
2-Фурил	96	96	99	>20:1
1-Нафтил	14	99	>99	>20:1
Циклогексил	15	99	>99	>20:1
Ph ^a	24	98	>99	>20:1

^a R² = Me, в остальных случаях R² = H.

оказывает большое влияние на ориентацию и активацию исходных субстратов через N–H связи со скварамидным катализатором, что было подтверждено рядом реакций, в которых у субстрата **15** была заменена 7-азаиндолинамидная группировка (схема 13).

Авторами предложен механизм реакции (схема 14), в котором на первом этапе третичная аминогруппа катализатора депротонирует меркаптогруппу с образованием аниона, в то же время субстрат **15** активируется и ориентируется посредством двух водородных связей скварамид-

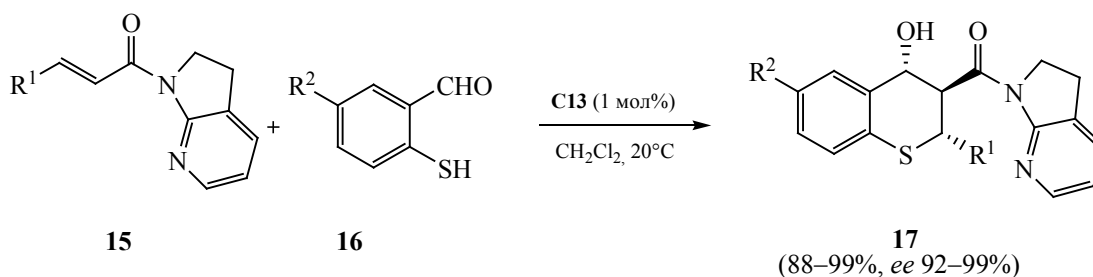
Схема 12.

Схема 13.

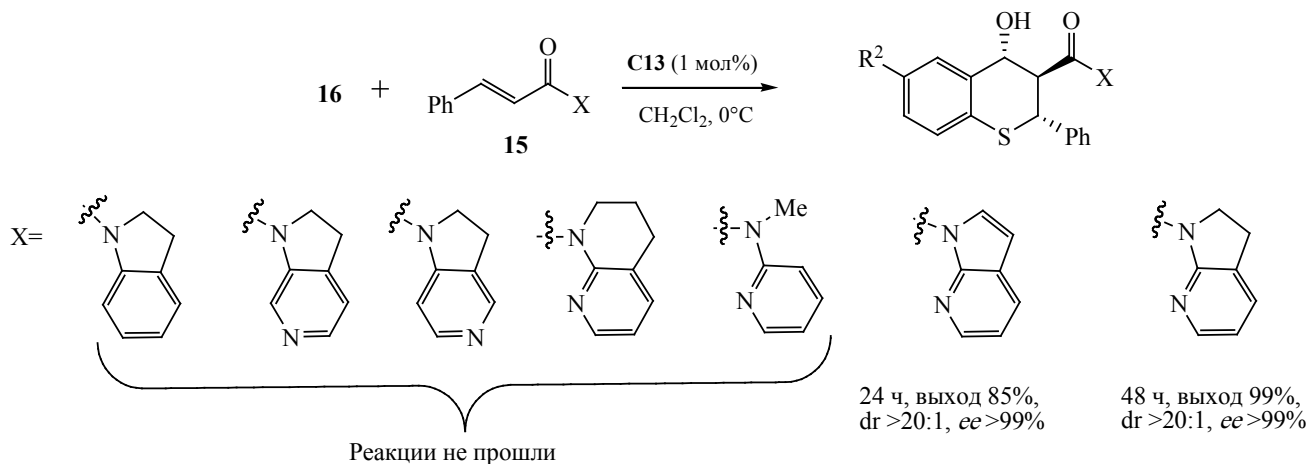


Таблица 6. Препаративные и оптические выходы соединений **20**

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %	dr
Ph	Me	Ph	91	94	4:1
4-FC ₆ H ₄	Me	Ph	77	94	4:1
4-ClC ₆ H ₄	Me	Ph	77	92	5:1
4-BrC ₆ H ₄	Me	Ph	56	91	7:1
4-MeC ₆ H ₄	Me	Ph	84	96	4:1
4-MeOC ₆ H ₄	Me	Ph	74	97	6:1
3-FC ₆ H ₄	Me	Ph	86	90	2.5:1
3-MeC ₆ H ₄	Me	Ph	88	93	6:1
2-FC ₆ H ₄	Me	Ph	n.g.	n.d.	n.d.
Ph	Bn	Ph	96	94	5:1
Ph	<i>t</i> -Bu	Ph	59	98	>20:1
Bn	Me	Ph	^a	—	—
Ph	Me	4-FC ₆ H ₄	91	94	5:1
Ph	Me	4-ClC ₆ H ₄	96	94	6:1
Ph	Me	4-BrC ₆ H ₄	86	91	6:1
Ph	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	99	95	5:1
Ph	Me	4-MeC ₆ H ₄	55	92	4:1
Ph	Me	4-MeOC ₆ H ₄	77	93	4:1
Ph	Me	3-FC ₆ H ₄	98	94	5:1
Ph	Me	3-ClC ₆ H ₄	94	94	5:1
Ph	Me	3-MeC ₆ H ₄	82	94	5:1
Ph	Me	2-FC ₆ H ₄	87	92	11:1
4Ph	Me	2-BrC ₆ H ₄	83	90	6:1
Ph	Me	1-Нафтил	72	90	10:1
Ph	Me	2-Фурил	82	86	2.5:1
Ph	Me	CO ₂ Me	90	94	11:1
Ph	Me	Циклогексил	^a	—	—

^a Реакция не идет.

ной частью катализатора. После этого происходит *Re*-поверхностная атака S-аниона в β-положение амида **15** (ПС-А). Затем протекает внутримолекулярная альдольная конденсация с присоединением α-карбоаниона к альдегидной группе со стороны *Re*-поверхности (ПС-Б). На последнем этапе происходит регенерация катализатора и образование продукта реакции **17** (ПС-В).

В 2019 г. группа Жао исследовала реакции присоединения по Михаэлю между α-замещенными изоцианоацетатами **18** и енонами **19**, катализируемые скварамидом **C14**, который является производным алкалоида цинхонидина (схема 15) [18]. Соответствующие продукты **20**, имеющие два соседних стереоцентра (один – четвертичный атом углерода, другой – третичный), были получены с высокими выходами (до 99%), энантиоселективностью (до 98%) и диастероселективностью (>20:1) (табл. 6). Авторами предложен механизм реакции, включающий переходное состояние (ПС), в котором изоцианоацетатный енолят преимущественно реагирует своей *Si*-поверхностью с *Re*-поверхностью енона **19**, что приводит к образованию основного стереоизомера с конфигурацией (2*R*,3*R*) (схема 16).

В работе [19] предложен интересный метод синтеза 4*H*-пиранонафтохинонов **23**, основанный на двух последовательных реакциях, первая из которых катализируется хиральным скварамидом **C15**, а вторая – ионами серебра. Тандемная энантиоселективная реакция присоединения по Михаэлю/гидроалкоксилирования между 2-ги-

Схема 14.

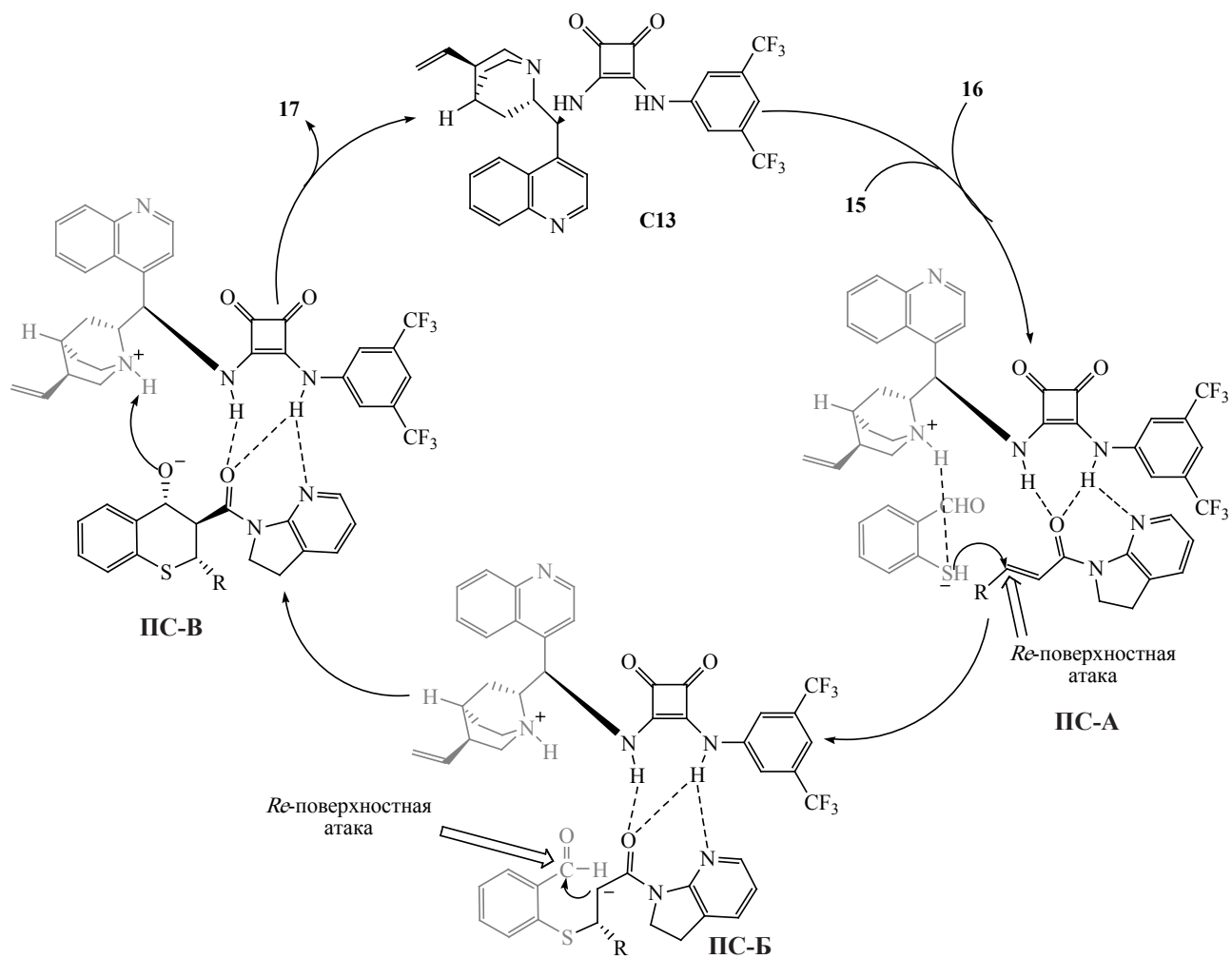


Схема 15.

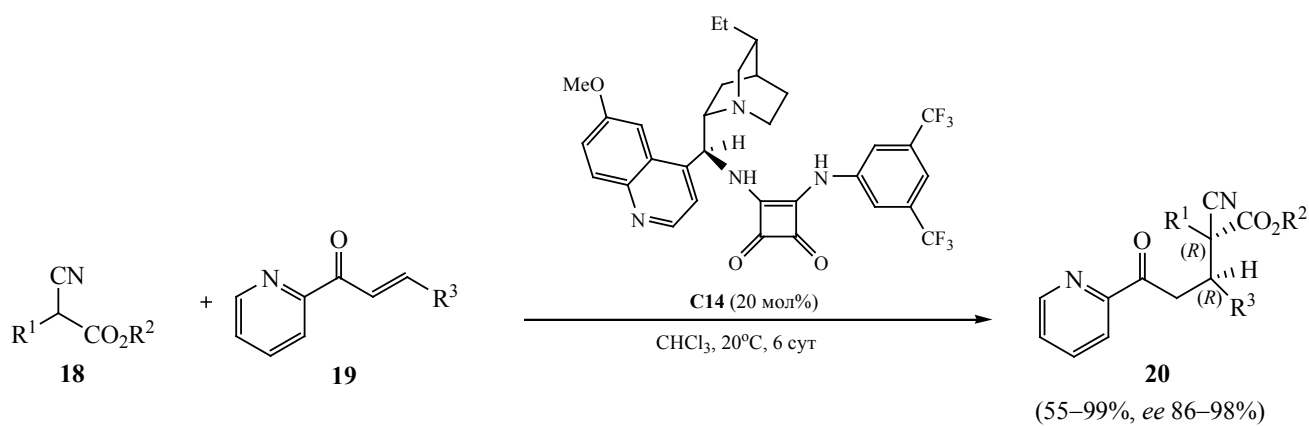


Таблица 7. Препаративные и оптические выходы соединений **23**

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %
H	H	Ph	93	98
H	H	1-Нафтил	94	96
H	H	2-Нафтил	88	97
H	H	2-ClC ₆ H ₄	81	95
H	H	2-BrC ₆ H ₄	83	96
H	H	4-CF ₃ C ₆ H ₄	25	96
H	H	3-MeOC ₆ H ₄	77	96
H	H	3-MeC ₆ H ₄	91	96
H	H	2-MeC ₆ H ₄	93	95
H	H	3,4(-OCH ₂ O-)C ₆ H ₃	91	92
H	H	2-Фурил	Следы	–
H	H	2-Тиенил	23	99
H	H	<i>n</i> -Бутил	50	95
H	H	Циклопентил	19	97
MeO	H	Ph	84	97
Me	Me	Ph	86	96
MeO	H	3-MeC ₆ H ₄	70	97
MeO	H	1-Нафтил	84	97
Me	Me	3,4(-OCH ₂ O-)C ₆ H ₃	76	89
F	H	Ph	70	97

дрокси-1,4-нафтохинонами **21** и нитроалкенами **22** протекала в среде дихлорметана в присутствии 0.5 мол% органокатализатора и 15 мол% AgOTf с выходами до 94% и энантиоселективностью до 98% (схема 17, табл. 7). Авторами был предложен механизм реакции (схема 18), включающий два каталитических цикла. Первый цикл – это энантиоселективная реакция Михаэля. Во втором каталитическом цикле происходит электрофильная активация алкина ионом Ag⁺, что облегчает селективную 6-эндо-диг-циклизацию, приводящую к промежуточному металлоорганическому соединению, демеаллирование которого приводит к продукту **23**.

В 2019 г. группой Янга на основе реакции присоединения по Михаэлю между 3-алкилиденосиндолами **24** и замещенными енонами **25** был синтезирован спирооксиндол **26**, содержащий пять четвертичных стереоцентров (схема 19) [20]. Оптимальные условия для проведения реакции – диэтиловый эфир, 30°C, 5 мол% катализатора. Продукты реакции были получены с выходами 26–92%, энантиоселективностью 14–98% и диа-

Таблица 8. Препаративные и оптические выходы спирооксиндолов **26**

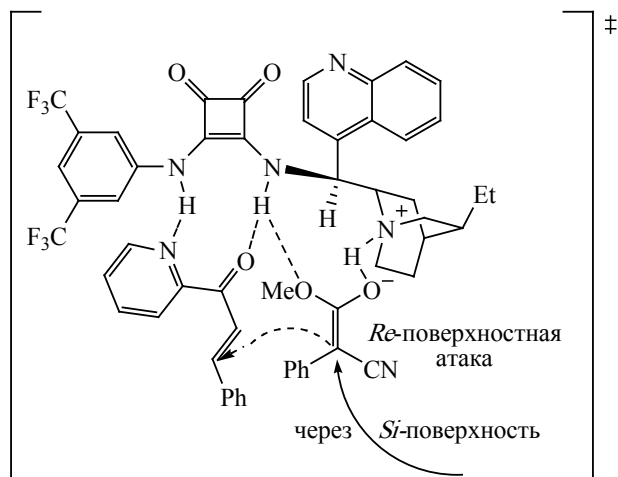
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %	ee, %
4-BrC ₆ H ₄	Ph	H	Boc	81	80
4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	H	Boc	86	84
4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	H	Boc	88	82
4-BrC ₆ H ₄	4-CNC ₆ H ₄	H	Boc	65	98
4-BrC ₆ H ₄	3-BrC ₆ H ₄	H	Boc	64	82
4-BrC ₆ H ₄	2-BrC ₆ H ₄	H	Boc	^a	–
4-BrC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	H	Boc	73	71
4-BrC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	H	Boc	81	68
4-BrC ₆ H ₄	2-Тиенил	H	Boc	91	34
4-BrC ₆ H ₄	Me	H	Boc	26	34
4-BrC ₆ H ₄	Ph	H	Ts	61	14
4-BrC ₆ H ₄	Ph	H	Ms	92	74
4-BrC ₆ H ₄	Ph	H	Moc	88	64
4-BrC ₆ H ₄	Ph	H	Fmoc	70	75
4-ClC ₆ H ₄	Ph	H	Boc	65	81
4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	H	Boc	54	77
4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	H	Boc	85	75
4-CHOC ₆ H ₄	Ph	H	Boc	61	80
3-FC ₆ H ₄	Ph	H	Boc	68	77
3-ClC ₆ H ₄	Ph	H	Boc	66	80
Ph	Ph	H	Boc	66	80
4-MeC ₆ H ₄	Ph	H	Boc	80	80
4-MeOC ₆ H ₄	Ph	H	Boc	81	84
1-Нафтил	Ph	H	Boc	70	84
4-BrC ₆ H ₄	Ph	5-Cl	Boc	86	66
4-BrC ₆ H ₄	Ph	6-Cl	Boc	88	81
4-BrC ₆ H ₄	CF ₂ CF ₃	H	Boc	59	80
4-MeC ₆ H ₄	4-CNC ₆ H ₄	H	Boc	90	88

^a Реакция не идет.

стероселективностью >25:1, что обусловлено, по мнению авторов, различием в структуре исходных соединений (табл. 8). Скрининг катализаторов (**C13**, **C16–C26**) показал большую эффективность скварамидных и тиомочевинных производных цинхонидина по сравнению с исходными алкалоидами цинхонидинового ряда. В данной реакции наилучшие результаты показал органокатализатор **C26**, содержащий фрагмент тиомочевины.

В работе [21] была реализована интересная реакция между 1,3-дикетонами **27** и ненасыщенными пиразолонами **28** (схема 20). На первой ста-

Схема 16.



дии реакция катализируется скварамидом **C27**, а циклизация образующегося промежуточного продукта протекает в присутствии молекулярного иода (схема 21). Реакция идет с высокими выходами, а применение хирального органокатализатора обеспечивает высокую энантиоселективность (до 99%) и диастереоселективность (до >99:1) процесса (табл. 9). Реакция легко масштабируется и представляет собой полезную стратегию для синтеза фармацевтических препаратов, содержащих спиро-дигидрофуранпиперазолоновый структурный фрагмент.

В 2019 г. Янг с сотр. представил каскадную реакцию присоединения по Михаэлю/лактонизации между 3-гидроксииндолами **30** и 3-фтор-

Таблица 9. Preparative и оптические выходы спиропазолонов **29**

R	Время, ч	Выход, %	ee, %	dr
Ph	8	97	99	>99:1
2-MeOC ₆ H ₄	8	86	99	>99:1
3-MeOC ₆ H ₄	10	80	91	>99:1
3-MeC ₆ H ₄	8	80	93	96:4
2-FC ₆ H ₄	8	93	94	97:3
3-FC ₆ H ₄	8	86	99	>99:1
4-FC ₆ H ₄	8	78	99	>99:1
3-ClC ₆ H ₄	10	92	94	>99:1
3-BrC ₆ H ₄	12	88	96	>99:1
4-BrC ₆ H ₄	16	73	95	99:1
3-NO ₂ C ₆ H ₄	20	71	99	98:2
4-NO ₂ C ₆ H ₄	20	74	91	>99:1
3-CF ₃ C ₆ H ₄	6	86	98	>99:1
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	10	74	96	>99:1
2-Тиенил	10	93	98	>99:1

этилиденоксидами **31** (схема 22), протекающую с образованием хиральных спирооксидолов **32** [22]. Реакция проходит в инертных условиях в присутствии 10 мол% хирального скварамида **C28** при комнатной температуре в смеси хлористый метилен–ацетонитрил (10:1). Соответствующие спиропроизводные **32** были получены с выходами 50–97% и достаточно высокими энантиоселективностью (до 98%) и диастереоселективностью (dr 98:2, табл. 10). Предполагается, что первой стадией реакции является присоединение по Михаэлю, катализируемое скварамидом **C28**, затем

Схема 17.

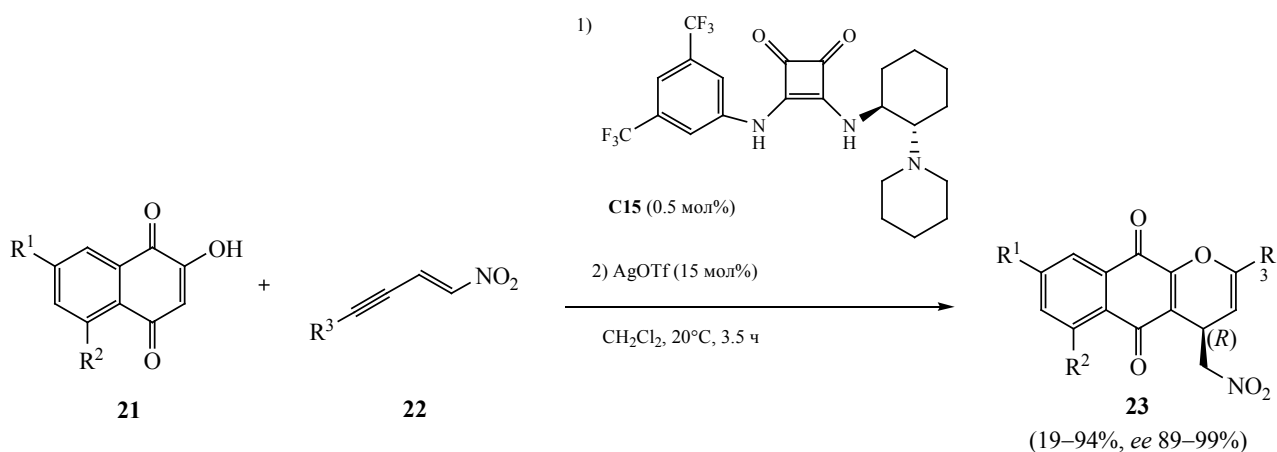
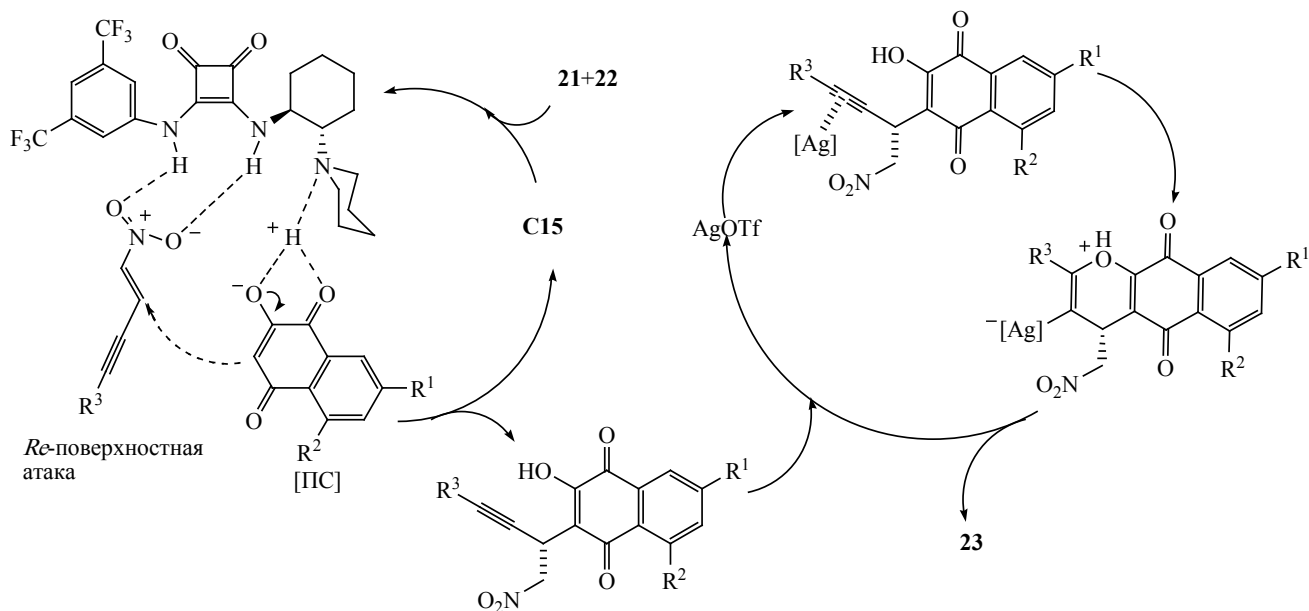


Схема 18.

Таблица 10. Препаративные и оптические выходы соединений **32**

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %	ee, %	dr
H	Me	Boc	H	96	97	98:2
4-Cl	Me	Boc	H	97	96	98:2
5-Cl	Me	Boc	H	97	96	98:2
5-Br	Me	Boc	H	95	97	98:2
5-F	Me	Boc	H	95	96	98:2
6-Cl	Me	Boc	H	95	96	98:2
7-Br	Me	Boc	H	82	96	99:1
5-Me	Me	Boc	H	70	96	93:7
5-MeO	Me	Boc	H	76	97	95:5
H	Bn	Boc	H	97	98	98:2
H	All	Boc	H	93	98	98:2
H	H	Boc	H	94	96	97:3
H	Me	Cbz	H	90	95	95:5
H	Me	CO ₂ Me	H	91	96	97:3
H	Me	Me	H	Реакция не идет		
H	Me	Boc	5-Me	96	97	98:2
H	Me	Boc	7-Me	96	97	96:4
H	Me	Boc	5-Cl	60	80	83:17
H	Me	Boc	5-Br	50	78	83:17
H	Me	Boc	5-F	68	85	85:5
H	Me	Boc	6-Cl	59	90	89:11
H	Me	Boc	6-Br	50	83	78:22
H	Me	Boc	6-F	60	90	87:13

имеет место внутримолекулярная лактонизация (схема 22, ПС), которая сопровождается расщеплением амидной связи C–N.

В работе [23] изучена каскадная реакция аза-присоединение по Михаэлю/циклизация по Михаэлю между 3-метилениндолинонами **33** и акриламидами **34**, которая приводит к получению соответствующих спиро[индолин-3,3'-пиперидин]-6'-онов **35** (схема 23). Реакция протекала в мягких условиях, с высокими выходами (до 99%), энантиоселективностью (>99%) и диастероселективностью (dr >20:1, табл. 11). По мнению авторов, активация акриламидов **34** третичным азотом хинолиновой части катализатора **C29** приводит к N-присоединению по Михаэлю к 3-метилениндолину **33** со стороны *Re*-поверхности, далее следует внутримолекулярное присоединение по Михаэлю со стороны *Si*-поверхности, приводящее к циклизации с получением стерически наименее затрудненного продукта (схема 24). Реакция была удачно масштабирована, что продемонстрировало эффективность и практическую значимость метода.

В последние годы активно начинает развиваться химия полимерных соединений, содержащих скварамидные структурные фрагменты. Органо-

Схема 19.

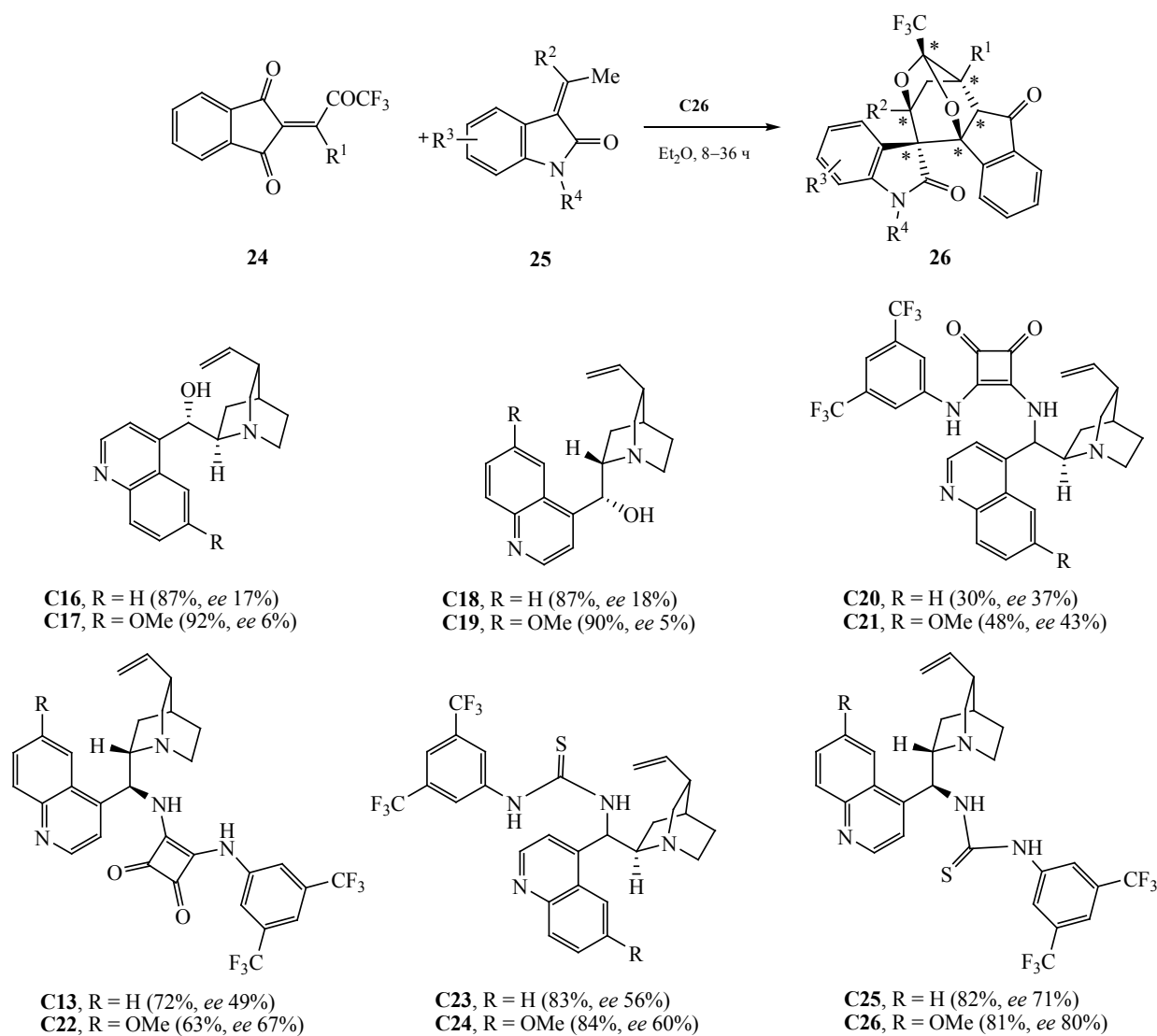


Схема 20.

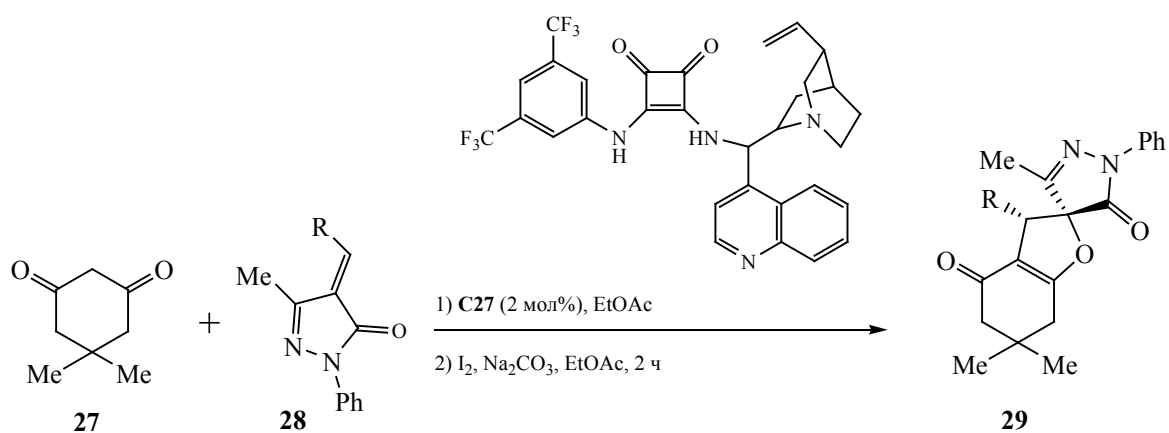


Схема 21.

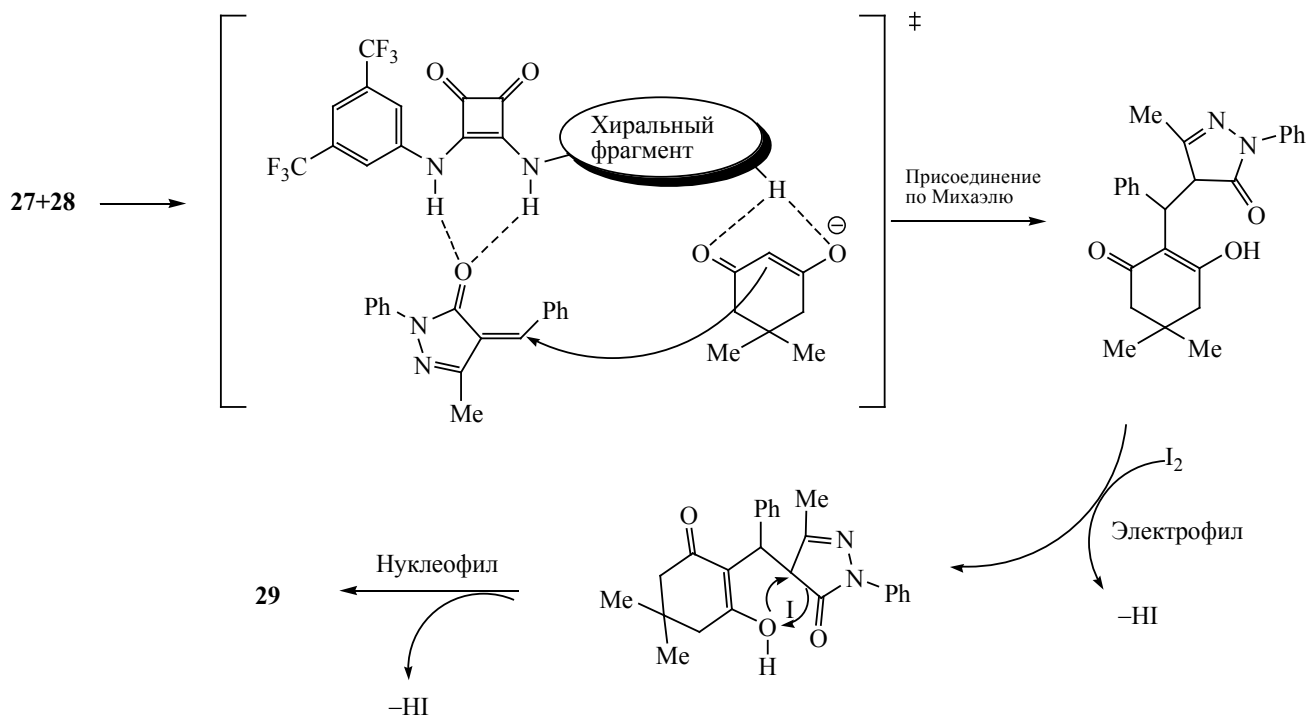


Схема 22.

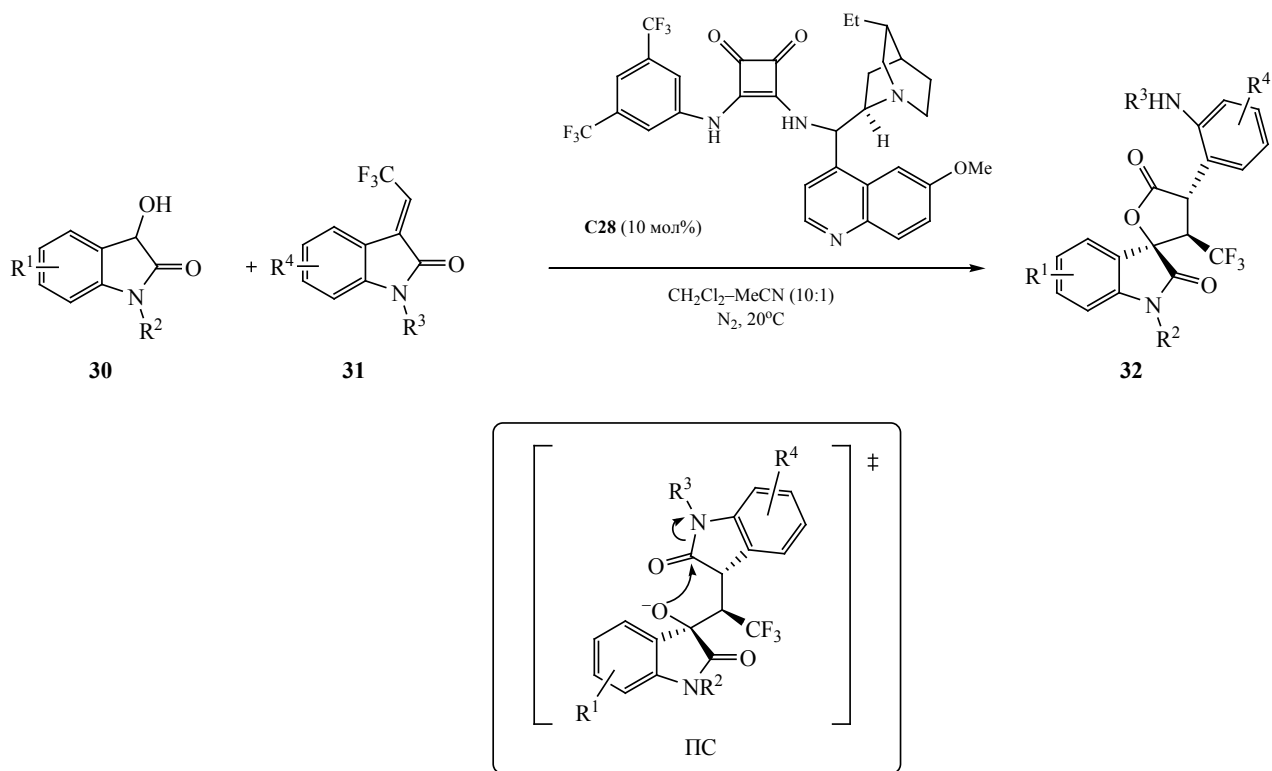


Таблица 11. Препаративные и оптические выходы спиро[индолин-3,3'-пиперидин]-6'-онов **35**

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %	ee, %
COOEt	H	H	Bn	H	84	97
COMe	H	H	Bn	H	49	95
COOMe	H	H	Bn	H	88	96
COO <i>t</i> -Bu	H	H	Bn	H	83	97
COOBn	H	H	Bn	H	91	96
COOEt	H	4-Cl	Bn	H	91	64
COOEt	H	4-Br	Bn	H	80	58
COOEt	H	5-Me	Bn	H	87	97
COOEt	H	5-NO ₂	Bn	H	95	97
COOEt	H	5-F	Bn	H	99	97
COOEt	H	5-Cl	Bn	H	95	99
COOEt	H	6-Cl	Bn	H	89	>99
COOEt	H	7-Me	Bn	H	48	96
COOEt	H	7-F	Bn	H	81	96
COOEt	H	H	Me	H	58	96
COOEt	H	H	<i>t</i> -Bu	H	34	92
COOEt	H	H	Bn	Me	Реакция не идет	
COOEt	H	H	Bn	Ph	53	96
COOEt	Me	H	Bn	H	65	96
COOEt	2-Фурил	H	Bn	H	23	91
COOEt	Ph	H	Bn	H	48	92
COOEt	3-ClC ₆ H ₄	H	Bn	H	61	91
COOEt	4-OMeC ₆ H ₄	H	Bn	H	41	91
COOEt	4-ClC ₆ H ₄	H	Bn	H	64	90
COOEt	4-BrC ₆ H ₄	H	Bn	H	63	92
COOEt	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	Bn	H	59	89

катализаторы на основе таких полимерных цепей привлекательны тем, что они легко регенерируются из реакционных смесей без потери активности.

В 2018 г. Уллах и Итсано сообщили о синтезе хиральных скварамидных полимеров, содержащих хининовый фрагмент [24]. Наличие в молекуле скварамиды винильной группы позволило использовать полимеризацию по Мизороки–Хеку с участием ароматических иодидов. Реакция между хининовым скварамидным димером **36** и 1,4-диодбзолом протекала гладко в среде ДМФА при 100°C в присутствии Pd(OAc)₂, давая с выходом до 99% хиральный полимер **30** с молекулярной массой около 4000 г/моль (схема 25). Той же группой исследователей был описан другой тип хиральных скварамидных полимеров, полученных на основе реакции метатезиса хинина [25]. Полимеризация скварамидного димера **37** в присутствии 5 мол% катализатора Ховейды–Граббса второго поколения протекает гладко в среде ДМФА при 100°C и приводит к образованию хирального полимера **31** (*M_w* ~6000 г/моль) с препаративным выходом 88% (схема 26). В отличие от полимеризации Мизороки–Хека, полимеризация на основе реакции метатезиса обеспечивает более жесткую конформацию хирального полимера и не требует использования вторичных мономеров (например, ароматических диодидов).

Каталитическую активность этих полимеров проверяли в реакции присоединения по Михаэлю между 2-оксоциклопентанкарбоксии-

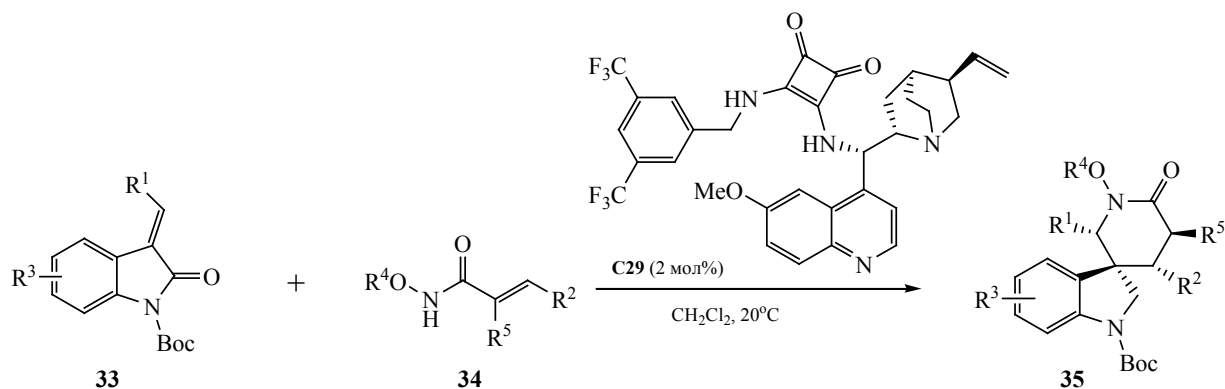
Схема 23.

Схема 24.

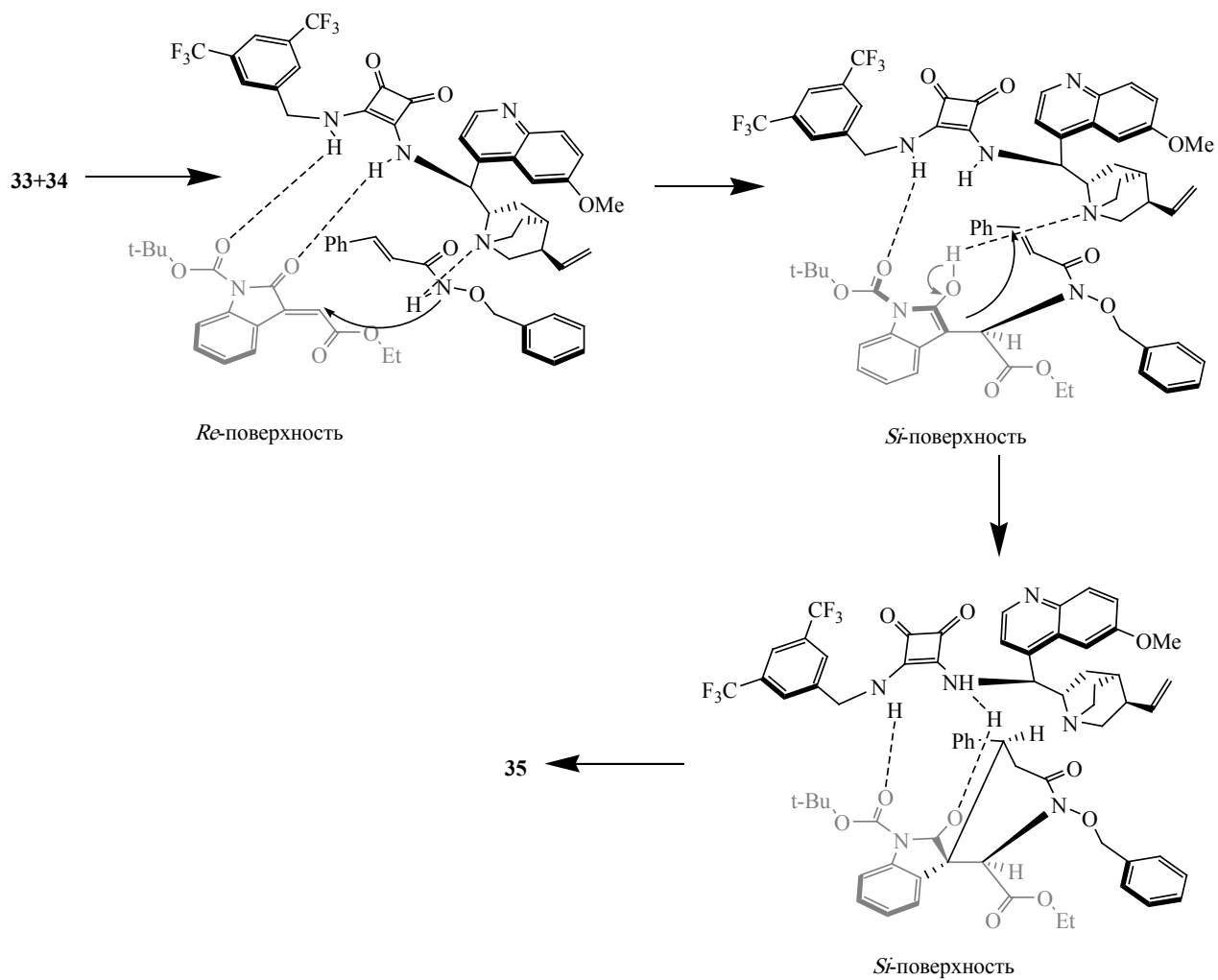
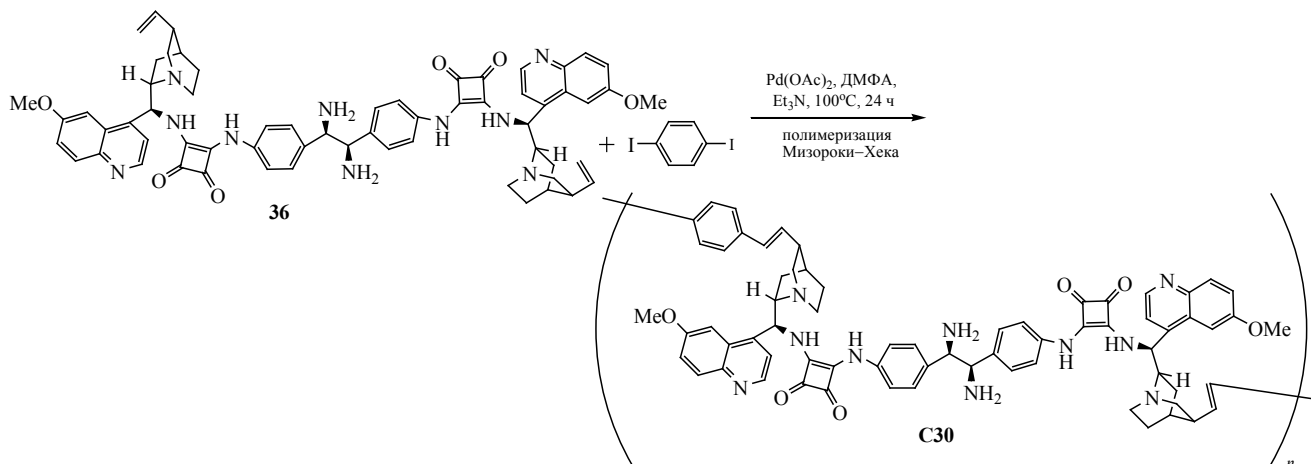


Схема 25.



латом **38** и *транс*- β -нитростиролом **2** (схема 27). Реакция в присутствии **C30** протекала в среде ацетонитрила при -10°C , в результате был получен продукт **39** с высоким выходом (99%), энантиоселективностью (98%) и диастероселективностью ($dr > 100:1$). Реакция с катализатором **C31** протекала в дихлорметане при 40°C и приводила к образованию энантиомера **40** с выходом 82%, энантиоселективностью 99% и диастероселективностью $dr > 100:1$. Оба полимера хорошо растворимы в сильнополярных растворителях, таких как ДМФА и ДМСО, но нерастворимы в большинстве других растворителей, поэтому их легко выделить из реакционной смеси простым фильтрованием и использовать повторно. При повторном использовании катализаторов **C30** и **C31** величины выходов, диастероселективности и энантиоселективности продуктов реакции изменяются незначительно.

В 2019 г. Итсано и Чханда синтезировали хининсодержащий хиральный гиперразветвленный

полимер (НВР) **C32** с помощью реакции Мизорки–Хека между хинин-скварамидным димером **37** и разветвленным ароматическим иодидом; выход полимера составил около 60%, молекулярная масса около 46000 г/моль [26] (схема 28). Хиральный полимер **C32** был использован в аналогичной реакции Михаэля, в результате которой был получен энантиомер **40** с выходом до 88% и энантиоселективностью 99% (схема 27). Авторы выдвинули предположение о влиянии структуры полимера на стереоселективность протекания реакции, которая, по их мнению, может зависеть от конформационной жесткости остова полимерного катализатора.

В последнее время стали популярны так называемые ковалентные органические структуры (Covalent Organic Frameworks, COFs), которые являются классом кристаллических полимеров со структурной периодичностью, присущей им пористостью и состоящие из сшитых органических

Схема 26.

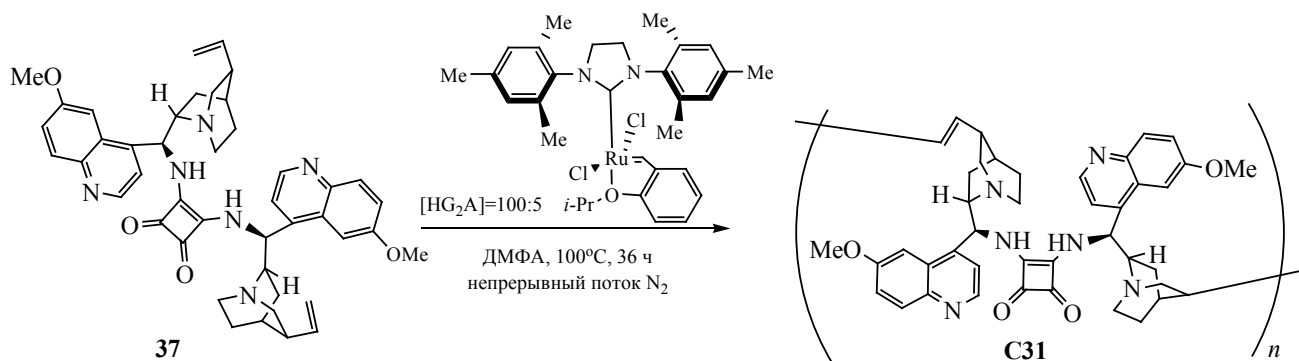


Схема 27.

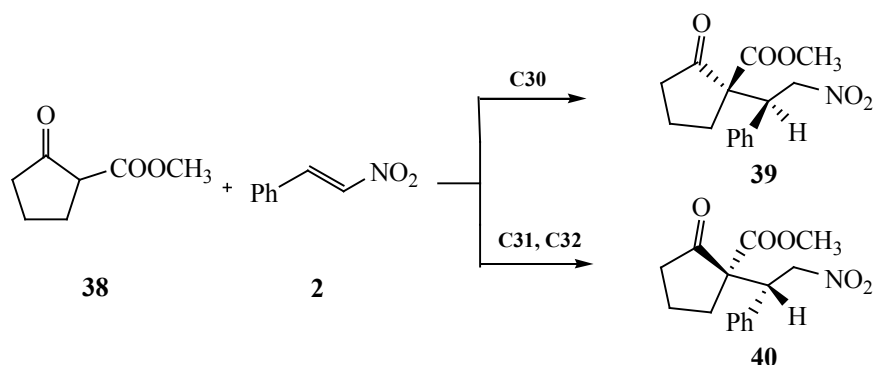


Таблица 12. Preparative yields of compounds **45**

R	R ¹	R ²	Выход, %
H	H	H	95
H	H	OCH ₂ CH ₃	98
H	H	OCH ₃	98
H	CH ₃	OCH ₃	71
CH ₃	H	H	92
OCH ₃	H	H	74
Cl	H	H	63
Br	H	H	73
Br	H	H	73

строительных блоков. В работе [27] на основе реакций конденсации соединений **41** и **42** были успешно синтезированы каталитические скварамид-связанные COFs с высококристаллической структурой и высокой пористостью (схема 29). Эффективность полученного органокатализатора была проверена на реакциях присоединения по Михаэлю между 1,3-дикарбонильными соединениями **44** и производными (*E*)-(2-нитровинил)-бензола **43** (схема 30). Реакция протекает в присутствии 10 мол% катализатора **COF-SQ** в среде толуола при 50°C, давая продукты **45** с выходами 63–98% (табл. 12).

В работе [28] был предложен метод модификации микропористого полимера **PIM1** через введение хирального скварамидного фрагмента (схема 31). Каталитические свойства полученного полимерного катализатора **PIM2** были изучены в реакциях *транс*-β-нитростирола **2** и 1,3-дикарбонильных соединений **46**, а также в реакции 2-гидроксиинитростирола **48** и малононитрила **49** (схема 32). Для продуктов **47** был достигнут максимальный оптический выход *ee* 92% (табл. 13). Хромен **50** был получен с умеренной энантиоселективностью (67%).

На данный момент полимерные скварамидные катализаторы испытывают на возможность внедрения в химическое производство. В работе [29] сообщалось о получении циклодекстрина, модифицированного скварамидом (**CD-2**) и изучении его каталитических свойств в реакции Михаэля между *транс*-β-нитростиролом **2** и 1,3-дикарбонильными соединениями **44** в среде различных растворителей в реакторе проточного типа (схема 33). Наилучший препаративный выход (95%) был получен в среде диметилкарбоната, а наилучшая энантиоселективность (99%) – при использовании 2-метилтетрагидрофурана в качестве растворителя и 1,3-дифенилпропан-1,3-диона в

Схема 28.

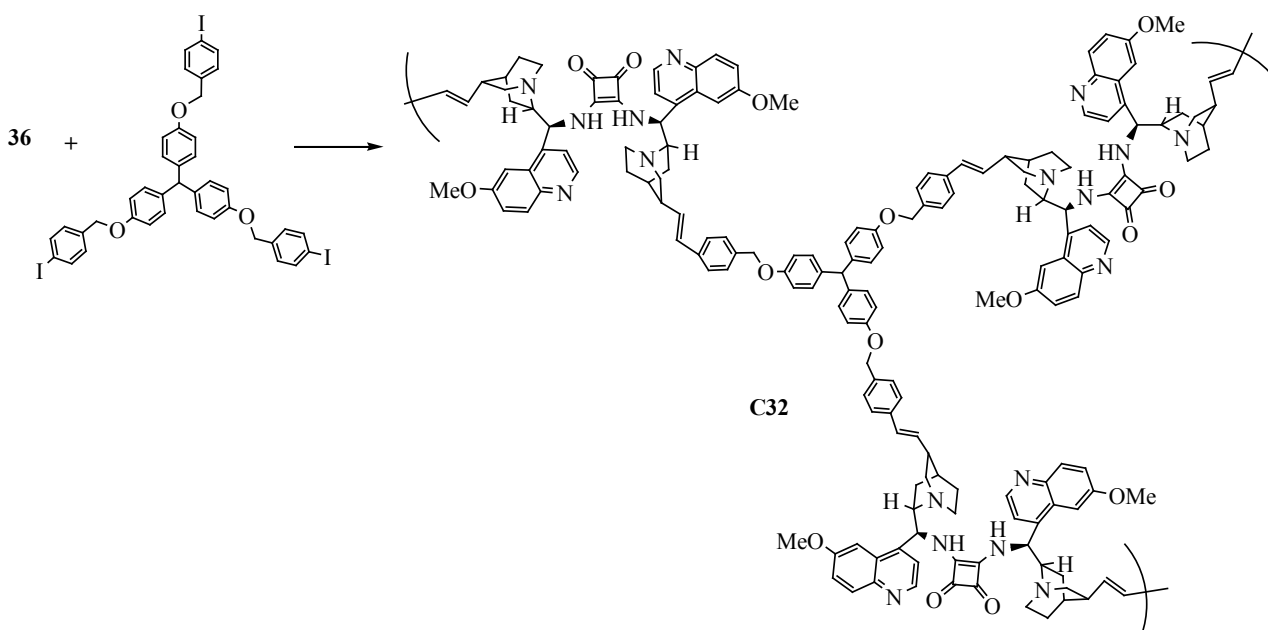


Схема 29.

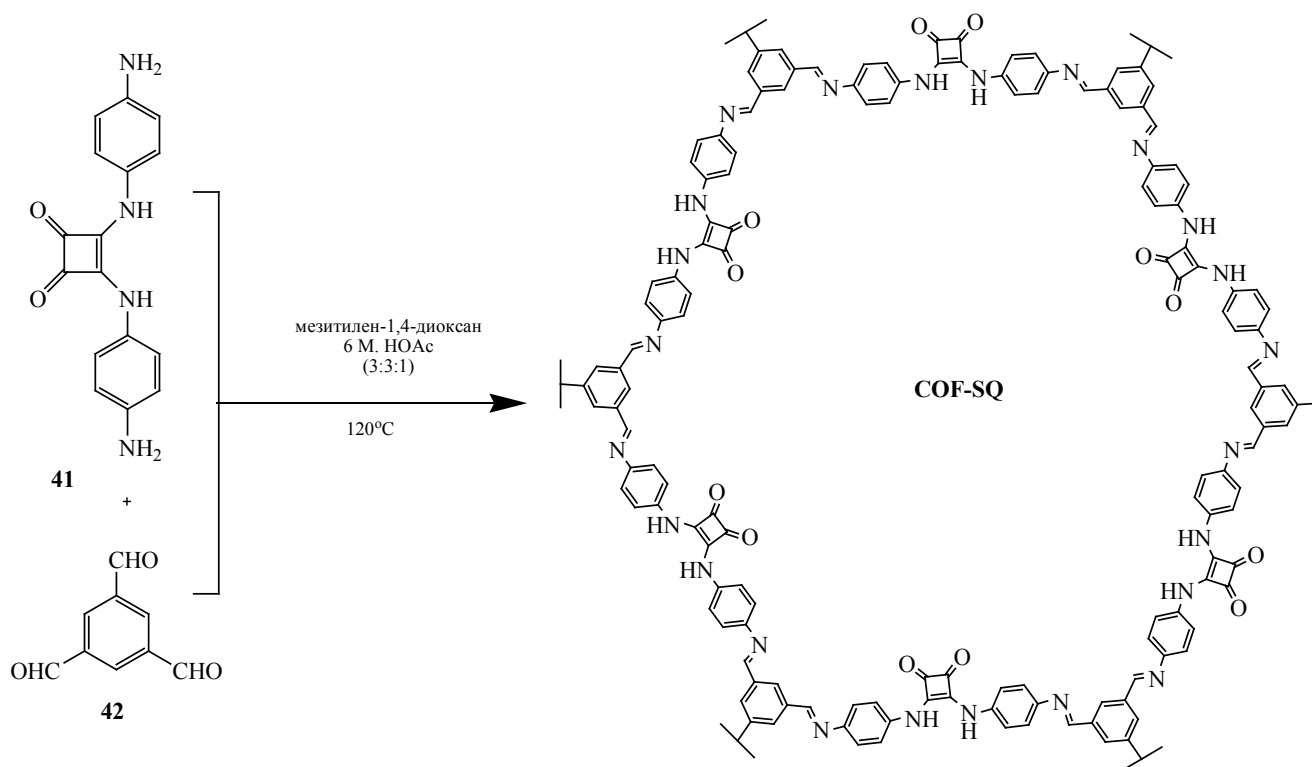
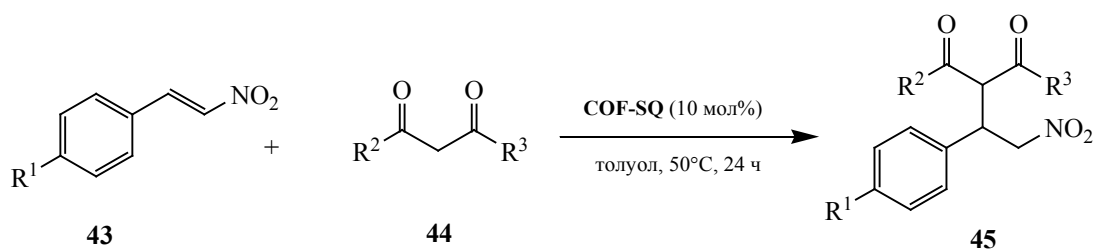


Схема 30.



качестве второго субстрата (схема 34). Используя встроенную в проточный реактор мембранную сепаративную установку, авторам удалось добиться 100%(!) регенерации катализатора из реакционной смеси. В работе сделан вывод о том, что благодаря стабильности, возобновляемости и отсутствию

токсичности циклодекстрина данный катализатор хорошо подходит для промышленного использования.

В работе [30] был синтезирован новый, функционализированный по верхнему ободу, каликсарен-скварамидный катализатор **C33**, содержа-

Таблица 13. Препаративные и оптические выходы соединений 47

R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Выход, %	dr	er
OEt	H	OEt	12	69	–	81:19 (S)
Me	H	Me	1	72	–	96:4 (S)
–(CH ₂) ₃ –	–(CH ₂) ₃ –	OEt	1	89	91:9	81:19 (S,R) ^a

^a Для основного диастереомера.

Схема 31.

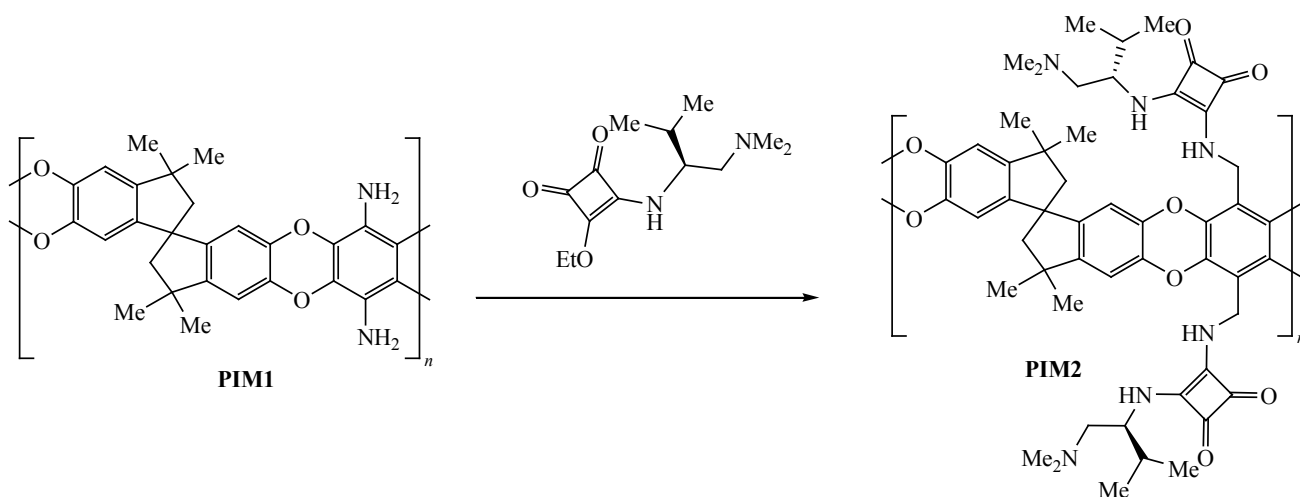


Схема 32.

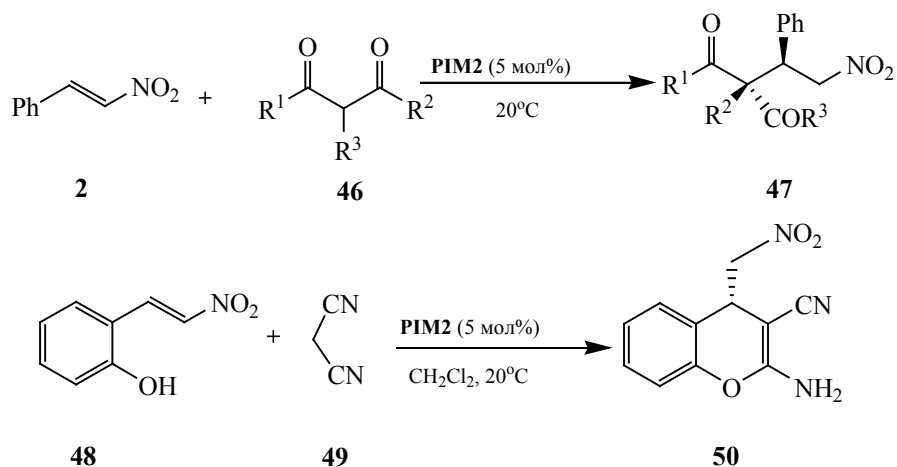
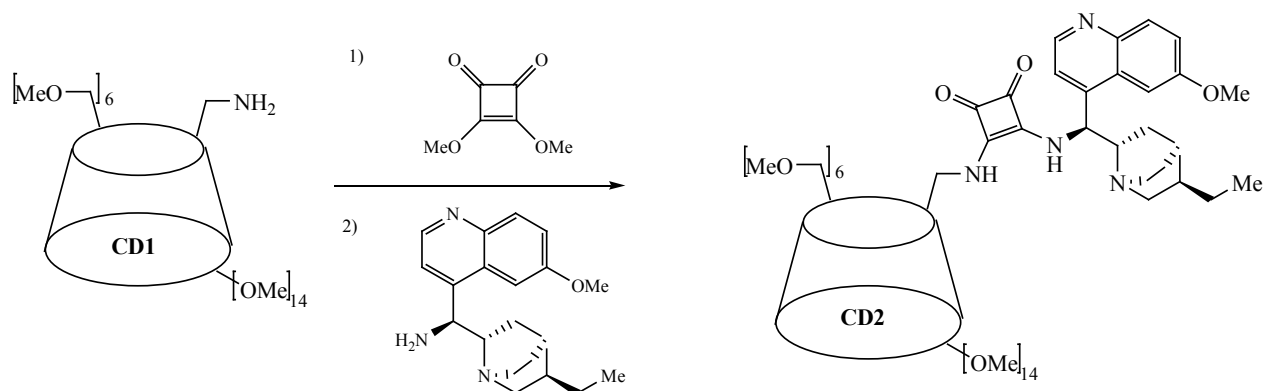


Схема 33.



ший циклогександиаминовые фрагменты. Данный катализатор использовался в энантиоселективной реакции Михаэля между циклогексан-1,3-дионом **53** и (*E*)-этил-2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом **52**.

Реакция протекала в среде дихлорметана при комнатной температуре с использованием 2.5 мол% хирального органокатализатора **С33**, и приводила к получению продукта **54** с высоким выходом.

Схема 34.

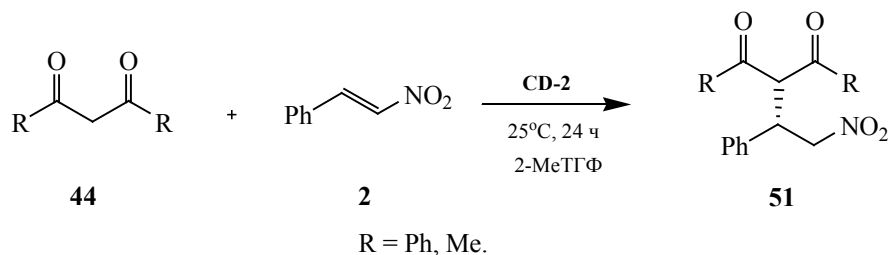
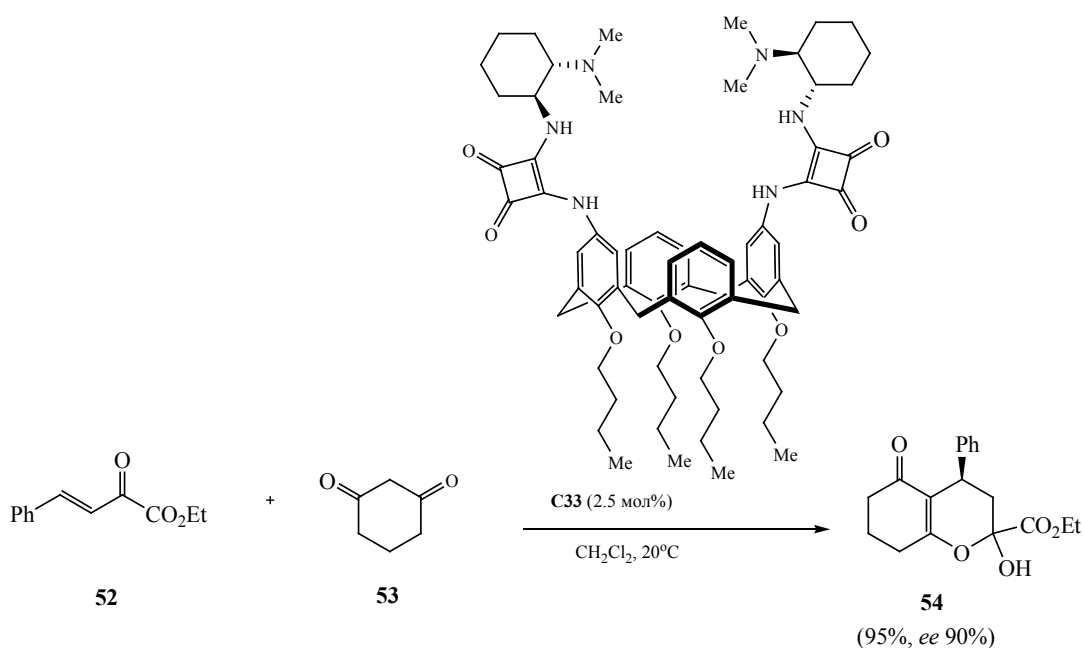


Схема 35.



дом (до 95%) и энантиоселективностью (до 90%, схема 35). Была предложена модель каталитического переходного состояния, которая включает активацию α -кето-эфирной группы субстрата **52** через две водородные связи, одновременно енольная форма соединения **53** взаимодействует с третичным амином другого скварамидного фрагмента. Роль каликсареновой полости заключается в фиксации бензольного кольца посредством $\pi \cdots \pi$ -стекинг-супрамолекулярного взаимодействия по типу *гость-хозяин*, что облегчает стереоселективную атаку субстрата **53** (схема 36). В этой же работе были получены каликсарены, функционализированные скварамидами по нижнему ободу,

которые показали меньшую каталитическую активность.

3. РЕАКЦИЯ МАННИХА

В работе [31] была исследована энантиоселективная реакция Манниха между α -кетоамидами **55** и *n*-нозилиминами **56** (схема 37). Реакция протекала при -20°C в хлороформе. Скрининг различных органокализаторов показал, что скварамидные катализаторы обеспечивают наилучшую энантиоселективность (до 92%) и высокий выход продукта (более 95%). Большинство реакций проводилось в присутствии 20 мол% катализатора,

Таблица 14. Preparative and optical yields of compounds **57**

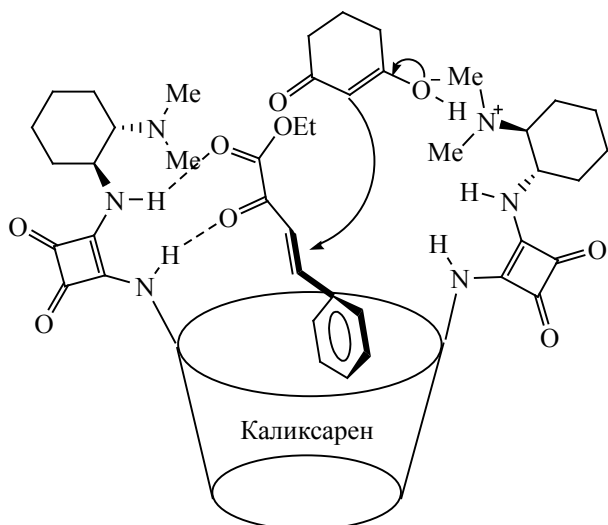
R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %	dr
<i>i</i> -Pr	Bn	Ph	70	99	95:5
<i>i</i> -Pr	Bn	<i>n</i> -Пентил	59	66	99:1
4-Морфолинил	Bn	Ph	71	80	95:5
4-Морфолинил	Bn	4-MeC ₆ H ₄	73	84	99:1
4-Морфолинил	Bn	4-ClC ₆ H ₄	75	76	95:5
Bn	Ph	Ph	82	94	95:5
Bn	2-Нафтил	Ph	75	90	99:1
Bn	Аллил	Ph	77	92	97:3

однако при уменьшении загрузки катализатора до 5 мол% энантиоселективность и выход продукта сохранялись (табл. 14). Наблюдаемая диастереоселективность и энантиоселективность процесса объясняется с помощью реакционной модели, в которой *Re*-поверхность *Z*-енолята взаимодействует с *Re*-поверхностью имина. Авторы предположили, что депротонированный нуклеофил фиксируется водородными связями, а протонирование имина активирует электрофил, ориентируя его непосредственно в момент взаимодействия (схема 38).

В работе [32] продемонстрировано влияние хинин-скварамидного катализатора на протекание энантиоселективной реакции Манниха между различными имидами **58** и дитиомалонатами **59** (схема 39). Продукты реакции были получены с препаративными выходами до 99% и энан-

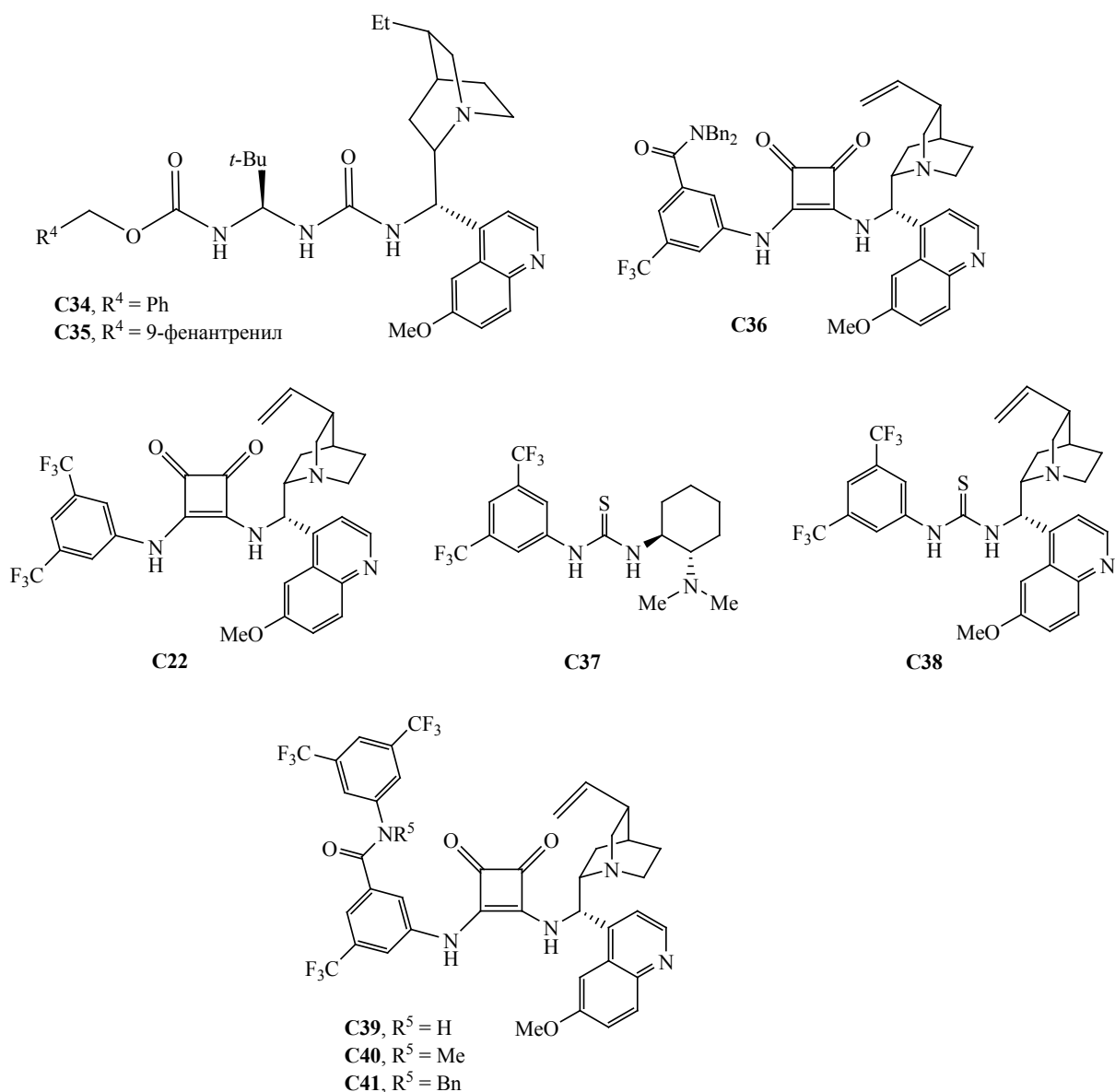
тиоселективностью до 99% при использовании 0.5 мол% катализатора в среде дихлорметана при –50°C (табл. 15).

В работе [33] рассмотрен синтез 3-амино-2-оксидолов с помощью катализируемой скварамидом реакции Манниха между ацетилацетоном **1** и имидами изатина **61** (схема 40, табл. 16). Реакция протекает в присутствии 1 мол% органокатализатора в среде диэтилового эфира при комнатной температуре. На схеме 40 представлена возможная модель переходного состояния: на первом этапе третичный амин хининной части органокатализатора активирует 1,3-дикарбонильное соединение через депротонирование, образующийся енол сближается с кетимином, который, в свою очередь, активирован водородными связями сквадрамидной группы. При этом стерически объемная ада-

Схема 36.**Таблица 15.** Preparative and optical yields of compounds **60**

R	Выход, %	ee, %
Ph	99	99
4-MeC ₆ H ₄	90	95
3-MeC ₆ H ₄	92	95
4-CF ₃ C ₆ H ₄	85	90
1-Нафтил	87	98
4-FC ₆ H ₄	87	88
4-ClC ₆ H ₄	90	95
3,5-Cl ₂ C ₆ H ₄	82	93
Тиен-3-ил	91	94
Циклогексил	89	92
C ₆ H ₅ C ₂ H ₅	90	92

Схема 37.



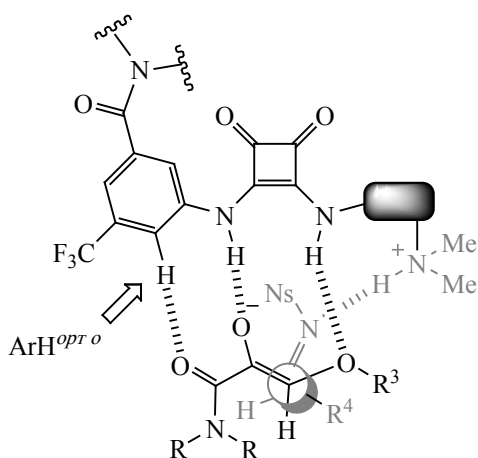
мантильная группа препятствует подходу к *Si*-поверхности кетимина и способствует селективной атаке енола со стороны *Re*-поверхности.

В работе [34] исследована трехкомпонентная реакция Манниха между 5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-аминами **63**, ароматическими альдегидами **64** и эфирами малоновой кислоты **65**. Реакция протекала в среде толуола, в присутствии 10 мол% катализатора при 60°C (схема 41, табл. 17). Некоторые из полученных производных **66** показывали

потенциальную противовирусную активность против вируса табачной мозаики.

В работе [35] исследовано использование различных органокализаторов в реакции Манниха между α,α -дицианоолефинами **68** и *N*-Вос-кетиминами **67** из изатинов. Лучшие результаты были получены при использовании 10 мол% скварамидного органокализатора **C45** в смеси растворителей CHCl_3 -метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ) (1:1) при -20°C: препаративные выходы

Схема 38.



продуктов реакции **69** составляли до 96%, энантиоселективность – до 96% (схема 42, табл. 18). Авторами был предложен механизм реакции, в котором третичный азот скварамидного катализатора депротонирует α,α -дицианоолефин, координируя его и удерживая в непосредственной близости от второго реактанта, в то же время NH-фрагменты сквадрамида активируют кетимин через водородные связи. Атака *Re*-поверхности кетимина

активированным α,α -дицианоолефином приводила к желаемым продуктам реакции Манниха **69** (схема 43). Для проверки синтетической эффективности методики реакцию проводили в граммовых количествах, при этом наблюдалось незначительное снижение энантиоселективности (до 94%). Авторы использовали полученный продукт в ряде синтетических трансформаций для построения гетероциклического остова MDM2 ингибитора **70** (схема 44).

В 2018 г. была описана асимметрическая реакция Манниха между пиразоламидами **71** и циклическими трифторметилкетимидами **72**, катализируемая скварамидами [36]. В ходе реакции были получены производные дигидрохиназолинона **73**, содержащие смежные четвертичные и третичные стереогенные центры (схема 45). Реакция протекала в среде дихлорметана при 30°C в присутствии 10 мол% катализатора **C22** с высокими препаративными выходами (до 99%), энантиоселективностью (до 99%) и диастереоселективностью (*dr* >20:1, табл. 19). Предложенный механизм процесса включает стадию депротонирования пиразоламида третичным амином хинуклидильного фрагмента катализатора с образованием ионов ам-

Таблица 16. Препаративные и оптические выходы соединений **62**

R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Выход, %	ee, %
Me	H	Boc	3	92	99
H	H	Boc	22	97	98
Ac	H	Boc	29	29	92
Bn	H	Boc	4,5	96	99
Et	H	Boc	29	42	99
H	H	CO ₂ Et	5	70	96
H	H	Cbz	29	72	91
H	H	PMP		Реакция не идет	
Me	H	Cbz	26	88	97
Me	H	CO ₂ Et	26	81	98
Me	5-MeO	Boc	5	92	>99
Me	5-Me	Boc	5	89	97
Me	7-Cl	Boc	26	94	97
Me	6-Cl	Boc	4,5	95	85
Me	6-Br	Boc	4,5	92	90
Me	7-F	Boc	5	96	96
H	5-Br	Boc	5	88	41
H	5-F	Boc	5	98	88
H	5,7-Me ₂	Boc	29	84	88

Таблица 17. Preparative and optical yields of compounds **66**

R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Выход, %	ee, %
H	H	Me	60	84	93
2,4-Cl ₂	3,4-Cl ₂	Me	60	85	98
3-F	3,4-Cl ₂	Me	60	81	87
2,4-Cl ₂	2,3-Cl ₂	Et	60	80	95
2,4-Cl ₂	2-F	Et	72	75	80
4-Cl	2,3-Cl ₂	Et	60	90	>99
4-Cl	2-F	Et	60	82	90
3-F	3,4-Cl ₂	Et	72	71	84

Таблица 18. Preparative and optical yields of compounds **69**

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %
H	H	H	87	95
5-CH ₃ O	H	H	80	82
5-CH ₃	H	H	80	93
5-Cl	H	H	73	88
5-Br	H	H	88	87
6-Br	H	H	92	92
H	4-Cl	H	87	95
H	4-Br	H	88	95
H	3-F	H	83	93
H	H	4-F	80	94
H	H	4-Cl	90	93
H	H	4-Br	87	94
H	H	4-CH ₃	83	88
H	H	3-Cl	95	96
H	H	3,4-Cl ₂	96	95

Схема 39.

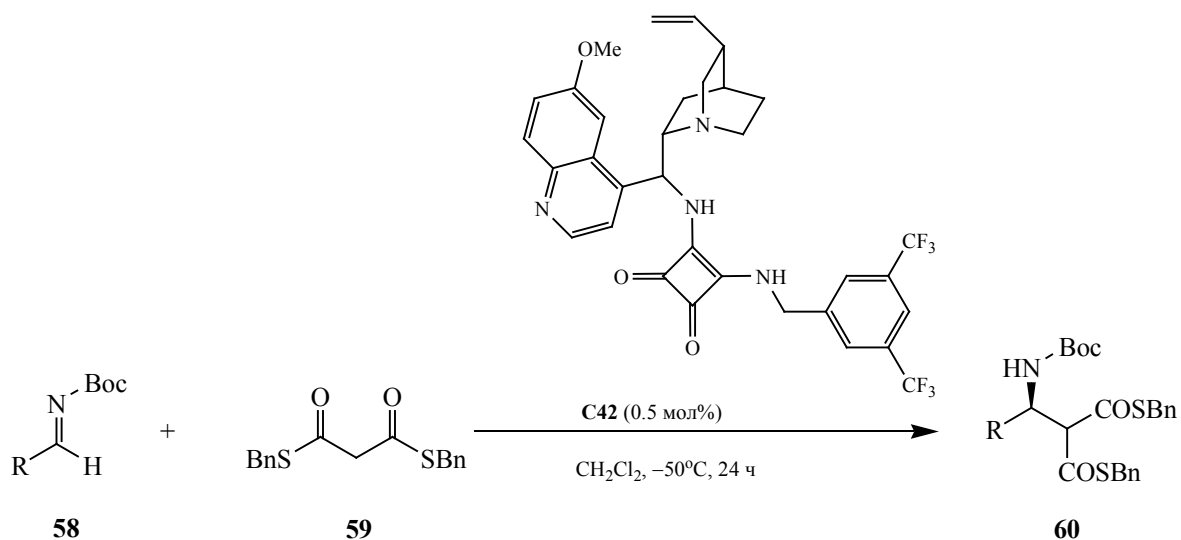
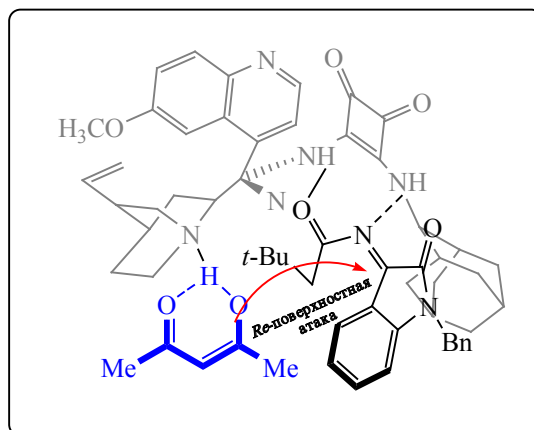
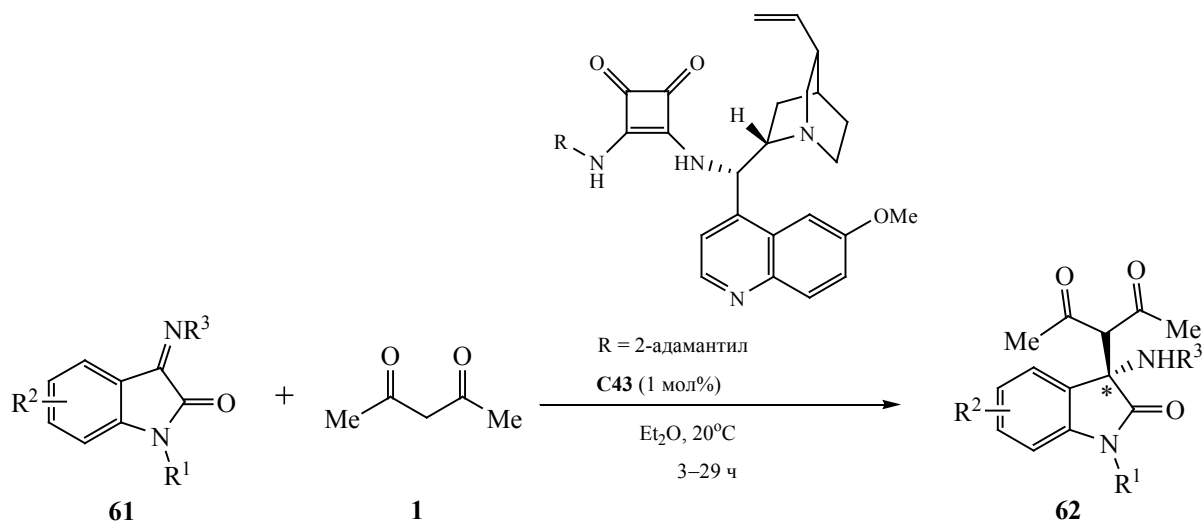


Схема 40.



мония и енолята, при этом между азотом пиразольного кольца и протоном образовавшейся четвертичной соли возможно образование водородной связи. Одновременно с этим положение кетимина контролируются непосредственно скварамидной частью катализатора также посредством межмолекулярных водородных связей. Дальнейшее взаимодействие происходит преимущественно между *Re*-поверхностью енолизированного пиразоламида и *Re*-поверхностью кетимина (схема 46).

В 2019 г. Юань с сотр. изучили органокаталитическую реакцию различных иминов пиразолин-5-она **74** с кетокислотами **75**. Авторами были получены пиразолоны **76** с высокой энантиоселективностью (до 94%) и выходами (до 99%, схема 47, табл. 20) [37]. Скрининг катализаторов (20 мол%)

в толуоле показал, что скварамидные катализаторы **C48–C50** обеспечивают наиболее высокую энантиоселективность (84–88%) по сравнению с хинином **C46** (*ee* 56%) и производным тиомочевины **C47** (*ee* 57%, схема 47). Показавший лучшие результаты катализатор **C50** был затем использован в серии реакций, проведенных в среде оптимального растворителя (ацетонитрила) при 0°C .

4. РЕАКЦИЯ ПИКТЕ–ШПЕНГЛЕРА

В работе [38], опубликованной в 2018 г., исследована энантиоселективная реакция Пикте–Шпенглера между производными триптамина **77** и альдегидами **78**, катализируемая хиральными производными скварамида (схема 48). Реакция протека-

Схема 41.

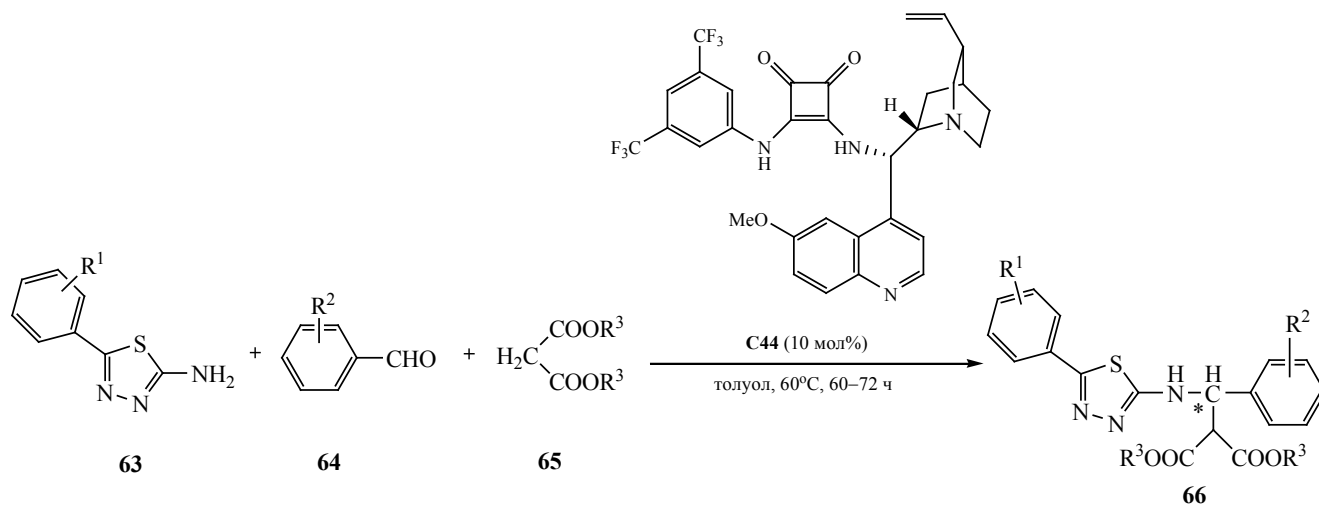


Схема 42.

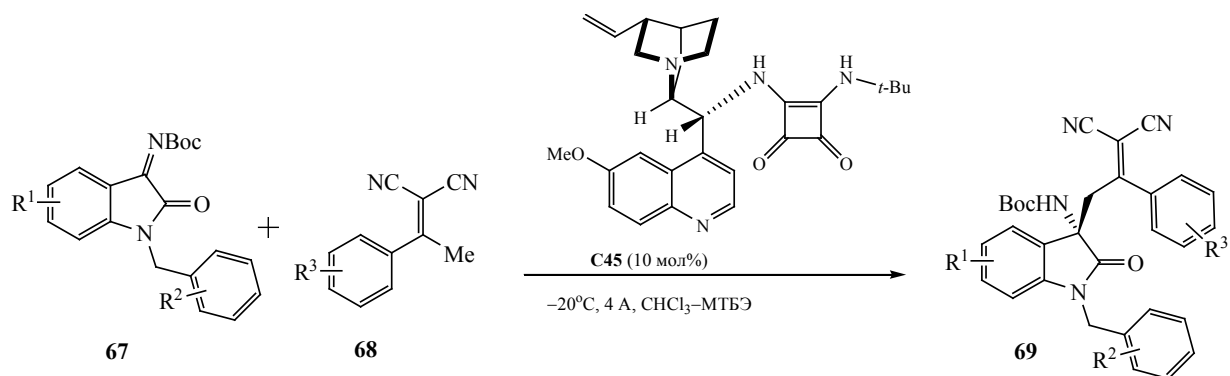


Схема 43.

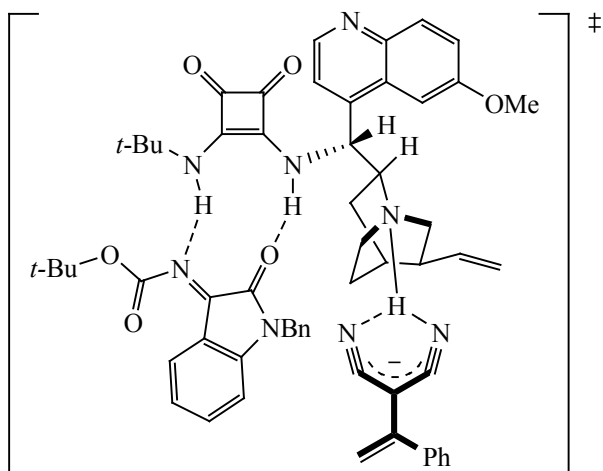


Схема 44.

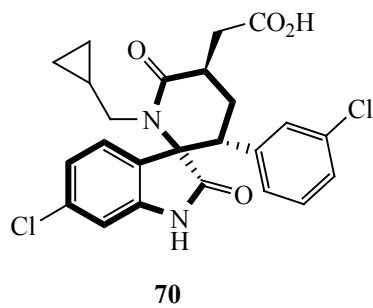
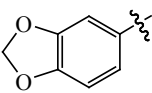


Таблица 19. Preparative and optical yields of dihydroquinazolinones **73**

R ¹	R ²	Ar	Время, ч	Выход, %	ee, %	dr
H	Cl	4-CF ₃ C ₆ H ₄	11	83	93	>20:1
H	Cl	4-BrC ₆ H ₄	11	90	98	>20:1
H	Cl	4-ClC ₆ H ₄	39	49	99	>20:1
H	Cl	4-FC ₆ H ₄	45	70	95	>20:1
H	Cl	3-ClC ₆ H ₄	45	83	98	>20:1
H	Cl	2-ClC ₆ H ₄	64	39	95	>20:1
H	Cl	4-MeC ₆ H ₄	18	96	99	>20:1
H	Cl	4-MeOC ₆ H ₄	21	79	98	>20:1
H	Cl		76	99	98	>20:1
H	Cl	4-PhC ₆ H ₄	11	99	99	>20:1
H	Cl	2-Нафтил	48	93	99	>20:1
H	Cl	2-Тиенил	64	96	94	>20:1
CH ₃	Cl	Ph	65	17	85	>20:1
H	CH ₃	H	70	38	99	>20:1
H	PMB	H	70	51	98	>20:1
H	OCH ₃	H	70	59	97	>20:1

ла в смеси толуол–дихлорметан (1:1) в присутствии 20 мол% катализатора **C51** и приводила к производным 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]-индола **79** с выходами до 95% и энантиоселективностью до 99% (табл. 21). По мнению авторов, каталитический цикл включает активацию альдегида через образование водородных связей со скварамидной частью катализатора (интермедиат **80**), затем происходит атака нуклеофила **77**, в результате которой образуется интермедиат **81**, который после дегидратации превращается в ионную пару **82** (схема 49). Интермедиат **82** подвергается внутримолекулярной реакции Манниха с образо-

ванием **83**. На последней стадии каталитического цикла происходит протонный сдвиг в **83**, что приводит к продукту реакции **79**, при этом катализатор возвращается в реакционную систему.

5. РЕАКЦИЯ ФРИДЕЛЯ–КРАФТСА

В работе [39] изучено влияние скварамидного катализатора на протекание асимметричной каскадной реакции Фриделя–Крафтса/лактонизации с участием 3-трифторэтилиденноксиндолов **31** и нафтолов **84**, **86**, приводящей к производным α -арил- β -трифторметилдигидрокумарина **85** и **87** с высокими выходами (до 99%), превосходной

Схема 45.

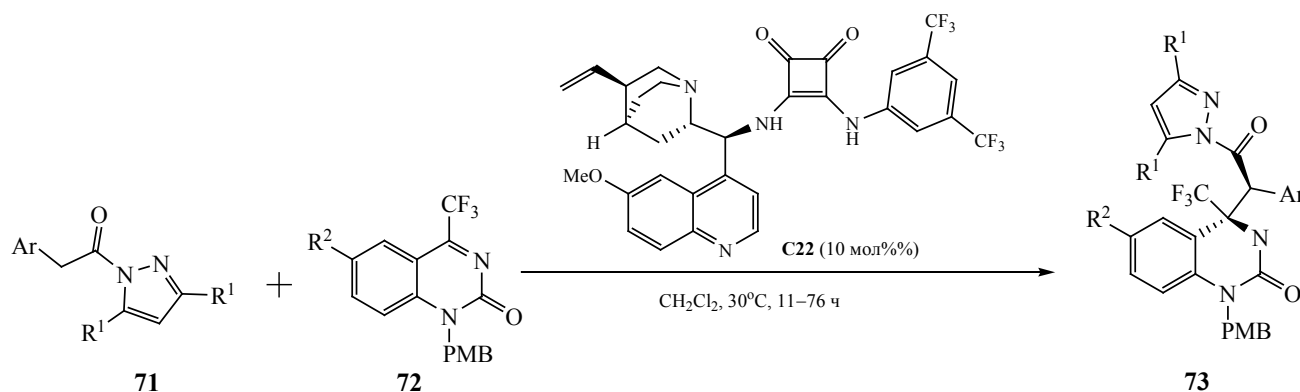
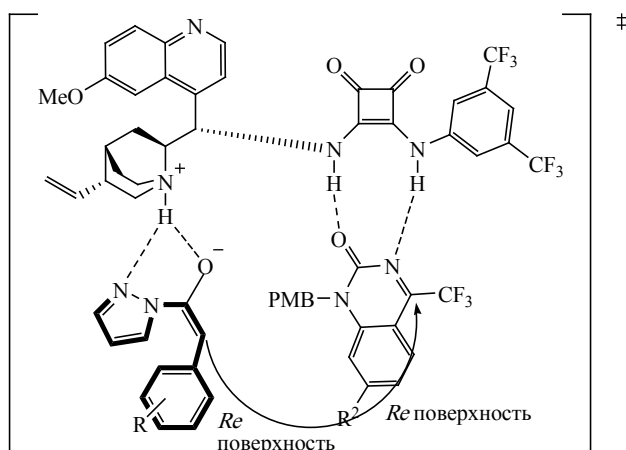


Схема 46.



энантиоселективностью (до 99%) и диастереоселективностью ($dr > 20:1$, табл. 22 и 23). Реакцию проводили в среде дихлорметана в присутствии 2.5 мол% катализатора **C52** (схема 50). Данная реакция представляет собой новый метод энантиоселективного синтеза дигидрокумаринов с группой CF_3 в β -положении. Также стоит отметить, что

данная реакция представляет собой первый пример процесса, включающего расщепление амидной связи C–N с одновременной этерификацией в мягких органокалитических условиях.

В 2016 г. группа исследователей под руководством Педро разработала энантиоселективный метод алкилирования по Фриделю–Крафтсу гидроксииндолов **88** с использованием кетиминов изатина **89** [40]. При проведении реакции в присутствии скварамидного катализатора **C22** были получены продукты алкилирования **90** с выходами до 99% и энантиоселективностью до 99% (схема 51, табл. 24). Взяв за основу механизм, предложенный в работе [41], в которой описана реакция нафтолов с кетиминами изатина, катализируемая производными тиомочевин, авторы предложили переходное состояние, которое объясняет *орто*-региоселективность алкилирования и абсолютную конфигурацию конечных продуктов **90** (схема 51). Меняя положение активирующей/направляющей гидроксильной группы, можно региоселективно вводить заместители в карбоциклическое кольцо индола. Влияние взаимодействия катализатор–ОН-группа может быть подтверждено тем фактом, что 5-метоксииндол не участвует в данной реакции.

Таблица 20. Препаративные и оптические выходы пиразолонов **76**

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	er
4-FC ₆ H ₄	Ph	Me	99	94:6
4-ClC ₆ H ₄	Ph	Me	99	92:8
4-BrC ₆ H ₄	Ph	Me	99	88:12
3-FC ₆ H ₄	Ph	Me	95	91:9
4-MeOC ₆ H ₄	Ph	Me	96	68:32
3-MeOC ₆ H ₄	Ph	Me	96	88:12
2-MeC ₆ H ₄	Ph	Me	96	94:6
2-Нафтил	Ph	Me	96	90:10
Me	Ph	Me	99	91:9
Et	Ph	Me	99	92:8
<i>n</i> -Pr	Ph	Me	99	92:8
2-Тиенил	Ph	Me	99	60:40
2-Фурил	Ph	Me	99	66:34
Ph	4-MeC ₆ H ₄	Me	99	92:8
Ph	4-FC ₆ H ₄	Me	99	92:8
Ph	4-ClC ₆ H ₄	Me	99	93:3
Ph	4-BrC ₆ H ₄	Me	99	90:10
Ph	Ph	Et	99	91:9
Ph	Ph	<i>n</i> -Pr	99	90:10

Таблица 21. Preparative and optical yields of compounds **79**

R	PG	Выход, %	ee, %
Ph	Ph	93	89
4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	95	80
4-MeC ₆ H ₄	Ph	76	74
4-FC ₆ H ₄	Ph	89	84
4-ClC ₆ H ₄	Ph	83	72
2-FC ₆ H ₄	Ph	82	32
2-MeOC ₆ H ₄	Ph	77	58
4-NO ₂	Ph	91	50
Ph	2-Нафтил	90	99
4-CF ₃ C ₆ H ₄	2-Нафтил	92	69
4-MeC ₆ H ₄	2-Нафтил	81	76
4-FC ₆ H ₄	2-Нафтил	93	87
4-ClC ₆ H ₄	2-Нафтил	84	31
4-BrC ₆ H ₄	2-Нафтил	87	23
Циклогексил	2-Нафтил	91	92
<i>i</i> -Pr	2-Нафтил	88	85
Бензил	2-Нафтил	89	87
2-Пиридил	Ph	76	83
2-Тиенил	Ph	79	65
Циклогексил	Ph	82	78
Ph	1-Нафтил	94	74
Ph	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	82	82
4-FC ₆ H ₄	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	93	81
Циклогексил	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	82	99

Таблица 22. Preparative and optical yields of derivatives of dihydrocoumarin **85**

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %
H	H	Boc	99	97
H	4-MeO	Boc	99	98
H	4-BnO	Boc	95	96
H	4-CH ₃ CH=CHO	Boc	95	98
H	4-CH ₂ =CHCH ₂ O	Boc	95	98
H	4-Ph	Boc	98	97
H	4-Cl	Boc	85	96
H	4-NMe ₂	Boc	95	97
H	4-NHBoc	Boc	99	95
H	6-Me	Boc	98	98
H	7-Me	Boc	80	90
H	H	Me	Реакция не идет	
H	H	Cbz	95	92
5-Me	H	Boc	95	94
5-Cl	H	Boc	98	92
5-Br	H	Boc	90	94
7-F	H	Boc	98	87
7-Br	H	Boc	98	96

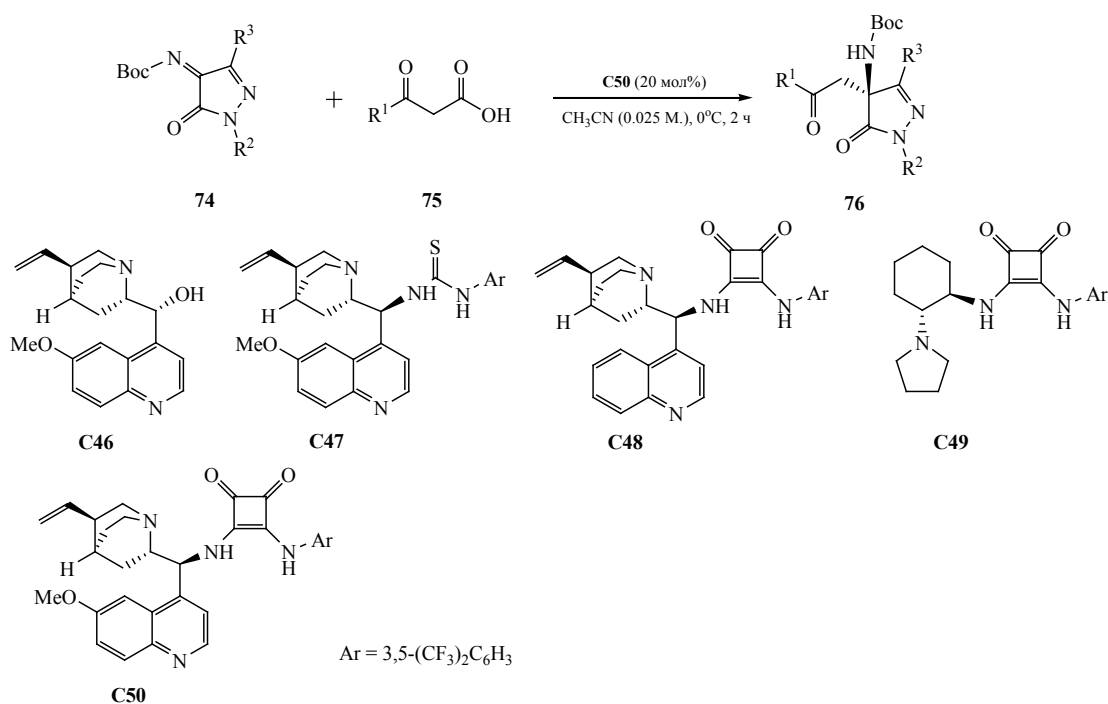
Схема 47.

Схема 48.

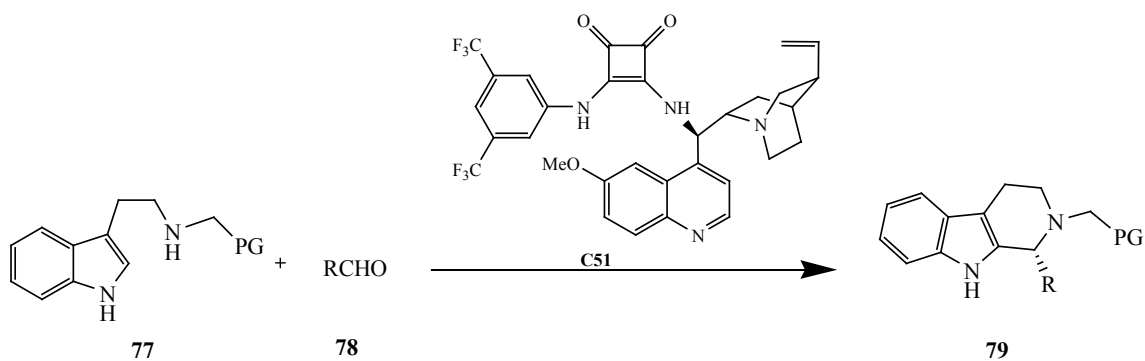


Схема 49.

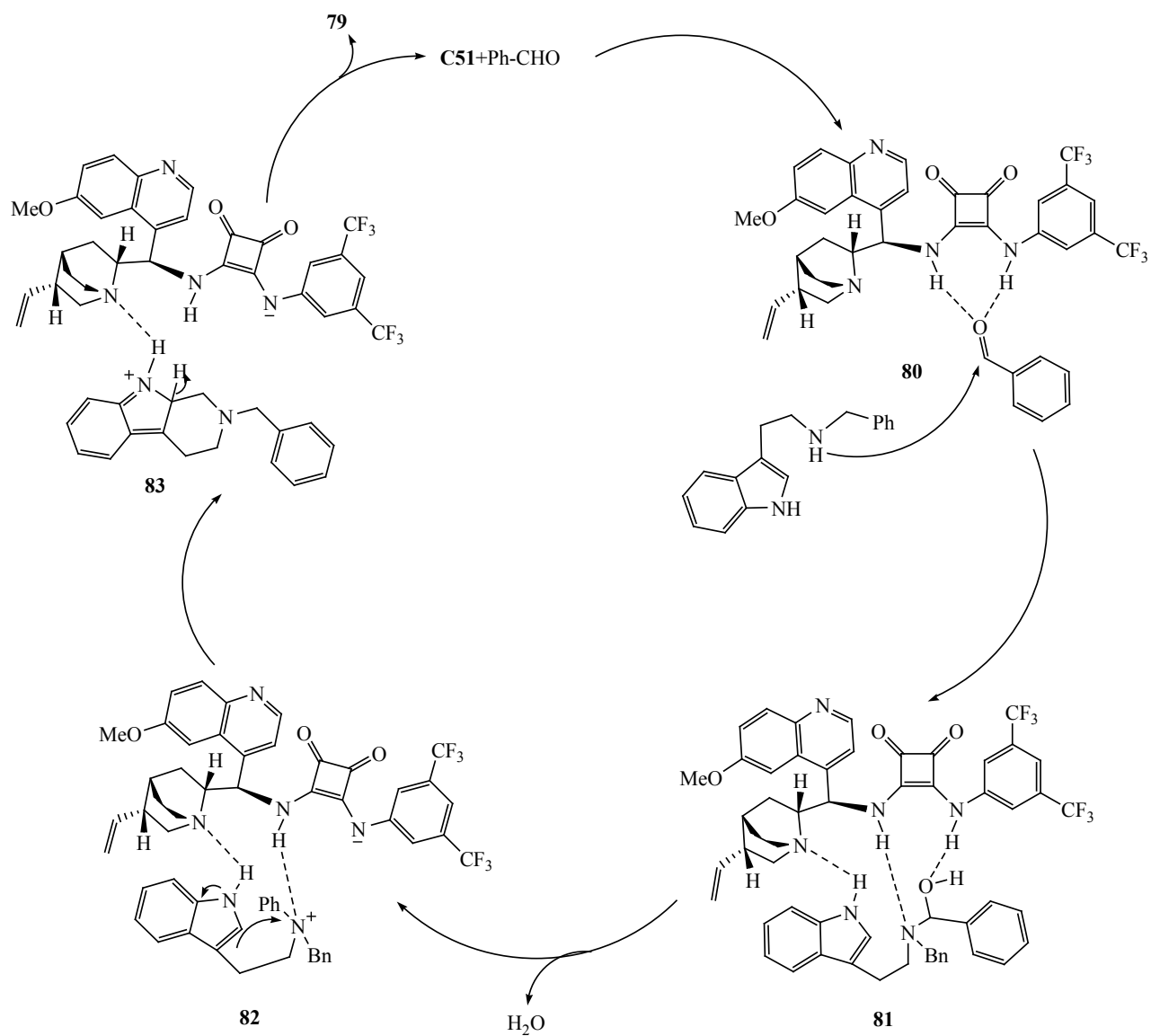
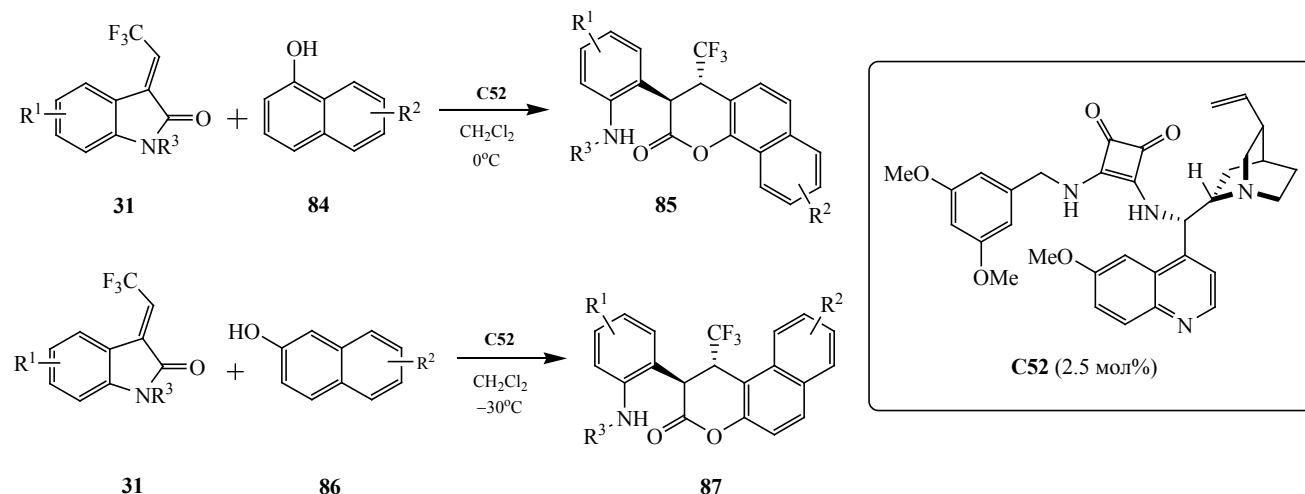


Схема 50.



В работе [42] изучена аза-реакция Фриделя–Крафтса между циклическими трифторметилкетимидами **91** и производными нафтола **92**/фенола **94** (схема 52). Реакции проводили в среде хлороформа при комнатной температуре в присутствии

5 мол% катализатора **C53**, при этом были получены трифторметилдигидрохиназолиноны **93** и **95** с препаративными выходами до 99% и энантиоселективностью до 98% (табл. 25 и 26). Выход и энантиоселективность оставались высокими даже при использовании 1 мол% катализатора. В реакцию способны вступать 1-нафтол и его производные, тогда как 2-нафтол в реакции не участвует. Среди фенолов реагируют только субстраты, имеющие электронодонорные заместители; отметим, что незамещенный фенол, а также 2-метоксифенол и 3-хлорфенол в реакцию не вступают. В ходе исследования не было выявлено заметного влияния заместителей в ароматическом кольце кетимина на ход реакции. Предложенную авторами модель переходного состояния можно рассматривать как хиральную ячейку, в которой, с одной стороны, происходит активация кетимина через образование двух водородных связей со скварамидной группой, а с другой – повышение нуклеофильности нафтола взаимодействием с хиральным третичным амином катализатора, который и направляет атаку нуклеофила (через *Re*-поверхность) на кетимин. Представленная модель показывает образование аддукта *R*-конфигурации (схема 53).

Таблица 23. Препаративные и оптические выходы производных дигидрокумарина **87**

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %
H	H	Boc	95	95
H	3-MeO	Boc	95	93
H	3-CH ₃ CH=CHO	Boc	95	92
H	6-Br	Boc	95	95
H	7-Br	Boc	98	92
H	6-CN	Boc	80	89
H	7-BnO	Boc	95	94
H	6-BnO	Boc	95	92
H	7-MeO	Boc	95	92
H	6-CH ₂ =CHCH ₂ O	Boc	95	93
H	6-Ph	Boc	90	94
H	7-Ph	Boc	85	92
H	8-NHBoc	Boc	60	95
H	8-NHMe	Boc	95	90
H	H	Cbz	95	85
5-Me	H	Boc	90	91
5-Cl	H	Boc	95	90
5-Br	H	Boc	95	92
7-F	H	Boc	98	88
7-Br	H	Boc	95	80

Механизм реакции Фриделя–Крафтса, представленной на схеме 52, был исследован с использованием метода теории функционала плотности (DFT) (схема 54) [43]. Анализ проведенных рас-

Таблица 24. Препаративные и оптические выходы продуктов алкилирования

R	R ¹	R ²	C22, мол%	Выход, %	ee, %
Алкилирование 4-гидроксииндолов (продукты 90)					
H	H	Bn	1	98	99
H	H	MOM	1	82	96
H	H	All	1	99	98
H	H	Me	1	96	98
H	H	H	1	41	72
Me	H	Bn	1	80	99
H	6-MeO	Bn	1	72	99
H	6-Br	Bn	1	80	99
H	6-Cl	Bn	1	90	98
H	6-NO ₂	Bn	1	90	97
H	7-F	Bn	1	95	98
H	5,7-Me ₂	Bn	1	99	98
Алкилирование 5-гидроксииндолов (продукты 90')					
H	H	Bn	5	80	96
H	5-Cl	Bn	5	98	95
H	6-Cl	Bn	5	93	98
H	7-Me	Bn	5	99	94
Алкилирование 6-гидроксииндолов (продукты 90'')					
H	H	Bn	5	99	99
H	5-MeO	Bn	5	75	98
H	5-Br	Bn	5	70	98
H	5-Me	Bn	5	72	98
Алкилирование 7-гидроксииндолов (продукты 90''')					
H	H	Bn	5	99	92
H	5-Cl	Bn	5	72	96
H	7-F	Bn	5	53	96
H	5,7-Me ₂	Bn	5	99	85

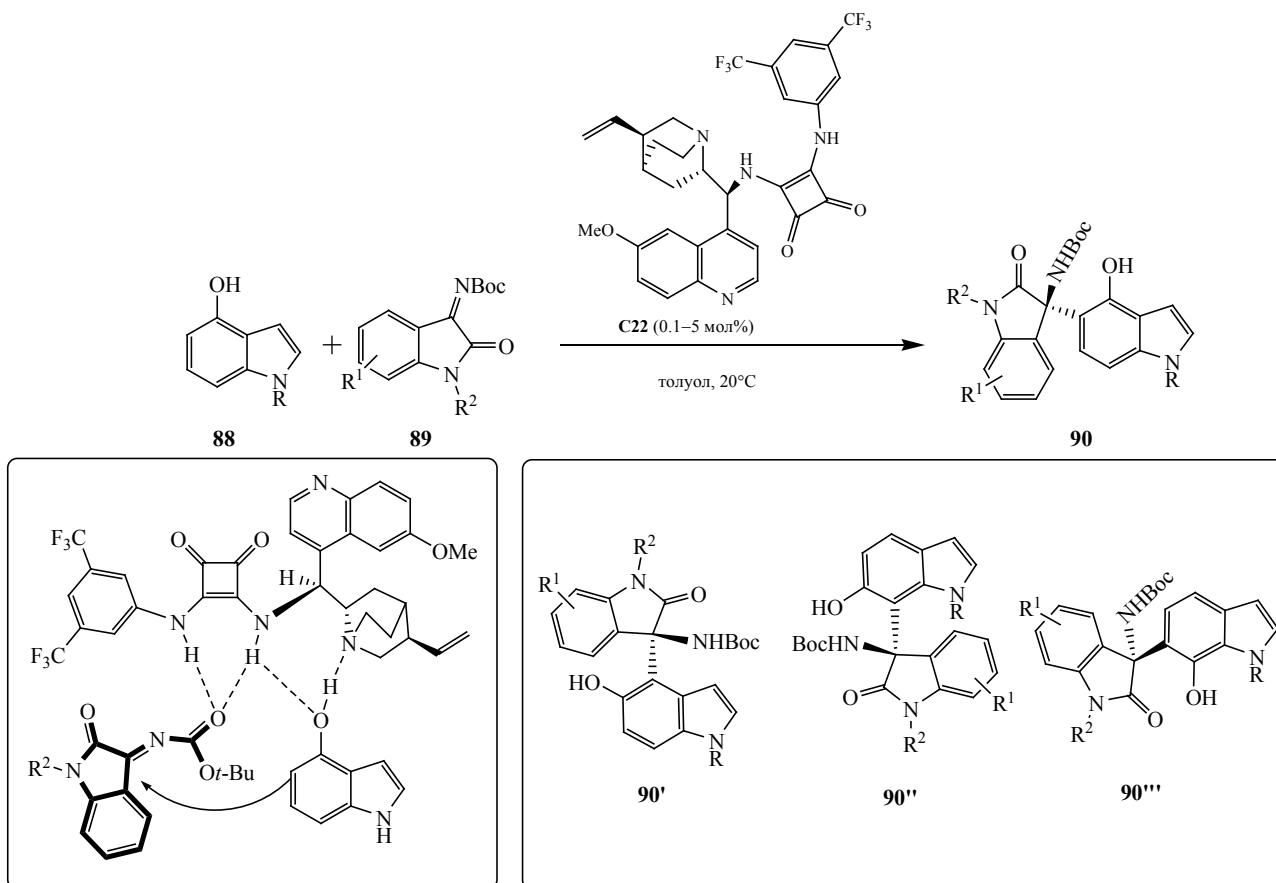
Таблица 25. Препаративные и оптические выходы ди-гидрохиназолинонов 93

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %
6-Cl	PMB	H	94	92
6-Cl	PMB	4-MeO	91	98
6-Cl	PMB	4-Cl	94	95
6-F	PMB	H	98	88
6-CF ₃	PMB	H	96	95
6-MeO	PMB	H	98	86
6-PMB	PMB	H	99	85
H	PMB	H	95	87
6-CF ₃	PMB	4-MeO	87	97
6-Cl	Me	H	85	93
6-Cl	H	H	99	97
6-CF ₃	H	H	99	98
6-Cl	H	4-Cl	97	92
6-CF ₃	H	4-MeO	95	99
H	H	H	92	94

Таблица 26. Препаративные и оптические выходы ди-гидрохиназолинонов 95

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %
6-Cl	PMB	3,4-(MeO) ₂	87	93
6-Cl	PMB	3,4-(–OCH ₂ O–)	92	98
6-Cl	PMB	3-NMe ₂	95	97
6-CF ₃	PMB	3-MeO	72	66
H	PMB	3-NMe ₂	98	92
6-F	PMB	3,4-(MeO) ₂	98	86
6-CF ₃	H	3,4-(–OCH ₂ O–)	97	90
6-CF ₃	H	3-NMe ₂	93	96
6-Cl	H	3,4-(MeO) ₂	99	98

Схема 51.



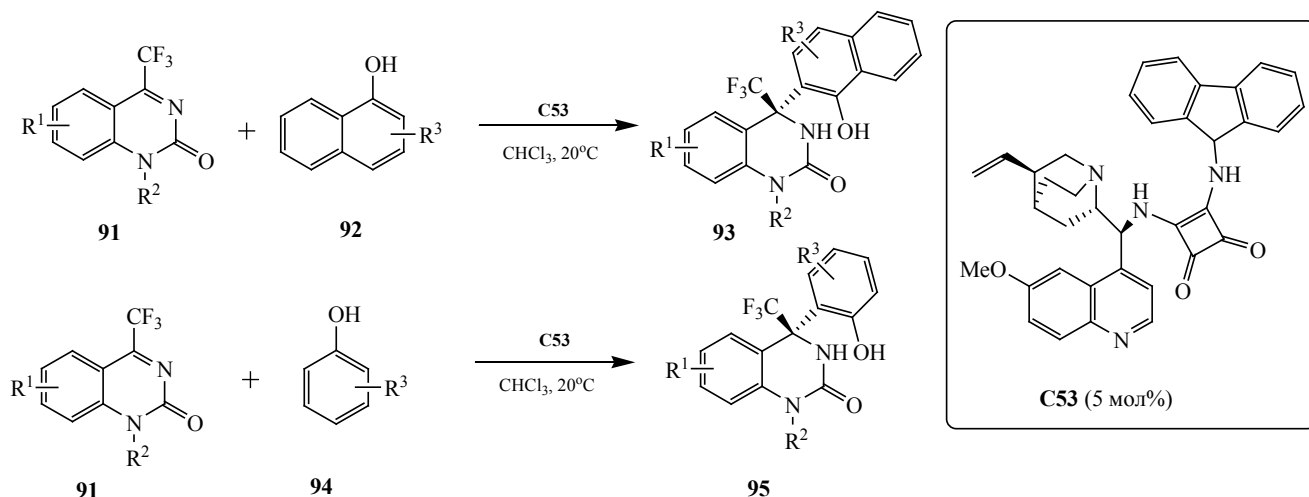
четов показал корректность переходного состояния, представленного на схеме 53, и подтвердил основной постулат механизма об одновременной активации нуклеофила через N–H-связи скварамиды, и электрофила – через протонированный амин. DFT-Расчеты также подтвердили, что наиболее благоприятными нековалентными взаимодействиями между катализатором и субстратами в переходном состоянии являются $\pi \cdots \pi$ -, N–H \cdots O- и C–H \cdots F-взаимодействия. Образование продукта с *R*-конфигурацией энергетически и кинетически наиболее выгодно, что согласуется с экспериментальными данными.

Авторами работы [44] была продемонстрирована домино-реакция Фриделя–Крафтса/*N,O*-ацетализации между *N*-Boc-замещенными кетимидами **74**, полученными из пиразолин-5-онов, и нафтолами **96** и **98** (схема 55). Реакцию проводили в среде дихлорметана при комнатной температуре в при-

сутствии 0.5 мол% катализатора **C22**. Продукты **97** и **99** были получены с отличными выходами (до 98%) и энантиоселективностью (до 98%, табл. 27 и 28). При использовании вместо нафтолов электрообогащенных фенолов наблюдалось уменьшение препаративных выходов продуктов реакции до 75% и снижение энантиоселективности до 53%.

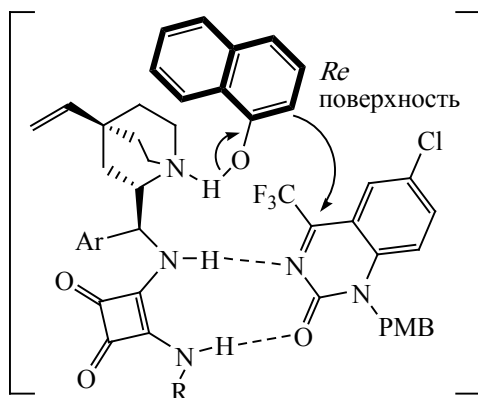
Группа Ли в 2017 г. разработала интересные сульфинильные скварамидные органокатализаторы **C54–C61** (схема 56), которые были использованы в реакции Фриделя–Крафтса между индолами **100** и ацилфосфонатами **101** [45]. При скрининге катализаторов оказалось, что классический скварамид **C61** уступает по эффективности сульфинильным производным, так как *N*-*tert*-бутилсульфинильная группа проявляет более сильные электронные эффекты, чем фенильный заместитель. Наилучшие результаты продемонстрировал катализатор **C55**, с которым достигнуты выходы

Схема 52.



продуктов **102** до 92% и энантиоселективность до 96% (табл. 29). *трет*-Бутил-*N*-сульфинильная группа известна своей растворимостью в липидах. Это позволило авторам предположить, что новая система водородных связей, сочетающая сквадрамид и *N*-*трет*-бутилсульфинильную группу, может решить проблему плохой растворимости сквадрамидных катализаторов. При расчете энергии промежуточного комплекса было сделано предположение, что в механизме реакции участвует кислород сульфониловой группы, который, играя роль основания Льюиса, образует водородную связь с NH-группой индола, а енон активируется тридентатным сквадрамидо-аминоинданольным фрагментом (схема 57, **ПС-2S** и **ПС-2R**).

Схема 53.

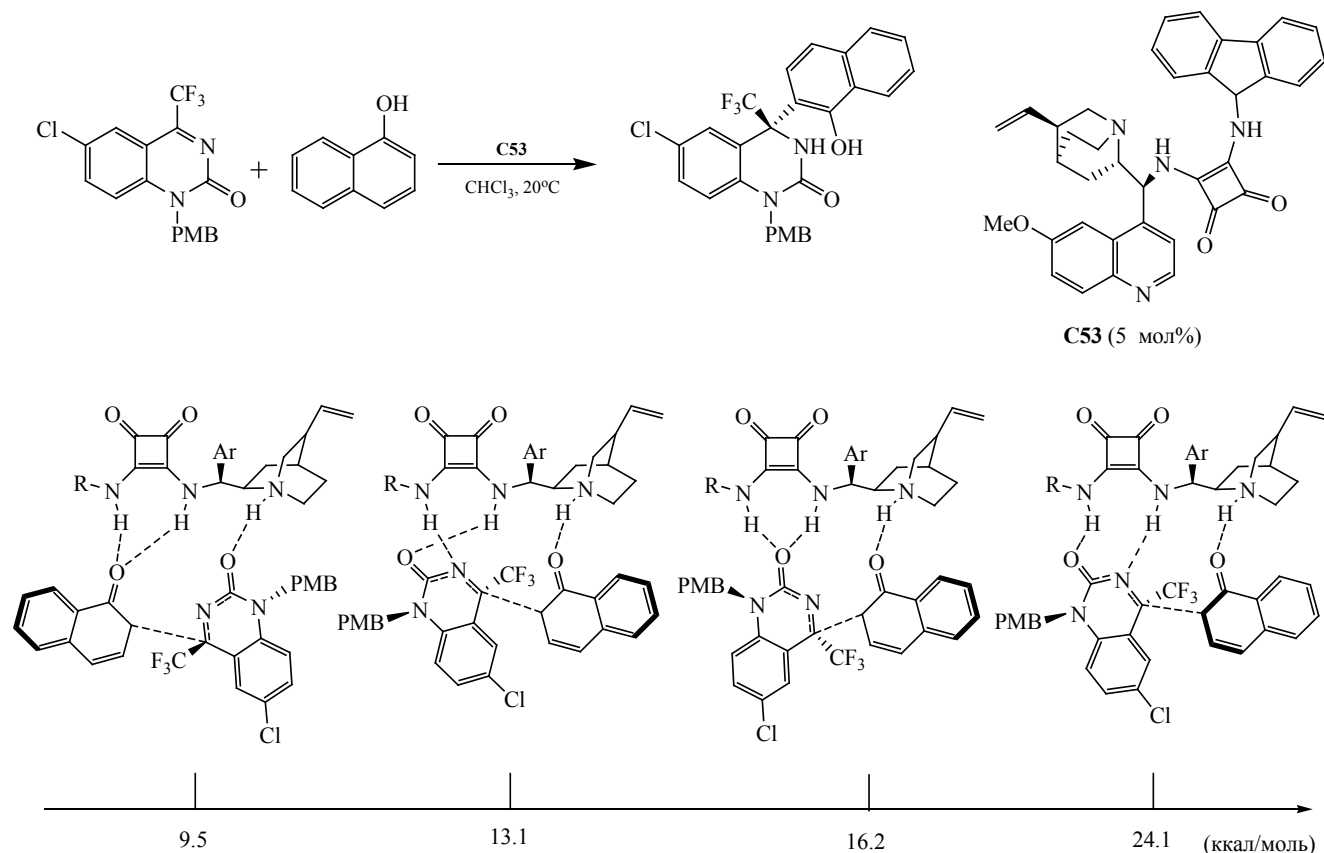


В работе [46] продемонстрирована энантиоселективная реакция алкилирования по Фриделю–Крафтсу между 2-нафтолами **86** и *in situ* генерируемыми *орто*-хинонметидами *o*-QM (схема 58). Реакцию проводили в присутствии 5 мол% катализатора **C62** и 2.5 экв. карбоната калия с выходами до 97% и энантиоселективностью до 97% (табл. 30). Реакцию проводили в двухфазной системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ (1:1). Использование воды в качестве второй фазы обеспечивает мягкие условия регенерации катализатора, а также способствует пространственному разделению неорганического основания и органической фазы, что подавляет рацемический фон реакции и приводит к высокой энантиоселективности процесса [47]. Авторы предложили следующий возможный механизм реакции: *орто*-хинонметид генерируется в органической фазе из соединения **103** с образованием TsH, который может протонировать третичный

Таблица 27. Preparative and optical yields of compounds **97**

R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Выход, %	ee, %
H	Ph	Me	1.5	98	96
Br	Ph	Me	1	98	98
Cl	Ph	Me	1	96	95
Cl	4-MeC ₆ H ₄	Me	1.5	98	95
Cl	4-ClC ₆ H ₄	Me	1.5	98	96
Br	Ph	<i>i</i> -Pr	24	70	50

Схема 54.



азот катализатора, а полученная соль вступает в реакцию с K₂CO₃, что приводит к регенерации катализатора (схема 59). Кроме того, при отсутствии акцептора Н-связи (OMe) в положении 6 хинона

o-QM могут существовать два способа координации в переходном состоянии (ПС-3), что приводит к снижению энантиоселективности. В то же время, возможен только один способ координации

Таблица 28. Препаративные и оптические выходы соединений 99

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %
H	Ph	Me	98	98
7-MeO	Ph	Me	98	97
6-CN	Ph	Me	98	98
3-Br	Ph	Me	98	98
H	4-MeC ₆ H ₄	Me	98	98
H	4-ClC ₆ H ₄	Me	98	98
6-CN	4-MeC ₆ H ₄	Me	98	97
7-MeO	4-ClC ₆ H ₄	Me	98	98
H	Ph	<i>i</i> -Pr	95	98
7-MeO	Ph	<i>i</i> -Pr	95	98
H	Ph	<i>t</i> -Bu	Реакция не идет	
H	Ph	Ph	Продукт не выделен	

Схема 55.

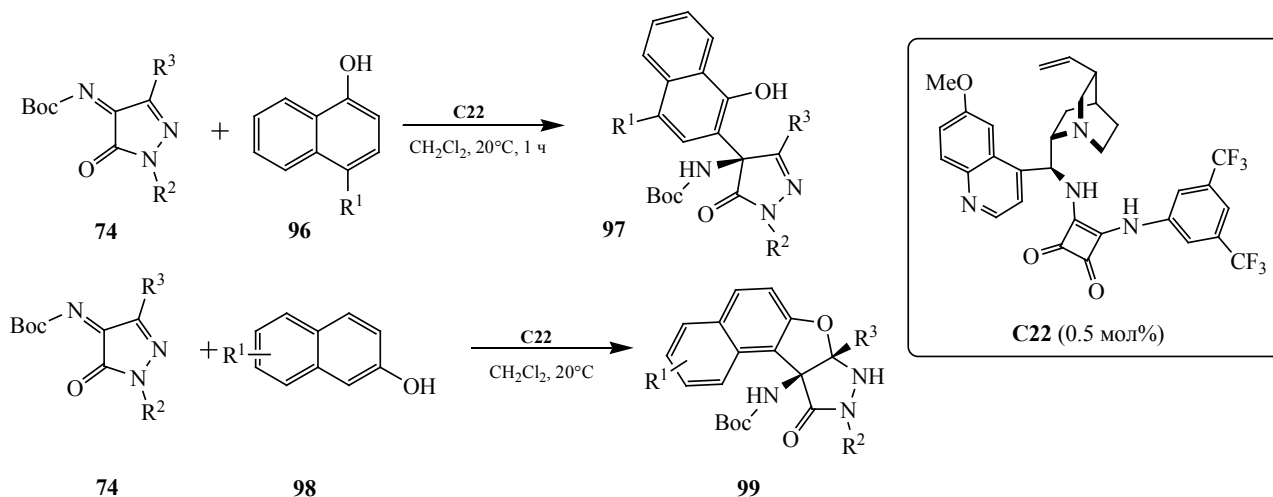
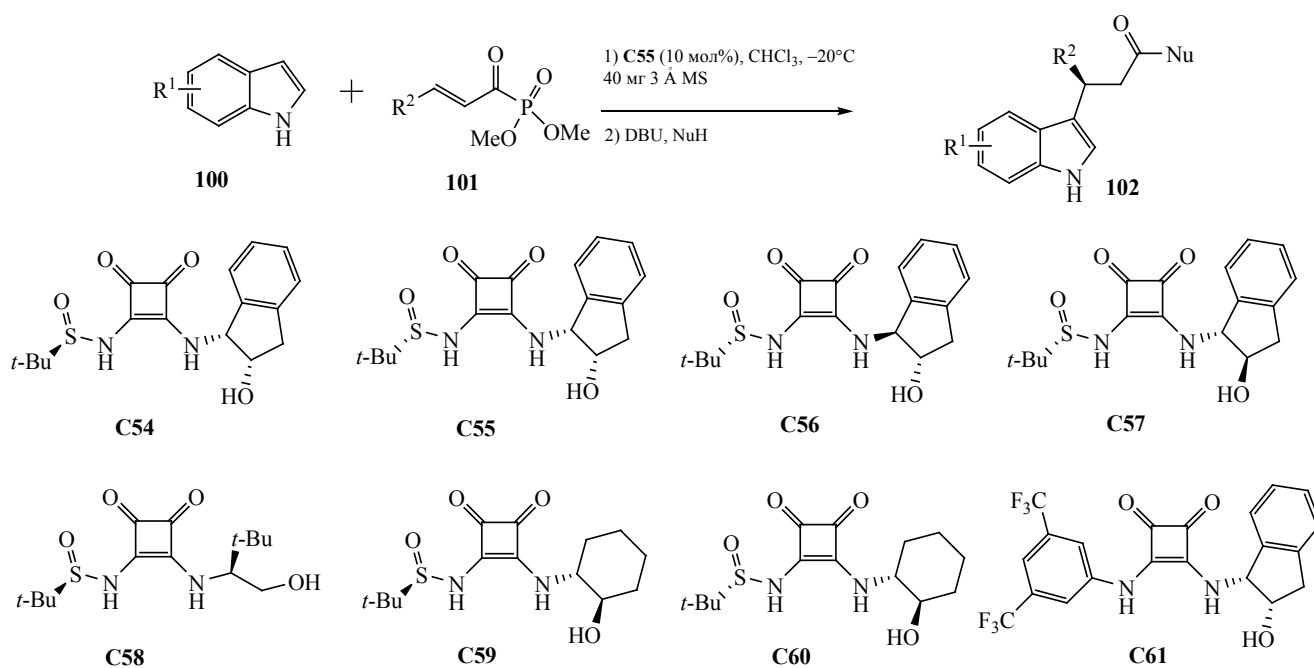


Схема 56.



(ПС-4) в присутствии акцептора Н-связи (OMe), в результате чего реакция протекает с более высокой энантиоселективностью.

6. РЕАКЦИЯ АЛЬДОЛЬНОЙ КОНДЕНСАЦИИ

В работе [58], опубликованной в 2017 г., была исследована каталитическая активность скварамидных органокатализаторов в энантиоселектив-

ной нитроальдольной конденсации различных изатиннов **105** с нитрометаном **4** (схема 60). Реакция протекала в среде тетрагидрофурана при 0°C в присутствии 10 мол% катализатора **C63** и приводила к образованию хиральных 3-гидроксиоксиндолов **106** с высокими выходами (до 99%) и энантиоселективностью (до 95%) (табл. 31). Для механизма реакции авторами предложены два возможных переходных состояния ПС-5 и ПС-6, в одном из которых, наиболее выгодном (ПС-6),

Таблица 29. Preparative and optical yields of compounds **102**

R ¹	R ²	Nu	Выход %	ee, %
H	Me	MeO	85	94
H	Me	EtO	84	93
H	Me	4-Tol-CH ₂ O	80	93
H	Me	NHBn	86	93
5-MeO	Me	MeO	92	93
5-Me	Me	MeO	87	95
5-BnO	Me	MeO	78	92
5-I	Me	MeO	70	93
5-Cl	Me	MeO	72	86
5-Br	Me	MeO	71	86
6-MeO	Me	MeO	86	93
6-Cl	Me	MeO	68	93
H	Me	MeO	60	88
7-Me	Me	MeO	70	96
4-Me	Me	MeO	70	92
H	Me	MeO	40	11
H	Et	MeO	80	95
H	<i>i</i> -Pr	MeO	60	93
H	Ph	MeO	75	85

нитроенлат, координированный к аммониевому фрагменту азепанового кольца, способен атаковать изатин со стороны *Si*-поверхности, что приводит к преимущественному образованию продукта в виде (*S*)-энантиомера (схема 61).

В 2019 г. Искьердо с коллегами исследовали альдольную конденсацию 1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов **106** с азаарен-2-карбальдегидами **107**, катализируемую скварамидами **C64** или его *N*-метильным аналогом **C65** (схема 62) [49]. Авторы отметили, что катализатор **C65** обладает меньшей активностью, чем катализатор **C64**, что объясняется, по их мнению, жесткой псевдоспиральной с перпендикулярным расположением заместителей относительно друг друга структурой скварамида **C65**. DFT-Исследования поверхности потенциальной энергии для скварамида **C64** подтверждают образование внутримолекулярной *N*-связи, активирующей скварамидный фрагмент в переходном состоянии каталитической реакции. Взаимодействие соединений **106** и **107** протекало в среде дихлорметана при температуре от -10 до -20°C с 10 мол% катализатора **C64**, при этом продукты

Таблица 30. Preparative and optical yields of products of alkylation of **104**

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %
6-OMe	Ph	H	92	96
H	Ph	H	68	55
4-Me	Ph	H	60	42
5-OMe	Ph	H	83	65
4-Cl	Ph	H	84	52
6-F	Ph	H	84	78
4-Br-6-OMe	Ph	H	84	97
4-I-6-OMe	Ph	H	92	97
H	4-MeOC ₆ H ₄	H	92	72
6-OMe	4-MeC ₆ H ₄	H	95	91
6-OMe	3-MeC ₆ H ₄	H	86	94
6-OMe	3-MeOC ₆ H ₄	H	86	91
6-OMe	4-MeOC ₆ H ₄	H	88	92
6-OMe	2-MeOC ₆ H ₄	H	58	91
6-OMe	4-FC ₆ H ₄	H	92	95
6-OMe	4-ClC ₆ H ₄	H	77	95
6-OMe	4-CF ₃ C ₆ H ₄	H	78	92
6-OMe	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₄	H	87	94
6-OMe	3,4-(-OCH ₂ O-)C ₆ H ₄	H	87	94
6-OMe	1-Нафтил	H	64	88
6-OMe	2-Фурил	H	97	91
6-OMe	Ph	3-Br	93	89
6-OMe	Ph	6-Br	85	94
6-OMe	Ph	7-Br	82	93
6-OMe	Et	H	76	68

альдольной конденсации **109** и **110** были получены с препаративными выходами до 95%, энантиоселективностью до 98% и диастереоселективностью до dr 20:1 (табл. 32).

В работе [50] предложена стратегия повышения реакционной способности кислот Льюиса посредством их взаимодействия с хиральными донорами водородных связей **C66–C68** (схема 63). Методология была реализована в асимметричной альдольной конденсации Мукаяммы при использовании в качестве исходных субстратов 1-фенил-1-триметилсилоксиэтилена и дибензилацеталь-4-бромбензальдегида **111** (схема 63). Скрининг катализаторов проводили при -78°C в среде *трет*-бутилметилового эфира в присутствии TBSOTf. Использование в реакции только одного TBSOTf или совместно с производными мочевины или тиомочевины не

Схема 57.

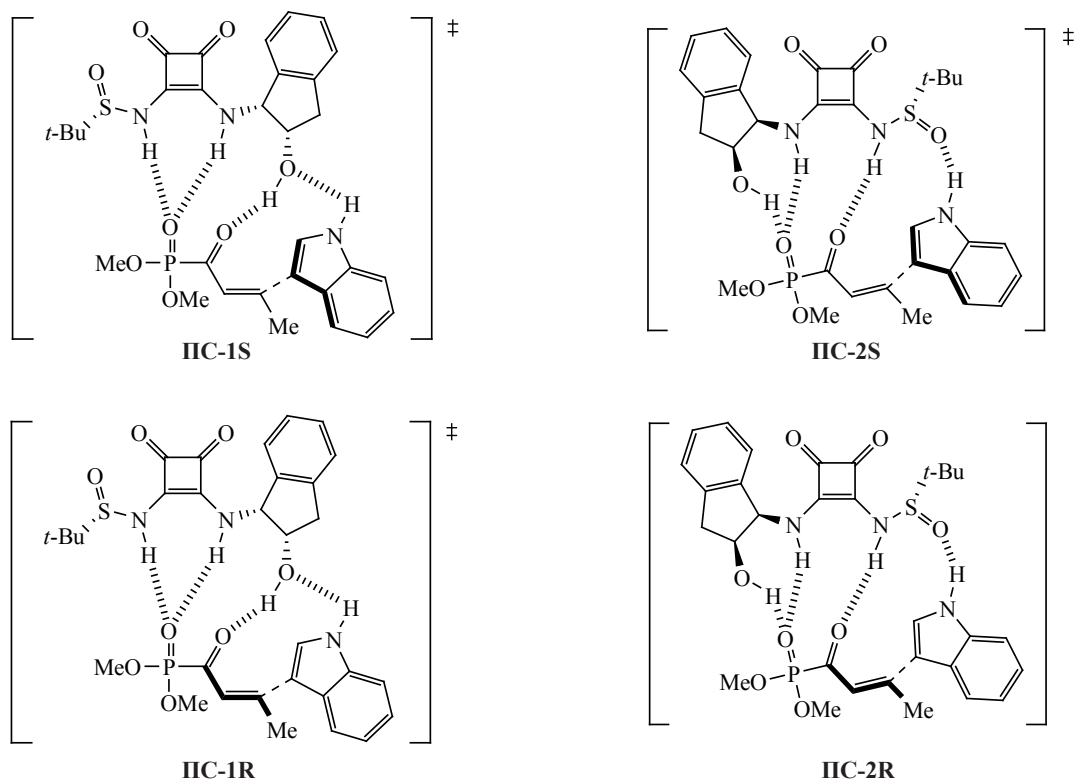
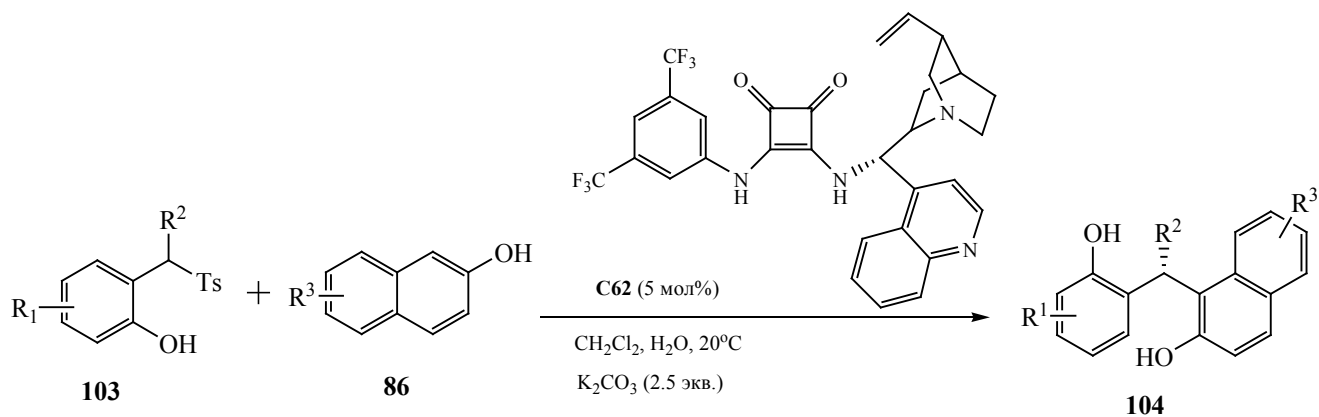


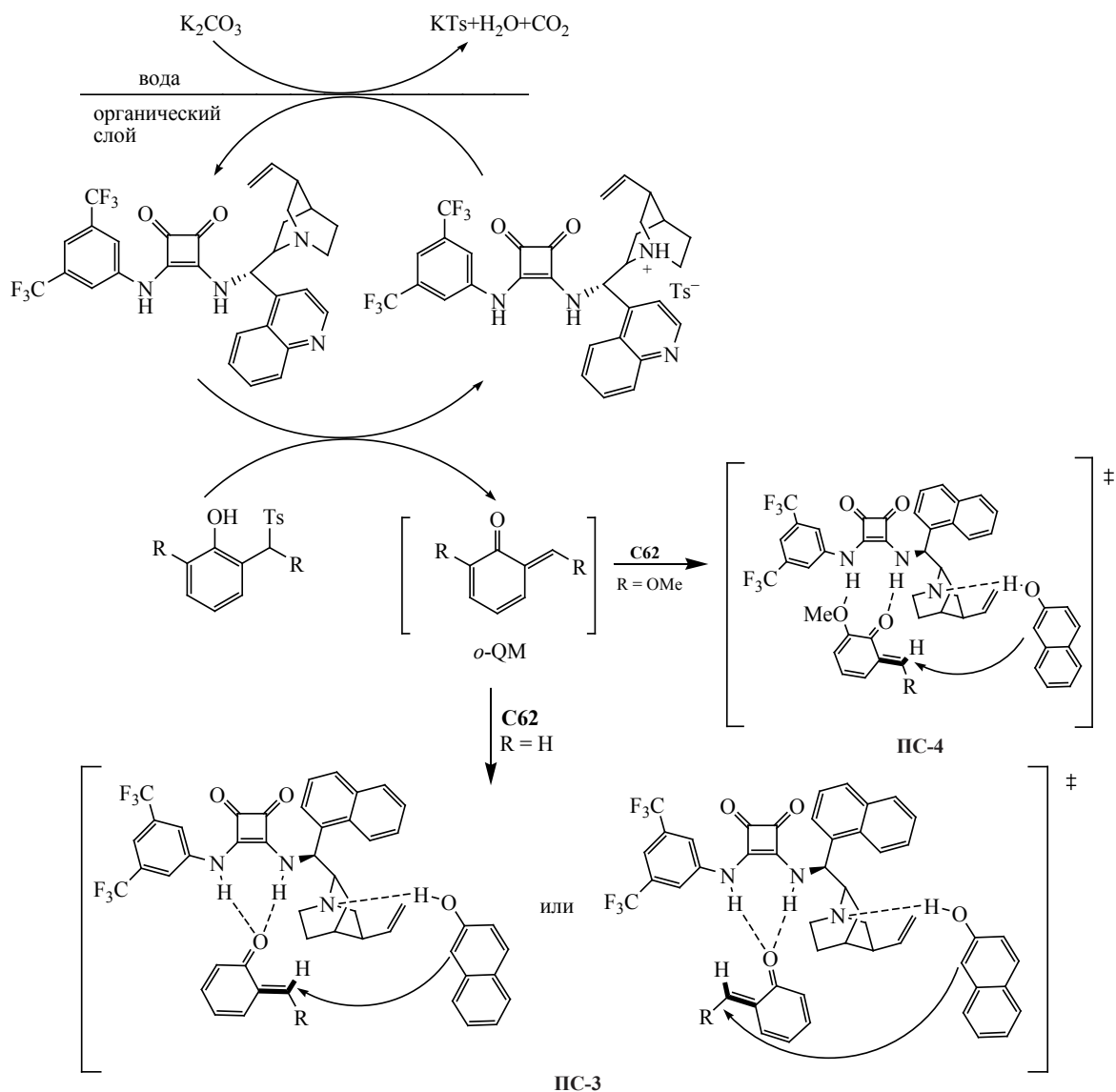
Схема 58.



приводит к положительным результатам. В то же время скварамиды способны связываться водородными связями с трифлат-анионом с образованием трифлат-скварамидного комплекса (1:1), который катализирует реакцию альдольной конденсации, давая продукты **112** с хорошими выходами и энантиоселективностью (табл. 33).

Сонг и Ду разработали бифункциональный скварамидный катализатор **C15**, содержащий фрагмент хирального циклогександамина, и использовали его в альдольной конденсации ненасыщенных тиазолонов **113** с α -нитрокетонами **114** (схема 64) [51]. В оптимизированных условиях реакции проводили в среде этилацетата при 0°C в присутствии 5 мол% катализатора **C15**. Ре-

Схема 59.

Таблица 31. Препаративные и оптические выходы гидроксииндолов **106**

R ¹	R ²	Выход, %	ee, %
Me	H	97	26
Bn	H	95	67
All	H	98	41
Boc	H	82	95
H	5-Me	96	35
H	5-NO ₂	Следы	
H	5-F	96	64
H	5-Cl	89	55
H	5-Br	92	52
H	5-I	97	62

акция протекает через стадию присоединения по Михаэлю с последующим ацильным переносом, давая хиральные производные 4-ацилоксиазола **115** с высокими выходами (до 98%) и энантиоселективностью (до 93%, табл. 34). Абсолютная конфигурация целевых продуктов **115** была установлена методом рентгеноструктурного анализа. На основе данных об абсолютной конфигурации авторами был предложен механизм реакции (схема 65). Первоначально нитрокетон депротонируется третичным амином катализатора, образующийся катион аммония связывается с нитроенолятом с помощью водородной связи, в то же время

Схема 60.

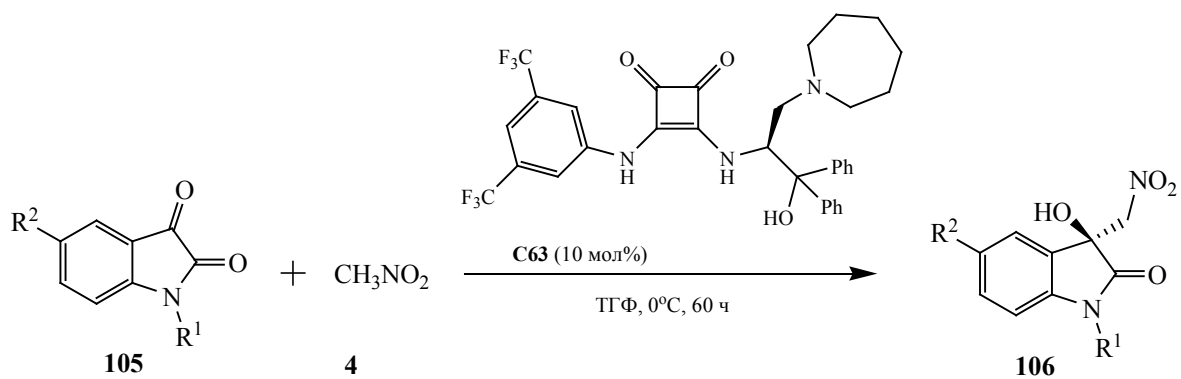


Схема 61.

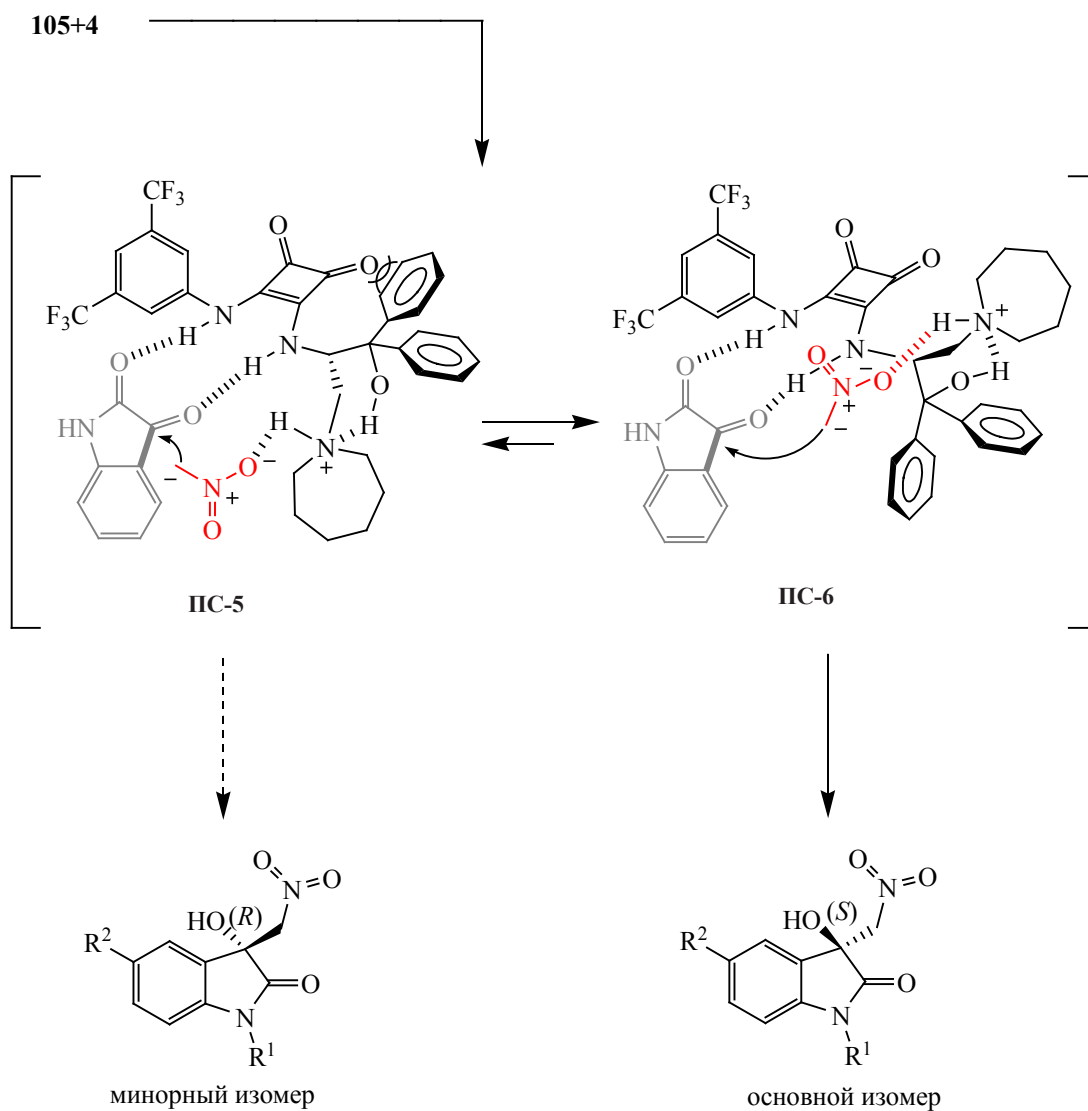


Таблица 32. Препаративные и оптические выходы соединений **109** и **110**

Ar	R ¹	R ²	Время, ч	T, °C	Выход, %	ee, %	dr
4-MeC ₆ H ₄	Bn	H (107)	48	-15	94 (109)	93	>20:1
4-MeOC ₆ H ₄	Bn	H (107)	48	-15	95 (109)	91	>20:1
4-BrC ₆ H ₄	Bn	H (107)	48	-20	90 (109)	91	20:1
3-ClC ₆ H ₄	Bn	H (107)	48	-20	90 (109)	93	>20:1
2-ClC ₆ H ₄	Bn	H (107)	16	-20	91 (109)	92	13:1
Ph	Bn	6-Br (107)	48	-20	90 (109)	98	11:1
Ph	Bn	5-Br (107)	24	-10	94 (109)	94	8:1
Ph	C ₂ H ₄ CO ₂ Me	6-Me (107)	48	-20	91 (109)	88	11:1
4-BrC ₆ H ₄	Bn	6-Me (107)	48	-20	88 (109)	94	>20:1
Ph	Bn	H (107)	48	-20	86 (109)	74	4:1
Ph	C ₂ H ₄ CO ₂ Me	(108)	48	-20	93 (110)	94	3,7:1
4-MeC ₆ H ₄	Bn	(108)	48	-20	91 (110)	98	12:1
4-CF ₃ C ₆ H ₄	Bn	(108)	48	-20	88 (110)	94	6:1

Таблица 33. Препаративные и оптические выходы продуктов **11**

X	Ar	Выход, %	ee, %
O (C66)	9-Фенантрил (C66)	<5%	–
S (C66)	9-Фенантрил (C66)	<5%	–
–	H (C67)	10	10
–	Ph (C67)	23	42
–	1-Нафтил (C67)	31	72
–	9-Фенантрил (C67)	100	85
–	1-Пиренил (C67)	100	88
–	1-Фенантрил (C67)	100	87
–	1-Пиренил (C68)	43	2

тиазолинон активируется сквадрамидной группой. Поскольку *Si*-сторона тиазолинона блокирована катализатором, то присоединение происходит с обратной, *Re*-стороны, с образованием промежуточного аниона **A**. Полученный енолят анион **A** атакует карбонильную группу с образованием циклического интермедиата **B**, который подвергается ретро-альдольной реакции с образованием нитроаниона **B**, последний забирает протон от **C15-H**⁺, регенерируя катализатор и превращаясь в продукт **115**.

7. РЕАКЦИЯ ГЕНРИ

В работе [52] сообщалось о получении нового трифункционального скварамиды **C69**, содержащего хиральную бинафтильную группу. Катали-

ческие свойства скварамиды **C69** были изучены в реакции Генри между различными альдегидами **78** и нитрометаном **4** (схема 66). Реакция протекала при -24°C в среде нитрометана с загрузкой скварамиды от 0.25 до 1.00 мол%, приводя к образованию нитроспиртов **116** с хорошими выходами (от 59 до >95%) и энантиоселективностью (82–94%, табл. 35). Интересен тот факт, что при замене в катализаторе бинафтильной группы с *R*-конфигурацией на ту же группу с *S*-конфигурацией конфигурация продукта **116** не изменяется. Авторы предложили механизм реакции, объясняющий трифункциональность катализатора: с одной стороны, можно наблюдать привычную активацию альдегида двумя водородными связями с NH-группами скварамидной части катализатора, с другой,

Схема 62.

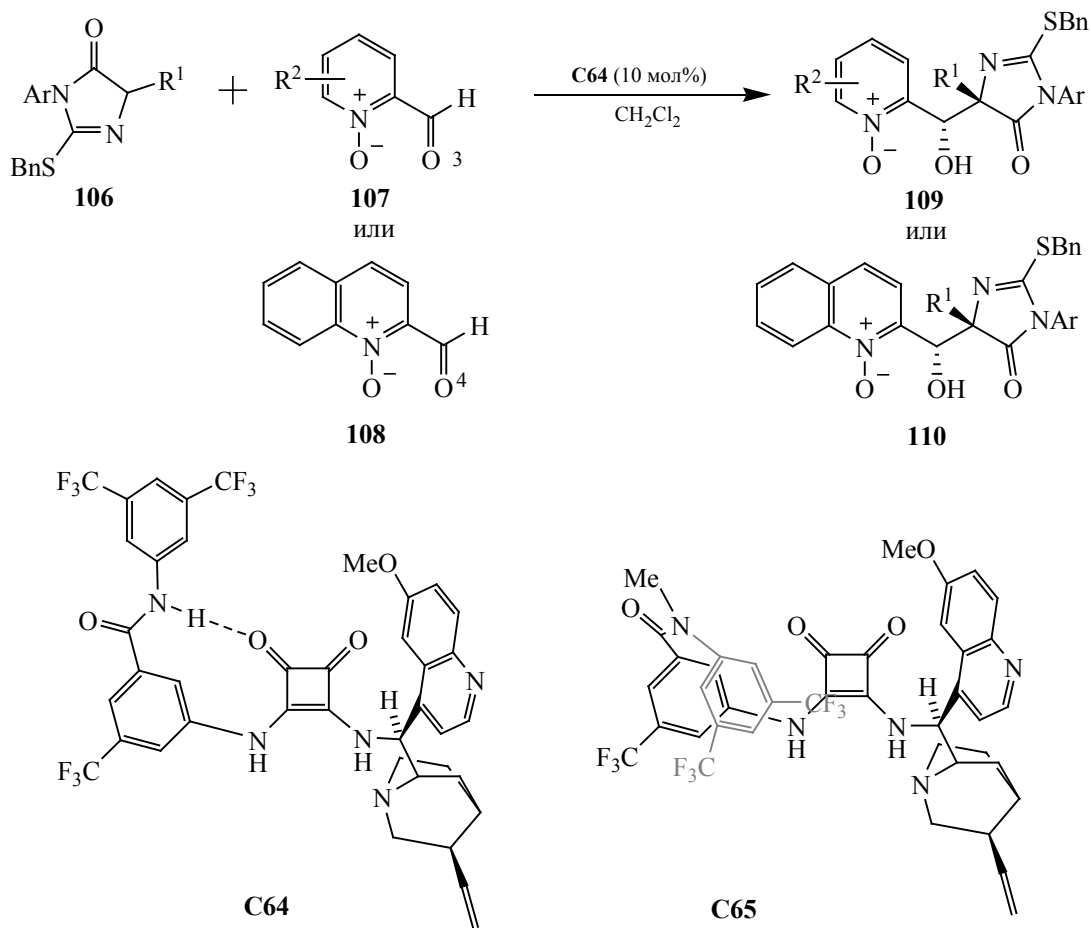


Схема 63.

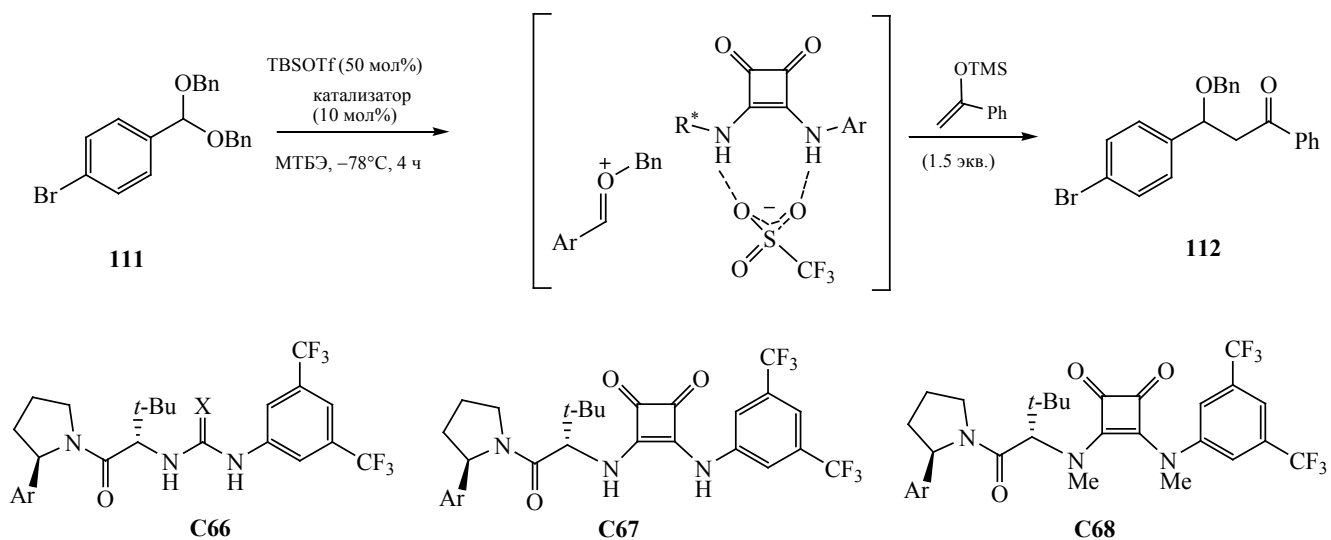
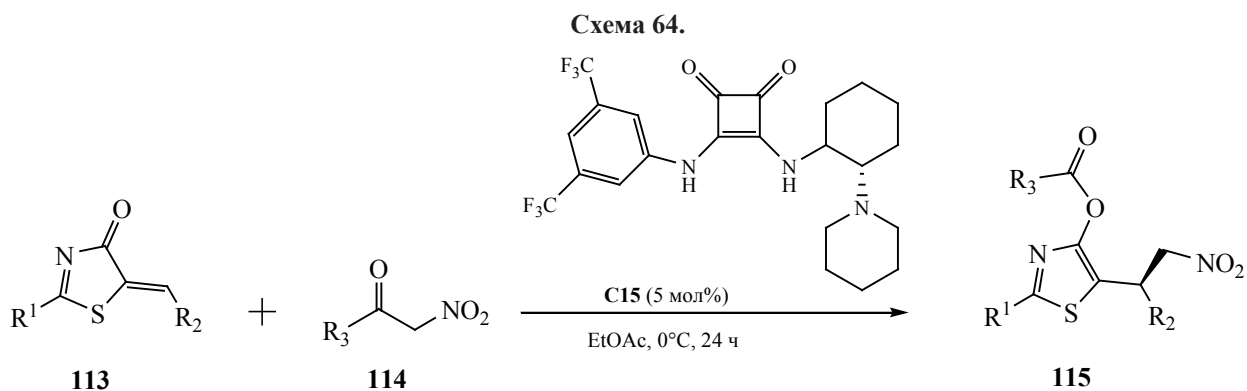
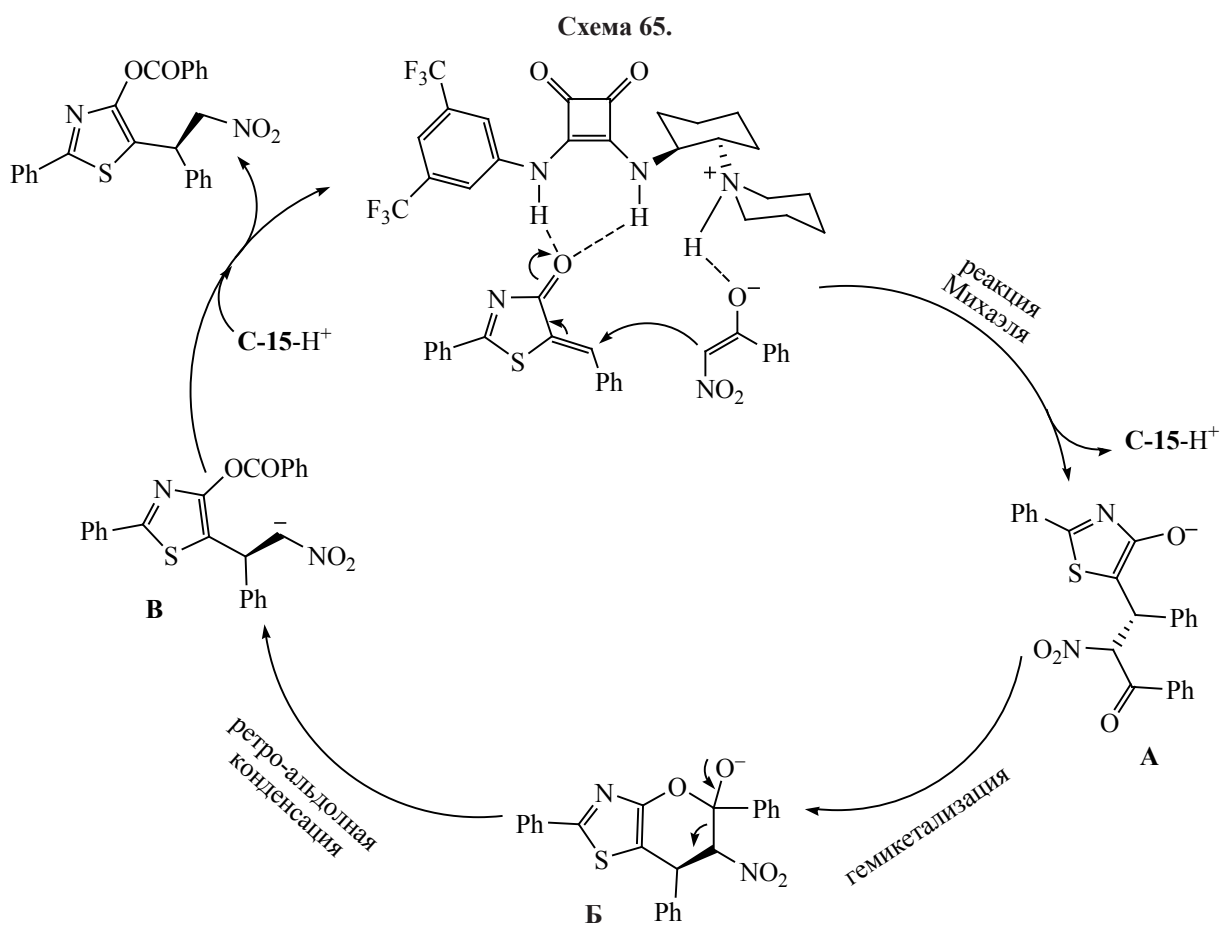


Таблица 34. Препаративные и оптические выходы триазолов 115

R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee, %
Ph	Ph	Ph	90	92
4-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	97	93
4-ClC ₆ H ₄	Ph	Ph	98	91
4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	Ph	94	91
Ph	2-MeC ₆ H ₄	Ph	90	89
Ph	3-MeC ₆ H ₄	Ph	88	91
Ph	4-MeC ₆ H ₄	Ph	96	90
Ph	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	93	86
Ph	4-FC ₆ H ₄	Ph	90	89
Ph	4-ClC ₆ H ₄	Ph	80	90
Ph	2-BrC ₆ H ₄	Ph	81	90
Ph	3-BrC ₆ H ₄	Ph	93	91
Ph	4-BrC ₆ H ₄	Ph	96	90
Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	86	80
Ph	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Ph	80	90
Ph	2-Фурил	Ph	82	77
Ph	2-Тиенил	Ph	77	84
Ph	2-Нафтил	Ph	79	91
Ph	Ph	4-FC ₆ H ₄	82	89
Ph	Ph	4-ClC ₆ H ₄	87	88
Ph	Ph	3-BrC ₆ H ₄	80	90
Ph	Ph	4-BrC ₆ H ₄	80	90
Ph	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	95	78
Ph	Ph	3-MeC ₆ H ₄	90	91
Ph	Ph	4-MeC ₆ H ₄	93	92
Ph	Ph	3-MeOC ₆ H ₄	85	90
Ph	Ph	2-MeOC ₆ H ₄	95	91
Ph	Ph	2-Тиенил	94	74
Ph	Ph	2-Нафтил	95	90
Ph	Ph	Me	60	95



**Таблица 35.** Preparative and optical yields of products of reactions of Henry **116**

R	C69, мол%	Время, ч	Выход, %	ee, %
4-NO ₂ C ₆ H ₄	1	24	>95	82
4-NO ₂ C ₆ H ₄	0.5	76	>95	82
4-NO ₂ C ₆ H ₄	0.25	92	86	82
3-NO ₂ C ₆ H ₄	1	24	>95	94
3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.5	76	>95	94
3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.25	95	92	94
3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.25	96	>95	94
4-CNC ₆ H ₄	1	95	>95	82
4-CNC ₆ H ₄	0.5	100	>95	82
4-CNC ₆ H ₄	0.25	92	59	82
C ₅ F ₅	0.5	45	>95	86
C ₅ F ₅	0.25	120	>95	86

Схема 66.

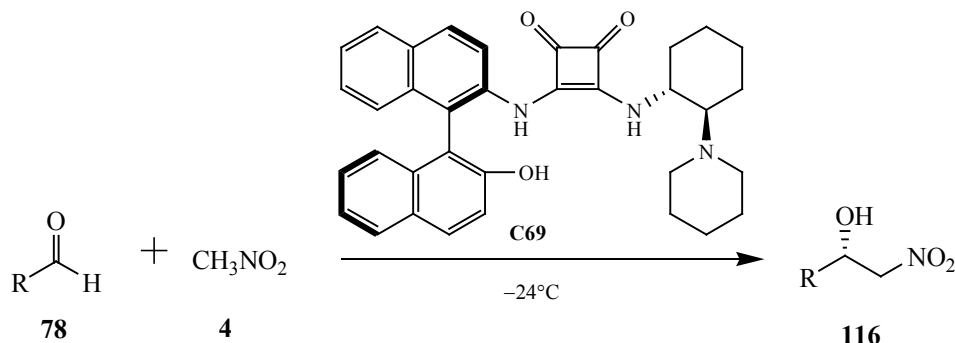
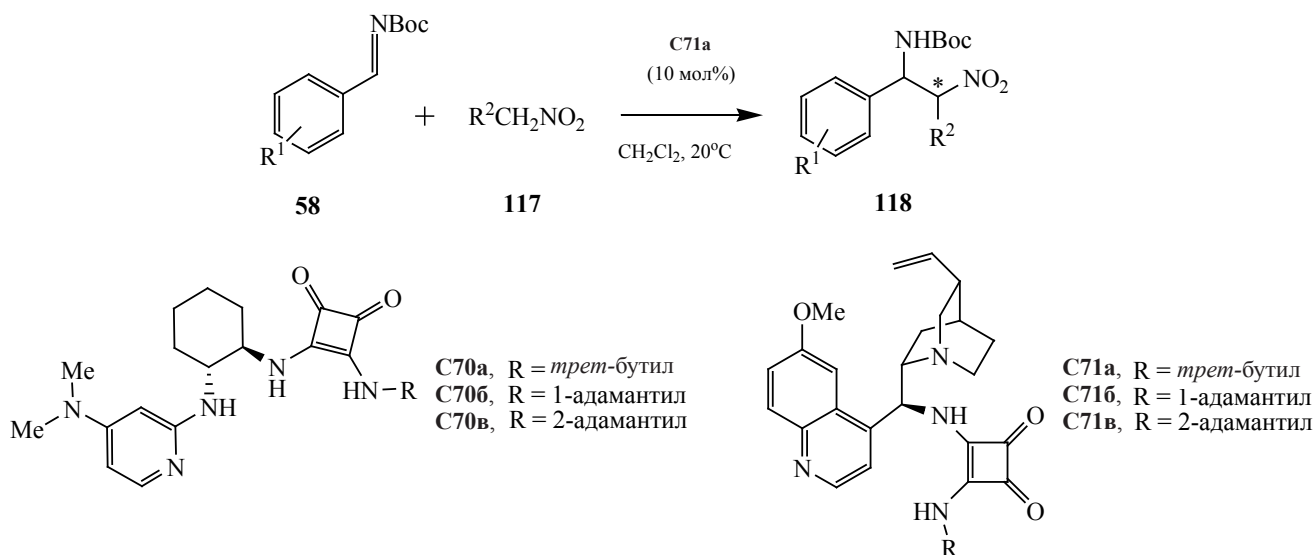


Схема 67.



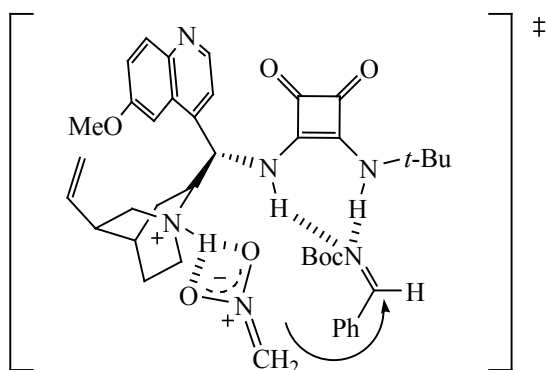
π -система бинафтилового каркаса стабилизирует переходное состояние и активирует альдегид для последующей атаки, и, одновременно с этим, атом азота на пиперидиновом кольце активирует нитрометан, позволяя ему атаковать альдегид.

Применение скварамидных катализаторов в асимметричной реакции Генри между Вос-защищенными имидами **58** и нитроалканами **117** было продемонстрировано в работе [53]. Реакцию проводили в среде дихлорметана в присутствии 10 мол% катализатора при комнатной температуре (схема 67), в результате были получены амины **118** с хорошими выходами (более 76%) и энантиоселективностью 44–91% (табл. 36). Авторами была предложена модель переходного состояния, в ко-

Таблица 36. Препаративные и оптические выходы продуктов реакций Генри **118**

R ¹	R ²	Время, ч	Выход, %	ee, %	dr
H	H	24	96	85	–
4-OMe	H	71	91	75	–
2-Me	H	44	>99	91	–
3-Cl	H	21	91	64	–
4-Br	H	16	>99	91	–
4-Me	H	28	>99	91	–
3-OMe	H	25	98	85	–
2-Br	H	22	93	82	–
H	Me	22	85	90	72:28
4-OMe	Me	70	76	44	75:25
2-Me	Me	26	>99	66	62:38
H	Et	20	96	89	78:22
H	CH ₂ Ph	26	–	77	62:38

Схема 68.



торой депротонирование нитроалкана достигается через взаимодействие с третичной аминогруппой катализатора, одновременно скварамидный фрагмент активирует Вос-имин посредством двух водородных связей (схема 68). Нитрометан атакует активированный имин преимущественно со стороны *Si*-поверхности.

8. ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ

В работе [54] описано использование скварамидного катализатора **C72** в реакции Дильса–Альдера в условиях обращенного электронного соответствия (схема 69). В данном примере скварамидный катализатор является бифункциональным основанием Бренстеда, которое катализирует реакцию между азидаденом **119**, полученным из сахарина, и азлактонами **120**. Реакция протекает при -20°C в 1,2-дихлорэтане с использованием 5–20 мол% скварамиды, и дает продукты **121** с высокими выходами (до 96%), диастереоселективно-

стью ($>20:1$) и энантиоселективностью (до 92%, табл. 37). Авторами был предложен следующий механизм реакции (схема 70): 1-азидаден и азлактон активируются бифункциональным катализатором с образованием комплекса, в котором молекулы реагентов связаны с катализатором водородными связями, при этом азлактон находится в форме енолята; далее в данном комплексе реализуется [4+2]-циклоприсоединение через взаимодействие 1-азидаденов с енолятами. Полученный промежуточный тетрациклический продукт таутомеризуется и протонируется, что приводит к образованию конечного соединения **121** и регенерации катализатора.

В 2019 г. Сонг с сотр. сообщил об асимметричной реакции [4+2]-циклизации с участием 2-бензотиазолиминов **121** и азлактонов **120**, катализируемой хиральными скварамидами [55]. При оптимизации условий реакции было найдено, что лучшие выходы (до 70%) и оптическая чистота (до *ee* 99%, *dr* $>20:1$) продуктов **122** достигаются при проведении реакции в среде тетрагидрофурана при комнатной температуре в присутствии 10 мол% катализатора **C51** (схема 71, табл. 38). В предложенном механизме реакции азлактон депротонируется катализатором с образованием соответствующего енолята. В то же время 2-бензотиазолимин активируется посредством образования водородных связей со скварамидом (схема 72). Впоследствии нуклеофильная атака енолята азлактона со стороны *Si*-поверхности 2-бензотиазоламина (реакция Манниха) приводит к интермедиату **A** и, наконец, внутримолекулярная лактамизация интермедиата **A** приводит к целевому продукту **122** и регенерации катализатора.

Схема 69.

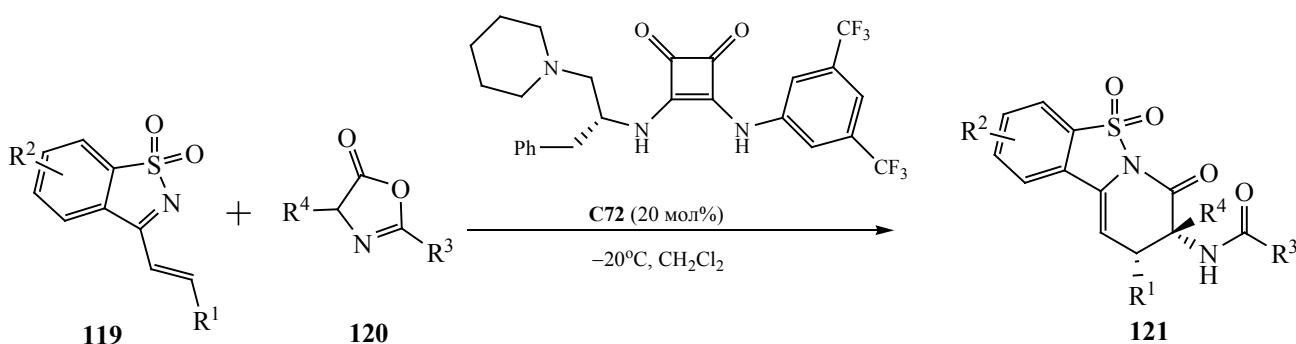


Схема 70.

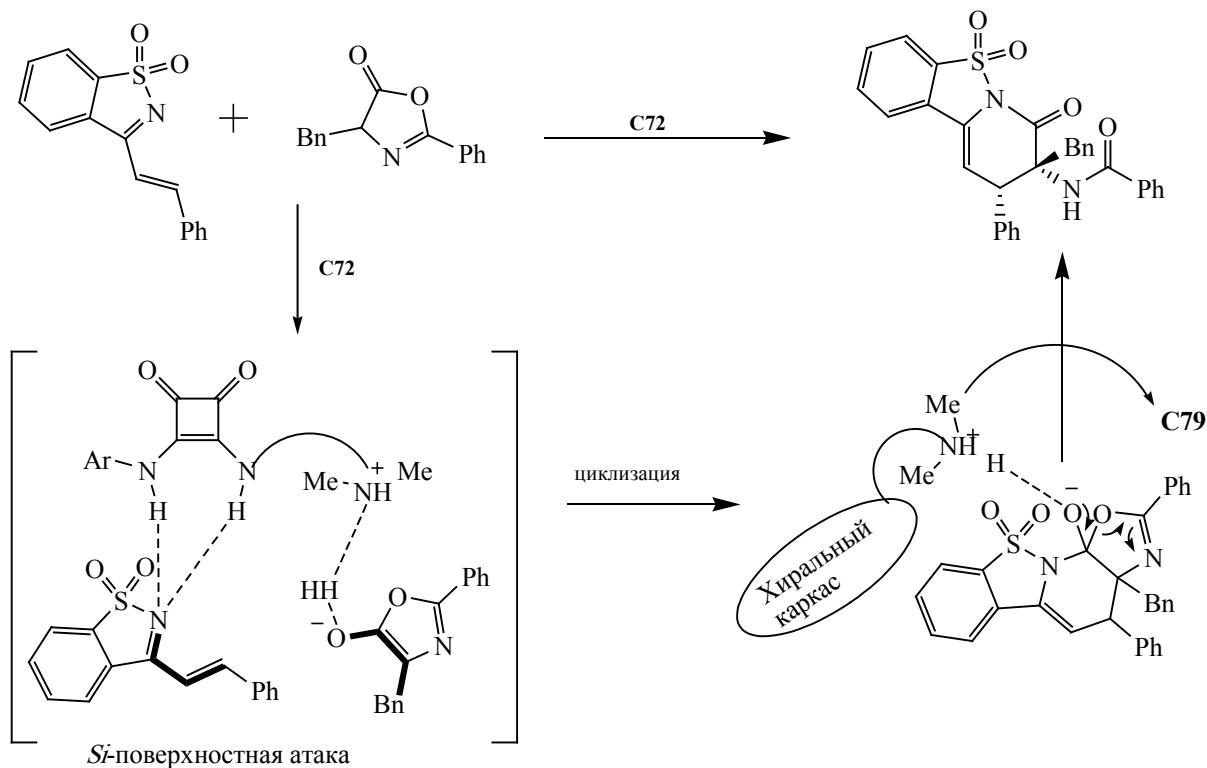
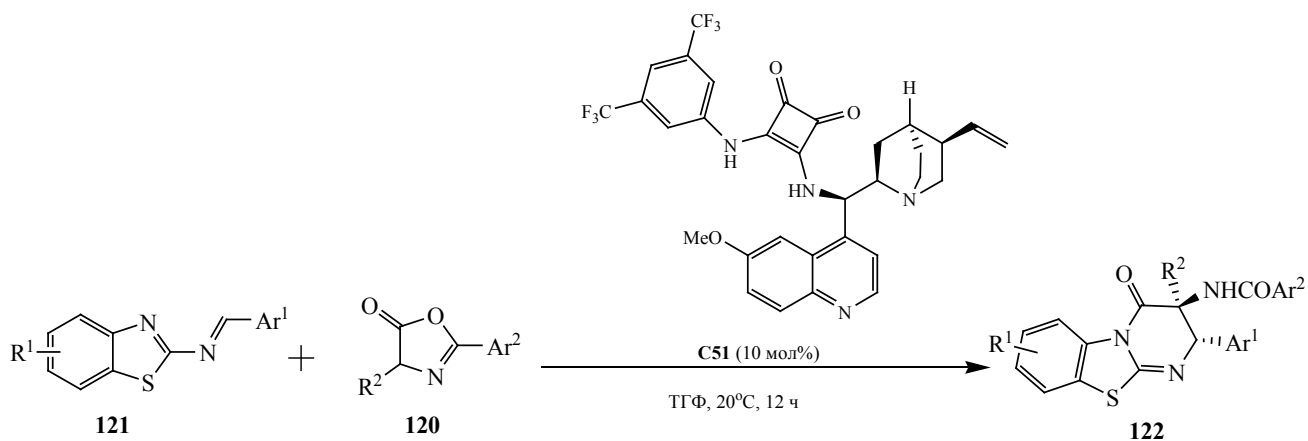


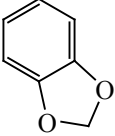
Схема 71.



В работе [56] исследована реакция [3+2]-циклоприсоединения 3-алкенилоксиндолов (дипольрофилов) **123** с CF₃-содержащими кетимидами (предшественниками диполя) **124**, протекающую в присутствии хиральных скварамидов. В ходе реакции были получены циклоаддукты с остовом спиропирролидин-3,3'-оксиндола **125**, имеющие три смежных стереогенных центра, и содержа-

щие в положении 2' трифторметильную группу (схема 73). При оптимальных условиях реакция протекает в среде толуола с применением 1 мол% катализатора, при этом циклоаддукты **125** образуются с высокими выходами (до 91%), диастереоселективностью (>20:1) и энантиоселективностью (до 99%, табл. 39). Предполагаемый механизм циклизации включает взаимодействие депрото-

Таблица 37. Препаративные и оптические выходы соединений **121**

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Время, ч	Выход, %	ee, %	dr
2-MeO	H	Ph	Bn	72	96	88	>20:1
1-Нафтил	H	Ph	Bn	72	91	86	>20:1
2-Нафтил	H	Ph	Bn	72	95	92	>20:1
	H	Ph	Bn	72	88	90	>20:1
Ph	4-Br	Ph	Bn	36	36	60	>20:1 (20°C)
Ph	H	Ph	Et	72	89	85	>20:1
Ph	H	Ph	<i>i</i> -Pr	72	86	74	>20:1
Ph	H	4-MeC ₆ H ₄	Bn	72	97	90	>20:1
Ph	H	4-ClC ₆ H ₄	Bn	72	98	88	>20:1
Ph	H	4-FC ₆ H ₄	Bn	72	98	90	>20:1
Ph	H	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	Bn	72	96	86	>20:1
Ph	H	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Bn	72	96	74	>20:1
Ph	H	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Bn	72	95	87	>20:1
Ph	H	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Bn	60	97	77	>20:1
Ph	H	Ph	Bn	72	95	92	>20:1
2-MeC ₆ H ₄	H	Ph	Bn	72	80	86	>20:1
3-MeC ₆ H ₄	H	Ph	Bn	72	86	92	>20:1
4-MeC ₆ H ₄	H	Ph	Bn	72	93	93	>20:1
2-ClC ₆ H ₄	H	Ph	Bn	72	83	90	>20:1
3-ClC ₆ H ₄	H	Ph	Bn	72	74	92	>20:1
4-ClC ₆ H ₄	H	Ph	Bn	72	98	90	>20:1
3-BrC ₆ H ₄	H	Ph	Bn	72	98	91	>20:1
4-BrC ₆ H ₄	H	Ph	Bn	72	97	90	>20:1
4-FC ₆ H ₄	H	Ph	Bn	72	92	88	>20:1
4-CF ₃ C ₆ H ₄	H	Ph	Bn	60	79	84	>20:1
4-CNC ₆ H ₄	H	Ph	Bn	60	84	76	>20:1
2-Тиенил	H	Ph	Bn	60	99	92	>20:1
3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H	Ph	Bn	72	86	86	>20:1
3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₃	H	Ph	Bn	96	92	91	>20:1

нированной формы CF₃-кетимина с третичным атомом азота скварамидного катализатора, в то же самое время алкенилоксиндол активируется при образовании водородных связей с NH-группами скварамиды. И на последнем этапе в образовавшейся хиральной каталитической ячейке протекает асимметричное [3+2]-циклоприсоединение (схема 74).

Скварамидные группы способны образовывать прочные водородные связи с атомом кислорода в эпоксице, что приводит к его активированию для

последующих реакций. Этот подход был использован в работе [57], в которой исследована реакция циклоприсоединения между CO₂ и эпоксидом в автоклаве высокого давления (1.5 атм) при 100°C с использованием 3 мол% ионно-жидкостного катализатора **C73** (схема 75, табл. 40). Выход конечного продукта составил 96%. Катализатор **C73** может быть выделен из реакционной смеси простой декантацией и повторно использован в реакционном процессе. Механизм превращения, по мнению авторов, заключается во взаимодействии атома кис-

Таблица 38. Препаративные и оптические выходы продуктов циклизации **122**

R ¹	Ar ¹	R ²	Ar ²	Выход, %	ee, %	dr
H	Ph	Bn	Ph	70	99	>20:1
H	4-MeC ₆ H ₄	Bn	Ph	21	92	>20:1
H	4-BrC ₆ H ₄	Bn	Ph	74	97	>20:1
H	4-ClC ₆ H ₄	Bn	Ph	73	97	>20:1
H	4-FC ₆ H ₄	Bn	Ph	65	99	>20:1
H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Bn	Ph	81	99	>20:1
H	3-ClC ₆ H ₄	Bn	Ph	67	99	>20:1
H	2-BrC ₆ H ₄	Bn	Ph	57	83	>20:1
H	1-Нафтил	Bn	Ph	37	71	5:1
H	2-Нафтил	Bn	Ph	57	98	>20:1
H	2-Тиенил	Bn	Ph	60	97	>20:1
5-Br	Ph	Bn	Ph	60	99	5:1
5-OCF ₃	Ph	Bn	Ph	57	99	5:1
5-Cl	Ph	Bn	Ph	66	93	6:1
5-MeO	Ph	Bn	Ph	69	99	>20:1
6-Br	Ph	Bn	Ph	66	99	>20:1
H	Ph	Bn	1-Нафтил	62	99	>20:1
H	Ph	Bn	4-MeC ₆ H ₄	57	94	>20:1
H	Ph	Bn	4-MeOC ₆ H ₄	73	93	>20:1
H	Ph	Bn	4-BrC ₆ H ₄	70	99	>20:1
H	Ph	2-Нафтил	Ph	77	99	>20:1
H	Ph	4-FC ₆ H ₄	Ph	54	99	>20:1
H	Ph	4-ClC ₆ H ₄	Ph	65	98	10:1
H	Ph	Me	Ph	67	99	>20:1

Таблица 39. Препаративные и оптические выходы продуктов [3+2]-циклоприсоединения **125**

R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Выход, %	ee, %	dr
Me	H	Me	3	91	>99	>20:1
Et	H	Me	8	57	>99	>20:1
CH ₂ OCH ₃	H	Me	12	63	>99	>20:1
Ph	H	Me	4	85	>99	6:1
Bn	H	Me	10	76	94	>20:1
Me	5-F	Me	2	81	>99	>20:1
Me	5-Cl	Me	2.5	83	>99	>20:1
Me	5-Br	Me	4	85	>99	>20:1
Me	5-Me	Me	12	88	>99	>20:1
Me	5-MeO	Me	24	91	>99	>20:1
Me	6-Cl	Me	2	90	>99	>20:1
Me	7-Cl	Me	1.5	96	>99	>20:1
Me	7-Br	Me	3	90	>99	>20:1
Me	5-Br-7-Me	Me	40	68	96	>20:1
Me	H	Et	48	83	99	>20:1
Me	H	<i>n</i> -Pr	48	80	>99	>20:1
Me	H	<i>n</i> -Bu	48	76	98	>20:1
Me	H	<i>i</i> -Bu	132	73	99	>20:1
Me	H	Ph	48	65	53	>20:1

Схема 72.

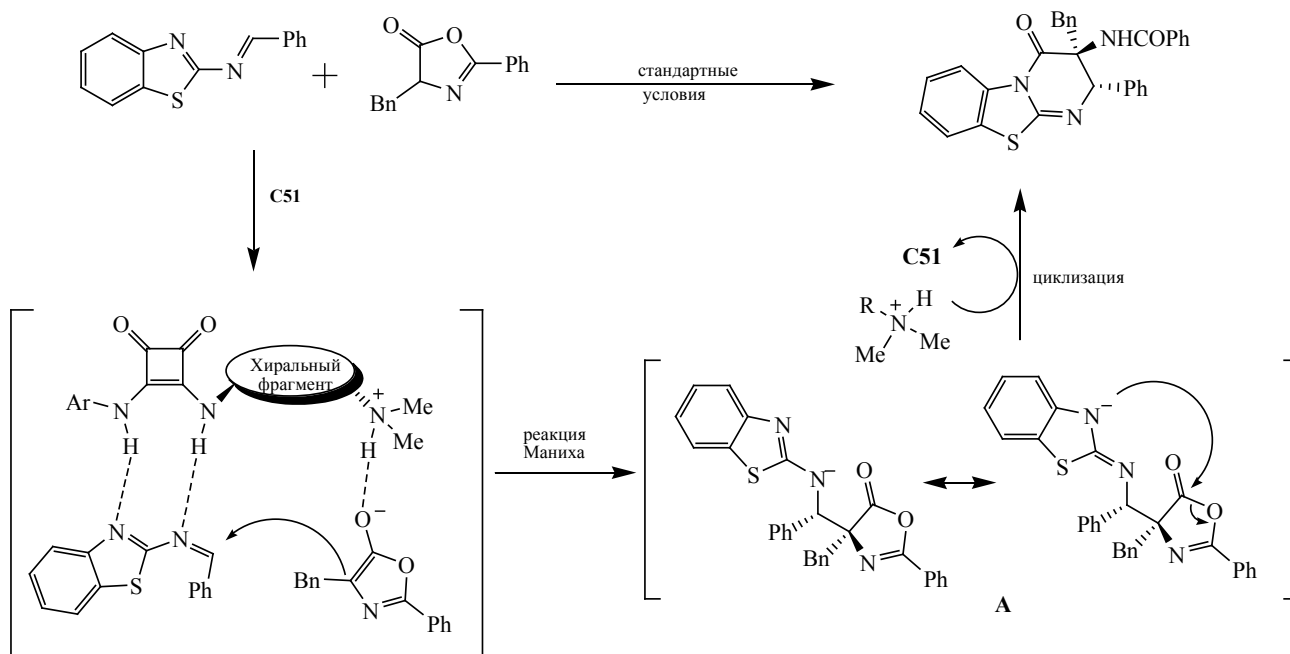
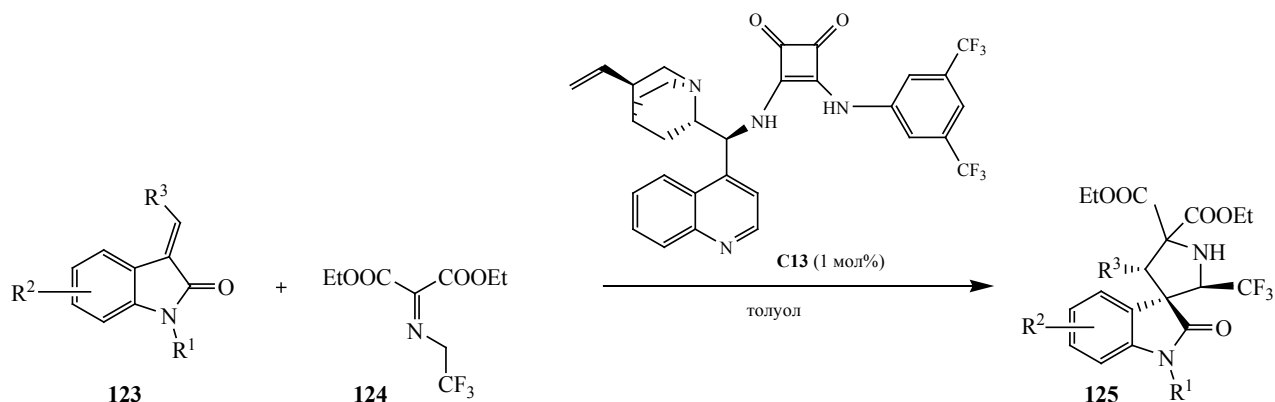


Схема 73.



лорода эпоксида с двумя группами NH скварамиды через образование водородных связей, что приводит к поляризации связи C–O эпоксида (схема 75, стадия 1). Затем бром-анионы, в качестве нуклеофилов, атакуют β-атом углерода в эпоксице. В результате происходит раскрытие кольца эпоксида с образованием промежуточного оксианиона, который стабилизируется через образование водородных связей с двумя группами NH (стадия 2). Эта стадия обычно рассматривается как стадия, определяющая скорость реакции циклоприсоединения. На третьей стадии оксанион реагирует с CO₂, при-

Таблица 40. Preparative yields of cyclic carbonates

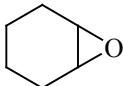
R	Время, ч	Выход, %
Me	3	96
Et	3	92
CH ₂ Cl	3	99
CH ₂ Br	3	98
<i>n</i> -Bu	3	88
Ph	3	91
	12	54

Таблица 41. Препаративные и оптические выходы биспибропроизводных **127**

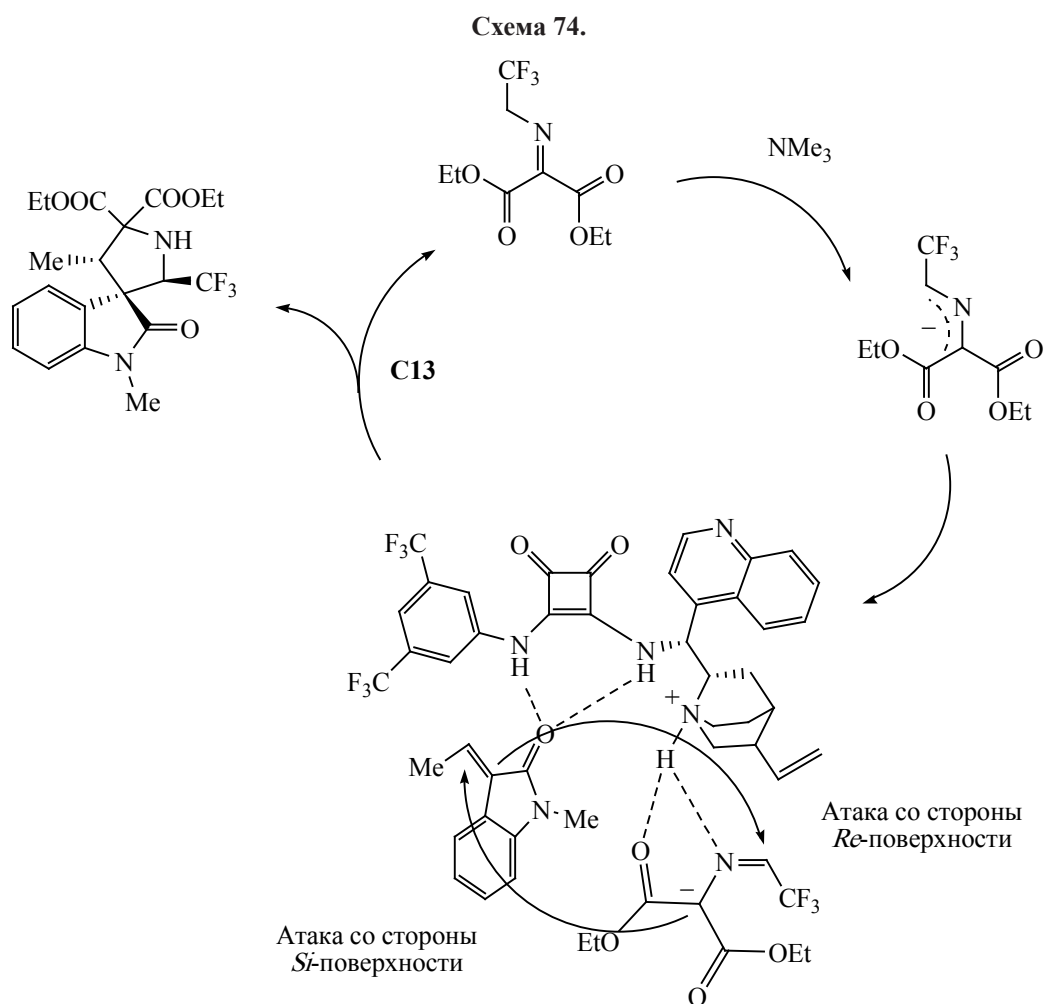
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %	ee, %	dr
Ph	Ph	H	H	97	96	>99:1
Ph	Ph	Bn	H	79	82	96:4
Ph	Ph	H	6-F	99	92	98:2
Ph	Ph	H	6-Cl	96	94	98:2
Ph	Ph	H	4-Cl	98	88	>99:1
Ph	Ph	H	6-Br	93	90	98:2
Ph	Ph	H	4-Br	96	89	>99:1
Ph	Ph	H	6-Me	91	91	99:1
4-MeC ₆ H ₄	Ph	H	H	99	96	99:1
4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	H	H	88	96	99:1
4-ClC ₆ H ₄	Ph	H	H	87	94	98:2
Ph	4-FC ₆ H ₄	H	H	99	96	99:1
Ph	4-ClC ₆ H ₄	H	H	97	95	99:1
Ph	2-BrC ₆ H ₄	H	H	99	98	97:3
Ph	3-BrC ₆ H ₄	H	H	99	93	>99:1
Ph	4-BrC ₆ H ₄	H	H	96	95	99:1
Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	98	94	>99:1
Ph	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	H	H	89	96	97:3
Ph	2-MeC ₆ H ₄	H	H	95	99	99:1
Ph	3-MeC ₆ H ₄	H	H	99	96	>99:1
Ph	4-MeC ₆ H ₄	H	H	99	97	99:1
Ph	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	98	96	>99:1
Ph	1-Нафтил	H	H	95	98	99:1
Ph	2-Фурил	H	H	90	93	99:1
Ph	2-Тиенил	H	H	95	96	99:1

водя к получению ациклического алкилкарбоната, который впоследствии претерпевает циклизацию с образованием циклического карбоната при одновременной регенерации скварамидного катализатора (стадия 4).

В работе [58] была исследована асимметричная реакция [2+1]-циклоприсоединения между 3-хлороксиндолами **126** и 5-алкенилтиазолонами **113**, катализируемая гидрохиноновым скварамидом **C74** (схема 76). Реакция протекала в ацетонитриле при -10°C в присутствии 10 мол% катализатора **C74**. В результате был получен широкий спектр биспиросочлененных производных **127** с высокими выходами (до 99%) и диастереоселективностью (dr >99:1) и энантиоселективностью (до 99%, табл. 41).

Отметим также работу [59], авторы которой разработали простой путь к оптически активным спиросбензофуранпиразолонам **129**, который за-

ключается в [4+1]-циклоприсоединении *орто*-хинонметидов, образующихся *in situ* из 2-[фенил(тозил)метил]фенолов **103**, с 4-галогенпиразолонами **128**. Реакция проводилась в двухфазной системе хлороформ–вода с добавлением карбоната калия в качестве основания, в присутствии хирального скварамиды **C75** (5–10 мол%), и приводила к образованию спиropиразолонов **129** с высокими выходами (до 95%), энантиоселективностью (до 99%) и диастереоселективностью (dr 98:2) (схема 77, табл. 42). Кроме того, этот метод обеспечивает подход ко всем четырем возможным стереоизомерам спиросбензофуранпиразолонов и основан на выборе соответствующих 4-галогенпиразолонов и хиральных скварамидов. На основании экспериментальных данных авторами предложен механизм для асимметричной [4+1]-циклизации (схема 78). В органической фазе, под воздействием третичного амина, входящего в состав **C75**, бензилсульфон



127 подвергаются отщеплению TsH с образованием *орто*-хинонметидов (*o*-QM). Последующий домино-процесс – сопряженное присоединение/нуклеофильное замещение – инициируется двойной активирующей природой бифункционального скварамида **C75**, который одновременно активирует *орто*-хинонметид и 4-галогенпиразолоны за счет образования водородных связей. Более того, *Re*-подход 4-галогенпиразолонов привел к образованию основного (*S,S*)-стереоизомера. В водной фазе реакции нейтрализации K_2CO_3 аммониевыми солями $[C75-H]^+Ts^-$ и $[C75-H]^+Br^-$ приводят к регенерации катализатора **C75**.

В работе [60] авторы сообщили об асимметричной реакции [3+3]-циклоприсоединения между α -арилиденпиразолинонами **130** и 2-бензилиденмалонитрилами **131**, в результате которой были

получены оптически активные спироциклогексадиенпиразолоны **132**, содержащие четвертичный углеродный хиральный центр (схема 79). Реакция протекала в 1,2-дихлорэтане при 40°C с использованием 2.5 мол% хирального скварамида **C76** и приводила к образованию спиропиразолонов **132** с хорошими выходами (до 78%), энантиоселективностью (до 95%) и диастероселективностью (dr 20:1, табл. 43). Возможное переходное состояние, по мнению авторов, включает активацию соединений **130** и **131** через образование водородных связей с хиральным бифункциональным катализатором **C76**, что также обуславливает контроль за стереоселективностью реакции (схема 80). Метильная группа α -арилиденпиразолинона сначала депротонируется с образованием соответствующего диененолята. Затем енолят взаимодействует

Таблица 42. Препаративные и оптические выходы соединений 129

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %	ee, %	dr
2-OMe	Ph	4-FC ₆ H ₄	Me	83	98	89:11
2-OMe	Ph	4-BrC ₆ H ₄	Me	79	98	99:1
2-OMe	Ph	3-BrC ₆ H ₄	Me	93	98	98:2
2-OMe	Ph	F ₅ C ₆	Me	91	99	90:10
2-OMe	Ph	4-MeC ₆ H ₄	Me	84	98	92:8
2-OMe	Ph	2-EtC ₆ H ₄	Me	81	97	85:15
2-OMe	Ph	2-Нафтил	Me	95	94	80:20
2-OMe	Ph	Cy	Me	76	98	82:18
2-OMe	Ph	Ph	Et	92	97	94:6
2-OMe	Ph	Ph	<i>n</i> -Pr	91	87	91:9
2-OMe	Ph	Ph	<i>i</i> -Pr	90	95	93:7
2-OMe	Ph	Ph	Ph	86	81	97:3
2-OMe	Ph	Ph	Me	95	98	90:10
2-OEt	Ph	Ph	Me	93	92	86:14
3-OMe	Ph	Ph	Me	95	95	94:6
4-Br-2-OMe	Ph	Ph	Me	95	98	80:20
2-OMe	4-FC ₆ H ₄	Ph	Me	95	98	82:18
2-OMe	4-ClC ₆ H ₄	Ph	Me	93	98	82:18
2-OMe	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	Me	83	96	88:12
2-OMe	3-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	Me	95	96	81:19
2-OMe	2-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	Me	84	99	96:4
2-OMe	4-MeC ₆ H ₄	Ph	Me	93	94	85:15
2-OMe	3-MeC ₆ H ₄	Ph	Me	95	94	85:15
2-OMe	2-MeC ₆ H ₄	Ph	Me	92	96	95:5
2-OMe	3-MeOC ₆ H ₄	Ph	Me	90	96	87:13
2-OMe	2-MeOC ₆ H ₄	Ph	Me	92	98	95:5
2-OMe	3,4-(-OCH ₂ O-)C ₆ H ₃	Ph	Me	89	94	80:20
2-OMe	1-Нафтил	Ph	Me	90	99	96:4
2-OMe	2-Нафтил	Ph	Me	75	99	68:32
2-OMe	2-Фурил	Ph	Me	92	85	83:17
2-OMe	2-Тиенил	Ph	Me	91	92	87:13
2-OMe	Me	Ph	Me	56	60	66:34
2-OMe	Me	Ph	Me	65	60	83:17
H	Ph	Ph	Me	94	50	72:28
H	2-MeOC ₆ H ₄	Ph	Me	90	61	83:17

с 2-бензилиденмалонитрилом с образованием аддуктов Михаэля. Последующая внутримолекулярная циклизация с участием одной из цианогрупп приводит к получению оптически активных спироциклогексадиенпиразолонов **132**.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования по использованию скварамидов в органическом синтезе бурно развиваются в последнее время. Стоит отметить, что количество публикаций, посвященных этой проблематике,

Таблица 43. Препаративные и оптические выходы продуктов [3+3]-циклоприсоединения 132

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %	ee, %	dr
3-ClC ₆ H ₄	Ph	Ph	Ph	77	96/70	60:40
3-FC ₆ H ₄	Ph	Ph	Ph	73	94/70	70:30
4-ClC ₆ H ₄	Ph	Ph	Ph	69	93/30	57:43
4-BrC ₆ H ₄	Ph	Ph	Ph	65	96/65	71:29
4-IC ₆ H ₄	Ph	Ph	Ph	78	96/70	68:32
4-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	Ph	78	97/67	74:26
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Ph	Ph	Ph	67	96/65	78:22
2-MeOC ₆ H ₄	Ph	Ph	Ph	45	99/53	69:31
2-Нафтил	Ph	Ph	Ph	65	94/63	65:35
2-Тиенил	Ph	Ph	Ph	75	95/75	73:27
Ph	Ph	4-MeC ₆ H ₄	Ph	75	99/53	79:21
Ph	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	70	96/67	73:27
Ph	Ph	4-CNC ₆ H ₄	Ph	43	93/19	54:46
Ph	Ph	3-ClC ₆ H ₄	Ph	57	96/39	71:29
Ph	Ph	Ph	Ph	65	97/60	77:23
Ph	2-ClC ₆ H ₄	Ph	Ph	72	97/65	75:25
Ph	2-BrC ₆ H ₄	Ph	Ph	70	96/65	71:29
Ph	2-MeOC ₆ H ₄	Ph	Ph	54	96/73	80:20
Ph	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	Ph	Ph	85	96/60	76:24
Ph	2-FC ₆ H ₄	Ph	Ph	58	92/58	75:25
Ph	4-MeC ₆ H ₄	Ph	Ph	76	96/66	76:24
Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	Ph	48	95/60	74:26
Ph	4-ClC ₆ H ₄	Ph	Ph	70	97/58	76:24
Ph	4-BrC ₆ H ₄	Ph	Ph	67	97/67	75:25
Ph	4-FC ₆ H ₄	Ph	Ph	69	96/65	66:34
Ph	Ph	Ph	4-MeC ₆ H ₄	72	95/46	70:30
Ph	Ph	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	70	>99/60	72:28
Ph	Ph	Ph	4-FC ₆ H ₄	63	94/58	70:30

увеличилось более чем в 5 раз за последние 10 лет. Целый ряд полезных свойств, таких как псевдоароматичность, структурная жесткость, присутствие в одной молекуле как доноров, так и акцепторов водородных связей, а также стабильность и простые подходы к синтезу, обусловили широкое использование этих соединений для решения различных прикладных задач, таких как связывание анионных субстратов, определения анионных аналитов, стимулирования трансмембранного транспорта анионов. Одним из главных практических направлений использования скварамидов является их применение как органокатализаторов для индукции хиральности в асимметрическом синтезе. Стоит отметить, что в настоящее время

органокатализ признан передовым направлением в асимметричном синтезе, и хиральные скварамиды показали свою эффективность при использовании в новых энантиоселективных реакциях. Говоря о дальнейших перспективах скварамидов, нельзя не отметить, что в настоящее время фармацевтические компании разрабатывают новые скварамидные субстраты, способные стать перспективными кандидатами в лекарственные средства, а сам каркас скварамиды рассматривается как биоизостер для биологически вездесущего фосфата. Молекулярная биология также не обошла своим вниманием скварамиды, например, чувствительная и селективная реакция циклобутеновых эфиров с аминами используется как надежный метод

Схема 75.

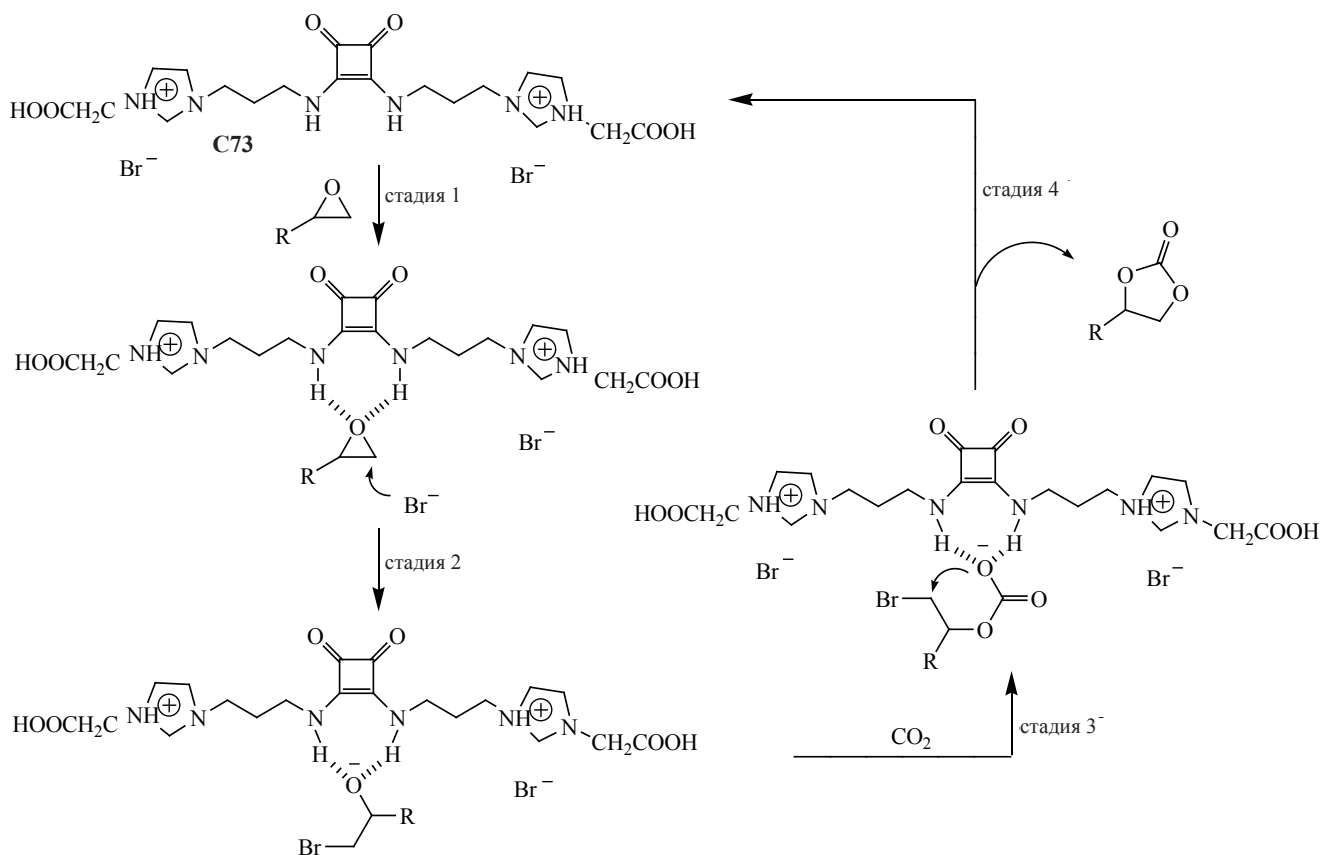
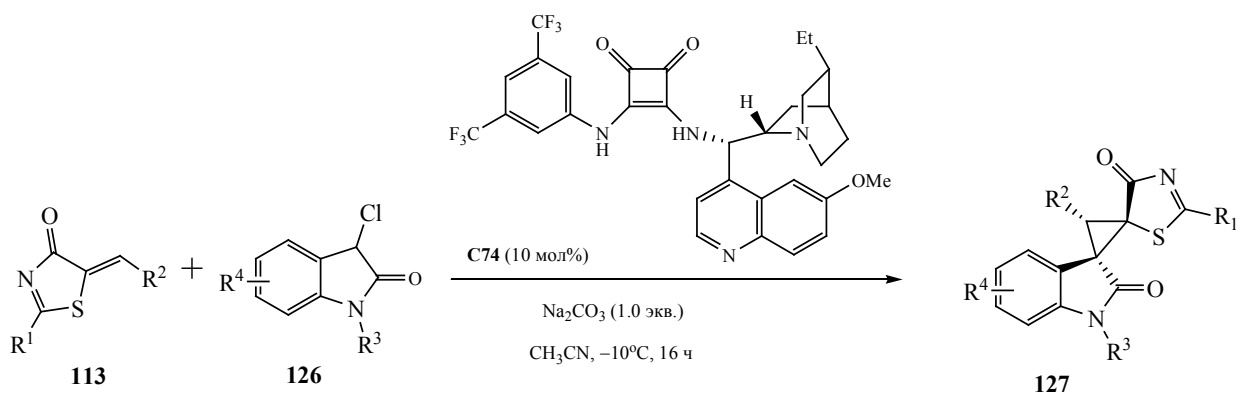


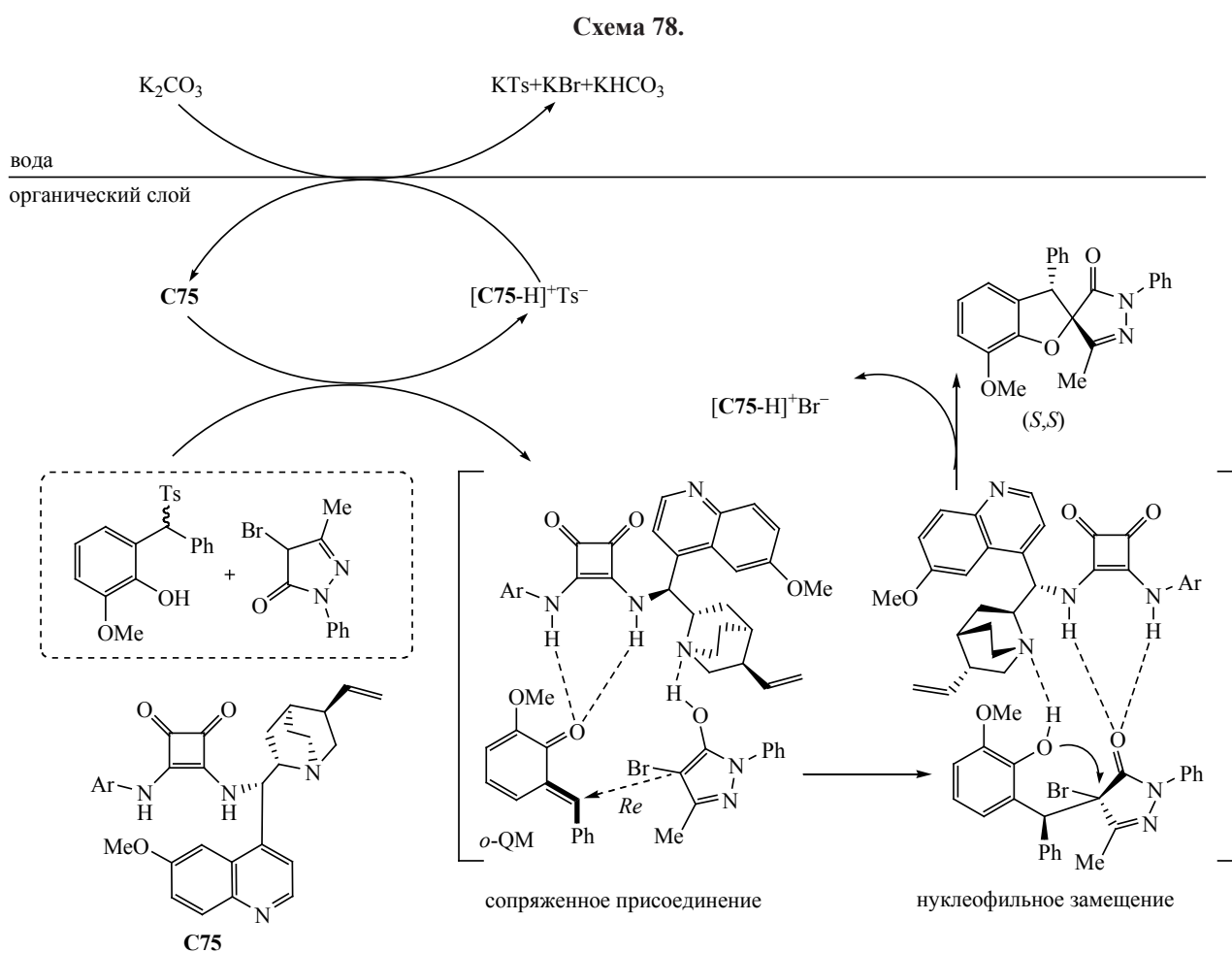
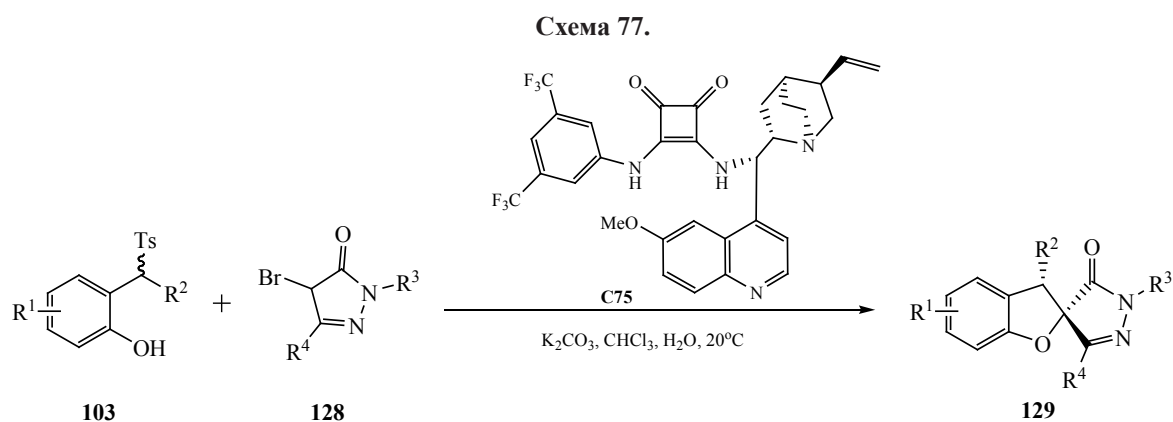
Схема 76.



биокоњуогации пептидов и белков. В заключение стоит сказать, что при написании данного обзора авторы преследовали цель не только рассказать о последних достижениях в использовании скварамидов в асимметрическом катализе, но и побудить

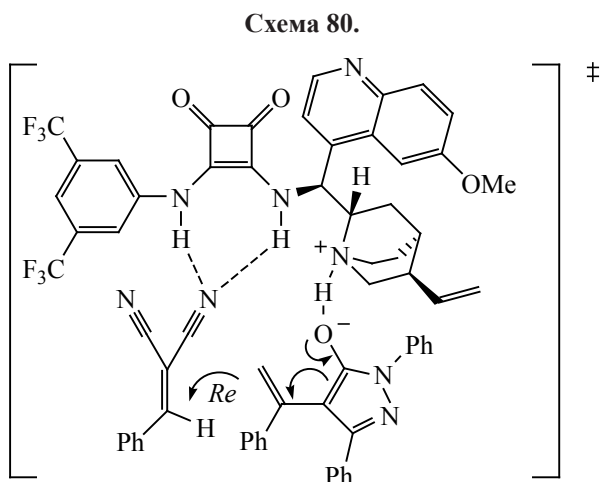
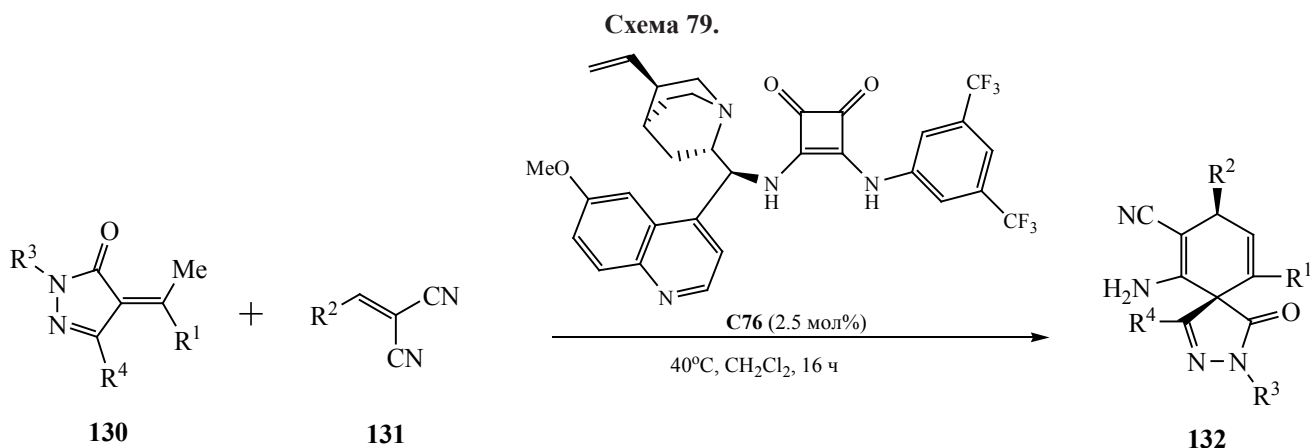
читателей принять участие в развитии этого, несомненно, интересного и перспективного направления органической химии.

В заключение мы хотели бы упомянуть пионеров асимметрического органокатализа, внесших



большой вклад в его развитие и становление, как важного направления органической химии: К. Барбас III, Б. Лист, Д. Макмиллан, К.А. Йоргенсен и

А. Кордова. В 2021 г. Д. Макмиллан и Б. Лист стали лауреатами Нобелевской премии по химии за развитие асимметрического органокатализа.



ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петров Михаил Львович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-282X>

Бойцов Виталий Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-2046>

Степаков Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9470-1710>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-15-00332).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marchetti L.A., Kumawat L.K., Mao N., Stephens J.C., Elmes R.B. // *Chem.* 2019. Vol. 5. P. 1398. doi 10.1016/j.chempr.2019.02.027
2. Rotger M.C., Pin M.N., Frontera A., Martorell G., Ballester P., Deya P.M., Costa A. // *J. Org. Chem.* 2004. Vol. 69. P. 2302. doi 10.1021/jo035546t
3. Prohens R., Portell A., Font-Bardia M., Bauza A., Frontera A. // *Cryst. Growth Des.* 2014. Vol. 14. P. 2578. doi 10.1021/cg500264k
4. Talens V.S., Englebienne P., Trinh T.T., Noteborn W.E.M., Voets I.K., Kielyka R.E. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54. P. 10502. doi 10.1002/anie.201503905
5. Li Z., Li X., Cheng J.-P. // *Synlett.* 2019. Vol. 30. P. 1940. doi 10.1055/s-0037-1611890
6. Cohen S., Cohen S.G. // *J. Am. Chem. Soc.* 1966. Vol. 88. P. 1533. doi 10.1021/ja00959a040
7. Malerich J.P., Hagihara K., Rawal V.H. // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. Vol. 130. P. 14416. doi 10.1021/ja805693p
8. Held F.E., Tsogoeva S.F. // *Catal. Sci. Technol.* 2016. Vol. 6. P. 645. doi 10.1039/c5cy01894c
9. Zhao B.-L., Li J.-H., Du D.-M. // *Chem. Rec.* 2017. Vol. 17. P. 994. doi 10.1002/tcr.201600140
10. Grayson M.N. // *J. Org. Chem.* 2017. Vol. 82. P. 4396. doi 10.1021/acs.joc.7b00521
11. Hasilciogullari D., Tanyeli C. // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59. P. 1414. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.068
12. White J. D., Shaw S. // *Chem. Sci.* 2014. Vol. 5. P. 2200. doi 10.1002/chin.201443072
13. Kostenko A.A., Kucherenko A.S., Komogortsev A.N., Lichitsky B.V., Zlotin S.G. // *Org. Biomol. Chem.* 2018. Vol. 16. P. 9314. doi 10.1039/c8ob02523a
14. Kucherenko A.S., Kostenko A.A., Komogortsev A.N., Lichitsky B.V., Fedotov M.Yu., Zlotin S.G. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 4304. doi 10.1021/acs.joc.9b00252

15. *Tukhvatshin R.S., Kucherenko A.S., Nelyubina Y.V., Zlotin, S.G.* // Eur. J. Org. Chem. 2018. Vol. 48. P. 7000. doi 10.1002/ejoc.201801423
16. *Gormen M., Plažuk D., Pigeon P., Hillard E.A., Plamont M.A., Top S., Vessières A., Jaouen G.* // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51. P. 118. doi 10.1016/j.tetlet.2009.10.102
17. *Zhang Y.-P., You Y., Zhao J.-Q., Zhang X.-M., Xu X.-Y., Yuan W.-C.* // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. P. 7984. doi 10.1021/acs.joc.9b00837
18. *Zhao M.-X., Zhu G.-Y., Zhao X.-L., Shi M.* // Tetrahedron. 2019. Vol. 75. P. 1171. doi 10.1016/j.tet.2019.01.024
19. *Kaya U., Chauhan P., Hack D., Deckers K., Puttreddy R., Rissanen K., Enders D.* // Chem. Commun. 2015. Vol. 52. P. 1669. doi 10.1039/C5CC09592A
20. *Yang S.-M., Karanam P., Wang M., Jang Y.-J., Yeh Y.-S., Tseng P.-Y., Ganapuram M.R., Liou Y.-C., Lin W.* // Chem. Commun. 2019. Vol. 55. P. 1398. doi 10.1039/c8cc09219b
21. *Zhang X.-L., Tang C.-K., Xia A.-B., Feng K.-H., Du X.-H., Xu D.-Q.* // Eur. J. Org. Chem. 2017. Vol. 22. P. 3152. doi 10.1002/ejoc.201700474
22. *Yang Z.-T., Zhao J., Yang W.-L., Deng W.-P.* // Org. Lett. 2019. Vol. 21. P. 1015. doi 10.1021/acs.orglett.8b04039
23. *Tang Q.-G., Cai S.-L., Wang C.-C., Lin G.-Q., Sun X.-W.* // Org. Lett. 2020. Vol. 22. P. 3351. doi 10.1021/acs.orglett.0c00779
24. *Ullah M.S., Itsuno S.* // ACS Omega. 2018. Vol. 3. P. 4573. doi 10.1021/acsomega.8b00398
25. *Ullah M.S., Itsuno S.* // Chem. Lett. 2018. Vol. 47. P. 1220. doi 10.1246/cl.180554
26. *Chhanda S.A., Itsuno S.* // J. Catal. 2019. Vol. 377. P. 543. doi 10.1016/j.jcat.2019.07.060
27. *Li X., Wang Z., Sun J., Gao J., Zhao Y., Cheng P., Aguila B., Ma S., Chen Y., Zhang Z.* // Chem. Commun. 2019. Vol. 55. P. 5423. doi 10.1039/C9CC01317B
28. *Valle M., Martín L., Maestro A., Andres J.M., Pedrosa R.* // Polymers. 2018. Vol. 11. P. 13. doi 10.3390/polym11010013
29. *Kisszekelyi P., Alammari A., Kupai J., Huszthy P., Barabas J., Holtz T., Szente L., Bawn C., Adams R., Szekely G.* // J. Catal. 2019. Vol. 371. P. 255. doi 10.1016/j.jcat.2019.01.041
30. *Yang K., Ma Z., Tong H.-X., Sun X.-Q., Hu X.-Y., Li Z.-Y.* // Chinese Chem. Lett. 2020. Vol. 31. P. 3259. doi 10.1016/j.ccllet.2020.02.057
31. *Echave H., Bastida I., Lopez R., Palomo C.* // Chem. Eur. J. 2018. Vol. 24. P. 11554. doi 10.1002/chem.201802550
32. *Bae H. Y., Kim M. J., Sim J. H., Song C. E.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2016. Vol. 55. P. 10825. doi 10.1002/anie.201605167
33. *Isibol D., Karahan S., Tanyeli C.* // Tetrahedron Lett. 2018. Vol. 59. P. 541. doi 10.1016/j.tetlet.2017.12.081
34. *Bai S., Zhu Y., Wu Q.* // Heterocycl. Commun. 2019. Vol. 25. P. 47. doi 10.1515/hc-2019-0005
35. *Zhu Y., Li Y., Meng Q., Li X.* // Org. Chem. Front. 2016. Vol. 3. P. 709. doi 10.1039/C6QO00038J
36. *Luo Y., Xie K.-X., Yue D.-F., Zhang X.-M., Xu X.-Y., Yuan W.-C.* // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. P. 3372. doi 10.1039/c8ob00707a
37. *Zhou Y., You Y., Wang Z.-H., Zhang X.-M., Xu X.-Y., Yuan W.-C.* // Eur. J. Org. Chem. 2019. Vol. 20. P. 3112. doi 10.1002/ejoc.201900346
38. *Qi L., Hou H., Ling F., Zhong W.* // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. P. 566. doi 10.1039/c7ob02606d
39. *Zhao Y.-L., Lou Q.-X., Wang L.-S., Hu W.-H., Zhao J.-L.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2017. Vol. 129. P. 344. doi 10.1002/anie.201609390
40. *Montesinos-Magraner M., Vila C., Rendon-Patino A., Blay G., Fernandez I., Munoz M.C., Pedro J.R.* // ACS Catal. 2016. Vol. 6. P. 2689. doi 10.1021/acscatal.6b00260
41. *Kumari P., Barik S., Khan N.H., Ganguly B., Kureshy R.I., Abdi S.H.R., Bajaj H.C.* // RSC Adv. 2015. Vol. 5. P. 69493. doi 10.1039/C5RA12795E
42. *Zhou D., Huang Z., Yu X., Wang Y., Li J., Wang W., Xie H.* // Org. Lett. 2015. Vol. 17. P. 5554. doi 10.1021/acs.orglett.5b02668
43. *Wang P., Gao Y., Zhao Y., Liu W., Wang Y.J.* // Org. Chem. 2017. Vol. 82. P. 13109. doi 10.1021/acs.joc.7b02168
44. *Kaya U., Chauhan P., Mahajan S., Deckers K., Valkonen A., Rissanen K., Enders D.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2017. Vol. 56. P. 15358. doi 10.1002/anie.201709224
45. *Li Y., He C. Q., Gao F.-X., Li Z., Xue X.-S., Li X., Houk K.N., Cheng J.-P.* // Org. Lett. 2017. Vol. 19. P. 1926. doi 10.1021/acs.orglett.7b00727
46. *Wang Y., Zhang C., Wang H., Jiang Y., Du X., Xu D.* // Adv. Synth. Catal. 2017. Vol. 359. P. 791. doi 10.1002/adsc.201600814
47. *Guo W., Wu B., Zhou X., Chen P., Wang X., Zhou Y.G., Liu Y., Li C.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2015. Vol. 54. P. 4522. doi 10.1002/ange.201409894
48. *Chennapuram M., Reddy U.V.S., Seki C., Okuyama Y., Kwon E., Uwai K., Tokiwa M., Takeshita M., Nakano H.* // Eur. J. Org. Chem. 2017. P. 1638. doi 10.1002/ejoc.201700138
49. *Izquierdo J., Demurget N., Landa A., Brinck T., Mercero J.M., Diner P., Oiarbide M., Palomo C.* // Chem. Eur. J. 2019. Vol. 25. P. 12431. doi 10.1002/chem.201902817
50. *Banik S. M., Levina A., Hyde A.M., Jacobsen E.N.* // Science. 2017. Vol. 358. P. 761. doi 10.1126/science.aao5894
51. *Song Y.-X., Du D.-M.* // Adv. Synth. Catal. 2019. Vol. 361. P. 5042. doi 10.1002/adsc.201900901

52. *Alegre-Requena J.V., Marques-Lopez E., Herrera R.P.* // *Adv. Synth. Catal.* 2016. Vol. 358. P. 1801. doi 10.1002/adsc.201600046
53. *Susam D., Tanyeli C.* // *New J. Chem.* 2017. Vol. 41. P. 3555. doi 10.1039/C6NJ04078K
54. *Ren X.-R., Lin J.-B., Hu X.-Q., Xu P.-F.* // *Org. Chem. Front.* 2019. Vol. 6. P. 2280. doi 10.1039/c9qo00357f
55. *Ni Q., Wang X., Xu F., Chen X. Y., Song X.* // *Chem. Commun.* 2020. Vol. 56. P. 3155. doi 10.1039/D0CC00736F
56. *Su J., Ma Z., Li X., Lin L., Shen Z., Yang P., Li Y., Wang H., Yan W., Wang K., Wanga R.* // *Adv. Synth. Catal.* 2016. Vol. 358. P. 3777. doi 10.1002/adsc.201600688
57. *Liu M., Zhao P., Gu Y., Ping R., Gao J., Liu F.* // *J. CO₂ Utilization.* 2020. Vol. 37. P. 39. doi 10.1016/j.jcou.2019.11.028
58. *Song Y.-X., Du D.-M.* // *Org. Biomol. Chem.* 2019. Vol. 17. P. 5375. doi 10.1039/c9ob00998a
59. *Chu M., Qi S., Wang Y., Wang B., Jiang Z., Xu D., Xu Z.Y.* // *Org. Chem. Front.* 2019. Vol. 6. P. 1977. doi 10.1039/C9QO00332K
60. *Wang X., Sun B., Zhang J., Chen J., Fan W., Yu J., Hu J.* // *Org. Chem. Front.* 2019. Vol. 6. P. 1842. doi 10.1039/C8QO01391H

Squaramide-Based Catalysts in Organic Synthesis (A Review)

**E. A. Popova^{a-c}, Yu. A. Pronina^a, A. V. Davtian^a, G. D. Nepochatyi^a, M. L. Petrov^a,
V. M. Boitsov^{d,e}, and A. V. Stepanov^{a,f,*}**

^a *St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia*

^b *St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia*

^c *Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199004 Russia*

^d *Alferov St. Petersburg National Research Academic University of the Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, 194021 Russia*

^e *Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, 197022 Russia*

^f *St. Petersburg State University, St. Petersburg, 198504 Russia*

**e-mail: alstep@yandex.ru*

Received February 3, 2021; revised February 16, 2022; accepted February 18, 2022

The review considers works published over the past 5 years on the synthesis, modifications, and application of chiral catalysts based on squaramides in organic synthesis. The review material is presented by types of reactions catalyzed by squaramide organocatalysts: Michael, Mannich, Pictet–Spengler, Friedel–Crafts, Henry reactions, aldol condensation, cycloaddition. For each reaction, a mechanism is considered that demonstrates the catalytic effect of squaramide organocatalysts.

Keywords: organic synthesis, chiral squaramides, enantioselective organocatalysis, Mannich reaction, Friedel–Crafts reaction, Henry reaction, Pictet–Spengler reaction, cycloaddition reactions