

综述与专论

有机催化不对称 aza-Henry 反应研究进展

张振伟, 黄红萍, 谢钰航, 陈泳乐, 刘帆, 邓延秋*

(广西中医药大学 药学院 广西壮瑶药工程技术研究中心, 广西 南宁 530200)

摘要: 不对称 aza-Henry 反应是重要的碳碳键形成反应, 手性产物 β -硝基胺是许多药物和天然产物的关键中间体, 利用该反应构建手性化合物已有广泛报道, 其中有机催化不对称 aza-Henry 反应已成为不对称催化领域的重要研究对象。催化不对称 aza-Henry 反应的有机小分子催化剂主要有硫脲类催化剂和相转移催化剂, 其中硫脲类催化剂占主要部分, 其次还有方酰胺类、胍酰胺类以及脲类等催化剂。对近 5 年有机催化不对称 aza-Henry 反应的发展现状进行概述并作出总结与展望, 以期今后有机催化不对称合成研究提供参考。

关键词: 有机催化; 不对称 aza-Henry 反应; 硝基烷烃; β -硝基胺; 硫脲类催化剂; 相转移催化剂

中图分类号: O621.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)04-0034-09

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0853

Research Advances in Organocatalytic Asymmetric Aza-Henry Reaction ZHANG Zhen-wei, HUANG Hong-ping, XIE Yu-hang, CHEN Yong-le, LIU Fan, DENG Yan-qiu* (Guangxi Zhuang Yao Medicine Center of Engineering and Technology, School of Pharmacy, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

Abstract: Asymmetric aza-Henry reaction is an important carbon-carbon coupling reaction, and the chiral product β -nitroamine is a key intermediate for many drugs and natural products. The construction of chiral compounds by this reaction has been widely reported. Among them, the organocatalytic asymmetric aza-Henry reaction has become important research subject in the field of asymmetric catalysis. The organic small molecule catalysts for asymmetric aza-Henry reaction mainly include thiourea catalysts and phase transfer catalysts. Among them, thiourea catalysts account for the main part, followed by squaramide, guanidine amide and urea catalysts. In this review paper, the development status of asymmetric aza-Henry reactions catalyzed by organocatalysts in the past five years was summarized and prospected to provide guidance for future researches relating organocatalytic asymmetric synthesis.

Key words: organocatalysis; asymmetric aza-Henry reaction; nitroalkanes; β -nitroamine; thiourea catalysts; phase transfer catalysts

不对称 aza-Henry 反应, 也称不对称 nitro-Mannich 反应, 是有效促进碳碳键形成的反应, 其手性产物 β -硝基胺具有两个相邻的碳氮键, 且两个氮原子处于不同的氧化态, 可以很容易地转化为多种重要的手性药物中间体, 为不对称合成含有碳氮键的抗癌、抗病毒、抗菌、酶抑制剂等手性药物分子提供行之有效的方法^[1-8]。不对称 aza-Henry 反应的立体化学控制途径主要有手性配体金属配合物催化^[4-8] 和有机小分子催化^[2,3,5-8]。与金属催化相比, 有机小分子催化具有价格低廉、绿色可回收、易得且无毒等优点^[9,10], 在不对称 aza-Henry 反应中的应用越来越广泛。鉴于此, 本文着重介绍近 5 年有机催化不对称 aza-Henry 反应的研究进展。

1 硫脲类催化剂

硫脲类催化剂是一类高效实用的有机小分子

收稿日期: 2022-11-22; 网络首发日期: 2023-01-17

基金项目: 广西科技基地和人才项目 (桂科 AD19245138); 广西自然科学基金面上项目 (2020GXNSFAA297215); 中国-东盟中医药大健康产业国际创新中心项目 (桂科 AD20297142); 广西中医药大学青年基金项目 (2018QN007); 广西中医药大学大学生创新创业计划训练项目 (202110600038)。

作者简介: 张振伟 (1984-), 男, 安徽阜阳人, 博士, 副教授, 主要研究方向为中药和天然产物分子的不对称合成及其活性研究。

通讯作者: 邓延秋, E-mail: 517031105@qq.com。

引用本文: 张振伟, 黄红萍, 谢钰航, 等. 有机催化不对称 aza-Henry 反应研究进展[J]. 化学试剂, 2023, 45(4): 34-42。

催化剂,其催化不对称 aza-Henry 反应底物应用范围较宽,各种芳香或脂肪烃类亚胺以及硝基烷烃底物均有较好的反应活性。

2017 年,Andrés 等^[11]合成了以可再生生物聚合物壳聚糖为载体的双官能团手性硫脲 L1,作为一种环保、可回收的有机催化剂,在无溶剂条件下进行立体选择性的 aza-Henry 反应(图 1),其收率和立体选择性与以石油化工衍生树脂为载体的硫脲催化剂的收率和立体选择性相当,所催化得到 β -氨基硝基烷烃,收率良好(66%~82%),对映选择性适中。该催化剂可以重复循环使用 5 次,而没有明显的活性损失。

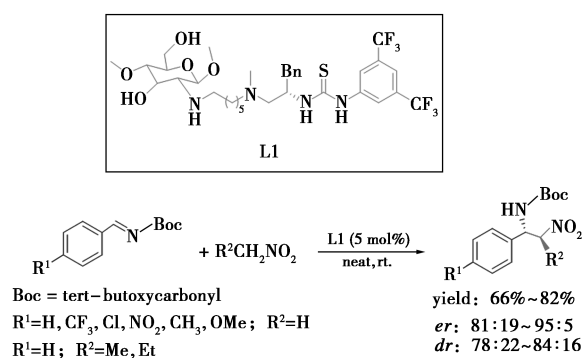


图 1 可生物降解壳聚糖衍生硫脲催化剂催化的不对称 aza-Henry 反应

Fig.1 Asymmetric aza-Henry reaction catalyzed by biodegradable chitosan-derived thiourea catalysts

2018 年,Jichu 等^[12]研制出了一种新型含疏水锚的可回收硫脲催化剂 L2,具有与母体催化剂相当的催化性能,该催化剂在极性较低的溶剂中有较高的可溶性,但不溶于用于循环过程的极性溶剂,可以很容易地从反应中回收。当二氯甲烷作溶剂时,该新型催化剂催化 N-Boc 亚胺与硝基烷烃的不对称 aza-Henry 反应(图 2),所得到的目

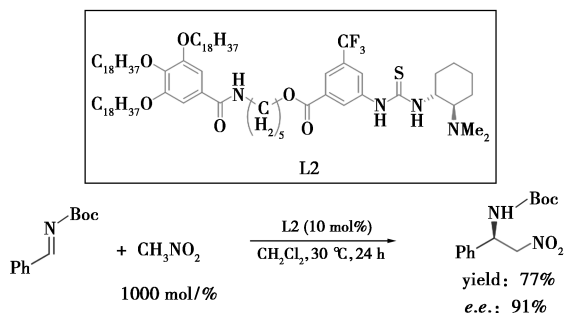


图 2 新型可回收的不对称氨基硫脲催化剂催化的不对称 aza-Henry 反应

Fig.2 Asymmetric aza-Henry reaction catalyzed by a novel recyclable asymmetric aminothiurea catalyst

标产物有较高的对映选择性(91%)以及较理想的收率(77%),催化剂回收率达到 99%,但迄今为止,疏水锚的应用仅限于氨基硫脲催化剂。

Fang 等^[13,14]合成了奎宁衍生的手性双官能团硫脲-叔胺催化剂 L3 并成功应用到芳香基 α -酮酯衍生的 N-Ts 酮亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应中,以优异的收率(高达 99%)和立体选择性(高达 99%)开发了一种由芳香基 α -酮酯衍生的酮亚胺的高对映选择性 aza-Henry 反应(图 3),同时尝试利用硝基乙烷代替硝基甲烷进行不对称 aza-Henry 反应,也得到了中等的结果(72% yield, 97:3 dr , 45% $e.e.$),较高的立体选择性和较宽的底物范围使之成为潜在合成 α, β -二氨基酸酯的方法之一。

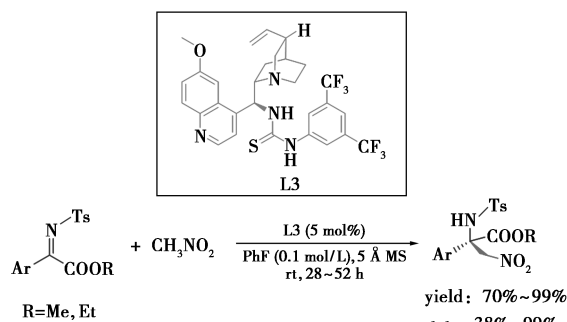


图 3 手性双功能硫脲-叔胺催化剂催化的不对称 aza-Henry 反应

Fig.3 Asymmetric aza-Henry reaction catalyzed by chiral bifunctional thiourea-tertiary amine catalyst

2019 年,Li 等^[15]以金鸡纳碱衍生的双官能团硫脲 L4 为催化剂,在温和条件下,实现 4-甲氧基苯胺衍生的三氟甲基亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应(图 4),合成手性氟甲基化 β -硝基苯胺(R)-3,对映选择性高(94%),并可将其转化

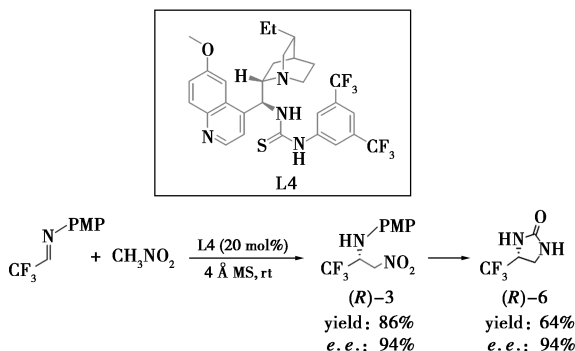


图 4 三氟甲基亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应

Fig.4 Asymmetry of trifluoromethylimine with nitromethane aza-Henry reaction

为光学纯的 4-三氟甲基-2-咪唑啉酮(*R*)-6。

2019 年,Shao 等^[16]利用金鸡纳生物碱衍生的硫脲催化剂,首次实现了未活化的七元环亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应(图 5),在 10 mol% 奎宁衍生硫脲 L5 存在下,合成了一系列结构多样的含氮杂环,具有良好的收率(51%~97%)和对映体选择性(78%~98%),不仅为获得具有光学活性的氮杂茚类化合物提供了一条有效的合成途径,而且为合成化学领域中其他具有挑战性和未被探索的底物的 aza-Henry 反应提供借鉴。

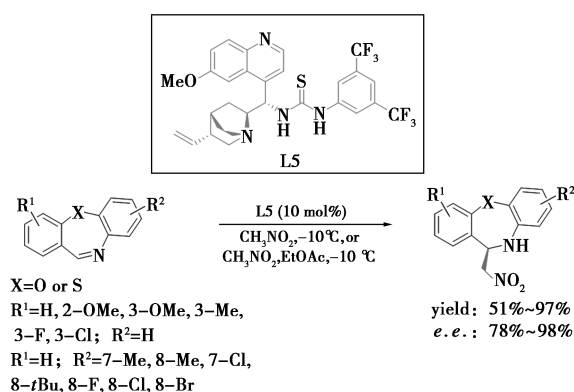


图 5 七元环亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应

Fig.5 Asymmetric aza-Henry reactions of seven-membered cyclic imines with nitromethane

同年,Shao 等^[17]将催化剂 L5 应用于吲哚类化合物与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应,合成了一系列结构新颖、光学活性好的 2-硝基甲基吲哚类化合物,收率高达 91%,对映选择性高达 94%(图 6),为未活化的五元环苯胺转化为有价值的手性 N-杂环化合物提供了一种强有力的途径。

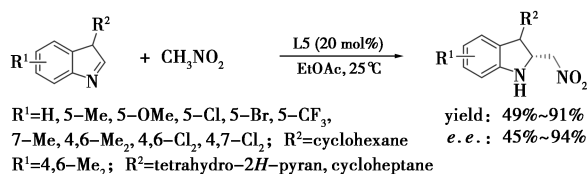


图 6 吲哚类化合物与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应

Fig.6 Asymmetric aza-Henry reaction of indoles with nitromethane

2021 年,Wang 等^[18]成功开发了一种以二氢奎宁为骨架、手性氨基醇为氢键供体的手性硫脲催化剂 L6,对长链硝基烷烃的 aza-Henry 反应具

有高对映选择性和非对映选择性,在手性硫脲的催化下,靛红衍生的 N-Boc 酮亚胺与长链硝基烷烃的 aza-Henry 反应可以实现较高的对映选择性(78%~99%)和优异的非对映选择性(高达 99:1 *dr*)(图 7)。

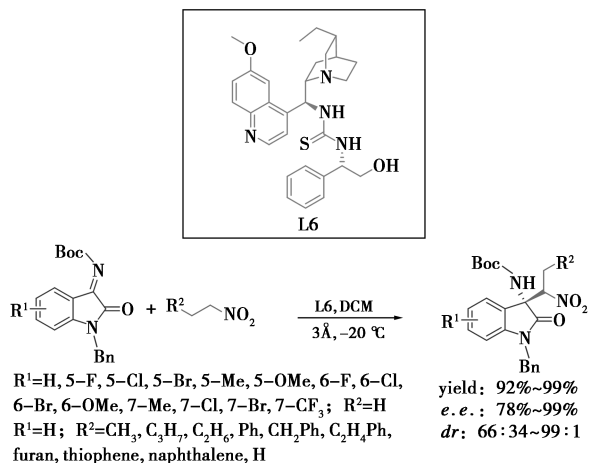


图 7 N-Boc 酮亚胺与硝基烷烃的 aza-Henry 反应

Fig.7 Aza-Henry reaction of N-Boc ketimine with nitroalkanes

2022 年,Serusi 等^[19]报道了新型 3-取代异吲哚酮的不对称合成。开发了一种新的不对称级联反应,该反应包含 α -氨基磺衍生物与硝基烷烃的不对称 aza-Henry 反应,然后加合物原位环化(图 8)。在易得的中性双功能硫脲有机催化剂 L7 的催化下,可获得优异的对映选择性(高达 98%)及较好的收率(最高达 85%)。且可选择性 Boc-脱保护或硝基还原,从而在不影响对映体纯度的情况下进一步官能化 3-取代异吲哚酮。

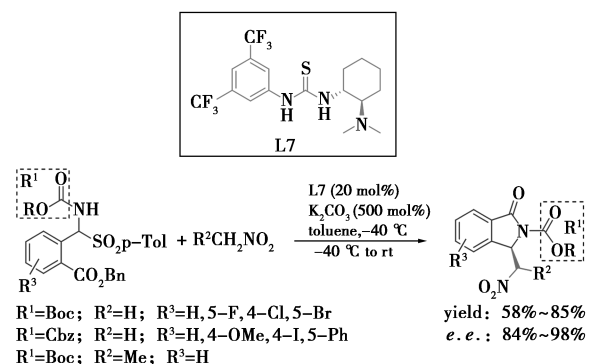


图 8 α -氨基磺衍生物与硝基烷烃的 aza-Henry 反应

Fig.8 Aza-Henry reaction of α -amino sulfone derivatives with nitroalkanes

2 相转移催化剂

相转移催化剂(Phase transfer catalyst, PTC)

是有机合成中较为活跃的研究对象之一,是促使分子或离子从一反应相转移到另一反应相的化学试剂,解决了非均相条件下进行有机反应的难题,反应条件温和,实验操作简便安全,反应产物常有较高的收率和较优的选择性,在光学异构体的合成上具有更广阔的应用前景。自该领域开创工作以来,特别是基于金鸡纳生物碱结构 PTC 的开发,引起了科学家们极大的关注。催化不对称 aza-Henry 反应的相转移催化剂主要有季铵盐、季磷盐和手性冠醚等^[20],其中应用于不对称 aza-Henry 反应以手性季铵盐的研究最多,这些催化剂主要手性骨架为金鸡纳碱、氨基酸以及联萘骨架等。

2017 年, Wang 等^[21]使用一种新型的金鸡纳碱衍生的硫脲催化剂 L8 催化了未活化的酮亚胺,通过在酮亚胺上引入保护基 6-甲基-2-吡啶基磺酰基,利用含硫脲基的双功能季铵盐成功实现了未活化的酮衍生亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应(图 9),该反应仅使用 1 000 mol% 的硝基甲烷就可以获得中等到优异的收率(60%~95%)和立体选择性(76%~93%)。

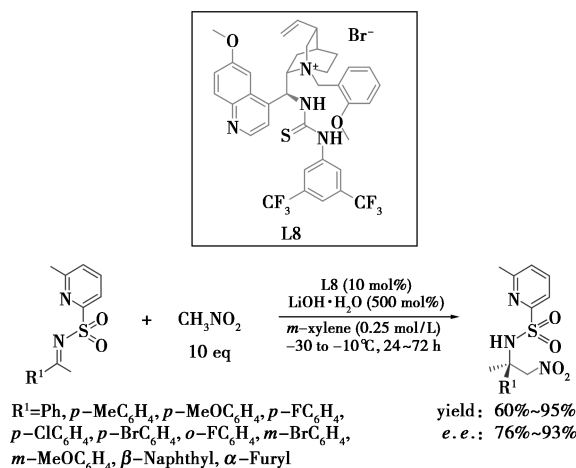


图 9 未活化的酮衍生亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应

Fig.9 Asymmetric aza-Henry reaction of unactivated ketone-derived imines with nitromethane

同年, Liu 等^[22]利用一种新型的金鸡纳碱衍生的多氢键季铵盐相转移催化剂 L9 催化了靛红酮亚胺的 aza-Henry 反应(图 10),该反应底物范围较广,可以得到优异的收率和立体选择性,当用硝基乙烷代替硝基甲烷时,产物仍能获得较好的收率、对映选择性和非对映选择性。2018 年, Liu

等^[23]再次使用催化剂 L9 催化靛红酮亚胺与硝基甲苯的 aza-Henry 反应(图 11),相应的产物可以获得优异的收率、优异的对映和非对映立体选择性。再次证明了这类多氢键相转移催化剂对 aza-Henry 反应有较好的催化活性。

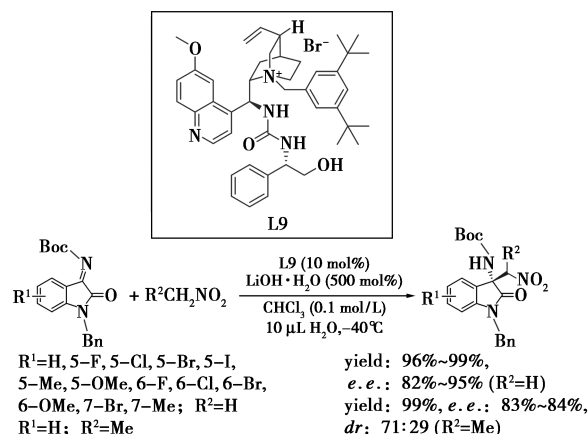


图 10 多氢键相转移催化剂催化靛红酮亚胺与硝基烷烃的不对称 aza-Henry 反应

Fig.10 Asymmetric aza-Henry reactions of isatinone imines with nitroalkanes catalyzed by multi-hydrogen bonded phase transfer catalysts

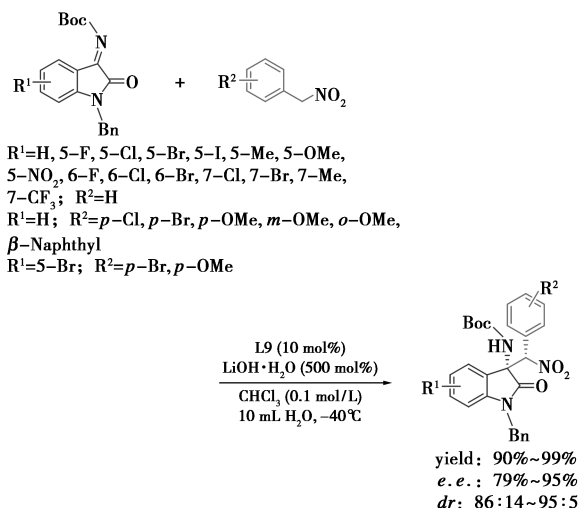


图 11 多氢键相转移催化剂催化的靛红酮亚胺与α-芳基硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应

Fig.11 Asymmetric aza-Henry reaction of isatinone imines with α-aryl nitromethane catalyzed by multi-hydrogen bonded phase transfer catalyst

2018 年, Lu 等^[24]利用奎宁衍生的双功能硫脲-铵盐相转移催化剂 L10,实现了芳基 α-酮酯衍生酮亚胺的高对映选择性 aza-Henry 反应(图 12),研究了多种芳基 α-酮酯衍生的 N-Ts 酮亚胺,所得产物具有较高的收率(高达 99%)及对映

选择性(高达 99%)。

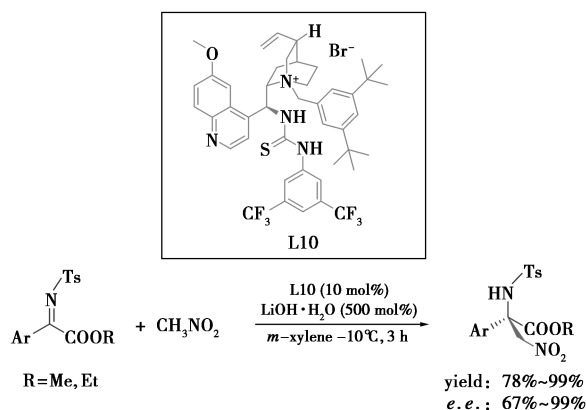


图 12 硫脲-铵盐相转移催化剂催化芳基 α -酮酯衍生酮胺的不对称 aza-Henry 反应

Fig.12 Asymmetric aza-Henry reaction of aryl α -ketoester-derived ketamine catalyzed by thiourea-ammonium salt phase transfer catalyst

2018 年,刘宇^[25]以 L-叔亮氨酸为原料,合成了 L-叔亮氨酸衍生的双氢键相转移催化剂 L11 和 L-叔亮氨酸衍生的多氢键相转移催化剂 L12,并将合成的两类催化剂分别应用于氨基磺与硝基甲苯的不对称 aza-Henry 反应(图 13),所得产物均表现出较高的对映选择性和非对映选择性,其中双氢键相转移催化剂 L11 催化该反应得到产物收率高达 97%,*e. e.* 值高达 99%,*dr* 高达 99:1;多

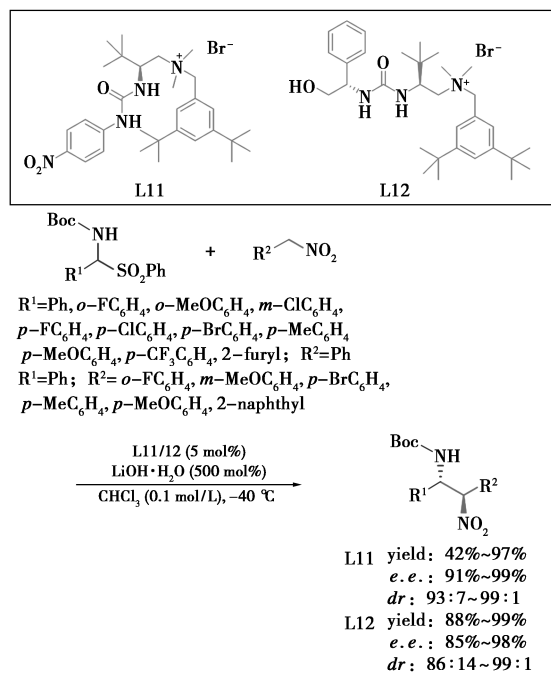


图 13 氨基磺与硝基甲苯的不对称 aza-Henry 反应

Fig.13 Asymmetric aza-Henry reaction of amino sulfone with aromatic nitroalkanes

氢键相转移催化剂 L12 催化该反应得到产物收率高达 99%,*e. e.* 值高达 98%,*dr* 高达 99:1。但用已合成的 L-叔亮氨酸衍生的相转移催化剂催化靛红衍生的酮亚胺与硝基甲烷的 aza-Henry 反应时,对映选择性最高仅为 49%(图 14)。

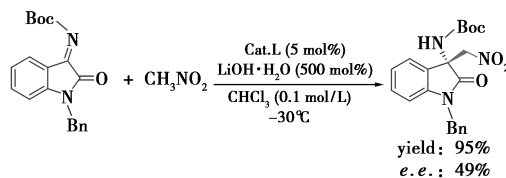


图 14 L-叔亮氨酸衍生的双氢键相转移催化剂催化的不对称 aza-Henry 反应

Fig.14 Asymmetric aza-Henry reaction catalyzed by L-tert-leucine-derived double hydrogen bonded phase transfer catalyst

Wang 等^[26,27]合成了奎宁衍生的含多个氢键供体的双功能相转移催化剂 L13,并将其成功应用到无环三氟甲基取代酮亚胺与硝基甲烷的高对映选择性 aza-Henry 反应(图 15),所得产物具有较高的对映选择性(达 96%),收率可达 98%,且易于转化成具有手性四取代碳中心的二胺和咪唑啉-2-酮,具有较高的对映选择性,当用硝基乙烷代替硝基甲烷时,仍可获得较好的非对映选择性以及对映选择性的产物(78% yield, 94:6 *dr*, 91% *e. e.*)。

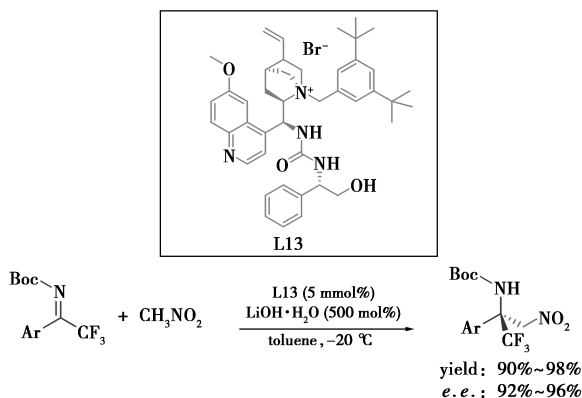


图 15 无环三氟甲基取代酮胺的高效对映选择性 aza-Henry 反应

Fig.15 Efficient enantioselectivity of acyclic trifluoromethyl-substituted ketamine aza-Henry reaction

2020 年,高原^[28]利用辛可尼丁衍生的双功能相转移催化剂 L14 实现了咪唑啉酮衍生酮亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应,并以中等收率(63%)以及优异的对映选择性(92%)获得了具有手性四级碳中心的吡唑啉酮衍生物(图 16)。

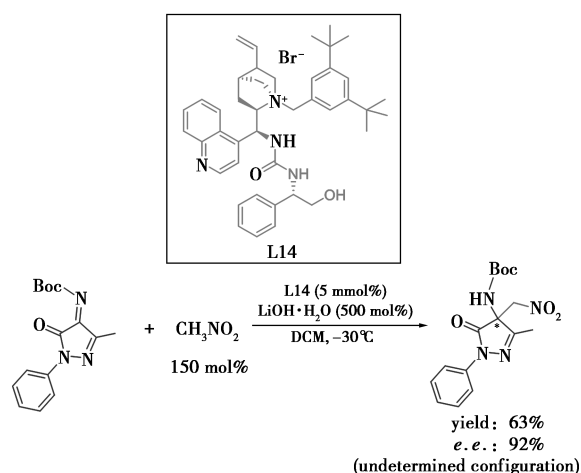


图 16 唑啉酮衍生酮亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应

Fig.16 Asymmetric aza-Henry reaction of azolidinone-derived ketimines with nitromethane

3 方酰胺类催化剂

2017 年, Susam 等^[29]采用手性酸碱型双功能金鸡纳生物碱衍生的方酰胺类有机催化剂 L15, 建立了 *t*-Boc 保护亚胺与硝基烷烃的有机催化不对称 aza-Henry 反应(图 17)。奎宁结构作为碱基与空间位阻的方酰胺(氢键供体)的配合, 使一系列反应物在室温下以良好的选择性(催化剂负载量为 10 mol%时, *e. e.*值可达 91%)完全转化为相应的 aza-Henry 产物。

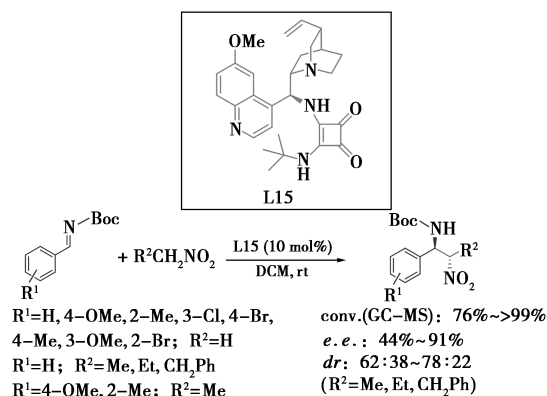


图 17 *t*-Boc 保护亚胺和硝基烷烃的不对称 aza-Henry 反应

Fig.17 Asymmetric aza-Henry reaction of *t*-Boc protected imines and nitroalkanes

4 胍酰胺类催化剂

2021 年, He 等^[30]研究了手性胍酰胺催化剂 L16 对靛红衍生的 *N*-Boc 酮亚胺与硝基烷烃之间

的不对称 aza-Henry 反应, 所得产物具有较好的收率和对映选择性(图 18), 并基于密度泛函理论(DFT)研究了该催化反应通过以下 3 步反应机理进行:(I)手性胍酰胺催化剂使硝基甲烷脱质子化;(II)C—C 键的形成;(III)从胍到酮亚胺的氢转移, 伴随着催化剂的再生。并在此基础上, 对胍酰胺的结构进行了修饰, 设计了一种含环丙烯亚胺、1,2-二苯基乙基氨基甲酰基和磺酰胺取代基的新型催化剂, 通过环丙烯亚胺的强碱性降低了脱质子步骤中的能垒, 加速硝基甲烷的活化。

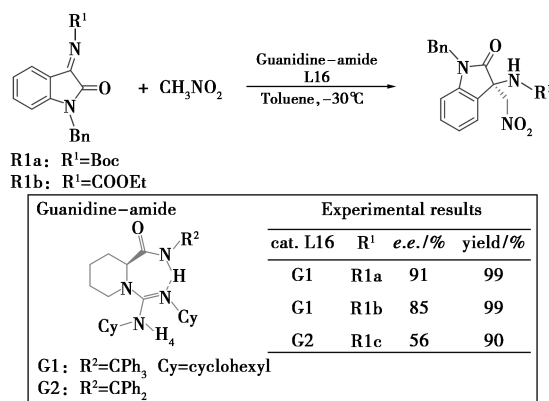


图 18 手性胍酰胺催化剂催化的不对称 aza-Henry 反应

Fig.18 Chiral guanidine amide catalyst-catalyzed asymmetric aza-Henry reaction

5 脲类催化剂

2020 年, Robak 等^[31]报道了新的脲类有机催化剂 L17 的合成方法, 除了具有光学活性的碱外, 还含有糖环作为天然手性池的组成部分, 所得的

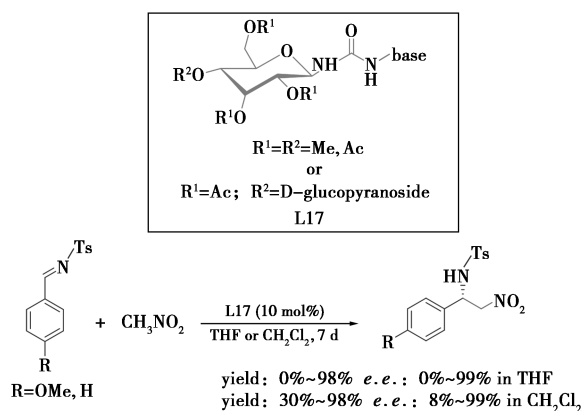


图 19 脲类有机催化剂催化亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应

Fig.19 Asymmetric aza-Henry reaction of imines with nitromethane catalyzed by urea-based organocatalysts

糖衍生物是对映选择性 aza-Henry 反应的高效催化剂,用于亚胺与硝基甲烷的不对称 aza-Henry 反应(图 19),得到的产物收率高达 98%,*e. e.* 值高达 99%,其中对于结构中含蜜二糖和反式 2-(1-哌啶基)环己胺片段的脲类有机催化剂的催化效果最好,高对映选择性反应过程可能是两个尿素片段-糖和 DACH 协同作用的结果。

6 其他类型催化剂

2017 年, Uraguchi 等^[32]以手性甜菜碱铵 L18 为催化剂,建立了 3-硝基二氢-2(1*H*)-喹诺酮类化合物与 N-Boc-醛亚胺的高对映选择性 aza-Henry 反应(图 20),所得产物有较好的对映选择性(57%~99%)及非对映选择性(1.5:1~11:1),为获得具光学活性的四氢喹啉衍生物提供了便捷的合成方法,并为二氢喹诺酮的 α -官能化反应提供了依据。

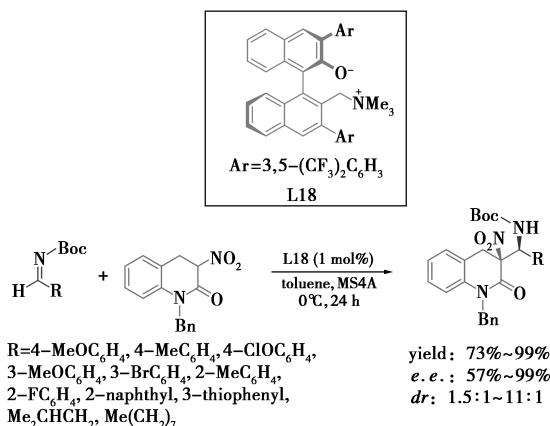


图 20 手性甜菜碱铵催化的不对称 aza-Henry 反应

Fig.20 Chiral betaine ammonium-catalyzed asymmetric aza-Henry reaction

2020 年, Sprague 等^[33]报道了 Tepe 人蛋白酶体调节剂的首个对映体和非对映体选择性合成方法,其合成路线关键在于 α -烷基 α -硝基酯亲核试剂在双(脒)[BAM]手性质子配合物 L19 催化下进行的不对称 aza-Henry 反应(图 21),作为一个单一的立体异构体提供高收率的关键中间体。原料与催化剂 PBAM·HNTf₂ 结合,在甲苯中低温下形成均相溶液,进行毫克级反应时有较好的收率(>70%),将反应放大至克级,可在不牺牲收率或选择性的前提下,将催化剂 PBAM·HNTf₂ 的使用量降至 1 mol%,并得到具有高对映选择性(99%)和非对映选择性(>20:1)的单一立体异构体形式

的高收率关键中间体。

此外, Struble 等^[34]还基于 DFT 进行了对映选择性 aza-Henry 反应的立体化学理论研究,将手性双(脒)配合物催化不对称合成 α -取代的反- α, β -二氨基酸前体与先前报道的类似的合成变体进行了比较研究,发现催化剂-亚胺结合决定立体选择是由所有 BAM 催化的 aza-Henry 反应支持的统一原则,其产物胺构型与催化剂对映体之间存在相关性,将亚胺和硝酸酯引导为其最有利的非对映异构体构象是两点同核和异核氢键相互作用。

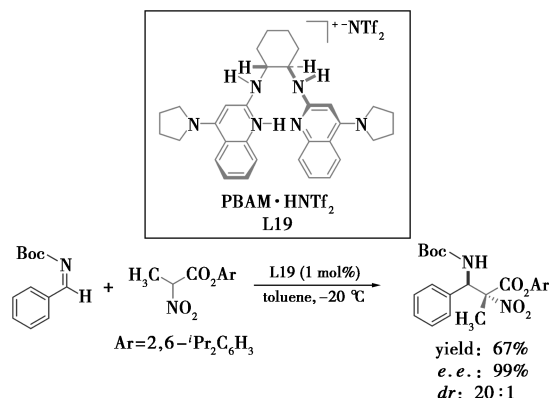


图 21 双(脒)[BAM]手性质子配合物催化的不对称 aza-Henry 反应

Fig.21 Asymmetric aza-Henry reaction catalyzed by bis(amidine)[BAM] chiral proton complexes

2020 年, Sonsona 等^[35]首次报道了脒参与的不对称 aza-Henry 反应(图 22),在此过程中,以奎宁 L20 作为催化剂,催化合成了一系列不同烷基取代的 β -硝基肼,收率最高可达 91%,对映选择

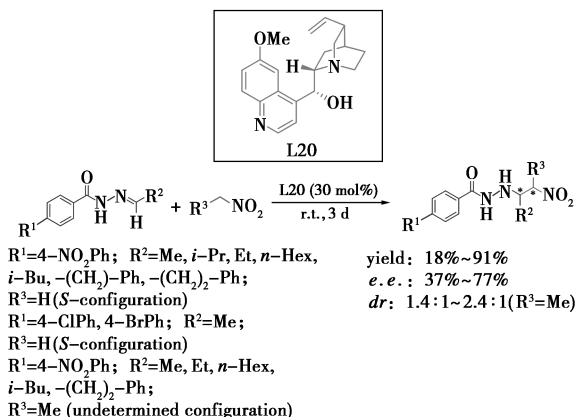


图 22 脒参与合成不同烷基取代的 β -硝基肼的不对称 aza-Henry 反应

Fig.22 Asymmetric aza-Henry reaction involving hydrazone in the synthesis of β -nitrohydrazines with different alkyl substituents

性可达 77%,通过进一步重结晶可使 *e. e.* 值提高至 94%,并且使用奎尼丁作为催化剂时可以得到相反的对映异构体,为手性控制领域提供了更多的可能性。此外,还进行了反应机理的研究,提出 C—C 键形成反应与胺的质子化是在一个协同过程中进行的,这种协同机制使得催化反应在概念上不同于传统的碱促进 Henry 和 aza-Henry 反应。

7 总结与展望

本文就近 5 年来有机催化不对称 aza-Henry 反应所取得的一些进展进行了简要介绍,总的来说,有机催化不对称 aza-Henry 反应能够有效地制备重要手性中间体 β -硝基胺。回顾这些有机催化不对称 aza-Henry 反应,占据主导地位的有机小分子催化剂主要有硫脲类催化剂和相转移催化剂两大类,其次有方酰胺类、胍酰胺类以及脲类等类型催化剂,这些催化剂均具有较好的催化性能。近年来有机催化不对称 aza-Henry 反应尽管得到了一定的发展,但仍有些问题值得探讨,如:(1)有机催化剂的发展不均衡,大多由金鸡纳生物碱衍生得到,且仍以硫脲类催化剂为主,相转移催化剂虽有诸多优点,但仍存在一些不足,如部分催化体系催化剂用量大、催化剂合成繁琐等,其他类型催化剂的应用研究不多。(2)已有的有机催化剂均具有较好的催化性能,但某些催化剂的底物适用性仍较窄,产物的对映选择性或非对映选择性相差较大。(3)亚胺底物主要集中在醛亚胺或活性较高的酮亚胺,但诸如苯乙酮等衍生的活性较低的酮亚胺研究仍未见有突破性报道。因此,发展更高效的有机催化体系仍是今后研究的重要方向,除金鸡纳碱外,譬如脱氢枞胺^[36,37]等具有独特三环非手性骨架的化合物,含有多个活性位点可供改造,亦可为有机催化剂的发展提供研究思路。相信随着研究的不断深入,以上问题将会得到解决,不对称 aza-Henry 反应的应用范围也将会扩大。

参考文献:

- [1] 韦玉.催化不对称 Henry 和 Aza-Henry 反应研究[D].西安:第四军医大学,2011.
- [2] PHILLIPS A M F.Recent advances on the organocatalytic asymmetric aza-Henry reaction[J].*Curr. Organocatal.*, 2016,3:222-242.
- [3] FAISCA PHILLIPS A M, GUEDES DA SILVA M F C, POMBEIRO A J L.The stereoselective nitro-Mannich reaction in the synthesis of active pharmaceutical ingredients and other biologically active compounds[J].*Front. Chem.*, 2020,8:30.
- [4] 张瑞,张永丽,李兴,等.手性配体金属配合物催化的 Aza-Henry 反应[J].*化学试剂*, 2015,37(7):577-584.
- [5] EFTEKHARI-SIS B, ZIRAK M. α -Imino esters in organic synthesis: Recent advances [J]. *Chem. Rev.*, 2017, 117(12):8 326-8 419.
- [6] KAUR J, CHIMNI S S.Catalytic synthesis of 3-aminooxindoles via addition to isatin imine:An update[J].*Org. Biomol. Chem.*, 2018,16(18):3 328-3 347.
- [7] ZIARANI G M, MORADI R, LASHGARI N.Asymmetric synthesis of chiral oxindoles using isatin as starting material[J].*Tetrahedron*, 2018,74(13):1 323-1 353.
- [8] 张俊伟,吴昊,陈哲,等.靛红亚胺参与构建手性 3-氨基-2-吡啶酮骨架的研究进展[J].*应用化学*, 2019, 36(12):1 343-1 360.
- [9] KRÍŠTOFÍKOVÁ D, MODROCKÁ V, MEČIAROVÁ M, et al. Green asymmetric organocatalysis [J]. *Chem. Sus. Chem.*, 2020,13(11):2 828-2 858.
- [10] AUKLAND M H, LIST B.Organocatalysis emerging as a technology[J].*Pure Appl. Chem.*, 2021,93(12):1 371-1 381.
- [11] ANDRÉS J M, GONZÁLEZ F, MAESTRO A, et al. Biodegradable chitosan-derived thioureas as recoverable supported organocatalysts-application to the stereoselective aza-Henry reaction [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 2 017(25):3 658-3 665.
- [12] JICHU T, INOKUMA T, AIHARA K, et al. A recyclable hydrophobic anchor-tagged asymmetric amino thiourea catalyst [J]. *Chem. Cat. Chem.*, 2018, 10(16):3 402-3 405.
- [13] FANG Y H, LU N, WEI Z L, et al. Highly enantioselective aza-Henry reaction of ketimines catalyzed by a chiral bifunctional thiourea-tertiary amine derived from quinine [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2018, 59(50):4 371-4 375.
- [14] 方艳红.金鸡纳碱衍生的硫脲催化剂在 nitro-Mannich 反应和插烯 Mannich 反应中的应用研究[D].长春:吉林大学,2019.
- [15] LI P, SUN D W, JIANG M, et al. Asymmetric aza-Henry reaction of fluoromethylated imines catalyzed by cinchona-derived bifunctional thiourea [J]. *Tetrahedron*, 2019, 75(5):603-607.
- [16] SHAO Y D, HAN D D, YANG X Y, et al. Enantioselective

- tive aza-Henry reaction of seven-membered cyclic imines, dibenzo[b,f][1,4]oxazepines, by bifunctional organocatalysis[J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, **2 019**: 1 957-1 961.
- [17] SHAO Y D, HE X Y, HAN D D, et al. Asymmetric aza-Henry reaction of indolenines mediated by a cinchona-alkaloid-thiourea organocatalyst[J]. *Asian J. Org. Chem.*, 2019, **8**: 2 023-2 026.
- [18] WANG J D, LIU Y X, WEI Z L, et al. Novel chiral thiourea derived from hydroquinine and L-phenylglycinol: An effective catalyst for enantio- and diastereoselective aza-Henry reaction[J]. *ACS Omega*, 2021, **6**(8): 5 812-5 824.
- [19] SERUSI L, PALOMBI L, PIERRI G, et al. Asymmetric cascade aza-Henry/Lactamization reaction in the highly enantioselective organocatalytic synthesis of 3-(nitromethyl) isoindolin-1-ones from α -amido sulfones[J]. *J. Org. Chem.*, 2022, **87**(13): 8 420-8 428.
- [20] 鹿宁. 金鸡纳碱衍生的双功能化相转移催化剂的合成及其在 aza-Henry 反应中的应用[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [21] WANG B, XU T, ZHU L, et al. Highly enantioselective nitro-Mannich reaction of ketimines under phase-transfer catalysis[J]. *Org. Chem. Front.*, 2017, **4**(7): 1 266-1 271.
- [22] LIU Y X, LIU Y, WANG J D, et al. Asymmetric phase-transfer catalysts bearing multiple hydrogen-bonding donors: Synthesis and application in nitro-Mannich reaction of isatin-derived N-Boc ketimines[J]. *Tetrahedron Lett.*, 2017, **58**(24): 2 400-2 403.
- [23] LIU Y X, WANG J D, WEI Z L, et al. Diastereo- and enantioselective nitro-Mannich reaction of isatin-derived N-Boc ketimines catalyzed by chiral phase-transfer catalysts[J]. *New J. Chem.*, 2018, **42**(3): 1 608-1 611.
- [24] LU N, FANG Y H, GAO Y, et al. Bifunctional thiourea-ammonium salt catalysts derived from cinchona alkaloids: Cooperative phase-transfer catalysts in the enantioselective aza-Henry reaction of ketimines[J]. *J. Org. Chem.*, 2018, **83**(3): 1 486-1 492.
- [25] 刘宇. L-叔亮氨酸衍生的相转移催化剂的合成及其在不对称 nitro-Mannich 反应中的应用[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [26] WANG X N, GAO Y, WEI Z L, et al. An enantioselective aza-Henry reaction of trifluoromethyl ketimines catalyzed by phase-transfer catalysts[J]. *Org. Chem. Front.*, 2019, **6**(18): 3 269-3 273.
- [27] 王晓南. 金鸡纳碱衍生的催化剂在三氟甲基酮亚胺的 aza-Henry 反应和 Mannich 反应中的应用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [28] 高原. 手性有机催化剂在吡啶的 Friedel-Crafts 反应和酮亚胺的 aza-Henry 反应中的应用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [29] SUSAM D, TANYELI C. Enantioselective aza-Henry reaction of *t*-Boc protected imines and nitroalkanes with bifunctional squaramide organocatalysts[J]. *New J. Chem.*, 2017, **41**(9): 3 555-3 561.
- [30] HE J J, TANG D Y, HU C W, et al. Guanidine-amide-catalyzed aza-Henry reaction of isatin-derived ketimines: Origin of selectivity and new catalyst design[J]. *Molecules*, 2021, **26**(7): 1 965.
- [31] ROBAK J, KOSELA K, ZAWISZA A, et al. Studies on the influence of saccharide fragment of urea organocatalysts on the yield and enantioselectivity of aza-Henry reaction[J]. *Arkivoc*, 2020, **2 020**(8): 150-160.
- [32] URAGUCHI D, TORII M, KATO K, et al. Stereoselective aza-Henry reaction of 3-nitro-dihydro-2(1H)-quinolones with N-Boc-aldimines under the catalysis of chiral ammonium betaines[J]. *Heterocycles*, 2017, **94**(3): 441-441.
- [33] SPRAGUE D J, JOHNSTON J N. Substituted imidazoline synthesis: A diastereo- and enantioselective aza-Henry route to a human proteasome modulator[J]. *Org. Lett.*, 2020, **22**(21): 8 496-8 499.
- [34] STRUBLE T J, SMAJLAGIC I, FOY H, et al. DFT-based stereochemical rationales for the bifunctional Brønsted acid/base-catalyzed diastereodivergent and enantioselective aza-Henry reactions of α -nitro esters[J]. *J. Org. Chem.*, 2021, **86**(21): 15 606-15 617.
- [35] SONSONA I G, ALEGRE-REQUENA J V, MARQUÉS-LÓPEZ E, et al. Asymmetric organocatalyzed aza-Henry reaction of hydrazones: Experimental and computational studies[J]. *Chemistry*, 2020, **26**(24): 5 469-5 478.
- [36] 黄静玲, 梁锦萍, 周凤姬, 等. 具有生物活性的脱氢枞胺衍生物研究进展[J]. *化学试剂*, 2022, **44**(11): 1 585-1 597.
- [37] JIANG X, ZHANG Y, WU L, et al. Doubly stereocontrolled asymmetric aza-Henry reaction with in situ generation of N-Boc-imines catalyzed by novel rosin-derived amine thiourea catalysts[J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**: 2 096-2 100.