

# 新型硫脲类小分子催化剂的合成与应用

马淑敏, 张 晶, 陈立功, 闫喜龙, 李 阳\*

(天津大学化工学院, 天津 300350)

**摘要:**设计合成了一类多氢键供体的硫脲类小分子催化剂。该催化剂对丙二腈与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应具有一定的催化性能, 收率可达 79%, *ee* 值为 11%。该催化剂在催化不对称 Michael 加成反应时表现出酶催化的特性, 对反应底物具有一定的专一性, 且催化剂中手性中心构型一致时才具有催化性能。

**关键词:**硫脲类小分子催化剂; 不对称 Michael 加成反应; 丙二腈

中图分类号: TQ031.2; TQ032.42

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2017)12-0153-05

DOI: 10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2017.12.036

## Synthesis and application of novel thiourea based small molecule catalysts

MA Shu-min, ZHANG Jing, CHEN Li-gong, YAN Xi-long, LI Yang\*

(School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300350, China)

**Abstract:** A new series of thiourea based small molecular catalysts with multi hydrogen donor is designed and synthesized. These catalysts can be used in the asymmetric Michael addition reaction between malononitrile and nitro styrene, leading to a yield of 79% and an *ee* value of 11%. The catalysts show a similarity to the specificity of enzyme catalysis in catalyzing asymmetric Michael addition reaction, and only the catalysts that have consistent structure in multi chiral centers show catalytic property.

**Key words:** thiourea based small molecular catalyst; asymmetric Michael addition reaction; malononitrile

自然界中普遍存在手性, 即某物体与其镜像不能完全重合的现象。构成手性关系的一对异构体, 则互为对映异构体<sup>[1]</sup>。为了获得特定构型的对映异构体, 通常采用天然产物的提取、外消旋体的拆分以及手性合成等方法。其中, 天然产物的提取费时费力, 效率低, 外消旋体的拆分则会造成大量物料的损失, 因此, 手性合成的方法获取光学纯的化合物受到了人们的广泛关注。手性合成又包括手性源合成、手性辅剂诱导以及手性催化。其中, 手性催化因效率高逐渐成为主导。目前主要以金属催化为主, 但金属催化一般使用稀有金属, 而稀有金属价格昂贵且会有重金属残留, 酶催化的应用范围有限<sup>[3]</sup>, 而有机小分子催化剂价格相对低廉, 性质稳定, 环境友好, 结构可修饰, 使其成为目前研究的热点之一。

硫脲类小分子催化剂在催化不对称 Michael 加成反应时往往具有很好的催化性能<sup>[4-11]</sup>。这是因为硫脲结构可以与反应底物间形成 2 个氢键。第 2 个氢键不仅可以使反应底物得到更好的活化, 还能使活化后的底物具有一定的方向性<sup>[12]</sup>, 从而得到高收率、高对映选择性产物。Takemoto 课题组设计合成了一种以环己二胺为手性母体的硫脲类催化剂, 并将该催化剂用于硝基苯乙烯与丙二酸二乙酯的不对

称 Michael 加成反应, 收率可达 86%, 而 *ee* 值可达 93%<sup>[13]</sup>。但是, 该催化剂用量相对较大, 诱导效率较低。2008 年, Wang 课题组设计合成了一系列硫脲类多氢键供体的催化剂。并将其用于催化硝基苯乙烯与乙酰丙酮的不对称 Michael 加成反应, 降低催化剂用量, 仍然得到了很好的催化效果<sup>[14]</sup>。在此基础上, 笔者设计了一类新型多氢键供体的硫脲类催化剂, 以 *L*-脯氨酸衍生物为手性母体, 引入二苯基乙二胺结构, 通过硫脲结构将两者连接。其中, *L*-脯氨酸衍生物中的仲胺结构、二苯基乙二胺结构以及硫脲结构均能提供氢键结合位点, 使得该类催化剂具有多个氢键供体。同时将其用于催化不对称 Michael 加成反应。

## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂与仪器

试剂: 二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、无水甲醇、无水乙醇、四氢呋喃、乙腈、氯仿, 分析纯, 天津大茂化学试剂厂生产; *L*-脯氨酸、二苯基乙二胺, 分析纯, 上海毕得医药科技有限公司生产; Boc 酸酐、三苯基膦、邻苯二甲酰亚胺、偶氮二甲酸二异丙酯, 分析纯, 上海萨恩化学技术有限公司生产; 硝基苯乙

收稿日期: 2017-06-08

作者简介: 马淑敏 (1989-), 女, 硕士研究生, 研究方向为手性小分子催化剂, msn815@163.com; 李阳 (1971-), 男, 博士, 副教授, 主要从事精细化工研究, 通讯联系人, liyang777@tju.edu.cn。

烯、丙二腈、水杨醛,分析纯,天津光复精细研究所生产。

仪器:恒温磁力搅拌器、旋转蒸发仪,德国 IKA 公司生产;液体核磁共振波谱仪,瑞士 Bruker 公司生产;高效液相色谱仪,美国 AGILENT 公司生产。

## 1.2 实验方法

### 1.2.1 催化剂的合成

通过对上述设计的催化剂进行逆合成分析确定合成路线,如图 1 所示。

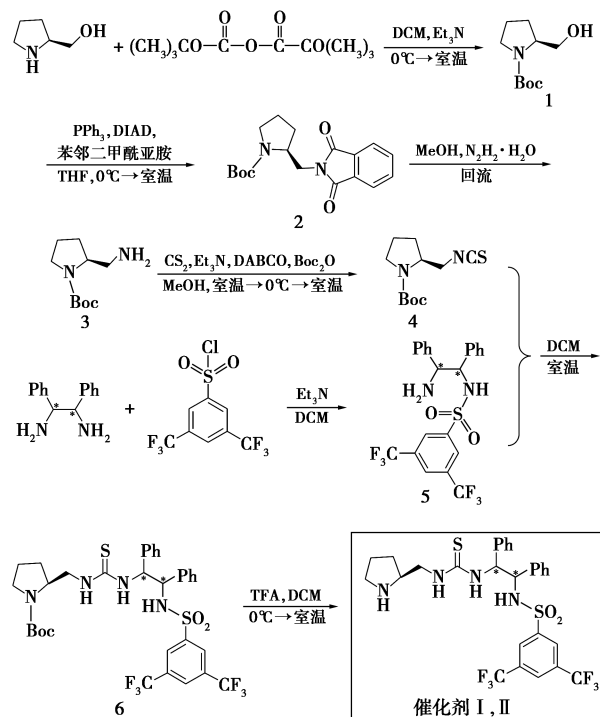


图 1 催化剂 I、II 的合成路线

### 1.2.2 L-脯氨酸的 Boc 保护

称取 4.04 g L-脯氨酸(40 mmol)于三口瓶中,量取 50 mL 二氯甲烷将其溶解,置于冰浴。取 13.09 g Boc<sub>2</sub>O(60 mmol),用 30 mL 二氯甲烷溶解后,缓慢滴加至 L-脯氨酸的二氯甲烷溶液中。向反应液中加入 5 mL 三乙胺。将反应液缓慢升至室温并搅拌,利用薄层色谱监测反应(KMnO<sub>4</sub> 溶液显色)。待反应完成后,配制约 1 mol/L 的稀盐酸 10 mL,加入反应液中,分液后取二氯甲烷相,用 10 mL 食盐水洗,取二氯甲烷相,用无水硫酸钠干燥后,旋蒸得粗产品。将粗产品经柱色谱分离纯化得 4.8 g 白色透明晶体,即为中间体 1,收率为 55.8%。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.48 (s, 9H), 1.53~1.63 (m, 1H), 1.74~1.81 (m, 2H), 1.97~2.06 (m, 1H), 3.29~3.35 (m, 1H), 3.43~3.49 (m, 1H), 3.57~3.65 (m, 2H), 3.97 (s, 1H)。

### 1.2.3 N-Boc-L-脯氨酸的合成

称取 4.02 g N-Boc-L-脯氨酸(中间体 1, 20 mmol)、7.65 g 三苯基膦(30 mmol),溶解于 200 mL 重蒸的四氢呋喃中,置于冰浴。用注射器量取 5.75 mL 偶氮二甲酸二异丙酯(30 mmol),缓慢滴加至反应液中,反应液变为黄色,将其冰浴下保持 30 min。称取 4.3 g 邻苯二甲酰亚胺(30 mmol)加入反应液中,缓慢升至室温,搅拌过夜。薄层色谱监测反应完全后,将反应液中的溶剂旋蒸除去,水洗,石油醚萃取,收集有机相,得粗产品。将粗产品进行柱色谱分离纯化得黄色油状黏稠液体 4.7 g,即中间体 2,收率为 71.2%。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.26 (s, 4H), 1.36 (s, 5H), 1.71 (s, 2H), 1.77~2.06 (m, 4H), 3.31~3.44 (m, 2H), 3.62~3.69 (m, 1H), 3.78~3.86 (m, 1H), 4.21~4.37 (m, 1H), 7.69~7.87 (m, 4H)。<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 23.50, 28.30, 28.88, 40.27, 45.81, 55.59, 79.68, 123.32, 132.12, 132.42, 133.54, 134.02, 154.79, 168.33, 168.57。

称取 3.30 g 中间体 2(10 mmol),加入 0.60 mL 水合肼及 5 mL 甲醇, N<sub>2</sub> 保护下回流搅拌。反应开始 5 min 即有白色固体生成,随着反应进行,白色固体越来越多,此时,向反应液中补加大量甲醇,避免白色固体聚集,继续回流搅拌 3~4 h。薄层色谱监测原料反应完全后,将反应液降至室温,减压旋蒸除去溶剂,用大量乙酸乙酯洗,为避免产物被包裹在白色固体中,可将其在超声仪中超声,使产物尽可能地溶解在乙酸乙酯中。此过程重复 2~3 次,直至浓缩后的产物中没有白色固体。浓缩后得黄色油状粗产品。对粗产品进行柱色谱分离纯化,得黄色油状 N-Boc-L-脯氨酸(中间体 3) 0.76 g,收率为 38%。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.46 (s, 9H), 1.81~1.94 (m, 4H), 2.67~2.69 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 3.31~3.44 (m, 2H), 3.73~3.78 (m, 1H)。

### 1.2.4 N-Boc-2-甲基异硫氰酸酯吡咯烷的合成

称取 2.0 g N-Boc-L-脯氨酸(中间体 3, 10 mmol), N<sub>2</sub> 保护下加入 5 mL 无水甲醇溶剂、6 mL 二硫化碳(100 mmol)及 2.8 mL 三乙胺(20 mmol),常温下搅拌 30 min 后冰浴冷却。冰浴条件下,向反应液中加入 2.18 g Boc<sub>2</sub>O(10 mmol)及 0.11 g 三乙烯二胺(1.0 mmol),冰浴保持 5 min 后恢复至室温,再在室温下反应 5~10 min 后停止反应。旋蒸除去溶剂得粗产品。对粗产品进行柱色谱分离纯化,得黄色透明液体 1.6 g,即为 N-Boc-2-甲基异硫氰酸

酯吡咯烷(中间体4),收率为66%。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.47 (s, 9H), 1.81 ~ 1.91 (m, 3H), 2.07 ~ 2.09 (m, 1H), 3.39 ~ 3.46 (m, 2H), 3.61 ~ 3.64 (m, 1H), 3.84 ~ 3.96 (m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 154.55, 131.45, 79.9, 56.43, 47.92, 46.73, 28.72, 28.46。

### 1.2.5 *N*-(3,5-二(三氟甲基)苯磺酰基)-1,2-二苯基乙二胺的合成

以(1*S*, 2*S*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苯磺酰基)-1,2-二苯基乙二胺的合成为例, (1*R*, 2*R*)-*N*-(3,5-二(三氟甲基)苯磺酰基)-1,2-二苯基乙二胺的合成与此相同。

称取1.06 g (1*S*, 2*S*)-二苯基乙二胺(5 mmol), 将其溶解于25 mL 二氯甲烷中, 并置于冰浴。称取1.56 g 3,5-双(三氟甲基)苯磺酰氯(5 mmol), 分次加入反应液中。将反应液缓慢升至室温, 搅拌过夜, 薄层色谱监测至反应完全, 停止反应。旋蒸除去溶剂得粗产品, 柱色谱分离纯化得白色固体2.34 g, 收率为96%。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.19 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.12 ~ 7.18 (m, 9H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (s, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ : 60.69, 65.50, 121.19, 123.9, 124.91, 125.00, 126.93, 127.15, 127.29, 127.65, 127.81, 131.18, 131.52, 131.86, 132.19, 137.51, 140.15。

### 1.2.6 中间体6的合成

由具有2种构型的中间体5与*N*-Boc-2-甲基异硫氰酸酯吡咯烷(中间体4)反应制备的中间体6也有2种不同构型, 以(*S*, *S*)构型的合成为例, (*R*, *R*)构型的中间体6的合成与此相同。

称取2.44 g (1*S*, 2*S*)-*N*-(3,5-双(三氟甲基)苯磺酰基)-1,2-二苯基乙二胺(中间体5, 1.0 mmol)及1.82 g 中间体4(1.5 mmol),  $\text{N}_2$ 保护下加入25 mL 二氯甲烷作溶剂, 常温下搅拌过夜, 薄层色谱监测反应。反应完全后, 旋蒸除去溶剂得粗产品。对粗产品进行柱色谱分离纯化得白色固体2.08 g, 收率为57%。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.65 (s, 9H), 1.86 ~ 2.04 (m, 4H), 3.24 ~ 3.25 (m, 1H), 3.42 ~ 3.43 (m, 1H), 3.94 ~ 3.97 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.95 ~ 7.09 (m, 10H), 7.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.70 ~ 8.71 (m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 180.2, 154.9, 143.5, 140.3, 131.6, 128.5, 126.9, 126.3, 126.4, 79.8, 67.4, 63.5, 58.9, 49.1, 47.4, 29.3, 28.4。

### 1.2.7 催化剂 I、II 的合成

将中间体6脱Boc保护后即得催化剂 I、II。选用  $V(\text{TFA}) : V(\text{DCM}) = 1 : 2$  体系脱Boc保护基团。

称取1.46 g 中间体6(2 mmol), 将其溶解于4.5 mL 二氯甲烷, 并置于冰浴下, 量取4.5 mL 三氟乙酸(60 mmol, 30 equiv) 缓慢加入反应液中。将反应液缓慢升至室温, 常温下搅拌4~6 h, 薄层色谱监测反应。至反应完全后, 将溶剂及剩余的三氟乙酸旋蒸除去, 然后再加适量二氯甲烷将其溶解, 用新配制的  $\text{NaHCO}_3$  饱和溶液将重新溶解的反应液调pH至7~8左右, 分液, 并用二氯甲烷萃取水相2~3次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥5 min后, 除去溶剂, 得黄色有刺激性气味的粗产品。将该粗产品用柱色谱分离纯化, 得白色固体, 即催化剂 I、II。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.43 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.06 ~ 7.11 (m, 5H), 6.91 ~ 6.93 (m, 3H), 6.83 ~ 6.85 (m, 2H), 4.09 ~ 4.14 (s, 2H), 3.37 ~ 3.88 (m, 2H), 2.04 ~ 2.13 (m, 3H), 1.71 ~ 1.78 (m, 1H), 1.24 ~ 1.29 (m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 180.2, 143.5, 140.3, 131.6, 128.5, 126.9, 126.7, 126.3, 126.1, 124.4, 67.4, 61.0, 58.9, 51.9, 46.3, 32.1, 24.0。

## 2 结果与讨论

### 2.1 催化剂 I 在 1,3-二羰基化合物与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应中的应用

催化剂 I 在 1,3-二羰基化合物与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应中的应用如图2所示, 结果如表1所示。

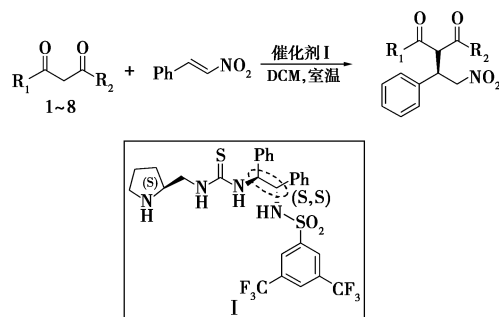



图2 催化剂 I 催化 1,3-二羰基化合物与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应

笔者选取几种活泼的 1,3-二羰基化合物作为反应底物, 与硝基苯乙烯反应。以 3 个手性中心构型一致的 I 作为催化剂, 选取乙酰丙酮、丙二酸二甲酯、乙酰乙酸甲酯、巴比妥酸、丙二腈等与硝基苯乙

烯反应,如表 1 所示。由表 1 可以看到,这一催化剂仅对丙二腈与硝基苯乙烯的加成反应具有一定的催化效果。表明催化剂 I 在催化不对称 Michael 加成反应时表现出酶催化的特性,对反应底物具有一定的专一性。

表 1 催化剂 I 对催化 1,3-二羰基化合物与硝基苯乙烯<sup>①</sup>的不对称 Michael 加成反应的影响

序号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	反应时间/h	收率/%	ee/% <sup>②</sup>
1	H	H	48	—	—
2	OMe	OMe	48	—	—
3	OEt	OEt	48	—	—
4	CH <sub>3</sub>	OMe	48	—	—
5	CH <sub>3</sub>	OEt	48	—	—
6	Ph	Ph	48	—	—
7			48	—	—
8	NC—CH <sub>2</sub> —CN		48	79	11

注:①硝基苯乙烯与丙二腈的物质的量比为 1 : 1,均为 0.1 mmol;催化剂摩尔分数为 10%;②ee 值是由 ChiralPak AS-H 手性柱高效液相色谱图分析计算而得。

### 2.2 催化剂 I 在丙二腈与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应中的应用

由于催化剂 I 只对丙二腈与硝基苯乙烯的加成反应有一定的催化效果,笔者仅对丙二腈与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应进行了研究,如图 3 所示。仍用 I 作催化剂,选取二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯等作溶剂,研究了溶剂对该反应的影响,其反应结果如表 2 所示。从表 2 中可以看出,溶剂对该反应的收率有一定影响,对反应的对映选择性影响相对不大。其中,以二氯甲烷和氯仿作溶剂时,该反应具有相对较高的收率和对映选择性,表明含氯溶剂对该反应具有一定的促进作用。

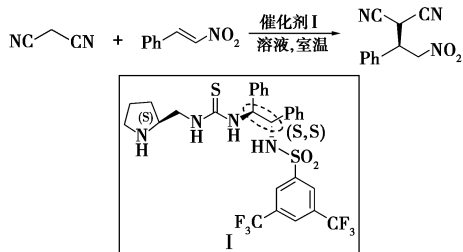


图 3 不同溶剂下催化剂 I 催化丙二腈与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应

从表 2 可以看到,该催化剂在催化丙二腈与硝

基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应时,其催化效果较差,在后续工作中,将对催化剂结构进行修饰,如在 L-脯氨酸衍生物中亚甲基碳上增加苯基等取代基,使其成为手性碳,并调整其构型研究该手性碳构型对其催化性能的影响<sup>[15]</sup>。

表 2 溶剂对丙二腈与硝基苯乙烯<sup>①</sup>的不对称 Michael 加成反应的影响

序号	溶剂	反应时间/h	收率/% <sup>②</sup>	ee/% <sup>③</sup>
1	DCM	24	79	11
2	CHCl <sub>3</sub>	72	74 <sup>②</sup>	9
3	CH <sub>3</sub> CN	36	70	2
4	THF	84	19 <sup>②</sup>	4
5	MTBE	84	23 <sup>②</sup>	6
6	PhCH <sub>3</sub>	84	23 <sup>②</sup>	7

注:①硝基苯乙烯与丙二腈的物质的量比为 1 : 1,均为 0.1 mmol;催化剂摩尔分数为 10%;②加成产物的收率由高效液相色谱图分析计算而得;③ee 值是由 ChiralPak AS-H 手性柱高效液相色谱图分析计算而得。

### 2.3 催化剂 II 在 1,3-二羰基化合物与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应中的应用

笔者用 II 作催化剂来催化 1,3-二羰基化合物与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应,如图 4 所示,反应结果如表 3 所示。从表 3 中可以看出,催化剂 II 对所选底物均没有表现出催化性能。笔者推测这是因为该催化剂中 3 个手性中心的构型不一致导致的。该催化剂中 L-脯氨酸衍生物结构中手性碳的构型为 S 构型,而二苯基乙二胺结构中手性碳构型为 (R,R),两者间构型不一致,其在催化过程中,手性中心间相互影响,导致其催化性能大大降低。

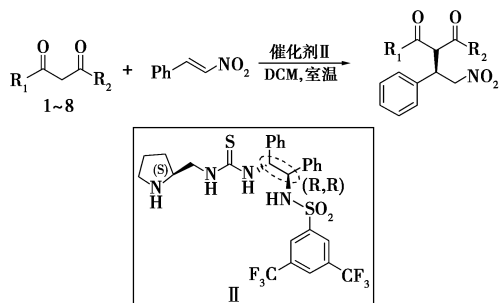



图 4 催化剂 II 催化 1,3-二羰基化合物与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应

该实验结果与 Wang 课题组在 2008 年报道的硫脲类小分子催化剂有所不同。该课题组以 (R,R) 构型的环己二胺作为手性母体,设计合成了 2 种硫脲类小分子催化剂,将这 2 种催化剂用于催

表3 催化剂II用于催化1,3-二羰基化合物与硝基苯乙烯<sup>①</sup>的不对称Michael加成反应

序号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	反应时间/h	收率/%	ee/%
1	H	H	48	—	—
2	OMe	OMe	48	—	—
3	OEt	OEt	48	—	—
4	CH <sub>3</sub>	OMe	48	—	—
5	CH <sub>3</sub>	OEt	48	—	—
6	Ph	Ph	48	—	—
7			48	—	—
8	NC—CN		48	—	—

注:①反应物1,3-二羰基化合物及丙二腈与硝基苯乙烯的物质的量均为1:1,均为0.1 mmol,催化剂II摩尔分数为10%。

化乙酰丙酮与硝基苯乙烯的不对称Michael加成反应。他们认为,二苯基乙二胺构型与环己二胺构型不一致时,该加成反应的对映选择性稍有下降,而对收率几乎没有影响<sup>[14]</sup>。而笔者所合成的2种构型的硫脲类催化剂,只有当手性中心构型一致时,对不对称Michael加成反应才有催化效果。

### 3 结语

以廉价易得的L-脯氨酸衍生物为手性母体,引入二苯基乙二胺结构,设计合成了2种硫脲类多氢键供体的小分子催化剂I、II,并将其应用于不对称Michael加成反应。笔者介绍了催化剂合成的一系列步骤,对相似结构的合成具有指导意义。在将其应用于不对称Michael加成反应时,催化剂I表现出了酶催化的特性,对反应底物具有一定的专一性。另外,对于2种不同构型的小分子催化剂I、II,笔者发现其中各个手性中心构型一致时,催化剂才具有催化性能。这2个发现具有重要的研究意义,对新型小分子催化剂的设计有着重要的参考价值。笔者也将在后续工作中对催化剂的结构进行修饰,以改善其催化性能。

### 参考文献

- [1] 邢其毅.基础有机化学[M].北京:高等教育出版社,2013:100-126.
- [2] 胡文浩,周静.手性,手性药物及手性合成[J].专论——化学前沿,2009,5:1-3.
- [3] 张芳,张霞,刘春美,等.生物催化及其在手性技术中的应用[J].现代化工,2011,31(12):7-11.
- [4] Sigman M S, Jacobsen E N. Schiff base catalysts for the asymmetric Strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries[J]. Journal of the American Chemical Society, 1998, 120(19):4901-4902.
- [5] Zhou Wenming, Liu Han, Du Daming. Organocatalytic highly enantioselective Michael addition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones to nitroalkenes[J]. Organic Letters, 2008, 10(13):2817-2820.
- [6] Huang H B, Jacobsen E N. Highly enantioselective direct conjugate addition of ketones to nitroalkenes promoted by achiral primary amine-thiourea catalyst [J]. Journal of the American Chemical Society, 2006, 128(22):7170-7171.
- [7] Christoforos G Kokotos, George Kokotos. Primary amine-thioureas based on tert-butyl esters of natural amino acids as organo-catalysts for the Michael reaction [J]. Adv Synth Catal, 2009, 351:1355-1362.
- [8] Seamus H McCooey, Stephen J Connon. Urea- and thiourea-substituted cinchona alkaloid derivatives as highly efficient bifunctional organocatalysts for the asymmetric addition of malonate to nitroalkenes; Inversion of configuration at C9 dramatically improves catalyst performance [J]. Angew Chem, 2005, 117:6525-6528.
- [9] Ye J X, Darren J Dixon, Peter S Hynes. Enantioselective organocatalytic Michael addition of malonates to nitro olefins using bifunctional cinchonine derivatives [J]. Chem Commun, 2005, 4481-4483.
- [10] Cao C L, Ye M C, Tang Y, et al. Pyrrolidine-thiourea as bifunctional organo-catalyst; Highly enantioselective Michael addition of cyclohexanone to nitroolefins [J]. Organic Letters, 2006, 8(14):2901-2904.
- [11] Cao Y J, Lai Y Y, Xiao W J, et al. Michael additions in water of ketones to nitroolefins catalyzed by readily tunable and bifunctional pyrrolidine-thiourea organo-catalysts [J]. Tetrahedron Letters, 2007, 48(1):21-24.
- [12] Deng F, Liu H Y. Novel bifunctional organocatalyst using sulfamide as hydrogen bonding donor: Application in asymmetric Michael addition of cyclic ketones to nitro-olefins [J]. Synthetic Communications, 2012, 42:767-774.
- [13] Okino T, Hoashi Y, Takemoto Y. Enantioselective Michael reaction of malonates to nitroolefins catalyzed by bifunctional organocatalysts [J]. Journal of the American Chemical Society, 2003, 125(42):12672-12673.
- [14] Wang C J, Zhang Z H, Dong X Q, et al. Hydrogen bonding donors: Highly efficient organocatalysts for asymmetric Michael addition of acetylacetone to nitroolefins [J]. Chemical Communication, 2008:1431-1433.
- [15] Jin H, Cho S M, Ryu D H, et al. Role of configuration at C6 in catalytic activity of L-proline-derived functional organo-catalysts [J]. Organic Letters, 2017, 19:2434-2437. ■