离子液体/相转移催化剂促进的二茂铁基查尔酮的合成

赵海英* 尹凤楠 于玲岩 李保国 边占喜*

(内蒙古大学化学化工学院 内蒙古自治区精细有机合成重点实验室 呼和浩特 010021)

摘要 乙酰基二茂铁与芳香醛在离子液体或相转移催化剂作用下进行 Claisen-Schmidt 缩合, 高产率地合成二茂铁基查尔酮。其中, 相转移催化剂能更有效地催化该反应, 优化后的反应条件为: 无水乙醇溶液, 35 °C, n (乙酰基二茂铁): n (芳香醛): n (四丁基六氟磷酸铵): n (NaOH)=1:1:2.5:0.75。

关键词 二茂铁; 查尔酮; 离子液体; 相转移催化剂; Claisen-Schmidt 缩合

Facile Synthesis of Ferrocenylchalcone Promoted by Ionic Liquid or Phase-Transfer Catalyst

Zhao, Haiying* Yin, Fengnan Yu, Lingyan Li, Baoguo Bian, Zhanxi*

(Inner Mongolia Key Laboratory of Fine Organic Synthesis, College of Chemistry and Chemical Engineering, Inner Mongolia University, Hohhot 010021)

Abstract The Claisen-Schmidt condensation of acetylferrocene with arylaldehydes in the presence of ionic liquids (ILs) or phase-transfer catalysts (PTCs) provided the corresponding ferrocenylchalcones in high yields, and PTCs can promote the condensation reaction better than those of ILs. Optimum conditions were as follows: molar ratio of acetylferrocene, arylaldehyde, n -Bu₄NPF₆ and NaOH is 1:1:2.5:0.75, and the appropriate reaction temperature is 35 °C in anhydrous EtOH.

Keywords ferrocene; chalcone; ionic liquid; phase-transfer catalyst; Claisen-Schmidt condensation

查尔酮作为优良的光敏材料具有潜在的非线性光学性及液晶性, 被广泛用于光学及分子电子学等领域^[1,2]。查尔酮还是合成天然产物黄酮与异黄酮前体的主要成分, 并且查尔酮本身也有重要的药理作用^[3,4]。经二茂铁修饰的查尔酮衍生物表现出较好的抗菌、抗寄生虫、抗炎、抗血小板凝集等多种药理学性质^[5~7]。因此, 对二茂铁类查尔酮化合物的研究与开发成为药物化学的一个研究热点^[8]。此外, 二茂铁查尔酮是重要的有机合成中间体, 可以发生一系列重要的化学反应, 如迈克尔加成反应^[9], 从而合成多种杂环化合物, 如吡啶啉、异噻唑以及含有两个以上的杂环化合物。这些杂环化合物具有较好的生物活性^[10]及电子发光性质^[11]。

鉴于二茂铁查尔酮化合物在诸多领域的应用, 如何高效地合成二茂铁查尔酮及其衍生物成为合成化学中的一个重要研究课题。在多年的探索中, 各种方法曾被

尝试运用来合成查尔酮^[12], 例如 Suzuki 反应、Wittig 反应、肉桂酰氯的 Friedel-Crafts 酰基化、肉桂酸苯酯的光照下重排反应等。其中, Claisen-Schmidt 缩合反应是最为行之有效的方法^[13]。虽然二茂铁也属于芳香化合物, 但是由于二茂铁的特殊几何及电子特性, 传统的这些方法对于合成二茂铁衍生物往往并不适用, 例如在 KOH 或 NaOH 作用下乙醇溶液中通过 Claisen-Schmidt 缩合反应合成二茂铁查尔酮通常产率不高^[14~17]。与传统的方法相比, 微波辐射^[18]或超声促进^[19]是被公认的清洁、低能、方便的方法, 大量的有机反应运用这种技术能高产率的得到相应的目标化合物, 但是由于二茂铁在微波炉中容易燃烧, 这种方法往往不适用合成二茂铁衍生物。运用在玛瑙研钵中研磨的无溶剂条件进行乙酰基二茂铁与部分芳香醛 Claisen-Schmidt 缩合反应可以高产率的合成二茂铁查尔酮, 但是因为有些醛是液态,

* E-mail: hyzhao@imu.edu.cn, bzx1957@sina.com

Received November 25, 2015; revised December 14, 2015; published online January 15, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21562032), the Research Program of Science and Technology at Universities of Inner Mongolia (No. NJZZ001) and the Natural Science Foundation of Inner Mongolia (Nos. 2013MS0207, 2014JQ02).

国家自然科学基金(No. 21562032)、内蒙古自治区高等学校科学研究(No. NJZZ001)和内蒙古自治区自然科学基金(Nos. 2013MS0207, 2014JQ02)资助项目。

在该条件下容易挥发, 不适用某些二茂铁查尔酮^[20~22]. Toma^[23]和 Villemain 等^[24]分别用相转移催化剂 18-crown-6 和季铵盐 A336 催化 Claisen-Schmidt 缩合反应, 以中等产率合成出二茂铁查尔酮化合物. 鉴于二茂铁查尔酮的重要应用, 如何以温和的条件高产率地合成此类化合物仍然是人们关注的方向. 本文研究乙酰基二茂铁与芳香醛在离子液体(ILs)或相转移催化剂(PTCs)作用下进行 Claisen-Schmidt 缩合反应.

1 结果与讨论

为了优化反应条件, 尝试乙酰基二茂铁(**1**)与苯甲醛(**2a**)在各种条件下进行缩合, 结果列于表 1. 开始, 反应应用 NaOH 作为碱, 未加 ILs 和 PTCs, 在无水乙醇中进行反应 5 h, 以 72% 的产率得到化合物 **3a** (Entry 1). 接着尝试无溶剂条件, 加入 125 equiv. 的 BMImPF₆ 反应 7 h (Entry 2), 产率仅为 51%, 所以后续的反应均在无水乙醇中进行. 当加入 0.75 equiv. 的 NaOH, 2.5 equiv. 的 BMImPF₆ (Entry 3)时, 反应产率增加到 82%. 接下来通过比较不同碱的催化情况来筛选所用的碱. 我们发现, 当使用 K₂CO₃ 或 *t*-BuONa 替代 NaOH 时(Entries 4, 5), 反应产率降低, 因此选用 NaOH 为碱. 值得一提的是,

NaOH 为碱时, 离子液体 BMImBF₄ 与 BMImPF₆ 几乎起同样的催化作用(Entry 6), 而当用阴离子 Br⁻/Cl⁻ 代替 PF₆⁻ (表 1, Entries 7, 8)或者用阳离子 BPy⁺ 替代 BMIm⁺ (Entries 9, 10), 产率均有所下降.

接下来使用 PTCs 来替代 ILs, 我们欣喜的发现, 当用 *n*-Bu₄NPF₆ (Entry 11)替代 BMImPF₆ 时, **3a** 的产率从 82% 增加到 94%. 而用 *n*-Bu₄NBF₄ 或 *n*-Bu₄NBr 替代 *n*-Bu₄NPF₆ (Entries 12, 13)时, 产率有所下降, 可见, PTCs 比 ILs 能更好的催化该反应, 因此我们选用 *n*-Bu₄NPF₆ 作为催化剂. 后面的工作是用等物质的量的 **1** 与 **2a** 反应, 确定 NaOH 与 *n*-Bu₄NPF₆ 的用量. 结果表明, 当 NaOH 的量由 0.75 equiv. 增加到 1 equiv. 时(Entry 14), 产率并没有提高; 而 NaOH 的量减少到 0.5 equiv. 时, 产率由 94% 降低到 75% (Entry 15), 因此确定 NaOH 的量为 0.75 equiv. 接下来将 *n*-Bu₄NPF₆ 的量由 2.5 equiv. 降低到 2.0 equiv. (Entry 16), 产率由 94% 降低到 88%, 而将 *n*-Bu₄NPF₆ 增加到 3.0 equiv. 时, 产率几乎没有提高(Entry 17). 至此, 合成化合物 **3a** 优化的反应条件已经确立(Entry 11).

为了研究该反应条件的普适性, 一系列芳香醛应用于该反应, 见表 2. 结果表明, 乙酰基二茂铁与取代的

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimisation of reaction conditions

Entry	ILs or PTCs/equiv.	Cation	Anion	Base (equiv.)	Time/h	Yield ^b /%
1	None	None	None	NaOH (1.0)	5	72
2	125 ^c	BMIm ⁺	PF ₆ ⁻	NaOH (1.0)	7	51
3	2.5	BMIm ⁺	PF ₆ ⁻	NaOH (0.75)	5	82
4	2.5	BMIm ⁺	PF ₆ ⁻	K ₂ CO ₃ (0.75)	10	61
5	2.5	BMIm ⁺	PF ₆ ⁻	<i>t</i> -BuONa (0.75)	5	75
6	2.5	BMIm ⁺	BH ₄ ⁻	NaOH (0.75)	5	87
7	2.5	BMIm ⁺	Br ⁻	NaOH (0.75)	6	68
8	2.5	BMIm ⁺	Cl ⁻	NaOH (0.75)	7	63
9	2.5	BPy ⁺	PF ₆ ⁻	NaOH (0.75)	5	75
10	2.5	BPy ⁺	BH ₄ ⁻	NaOH (0.75)	5	70
11	2.5	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺	PF ₆ ⁻	NaOH (0.75)	4	94
12	2.5	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺	BH ₄ ⁻	NaOH (0.75)	4	88
13	2.5	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺	Br ⁻	NaOH (0.75)	4	91
14	2.5	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺	PF ₆ ⁻	NaOH (1.0)	4	94
15	2.5	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺	PF ₆ ⁻	NaOH (0.5)	4	75
16	2.0	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺	PF ₆ ⁻	NaOH (0.75)	4	88
17	3.0	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺	PF ₆ ⁻	NaOH (0.75)	4	95

^a Molar ratio of compounds **1** and **2a** is 1 : 1, in anhydrous EtOH, at 35 °C; ^b yield of isolated product; ^c solvent free.

苯甲醛及杂环芳香醛均能较高产率地得到二茂铁基查尔酮。我们还研究了醛中苯环的取代基效应对反应的影响,发现当苯环对位连有给电子的甲氧基时,产率为87% (Entry 3),而当苯环上连有拉电子的硝基时,产率高达96% (Entry 4)。这是因为 Claisen-Schmidt 缩合反应属于亲核加成反应,给电子基团通过苯环的共轭作用传递电子给醛基,降低了醛基碳原子的亲核性,不利于反应的进行,而拉电子的硝基作用恰好相反,因此,产率提高较为明显。需要指出的是,产物的 ^1H NMR 光谱数据中,从双键上两个质子的偶合常数为15.5 Hz,可推测该反应得到的查尔酮均为 *E*-异构体,因此该反应具有较高的立体选择性。

表2 二茂铁基查尔酮的制备^a
Table 2 Preparation of ferrocenylchalcone

Ar = C₆H₅ (**2a**), *p*-Cl-C₆H₄ (**2b**), *p*-CH₃O-C₆H₄ (**2c**), *p*-NO₂-C₆H₄ (**2d**), *m*-NO₂-C₆H₄ (**2e**), 2-pyridyl (**2f**), 2-furyl (**2g**), 2-thienyl (**2h**)

Entry	Compound	Time/h	Yield ^b /%
1	3a	4	94
2	3b	5	89
3	3c	8	87
4	3d	4	96
5	3e	4	98
6	3f	6	93
7	3g	6	96
8	3h	4	90

^a Molar ratio of compounds **1**, **2**, *n*-Bu₄NPF₆ and NaOH is 1 : 1 : 2.5 : 0.75, in anhydrous EtOH, at 35 °C; ^b Yield of isolated product.

2 结论

乙酰基二茂铁与苯甲醛、取代苯甲醛以及杂环芳香醛在离子液体或相转移催化剂作用下进行 Claisen-Schmidt 缩合,高产率地合成一系列二茂铁基查尔酮。其中,相转移催化剂能更有效地催化该反应,部分查尔酮产率高达98%。所有反应都在无水乙醇溶液,35 °C条件下进行,优化后的乙酰基二茂铁:芳香醛:四丁基六氟磷酸铵:NaOH 的物质的量比为1:1:2.5:0.75。由于二茂铁基查尔酮在有机化学、药物化学以及材料化学日益重要,这种高产率合成二茂铁基查尔酮的方法具有重要意义。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

NEXUS-670 傅里叶变换红外光谱仪, KBr 压片;

Avance 500 Bruker (500 MHz)核磁共振仪,以 TMS 为内标; XT7-4 型熔点仪。所用试剂均为市售分析纯试剂,溶剂的干燥按常规方法进行。

3.2 实验方法

在100 mL 圆底瓶中,依次加入 *n*-Bu₄NPF₆ (1.935 g, 5 mmol), NaOH (0.06 g, 1.5 mmol)和无水 EtOH (10 mL),然后于35 °C滴加化合物 **1** (0.456 g, 2 mmol)溶于8 mL 无水 EtOH 的溶液,搅拌10 min。接着滴加化合物 **2** (2 mmol)溶于2 mL 无水 EtOH,在35 °C继续搅拌。薄板层析监测反应进程。反应结束,室温放置过夜,有沉淀产生,抽滤,水洗、冰冷的无水乙醇洗涤,乙醇重结晶得到纯净的化合物 **3**。

1-二茂铁基-3-苯基-2-丙烯-1-酮(**3a**): 橘红色固体, m.p. 138~139 °C (lit.^[24] 141 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 (d, *J*=15.5 Hz, 1H, CH=CH), 7.66~7.64 (m, 2H, C₆H₅), 7.45~7.41 (m, 3H, C₆H₅), 7.16 (d, *J*=15.5 Hz, 1H, CH=CH), 4.92 (s, 2H, Fe), 4.60 (s, 2H, Fe), 4.22 (s, 5H, Fe); IR (KBr) ν : 3086, 1649, 1597, 1454, 1238, 1077, 995, 822, 762, 502 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₉H₁₆FeO: C 72.18, H 5.10; found C 72.27, H 5.15.

1-二茂铁基-3-(4-氯苯基)-2-丙烯-1-酮(**3b**): 橘红色固体, m.p. 159~161 °C (lit.^[21] 161~162 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.73 (d, *J*=15.5 Hz, 1H, CH=CH), 7.57 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, C₆H₄), 7.39 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, C₆H₄), 7.10 (d, *J*=15.5 Hz, 1H, CH=CH), 4.91 (s, 2H, Fe), 4.60 (s, 2H, Fe), 4.21 (s, 5H, Fe); IR (KBr) ν : 3130, 1651, 1594, 1401, 1082, 828, 486 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₉H₁₅ClFeO: C 65.09, H 4.31; found C 65.26, H 4.54.

1-二茂铁基-3-(4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**3c**): 橘红色固体, m.p. 153~154 °C (lit.^[24] 149 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.75 (s, 1H, CH=CH), 7.61 (s, 2H, C₆H₄), 6.95 (s, 3H, CH=CH, C₆H₄), 4.91 (s, 2H, Fe), 4.56 (s, 2H, Fe), 4.21 (s, 5H, Fe), 3.86 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3130, 1648, 1582, 1401, 1259, 1165, 1049, 1173, 1079, 828, 503 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₀H₁₈FeO₂: C 69.39, H 5.24; found C 68.93, H 5.30.

1-二茂铁基-3-(4-硝基苯基)-2-丙烯-1-酮(**3d**): 橘红色固体, m.p. 190~191 °C (lit.^[21] 192 °C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.76 (s, 1H, CH=CH), 7.61 (s, 2H, C₆H₄), 7.10~6.95 (m, 3H, CH=CH, C₆H₄), 4.91 (s, 2H, Fe), 4.56 (s, 2H, Fe), 4.21 (s, 5H, Fe); IR (KBr) ν : 3086, 1647, 1581, 1510, 1258, 1173, 1079, 827, 503 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₉H₁₅FeNO₃: C 63.18, H 4.19, N 3.88; found C 63.33, H 4.15, N 3.62.

1-二茂铁基-3-(3-硝基苯基)-2-丙烯-1-酮(**3e**): 橘红

色固体, m.p. 171~173 °C (lit.^[22] 171~172 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.51 (s, 1H, C₆H₄), 8.25 (s, 1H, C₆H₄), 7.91 (s, 1H, C₆H₄), 7.80 (s, 1H, CH=CH), 7.61 (s, 1H, C₆H₄), 7.22 (s, 1H, CH=CH), 4.94 (s, 2H, Fc), 4.65 (s, 2H, Fc), 4.23 (s, 5H, Fc); IR (KBr) ν: 3013, 1650, 1603, 525, 1400, 1000, 722, 484 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₉H₁₅FeNO₃: C 63.18, H 4.19, N 3.88; found C 62.83, H 4.24, N 3.95.

1-二茂铁基-3-(2-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(**3f**): 红棕色固体, m.p. 151~153 °C (lit.^[21] 152~153 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.70 (s, 1H, pyridinyl), 7.75 (d, *J*=15.0 Hz, 1H, CH=CH), 7.71 (s, 1H, pyridinyl), 7.66 (d, *J*=15.0 Hz, 1H, CH=CH), 7.46 (s, 1H, pyridinyl), 7.30~7.27 (s, 1H, pyridinyl), 4.97 (s, 2H, Fc), 4.61 (s, 2H, Fc), 4.23 (s, 5H, Fc); IR (KBr) ν: 3127, 1652, 1597, 1461, 1401, 1241, 1081, 988, 827, 546 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₁₅FeNO: C 68.16, H 4.77, N 4.42; found C 67.71, H 4.83, N 4.03.

1-二茂铁基-3-(2-呋喃基)-2-丙烯-1-酮(**3g**): 红棕色固体, m.p. 155~156 °C (lit.^[24] 152 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.55 (d, *J*=15.0 Hz, 1H, CH=CH), 7.53 (s, 1H, furanyl), 7.00 (d, *J*=15.0 Hz, 1H, CH=CH), 6.68 (s, 1H, furanyl), 6.51 (s, 1H, furanyl), 4.90 (s, 2H, Fc), 4.57 (s, 2H, Fc), 4.21 (s, 5H, Fc); IR (KBr) ν: 3087, 1651, 1592, 1301, 1282, 1078, 1015, 746, 505 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₄FeO₂: C 66.70, H 4.61; found C 66.42, H 5.13.

1-二茂铁基-3-(2-噻吩基)-2-丙烯-1-酮(**3h**): 红棕色固体, m.p. 145~147 °C (lit.^[24] 146 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, *J*=13.5 Hz, 1H, CH=CH), 7.53 (s, 1H, furanyl), 6.92 (d, *J*=13.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.68 (s, 1H, furanyl), 6.51 (s, 1H, furanyl), 4.90 (s, 2H, Fc), 4.57 (s, 2H, Fc), 4.21 (s, 5H, Fc); IR (KBr) ν: 3106, 1643, 1583, 1458, 1083, 1001, 857, 706, 503 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₁₄FeOS: C 63.37, H 4.38; found C 63.51, H 4.55.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3h** 的 ¹H NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Patil, P. S.; Dharmaparakash, S. M.; Ramakrishna, K.; Fun, H. K. *J. Cryst. Growth* **2007**, *303*, 520.
- [2] Zhao, H.; Zhu, X.; Wang, D.; Chen, S.; Bian, Z. *Aust. J. Chem.* **2015**, *68*, 1035.
- [3] Avila, H.; Smania, E.; Monache, F.; Junior, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9790.
- [4] Niu, C.; Li, G.; Tuerxuntayi, A.; Aisa, H. A. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 486.
- [5] Prasath, R.; Bhavana, P.; Ng, S. W.; Tiekink, E. R. T. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *726*, 62.
- [6] Attar, S.; O'Brien, Z.; Alhaddad, H.; Golden, M. L.; Calderón-Urrea, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2055.
- [7] Wu, X.; Tiekink, E. R. T.; Kostetski, I.; Kocherginsky, N.; Tan, A. L. C.; Khoo, S. B.; Wilairat, P.; Go, M. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, *27*, 175.
- [8] Wang, D.; Zhu, X. Y.; Zhao, H. Y.; Bian, Z. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1131 (in Chinese).
(王栋, 朱学友, 赵海英, 边占喜, 有机化学, **2015**, *35*, 1131.)
- [9] Yang, J. M.; Ji, S. J.; Gu, D. G.; Shen, Z. L.; Wang, S. Y. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2989.
- [10] Parveen, H.; Hayat, F.; Salahuddin, A.; Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3497.
- [11] Gong, Z. L.; Xie, Y. S.; Zhao, B. X.; Lv, H. S.; Liu, W. Y.; Zheng, L. W.; Lian, S. J. *Fluoresc.* **2011**, *21*, 355.
- [12] Bukhari, S. N. A.; Jasamai, M.; Jantan, I.; Ahmad, W. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2013**, *10*, 73.
- [13] Fang, D.; Cheng, J.; Fei, Z.; Gong, K.; Liu, Z. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1924.
- [14] Shibata, K.; Katsuyama, I.; Matsui, M.; Muramatsu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3710.
- [15] Erasmus, E. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *378*, 95.
- [16] Abashev, G. G.; Antufeva, A. D.; Bushueva, A. Y.; Kudryavtsev, P. G.; Osorgina, I. V.; Syutkin, R. V.; Shklyayeva, E. V. *Russ. J. Appl. Chem.* **2010**, *83*, 1435.
- [17] Muller, T. J.; Conradie, J.; Erasmus, E. *Polyhedron* **2012**, *33*, 257.
- [18] Srivastava, Y. K. *Rasayan J. Chem.* **2008**, *1*, 884.
- [19] Liu, Y. T.; Lian, G. D.; Yin, D. W.; Su, B. J. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, *38*, 1043.
- [20] Liu, Y. T.; Feng, L.; Yin, D. W. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 2971.
- [21] Ji, S. J.; Wang, S. Y.; Shen, Z. L.; Zhou, M. F. *Chin. Chem. Lett.* **2003**, *14*, 1246.
- [22] Liu, W.; Xu, Q.; Chen, B.; Ma, Y. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 171.
- [23] Salisova, M.; Puciova, M.; Postnov, U. N.; Toma, S. *Chem. Papers* **1990**, *44*, 201.
- [24] Villemin, D.; Martin, B.; Puciova, M.; Toma, S. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *484*, 27.

(Li, L.; Fan, Y.)