

Jiadifenolide 的合成研究进展

李林斌 沈洋 张延东*

(厦门大学化学化工学院 福建省化学生物学重点实验室 厦门 361005)

摘要 Jiadifenolide 是一个从我国特有药物假地枫皮中分离得到的结构新颖的 *seco*-prezizaanes 型倍半萜类化合物, 具有一个高度氧化的五环笼状结构, 7 个连续手性中心. 它在较低浓度下有效促进神经元的生长, 被认为是一种小分子营养剂, 具有治疗神经退行性疾病的潜力. 总结了过去五年间关于此分子的合成研究进展.

关键词 jiadifenolide; *seco*-prezizaanes 型倍半萜; 神经营养剂; 神经退行性疾病; 全合成

Synthetic Progress of Jiadifenolide

Li, Linbin Shen, Yang Zhang, Yandong*

(Department of Chemistry and Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology,
College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005)

Abstract Jiadifenolide, a new *seco*-prezizaane-type sesquiterpenoid, was isolated from Chinese unique medicine *Illicium jiadifengpi*. It contains a highly oxygenated cage-like architecture with seven contiguous stereocenters. It displays potent neurotrophic activity at very low concentration and is regarded as a promising lead compound for developing drugs for neurodegenerative diseases. This review summarizes the synthetic efforts towards jiadifenolide in the last five years.

Keywords jiadifenolide; *seco*-prezizaane-type sesquiterpenoid; neurotrophic agent; neurodegenerative diseases; total synthesis

八角科 (*Illiciaceae*) 植物为一单属科, 仅八角属 (*Illicium*) 一属. 全世界八角科植物约有 50 种, 仅分布于北半球, 其中大多数分布在东亚及东南亚地区, 少数分布在北美洲南部. 中国独有 30 余种, 主要分布于西南至华东的广大南方地区. 中草药假地枫皮主要源自我国特有八角科八角属植物假地枫皮 (*Illicium jiadifengpi*) 的干燥根皮和茎皮^[1].

Prezizaanes^[2] 是一类广泛分布于植物中的具有三环 [6.2.1.0^{1,5}] 十一烷骨架结构的有芳香气味的倍半萜天然产物 (如图 1 所示). *seco*-prezizaanes 则是一类被看作由 prezizaanes 骨架发生键断裂衍生的化合物. 自 1952 年由 Lane 等^[3] 从八角科植物 *Illicium anisatum* 果实中首次分离得到 (-)-anisatin (**4**) 开始, 在过去 60 多年的时间里, 科学家们从各种八角科植物中陆续分离出众多 *seco*-prezizaanes 型复杂的倍半萜, 其中具有代表性的有: jiadifenin, neomajucin 和 jiadifenolide 等. 这些化合

物多具有强烈的神经毒性或促进神经元生长的生理活性. 这些具有复杂结构和良好生物活性的天然产物吸引了众多合成化学家的关注, 近年来 Yamada、Fukuyama 等^[4] 完成了 (-)-anisatin (**4**) 的全合成, Danishefsky、翟宏斌、Theodorakis 等^[5] 完成了 jiadifenine (**6**) 的全合成.

1 Jiadifenolide 的结构与生物活性

2009 年 Fukuyama 和黄建梅等^[6] 报道了从采自我国西南地区的假地枫皮 (*Illicium jiadifengpi*) 中分离得到的三个具有高度氧化态的 *seco*-prezizaanes 型倍半萜类化合物: (-)-jiadifenoxolane A (**7**), (-)-jiadifenoxolane B (**8**) 和 (-)-jiadifenolide (**9**) (如图 2 所示), 它们都具有五环笼状结构.

Jiadifenolide 的结构通过高分辨质谱、红外光谱、NMR、比旋光、X 射线单晶衍射分析及后续的全合成研

* E-mail: ydzhang@xmu.edu.cn

Received November 30, 2015; revised December 29, 2015; published online January 7, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundations of China (Nos. 21142007, 21272194, 21572187, U1405228), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 20720160025) and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University.

国家自然科学基金 (Nos. 21142007, 21272194, 21572187, U1405228)、中央高校基本科研业务费专项资金 (No. 20720160025) 和教育部长江学者和创新团队发展计划资助项目.

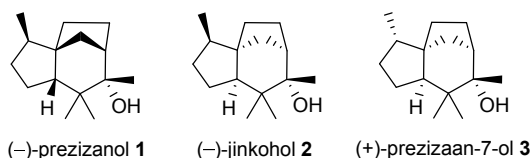
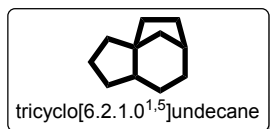


图 1 几种 prezizaanes 型萜类化合物

Figure 1 Examples of prezizaane-type terpenoids

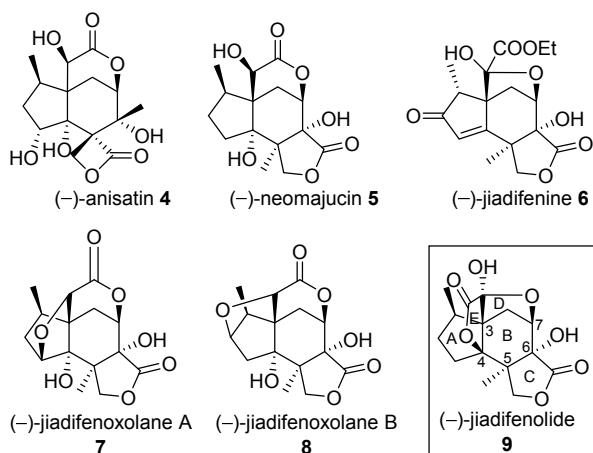


图 2 几种 seco-prezizaanes 型萜类化合物

Figure 2 Examples of seco-prezizaane-type terpenoids

究得到确认, 其化学结构如图 2 所示. 其结构具有以下特点: (1) 拥有高度氧化的五环笼状结构, 包含连续的并环、桥环等结构特征; (2) 含有 7 个连续手性中心, 其中核心六元 B 环包含 5 个手性碳, 且 4 个为四取代碳, 故十分拥挤; (3) 包含多样的含氧官能团, 包含 α -羟基内酯、 α -半缩酮内酯等. 由于 jiadifenolide 拥有一个高氧化的刚性骨架结构, 因此分子的全合成, 特别是无保护基的全合成对于合成化学家无疑是一个巨大的挑战.

此外, 初步的生理活性测试表明: 在 10 nmol/L 至 10 μ mol/L 的浓度范围内, (-)-jiadifenolide 具有显著的促进原代培养大鼠皮质神经元生长的生理活性, 因而其可作为一种小分子神经营养剂, 并有望充当先导化合物用来开发治疗阿尔兹海默症、帕金森症、亨廷顿舞蹈症等神经退行性疾病的药物.

Jiadifenolide 复杂的结构、良好的促进神经细胞生长活性, 以及极低的天然分离产率(9×10^{-6})都引起了合成化学界的浓厚的研究兴趣. 截至目前, 已有五个研究小组完成了这一分子的全合成工作, 其中四个小组完成了该分子的不对称全合成. 本文将总结评述这五个小组的研究工作.

2 Jiadifenolide 的合成研究

2009 年, 在天然产物分离文献中^[6]提及 Fukuyama 等通过借鉴 Danishefsky 等^[5a]提出的 jiadifenine (6) 的相似合成转化, 提出了(-)-jiadifenolide (9) 和其家族天然产物(-)-neomajucin (5) 之间可能存在的生源转化关系, 并在实验室中使用 Dess-Martin 氧化剂以 34% 的产率实现了后者到前者的化学转化, 从而在一定程度上证明了上述假设的可靠性(图 3).

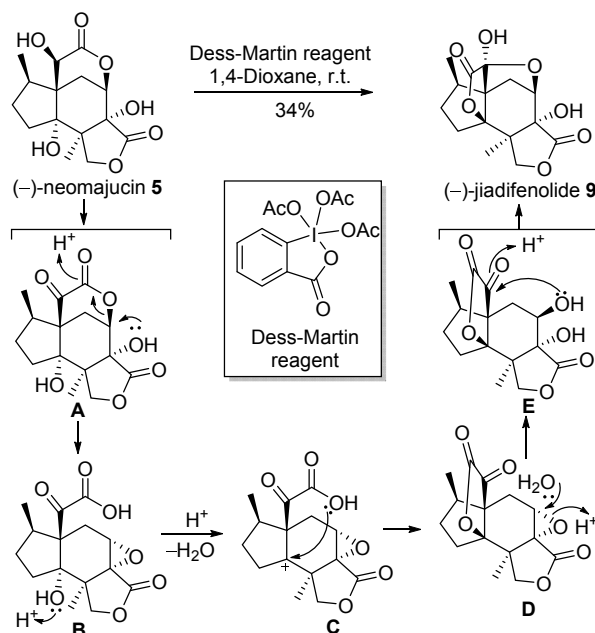


图 3 5 到 9 的氧化转化机理

Figure 3 Plausible mechanism for oxidation of 5 to 9

2011 年 3 月, Theodorakis 小组^[7]在《德国应用化学》上以封面文章的形式报道了(-)-jiadifenolide (9) 的首次不对称全合成, 并通过对比 NMR 数据和比旋光值, 证实了天然产物的绝对立体构型. 2013 年 3 月, 该小组^[8]又报道了从此前合成路线中的中间体 18 出发, 实现家族天然产物(-)-jiadifenine (6) 的全合成的工作. 此外, Theodorakis 等对合成的天然产物及多个中间体进行了神经营养活性评测, 提出了初步的构效关系, 进一步确认了天然产物优秀的生理活性. 2014 年 4 月 Sorensen 小组^[9]报道了(-)-jiadifenolide (9) 的第二条不对称全合成路线. 2014 年 5 月 Paterson 小组^[10]报道了一条 jiadifenolide 的消旋全合成路线. 2015 年 6 月 Shenvi 小组^[11]报道了第一条无保护 8 步克级规模合成(-)-jiadifenolide (9) 的全合成路线. 紧接着 2015 年 10 月张延东小组^[12]报道了又一条无保护合成(-)-jiadifenolide (9) 的全合成路线, 并报道了在全合成研究中发现的以 β -羟基醛或酮为底物具有相当广谱适用性的形式[4+1]环化反应. 此外鉴于之前天然产物分离者受限于天然产物分离

量,未能对该天然产物作出全面生物学评测,张延东小组还对它的抗癌活性进行了初步评价。

2.1 Theodorakis 小组对(-)-jiadifenolide (9)的全合成

Theodorakis 小组^[7]从商业原料 1,3-环戊二酮(10)出发以 25 步 1.5%的总产率实现了对 9 的首次不对称全合成,其关键步骤包括:(1) *D*-脯氨酸催化的不对称羟醛缩合反应;(2)钯催化的羧基化反应构建 C 环;(3)酸介导的串联反应构建 E 环。

如图 4 所示,起始原料 10 通过两步已知的烷基化反应制得不对称羟醛缩合反应前体 11。在 *D*-脯氨酸的催化下,以 >90% *ee* 值引入了不对称元素并构建了 A-B 环系,然后通过酮 12 选择性的立体化学专一还原反应、并对还原得到的醇羟基进行保护得到了烯酮 13。通过对不饱和酮 13 先后两次烯醇化并依次与镁碳酸甲酯(MMC)和 Meerwein 盐、碘甲烷作用,先后引入乙酯基团和甲基,从而构建了 C-5 季碳手性中心,得到 14。从化合物 14 出发,经过四步官能团转化得到烯基三氟甲磺酸酯中间体,其在 Pd(PPh₃)₄ 作催化剂、CO 气氛下,发生插羧内酯化反应从而构建了天然产物的 C 环,得到化

合物 16。后者经选择性地环氧化、双羟化氧化切断、Jones 氧化、脱除硅保护基等一系列操作,转化为具有 [3.3.1]桥环体系的二醇 18。将不饱和醇 18 环氧化后便得到了酸催化串联反应的前体,这一具有 α -羟基内酯的环氧化合物在 Dess-Martin 试剂的作用下,发生类似 Fukuyama 等提出的生源转化假设中的酸介导串联反应,生成含有 E 环的中间体 19。19 经氢化、选择性保护转化为酮 20。随后使用 Comins 试剂将这一酮转化为烯基三氟甲磺酸酯,从而制得了钯催化的甲基化反应的底物。后者在三甲基铝和 Pd(PPh₃)₄ 的作用下,生成四环化合物 21。最后将 21 进行立体专一的氢化、Davis 氧化、Jones 氧化后,便完成了 D 环的构建,并最终获得了 5.1 mg 的 (-)-jiadifenolide, 实现了其首次全合成。

2.2 Sorensen 小组对(-)-jiadifenolide (9)的全合成

Sorensen 小组^[9]从 β -酮酯 23 出发以 18 步 0.7%的产率实现了对 9 的不对称全合成。该路线的成环反应全部为常见的成环反应,如 Robinson 环化反应、内酯化反应、碱条件下对环氧开环生成的醇与酮发生的分子内半缩酮化反应。整条路线最大的亮点是其首次在天然产物

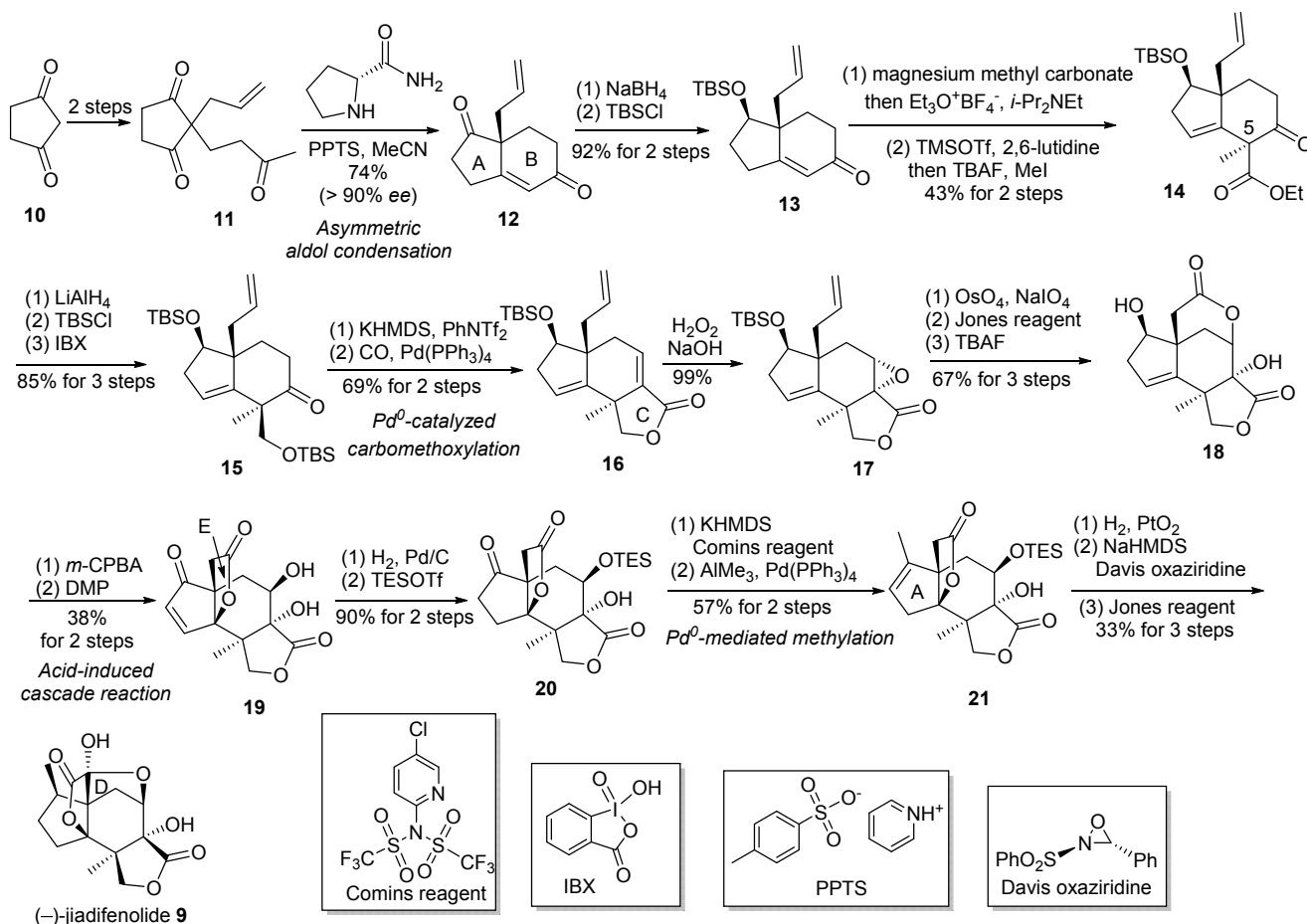


图 4 Theodorakis 小组的合成路线
 Figure 4 Theodorakis' synthetic route

全合成中使用了以脞作为导向基团对非活化的甲基实现了 C—H 活化氧化反应。

如图 5 所示, 通过文献报道的方法, 起始原料(*R*)-胡薄荷酮经三步转化为已知 β -酮酯 **23**, 后者与甲基乙烯基酮发生 Robinson 环化反应生成含有 A-B 环系的化合物 **24**. 然后通过对烯酮 **24** 进行甲基化、酮羰基保护、还原以及氧化等官能团转化, 制备了醛 **26**. 在对甲苯磺酰甲基异脞的作用下, **26** 经延伸碳链转化为多一个碳的脞 **27**. 后者在浓硫酸和含水甲醇的处理下, 发生氨基水解释继而内酯化的串联反应, 构建出内酯 E 环, 与此同时, 缩酮保护基也在酸性条件下发生脱除, 制得酮 **28**. 酮 **28** 与盐酸羟胺发生缩合生成脞, 即获得甲基 C—H 活化反应的底物, 后者在醋酸钨和醋酸碘苯的参与下, 在乙酸酐/乙酸中 100 °C 下反应 12 h, 以总产率 44% 和 1 : 1 比例生成了甲基氧化产物 **29** 和它在 C-5 的差向异构体的混合物. 随后在酸性条件下使用铁粉将脞 **29** 转化酮, 后者在 Comins 试剂的作用下转化为烯基三氟甲磺酸酯 **30**. 随后在醋酸钨的作用下, **30** 发生插羰内酯化反应, 以两步 49% 的产率生成不饱和甲酯 **31**. **31** 通过酯交换形成内酯 C 环, 在环氧化、碘代、氧化等多步官能团化后转化为 α -酮酯 **32**. 最后, **32** 在氢氧化锂的作用下, 发生串联关环反应形成 D 环, 由此 Sorensen 等获得了 9.1 mg 的 (–)-jiadifenolide, 从而实现了天然产物的不对称全合成.

2.3 Paterson 小组对(±)-jiadifenolide 的全合成

Paterson 小组^[10]从商业原料 3-甲基环戊烯酮(**34**)出

发经过 23 步, 最终以 2.3% 的总产率实现了(±)-jiadifenolide 的全合成. 其关键反应是硼酸酯参与的选择性羟醛加成反应及后续的二碘化钐介导的还原环化反应, 这一转化实现了核心 A-B-C 三环骨架的构建.

如图 6 所示, 从环戊烯酮出发, 通过 Luche 还原、羟基诱导的环氧化反应、对醇羟基的保护、路易斯酸介导的环氧异构化反应制备了取代环戊酮 **36**. 随后 **36** 发生 Horner-Wadsworth-Emmons 反应, 以 *E* : *Z* > 19 : 1, 73% 的产率生成了 α,β -不饱和酯 **37**. 后者经过还原、乙酰化转化为乙酸烯丙酯 **38**. 化合物 **38** 在二异丙基氨基锂和叔丁基二甲基氯硅烷、苯回流的条件下, 发生 Ireland-Claisen 重排反应, 以 10 : 1 非对映选择性地生成重排产物, 后者经氢化铝锂还原转化为伯醇 **39**. 化合物 **39** 经过两步官能团转化, 便可转化为 γ -羰基醛 **40**. 然后醛 **40** 经过一步 Bu₂BOTf 介导的羟醛加成反应, 可以近乎定量地以 2 : 1 的比例生成一对难分离的差向异构体混合物 **41**. 通过对醇 **41** 羟基的 TES 保护后, 便可分离这两个差向异构体, 从而获得二碘化钐介导的还原环化反应的底物 **42**. 在 6 equiv. 的二碘化钐存在的情况下, 在 65 °C 的四氢呋喃里, 化合物 **42** 发生立体专一的还原环化反应, 以 51% 的产率生成具有 A-B-C 三环骨架的环化产物, 随后其在酸条件下脱除硅保护基生成二醇化合物 **44**. 最后通过多步氧化、还原、保护、脱保护转化, Paterson 等最终获得了 5.0 mg 的(±)-jiadifenolide, 从而实现了该天然产物消旋体的全合成.

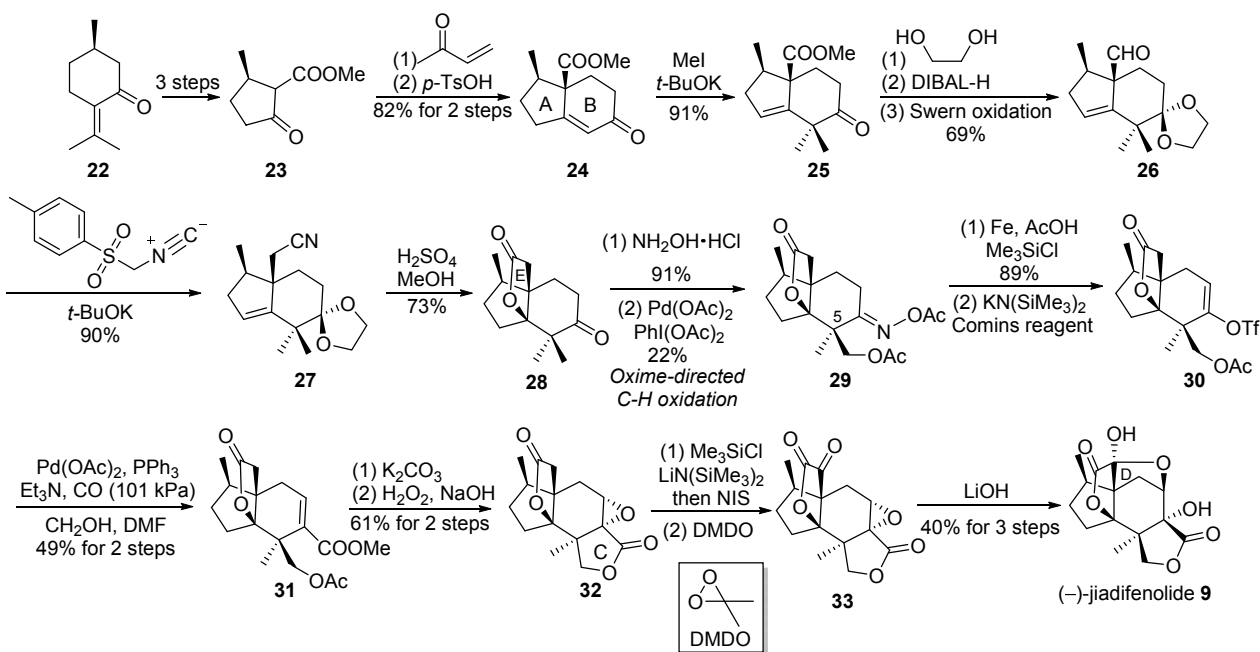


图 5 Sorensen 小组的合成路线
Figure 5 Sorensen's synthetic route

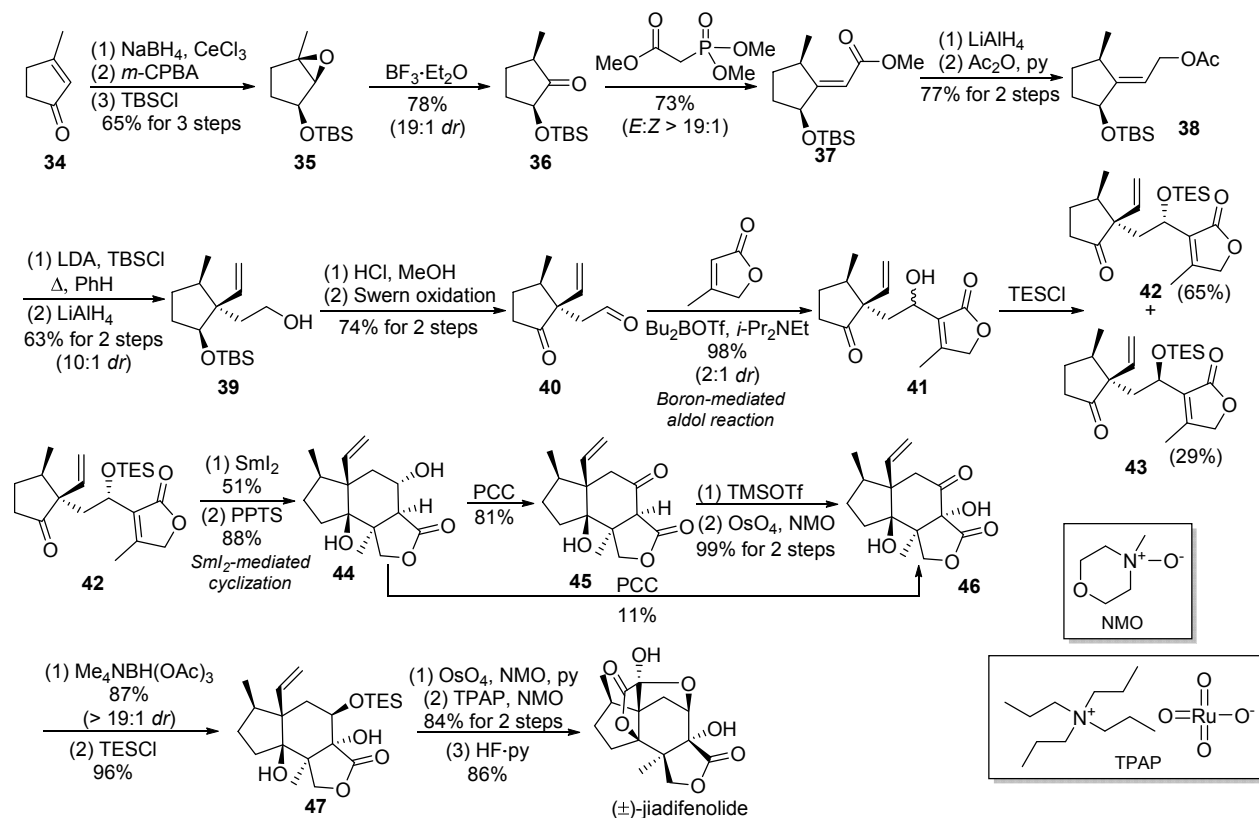


图6 Paterson 小组的合成路线

Figure 6 Paterson's synthetic route

2.4 Shenvi 小组对(-)-jiadifenolide (9)的全合成

Shenvi 小组^[11]的合成路线是一条典型的汇聚式合成路线, 两片段分别来源于商业可得的(+)-香茅醛(49)和 2,2,6-三甲基-4H-1,3-二噁英-4-酮(51)。以(+)-香茅醛为起始原料计算, 以八步实现了(-)-jiadifenolide 的克级制备。其关键步骤是一个[4+2]双 Michael 加成反应。

(+)-香茅醛(49)在(叔丁基亚氨基)三(吡咯烷)膦(BTTP)和全氟丁基磺酰氟(NfF)的作用下发生脱水反应制得端炔中间体, 后者再经过选择性的臭氧化反应后生成炔醛中间体, 然后在六氟基合钼的作用下发生分子内的氧杂 Pauson-Khand 反应, 从而以三步中等产率克级规模获得具有 A-E 环系的手性不饱和内酯 50。另一方面, 原料 51 可以与羟基丙酮在甲苯回流条件下生成另一片段 52。随后将不饱和内酯 50 用二异丙基氨基锂在 -78 °C 进行去质子化形成烯醇负离子中间体, 再在 -100 °C 加入另一片段 52, 反应一段时间后, 在 0 °C 加入四异丙醇钛和过量的二异丙基氨基锂后, 发生立体选择性的双 Michael 加成反应, 以 20 : 1 非对映选择性、70%的产率实现了克级规模制备四环体系 53。最后对化合物 53 进行过酸参与的 α -羟基化、立体选择地还原反应、 α -溴代反应、Davis 试剂参与的 α -羟基化串联关环反应等一系列官能化操作, Shenvi 等得到 1.03 g 的(-)-

jiadifenolide, 实现了该天然产物的首次无保护基的克级规模全合成。

2.5 张延东小组对(-)-jiadifenolide (9)的全合成

张延东小组^[12]的无保护基合成路线(如图 8 所示)也从已知化合物 β -酮酯 23 出发, 该化合物可由该小组改进的两步法从(R)-(+)-胡薄荷酮大量制备而来。首先化合物 23 通过烯丙基烷基化、臭氧化等反应高产率地转化为醛 55。在 Bu_2BOTf 的作用下, γ -内酯 48 选择性地与化合物 55 中的醛基发生羟醛加成反应, 生成 Baylis-Hillman 型产物 56。接着后者在乙酸酐、三乙胺的作用下实现酯化-消除-双键异构串联反应, 生成了具有 E 式双键的不饱和化合物 57。57 在二异丙基氨基锂的作用下, 分子内的酮羰基和内酯官能团发生烯醇化, 随后通过加入二异丁基铝, 可以实现对乙酯基团选择性地还原, 最终生成伯醇 58。在 101 kPa 的氢气氛围下, 使用二氧化铂催化剂, 可以实现羟基导向的选择性氢化 58 中的二取代双键, 从而制备二碘化钐还原环化反应的底物 59。该小组发现使用传统的 Sml_2 还原条件, 均无法实现所期望的还原环化反应。随后, 在大剂量(7000 equiv.)水作为添加剂, 在四氢呋喃中则可以高效地实现高立体选择性的还原环化反应, 成功地以 70%的产率获得具有 A-B-C 三环体系的二醇 60。然后伯醇 60 经 Swern

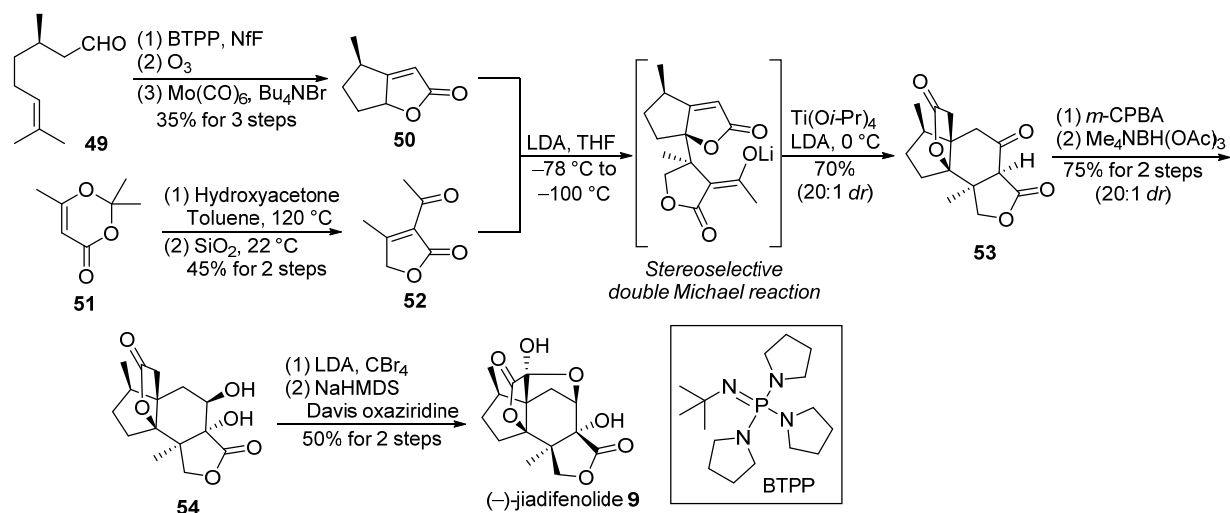


图7 Shenvi 小组的合成路线
Figure 7 Shenvi's synthetic route

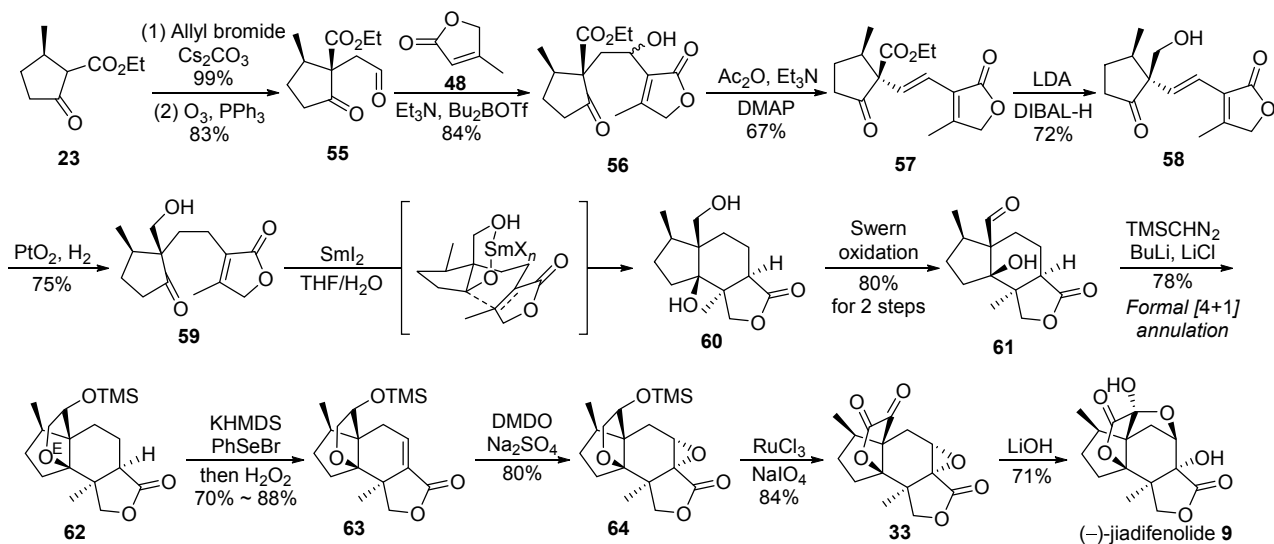


图8 张延东小组的合成路线
Figure 8 Zhang's synthetic route

氧化后,以定量产率生成 β -羟基醛 **61**。该小组原本计划利用化合物 **61** 与三甲基硅烷重氮甲基锂的反应制备端炔中间体,然而却意外发现了一个新颖的[4+1]环化反应,并以较高的产率获得含有 E 环的内酯化合物 **62**。这一发现大大推动了整个全合成的进程。在连续地三步氧化反应后,实现了 Sorensen 合成路线中间体 **33** 的合成,最后使用氢氧化锂处理这一中间体,成功实现 D 环的合成,获得了 319 mg 的天然产物,从已知物 **23** 出发,至此历经 13 步,以总产率 7.9% 实现了(-)-jiadifenolide (**9**) 的无保护基全合成。

在完成了天然产物全合成后,张延东小组也对新发现的[4+1]反应进行了相关的合成方法学研究。如图 9 所示,在对底物普适性的研究中发现这一方法对多种 β -

羟基醛和 β -羟基酮均具有良好的效果,可以实现多取代单环、螺环体系、并环体系的构筑。尤其令人惊喜的是,利用该方法,可以实现罕见的 5-5 反式并环体系(**66f**)的构建,这在合成上具有非常重要的意义。在反应机理的研究方面,该小组通过相关的氘代实验结果结合参考文献,提出了如图 10 所示的一个反应历程:首先,三甲基硅烷重氮甲基锂对醛酮的羰基进行加成,生成氧负离子中间体 **II**,随后发生 Brook 重排、1,5-质子转移,产生中间体 **III**。此时存在两种可能的反应历程来生成最终产物:一是重氮化合物 **III** 发生分解,生成卡宾中间体,之后发生氧负离子对卡宾的加成环化反应及后续质子化,形成四氢咪喃环;二是先发生质子化,后发生氧-氢插入反应形成四氢咪喃环。

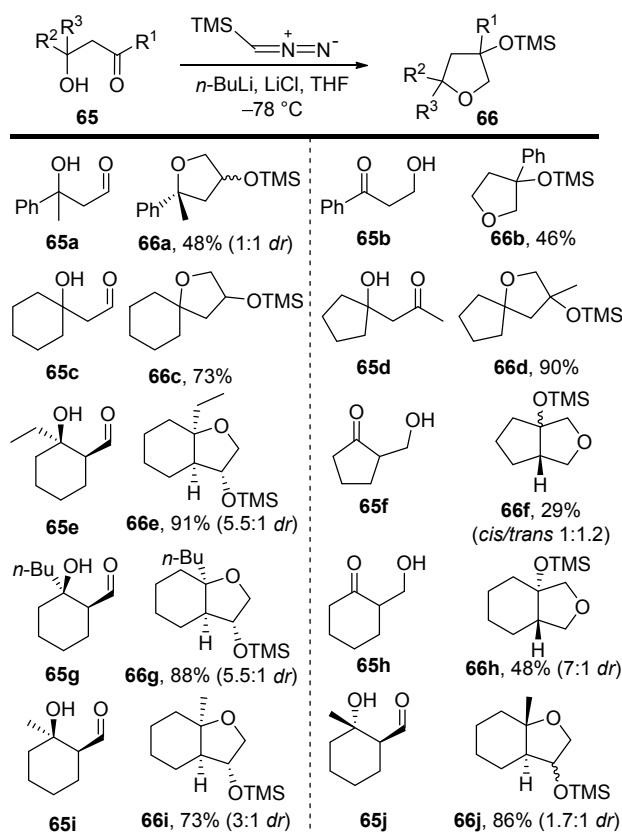


图9 [4+1]反应底物的普适性考察

Figure 9 Substrate scope of the [4+1] reaction

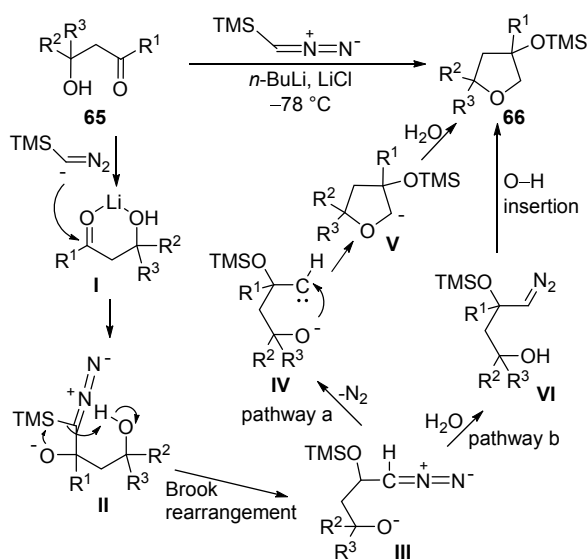


图10 [4+1]环化反应的机理假设

Figure 10 Possible mechanism of the [4+1] annulation

在获取了相当数量的天然产物后, 张延东小组对天然产物的抗癌活性进行了初步研究, 发现(-)-jiadifenolide (9)仅具有较弱的抗癌活性($IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$).

3 结语

目前, 已有五个研究小组完成了 jiadifenolide (9)的全合成工作(如表 1 所示), 其中四个小组实现了不对称全合成, 两个小组实现了无保护不对称全合成, 并制备了相当量的天然产物和相当种类的合成中间体, 但目前仅有 Theodorakis 小组^[8]报道了天然产物和一些中间体的简单药效关系研究和张延东小组报道了抗癌活性的评测, 天然产物的全生理活性测试仍然是一个悬而未决的课题. 因此我们相信还将会有更多的科研小组从开发新药物的角度出发, 加入到这一具有优秀生理活性的天然产物生物学和药学研究之中来.

表1 Jiadifenolide (9)的全合成总结

Table 1 Summary of total syntheses of jiadifenolide

小组名	线性最长步骤数	总产率/%
Theodorakis 小组	25	1.5
Sorensen 小组	18	0.7
Paterson 小组 ^a	23	2.3
Shenvi 小组	8	8.3
张延东小组	13	7.9

^a小组进行的是消旋体全合成.

从已报道的(-)-jiadifenolide (9)合成路线, 我们可以看出天然产物全合成研究不仅仅在天然产物结构确定和大量提供自然来源稀缺天然产物方面发挥重要作用, 同时对新反应的发现和发展也具有重要的启发意义. 此外, 以天然产物全合成为基础的天然产物化学生物学研究将会成为未来天然产物化学领域的一个研究热点.

References

- Wu, Z.; Lu, A.; Tang, Y.; Chen, Z.; Li, D. *The Families and Genera of Angiosperms in China*, Science Press, Beijing, 2003 (in Chinese). (吴征镒, 路安民, 汤彦承, 陈之端, 李德铎, 中国被子植物科属综论, 科学出版社, 北京, 2003.)
- Goeke, A.; Mertl, D.; Brunner, G. *Chem. Biodiversity* 2004, 1, 1949.
- Lane, J. F.; Koch, W. T.; Leeds, N. S.; Gorin, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 3211.
- (a) Niwa, H.; Nisiwaki, M.; Tsukada, I.; Ishigaki, T.; Ito, S.; Wakamatsu, K.; Mori, T.; Ikagawa, M.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 9001.
(b) Ogura, A.; Yamada, K.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* 2012, 14, 1632.
- (a) Cho, Y. S.; Carcache, D. A.; Tian, Y.; Li, Y.-M.; Danishefsky, S. *J. J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 14358.
(b) Carcache, D. A.; Cho, Y. S.; Hua, Z.; Tian, Y.; Li, Y.-M.; Danishefsky, S. *J. J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1016.
(c) Yang, Y.; Fu, X.; Chen, J.; Zhai, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012, 51, 9825.
(d) Trzoss, L.; Xu, J.; Lacoske, M. H.; Mobley, W. C.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* 2011, 13, 4554.
- Kubo, M.; Okada, C.; Huang, J.-M.; Harada, K.; Hioki, H.; Fuku-

- yama, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5190.
- [7] Xu, J.; Trzoss, L.; Chang, W. K.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3672.
- [8] Trzoss, L.; Xu, J.; Lacoske, M. H.; Mobley, W. C.; Theodorakis, E. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6398.
- [9] Siler, D. A.; Mighion, J. D.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5332.
- [10] Paterson, I.; Xuan, M.; Dalby, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7286.
- [11] Lu, H.-H.; Martinez, M. D.; Shenvi, R. A. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 604.
- [12] Shen, Y.; Li, L.; Pan, Z.; Wang, Y.; Li, J.; Wang, K.; Wang, X.; Zhang, Y.; Hu, T.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5480.

(Li, L.)