

Винахід належить до галузі хімії, а саме до способів одержання асиметричних сульфоксидів. Потреба в одержанні асиметричних сульфоксидів обумовлена широким використанням речовин цього класу в медичній хімії та фармацевтиці, а також в органічному синтезі асиметричних сполук як допоміжних хіральних агентів.

Відомо декілька синтетичних способів одержання асиметричних сульфоксидів, які ведуть до утворення асиметричного продукту (чи продукту з великим надлишком одного з енантіомерів) без традиційного розділення рацемічної суміші. Такі сполуки можуть бути одержані шляхом енантіоселективного каталітичного окиснення тіоетерів у сульфоксиди, в якому каталізаторами можуть виступати синтетичні органічні сполуки, металокомплекси та сполуки природного походження - ензими [1]. Іншим способом одержання асиметричних сульфоксидів є каталітичне кінетичне розділення рацемічної суміші сульфоксиду [2]. Такий спосіб базується на відмінності в швидкостях каталітичного окиснення одного з ізомерів сульфоксиду до сульфону, який відокремлюється без застосування хіральної хроматографії. Хіральні сульфоксиди також можуть бути одержані шляхом заміни замісника в асиметричній молекулі без зміни конфігурації асиметричного центру [3].

Способи каталітичного асиметричного окиснення тіоетерів до сульфоксидів базуються на використанні як каталізаторів комплексних сполук металів з органічними лігандами в гомогенних умовах [4-11], а також нанесених на поверхню нерозчинного носія комплексних сполук в гетерогенних умовах [12-16]. Найчастіше як каталізatori енантіоселективного сульфоокиснення використовують комплекси марганцю та титану [4-8], проте застосування також знайшли на основі заліза та ванадію [9, 10].

Описано спосіб каталітичного асиметричного окиснення тіоетерів до сульфоксидів, що базується на використанні біадерного водорозчинного каталізатору на основі титану [12], який був синтезований шляхом включення комплексу $Ti(salen)$ (де $salen$ = основа Шифу з фрагментом хірального циклогексилдіаміну, що є джерелом хіральності в каталізаторі) до іонної рідини на основі поліетиленгліколю і похідних імідазолію. Застосування іонної рідини полегшує міжфазовий переніс реагентів і тим самим пришвидшує реакцію. Процес асиметричного сульфоокиснення проводиться у воді і у випадку ряду субстратів характеризується високою енантіоселективністю (до 98 % (R)-ізомеру). Недоліком способу є складність і висока вартість одержання каталізатору.

Описано спосіб каталітичного асиметричного окиснення тіоетерів до сульфоксидів перекисом водню із використанням як каталізаторів комплексів $Mn(III)$ та $Fe(III)$ порфіринового типу [17]. Завдяки особливостям електронної будови порфіринового ліганду досягається висока селективність по продукту та, в окремих випадках, висока енантіоселективність за (S)-ізомером. В роботі [17] показано, що при каталітичному окисненні похідних тіоанізолу перекисом водню у присутності порфірину заліза вихід цільового продукту - метилфенілсульфоксиду - може становити до 93 %, а оптична чистота - до 82 %. Методику апробовано в масштабі до десятків міліграм. Недоліком способу є складність і висока вартість одержання каталізатору.

Описано спосіб енантіоселективного сульфоокиснення тіоетерів у асиметричні сульфоксиди перекисом водню у присутності оцтової кислоти із використанням як каталізатору комплексу $Mn(II)$ з N^1,N^2 -біс(2-((S)-4-ізопропіл-4,5-дигідроксазол-2-іл)феніл)бензен-1,2-діаміном (Фіг. 1) [11]. Спосіб забезпечує високі виходи та високу енантіомерну чистоту цільових сульфоксидів на широкому ряді субстратів при окисненні тіоетеру в масштабі 0,42 ммоль. Комплекс утворюється *in situ* з ліганду і трифлату марганцю(II). При масштабуванні способу шляхом пропорційного збільшення кількостей усіх реагентів в 5 і більше разів нам не вдалося досягнути високого виходу та заявленої енантіоселективності, але домінуючим продуктом реакції був сульфен. За нашим досвідом, зниження кількості перекису водню з 2 моль до 1 моль на 1 моль тіоетеру з метою зниження ймовірності окиснення сульфоксиду до сульфону також не призводило до підвищення виходу сульфоксиду. Додатково до вказаних недоліків, при масштабуванні способу, описаного в прототипі, в 5 і більше разів (до 2 ммоль і більше), цільовий сульфоксид утворювався із низькою енантіоселективністю.

Прототипом винаходу є спосіб енантіоселективного сульфоокиснення тіоетерів у асиметричні сульфоксиди перекисом водню у присутності адамантанкарбонової кислоти із використанням як каталізатору комплексу $Mn(II)$ з N^1,N^2 -біс(2-((S)-4-ізопропіл-4,5-дигідроксазол-2-іл)феніл)бензен-1,2-діаміном (Фіг. 1) [18]. Комплекс утворюється *in situ* з ліганду і трифлату марганцю(II). При окисненні каталізатор береться в кількості 0,5 мольних % відносно тіоетеру, перекис водню - 1,8 моля на моль тіоетеру, і адамантанкарбонова кислота - 20 мольних % відносно тіоетеру, процес проводиться в ацетонітрилі при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перекис водню додається у вигляді 45 % водного розчину. Спосіб забезпечує утворення сульфоксидів в грамовому масштабі з виходом більше 80 % та енантіомерним надлишком більше 90 %. На прикладі двох сполук авторами роботи [18] було проведене асиметричне окиснення тіоетерів в кількості до 5,1 ммоль, але за нашим досвідом, запропонований в [18] спосіб не може бути використаний для широкого ряду субстратів при завантаженнях більше 2 ммоль, оскільки цільовий сульфоксид утворювався із низькою енантіоселективністю. Недоліком способу також є потреба в охолодженні реакційної суміші до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, що не може бути досягнуто із використанням льодяно-сольової бані, та використання відносно концентрованого та небезпечного розчину перекису водню

(45 %). За нашим досвідом, проведення процесу за описаним способом, але при охолодженні до -5 °C і з використанням 30 % розчину перекису водню призводило до суттєвого зниження виходу і енантіомерної чистоти сульфоксидів.

Тому задачею винаходу була розробка способу одержання асиметричних сульфоксидів при менш суттєвому охолодженні (до -5 °C) та із використанням 30 % водного розчину перекису водню на відміну від 45 % розчину, який був би ефективним при окисненні 2 ммоль тіоетеру і більше за один раз. Підвищення температури проведення процесу з -30 до -5 °C є суттєвою перевагою, оскільки температура -5 °C легко досягається із використанням льодяно-соляної бані. Використання водного розчину перекису водню з концентрацією 30 % замість 45 % є суттєвою перевагою, оскільки 30 %-ний розчин є більш доступним, більш безпечним в роботі і зберіганні. Можливість одержання хіральних сульфоксидів при завантаженні 2 ммоль і більше в одному реакторі є суттєвою перевагою, що дає можливість суттєво збільшити виробництво хіральних сульфоксидів при однакових витратах часу і праці.

Задача була вирішена шляхом підбору умов проведення реакції, а саме, порівняно із прототипом кількість каталізатору збільшено з 0,5 до 2 мольних %, кількість адамантанкарбонової кислот збільшено з 0,2 до 1 моля на 1 моль тіоетеру, кількість перекису водню 1,1 моля замість 1,8 моля на моль тіоетеру, перекис водню додається двома порціями, як розчинник використовується дихлорометан. Нами встановлено, що додавання перекису водню однією порцією та/або використання ацетонітрилу в заданих умовах (температура -5 °C, використання 30 % розчину перекису водню) веде до утворення сульфоксиду з виходом нижче 15 % та енантіомерною чистотою нижче на 10 %.

Відповідно, об'єктом винаходу є спосіб енантіоселективного сульфоокиснення тіоетерів у асиметричні сульфоксиди, який базується на окисненні тіоетерів перекисом водню у присутності адамантанкарбонової кислоти, трифлату марганцю(II) і асиметричного ліганду - N',N'-біс(2-((S)-4-ізопропіл-4,5-дигідроксазол-2-іл)феніл)бензен-1,2-діаміну (які, ймовірно, реагують із утворенням *in situ* асиметричного комплексу марганцю(II)), який в ході реакції може окиснюватися перекисом водню до сполук марганцю(III)), який відрізняється тим, що процес проводиться при -5 °C, а перекис водню використовується у формі 30 % водного розчину. Перевагами винаходу є більш висока температура процесу і використання перекису водню з меншою концентрацією, та можливість одержувати сульфоксиди в кількості 2 ммоль і більше за один синтез без використання проточного реактора. Крім того, у способі, що заявляється, перекис водню додається двома порціями, сумарну кількість перекису водню зменшено до 1,1 моля на 1 моль тіоетеру, як розчинник використовується хлористий метилен, а кількість каталізатора і адамантанкарбонової кислоти збільшено до 2 мольних % і 100 мольних %, відповідно. Спосіб, що заявляється, забезпечує одержання сульфоксидів в масштабі 2 ммоль і більше, щонайменше до 41 ммоль.

Технічним результатом винаходу є забезпечення одержання хіральних сульфоксидів в кількості 2 ммоль і більше за один синтез без використання проточного реактора з підвищеним виходом при зменшенні концентрації перекису водню та підвищенні температури процесу.

Вихід продукту реакції визначали методом ¹H ЯМР шляхом порівняння інтегральних сигналів протонів продукту, вихідної речовини та побічних продуктів (головним чином сульфону). Спектри ¹H ЯМР вимірювали на спектрометрі Bruker DRX-400 у розчинах сполук у дейтерохлороформі та дейтеродиметилсульфоксиді на частотах 400 МГц. Енантіомерний надлишок (ee) ізомеру визначали шляхом аналізу вмісту ізомерів після розділення на аналітичній хіральной колонці Chiralpak OD-H. Значення ee розраховували за формулою: $ee = (([R-S])/([R+S])) \cdot 100$.

Перелік фігур:

На Фіг. 1 зображено формулу N¹,N²-біс(2-((R)-4-ізопропіл-4,5-дигідроксазол-2-іл)феніл)бензен-1,2-діаміну (L1).

На Фіг. 2 зображено формулу N¹,N²-біс(2-((S)-4-ізопропіл-4,5-дигідроксазол-2-іл)феніл)бензен-1,2-діаміну (L2).

На Фіг. 3 зображено спектр ¹H ЯМР (S)-метил-2-бромфенілсульфоксиду.

На Фіг. 4 зображено хроматограму (S)-метил-2-бромфенілсульфоксиду, одержану на хіральной аналітичній колонці.

На Фіг. 5 зображено спектр ¹H ЯМР 3-[(R)-метансульфініл]тіофену.

На Фіг. 6 зображено хроматограму 3-[(R)-метансульфініл]тіофену, одержану на хіральной аналітичній колонці.

На Фіг. 7 зображено спектр ¹H ЯМР 3-[(S)-метансульфініл]тіофену.

На Фіг. 8 зображено хроматограму 3-[(S)-метансульфініл]тіофену, одержану на хіральной аналітичній колонці.

На Фіг. 9 зображено хроматограму (S)-метилфенілсульфоксиду, одержану на хіральной аналітичній колонці.

На Фіг. 10 зображено рівняння реакції одержання N¹,N²-біс(2-((R)-4-ізопропіл-4,5-дигідроксазол-2-іл)феніл)бензен-1,2-діаміну.

Використано реактиви: трифлат мангану(II) $Mn(OTf)_2$, трифенілфосфін (Ph_3P), -(метилтіо)тіофен, тіоанізол, триетиламін (Et_3N), тетрахлорометан (CCl_4). Усі реагенти чистоти х. ч. виробництва ТОВ НВП "Укроргсинтез". Розчинники сушили та переганяли відповідно до стандартних методик [19]). 2,2'-(1,2-феніленбіс(азандііл))біс(N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)бензамід) та 2,2'-(1,2-феніленбіс(азандііл))біс(N-((R)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)бензамід) були синтезовані за описаною методикою [20].

Даний винахід підтверджується, але не обмежується наведеними нижче прикладами. Приклади ілюструють методику одержання N^1,N^2 -біс(2-((R)-4-ізопропіл-4,5-дигідроксазол-2-іл)феніл)бензен-1,2-діаміну, методику одержання N^1,N^2 -біс(2-((S)-4-ізопропіл-4,5-дигідроксазол-2-іл)феніл)бензен-1,2-діаміну, методику одержання (S)-метил-2-бромфенілсульфоксиду, методику одержання 3-[(S)-метансульфініл]-тіофену, методику одержання 3-[(R)-метансульфініл]-тіофену, методику одержання (S)-метилфенілсульфоксиду (2 варіанти).

Приклад 1. Одержання N^1,N^2 -біс(2-((R)-4-ізопропіл-4,5-дигідроксазол-2-іл)феніл)бензен-1,2-діаміну (L1).

2,2'-(1,2-феніленбіс(азандііл))біс(N-((R)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)бензамід) (2,2 ммоль), трифенілфосфін (8,8 ммоль), триетиламін (8,8 ммоль) і тетрахлорометан (8,8 ммоль) розчинили в сухому ацетонітрилі в інертній атмосфері. Реакційну суміш залишили перемішуватися на ніч за кімнатної температури. З реакційної суміші випав осад побічного продукту, який був відфільтрований та промитий ацетонітрилом. Ацетонітрил після промивання додали до фільтрату. Фільтрат упарили. Залишок з фільтрату розчинили в етилацетаті, в результаті чого випав осад побічного продукту, який був відфільтрований, промитий етилацетатом, фільтрат і рідину після промивання було зібрано та упарено. Одержану речовину розчинили в мінімальній кількості етилацетату та залили гексаном. Осад побічного продукту, що випав відфільтрували та промили гексаном, який додали до фільтрату. Фільтрат упарили. Залишок з фільтрату був залитий метанолом. Осад цільового продукту, що випав був відфільтрований, промитий та просушений. Вихід продукту 53 %. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 10,39 (2H), 7,72 (2H), 7,48 (2H), 7,19 (4H), 7,05 (2H), 6,7 (2H), 4,24 (2H), 3,87 (4H), 1,4 (2H), 0,68 (12H).

Приклад 2. Одержання N^1,N^2 -біс(2-((S)-4-ізопропіл-4,5-дигідроксазол-2-іл)феніл)бензен-1,2-діаміну (L2).

2,2'-(1,2-феніленбіс(азандііл))біс(N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)бензамід) (2,2 ммоль), трифенілфосфін (8,8 ммоль), триетиламін (8,8 ммоль) і тетрахлорометан (8,8 ммоль) розчинили в сухому ацетонітрилі в інертній атмосфері. Реакційну суміш залишили перемішуватися на ніч за кімнатної температури. З реакційної суміші випав осад побічного продукту, який був відфільтрований та промитий ацетонітрилом. Ацетонітрил після промивання додали до фільтрату. Фільтрат упарили. Залишок з фільтрату розчинили в етилацетаті, в результаті чого випав осад побічного продукту, який був відфільтрований та промитий етилацетатом. Комбінований фільтрат був упарений. Залишок з фільтрату був розчинений в мінімальній кількості етилацетату та залитий гексаном. Осад побічного продукту, що випав відфільтрували та промили гексаном, який додали до фільтрату. Фільтрат був упарений. Залишок з фільтрату був залитий метанолом. Осад цільової речовини, що випав був відфільтрований, промитий та просушений. Вихід продукту 53 %. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 10,39 (2H), 7,72 (2H), 7,48 (2H), 7,19 (4H), 7,05 (2H), 6,7 (2H), 4,24 (2H), 3,87 (4H), 1,4 (2H), 0,68 (12H).

Приклад 3. Одержання (S)-метил-2-бромфенілсульфоксиду.

Ліганд (L1) (0,049 ммоль, 2 мольних %) та $Mn(OTf)_2$ (0,49 ммоль, 2 мольних %) було розчинено в дихлорометані (20 мл) в атмосфері аргону. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Після охолодження до $-5^\circ C$ до реакційної суміші додали адамантанкарбонову кислоту (2,46 ммоль), о-бромтіоанізол (2,46 ммоль), 30 % водний розчин H_2O_2 (1,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при охолодженні протягом 1 години, після чого додали другу порцію 30 % водного розчину H_2O_2 (1,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години при охолодженні. Після цього реакційну суміш екстрагували водою для видалення перекису, що не прореагував, органічний шар сушили над Na_2SO_4 , розчинник упарювали на роторному випаровувачі та залишок очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі у системі гексан:етилацетат 1:1. Вихід (S)-метил-2-бромфенілсульфоксиду після очистки 55 %. Оптична чистота була підтверджена методом аналітичної хіральної хроматографії (ee = 86 %).

Приклад 4. Одержання 3-[(S)-метансульфініл]-тіофену.

Ліганд (L1) (0,0768 ммоль, 2 мольних %) та $Mn(OTf)_2$ (0,0768 ммоль, 2 мольних %) було розчинено в дихлорометані (20 мл) у атмосфері аргону. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Після охолодження до $-5^\circ C$ до реакційної суміші додали адамантанкарбонову кислоту ($AdCOOH$) (3,84 ммоль), 3-(метилтіо)тіофен (3,84 ммоль), 30 % водний розчин H_2O_2 (2,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при охолодженні протягом 1 години, після чого додали другу порцію 30 % водного розчину H_2O_2 (2,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години при охолодженні. Після цього реакційну суміш екстрагували водою для видалення перекису, що не прореагував, органічний шар сушили над Na_2SO_4 , розчинник упарювали на роторному випаровувачі та

залишок очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі у системі гексан:етилацетат 1:1. Вихід (R)-метил-2-бромфенілсульфоксиду після очистки 46 %. Оптична чистота була підтверджена методом аналітичної хіральної хроматографії (ee = 97 %).

Приклад 5. Одержання 3-[(S)-метансульфініл]-тіофену.

Ліганд (L2) (0,0768 ммоль, 2 мольних %) та $Mn(OTf)_2$ (0,0768 ммоль, 2 мольних %) було розчинено в дихлорометані (20 мл) у атмосфері аргону. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Після охолодження до -5 °C до реакційної суміші додали адамантанкарбонову кислоту (AdCOOH) (1 екв.), 3-(метилтіо)тіофен (3,84 ммоль), 30 % водний розчин H_2O_2 (2,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при охолодженні протягом 1 години, після чого додали другу порцію 30 % водного розчину H_2O_2 (2,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години при охолодженні. Після цього реакційну суміш екстрагували водою для видалення перекису, що не прореагував, органічний шар сушили над Na_2SO_4 , розчинник упарювали на роторному випаровувачі та залишок очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі у системі гексан:етилацетат 1:1. Вихід (R)-метил-2-бромфенілсульфоксиду після очистки 70 %. Оптична чистота була підтверджена методом аналітичної хіральної хроматографії (ee = 91 %).

Приклад 6. Одержання (S)-метилфенілсульфоксиду з відхиленням від способу.

$Mn(OTf)_2$ (0,832 ммоль, 2 мольних %) та ліганд (L1) (0,832 ммоль, 2 мольних %) розчинили у DCM та перемішувалися на магнітній мішалці протягом 3 годин за кімнатної температури. Температура була опущена до 0 °C. До реакційної суміші був доданий тіоанізол (41,6 ммоль), адамантанова кислота (41,6 ммоль), 17,5 %- H_2O_2 (45,8 ммоль) (одержаний двократним розведенням 35 % H_2O_2 дистильованою водою) прикапувався протягом 4 годин. Після цього реакційна суміш була проекстрагована в суміші дихлорометан/вода. Органічна фаза була осушена над Na_2SO_4 і упарена. Залишок був очищений методом флеш-хроматографії на силікагелі у системі гексан:етилацетат 1:1. Вихід після очистки 22 %. Оптична чистота була підтверджена методом аналітичної хіральної хроматографії (ee = 91 %). Відхилення від запропонованого методу (температура 0 °C замість -5 °C, додавання H_2O_2 однією порцією замість двох порцій) веде до суттєвого зниження виходу.

Приклад 7. Одержання (S)-метилфенілсульфоксиду за запропонованим способом.

Ліганд (L2) (0,832 ммоль, 2 мольних %) та $Mn(OTf)_2$ (0,832 ммоль, 2 мольних %) розчинили в дихлорометані (20 мл) у атмосфері аргону. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 годин. Після охолодження до -5 °C до реакційної суміші додали адамантанкарбонову кислоту (AdCOOH) (1 екв.), тіоанізол (41,6 ммоль), 30 % водний розчин H_2O_2 (23 ммоль). Реакційну суміш перемішували при охолодженні протягом 1 години, після чого додали другу порцію 30% водного розчину H_2O_2 (23 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 1 години при охолодженні. Після цього реакційну суміш екстрагували водою для видалення перекису, що не прореагував, органічний шар сушили над Na_2SO_4 , розчинник упарювали на роторному випаровувачі та залишок очищували методом флеш-хроматографії на силікагелі у системі гексан:етилацетат 1:1. Вихід (S)-метилфенілсульфоксиду після очистки 80 %. Оптична чистота була підтверджена методом аналітичної хіральної хроматографії (ee = 93 %).

Джерела інформації:

1. D. R. Boyd, N. D. Sharma, S. D. Shepherd, S. G. Allenmark, C. C. R. Allen, RSC Adv. 2014, 4, 27607.
2. S.-Y. Yao, X.-Y. Chen, Y.-L. Ou, B.-H. Ye, Inorg. Chem., 2017, 56, 878.
3. Y. Tang, Y. Sun, J. Liu and S. Duttwyler, Org. Biomol. Chem., 2016,14, 5580.
4. C. Kokubo, T. Katsuki, Tetrahedron, 1996, 52, 13895.
5. Saito B., Katsuki T. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3873.
6. Pordea A., Mathis D., Ward T. R. J. Organomet. Chem. 2009, 694, 930.
7. Y. Chen, R. Tan, Y. Zhang, G. Zhao, D. Yin, ChemCatChem. 2015, 7,4066.
8. Y. Zhang R. Tan, M. Gao, P. Hao, D. Yin, Green Chem. 2017,19,1182.
9. M. S. Maru, S. Barroso, P. Adão, L. G. Alves, A. M. Martins, J. Organomet. Chem. 2018, 870, 136.
10. V. K. Sivasubramanian, M. Ganesan, S. Rajagopal, R. Ramaraj, The J. Org. Chem. 2002, 67, 1506.
11. W. Dai, J. Li, B. Chen, G. Li, Y. Lv, L. Wang, S. Gao, Org. Lett. 2013, 15, 5658.
12. G. Zhao, R. Tan, Y. Zhang, X. Luo, C. Xing, D. Yin RSC Adv. 2016, 6, 24704.
13. C. Xing, J. Deng, R. Tan, M. Gao, P. Hao, D. Yin, D. Yin Catal. Sci. Technol. 2017, 7, 5944.
14. M. Zhang, Z. Tang, W. Fu, W. Wang, R. Tan, D. Yin Chem. Commun. 2019, 55, 592.
15. Niakan M., Asadi Z., Masteri-Farahani M. J. Phys. Chem. Solids. 2020, 147, 109642.
16. Lazar A., Sharma P., Singh A. P. Microporous Mesoporous Mater. 2013, 170, 331.
17. H. Srouf, J. Jalkh, P. Maux, S. Chevance, M. Kobeissi, G. Simonneaux, Catalysis A: Chemical. 2013, 370, 75.
18. W. Dai, S. Shang, Y. Lv, G. Li, C. Li, S. Gao, ACS Catal. 2017, 7, 4890.
19. Вайсбергер А., Проскауер Е., Ріддік Дж., Органические растворители. Физические свойства и методы очистки, 1958.
20. W. Dai, J. Li, G. Li, H. Yang, L. Wang, S. Gao Org. Lett. 2013, 15, 4138.

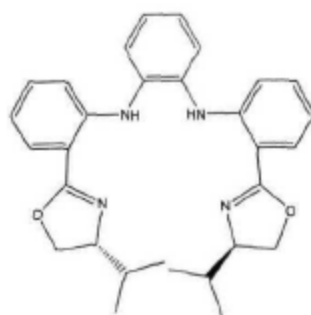


Fig. 1

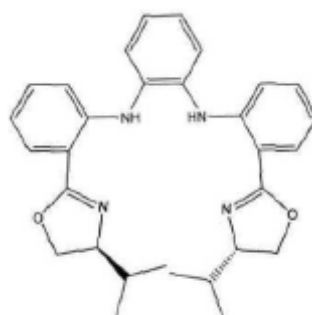


Fig. 2

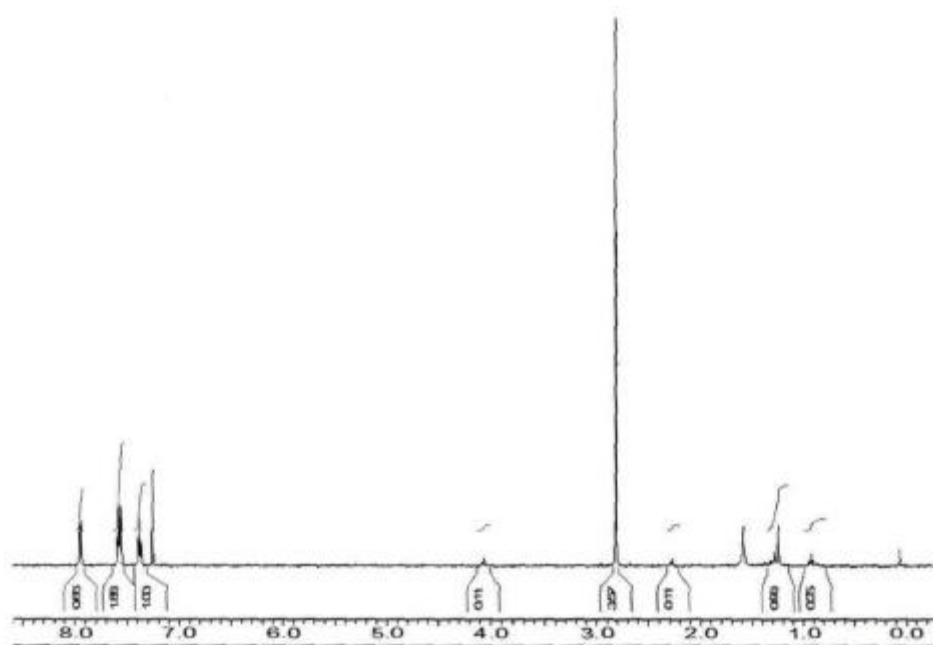
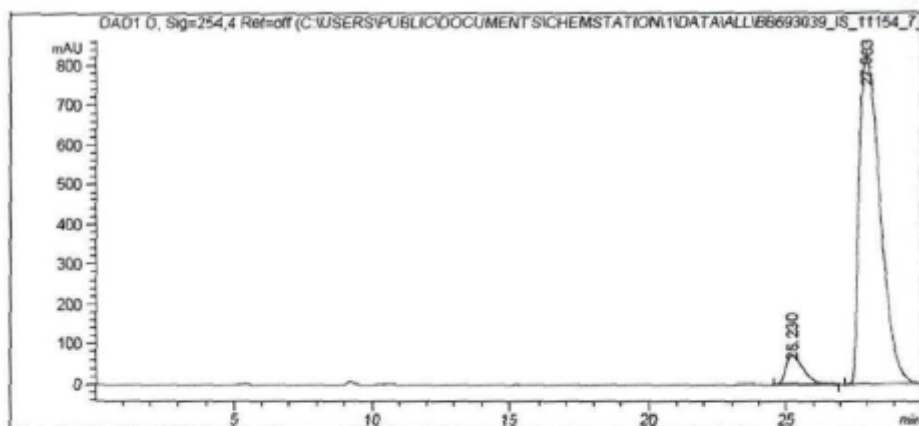


Fig. 3



Signal: DAD1 C, Sig=225,4 Ref=off

RetTime(min)	Area,%	Area	Resolution	Selectivity	30.000
25.2262	6.99	7914			
27.9662	93.01	105375	2.05	1.11	

Signal: DAD1 D, Sig=254,4 Ref=off

RetTime(min)	Area,%	Area	Resolution	Selectivity	30.000
25.2302	6.75	3174			
27.9832	93.25	43855	2.10	1.11	

Fig. 4

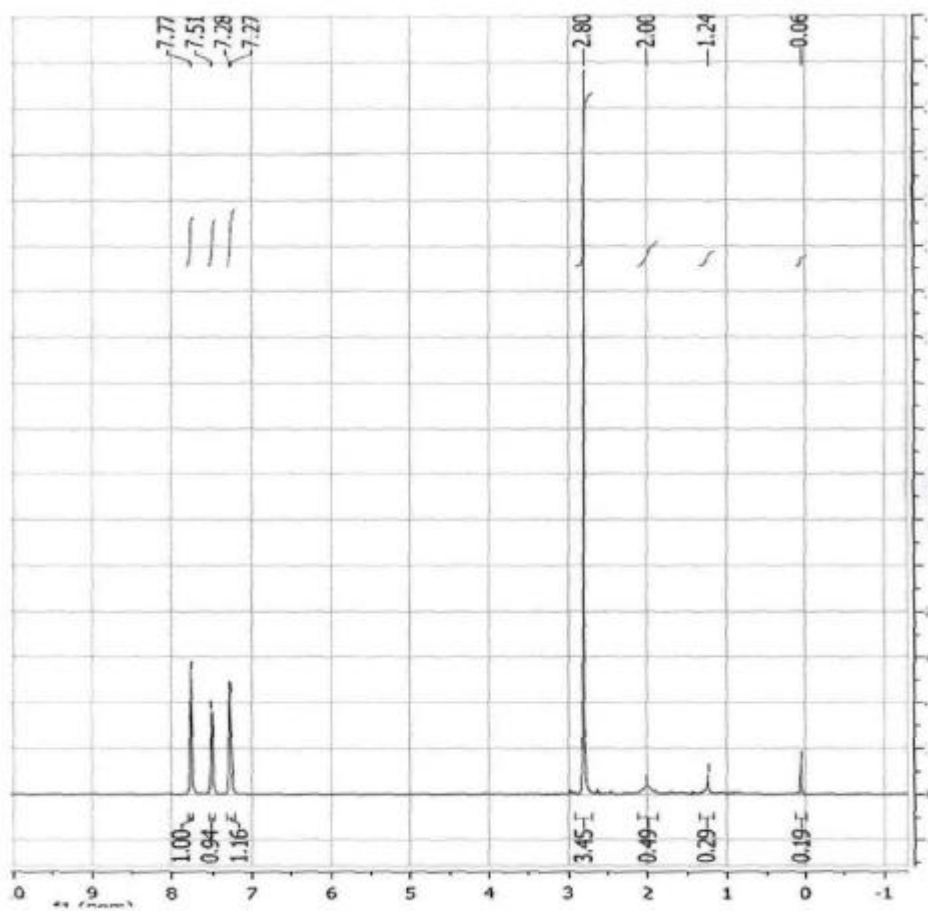
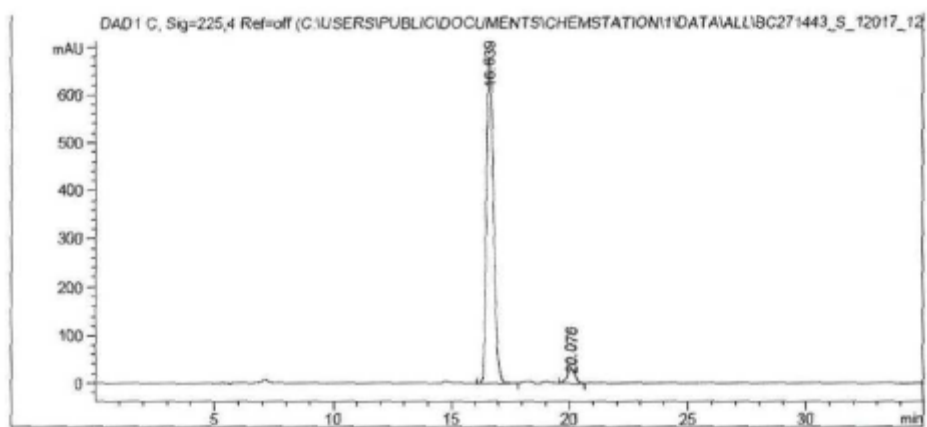


Fig. 5



Signal: DAD1 B, Sig=215,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	34.999
16.6392	95.33	15948			
20.0762	4.67	782	5.93	1.30	

Signal: DAD1 C, Sig=225,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	34.999
16.6392	95.33	13872			
20.0762	4.67	680	5.91	1.30	

Fig. 6

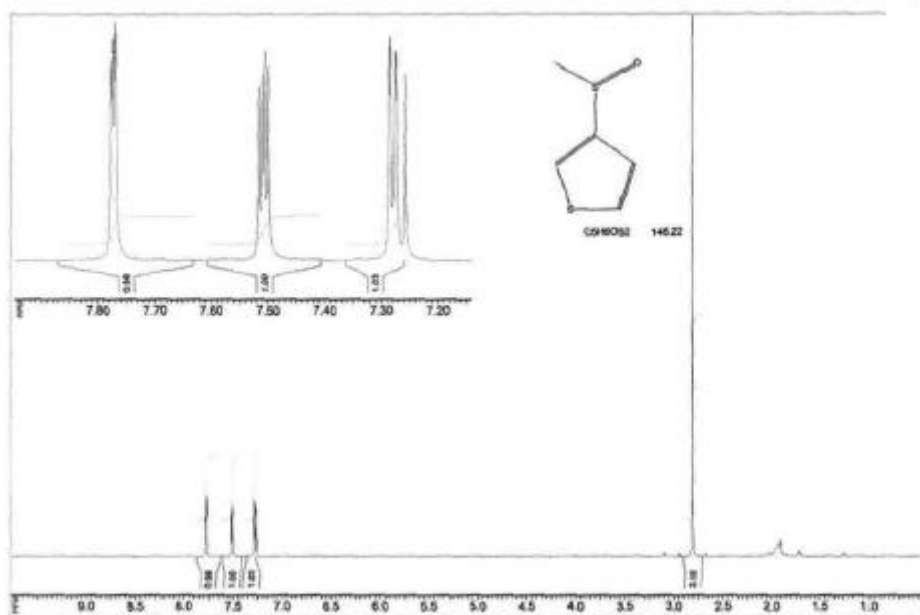
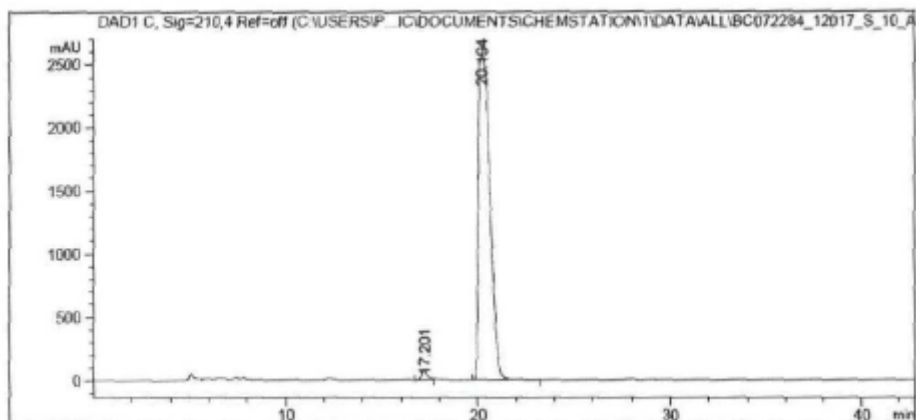


Fig. 7



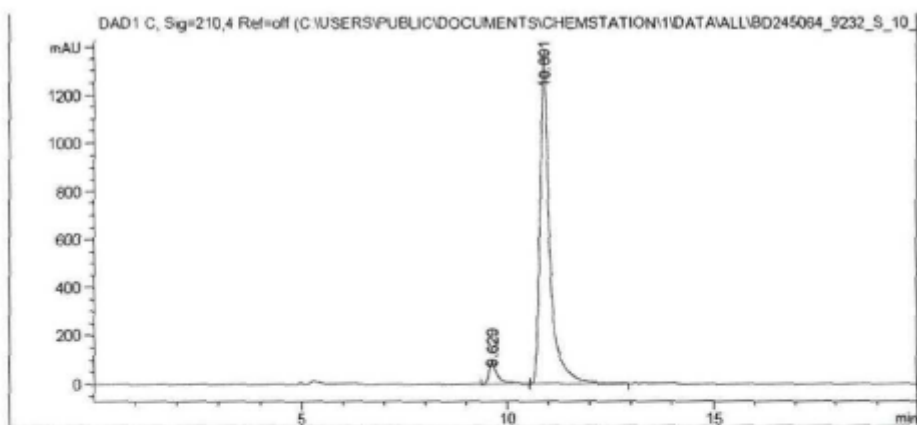
Signal: DAD1 A, Sig=205,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	42.830
17.2022	1.96	2085			
20.1902	98.04	104166	3.23	1.17	

Signal: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	42.830
17.2012	1.54	1628			
20.1942	98.46	104152	3.62	1.17	

Fig. 8



Signal: DAD1 A, Sig=205,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	19.996
9.6292	5.63	1610			
10.8902	94.37	26991	3.49	1.13	

Signal: DAD1 C, Sig=210,4 Ref=off

RetTime(min)	Area, %	Area	Resolution	Selectivity	19.996
9.6292	5.47	1302			
10.8912	94.53	22479	3.58	1.13	

Fig. 9