

Kinon-metidi (I. dio): Reaktivni međuprodukti u kemiji fenola i njihova primjena u organskoj sintezi

Đ. Škalamera,* T. Šumanovac Ramljak i A. Husak

Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10 000 Zagreb

DOI: 10.15255/KUI.2016.029
KUI-28/2017
Pregledni rad
Prispjelo 21. srpnja 2016.
Prihvaćeno 28. kolovoza 2016.

Ovo djelo je dano na korištenje pod
Creative Commons Attribution 4.0
International License



|| Sažetak

Kinon-metidi (QM, naziv po IUPAC-u: kinometani) su reaktivni međuprodukti koji zauzimaju vrlo značajno mjesto u organskoj kemiji. Njihova primjena u organskoj sintezi je veoma velika, što je dovelo do razvoja velikog broja metoda za njihovo generiranje. Korisni su i u stereoselektivnim reakcijama, čime im je otvoren put za primjenu u totalnoj sintezi, nerijetko struktura koje su već pokazale značajnu biološku aktivnost. Ovim pregledom dan je uvid u metode sintetskog (termičkog) generiranja QM-a te njihovu primjenu u organskoj sintezi, s osvrtom na biološka svojstva samih QM-a ili produkata koji se iz njih dobivaju u sintezi.

|| Ključne riječi

Kinon-metidi, derivati fenola, termičko generiranje kinon-metida, kinon-metidi u organskoj sintezi, antiproliferativna aktivnost

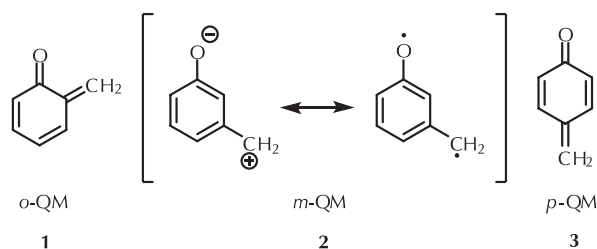
1. Uvod

Kinon-metidi** (engl. *quinone methides*, QM, naziv po IUPAC-u: kinometani) su reaktivni međuprodukti koji se često pojavljuju u kemiji i fotokemiji fenola te njima srodnih spojeva.¹ Pretpostavlja se da sudjeluju kao međuprodukti u biotransformacijama lignina te kao vrlo važni reagensi u mehanizmu djelovanja mnogih antitumorskih lijekova,² npr. antibiotika mitomicina C³ i daunokarmicina.⁴ Pojavljuju se također i u mehanizmima biotransformacija vitamina E i K.^{5,6,7} Polarna priroda QM-a čini ih vrlo reaktivnima, pa reagiraju i s elektrofilima i s nukleofilima, što kao posljedicu ima da su oni kratkoživuće vrste s vremenima života tipično od <1 ns do nekoliko sekundi ili minuta.^{1,8} Izrazita reaktivnost s nukleofilima čini ih primjenjivim u biološkim sustavima gdje mogu alkilirati biološki važne nukleofile: alkohole,⁹ tiole,^{10,11} nukleinske kiseline,¹² proteine^{11b,13} i fosfodiesterne.¹⁴ QM se mogu generirati reakcijama u osnovnom stanju (termički),¹⁵ kao i fotokemijskim metodama.¹ Osim u tu svrhu, u literaturi su opisane brojne druge primjene QM-a, npr. kao antimalarika,¹⁶ inhibitora mitohondrijske respiracije,¹⁷ inhibitora glukuronidaze¹⁸ te za detekciju fiziološki važnih tiola.¹⁹ Važna primjena tih reaktivnih međuprodukata zauzima svoje mjesto u organskoj sintezi.²⁰ U ovom radu bit će više riječi o strukturi i reaktivnosti QM-a i njihovoj primjeni u organskoj sintezi tada kad su generirani reakcijama u osnovnom stanju (termički).

2. Općenito o kinon-metidima

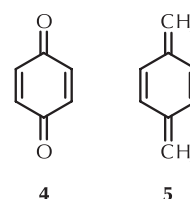
2.1. Struktura kinon-metida

Osnovni (roditeljski) *o*- **1** i *p*- **3** kinon-metidi sastoje se od cikloheksadienskog skeleta na kojem su vezane metilenska i karbonilna skupina koje su međusobno u konjugaciji, dok se *m*- supstituirani analog **2** može prikazati kao rezonancijski hibrid zwitteriona i biradikala (slika 1).



Slika 1 – Strukture roditeljskih QM
Fig. 1 – Structures of parent QMs

Strukturno su srodni *p*-kinonu (**4**) i *p*-kinon-dimetidu (ksililenu) (**5**) (slika 2).

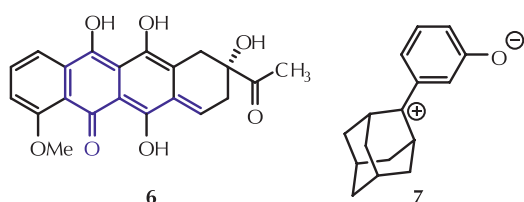


Slika 2 – Strukture *p*-kinona (**4**) i *p*-ksililena (**5**)
Fig. 2 – Structures of *p*-quinone (**4**) and *p*-xylylene (**5**)

* Autor za dopisivanje: dr. sc. Đani Škalamera
e-pošta: Djani.Skalamera@irb.hr

** Iako IUPAC više ne preporučuje upotrebu naziva kinon-metid, već preporučuje kinometan, autori ovog pregleda odlučili su zadržati stari naziv kinon-metid. Razlog tome je ponajprije usklađenost ovog članka sa svom ostalom relevantnom i recentnom literaturom o kinon-metidima, koja se koristi upravo tim nazivom.

Osim osnovnih (roditeljskih) QM-a **1-3**, u literaturi je uobičajeno kinon-metidima nazivati i sve ostale spojeve koji u svojoj strukturi sadrže metilensku i karbonilnu skupinu u vinilognom položaju. Tako se kinon-metidima nazivaju i derivati srodni *m*-QM-u **2**, uobičajeni kod spojeva kod kojih zbog nemogućnosti konjugacije između metilenske skupine i kisika odgovarajući QM ima zwitterionski ili biradikalni karakter. Primjeri za navedene slučajeve prikazani su slikom 3.

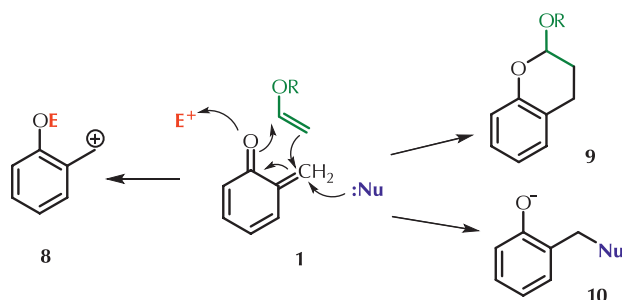


Slika 3 – Primjer neutralnog **6**^{2a} i zwitterionskog **7**²¹ QM-a
Fig. 3 – Example of neutral **6**^{2a} and zwitterionic **7**²¹ QM

2.2. Svojstva i kemijska reaktivnost kinon-metida

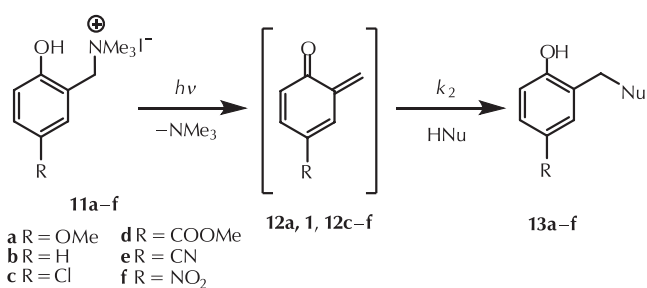
QM su reaktivne kratkoživuće vrste, vremena života tipično od <1 ns pa do nekoliko minuta, te je stoga za njihovo proučavanje potrebno primjenjivati tehnike tranzijentne spektroskopije, primjerice lasersku pulsnu fotolizu (LFP, od engl. *laser flash photolysis*). QM reagiraju s elektrofilima preko kisikova atoma, na način koji je tipičan za fenolate, a s nukleofilima reagiraju na metilenskom položaju pri čemu nastaju produkti Michaelove adicije **10** (shema 1). Kako su QM znatno reaktivniji od običnih enona kakvi su npr. α,β -nezasi eni ketoni, oni mogu reagirati i u [4+2] cikloadicijskim reakcijama (Diels-Alder) s dienofilima bogatim elektronima daju i kao produkte derivate kromana **9** (shema 1).

Rearomatizacija koja se događa u reakciji adicije ujedno je i pokretačka sila navedenih reakcija. Supstituenti na QM znatno utječu na brzinu reakcija, te tako mogu utjecati na duljinu vremena života QM-a.²² Obično su QM sami po sebi elektronski siromašni, pa će zbog toga elek-



Shema 1 – Reakcije tipične za QM
Scheme 1 – Typical reactions of QMs

tron-odvlačeće skupine djelovati destabilizirajuće, dok će elektron-donirajuće djelovati stabilizirajuće. To je možda najbolje uočljivo na primjeru studije koju su proveli Rokita i Freccero sa svojim suradnicima, gdje su QM generirali iz kvaternih amonijevih soli **11a-f** (shema 2) te određivali njegove brzine reakcija s O, N i S nukleofilima (tablica 1).²³ Pokazali su da, kad je QM supstituiran elektron-odvlačćom nitro-skupinom, brzina reakcije s nukleofilima biva znatno veća nego u slučaju supstitucije elektron-donirajućom metoksi-skupinom.



Shema 2 – Fotokemijsko generiranje QM-a iz različito supstituiranih prekursora **11**

Scheme 2 – Photochemical generation of QM from differently substituted precursors **11**

Tablica 1 – Svojstva QM-a generiranih iz derivata **11a-f** i konstante brzina reakcije s nukleofilima

Table 1 – Properties of QMs generated from derivatives **11a-f** and rate constants for the reactions with nucleophiles

Kvaterni amonijev sol Quaternary ammonium salt	R	QM	λ_{\max} nm	$k_2(\text{H}_2\text{O})$ mol ⁻¹ dm ³ s ⁻¹	$k_2(\text{morfolin})^a$ 10 ⁻⁵ mol ⁻¹ dm ³ s ⁻¹	$k_2(\text{R'SH})$ 10 ⁻⁵ mol ⁻¹ dm ³ s ⁻¹
11a	OMe	12a	410	1,9	5,5	0,40
11b	H	1	400	7,8 ^c	23	1,9
11c	Cl	12c	400	22,8	36	4,4
11d	COOMe	12d	420	363	160	59
11e	CN	12e	415	1999	505	501
11f	NO ₂	12f	435	25400	<i>b</i>	<i>b</i>

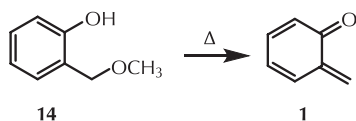
^a pH je održavan na 9,0 s Na₂CO₃.
pH was maintained at 9.0 with Na₂CO₃.

^b Tranzijentna apsorpcija QM-a **12f** je u prisustvu morfolina i tiola potpuno ugašena. Autori kao moguće objašnjenje navode prijenos elektrona s nukleofila na QM. Transient absorption of QM **12f** was completely quenched in the presence of morpholine and thiols. A plausible explanation is the electron transfer from the nucleophile to the QM.

^c U radu Kresgea i sur.^{23b} navedena je konstanta brzine reakcije QM-a **1** s H₂O pseudoprvoeg reda koja iznosi 2,6 · 10² s⁻¹. The work of Kresge et al.^{23b}, states a pseudo-first order rate constant for the reaction of QM **1** with H₂O with the value of 2.6 · 10² s⁻¹.

2.3. Dokaz postojanja kinon-metida kao međuprodukata u termičkim reakcijama

Kako su QM samo tranzijentne vrste, njihova struktura je pretpostavljena na temelju logičnog slijeda u mehanizmu kemijske reakcije, ali bez pravog dokaza nemoguće je tvrditi da oni kao takvi postoje. Međutim postoje indirektni dokazi o njihovu postojanju, dobiveni potvrdom strukture produkata dimerizacije, trimerizacije, intramolekulskih [4+2] cikloadicija, kao i reakcije QM-a s nukleofilima. Godine 1907. Fries je bio prvi koji je nastanak dimera i trimera u reakciji pripisao *o*-QM-u kao međuproduktu.²⁴ Iako navedeni dokazi dovode do zaključka da je (jedino) logično objašnjenje mehanizma tih reakcija postojanje QM-a kao međuprodukata, takvi dokazi su neizravni, posredni. Pravi dokaz strukture kinon-metida došao je tek 1959. godine, kad je Gardner uspio izolirati i spektroskopski dokazati strukturu roditeljskog *o*-QM-a **1** nastalog pirolizom *o*-metoksimetilfenola **14** (shema 3).²⁵



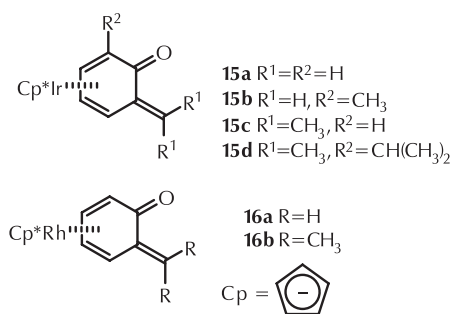
Shema 3 – Piroliza *o*-metoksimetilfenola
Scheme 3 – Pyrolysis of *o*-methoxymethylphenol

Kasnije je uslijedio velik broj pokušaja sinteze stabilnih QM-a, u kojima su za stabilizaciju na osnovnu strukturu QM-a bile pridodate elektron-donirajuće skupine ili heteroatom. Pokazano je da se QM-i mogu učiniti stabilnijima ako se na osnovnu strukturu veže neka velika skupina, npr. *t*-butil. Takav pristup je *Dyallu i sur.* omogućio pripremu većeg broja stabilnih QM-a, koje su potom studirali UV-om i NMR-om.²⁶

Još jedan vrlo uspješan pokušaj pripreme stabilnih QM-a je rad *Amourija i sur.*²⁷ Oni su roditeljski *o*-QM **1** stabilizirali stvaranjem organometalnih π -kompleksa s osmijem, iridijem (**15a-d**) i rodijem (**16a-b**), u kojima *o*-QM ima ulogu η^4 -donora (slika 4). QM je unutar takvog kompleksa znatno stabilniji, pa su autori uspjeli pripremiti monokristal i riješiti njegovu kristalnu i molekulsku strukturu metodom rendgenske difrakcije.

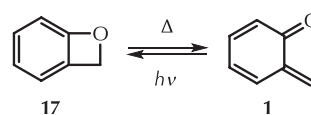
2.4. Benzokseti – vezni izomeri kinon-metida

Benzokseti (BO, **17**) su vezni izomeri QM-a, inače heterociklički analozi benzociklobutena. To su napete molekule, što omogućava lako termičko ili fotokemijsko otvaranje prstena i nastanak stabilnijeg *o*-kinoidnog izomera **1** (shema 4). Takva izomerizacija između benzenoidne forme **17** te *o*-QM strukture **1** temelj je primjene benzokseta u sintezi.²⁸



Slika 4 – Kompleksi iridija i rodija s različito supstituiranim *o*-QM-om

Fig. 4 – Complexes of iridium and rhodium with differently substituted *o*-QMs

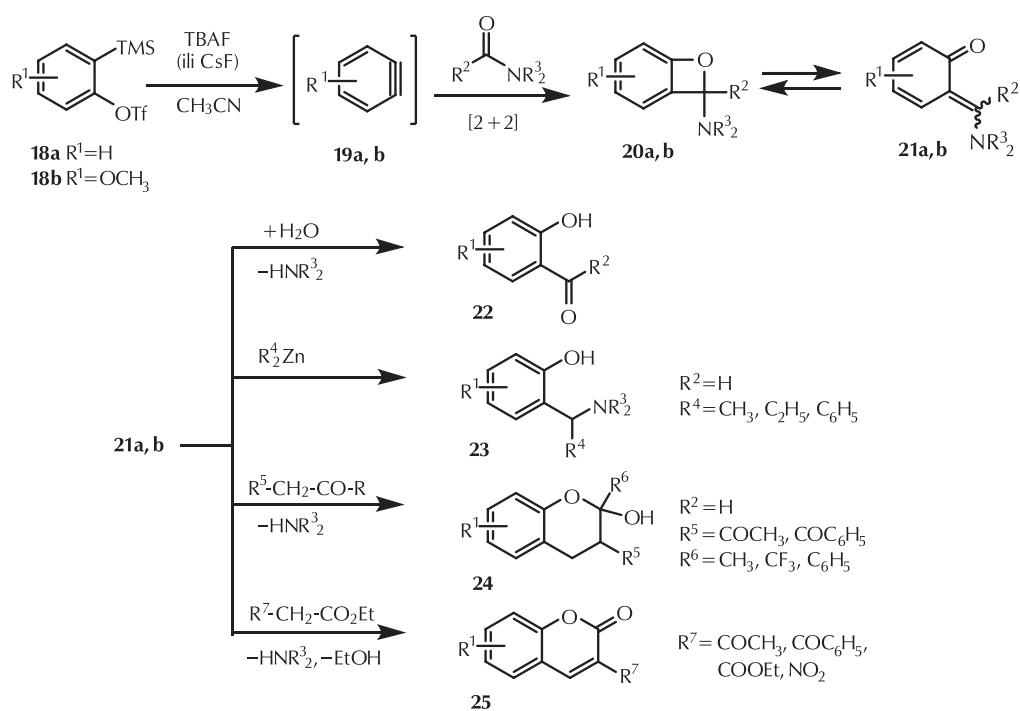


Shema 4 – Izomerizacija QM i BO
Scheme 4 – Isomerisation of QM and BO

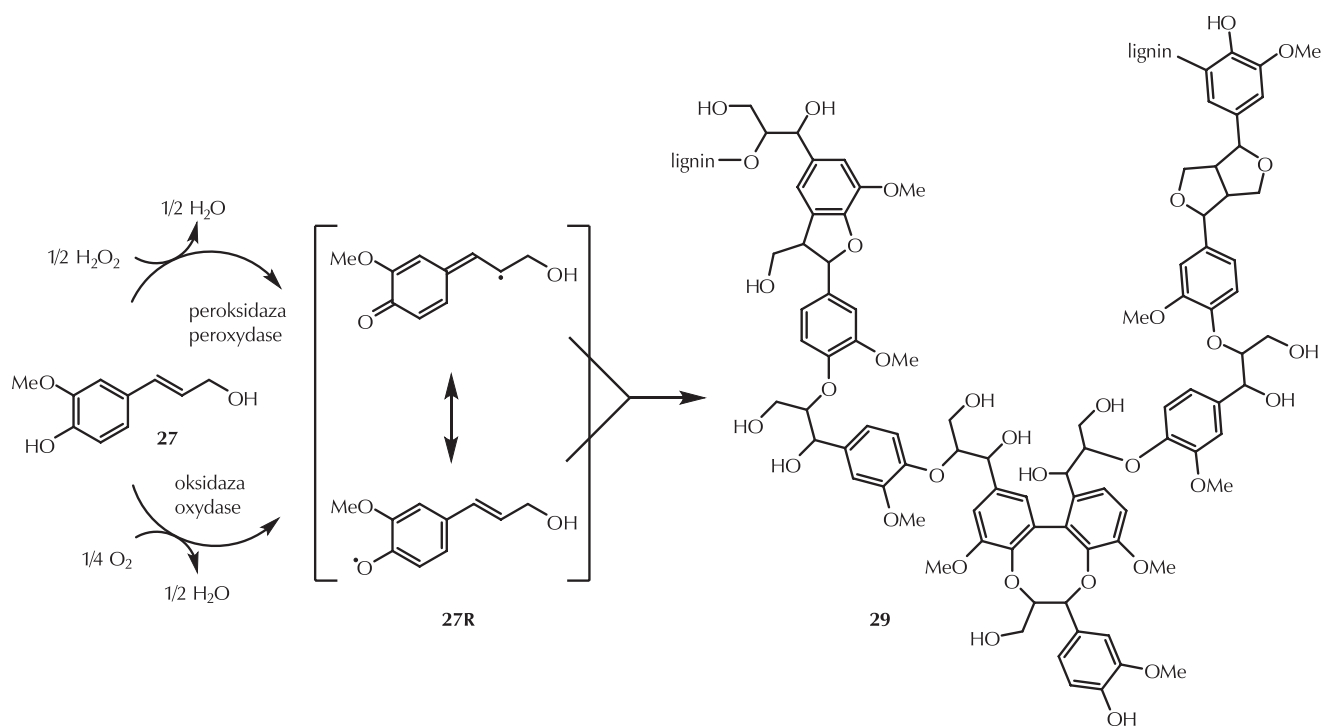
Jedan od zanimljivih primjera primjene međuprodukata BO u sintezi prikazan je shemom 5. Iz spoja **18** može se nakon eliminacije generirati reaktivni benzinski međuprodukt **19**, koji potom u cikloadicijskoj reakciji [2+2] reagira s *N,N*-dialkilformamidima ili *N,N*-dialkilacetamidima dajući benzoksetne derivate **20** koji su u ravnoteži s odgovarajućim *o*-kinon-metidnim derivatima **21**. Derivati **21** potom reagiraju s raznim nukleofilima dajući produkte prikazane shemom 5.²⁸

2.5. Kinon-metidi prisutni u prirodi

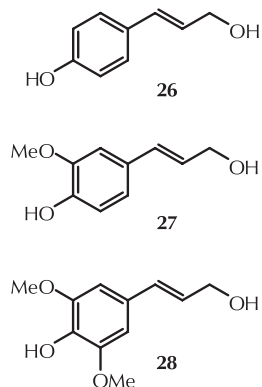
Kako se QM često javljaju u mehanizmima reakcija kod fenola i srodnih spojeva, koji su prisutni u prirodnim sustavima, može se očekivati da QM i u nekim od prirodnih sustava imaju ulogu međuprodukata. Smatra se da igraju vrlo važnu ulogu pri lignifikaciji (nastanak polimera lignina) u drvetu, kao sekundarni stanični zid u svim biljkama,¹ te u nekim vrstama algi.²⁹ Mehanizam biosinteze lignina uključuje polimerizaciju glikoziliranih monolignola koji potječu iz aminokiseline fenilalanina. Glikoziliranjem se postiže povećanje topljivosti i smanjenje toksičnosti. Polimerizacija je katalizirana oksidativnim enzimima i odvija se radikalnim mehanizmom koji uključuje QM.¹ Tri vrlo uobičajena monolignola iz kojih kreće biosinteza lignina prikazana su na slici 5. Shemom 6 prikazan je skraćeni put biosinteze lignina preko međuprodukata QM-a.



Shema 5 – Primjer primjene benzokseta u organskoj sintezi
 Scheme 5 – Example of application of benzoxetes in organic synthesis



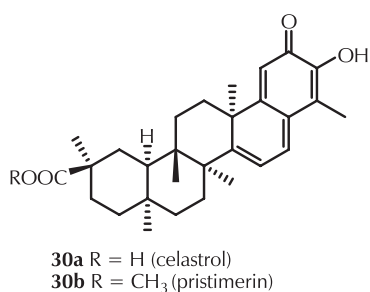
Shema 6 – Biosinteza lignina iz koniferil-alkohola (27) i dio strukture polimera lignina (29)
 Scheme 6 – Biosynthesis of lignin from coniferyl-alcohol (27) and part of the lignin polymer structure (29)



Slika 5 – Strukture tri česta monolignola: *p*-kumaril-alkohol (**26**), koniferil-alkohol (**27**) i sinapil-alkohol (**28**)

Fig. 5 – Structures of three common monolignols: *p*-cumaryl-alcohol (**26**), coniferyl-alcohol (**27**) and sinapyl-alcohol (**28**)

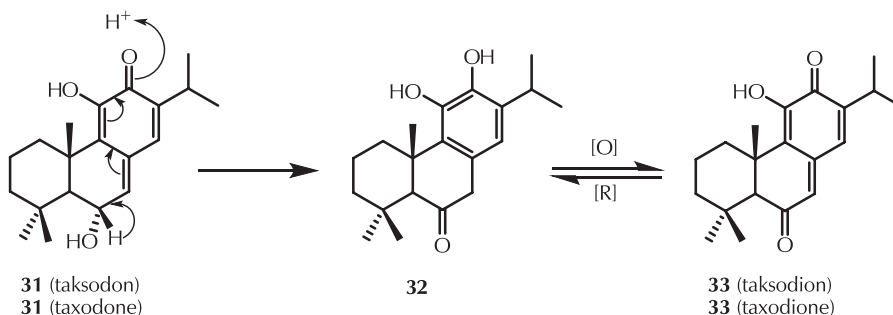
Celastrol (**30a**) i njegov metilni ester pristimerin (**30b**) (slika 6) su QM terpenoidne strukture, a izolirani su iz biljnog materijala. Pokazalo se da imaju antioksidativnu,³⁰ protuupalnu,³¹ antiviralnu,³² insekticidnu,³³ antitumorsku³⁰ i anti-Alzheimersku³⁰ aktivnost.



Slika 6 – Strukture celastrola (**30a**) i pristimerina (**30b**)

Fig. 6 – Structure of celastrol (**30a**) and pristimerin (**30b**)

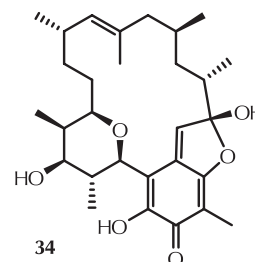
Još jedan primjer terpenoidne strukture QM-a, koji se može naći u prirodnom materijalu, primjerice ružmarinu, je taksodon (**31**) te njegov produkt oksidacije **33** (shema 7).



Shema 7 – Struktura taksodona i njegovih produkata oksidacije
 Scheme 7 – Structure of taxodone and its oxidation products

On pokazuje antitumorsku,³⁴ antibakterijsku,³⁵ antioksidativnu,³⁶ antifungalnu,³⁷ i insekticidnu aktivnost.³⁸

Kendomicin (**34**) (slika 7) je prirodni QM makrolidne strukture, koji posjeduje antitumorska, antibakterijska i antiosteoporozna svojstva. Prvi je put izoliran iz bakterije *Streptomyces violaceoruber*.³⁹



Slika 7 – Struktura makrolida kendomicina (**34**)

Fig. 7 – Structure of macrolide kendomycin (**34**)

3. Primjena kinon-metida u organskoj sintezi

Do sad je prikazano kako QM izolirani iz prirodnog materijala pokazuju biološku aktivnost i upotrebljavaju se u svrhu liječenja mnogih bolesti, međutim, QM se često upotrebljavaju i u organskoj sintezi kao vrijedni međuprodukti. Kako se radi o kratkoživućim vrstama koje su vrlo reaktivne, oni zahtijevaju posebno osmišljene prekursore koji će dati QM tek pri određenim reakcijskim uvjetima. Metode generiranja QM-a dijele se na termičke i fotokemijske. Kod fotokemijskih metoda prekursori se pobuđuju zračenjem (svjetlom) te iz pobuđenog stanja kreće reakcija koja rezultira QM-om. Za generiranje QM-a termičkim reakcijama obično se dodaje neki reagens ili QM mogu nastati zagrijavanjem prekursora. U reakciji je najčešće prisutan i dodatni reagens, s kojim generirani QM odmah reagira dajući zanimljive produkte. Osobito su zanimljive i stereoselektivne reakcije u kojima se upotrebljava QM. U dijelu koji slijedi bit će detaljno prikazane važnije termičke reakcije generiranja QM-a i njihova primjena.

3.1. Termičke metode generiranja* kinon-metida u organskoj sintezi

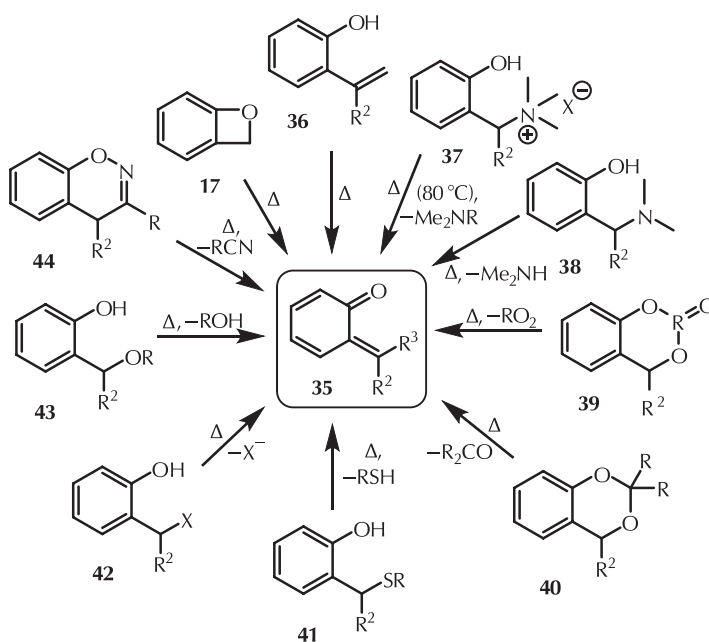
Kako su QM vrlo reaktivne vrste i brzo reagiraju s prisutnim nukleofilima i elektrofilima (osim relativno malog broja stabilnih QM-a), ne mogu se čuvati kao stabilna supstancija, pa je njihova primjena ograničena metodama generiranja *in situ*. Metode sintetske (termičke) pripreve QM-a iz različitih prekursora prikazane su shemom 8. One uključuju oksidaciju fenola,⁴⁰ pirolizu dimera kinon-metida,⁴¹ eliminaciju nitrila iz 1,2-benzoksazina,⁴² eliminacije vode,⁴⁰ alkohola, tiola, karbonilnih spojeva, amina i desililaciju induciranu

* U ovom pregledu upotrebljavat će se izraz "generiranje QM", koji je uobičajen u publikacijama na engleskom jeziku (*generation of quinone methides*). Izrazi dobivanje/pripreva/sinteza QM-a žele se izbjeći s obzirom na to da mogu pogrešno navoditi na zaključak da se radi o spojevima koji su stabilni i izolabilni, što je rijetkost.

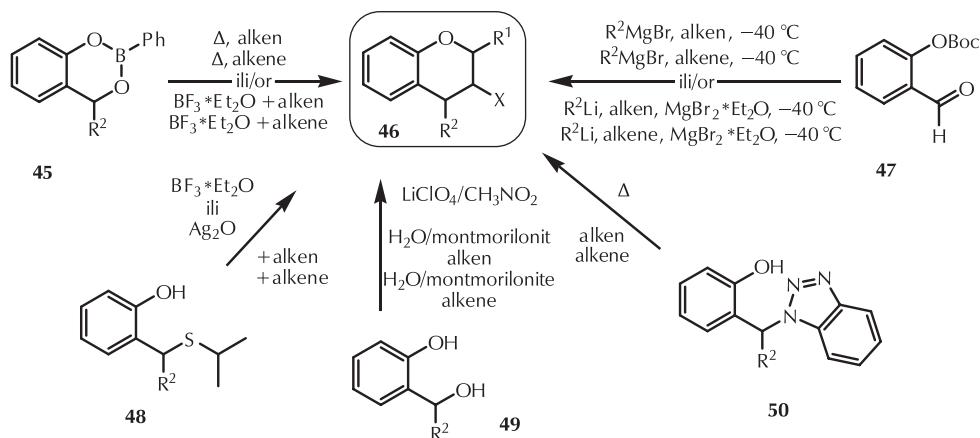
fluoridom.^{12b,22,43} Pregled navedenih metoda detaljnije je prikazan u preglednom članku koji je 2002. godine objavio Pettus,¹⁵ te se ovdje neće ponavljati. QM imaju primjenu u sintezi raznih benzopirana,⁴⁴ alkil-fenola,⁴⁵ u reakcijama adicije s raznim nukleofilima,^{6,46} kod pripreve policikličkih heteroaromata,⁴⁷ u sintezi δ -⁴⁸ i γ -⁴⁹ laktona, nafto- i benzo-furana,⁵⁰ kao i u cikloadicijama [4+2]¹⁵ i [4+4].⁵¹

3.1.1. Sinteza derivata kromana

Vjerojatno najraširenija primjena QM-a u sintezi je pripreva derivata kromana, koji su različito derivatizirani na benzilnom položaju, a mogu se lako i u dobrim iskorištenjima sintetizirati preko međuprodukata QM-a. Shemom 9 prikazani su uobičajeni sintetski putevi i reakcijski uvjeti koji vode do derivata kromana **46**.¹⁵



Shema 8 – Metode termičkog generiranja QM-a iz različitih prekursora¹⁵
Scheme 8 – Thermal methods of QMs generation from different precursors¹⁵



Shema 9 – Različiti sintetski pristupi derivatima kromana¹⁵
Scheme 9 – Different synthetic approaches to chroman derivatives¹⁵

U novije vrijeme razrađene su sintetske metode dobivanja kiralnih kromana preko QM-a koji su stabilizirani kompleksiranjem s metalima (Cu, Pd, Ir, Os). Reakcije se provode uz visoke enantioselektivnosti i diastereomerne viškove.²⁰ Takve reakcije zahtijevaju dodatni kiralni ligand koji u katalizi služi kao kiralna informacija. Osim tog tipa reakcija, razvijene su i asimetrične reakcije koje su kontrolirane strukturom samog reaktanta koji ulazi u reakciju. Tako su *Pettus i sur.* upotrebom kiralnih enolnih etera sintetizirali različite derivate kromana u visokim iskorištenjima i s visokim diastereomernim viškovima (shema 10).⁵²

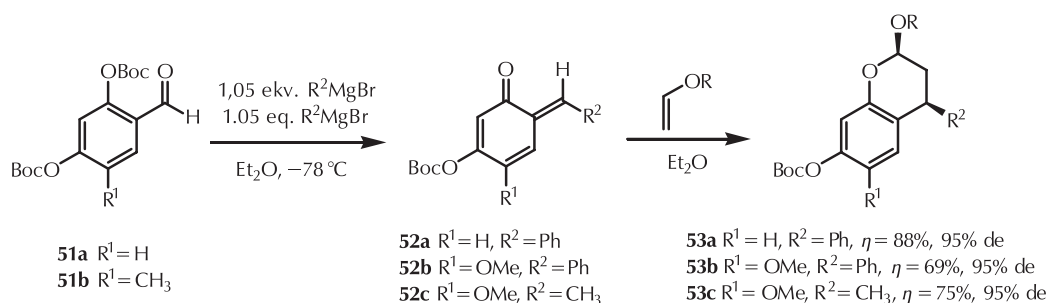
3.1.2. Oksidacijom inducirano generiranje kinon-metida iz estera arilbornih kiselina

Peng i sur. pripravili su seriju estera arilbornih kiselina s raznim supstituentima na benzenskom prstenu kako bi studirali njihov utjecaj na stabilnost nastalih QM-a.⁵³ Na benzilnim položajima su amonijeve skupine koje služe kao dobre odlazeće skupine. Primjer takvog derivata je disol **54** koja nakon oksidativnog cijepanja veze ugljik-bor s

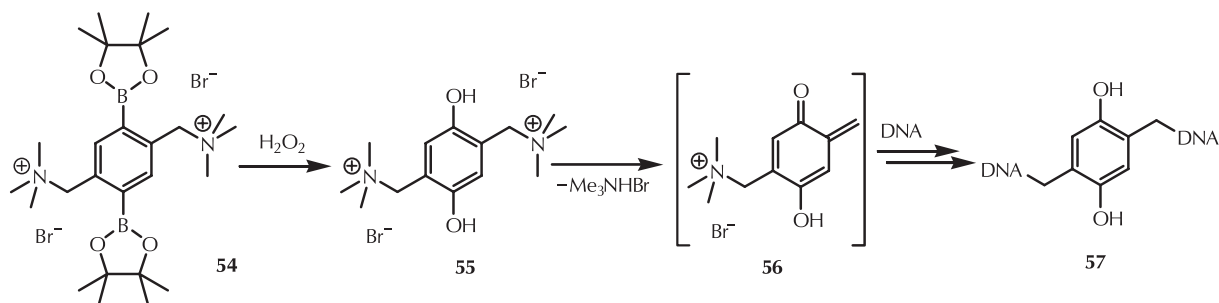
H_2O_2 daje odgovarajući fenol **55** iz kojeg spontano nastaje QM **56** (shema 11). Autori navode da su uvjeti generiranja QM-a tom metodom vrlo blagi i fiziološki, pa bi se ta metoda mogla upotrijebiti za križno povezivanje DNA, dajući adukt **57**. Iako takva reakcija otvara mogućnost za primjenu, primjerice u terapiji tumora jer u konačnici dovodi do apoptoze,² autori nažalost nisu proveli i studije biološke aktivnosti.

3.1.3. Sinteza benzo- i naftofurana reakcijama N- i S-ilida s kinon-metidima

Sintetski pripravljeni derivati koji u svojoj strukturi sadrže skelet 2,3-dihydrobenzofurana do sad su pokazali jako dobru biološku aktivnost, a njihov skelet također je i dio struktura nekih prirodnih produkata.⁵⁴ *Zhou i sur.* nedavno su razvili vrlo učinkovitu metodu sinteze derivata 2,3-dihydrobenzofurana preko o-QM-a.⁵⁵ Polazni spojevi za tu sintezu su derivati 2-tosilalkilfenola, čiju su jednostavnu sintezu isti autori osmislili i razradili. Nakon optimizacije reakcije, u reakciji sa sumpornim ilidima pripravili su ra-

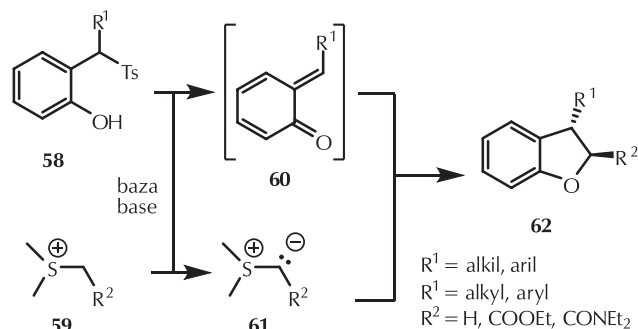


Shema 10 – Dijastereoselektivna reakcija kiralnih enolnih etera s o-QM-om⁵²
 Scheme 10 – Diastereoselective reaction between chiral enol-ethers and o-QM⁵²



Shema 11 – Generiranje QM-a iz estera arilbornih kiselina i njihova primjena u križnom povezivanju DNA⁵³
 Scheme 11 – Generation of QM from ester of arylboronic acid and its application in DNA cross-linking⁵³

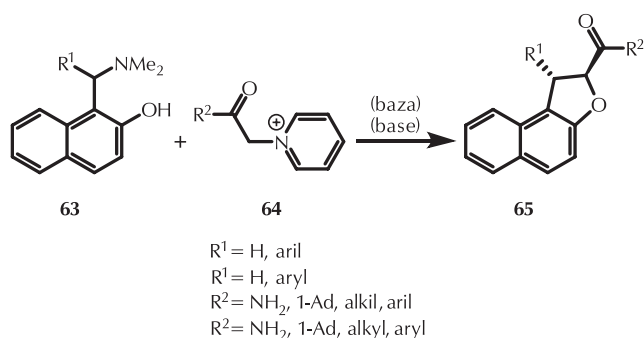
zličito supstituirane 2,3-dihidrobenzofurane **62** u izvrsnim iskorištenjima (shema 12).



Shema 12 – Opća strategija sinteze 2,3-dihidrobenzofurana preko međuprodukata QM-a⁵⁵

Scheme 12 – A general strategy for the synthesis of 2,3-dihydrobenzofurane via QM intermediate⁵⁵

Dodatno, 1,2-dihidronafto[2,1-*b*]furani ističu se svojom upotrebom u medicinskoj kemiji zbog svoje raznolike farmakološke aktivnosti.⁵⁶ Iz tog razloga, *Osyarin* sa suradnicima radio je na osmišljavanju efikasnijeg i bržeg puta njihove sinteze.⁵⁰ U tom slučaju upotrijebljeni su dušikovi ilidi **64** koji s QM-om nastalim eliminacijom iz Mannichovih baza **63** daju produkte **65** u dobrim iskorištenjima (shema 13).



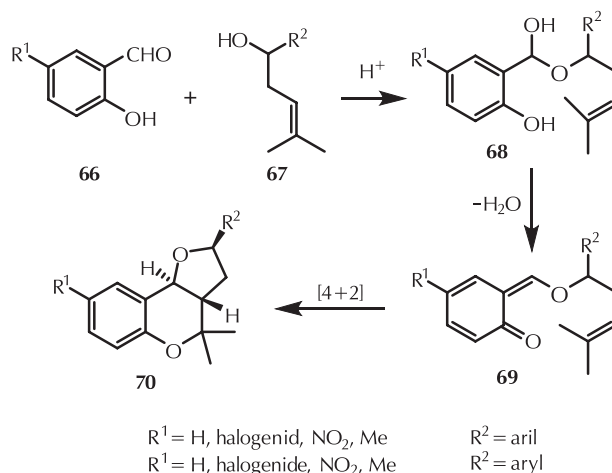
Shema 13 – Sinteza 1,2-dihidronafto[2,1-*b*]furana preko međuprodukata QM-a u reakciji s dušikovim ilidima. Baza u nekim slučajevima nije potrebna, a kad je, onda se primjenjuje DBU ili TMG.⁵⁰

Scheme 13 – Synthesis of 1,2-dihydronaphtho[2,1-*b*]furane via QM intermediate in the reaction with nitrogen ylides. In some cases, the base is not necessary, but when it is, DBU or TMG is used.⁵⁰

3.1.4. Sinteza furo[3,2-*c*]benzopirana

Furanom srašteni heterocikl furo[3,2-*c*]benzopiran predstavlja ključan strukturni motiv u mnogim prirodnim spojevima i biološki aktivnim spojevima.⁵⁷ *Zhao i sur.* pokazali su da se takvi spojevi složene strukture mogu pripremiti hetero-Diels-Alderovom reakcijom iz različito supstituiranih salicilaldehida **66** i α -preniliranih alkohola **67** uz prisutnost katalitičke količine bezvodne kiseline (shema 14).⁵⁸ Reak-

cija je optimizirana i potom ispitana na većem broju supstrata. Iskorištenja variraju od dobrih do izvrsnih, a dijastereoselektivnost je vrlo visoka, nastaju većinom produkti **70** koji su *trans*-srašteni.

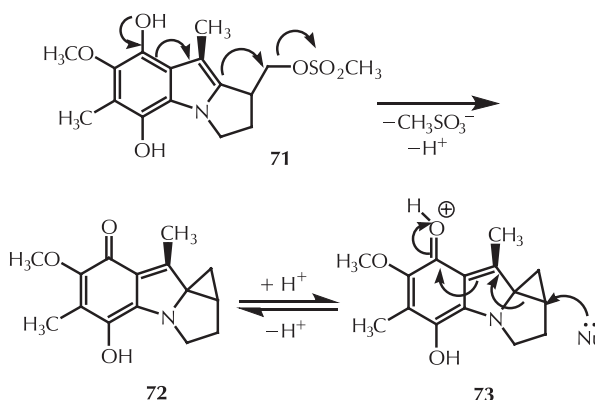


Shema 14 – Sinteza *trans*-furo[3,2-*c*]benzopirana preko međuprodukata QM-a **69**

Scheme 14 – Synthesis of *trans*-furo[3,2-*c*]benzopyran from QM intermediate **69**

3.1.5. Sinteza ciklopropilindola

Derivati ciklopropilindola su skupina spojeva koja pokazuje iznimnu biološku aktivnost kod liječenja raka,⁵⁹ a također je pokazano da inhibiraju i reverznu transkriptazu kod virusa HIV.⁶⁰ Svoju biološku aktivnost ti spojevi najvjerojatnije temelje na QM-ima kao međuproduktima u mehanizmu njihova djelovanja. *Skibo i sur.*⁶¹ studirali su generiranje ciklopropilindola iz spoja **71** (shema 15), koji ima strukturu sličnu mitozenu. Kod mitozena je poznato da dolazi do eliminacije odlazeće skupine, što rezultira stvaranjem QM-a koji može alkilirati molekulu DNA.⁶² Spoj **71** poslužio je u studijama ¹³C NMR za praćenje nastanka QM-a **73** i njegove reakcije s nukleofilima.



Shema 15 – Generiranje QM-a ciklopropilindola

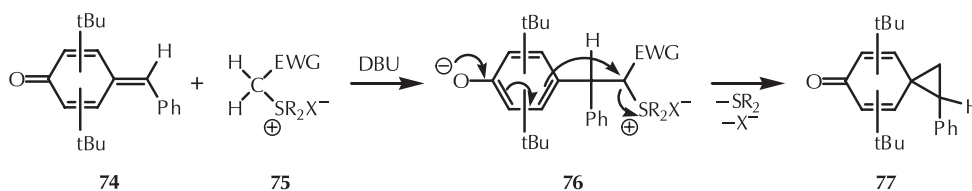
Scheme 15 – Generation of cyclopropylindole QM

Također je pokazano da QM **73** selektivno alkilira DNA molekulu na položaju N(7) gvanina, što je vrlo važno jer pokazuje primjenjivost u biološkim sustavima, npr. kod liječenja karcinoma.

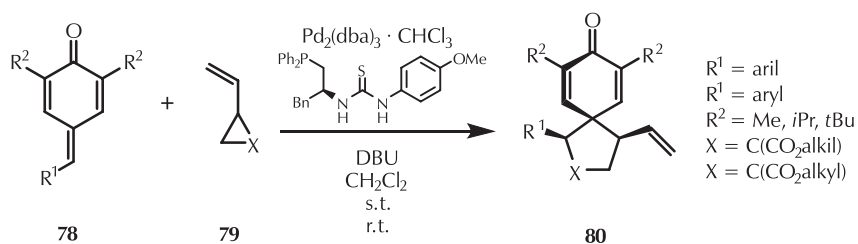
3.1.6. Sintaza spirociklopropana

Literaturni primjeri upotrebe *p*-QM-a u sintezi mnogo su rjeđi od primjera upotrebe *o*-QM-a. Takve sinteze uključuju 1,6-konjugiranu adiciju,⁶³ reakcije [4+2]-anelacije⁶⁴ i [3+2]-anelacije.⁶⁵ Osobito zanimljiv primjer upotrebe *p*-QM-a je u sintezi spirociklopropana koju je opisao Fan sa svojim suradnicima (shema 16).⁶⁶

Reakcija se koristi stabilnim *p*-QM-om **74** koji u reakciji sa sumporovim ilidom **75** daju odgovarajuće spirociklopropane **77**. Uobičajeno bi reakcija *p*-QM-a sa sumporovim ilidom (1,6-konjugirana adicija) trebala rezultirati derivatima fenola kao produktima, no ovdje je struktura sumporova ilida **75** posebno osmišljena tako da reakcija daje ciklopropanske produkte. Rješenje se temelji na tome da sumporov ilid na nukleofilnom ugljikovu atomu ima vezanu dobru odlazeću skupinu, koja iz međuprodukta **76** izlazi kako se ciklopropanski prsten zatvara (shema 16).



Shema 16 – Sintaza spirociklopropana preko *p*-QM-a
Scheme 16 – Synthesis of spirocyclopropane via *p*-QM



Shema 17 – Sintaza derivata spiro[4.5]deka-6,9-dien-8-ona preko međuprodukta *p*-QM-a⁶⁸

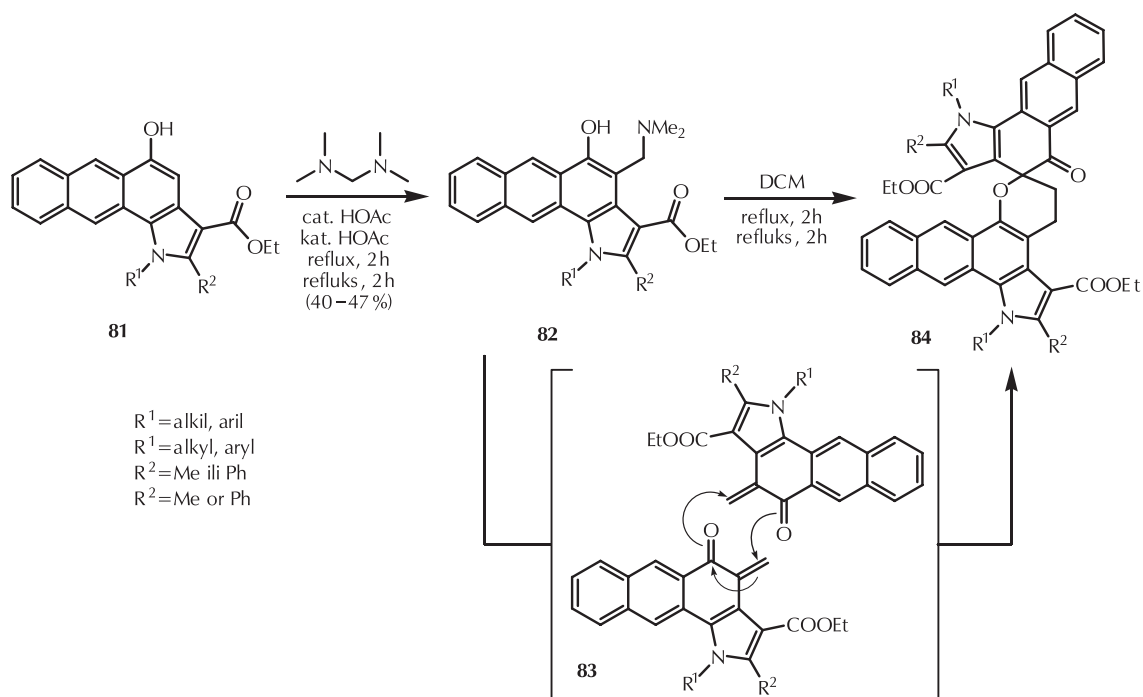
Scheme 17 – Synthesis of spiro[4.5]deca-6,9-diene-8-one derivatives via *p*-QM intermediate⁶⁸

3.1.7. Sintaza spiro[4.5]deka-6,9-dien-8-ona

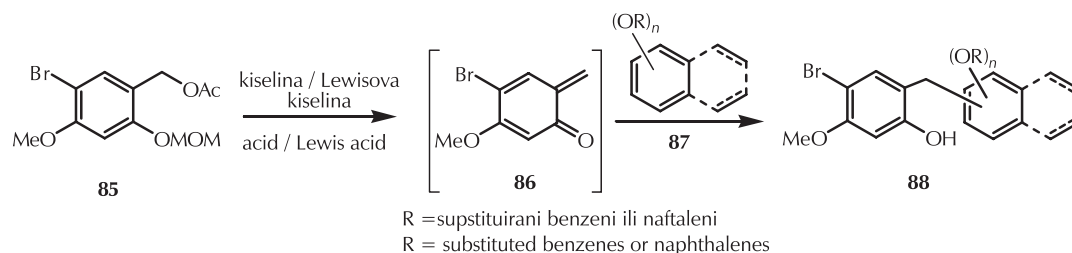
Spiro[4.5]deka-6,9-dien-8-on je strukturni motiv koji je dio velikog broja prirodnih spojeva i molekula koje su pokazale biološku aktivnost pa je također i vrlo važan međuprodukt u sintezi prirodnih spojeva.⁶⁷ Sintezu takvog skeleta preko međuprodukta *p*-QM-a proveli su Lin i Yao sa suradnicima⁶⁸ u reakciji [3+2] anelacije između *p*-QM-a i vinilciklopropana. Reakcija je katalizirana katalizatorom koji sadrži kiralni fosfin-tioureidni ligand koordiniran na Pd(0) (shema 17). Iskorištenja tih reakcija su visoka, kao i dijastereoselektivnost, a reakcije je moguće provoditi i na većoj skali.

3.1.8. Sintaza složenih policičkih molekula

U svrhu pripreme analoga tetraciklinskih antibiotika, Kucklaender je sa svojim suradnicima sintetizirao Mannichove baze **82**. Međutim, pokazalo se da kod njih dolazi do termički inducirane dimerizacije čiji su produkti složeni spiropolicički spojevi **84** (shema 18).⁶⁹ Međuprodukt te reakcije je QM **83**, što je potaknulo ideju da bi ti spojevi mogli posjedovati antitumorsku aktivnost s obzirom na to da slični citostatici, kao što je mitomicin C ili antraciklini, svoje djelovanje temelje upravo na mogućnosti generiranja QM-a.^{3,4}



Shema 18 – Sintez fenolnih Mannichovih baza **82** i Diels-Alderova dimerizacija međuprodukata QM-a **83**
 Scheme 18 – Synthesis of the phenolic Mannich bases **82** and Diels–Alder dimerization of intermediate *o*-QM **83**



Shema 19 – Sintez derivata diarilmetana preko međuprodukata QM-a
 Scheme 19 – Synthesis of diarylmethane derivatives via QM intermediates

3.1.9. Sintez diarilmetana

Phakhodee i Ploypradith su sa svojim suradnicima razvili metodu vrlo jednostavne sinteze diarilmetana preko međuprodukata QM-a.⁷⁰ U reakciji QM-a **86** geniranim iz prekursora **85** s elektronima bogatim aromatskim spojevima **87** nastaju diarilmetani **88** (shema 19).

Ova reakcija je optimizirana te je pokazano da je najpogodnija Lewisova kiselina *p*-TsOH apsorbirana na silikagel. Na velikom broju supstrata pokazana je primjenjivost reakcije pri čemu su iskorištenja na produktima bila izvrsna.

3.1.10. Sintez funkcionalnih polimera

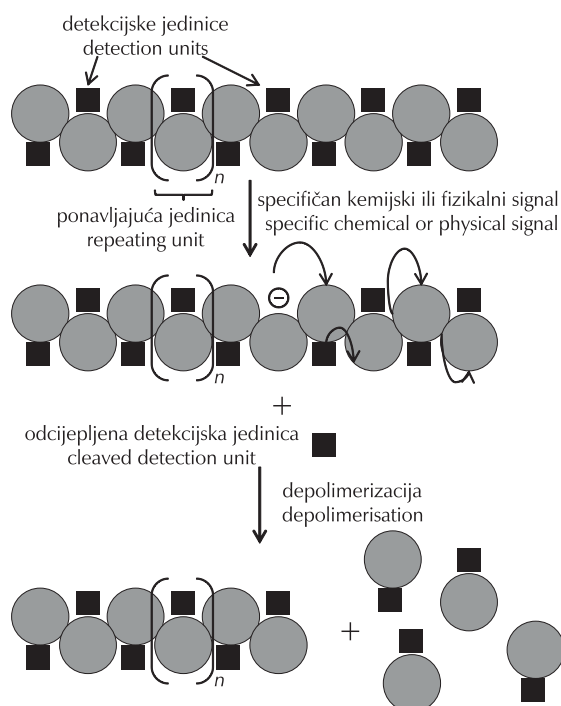
Iznimno zanimljiva primjena QM-a je kod funkcionalnih polimera. Phillips i sur. pripremili su polimere koji su zapravo prekursori QM-a.⁷¹ Takav polimer može se ugraditi u plastiku i služiti detekciji određenih kemijskih signala koji

se odvijaju na površini plastika-otopina. Odziv predstavlja signalom inducirana depolimerizacija koja je kontinuirana i počinje na mjestu detekcije, a završava na samom kraju polimernog lanca (slike 8 i 9). Na taj način takvi polimeri omogućavaju amplifikaciju signala.

Autori studije su kao detekcijsku jedinicu upotrebljavali sililni (TBS) ili alilni eter. Pokazali su da mali komadić plastike koji sadrži takav polimer postaje detektor za fluoridne ione, odnosno Pd(0) prisutan u otopini. Time je dokazan princip, a mogućnosti daljnje modifikacije takvog materijala i njegove primjene su nesagledive.

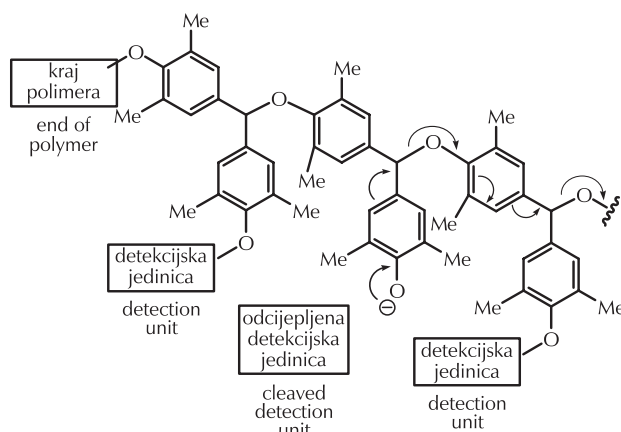
3.1.11. Asimetrična alkilacija aldehida

Jørgensen i sur. studirali su i optimizirali reakciju α -alkilacije aldehida **89** preko 1,6-konjugirane adicije enamina na *p*-QM-u **90**, koja rezultira nastankom α -diarilmetan-supstituiranih aldehida **91**, koji imaju dva susjedna kiralna



Slika 8 – Funkcionalni polimer (čvrsta plastika) koji pokazuje svojstvo amplifikacije specifičnih signala na površini polimer-tekućina

Fig. 8 – Functional polymer (rigid plastics) showing amplified responses to specific signals at the solid–liquid interface

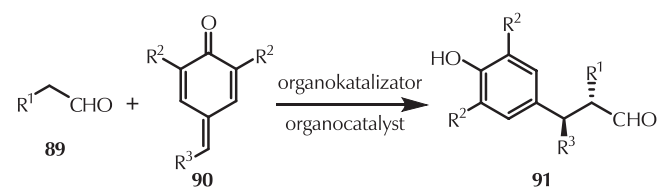


Slika 9 – Specifična struktura polimernog lanca omogućuje amplifikaciju signala zbog lančane reakcije depolimerizacije uzrokovane signalom iz otopine

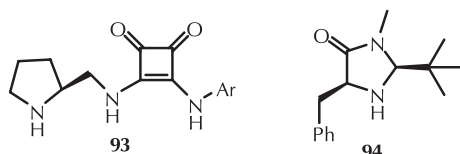
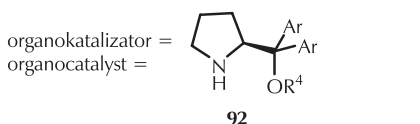
Fig. 9 – Specific structure of the polymer backbone which allows signal amplification due to the chain depolymerisation reaction caused by external stimuli from the solution

Primjenom te metode produkti **91** su postali lako dostupni te se mogu razmatrati kao gradivni blokovi za složenije molekule u kojima je potrebna točno određena stereokemija.

ugljikova atoma (shema 20).^{63e} Dijastereo-kontrola reakcije je dobra (dr 1.1 : 1 do 9.6 : 1), a enantioselektivnost odlična (88–99 %, u najvećem broju slučajeva 99 %). Kao kiralna informacija u reakciji služi kiralni katalizator **92–94** koji su isti autori razvili i optimizirali mu strukturu.



R¹ = alkil, alkilaril
R¹ = alkyl, alkylaryl
R² = Me, t-Bu
R³ = alkili, arili
R³ = alkyl, aryl
R⁴ = TMS, Si(Ph)₃



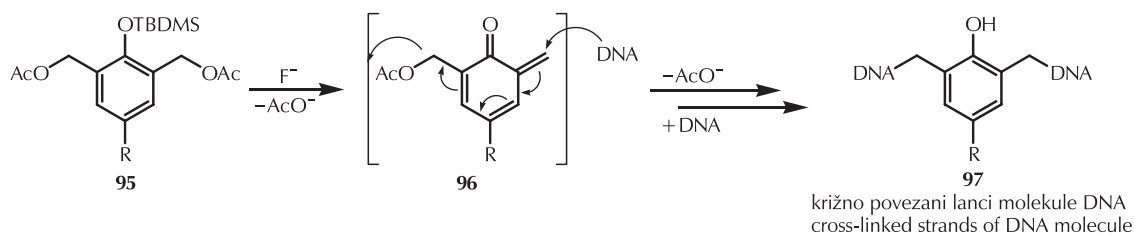
Shema 20 – Enantioselektivna reakcija *p*-QM-a s aldehydima u prisutnosti kiralnog katalizatora

Scheme 20 – Enantioselective reaction of *p*-QM with aldehydes in the presence of a chiral catalyst

3.1.12. Fluoridom inducirana desililacija

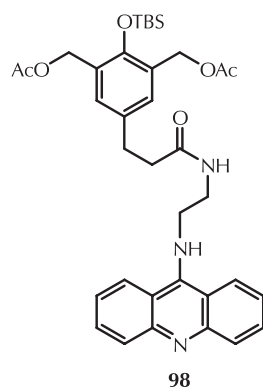
Vrlo važna metoda generiranja QM-a je reakcija fluoridom inducirane desililacije koju su razvili *Rokita i sur.* Fenolna OH skupina spoja **95** zaštićena je sililnom zaštitnom skupinom, a na oba *o*-benzilna položaja su vezane acetilne skupine. U reakciji s fluoridnim ionima dolazi do desililacije (uklanjanja zaštitne skupine TBDMS) koja je praćena eliminacijom acetilne skupine, pri čemu nastaje QM **96**. Pokazano je da tako generirani QM može alkilirati i križno povezati molekulu DNA, pri čemu nastaju adukti tipa **97** (shema 21).^{12,22,43}

Rokita i sur. su, u istraživanjima koja su uslijedila, ispitivali i križno povezivanje DNA s derivatom **98** (slika 10). Spoj **98** je zapravo konjugat strukture iz koje se može generirati QM i akridina, za koji je poznato da je dobar interkalator između parova baza DNA. Svojstvo interkalacije ovdje je iskorišteno u svrhu dovođenja reagensa na mjesto gdje se treba dogoditi kemijska reakcija kad se generira QM. Drugim riječima, akridin služi kao svojevrsno “sidro”. Tim pristupom postignuto je 64 puta više križnog povezivanja DNA nego u slučaju kad je upotrijebljen spoj bez akridinske jedinice.^{43h} Autori su također pokazali da reakcija QM-a s nukleobazama može biti reverzibilna, te zbog toga u konačnici u reakciji s nukleobazama nastaju produkti koji su termodinamički najstabilniji.^{43c} Pokazano je također da se na stabilnost stvorenih adukata uvelike može utjecati promjenom supstituenata na QM-u.^{12b-c}



Shema 21 – Generiranje QM-a **96** iz prekursora **95** reakcijom desililacije inducirane fluoridom i reakcija nastalog QM-a s DNA

Scheme 21 – Generation of QM **96** from precursor **95** by fluoride-induced desilylation reaction and reaction of generated QM with DNA



Slika 10 – Struktura konjugata prekursora QM-a i interkalatora akridina^{43h}

Fig. 10 – Structure of QM precursor-acridine intercalator conjugate^{43h}

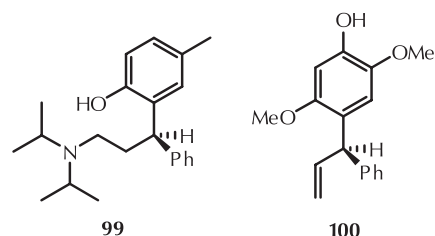
Primjena ovog pristupa u biološkim sustavima uvelike je ograničena toksičnošću fluoridnog aniona (kod prosječnog čovjeka trovanje fluoridima uzrokuju doze veće od 32 – 64 miligrama fluoridnih iona po kilogramu tjelesne mase),⁷² ali se kroz brojna istraživanja opisana u literaturi pokazalo da je ta metoda vrlo korisna za ispitivanja biološke aktivnosti sintetski generiranih QM *in vitro*.^{12b,22,43}

3.2. Primjene kinon-metida u totalnoj sintezi

Kinon-metidi pokazali su se prilično korisnim kod sinteze velikog broja različitih molekulskih skeleta, te stoga ne čudi da je njihova primjena prepoznata i u području totalne sinteze. Ovdje će biti dan pregled primjena QM-a u totalnoj sintezi.

3.2.1. (+)-*R*-tolterodin i (+)-*R*-mimosifoliol

Rad Selenskog i Pettusa,^{52a} u kojem su opisali enantioselektivnu cikloadiciju kiralnog enolnog etera na *o*-QM, bio je osnova za primjenu QM-a u totalnoj sintezi (+)-tolterodina (**99**) i (+)-mimosifoliola (**100**) (slika 11).⁷³ Tim metodama dobiven je novi stereocentar u visokom enantiomernom višku.

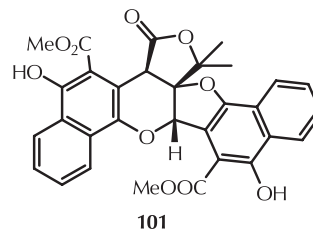


Slika 11 – Struktura (+)-*R*-tolterodina i (+)-*R*-mimosifoliola

Fig. 11 – Structure of (+)-*R*-tolterodine and (+)-*R*-mimosifoliol

3.2.2. Rubionkolin B

Trauner i sur. razvili su sintetski pristup spojevima koji u svojoj strukturi sadrže kromen preko međuprodukata QM-a.⁷⁴ Na temelju tih saznanja uspješno su osmislili i proveli sintezu kompleksnog naftohidrokinonskog dimera rubionkolona B **101** (slika 12) koji je ranije izoliran iz korijenja biljaka *Rubia oncotricha* i *R. cordifolia*. Pripravci tih biljaka tradicionalno se primjenjuju u kineskoj i ajurvedskoj medicini te se smatra da je spoj **101** jedna od djelatnih tvari u tim pripravcima.⁷⁵ Sintaza je provedena u 13 koraka s ukupnim iskorištenjem od 3,3 %.



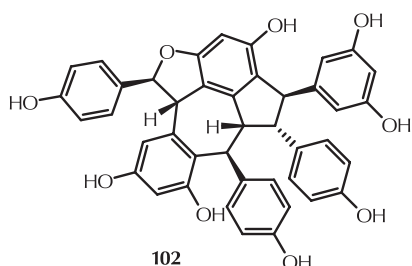
Slika 12 – Struktura rubionkolina B

Fig. 12 – Structure of rubioncolin B

3.2.3. (±)-Vatikanol A

Još jedan zanimljiv primjer je totalna sinteza (±)-vatikanola A (**102**, slika 13), za koji se ranije pokazalo da je iznimno učinkovit u suzbijanju parazita, ali i da ima utjecaj na dija-

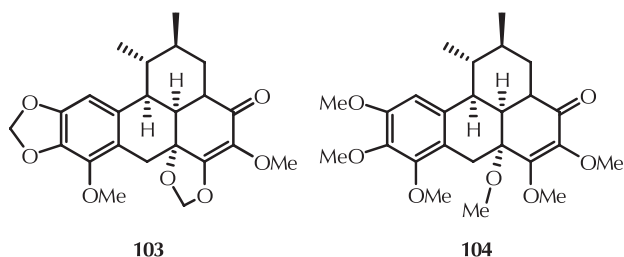
betes s obzirom na to da inhibira povišenje koncentracije šećera u krvi.⁷⁶ U totalnoj sintezi tog prirodnog spoja reaktivni QM generiran reakcijom oksidacije uz DDQ poslužio je kao međuprodukt ključan za zatvaranje sedmeročlanog prstena, a to je ujedno bio i ključni korak u sintezi tog složenog molekuskog skeleta.



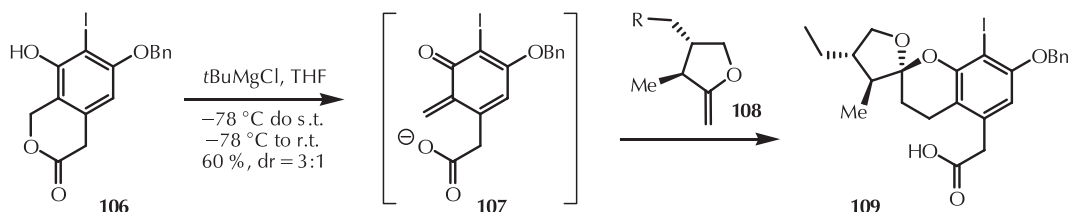
Slika 13 – Struktura vaticanola A
Fig. 13 – Structure of vaticanol A

3.2.4. Polemanoni B i C

Lindsley i sur. objavili su prvu totalnu sintezu polemanona B i C (**103** i **104**, slika 14), prirodnih policikličkih spojeva izoliranih iz korijena biljke *Polemannia montana*. Ključni korak te sinteze bio je stvaranje veze između dvaju fenola. To je lako postignuto primjenom katalitičkog sustava koji su razvili ti autori. On uključuje generiranje QM-a i reakciju [4+2] cikloadicije, pri čemu se zatvara složeni policikl koji se sastoji od četiri sraštena šesteročlana prstena i peteročlanog prstena. Iskorištenja reakcija su 15 % (5 koraka, **103**) i 31.5 % (4 koraka, **104**).⁷⁷



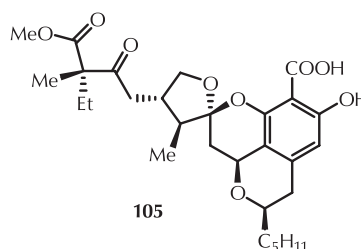
Slika 14 – Strukture polemanona B i polemanona C
Fig. 14 – Structures of polemannone B and polemannone C



Shema 22 – Ključni korak sinteze berkelijske kiseline odvija se preko QM-a **107**
Scheme 22 – The key step of berkelic acid synthesis takes place via QM **107**

3.2.5. Berkelijska kiselina

Prirodni spoj, berkelijska kiselina (**105**, slika 15), prvi je, iz prirodnog materijala, izolirao Stierle sa suradnicima 2006. godine. Radi se o sekundarnom metabolitu, koji proizvodi vrsta *Penicillium*, koja uspijeva u jezeru Berkeley Pit u Montani.⁷⁸ Testiranja biološke aktivnosti pokazala su da blokira enzime cisteinsku proteazu, kaspazu-1 i metalo-proteinazu-3. Dobra i selektivna citotoksičnost pokazala se na staničnim linijama osobito agresivnog raka jajnika OVCAR-3.⁷⁸ Moguće primjene tog spoja pokazuju veliku važnost razvoja njegove totalne sinteze. Pettus i sur. osmislili su formalnu sintezu spoja, koja uključuje QM kao međuprodukte.⁷⁹

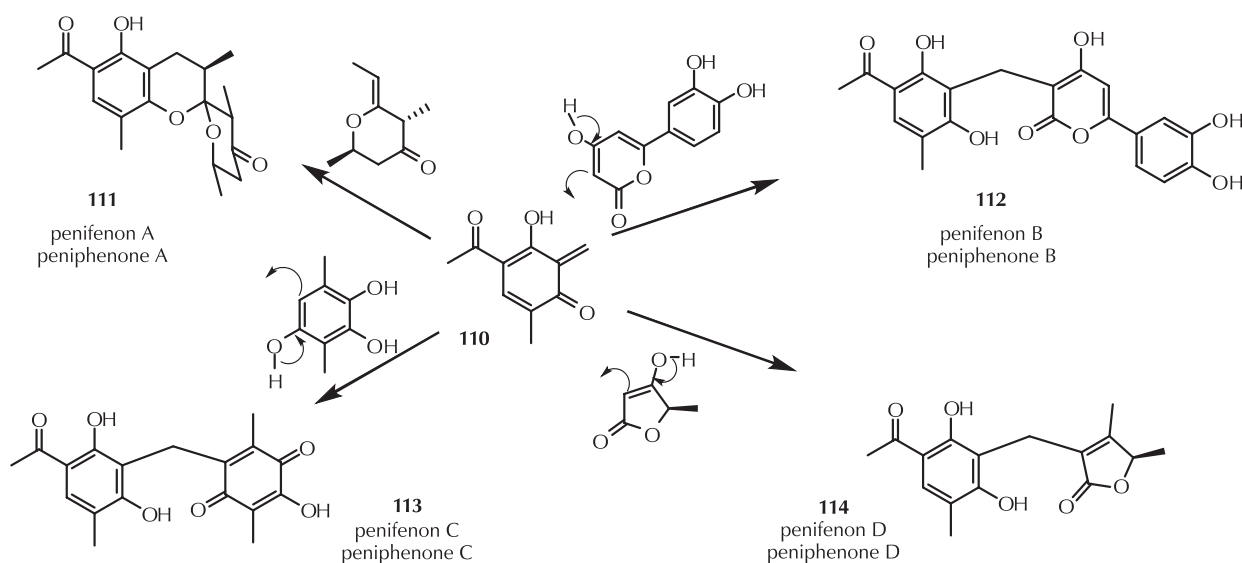


Slika 15 – Struktura (–)-berkelijske kiseline
Fig. 15 – Structure of (–)-berkelic acid

Ključni korak te sinteze je bazom katalizirano otvaranje laktona **106** te adicija QM-a **107** generiranog in situ na kiralni enolni eter **108** (shema 22). Stereokemija spoja **108** određuje stereoselektivnost reakcije, te nastaju spojevi **109** u iskorištenjima 60 – 65 % s dijastereomernim omjerom do 3 : 1.

3.2.6. Penifenoni A–D

Penifenoni su prirodni spojevi izolirani iz plijesni *Penicillium dipodomyicola* HN4-3A te je za njih nađeno da imaju inhibitornu aktivnost prema bakteriji *Mycobacterium tuberculosis*. Totalnu sintezu penifenona A–D (**111**–**114**) proveli su George i sur. iz jednog prekursora, QM **110**, u reakcijama hetero-Diels-Alder (**111**), Michaelove adicije (**112** i **114**) i elektrofilne aromatske supstitucije praćene



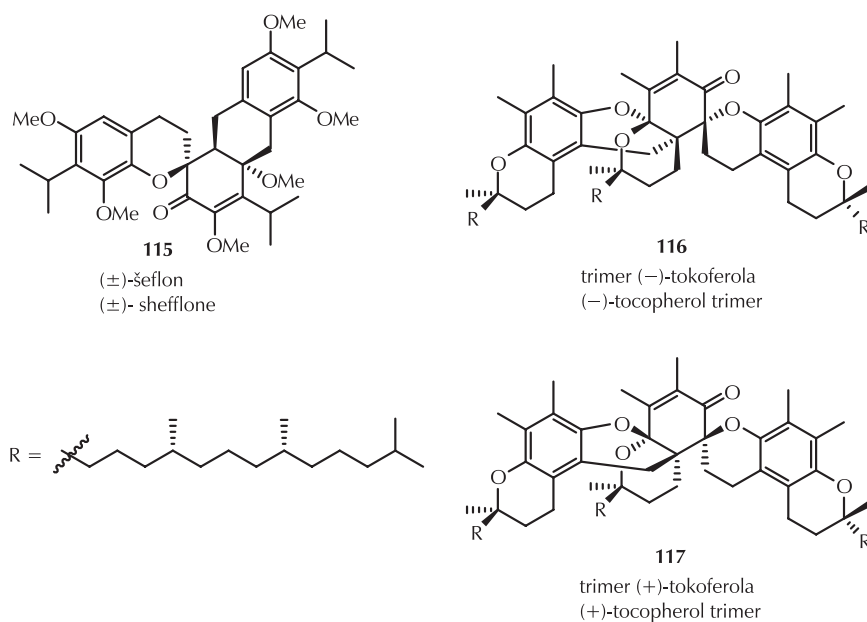
Shema 23 – Sinteza penifenona A–D (111–114) preko zajedničkog međuprodukta QM-a (110)

Scheme 23 – Synthesis of peniphenones A–D (111–114) via common QM intermediate (110)

autooksidacijom (113) (shema 23).⁸⁰ Ta strategija sinteze temeljena je na biosintezi, čime je upotreba zaštitnih skupina svedena na minimum, a time je znatno olakšana i skraćena sinteza ovih prirodnih spojeva. Najkompleksnija ciljna molekula, penifenon A (111), sintetizirana je enantioselektivno u 9 linearnih koraka s ukupnim iskorištenjem 4,2 %.

3.2.7. (\pm)-Šeflon i trimeri tokoferola

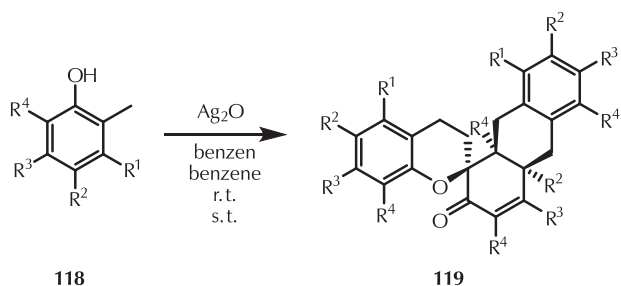
(\pm)-Šeflon (115) i trimeri tokoferola (116, 117) su prirodni spojevi koji u svojoj složenoj strukturi sadrže jedinstveni spiro-kromanski tip skeleta (slika 16). Takvi spojevi u biosintezi nastaju tandemnom Diels-Alderovom reakcijom između *o*-QM.⁸¹ Međutim, primjeri sinteza u kojoj nastaju trimeri iz QM-a vrlo su rijetki.⁸²



Slika 16 – Strukture (\pm)-šeflona i trimera tokoferola

Fig. 16 – Structures of (\pm)-shefflone and tocopherol trimers

Lei i sur. razvili su vrlo jednostavnu i učinkovitu metodu sinteze takvih spojeva koja se, iz jednostavnih derivata fenola **118** kao prekursora, odvija u jednom koraku (shema 24).⁸³ Na taj način uspjeli su pripraviti trimere tokoferola **116** i **117** u dobrim iskorištenjima od 36 %, odnosno 37 %.

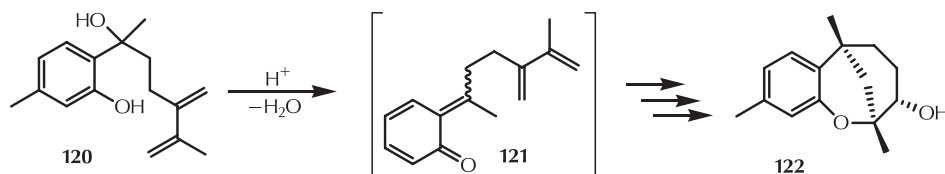


Shema 24 – Sinteza derivata šeflona iz jednostavnih prekursora **118**

Scheme 24 – Synthesis of schefflone derivative from simple precursors **118**

3.2.8. Heliol

Prirodni spoj heliol, koji u svojoj policikličkoj strukturi sadrži osmeročlani prsten, zahtijevao je razvoj nove metode sinteze, u kojoj se benzilni položaj fenola ponaša kao elektrofil, a pritom vezani prenilni dio služi kao intramolekulski nukleofil. Polazni spoj, fenol **120** je sintetski pripremljen. Radi se o tercijarnom alkoholu koji vrlo lako u kiselom daje dobro stabilizirani benzilni karbokation, koji nakon deprotonacije daje QM **121**. Zatim dolazi do intramolekulske [4 + 4] cikloadicije, pri čemu nastaje 3,4-benzo-srašteni 2-oksabicyklo[3.3.1]nonanski skelet koji je, kroz dodatna četiri sintetska koraka, preveden u (\pm)-heliol (**122**) (shema 25). Sinteza je provedena u osam koraka s ukupnim iskorištenjem 17,6 %.⁸⁴



Shema 25 – Sinteza heliola preko međuprodukta QM-a⁸⁴

Scheme 25 – Synthesis of heliol via QM intermediate⁸⁴

4. Zaključak

Kao što se može vidjeti iz ovog pregleda, QM (kinon-metidi, po IUPAC-u: kinometani) pokazuju ogroman potencijal za primjenu u organskoj sintezi. Postoje brojni načini na koje se mogu generirati iz različitih prekursora, vrlo različitim metodama i pri različitim reakcijskim uvjetima, zbog čega im je područje primjene veoma široko. Primjena ne ostaje samo na sintezi, tu su i biološki aktivni, stabilni QM, od kojih su neki izolirani iz prirodnog materijala. Nadalje, u novije vrijeme mnogo je primjera primjene QM-a u stereoselektivnim reakcijama, gdje se kiralna informacija prenosi ili s kiralnog katalizatora ili je neki od reaktanata već kiralan, te time određuje stereoselektivnost reakcije. Fenoli, njihovi derivati i spojevi sličnog skeleta često su prisutni i u strukturi prirodnih spojeva, zbog čega se upotreba QM-a u totalnoj sintezi pokazala vrlo korisnom. U konačnici, kemija QM-a je područje koje je i dalje u razvoju te u budućnosti možemo očekivati otkriće novih metoda njihovog generiranja, kao i daljnji razvoj primjene u stereoselektivnim reakcijama.

Popis kratica i simbola

List of abbreviations and symbols

BO	– benzokset – benzoxete
DBU	– 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
E	– elektrofil – electrophile
EWG	– elektron-odvlačeća skupina – electron withdrawing group
LFP	– laserska pulsna fotoliza – laser flash photolysis
Nu	– nukleofil – nucleophile

- QM – kinon-metid, naziv po IUPAC-u: kinometan
– quinone methide, IUPAC name: quinomethane
- TBS – *tert*-butildimetilsilil (zaštitna skupina)
– *tert*-butyldimethylsilyl (protecting group)
- TMG – 1,1,3,3-tetrametilguanidin
– 1,1,3,3-tetramethylguanidine
- WHO – Svjetska zdravstvena organizacija
– World Health Organisation
- λ – valna duljina, nm
– wavelength, nm
- k_2 – konstanta brzine reakcije drugog reda, mol⁻¹ dm³ s⁻¹
– rate constant of a second-order reaction, mol⁻¹ dm³ s⁻¹

Literatura References

1. M. Lukeman, Quinone Methides, S. E. Rokita (ur.), John Wiley&Sons, Hoboken, 2009, 1. poglavlje.
2. (a) P. Wang, Y. Song, L. Zhang, H. He, X. Zhou, Quinone Methide Derivatives: Important Intermediates to DNA Alkylating and DNA Cross-linking Actions, *Curr. Med. Chem.* **12** (2005) 2893–2913, doi: <https://doi.org/10.2174/092986705774454724>; (b) M. Freccero, Quinone Methides as Alkylating and Cross-Linking Agents, *Mini Rev. Org. Chem.* **1** (2004) 403–415, doi: <https://doi.org/10.2174/1570193043403091>.
3. (a) V. S. Li, H. Kohn, Studies on the bonding specificity for mitomycin C-DNA monoalkylation processes, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 275–283, doi: <https://doi.org/10.1021/ja00001a040>; (b) I. Han, D. J. Russell, H. Kohn, Studies on the mechanism of mitomycin C(1) electrophilic transformations: structure-reactivity relationships, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 1799–1807, doi: <https://doi.org/10.1021/jo00032a037>; (c) M. Tomasz, A. Das, K. S. Tang, M. G. J. Ford, A. Minnock, S. M. Musser, M. J. Waring, The Purine 2-Amino Group as the Critical Recognition Element for Sequence-Specific Alkylation and Cross-Linking of DNA by Mitomycin C, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 11581–11593, doi: <https://doi.org/10.1021/ja9824019>.
4. (a) B. R. J. Abdella, J. Fisher, A chemical perspective on the anthracycline antitumor antibiotics, *Environ. Health Perspect.* **64** (1985) 4–18; (b) G. Gaudiano, M. Frigerio, P. Bravo, T. H. Koch, Intramolecular trapping of the quinone methide from reductive cleavage of daunomycin with oxygen and nitrogen nucleophiles, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 6704–6709, doi: <https://doi.org/10.1021/ja00174a038>; (c) G. Gaudiano, T. H. Koch, Redox chemistry of anthracycline antitumor drugs and use of captodative radicals as tools for its elucidation and control, *Chem. Res. Toxicol.* **4** (1991) 2–16, doi: <https://doi.org/10.1021/tx00019a001>.
5. J. B. Chaires, N. Dattagupta, D. M. Crothers, Studies on interaction of anthracycline antibiotics and deoxyribonucleic acid: equilibrium binding studies on interaction of daunomycin with deoxyribonucleic acid, *Biochemistry* **21** (1982) 3933–3940, doi: <https://doi.org/10.1021/bi00260a005>.
6. S. R. Angle, W. Yang, Synthesis and chemistry of a quinone methide model for anthracycline antitumor antibiotics, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 4524–4528, doi: <https://doi.org/10.1021/ja00167a060>.
7. S. R. Angle, J. D. Rainier, C. Woytowicz, Synthesis and Chemistry of Quinone Methide Models for the Anthracycline Antitumor Antibiotics, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 5884–5892, doi: <https://doi.org/10.1021/jo970539o>.
8. P. Wan, D. W. Broumische, C. Z. Chen, J. Cole, M. Lukeman, M. Xu, Quinone methide intermediates in organic photochemistry, *Pure Appl. Chem.* **73** (2001) 529–534, doi: <https://doi.org/10.1351/pac200173030529>.
9. P. Wan, B. Barker, L. Diao, M. Fisher, Y. Shi, C. Yang, Quinone methides: relevant intermediates in organic chemistry, *Can. J. Chem.* **74** (1996) 465–475, doi: <https://doi.org/10.1139/v96-051>.
10. (a) K. Ramakrishnan, J. Fisher, 7-Deoxydaunomycinone quinone methide reactivity with thiol nucleophiles, *J. Med. Chem.* **29** (1986) 1215–1221, doi: <https://doi.org/10.1021/jm00157a017>; (b) J. L. Bolton, S. B. Turnipseed, J. A. Thompson, Influence of quinone methide reactivity on the alkylation of thiol and amino groups in proteins: studies utilizing amino acid and peptide models, *Chem. Biol. Interact.* **107** (1997) 185–200, doi: [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(97\)00079-3](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(97)00079-3); (c) H. M. Awad, M. G. Boersma, S. Boeren, P. J. van Bladeren, J. Vervoort, I. M. C. M. Rietjens, Quenching of quercetin quinone/quinone methides by different thiolate scavengers: stability and reversibility of conjugate formation, *Chem. Res. Toxicol.* **16** (2003) 822–831, doi: <https://doi.org/10.1021/tx020079g>.
11. (a) E. Modica, R. Zanaletti, M. Freccero, M. Mella, Alkylation of Amino Acids and Glutathione in Water by *o*-Quinone Methide. Reactivity and Selectivity, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 41–52, doi: <https://doi.org/10.1021/jo0006627>; (b) S. Arumugam, J. Guo, N. E. Mbua, F. Friscourt, N. Lin, E. Nekongo, G.-J. Boons, V. V. Popik, Selective and Reversible Photochemical Derivatization of Cysteine Residues in Peptides and Proteins, *Chem. Sci.* **5** (2014) 1591–1598, doi: <https://doi.org/10.1039/C3SC51691A>.
12. (a) M. A. Lewis, D. Graff Yoerg, J. L. Bolton, J. A. Thompson, Alkylation of 2'-deoxynucleosides and DNA by quinone methides derived from 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol, *Chem. Res. Toxicol.* **9** (1996) 1368–1374, doi: <https://doi.org/10.1021/tx960115+>; (b) P. Pande, J. Shearer, J. Yang, W. Greenbern, S. E. Rokita, Alkylation of Nucleic Acids by a Model Quinone Methide, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 6773–6779, doi: <https://doi.org/10.1021/ja990456k>.
13. D. C. Thompson, K. Perera, R. London, Spontaneous hydrolysis of 4-trifluoromethylphenol to a quinone methide and subsequent protein alkylation, *Chem.-Biol. Interact.* **126** (2000) 1–14, doi: [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(99\)00162-3](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(99)00162-3).
14. Q. Zhuo, K. D. Turnbull, Phosphodiester Alkylation with a Quinone Methide, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 2847–2851, doi: <https://doi.org/10.1021/jo9823745>.
15. R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *o*-Quinone methides: intermediates underdeveloped and underutilized in organic synthesis, *Tetrahedron* **58** (2002) 5367–5405, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00496-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00496-9).
16. A. Sharma, I. O. Santos, P. Gaur, V. F. Ferreira, C. R. S. Garcia, D. R. da Rocha, Addition of thiols to *o*-quinone methide: new 2-hydroxy-3-phenylsulfanylmethyl[1,4]naphthoquinones and their activity against the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* (3D7), *Eur. J. Med. Chem.* **59** (2013) 48–53, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.052>.
17. D. C. Thompson, K. Perera, Inhibition of mitochondrial respiration by a *para*-quinone methide, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **209** (1995) 6–11, doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1462>.
18. M. Azoulay, F. Chalard, J.-P. Gesson, J.-C. Florent, C. Monnereta, 2-Nitro and 4-nitro-quinone-methides are not irreversible inhibitors of bovine beta-glucuronidase, *Carbohydr. Res.* **332** (2001) 151–156, doi: <https://doi.org/10.1002/chin.200136195>.
19. S.-T. Huang, K.-N. Tinga, K.-L. Wang, Development of a long-wavelength fluorescent probe based on quinone-me-

- thide-type reaction to detect physiologically significant thiols, *Anal. Chim. Acta* **620** (2008) 120–126, doi: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.05.006>.
20. T. P. Pathak, M. S. Sigman, Applications of *ortho*-Quinone Methide Intermediates in Catalysis and Asymmetric Synthesis, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 9210–9215, doi: <https://doi.org/10.1021/jo201789k>.
21. N. Basarić, I. Žabčić, K. Mlinarić-Majerski, P. Wan, Photochemical Formation and Chemistry of Long-Lived Adamantylidene-Quinone Methides and 2-Adamantyl Cations, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 102–116, doi: <https://doi.org/10.1021/jo902004n>.
22. E. E. Weinert, R. Dondj, S. Colloredo-Melz, K. N. Frankenfield, C. H. Mitchell, M. Freccero, S. E. Rokita, Substituents on Quinone Methides Strongly Modulate Formation and Stability of Their Nucleophilic Adducts, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 11940–11947, doi: <https://doi.org/10.1021/ja062948k>.
23. (a) Y. Chaing, A. J. Kresge, Y. Zhu, Kinetics and Mechanisms of Hydration of *o*-Quinone Methides in Aqueous Solution, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 9854–9855, doi: <https://doi.org/10.1021/ja001557h>; (b) Y. Chaing, A. J. Kresge, Y. Zhu, Flash Photolytic Generation of *ortho*-Quinone Methide in Aqueous Solution and Study of Its Chemistry in that Medium, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 8089–8094, doi: <https://doi.org/10.1021/ja010826g>; (c) Y. Chaing, A. J. Kresge, Y. Zhu, Flash Photolytic Generation of *o*-Quinone α -Phenylmethide and *o*-Quinone α -(*p*-Anisyl)methide in Aqueous Solution and Investigation of Their Reactions in that Medium. Saturation of Acid-Catalyzed Hydration, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 717–722, doi: <https://doi.org/10.1021/ja0120375>.
24. K. Fries, *Liebigs Ann. Chem.* **339** (1907) 350–356.
25. P. D. Gardner, R. L. Brandon, H. Sarrafizadeh, *o*-Quinone methide, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 5515–5155, doi: <https://doi.org/10.1021/ja01529a071>.
26. L. K. Dyllal, S. Winstein, Nuclear magnetic resonance spectra and characterization of some quinone methides, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 2196–2199, doi: <https://doi.org/10.1021/ja00762a007>.
27. (a) H. Amouri, J. Le Bras, Taming reactive phenol tautomers and *o*-quinone methides with transition metals: a structure-reactivity relationship, *Acc. Chem. Res.* **35** (2002) 501–510, doi: <https://doi.org/10.1021/ar010105m>; (b) H. Amouri, Y. Besace, J. L. Bras, J. Vaissermann, General Synthesis, First Crystal Structure, and Reactivity of Stable *o*-Quinone Methide Complexes of Cp*Ir, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 6171–6172, doi: <https://doi.org/10.1021/ja9802145>.
28. H. Meier, Benzoxetes and benzothietes - heterocyclic analogues of benzocyclobutene, *Molecules* **17** (2012) 1548–1570, doi: <https://doi.org/10.3390/molecules17021548>.
29. P. T. Martone, J. M. Estevez, F. Lu, K. Ruel, M. W. Denny, C. Somerville, J. Ralph, Discovery of lignin in seaweed reveals convergent evolution of cell-wall architecture, *Curr. Biol.* **19** (2009) 169–175, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.12.031>.
30. A. C. Allison, R. Cacabelos, V. R. Lombardi, X. A. Alvarez, C. Vigo, Celastrol, a potent antioxidant and anti-inflammatory drug, as a possible treatment for Alzheimer's disease, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **25** (2001) 1341–1357, doi: [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(01\)00192-0](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(01)00192-0).
31. R. Kannaiyan, K. A. Manu, L. Chen, F. Li, P. Rajendran, A. Subramaniam, P. Lam, A. P. Kumar, G. Sethi, Celastrol inhibits tumor cell proliferation and promotes apoptosis through the activation of c-Jun N-terminal kinase and suppression of PI3 K/Akt signaling pathways, *Apoptosis* **16** (2011) 1028–1041, doi: <https://doi.org/10.1007/s10495-011-0629-6>.
32. T. Murayama, Y. Eizuru, R. Yamada, H. Sadanari, K. Matsubara, G. Rukung, F. M. Tolo, G. M. Mungai, M. Kofi-Tsekpo, Anticytomegalovirus activity of pristimerin, a triterpenoid quinone methide isolated from *Maytenus heterophylla* (Eckl. & Zeyh.), *Antivir. Chem. Chemother.* **18** (2007) 133–139, doi: <https://doi.org/10.1177/095632020701800303>.
33. J. Avilla, A. Teixidò, C. Velázquez, N. Alvarenga, E. Ferro, R. Canela, Insecticidal activity of *Maytenus* species (Celastraceae) nortriterpene quinone methides against codling moth, *Cydia pomonella* (L.) (Lepidoptera: tortricidae), *J. Agr. Food Chem.* **48** (2000) 88–92, doi: <https://doi.org/10.1021/jf990008w>.
34. S. M. Kupchan, A. Karim, C. Marcks, Taxodione and taxodone, two novel diterpenoid quinone methide tumor inhibitors from *Taxodium distichum*, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 5923–5924, doi: <https://doi.org/10.1021/ja01023a061>.
35. V. K. Bajpai, M. Na, S. C. Kang, The role of bioactive substances in controlling foodborne pathogens derived from *Metasequoia glyptostroboides* Miki ex Hu, *Food Chem. Toxicol.* **48** (2010) 1945–1949, doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.04.041>.
36. U. Kolak, A. Kabouche, M. Öztürk, Z. Kabouche, G. Topçu, A. Ulubelen, Antioxidant diterpenoids from the roots of *Salvia barrelieri*, *Phytochem. Anal.* **20** (2009) 320–327, doi: <https://doi.org/10.1002/pca.1130>.
37. N. Kusumoto, T. Ashitani, T. Murayama, K. Ogiyama, K. Takahashi, Antifungal abietane-type diterpenes from the cones of *Taxodium distichum* Rich, *J. Chem. Ecol.* **36** (2010) 1381–1386, doi: <https://doi.org/10.3390/molecules200815084>.
38. N. Kusumoto, T. Ashitani, Y. Hayasaka, T. Murayama, K. Ogiyama, K. Takahashi, Antitermitic activities of abietane-type diterpenes from *Taxodium distichum* cones, *J. Chem. Ecol.* **35** (2009) 635–642, doi: <https://doi.org/10.1007/s10886-009-9646-0>.
39. H. B. Bodea, A. Zeeck, Structure and biosynthesis of kendomycin, a carbocyclic ansa-compound from *Streptomyces*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2000) 323–328, doi: <https://doi.org/10.1039/A908387A>.
40. D. A. Bolon, *o*-Quinone methides. II. Trapping with production of chromans, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 3666–3670, doi: <https://doi.org/10.1021/jo00836a016>.
41. G. G.-H. Qiao, K. Lenghaus, D. H. Solomon, A. Reisinger, I. Bytheway, C. Wentrup, 4,6-Dimethyl-*o*-quinone Methide and 4,6-Dimethylbenzoxete, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 9806–9811, doi: <https://doi.org/10.1021/jo981445x>.
42. M. Yato, T. Ohwanda, K. Shudo, 4*H*-1,2-Benzoxazines as novel precursors of *o*-benzoquinone methide, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 5341–5342, doi: <https://doi.org/10.1021/ja00157a079>.
43. (a) Q. Zeng, S. E. Rokita, Tandem Quinone Methide Generation for Cross-Linking DNA, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 9080–9081, doi: <https://doi.org/10.1021/jo961864z>; (b) S. E. Rokita, J. Yang, P. Pande, W. A. Greenberg, Quinone Methide Alkylation of Deoxycytidine, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 3010–3012, doi: <https://doi.org/10.1021/jo9700336>; (c) W. F. Veldhuyzen, A. J. Shalloo, R. A. Jones, S. E. Rokita, Thermodynamic versus Kinetic Products of DNA Alkylation as Modeled by Reaction of Deoxyadenosine, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 11126–11132, doi: <https://doi.org/10.1021/ja011686d>; (d) W. F. Veldhuyzen, P. Pande, S. E. Rokita, Alkylation of Nucleic Acids by a Model Quinone Methide, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 14005–14013, doi: <https://doi.org/10.1021/ja036943o>; (e) Q. Zhou, S. E. Rokita, A general strategy for target-promoted alkylation in biological systems, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100** (2003) 15452–15457, doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2533112100>; (f) E. E. Weinert, K. N. Frankenfield, S. E. Rokita, Time-Dependent Evolution of Adducts Formed between Deoxynucleosides and a Model Quinone Methide, *Chem. Res. Toxicol.* **18** (2005) 1364–1370, doi: <https://doi.org/10.1021/tx0501583>; (g) H. Wang,

- M. S. Wahi, S. E. Rokita, Immortalizing a Transient Electrophile for DNA Cross-Linking, *Angew. Chem., Int. Ed.* **47** (2008) 1291-1293, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.200704137>;
- (h) H. Wang, S. E. Rokita, Dynamic cross-linking is retained in duplex DNA after multiple exchange of strands, *Angew. Chem., Int. Ed.* **49** (2010) 5957-5960, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201001597>;
- (i) C. S. Rossiter, E. Modica, D. Kumar, S. E. Rokita, Few constraints limit the design of quinone methide-oligonucleotide self-adducts for directing DNA alkylation, *Chem. Commun.* **47** (2011) 1476-1478, doi: <https://doi.org/10.1039/C0CC04583G>.
44. A. Arduini, A. Bossi, A. Pochini, R. Ungaro, *o*-Quinone methides. 2. Stereoselectivity in cycloaddition reactions of *o*-quinone methides with vinyl ethers, *Tetrahedron* **41** (1985) 3095-3103, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96662-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96662-1).
45. P. D. Gardner, H. S. Rafsanjani, L. Rand, Reaction of Phenolic Mannich Base Methiodides and Oxides with Various Nucleophiles, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 3364-3367, doi: <https://doi.org/10.1021/ja01522a052>.
46. S. R. Angle, W. Yang, pH-Dependent stability and reactivity of a thiol-quinone methide adduct, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 6089-6092, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60013-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60013-8).
47. (a) O. Bilgic, D. W. Young, A general and practicable synthesis of polycyclic heteroaromatic compounds. Part 3. Extension of the synthesis to 'quinone methides' of naphthalene, phenanthrene, and benzene, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* (1980) 1233-1239, doi: <https://doi.org/10.1039/P19800001233>; (b) J. L. Asherson, O. Bilgic, D. W. Young, A general and practicable synthesis of polycyclic heteroaromatic compounds. Part 4. A rationale for the mechanism of the synthesis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1981) 3041-3047, doi: <https://doi.org/10.1039/P19810003041>.
48. D. N. Nicolaides, S. G. Adamopoulos, E. J. Hatzigrigoriou, K. E. Litinas, Synthesis and study of 10-(4-methoxybenzylidene)-9(10*H*)-phenanthrone, a stable *ortho*-quinone methanide, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1991) 3159-3164, doi: <https://doi.org/10.1039/P19910003159>.
49. E. Breuer, D. Melumad, The reaction of *o*-quinone methides with dimethyl sulfoxonium methylide. A simple synthesis of coumarans, *Tetrahedron Lett.* **10** (1969) 1975-1877, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)88062-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)88062-X).
50. V. A. Osyanin, D. V. Osipov, Y. N. Klimochkin, Reactions of *o*-Quinone Methides with Pyridinium Methylides: A Diastereoselective Synthesis of 1,2-Dihydronaphtho[2,1-*b*]furans and 2,3-Dihydrobenzofurans, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 5505-5520, doi: <https://doi.org/10.1021/jo400621r>.
51. M. Pisova, M. Soucek, Intermolecular cyclization of *o*-fuchsones, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **47** (1982) 838-842, doi: <https://doi.org/10.1135/cccc19820838>.
52. (a) C. Selenski, T. R. R. Pettus, Enantioselective [4 + 2] Cycloadditions of *o*-Quinone Methides: Total Synthesis of (+)-Mimosifoliol and Formal Synthesis of (+)-Tolterodine *J. Org. Chem.* **69** (2004) 9196-9203, doi: <https://doi.org/10.1021/jo048703c>; (b) D. W. R. W. Van, D. J. Magdziak, J. N. Chau, T. T. R. Pettus, New Construction of *Ortho* Ring-Alkylated Phenols via Generation and Reaction of Assorted *o*-Quinone Methides, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 6502-6503, doi: <https://doi.org/10.1021/ja994209s>; (c) R. M. Jones, C. Selenski, T. R. R. Pettus, Rapid Syntheses of Benzopyrans from *o*-OBoc Salicylaldehydes and Salicyl alcohols: A Three-Component Reaction, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 6911-6915, doi: <https://doi.org/10.1021/jo020224v>.
53. S. Cao, R. Christiansen, X. Peng, Substituent Effects on Oxidation-Induced Formation of Quinone Methides from Arylboronic Ester Precursors, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 9050-9058, doi: <https://doi.org/10.1002/chem.201300539>.
54. (a) A. C. Ayers and J. K. Loike, *Lignans: Chemical, Biological and Clinical Properties*, Cambridge, 1990., University press, Great Britain; (b) B. M. Trost, O. R. Thiel, H.-C. Tsui, Total Syntheses of Furaquinocin A, B, and E, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 13155-13164, doi: <https://doi.org/10.1021/ja0364118>; (c) F. Bertolini, M. Pineschi, Recent Progress in the synthesis of 2,3-dihydrobenzofurans, *Org. Prep. Proced. Int.* **41** (2009) 385-418, doi: <https://doi.org/10.1080/00304940903240836>; (d) E. D. Coy, L. Jovanovic, M. Sefkow, One-Pot, Pd-Catalyzed Synthesis of trans-Dihydrobenzofurans from *o*-Aminophenols, *Org. Lett.* **12** (2010) 1976-1979, doi: <https://doi.org/10.1021/ol100433z>; (e) F. Baragona, T. Lomberget, C. Duchamp, N. Henriques, E. L. Piccolo, P. Diana, A. Montalbano, R. Barret, Synthesis of 5-substituted 2,3-dihydrobenzofurans in a one-pot oxidation/cyclization reaction, *Tetrahedron* **67** (2011) 8731-8739, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.09.020>; (f) S. Malik, U. K. Nadir, P. S. Pandey, Reactions of 2-hydroxyaryl- α,β -unsaturated ketones with dimethylsulfonium carbonylmethylides: a new and facile diastereoselective synthesis of 2,3-disubstituted dihydrobenzofurans, *Tetrahedron* **65** (2009) 3918-3924, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.02.041>; (g) B. Vinosha, S. Perumal, S. Renuga, A. I. Almansour, A facile domino protocol for the stereoselective synthesis of trans-2,3-dihydrobenzofurans and cis-5,6-dihydrofuro[2,3-*d*]pyrimidines, *Tetrahedron Lett.* **53** (2012) 962-966, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.12.047>.
55. M.-W. Chen, L.-L. Cao, Z.-S. Ye, G.-F. Jiang, Y.-G. Zhou, A mild method for generation of *o*-quinone methides under basic conditions. The facile synthesis of trans-2,3-dihydrobenzofurans, *Chem. Commun.* **49** (2013) 1660-1662, doi: <https://doi.org/10.1039/C3CC37800D>.
56. (a) T. N. Pattabiraman, W. B. Lawson, Stereochemistry of the active site of α -chymotrypsin. The effect of some tricyclic bromomethyl ketones on α -chymotrypsin, *Biochem. Biophys. Acta* **258** (1972) 548-553, doi: [https://doi.org/10.1016/0005-2744\(72\)90246-X](https://doi.org/10.1016/0005-2744(72)90246-X); (b) J. L. Adams, R. S. Garigipati, M. Sorenson, S. J. Schmidt, W. R. Brian, J. F. Newton, K. A. Tyrrell, E. Garver, L. A. Yodis, M. Chabot-Fletcher, M. Tzimas, E. F. Webb, J. J. Breton, D. E. Griswold, Bicyclic *N*-hydroxyurea inhibitors of 5-lipoxygenase: pharmacodynamic, pharmacokinetic, and in vitro metabolic studies characterizing *N*-hydroxy-*N*-(2,3-dihydro-6-(phenylmethoxy)-3-benzofuranyl)urea, *J. Med. Chem.* **39** (1996) 5035-5046, doi: <https://doi.org/10.1021/jm960271d>; (c) N. Matsunaga, T. Kaku, A. Ojida, T. Tanaka, T. Hara, M. Yamaoka, M. Kusaka, A. Tasaka, C17,20-lyase inhibitors. Part 2: Design, synthesis and structure-activity relationships of (2-naphthylmethyl)-1*H*-imidazoles as novel C17,20-lyase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* **12** (2004) 4313-4336, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.06.016>.
57. A. Goel, A. Kumar, A. Raghuvanshi, Synthesis, stereochemistry, structural classification, and chemical reactivity of natural pterocarpanes, *Chem. Rev.* **113** (2013) 1614-1640, doi: <https://doi.org/10.1021/cr300219y>.
58. L.-M. Zhao, A.-L. Zhang, H.-S. Gao, J.-H. Zhang, Synthesis of Furo[3,2-*c*]benzopyrans via an Intramolecular [4 + 2] Cycloaddition Reaction of *o*-Quinone methides, *J. Org. Chem.* **80** (2015) 10353-10358, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01641>.
59. (a) D. L. Boger, D. S. Johnson, CC-1065 and the duocarmycins: unraveling the keys to a new class of naturally derived DNA alkylating agents, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** (1995) 3642-3649, doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.92.9.3642>; (b) M. A. Warpehoski, D. E. Harper, Acid-Dependent Electrophilicity of Cyclopropylpyrroloindoles. Nature's Masking Strategy for a Potent DNA Alkylator, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 7573-7580, doi: <https://doi.org/10.1021/ja00096a014>; (c) D. L. Boger, B. Bollinger, D. L. Hertzog, D.

- S. Johnson, H. Cai, P. Mésini, R. M. Garbaccio, Q. Jin, P. A. Kitos, Reversed and Sandwiched Analogs of Duocarmycin SA: Establishment of the Origin of the Sequence-Selective Alkylation of DNA and New Insights into the Source of Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 4987–4998, doi: <https://doi.org/10.1021/ja9637210>; (d) D. L. Boger, A. Santillán Jr., M. Searcey, Q. Jin, Critical Role of the Linking Amide in CC-1065 and the Duocarmycins: Implications on the Source of DNA Alkylation Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 11554–11557, doi: <https://doi.org/10.1021/ja9818093>.
60. M. Hassam, A. E. Basson, D. C. Liotta, L. Morris, W. A. L. van Otterlo, S. C. Pelly, Novel Cyclopropyl-Indole Derivatives as HIV Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, *ACS Med. Chem. Lett.* **3** (2012) 470–475, doi: <https://doi.org/10.1021/ml3000462>.
61. A. Ouyang, E. B. Skibo, Design of a Cyclopropyl Quinone Methide Reductive Alkylating Agent, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 1893–1900, doi: <https://doi.org/10.1021/jo971808d>.
62. (a) W. A. Remers, u The Chemistry of Antitumor Antibiotics Vol. 1; John Wiley & Sons Inc., New York, 1979, str. 221–276; (b) R. W. Franck, M. Tomasz, u D. E. Wilman (ur.), The Chemistry of Antitumor Agents, Blackie & Sons: Ltd.: Glasgow, Škotska, 1990; str. 379–394; (c) R. C. Boruah, E. B. Skibo, Determination of the pK_a Values for the Mitomycin C Redox Couple by Titration, pH Rate Profiles, and Nernst-Clark Fits. Studies of Methanol Elimination, Carbocation Formation, and the Carbocation/Quinone Methide Equilibrium, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 2232–2243, doi: <https://doi.org/10.1021/jo00112a051>.
63. (a) B. T. Ramanjaneyulu, S. Mahesh, R. V. Anand, Bis(amino) cyclopropenylidene-Catalyzed 1,6-Conjugate Addition of Aromatic Aldehydes to *para*-Quinone Methides: Expedient Access to α,α' -Diarylated Ketones, *Org. Lett.* **17** (2015) 3952–3955, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01724>; (b) V. Reddy, R. V. Anand, Expedient Access to Unsymmetrical Diarylindolylmethanes through Palladium-Catalyzed Domino Electrophilic Cyclization-Extended Conjugate Addition Approach, *Org. Lett.* **17** (2015) 3390–3393, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01030>; (c) A. López, A. Parra, C. Jarava-Barrera, M. Tortosa, Copper-catalyzed silylation of *p*-quinone methides: new entry to dibenzyllic silanes, *Chem. Commun.* **51** (2015) 17684–17687, doi: <https://doi.org/10.1039/c5cc06653k>; (d) W.-D. Chu, L.-F. Zhang, X. Bao, X.-H. Zhao, C. Zeng, J.-Y. Du, G.-B. Zhang, F.-X. Wang, X.-Y. Ma, C.-A. Fan, Asymmetric catalytic 1,6-conjugate addition/aromatization of *para*-quinone methides: enantioselective introduction of functionalized diarylmethine stereogenic centers, *Angew. Chem., Int. Ed.* **52** (2013) 9229–9233, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201303928>; (e) L. Caruana, F. Kniep, T. K. Johansen, P. H. Poulsen, K. A. Jorgensen, A new organocatalytic concept for asymmetric α -alkylation of aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) 15929–15933, doi: <https://doi.org/10.1021/ja510475n>; (f) Y. Lou, P. Cao, T. Jia, Y. Zhang, M. Wang, J. Liao, Copper-catalyzed enantioselective 1,6-boration of *para*-quinone methides and efficient transformation of gem-diarylmethine boronates to triarylmethanes, *Angew. Chem., Int. Ed.* **54** (2015) 12134–12138, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201505926>; (g) Z. Wang, Y. F. Wong, J. Sun, Catalytic Asymmetric 1,6-Conjugate Addition of *para*-Quinone Methides: Formation of All-Carbon Quaternary Stereocenters, *Angew. Chem., Int. Ed.* **54** (2015) 13711–13714, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201506701>; (h) N. Dong, Z.-P. Zhang, X.-S. Xue, X. Li, J.-P. Cheng, Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric 1,6-Conjugate Addition of Thioacetic Acid to *para*-Quinone Methides, *Angew. Chem., Int. Ed.* **55** (2016) 1460–1464, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201509110>; (i) C. Jarava-Barrera, A. Parra, A. López, F. Cruz-Acosta, D. Collado-Sanz, D. J. Cárdenas, M. Tortosa, Copper-Catalyzed Borylative Aromatization of *p*-Quinone Methides: Enantioselective Synthesis of Dibenzyllic Boronates, *ACS Catal.* **6** (2016) 442–446, doi: <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02742>; (j) K. Zhao, Y. Zhi, A. Wang, D. Enders, Asymmetric Organocatalytic Synthesis of 3-Diarylmethine-Substituted Oxindoles Bearing a Quaternary Stereocenter via 1,6-Conjugate Addition to *para*-Quinone Methides, *ACS Catal.* **6** (2016) 657–660, doi: <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02519>; (k) F.-S. He, J.-H. Jin, Z.-T. Yang, X. Yu, J. S. Fossey, W.-P. Deng, Direct Asymmetric Synthesis of β -Bis-Aryl- α -Amino Acid Esters via Enantioselective Copper-Catalyzed Addition of *p*-Quinone Methides, *ACS Catal.* **6** (2016) 652–656, doi: <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02619>; (l) X. Li, X. Xu, W. Wei, A. Lin, H. Yao, Organocatalyzed Asymmetric 1,6-Conjugate Addition of *para*-Quinone Methides with Dicyanoolefins, *Org. Lett.* **18** (2016) 428–431, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03471>.
64. W. Baik, H. J. Lee, J. M. Jang, S. Koo, B. H. Kim, NBS-Promoted reactions of symmetrically hindered methylphenols via *p*-benzoquinone methide, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 108–115, doi: <https://doi.org/10.1021/jo9911185>.
65. S. Kim, Y. Kitano, M. Tada, K. Chiba, Alkylindan synthesis via an intermolecular [3+2] cycloaddition between unactivated alkenes and in situ generated *p*-quinomethanes, *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 7079–7083, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01216-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01216-8).
66. X.-Z. Zhang, J.-Y. Du, Y.-H. Deng, W.-D. Chu, X. Yan, K.-Y. Yu, C.-A. Fan, Spirocyclopropanation Reaction of *para*-Quinone Methides with Sulfonium Salts: The Synthesis of Spirocyclopropanyl *para*-Dienones, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 2598–2606, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02725>.
67. (a) R. A. Edrada, C. C. Stessman, P. J. Crews, Uniquely modified imidazole alkaloids from a calcareous Leucetta sponge, *Nat. Prod.* **66** (2003) 939–942, doi: <https://doi.org/10.1021/np020503d>; (b) H. Sorek, A. Rudi, I. Goldberg, M. Aknin, Y. Kashman, Saldedines A and B, dibromo proaporphine alkaloids from a Madagascar tunicate, *J. Nat. Prod.* **72** (2009) 784–786, doi: <https://doi.org/10.1021/np800714k>; (c) H. B. Park, Y.-J. Kim, J. K. Lee, K. R. Lee, H. C. Kwon, Spirobacillenes A and B, unusual spiro-cyclopentenones from *Lysinibacillus fusiformis* KMC003, *Org. Lett.* **14** (2012) 5002–5005, doi: <https://doi.org/10.1021/ol302115z>.
68. Z. Yuan, W. Wei, A. Lin, H. Yao, Bifunctional Organo/Metal Cooperatively Catalyzed [3 + 2] Annulation of *para*-Quinone Methides with Vinylcyclopropanes: Approach to Spiro[4.5] deca-6,9-diene-8-ones, *Org. Lett.* **18** (2016) 3370–3373, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01512>.
69. L. W. Schenck, K. Kuna, W. Frank, A. Albert, C. Aschea, U. Kucklaender, 1,4,9,10-Anthradiquinone as precursor for antitumor compounds, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **14** (2006) 3599–3614, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.026>.
70. K. Tangdenpaisal, W. Phakhodee, S. Ruchirawat, P. Ploypradith, Facile synthesis of diarylmethanes via quinone methides, *Tetrahedron* **69** (2013) 933–941, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.10.087>.
71. K. Yeung, H. Kim, H. Mohapatra, S. T. Phillips, Surface-Accessible Detection Units in Self-Immolative Polymers Enable Translation of Selective Molecular Detection Events into Amplified Responses in Macroscopic, Solid-State Plastics, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 5324–5327, doi: <https://doi.org/10.1021/jacs.5b02799>.
72. International Program of Chemical Safety, Environmental health criteria 227 (Fluoride), Svjetska zdravstvena organizacija (WHO), Ženeva, 2002., str. 100.
73. C. Selenski, L. Mejorado, T. R. R. Pettus, Diastereoselective [4+2] Reactions of *o*-Quinone Methides with a Chiral Enol Ether: Asymmetric Synthesis of (+)-*R*-Mimosifoliol, *Synlett*, (2004) 1101–1103, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02799>.

- org/10.1055/s-2004-822888.
74. J. P. Lumb, D. Trauner, Pericyclic reactions of prenylated naphthoquinones: biomimetic syntheses of mollugin and microphyllaquinone, *Org. Lett.* **7** (2005) 5865–5868, doi: <https://doi.org/10.1021/ol052472u>.
 75. R. Singh, Geetanjali, S. M. S. Chauhan, 9,10-Anthraquinones and other biologically active compounds from the genus *Rubia*, *Chem. Biodivers.* **1** (2004) 1241–1264, doi: <https://doi.org/10.1002/cbdv.200490088>.
 76. (a) S. Subeki, S. Nomura, H. Matsuura, M. Yamasaki, O. Yamato, Y. Maede, K. Katakura, M. Suzuki, T. Chairul, T. Yoshihara, Anti-Babesial Activity of Some Central Kalimantan Plant Extracts and Active Oligostilbenoids from *Shorea balangeran*, *Planta Med.* **71** (2005) 420–423, doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-864136>; (b) H. Matsuda, Y. Asao, S. Nakamura, M. Hamao, S. Sugimoto, M. Hongo, Y. Pongpiriyadacha, M. Yoshikawa, Antidiabetogenic constituents from the Thai traditional medicine *Cotylelobium melanoxylon*, *Chem. Pharm. Bull.* **57** (2009) 487–494, doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.57.487>.
 77. O. O. Fadeyi, R. N. Daniels, S. M. DeGuire, C. W. Lindsley, Total synthesis of polemannonnes B and C *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 3084–3087, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.04.043>.
 78. A. A. Stierle, D. B. Stierle, K. Kelly, Berkelic acid, a novel spiroketal with selective anticancer activity from an acid mine waste fungal extremophile, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 5357–5360, doi: <https://doi.org/10.1021/jo060018d>.
 79. T. A. Wenderski, M. A. Marsini, T. R. R. Pettus, A Diastereoselective Formal Synthesis of Berkelic Acid, *Org. Lett.* **13** (2011) 118–121, doi: <https://doi.org/10.1021/ol102652t>.
 80. J. T. J. Spence, J. H. George, Total Synthesis of Peniphenones A–D via Biomimetic Reactions of a Common *o*-Quinone Methide Intermediate, *Org. Lett.* **17** (2015) 5970–5973, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02902>.
 81. (a) R. F. Moore, W. A. Waters, Some products formed from phenolic inhibitors during the autoxidation of cumene, *J. Chem. Soc.* (1954) 243–246; (b) D. A. Bolon, Generation of *o*-quinone methides in solution. Trimerization, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 715–719, doi: <https://doi.org/10.1021/jo00828a038>.
 82. (a) E. S. Krol, D. D. J. Escalante, D. C. Liebler, Mechanisms of dimer and trimer formation from ultraviolet-irradiated α -tocopherol, *Lipids* **36** (2001) 49–55, doi: <https://doi.org/10.1007/s11745-001-0667-y>; (b) H. Schröder, T. Netscher, Determination of the absolute stereochemistry of vitamin E derived oxa-spiro compounds by NMR spectroscopy, *Magn. Reson. Chem.* **39** (2001) 701–708, doi: <https://doi.org/10.1002/mrc.927>; (c) R. Yamauchi, K. Kato, Y. Ueno, Formation of trimers of α -tocopherol and its model compound, 2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-ol, in autoxidizing methyl linoleate, *Lipids* **23** (1988) 779–783, doi: <https://doi.org/10.1007/BF02536221>; (d) D. R. Nelan, C. D. Robeson, The Oxidation Product from α -Tocopherol and Potassium Ferricyanide and Its Reaction with Ascorbic and Hydrochloric Acids, *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 2963–2965, doi: <https://doi.org/10.1021/ja00874a025>.
 83. D. Liao, H. Li, X. Lei, Efficient Generation of *ortho*-Quinone Methide: Application to the Biomimetic Syntheses of (\pm)-Schefflone and Tocopherol Trimers, *Org. Lett.* **14** (2012) 18–21, doi: <https://doi.org/10.1021/ol202641y>.
 84. J. C. Green, E. R. Brown, T. R. R. Pettus, Intramolecular Condensation via an *o*-Quinone Methide: Total Synthesis of (\pm)-Heliol, *Org. Lett.* **14** (2012) 2929–2931, doi: <https://doi.org/10.1021/ol301092w>.

SUMMARY

Quinone Methides (Part I): Reactive Intermediates in the Chemistry of Phenols and Their Application in Organic Synthesis

Dani Škalamera,* Tatjana Šumanovac Ramljak, and Antonija Husak

Quinone methides (QMs, IUPAC name: quinomethanes) are reactive intermediates which are very important in organic chemistry. Their applications in organic synthesis are widely recognized, which has led to the development of a large number of methods for their generation. They are useful in stereoselective reactions, which open them the way for applications in total synthesis, often for structures that have already shown significant biological activity. This review gives an insight into the methods of synthetic (thermal) generation of QMs and their applications in organic synthesis, with an emphasis on the biological activity of QMs or the products obtained from them in the synthesis.

Keywords

Quinone methides, phenol derivatives, thermal generation of quinone methides, quinone methides in organic synthesis, antiproliferative activity

Ruđer Bošković Institute
Bijenička cesta 54
10 000 Zagreb

Review
Received July 21, 2016
Accepted August 28, 2016