

УДК 547.567

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ 7-АРИЛ-5-ГІДРОКСИ-1,3-БЕНЗОКСАТІОЛ-2-ОНІВ

Р. Мартяк¹, В. Матійчук¹, В. Скробала²

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: martyak@ukr.net;

²Комунальна 5-та міська клінічна лікарня,
вул. Коновальця, 26, 79013 Львів, Україна

Вивчено взаємодію 2-арил-1,4-бензохінонів **1a–z** з тіокарбамідом у кислому середовищі та визначено, що вона відбувається регіоселективно і завершується утворенням з високими виходами 7-арил-5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-онів **2a–z**. Дослідження протипухлинних властивостей синтезованих сполук виявило серед них речовини з помірною активністю.

Ключові слова: 1,4-бензохінон, 2-арил-1,4-бензохінони, діазонієві солі, арилювання, 5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-они, протипухлинна активність.

Деякі гетероциклічні системи, що містять конденсовані з бензеновим кільцем п'ятичленні цикли, є відомими біологічно активними сполуками. Зокрема 1,3-бензоксатіол-2-они та їх похідні – важливі фармакофори із багатогранною фармакологічною активністю: протизапальною, антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною (структурні аналоги природного антиоксиданта *α*-токоферолу). Крім того, вони характеризуються цитостатичними, антипсоріатичними, противірусними властивостями, застосовуються в косметології та цікаві як потенційні радіопротектори і лікарські препарати [1].

Формування 1,3-бензоксатіольного циклу на основі 1,4-хінонів досягають, головню, декількома способами: взаємодією хінонів із тиоціанатною кислотою або етилксантогенатом калію [2], із похідними дитіокарбонових кислот та дитіокарбатами лужних металів [3–6], арилтіоамідами або арилтіоацетамідами [7–9], тіобензо- та тіооцтовою кислотами [10]. Заслужовує на увагу й реакція 1,4-бензохінону з тіосульфат-аніоном, що приводить до утворення сульфотіогідрохінону, який із ціанідом калію дає 5-гідрокси-2-іміно-1,3-бензоксатіол [2].

Проте найзручнішим та доволі перспективним з препаративного погляду одностадійним способом отримання 1,3-бензоксатіолів на основі хінонів, на нашу думку, є взаємодія останніх із тіокарбамідом [11, 12].

Заміщені 1,4-хінони **A** легко реагують із тіокарбамідом за кімнатної температури в присутності сильної мінеральної кислоти утворюючи ізотіуронієві солі **B**, які під час нагрівання циклізуються з високими виходами в 5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-они **C**. За умов, коли тіокарбамід реагує з надлишком хінону, напрям реакції змінюється: проміжні ізотіуронієві солі **B** внаслідок окисно-відновного процесу та внутрішньомолекулярної циклізації перетворюються в 2-амінобензотіазоли **D** (схема 1).

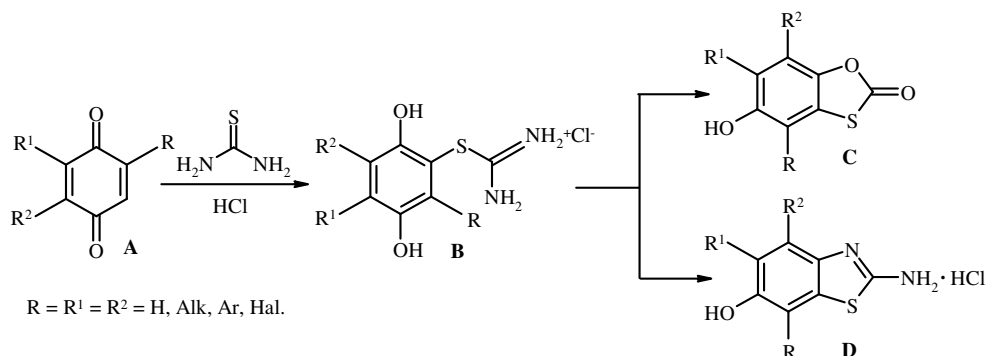


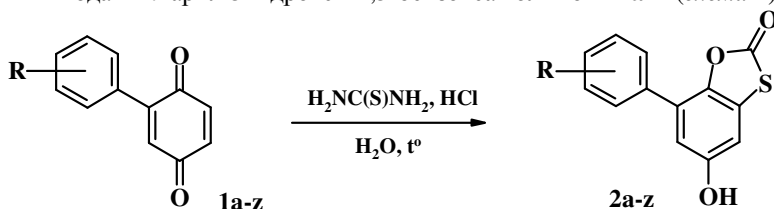
Схема 1

В попередніх публікаціях переконливо показано можливість синтезу арилзаміщених бензо- та нафто-1,3-оксатіол-2-онів [13, 14].

У цьому повідомленні ми описуємо результати досліджень, отриманих під час опрацювання способів синтезу заміщених 5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-онів на основі багатьох арилзаміщених бензохінонів, та вивчення протипухлинної активності синтезованих сполук.

Зручним способом добування моноарил-1,4-бензохінонів є взаємодія арендіазонієвих солей у водному середовищі за присутності ацетату натрію з 1,4-бензохіноном (арилування за Мерсвейном) [15].

Взаємодію 2-арил-1,4-бензохінонів **1a-z** із тіокарбамідом проводили в середовищі розбавлених кислот під час нагрівання за методикою праці [13]. Отримали з високими виходами 7-арил-5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-они **2a-z** (схема 2).

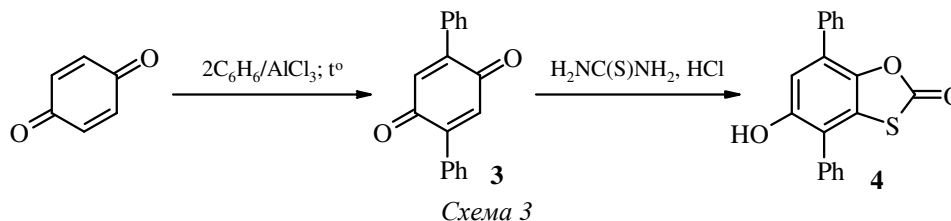


2: R = H (a), 4-Et (b), 4-*n*-Bu (c), 4-OEt (d), 4-COMe (e), 2-CO₂Me (f), 3-CF₃ (g), 2-F (h), 3-F (i), 4-F (j), 3-Cl (k), 4-Cl (l), 4-Br (m), 4-NHC(O)Me (n), 2-NO₂ (o), 3-NO₂ (p), 4-SCHF₂ (q), 3,4-Me₂ (r), 2,3-Cl₂ (s), 2,4-Cl₂ (t), 2,5-Cl₂ (u), 3,4-Cl₂ (v), 3,5-Cl₂ (w), 2-Cl-5-CF₃ (x), 3-Cl-4-Me (y), 2-NO₂-4-Me (z).

Схема 2

Як з'ясувалось, реакція проходить селективно: тіокарбамід приєднується в положення 6 хінонового циклу. Такий висновок зроблено на основі даних ЯМР ¹H спектрів сполук **2a-z**, у яких простежуються два дублети ароматичних протонів, що перебувають в *орто*-положенні до гідроксильної групи (4-Н, 6-Н) з характерними константами далекої спин-спінової взаємодії ($J = 1,8-2,5$ Гц). Сигнали ароматичних протонів, які були б характерними для 4- або 6-арилзаміщених 5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-онів, у спектрах немає.

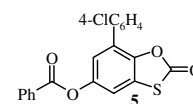
З'ясовано, що подібно до моноарилхінонів з тіокарбамідом реагують стерично утруднені, як може видатися на перший погляд, діарилзаміщені 1,4-хінони. Зокрема, взаємодія тіокарбаміду із 2,5-дифенілхіноном **3** перебігає за тих самих умов, що й з моноарилхінонами **1a-z**, і приводить з високим виходом до бензоксатіолону **4**. Хінон **3** отримували каталітичним арилюванням *n*-бензохінону за Пуммерером [16] (схема 3).



Дані досліджень протипухлинної активності заміщених 1,3-бензоксатиол-2-онів у концентрації 10^{-5} М на 60 ліній ракових клітин

Номер сполуки	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP %
2a	102,30	79,32–129,17	NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) – 79,32; MCF7 (рак молочної залози) – 81,68
2f	96,65	76,00–108,80	NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) – 76,00; UO-31 (рак нирок) – 79,34
2k	110,15	88,01–191,49	MALME-3M (мелонома) – 88,01; UO-31 (рак нирок) – 88,36
2l	94,63	47,92–147,39	HL-60(TB) (лейкемія) – 71,50; RPMI-8226 (лейкемія) – 61,46; NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) – 47,92; IGROV1 (рак яєчників) – 68,84; OVCAR-4 (рак яєчників) – 67,99; PC-3 (рак простати) 68,40
2s	104,35	54,07–137,55	RPMI-8226 (лейкемія) – 54,07; A549/ATCC (недрібноклітинний рак легень) – 81,57; NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) – 70,76; T-47D (рак молочної залози) – 83,07
2u	100,67	17,44–176,91	K-562 (лейкемія) – 77,59; RPMI-8226 (лейкемія) – 74,27; SR (лейкемія) – 75,88; MDA-MB-435 (меланома) – 17,44; SK-MEL-5 (меланома) – 78,04; UACC-62 (меланома) – 73,53
2w	98,36	59,06–113,88	IGROV1 (рак яєчників) – 76,43; UO-31 (рак нирок) – 59,06
2x	98,00	78,51–126,74	786-0 (рак нирок) – 83,46; MCF7 (рак молочної залози) – 73,67; MDA-MB-468 (рак молочної залози) – 78,51
4	95,92	71,02–136,96	EKVX (недрібноклітинний рак легень) – 71,02; UO-31 (рак нирок) – 79,14; MCF7 (рак молочної залози) – 74,00; T-47D (рак молочної залози) – 76,02
5*	99,08	67,32–128,62	HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) – 80,72; A498 (рак нирок) – 79,27; UO-31 (рак нирок) – 67,32

*Сполуку **5** (5-бензоїлокси-7-(4-хлорфеніл)-1,3-бензоксатиол-2-он) отримали за методикою [13].



Противухлинну активність синтезованих сполук вивчали *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати, раку ЦНС) за дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л, унаслідок якого визначали відсоток росту клітин ліній раку порівняно з контролем. За результатами скринінгу тестовані сполуки здебільшого виявили помірну активність (див. таблицю). Варто відмітити сильний цитостатичний ефект 5-гідрокси-7-(2,5-дихлорфеніл)-1,3-бензоксатиол-2-ону **2u**, який ефективно пригнічував ріст злоякісних новоутворень лінії MDA-MB-435.

Отже, проведеними дослідженнями визначено, що 2-арил-1,4-бензохінони мають високу хімічну активність та регіоселективність у реакціях з тіокарбамідом, а синтезовані на їхній основі 7-арил-5-гідрокси-1,3-бензоксатиол-2-они **2a–z** показують помірну противухлинну активність.

Експериментальна частина. Температури плавлення синтезованих сполук визначали у відкритих капілярних трубках і не відкоректовували. Спектри ЯМР ^1H записували на приладах Varian Mercury (300 МГц) (сполука **4**), Varian Mercury (400 МГц) (сполуки **1b**, **1c**, **1n**) та Bruker DRX500 (500 МГц) (сполуки **2g**, **2j**, **2q**, **2t–v**), розчинники – ДМСО- D_6 та ДМСО- D_6+CCl_4 . Хімічні зміщення (δ , м. ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м. ч.), константи спінової взаємодії зазначено у герцах. Мас-спектри записували на хромато-мас-спектрометрі Finnigan MAT INKOS-50. 1,4-Бензохінон отримували окисненням гідрохінону броматом калію за методом МакКоя [17].

2-Арил-1,4-бензохінони 1a–z синтезували арилюванням 1,4-бензохінону діазонієвими солями за методикою [18], константи сполук **1a**, **1d–g**, **1j–m**, **1o–w**, **1z** відповідають наведеним у [18–25].

2-(4-Етилфеніл)-1,4-бензохінон 1b. Вихід 92 %. Жовто-коричневі кристали; $T_{\text{пл}} = 104\text{--}105$ °С (розкл.) (етанол). Спектр ЯМР ^1H δ : 1,52 т (3H, $J = 7,6$, CH_3), 2,68 к (2H, $J = 7,4$, CH_2), 6,85–6,95 м (3-, 5-, 6- $\text{H}_{\text{хінон}}$), 7,27 д (2H, $J = 8,4$, C_6H_4), 7,42 д (2H, $J = 8,0$, C_6H_4). Знайдено, %: С 79,16; Н 5,62. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$. Обчислено, %: С 79,23; Н 5,70.

2-(4-н-Бутилфеніл)-1,4-бензохінон 1c. Вихід 77 %. Жовто-коричневі кристали; $T_{\text{пл}} = 64\text{--}64,5$ °С (етанол). Спектр ЯМР ^1H δ : 0,94 т (3H, $J = 7,4$, CH_3), 1,36 секстет (2H, $J = 7,2$, CH_2), 1,61 квінтет (2H, $J = 7,4$, CH_2), 2,63 т (2H, $J = 7,4$, CH_2), 6,84–6,94 м (3-, 5-, 6- $\text{H}_{\text{хінон}}$), 7,24 д (2H, $J = 7,2$, C_6H_4), 7,41 д (2H, $J = 7,6$, C_6H_4). Знайдено, %: С 79,91; Н 6,80. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Обчислено, %: С 79,97; Н 6,71.

2-(2-Фторфеніл)-1,4-бензохінон 1h. Вихід 78 %. Коричневі кристали; $T_{\text{пл}} = 120\text{--}121$ °С (розкл.) (етанол). Знайдено, %: С 71,25; Н 3,54. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{FO}_2$. Обчислено, %: С 71,29; Н 3,49.

2-(3-Фторфеніл)-1,4-бензохінон 1i. Вихід 85 %. Коричневі кристали; $T_{\text{пл}} = 125\text{--}126$ °С (розкл.) (етанол). Знайдено, %: С 71,12; Н 3,44. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{FO}_2$. Обчислено, %: С 71,29; Н 3,49.

2-(4-Ацетамінофеніл)-1,4-бензохінон 1n. Вихід 88 %. Оранжеві кристали; $T_{\text{пл}} = 198\text{--}199$ °С (розкл.) (етанол–ДМФА, 3:1). Спектр ЯМР ^1H δ : 2,07 с (3H, CH_3), 6,82–6,92 м (3-, 5-, 6- $\text{H}_{\text{хінон}}$), 7,45 д (2H, $J = 8,8$, C_6H_4), 7,67 д (2H, $J = 8,8$, C_6H_4), 10,12 с (1H, NH). Знайдено, %: С 69,48; Н 4,65. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Обчислено, %: С 69,70; Н 4,60.

2-(5-Трифторметил-2-хлорфеніл)-1,4-бензохінон 1x. Вихід 69 %. Жовто-коричневі кристали; $T_{\text{пл}} = 86\text{--}87$ °С (етанол). Знайдено, %: С 54,32; Н 2,07. $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 54,47; Н 2,11.

2-(4-Метил-3-хлорфеніл)-1,4-бензохінон 1у. Вихід 83 %. Жовті кристали; $T_{пл} = 190\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ацетон). Спектр ЯМР ^1H δ : 2,43 с (3H, CH₃), 6,83–6,92 м (3-, 5-, 6-H_{хінон}), 7,32–7,37 м (2H, C₆H₃), 7,53 с (1H, C₆H₃). Знайдено, %: С 67,19; Н 3,94. C₁₃H₉ClO₂. Обчислено, %: С 67,11; Н 3,90.

Загальна методика синтезу 7-арил-5-гідрокси-1,3-бензоксатиол-2-онів 2а–z.

До розчину 2,3 г (0,03 моль) тіокарбаміду в 40 мл 2 н. хлоридної кислоти поступово, перемішуючи, додавали розчин (або суспензію) 0,02 моль відповідного 2-арил-1,4-бензохінону **1а–z** в 20 мл крижаної оцтової кислоти. Суміш залишали за кімнатної температури на 1 год, кип'ятили 1–1,5 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували, промивали на фільтрі водою і перекристалізовували із відповідного розчинника або суміші розчинників.

5-Гідрокси-7-феніл-1,3-бензоксатиол-2-он 2а. Сполуку отримували за методикою [13].

7-(4-Етилфеніл)-5-гідрокси-1,3-бензоксатиол-2-он 2b. Вихід 79 %. Сірі кристали; $T_{пл} = 142\text{--}143\text{ }^{\circ}\text{C}$ (етанол). Знайдено, %: С 66,10; Н 4,40; S 11,89. C₁₅H₁₂O₃S. Обчислено, %: С 66,16; Н 4,44; S 11,77.

7-(4-н-Бутилфеніл)-5-гідрокси-1,3-бензоксатиол-2-он 2с. Вихід 67 %. Білі кристали; $T_{пл} = 144\text{--}145\text{ }^{\circ}\text{C}$ (етанол). Знайдено, %: С 68,11; Н 5,46; S 10,51. C₁₇H₁₆O₃S. Обчислено, %: С 67,98; Н 5,37; S 10,67.

7-(4-Етоксифеніл)-5-гідрокси-1,3-бензоксатиол-2-он 2d. Вихід 73 %. Сірі кристали; $T_{пл} = 187\text{--}188\text{ }^{\circ}\text{C}$ (етанол). Спектр ЯМР ^1H δ : 1,40 т (3H, J = 6,6, CH₃), 4,07 к (2H, J = 7,2, CH₂), 6,78 д (1H, J = 2,8, 4-H), 6,95 д (1H, J = 2,8, 6-H), 6,98 д (2H, J = 8,8, C₆H₄), 7,50 д (2H, J = 8,8, C₆H₄), 9,65 шс (1H, OH). Знайдено, %: С 62,60; Н 4,25; S 11,21. C₁₅H₁₂O₄S. Обчислено, %: С 62,49; Н 4,20; S 11,12.

7-(4-Ацетилфеніл)-5-гідрокси-1,3-бензоксатиол-2-он 2е. Вихід 84 %. Білі кристали; $T_{пл} = 184\text{--}185\text{ }^{\circ}\text{C}$ (етанол–ДМФА, 1:1). Знайдено, %: С 62,80; Н 3,46; S 11,28. C₁₅H₁₀O₄S. Обчислено, %: С 62,93; Н 3,52; S 11,20.

5-Гідрокси-7-(2-метоксикарбонілфеніл)-1,3-бензоксатиол-2-он 2f. Вихід 60 %. Білі кристали; $T_{пл} = 196\text{--}197\text{ }^{\circ}\text{C}$ (етанол–ДМФА, 5:1). Знайдено, %: С 71,59; Н 3,47; Cl 13,11. C₁₆H₉ClO₂. Обчислено, %: С 71,52; Н 3,38; Cl 13,19.

5-Гідрокси-7-(3-трифторметилфеніл)-1,3-бензоксатиол-2-он 2g. Вихід 89 %. Білі кристали; $T_{пл} = 211\text{--}212\text{ }^{\circ}\text{C}$ (етанол–вода, 1:1). Спектр ЯМР ^1H δ : 6,87 д (1H, J = 2,7, 4-H), 6,99 д (1H, J = 2,7, 6-H), 7,67 д (2H, C₆H₄), 7,86 м (2H, C₆H₄), 9,59 с (1H, OH). Мас-спектр, m/z (I, %): 313 (M⁺+1, 8), 312 (M⁺, 52), 257 (14), 256 (100), 255 (18), 228 (9), 199 (11), 187 (29), 183 (10), 151 (18), 115 (11), 85 (14), 69 (11). Знайдено, %: С 53,69; Н 2,21; S 10,18. C₁₄H₇F₃O₃S. Обчислено, %: С 53,85; Н 2,26; S 10,27.

5-Гідрокси-7-(2-фторфеніл)-1,3-бензоксатиол-2-он 2h. Вихід 61 %. Білі кристали; $T_{пл} = 178\text{--}179\text{ }^{\circ}\text{C}$ (етанол). Знайдено, %: С 59,50; Н 2,66; S 12,29. C₁₃H₇FO₃S. Обчислено, %: С 59,54; Н 2,69; S 12,23.

5-Гідрокси-7-(3-фторфеніл)-1,3-бензоксатиол-2-он 2i. Вихід 84 %. Білі кристали; $T_{пл} = 186\text{--}187\text{ }^{\circ}\text{C}$ (етанол). Знайдено, %: С 59,66; Н 2,75; S 12,18. C₁₃H₇FO₃S. Обчислено, %: С 59,54; Н 2,69; S 12,23.

5-Гідрокси-7-(4-фторфеніл)-1,3-бензоксатиол-2-он 2j. Вихід 73 %. Білі кристали; $T_{пл} = 192\text{--}193\text{ }^{\circ}\text{C}$ (етанол–вода, 1:1). Спектр ЯМР ^1H δ : 6,83 д (1H, J = 2,0, 4-H), 7,13 д (1H, J = 2,0, 6-H), 7,31 м (2H, C₆H₄), 7,65 м (2H, C₆H₄), 9,85 с (1H, OH). Знайдено, %: С 59,44; Н 2,63; S 12,13. C₁₃H₇FO₃S. Обчислено, %: С 59,54; Н 2,69; S 12,23.

5-Гідрокси-7-(3-хлорфеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2к. Сполуку отримали за методикою [13].

5-Гідрокси-7-(4-хлорфеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2л. Сполуку отримали за методикою [13].

5-Гідрокси-7-(4-бромфеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2м. Вихід 74 %. Світло-коричневі кристали; $T_{пл} = 200\text{--}201\text{ }^\circ\text{C}$ (ізопропанол). Знайдено, %: С 48,38; Н 2,22; S 9,80. $C_{13}H_7BrO_3S$. Обчислено, %: С 48,32; Н 2,18; S 9,92.

7-(4-Ацетамінофеніл)-5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-он 2п. Вихід 64 %. Білі кристали; $T_{пл} = > 330\text{ }^\circ\text{C}$ (розкл.) (ДМФА). Знайдено, %: С 59,70; Н 3,61; S 10,73. $C_{15}H_{11}NO_4S$. Обчислено, %: С 59,79; Н 3,68; S 10,64.

5-Гідрокси-7-(2-нітрофеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2о. Вихід 62 %. Жовто-коричневі кристали; $T_{пл} = 230\text{--}232\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол). Знайдено, %: С 54,09; Н 2,49; S 11,01. $C_{13}H_7NO_5S$. Обчислено, %: С 53,98; Н 2,44; S 11,08.

5-Гідрокси-7-(3-нітрофеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2р. Вихід 78 %. Білі кристали; $T_{пл} = 264\text{--}265\text{ }^\circ\text{C}$ (розкл.) (етанол–ДМФА, 3:1). Знайдено, %: С 54,13; Н 2,41; S 11,20. $C_{13}H_7NO_5S$. Обчислено, %: С 53,98; Н 2,44; S 11,08.

5-Гідрокси-7-(4-диформетилгіофеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2q. Вихід 66 %. Білі кристали; $T_{пл} = 137\text{--}138\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол–вода, 1:1). Спектр ЯМР 1H δ : 6,85 д (1H, $J = 2,7$, 4-H), 6,96 д (1H, $J = 2,7$, 6-H), 7,20 т (1H, $J_{H-F} = 56$, SCHF₂), 7,65 д (2H, C₆H₄), 7,67 д (2H, C₆H₄), 9,54 с (1H, OH). Мас-спектр, m/z (I, %): 326 (M⁺, 24), 219 (15), 188 (11), 187 (100), 158 (14), 134 (9), 115 (16), 89 (10), 85 (15), 51 (19). Знайдено, %: С 51,60; Н 2,41; S 19,77. $C_{14}H_8F_2O_3S_2$. Обчислено, %: С 51,53; Н 2,47; S 19,65.

5-Гідрокси-7-(3,4-диметилфеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2г. Вихід 69 %. Білі кристали; $T_{пл} = 193\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол). Знайдено, %: С 66,08; Н 4,47; S 11,72. $C_{15}H_{12}O_3S$. Обчислено, %: С 66,16; Н 4,44; S 11,77.

5-Гідрокси-7-(2,3-дихлорфеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2с. Вихід 65 %. Коричневі кристали; $T_{пл} = 206\text{--}207\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол–вода, 1:1). Знайдено, %: С 49,95; Н 1,96; S 10,19. $C_{13}H_6Cl_2O_3S$. Обчислено, %: С 49,86; Н 1,93; S 10,24.

5-Гідрокси-7-(2,4-дихлорфеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2т. Вихід 63 %. Сірі кристали; $T_{пл} = 207\text{--}208\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол–ДМФА, 5:1). Спектр ЯМР 1H δ : 6,70 д (1H, $J = 1,8$, 4-H), 7,22 д (1H, $J = 1,8$, 6-H), 7,54 м (2H, C₆H₃), 7,77 с (1H, C₆H₃), 9,92 с (1H, OH). Знайдено, %: С 49,70; Н 1,89; S 10,11. $C_{13}H_6Cl_2O_3S$. Обчислено, %: С 49,86; Н 1,93; S 10,24.

5-Гідрокси-7-(2,5-дихлорфеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2и. Вихід 67 %. Сірі кристали; $T_{пл} = 218\text{--}219\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол–ДМФА, 5:1). Спектр ЯМР 1H δ : 6,72 д (1H, $J = 2,2$, 4-H), 7,23 д (1H, $J = 2,2$, 6-H), 7,57 м (2H, C₆H₃), 7,62 д (1H, C₆H₃), 9,93 с (1H, OH). Знайдено, %: С 49,68; Н 1,85; S 10,29. $C_{13}H_6Cl_2O_3S$. Обчислено, %: С 49,86; Н 1,93; S 10,24.

5-Гідрокси-7-(3,4-дихлорфеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2v. Вихід 78 %. Сірі кристали; $T_{пл} = 219\text{--}220\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол–ДМФА, 5:1). Спектр ЯМР 1H δ : 6,81 д (1H, $J = 2,5$, 4-H), 6,98 д (1H, $J = 2,5$, 6-H), 7,54 д.д (1H, C₆H₃), 7,60 д (1H, C₆H₃), 7,74 д (1H, C₆H₃), 9,57 с (1H, OH). Мас-спектр, m/z (I, %): 314 (M⁺+2, 31), 313 (M⁺+1, 8), 312 (M⁺, 48), 258 (21), 256 (32), 223 (37), 222 (16), 221 (100), 201 (10), 199 (14), 158 (12), 110 (13), 85 (10). Знайдено, %: С 49,82; Н 1,97; S 10,15. $C_{13}H_6Cl_2O_3S$. Обчислено, %: С 49,86; Н 1,93; S 10,24.

5-Гідрокси-7-(3,5-дихлорфеніл)-1,3-бензоксатіол-2-он 2w. Вихід 95 %. Сірі кристали; $T_{пл} = 229\text{--}230\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол–вода, 1:1). Знайдено, %: С 49,69; Н 1,92; S 10,19.

$C_{13}H_6Cl_2O_3S$. Обчислено, %: С 49,86; Н 1,93; S 10,24.

5-Гідрокси-7-(5-трифторметил-2-хлорфеніл)-1,3-бензоксатиол-2-он 2x.

Вихід 64 %. Сірі кристали; $T_{пл} = 214\text{--}215\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол). Знайдено, %: С 48,40; Н 1,68; S 9,17. $C_{14}H_6ClF_3O_3S$. Обчислено, %: С 48,50; Н 1,74; S 9,25.

5-Гідрокси-7-(4-метил-3-хлорфеніл)-1,3-бензоксатиол-2-он 2y. Вихід 75 %.

Сірі кристали; $T_{пл} = 213\text{--}214\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол). Знайдено, %: С 57,60; Н 3,13; S 10,99. $C_{14}H_9ClO_3S$. Обчислено, %: С 57,44; Н 3,10; S 10,95.

5-Гідрокси-7-(4-метил-2-нітрофеніл)-1,3-бензоксатиол-2-он 2z. Вихід 65 %.

Коричневі кристали; $T_{пл} = 176\text{--}178\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол). Знайдено, %: С 55,57; Н 3,04; S 10,99. $C_{14}H_9NO_5S$. Обчислено, %: С 55,44; Н 2,99; S 10,87.

2,5-Дифеніл-1,4-бензохінон 3. Реакцію проводили в тришийковій колбі ємністю 250 мл, спорядженій мішалкою, крапельною лійкою, термометром і зворотним холодильником. До суспензії 30 г безводного $AlCl_3$ в 50 мл сухого бензолу повільно, перемішуючи, впродовж 2 год додавали розчин 10 г 1,4-бензохінону в 100 мл сухого бензолу. Температуру реакційної суміші підтримували в межах $35\text{--}40\text{ }^\circ\text{C}$. Після завершення додавання хінону перемішування продовжували ще 5 год за кімнатної температури, після чого реакційну суміш виливали на 200 г льоду з 25 мл HCl . Перемішували до утворення однорідної коричневої емульсії, тоді відігнали бензол з водяною парою. Твердий залишок відділяли, промивали гарячою водою, сушили. Отриманий сухий продукт швидко нагрівали до кипіння в суміші з 270 мл оцтової кислоти і 2,1 г хром(VI) оксиду. Гарячий розчин фільтрували. При охолодженні фільтрату одержали 4,1 г 2,5-дифеніл-1,4-бензохінону **3**. Вихід 51 %. Жовті кристали; $T_{пл} = 213\text{--}214\text{ }^\circ\text{C}$ (AcOH) ($214\text{ }^\circ\text{C}$ [19]).

5-Гідрокси-4,7-дифеніл-1,3-бензоксатиол-2-он 4. Отримували взаємодією

2,5-дифеніл-1,4-бензохінону **3** з тіокарбамідом за методикою, аналогічною до наведеної вище. Вихід 93 %. Білі кристали; $T_{пл} = 182\text{--}183\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол-ДМФА, 1:2) ($181\text{--}182\text{ }^\circ\text{C}$ [11]). Спектр ЯМР 1H δ : 7,05 с (1H, 6-H), 7,32–7,54 м (8H), 7,63 д (2H), 9,69 с (1H, OH). Знайдено, %: С 71,39; Н 3,83; S 10,19. $C_{19}H_{12}O_3S$. Обчислено, %: С 71,23; Н 3,78; S 10,01.

1. *Velasco W. T., Gomes C. R. B., Vasconcelos T. R. A.* Chemistry and biological activities of 1,3-benzoxathiol-2-ones // *Mini. Rev. Org. Chem.* 2011. Vol. 8. N 1. P. 103–109.
2. *Fiedler H.* Darstellung von Hydroxy-2-oxo- bzw.-2-thion-1,3-benzoxathiolen // *Chem. Ber.* 1962. Bd. 95. N 7. S. 1771–1785.
3. *Klemm K., Geiger B.* Addition von Dithiocarbonsäure-Derivaten an *p*-Chinone // *Liebigs Ann. Chem.* 1969. Bd. 726. S. 103–109.
4. *Rudolf W.-D., Günther E., Augustin M.* Schwefelheterocyclen durch Dithiocarboxylierung von Benzoylacetoneitril // *Tetrahedron.* 1984. Vol. 40. N 2. P. 381–384.
5. *Obushak N. D., Martyak R. L., Matiichuk V. S.* Heterocycles synthesis based on arylation products of unsaturated compounds: XII. Reactions of 2-aryl-1,4-benzoquinones with dithiol compounds // *Russ. J. Org. Chem.* 2005. Vol. 41. N 5. P. 748–752.
6. *Harris R. L. N., Oswald L. T.* The addition of dithiocarbamic acids to *p*-benzoquinone // *Aust. J. Chem.* 1974. Vol. 27. N 6. P. 1309–1316.
7. *Hartmann H., Mohn F.* Kationische Farbstoffe und Vorstufen. VIII. Synthese von kondensierten 1,3-Oxathiolium-Salzen durch Umsetzung von Chinonen mit aromatischen Thioamiden // *J. prakt. Chem.* 1971. Bd. 313. N 4. S. 737–744.

8. *Hartmann H., Mohn F.* Kationische Farbstoffe und Vorstufen. XVI. Styrylcyanine der 1,3-Oxathiolium-Reihe // *J. prakt. Chem.* 1972. Bd. 314. N 3–4. S. 419–427.
9. *Захс Э. Р., Мартынова В. П., Эфрос Л. С.* Синтез и свойства спиропиранов, способных к обратимому раскрытию пиранового кольца // *Химия гетероцикл. соед.* 1979. № 4. С. 435–459.
10. *Fabian K., Hartmann H.* Kationische Farbstoffe und Vorstufen. VI. Versuche zur Cyclisierung von S-Ketomethylen sowie *o*-Hydroxyphenyl-thiolester-Derivaten zu 1,3-Oxathiolium- bzw. 1,3-Dithiolium-Salzen // *J. prakt. Chem.* 1971. Bd. 313. N 4. S. 722–729.
11. *Lau P. T. S., Kestner M.* A one-step synthesis of 5-hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-ones from quinones and thiourea // *J. Org. Chem.* 1968. Vol. 33. N 12. P. 4426–4431.
12. *Thurman D. E., Stollings H. W.* Synthesis of some 5-hydroxynaphth[2,1-*d*]-1,3-oxathiol-2-ones // *J. Heterocycl. Chem.* 1973. Vol. 10. N 1. P. 117–119.
13. *Obushak N. D., Matiichuk V. S., Martyak R. L.* Synthesis of heterocycles based on products of anion arylation of unsaturated compounds. 5. Reaction of 2-aryl-1,4-benzoquinones with thiourea // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2001. Vol. 37. N 7. P. 909–915.
14. *Мартяк Р.* Арилнафтохінони. 5. Синтез 4-арил-5-гідрокси-7,8-диметилнафто-[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-онів // *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2014. Вип. 55. Ч. 2. С. 316–321.
15. *Rondestedt C. S., Jr.* Arylation of unsaturated compounds by diazonium salts (The Meerwein arylation reaction) // *Org. React.* 1976. Vol. 24. P. 225–259.
16. *Sartori G., Maggi R., Bigi F.* et al. Reinvestigation of the Pummerer arylation of quinones: A selective approach to 2,2',5'-trihydroxybiaryls // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1993. N 1. P. 39–42.
17. *McCoy H. N.* A simple method of making quinone // *J. Chem. Educ.* 1937. Vol. 14. N 10. P. 494.
18. *Brassard P., L'Écuyer P.* L'arylation des quinones par les sels de diazonium. I. Sur la synthèse des monoaryl-*p*-benzoquinones // *Can. J. Chem.* 1958. Vol. 36. N 4. P. 700–708.
19. *Kvalnes D. E.* An optical method for the study of reversible organic oxidation-reduction systems. IV. Arylquinones // *J. Am. Chem. Soc.* 1934. Vol. 56. N 11. P. 2478–2481.
20. *Amaro A. R., Oakley G. G., Bauer U.* et al. Metabolic activation of PCBs to quinones: reactivity toward Nitrogen and Sulfur nucleophiles and influence of superoxide dismutase // *Chem. Res. Toxicol.* 1996. N 9. P. 623–629.
21. *Schimmelschmidt K.* Synthesen in der Diphenylenoxyd-Reihe // *Liebigs Ann. Chem.* 1950. Bd. 566. S. 184–206.
22. *Мартяк Р., Обушак М., Матійчук В.* Арилнафтохінони. 2. 2-Арил-1,4-бензохінони в реакції Дільса-Альдера. Синтез 2-бром-6,7-диметил-3-феніл-1,4-нафтохінону та його реакції з основами // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2006. Вип. 47. С. 138–146.
23. *Мартяк Р., Обушак М.* Про взаємодію монозаміщених 1,4-бензохінонів з деякими С-нуклеофілами. Конденсація 2-арил-1,4-бензохінонів з ацетил ацетоном // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2008. Вип. 47. Ч. 2. С. 81–89.
24. *Мартяк Р., Обушак М., Таратула О.* Взаємодія 2-арил-1,4-бензохінонів з енамінами за реакцією Неніцеску // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2009. Вип. 50. С. 194–202.
25. *Fujiwara Y., Domingo V., Seiple I. B.* et al. Practical C-H functionalization of quinones with boronic acids // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133. N 10. P. 3292–3295.

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITI OF 7-ARYL-5-HYDROXY-1,3-BENZOXATHIOL-2-ONES

R. Martyak¹, V. Matychuk¹ V. Skrobala²

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: martyak@ukr.net;*

²*Communal 5th City Hospital,
Konovaltsya Str., 26, 79013 Lviv, Ukraine*

2-Aryl-1,4-benzoquinones **1a-z** were obtained in the reaction between arenediazonium salts and 1,4-benzoquinone in aqueous medium at the presence of sodium acetate (Meerwein arylation).

It was found that benzoxathiole ring formation occurs in reactions of compounds **1a-z** with excess of thiocarbamide in dilute acids medium. The 7-aryl-5-hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-ones **2a-z** were obtained in the yield of 60–95 %. The regioselectivity of these reactions was established and explained.

It was shown that 2,5-diphenyl-1,4-benzoquinone **3** reacts with excess of thiocarbamide in dilute acids medium under heating to form 5-hydroxy-4,7-diphenyl-1,3-benzoxathiol-2-one **4**. Quinone **3** was obtained by the Pummerer arylation of 1,4-benzoquinone with benzene.

The structure of the synthesized compounds were confirmed by elemental analyze, ¹H NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Antitumor activity of substituted 1,3-benzoxathiol-2-ones studied *in vitro* in 60 cancer cell lines. As a result of screening tests compounds in most cases shows moderate activity.

Key words: 1,4-benzoquinone, 2-aryl-1,4-benzoquinones, diazonium salts, arylation, 7-aryl-5-hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-ones, antitumor activity.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2016

Прийнята до друку 04.01.2017