composed of three important parts: long carbon chain, benzene ring, and tricarbonylmethane group, which can ionize in the enol-form, so that the form of the structure resembles such a compound as an anionic detergent. However, measurement of surface activity and haemolytic power, which might be positive in the case of the so-called detergent, were perfectly negative.

It is of interest that, of the two albumins tested, serum albumin antagonised the antibacterial activity of 3-acyl-4-hydroxycoumarin, while egg albumin was inert. The low activities of 3-acyl-4-hydroxycoumarins when tested in serum broth may be due to the presence of this protein.

Further tests on the influence of thiol compounds on enol-double bond conjugated to carbonyl group and of heavy metals to form complex salts did not supply any data to clarify the mechanism of the antibacterial activities of these 3-acyl-4-hydroxycoumarins.

We are indebted to Prof. Dr. S. Akiya for his advice during our research and wish to thank Prof. Dr. E. Ochiai of Pharmaceutical Institute, University of Tokyo, for giving us cetylbenzyl-dimethyl-ammonium chloride, and members of the Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo, and the National Institute of Health, Japan, for giving us some strains of bacteria.

Summary

1) Several 4-hydroxycoumarins having acyl-groups in 3-position were tested as to their antibacterial properties against nine bacteria in several cultivating media in vitro.

The length of the acyl-side chains was found to be an important factor for the activity. 3-*n*-Decanoyl derivative was found to be the most active compound. It could prevent the growth of *Staph. aureus* in a dilution of 1:64000000 in Knight's medium.

2) Some 3-alkyl-4-hydroxycoumarins and 6-methyl-4-hydroxy-3-octanoylpyrone-2 were tested as to their activities in order to compare them with the above mentioned compounds.

Both the former, which lacks the tricarbonylmethane group, and the latter, which lacks benzene ring were less active compared with the corresponding 3-acyl derivatives.

3) The most active compound, 3-*n*-decanoyl-4-hydroxycoumarin was tested as to its toxicity in mice.

4) 3-Acyl-4-hydroxycoumarins were tested as to a number of properties, which are commonly positive for detergents, such as surface activity and haemolytic power, but these tests were found to be negative.

5) The low antibacterial activities of 3-acyl-4-hydroxycoumarins when tested in serum broth may be due to the serum albumin present, which was found to antagonise the activity, while egg albumin was inert.

6) The influences of copper or cobalt ions, and cysteine, on the antibacterial activities of these 3-acyl derivatives were tested. No remarkable effects of these substances were found.

(Received November 20, 1950)

66. Tozaburo Kurihara und Takuo Ito: Über die Derivate von Thioxanthon.

(Pharmazeut. Hochschule zu Gifu*)

Um diejenigen Stoffe synthetisch darzustellen, die gegen die Gramnegativ-Bazillen die Antibazillus-Kraft besitzen, haben wir die Derivate von 2,8-Diamino- und 2-Alkylamino-8-chlorthioxanthon und ihre 5-Dioxyde synthetisiert. Diaminthioxanthon wurde in folgenderweise dargestellt: Nach der Kondensation von Thiophenol mit Diazoniumchlorid der Anthranilsäure war das Kondensationsprodukt mit der Schwefelsäure ringgeschlossen und das dabei gewonnene Thioxanthon wurde nitriert, dann reduziert mit Zinnchlorür.

Die direkte Nitrierungsmethode von Thioxanthon ist in der Literatur noch nicht erwähnt, sie hat jedoch den Vorteil, die synthetischen Prozesse zu verkürzen, da die

* Kokonoe-cho, Gifu.

Dinitroverbindung durch Nitrierung mit Schwefel- und Salpetersäure leicht herzustellen ist, und man braucht nicht, wie bis jetzt,¹⁾ als das Ausgangsmaterial die Chlornitrobenzoesäure anzuwenden. Und ferner wurde das Chloraminothioxanthon dadurch erhalten, dass das *p*-Chlorthiophenol mit der 5-Nitro-2-chlorbenzoesäure bei Gegenwart von Natriumbicarbonat kondensiert, ringgeschlossen und dann reduziert wurde. Bei dieser Kondensation wurde die Ausbeute durch die Anwendung des Propylalkohols bis zu 70% erhöht. Die 5-Dioxyde der obenerwähnten Stoffe wurden nach der quantitativen Oxydation der Nitroverbindungen mit Natriumbichromat und darauf folgender Reduktion mit Zinnchlorür hergestellt, wobei jedoch die 5-Monooxyde nicht erfasst werden konnten. Die Alkylierung der Aminothioxanthone wurde durch Einwirkung von Alkylhalogeniden mit meistens guter Ausbeute erzielt.

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften dieser Substanzen sind in der Tabelle zusammengestellt. Den Untersuchungen dieser synthetisch dargestellten Stoffe nach zu urteilen, ob sie die Entwicklung der Typhusbazillen hemmen können oder nicht, scheinen die Chloraminothioxanthon-Derivate erfolgreich zu sein.

Ueber Näheres wird in einem anderen Berichte erwähnt werden.

Beschreibung der Versuche

Nitrierung von Thioxanthon—Zu dem Gemisch von 30 cc. konz. Schwefel- und Salpetersäure wurden unter fortwährendem Rühren bei 20–30° die Schwefelsäure-Lösung von 3 g. Thioxanthon zugetropft. Nach 5–6 Stunden dauerndem Umrühren wurden die Reaktionsprodukte mit Eiswasser zuerst übergossen, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit 15 cc. Nitrobenzol auskristallisiert. Die Ausbeute betrug 2.1 g. Schmp. 273°. Liess man sie in der Kälte reagieren, so wurde das Mononitrothioxanthon gewonnen.

5-Nitro-2-(*p*-chlorthiophenoxy)-benzoesäure—19.6 g. *p*-Chlorthiophenol und 23 g. Natriumbicarbonat wurden nach und nach in die propylalkoholische Lösung von 24 g. 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure eingebracht und unter Rückfluss auf dem Wasserbade etwa 24 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde bis zum 2/3 Volumen eingengt und mit Wasser extrahiert. Der wässrige Extrakt wurde mit HCl sauer gemacht und filtriert. Beim Umkristallisieren aus Alkohol wurden weissgelbe Nadeln vom Schmp. 175° erhalten. Die Ausbeute betrug 27.5 g.

$C_{13}H_7O_4SNCl$ —Ber.: C, 50.58; H, 2.26. Gef.: C, 50.46; H, 1.88.

2-Chlor-8-nitrothioxanthon—180 cc. Schwefelsäure wurde allmählich mit 20 g. 5-Nitro-2-(*p*-chlorthiophenoxy)-benzoesäure versetzt und unter häufigem Umschütteln im Oelbad 2 Stunden erhitzt, wobei die Temperatur auf 100° gehalten wurde. Das etwas erkaltete Reaktionsgemisch wurde dann unter Umrühren auf 600 g. Eis gegossen, wobei man das entstandene Chlornitrothioxanthon abfiltrierte, mit Wasser auswusch und aus Essigsäureanhydrid umkristallisierte. Schmp. 263°. Ausbeute: 18 g.

$C_{13}H_6O_3SNCl$ —Ber.: C, 53.52; H, 2.08. Gef.: C, 52.85; H, 2.53.

2-Chlor-8-nitrothioxanthon-5-dioxyd—10 g. 2-Chlor-8-nitrothioxanthon wurde in 400 cc. Essigsäure gelöst, 5 g. CrO_3 versetzt und auf dem Drahtnetz unter Rückfluss eine halbe Stunde lang erhitzt. Nach der Kühlung wurden die Niederschläge abgesaugt, ausgewaschen und aus Essigsäureanhydrid umkristallisiert. Schmp. 248°. Ausbeute: 11 g.

$C_{13}H_6O_5SNCl$ —Ber.: C, 48.34; H, 1.87. Gef.: C, 47.95; H, 2.01.

2-Chlor-8-aminothioxanthon-5-dioxyd—11 g. 2-Chlor-8-nitrothioxanthon-5-dioxyd wurde in etwa 1 l. Essigsäure gelöst und mit der HCl gesättigten essigsäure-Lösung von 30 g. Zinnchlorür versetzt. Diese Mischung wurde auf 50° gehalten, dann bei 85° 3 Stunden erwärmt. Die hierbei ausgeschiedenen Substanzen wurden filtriert, mit NaOH alkalisch gemacht und aus Aceton kristallisiert. Schmp. 312°. Ausbeute: 7 g.

$C_{13}H_8O_3SNCl$ —Ber.: N, 4.77. Gef.: N, 4.65.

2-Chlor-8-(2-amino-4-methylthiazolyl)-aminothioxanthon—0.7 g. 2-Chlor-8-aminothioxanthon und 0.6 g. 2-Acetamino-4-methyl-5-bromthiazol wurden in 20 cc. Pyridin gelöst und nach 5-stündigem Erhitzen auf 120–130°, wurde die Reaktionslösung im Vacuum verdampft. Die Niederschläge wurden abgesaugt und mit 5 cc. 10% HCl 0.5 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt, mit aktiver Kohle behandelt, dann alkalisch gemacht. Die hierbei entstandenen Produkte gaben beim Umkristallisieren aus Alkohol weissgelbe Nadeln von Schmp. 246°. Ausbeute: 1.1 g.

$C_{17}H_{12}O_2S_2N_2Cl$ —Ber.: N, 11.24. Gef.: N, 11.13.

1) Fritz, Mayer: Ber. 42, 3054; E. D. Amstutz: J. Am. Chem. Soc. 70, 138 (1948).

Die Eigenschaften der Derivate von Thioxanthon.

R	—C ₄ H ₉	—COC ₁₁ H ₂₃	—CH ₂ SO ₃ Na	—CHSO ₃ Na C ₆ H ₁₁ O ₅	—CO—	—SO ₂ —
Mutter Kern	Weisse Nadeln, 232°	Weisse Nadeln 222°	Z. P. 258°	Z. P. 292°	Gelbe Blättern 218°	Rot gelbe Blättern 299° > × 4000	—	Gelbe Nadeln 276°	Weisse Nadeln 255°
—	—	Z. P. 189°	Z. P. 250°	Gelbe Blättern 297° > × 4000	Gelbe Nadeln 266° > × 4000	Rot gelbe Blättern 254°	Schwach Gelbe Nadeln 272° > × 4000	Weisse Nadeln 278°
Weisse Nadeln 242°	Gelbe Nadeln 236°	Z. P. 273°	Z. P. 298°	Schwach gelbe Blättern 234° > × 4000	Rote Nadeln 350° > × 4000	—	Gelbe Nadeln 302° > × 4000	Weisse Blättern 286°
Weisse Nadeln 158°	—	Z. P. 160°	Z. P. 250°	Weisse Nadeln 198°	Gelbe Nadeln 296° > × 4000	Weisse Blättern 220°	Weisse gelbe Nadeln 246° > × 8000	—
Schwach gelbe Nadeln 256°	—	Z. P. 176°	Z. P. 270°	Gelbe Nadeln 289° > × 4000	Rote Nadeln 320°	Gelbe Nadeln 298° > × 8000	Rot gelbe Nadeln 336° > × 8000	—

Die Ziffern zeigen, die Verdünnungsgrade, die die Entwicklung der Thyphusbazillen hemmen können.

Zusammenfassung

1. Eine neue Nitrierungs-Methode von Thioxanthon wurde mitgeteilt.
2. Vierunddreizig neue Derivate von Thioxanthon wurden synthetisiert. Diese Substanzen haben wir durch die Kondensation von Chloraminothioxanthon-Gruppe mit jedem der folgenden Stoffe: Methansulfonsäure, Halogenalkyl, Halogenacyl, Halogen-thiazol, -pyrimidin u.s.w. erhalten.

(Eingegangen am 20 November, 1950)

67. Sakahiko Owari: Synthesis of Some Diaminodiphenyl Sulfone Derivatives

(Iatrochemical Institute of Pharmacological Research Foundation, Tokyo*)

This investigation was undertaken to prepare some diphenyl sulfone derivatives (Table I) for the purpose of certain bacteriostatic survey.

Table I.

No.	R ₁	R ₂	R ₃	m.p. (°C)	m.p. of acetate (°C)
I	NH ₂ CH ₂ —	H—	NH ₂ —	285–286 ^{a)}	
II	CH ₃ —	H—	NH ₂ —	181.5	198
III	HO—	H—	NH ₂ —	176–177 ^{b)}	177–177.5 (diacetate)
IV	HONH—	H—	HO—	160–161 ^{c)}	133 (triacetate)
V	HONH—	H—	NH ₂ —	194 ^{d)}	172 (triacetate)
VI	NH ₂ —	HO—	NH ₂ —	183–184	196–197 (triacetate)
VII	NO ₂ —	HO—	NH ₂ —	171–172 ^{e)}	255–256 (diacetate)
VIII	NO ₂ —	H—	HO—	172–173 ^{e)}	151–152 (monoacetate)

a) m.p. of hydrochloride; b) G. W. Raiziss described its melting point as 193–194°, and 171–172° for its acetate. S. Owari recognized that it shows a double melting point, melting first at 165° and finally at 176–177°; c) and d) were never obtained perfectly pure; e) it shows double melting point, first at 152–153° and finally at the temperature noted in the table.

The compounds (I), (II) and (III) were prepared by the method published in literature,¹⁾²⁾³⁾ but the samples of 4-amino-4'-hydroxy-diphenyl sulfone and its acetate now obtained showed somewhat different melting points with those described by G. W. Raiziss.³⁾

On the occasion of preparing this compound by catalytic reduction of 4-nitro-4'-hydroxy-diphenyl sulfone, the hydroxylamine derivative, compound (IV), was unexpectedly obtained. On account of the insufficient amount of the catalyst (Pd-charcoal), the reaction became weak and stopped as soon as 2 mol. of hydrogen had been absorbed, and a very unstable crystal, m.p. 160–161° (compound IV), was obtained.

The substance was never separated in analytically pure state because of decomposition and polymerisation during recrystallisation.

* Nishigahara, Kita-ku, Tokyo.

1) J. Chem. Soc., **1946**, 466.

2) Beilstein, VI, 416.

3) G. W. Raiziss, et al.: J. Am. Chem. Soc., **61**, 2763 (1939).