$C_{17}H_{16}O_4N_2S$ 計算値 N 8.13, 実験値 N 7.97.

(XI) 0.6 g を濃塩酸 30 cc と直火で 10 時間煮沸し, 冷後水でうすめて脱色後, アルカリ性になると粗製の 2,8-diaminothioxanthene 5-dioxide (I) を得. 稀酢酸から再結晶, 殆んど無色の針状結晶. 収量 0.3 g. mp 219~221°. 上記別法によつて得た標品と混融しても融点降下せず. $C_{19}H_{12}O_2N_2S$ 計算値 C 59.98, H 4.65, N 10.76, 実験値 C 59.71, H 4.57, N 11.05.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Amstutz, *et al.*¹⁾ assumed that the substance obtained on the reduction of 2,8-dinitrothioxanthone 5-dioxide with zinc powder and acetic acid was 2,8-diaminothioxanthene 5-dioxide (I) but the reexamination of this reaction revealed that the reduction product was not (I) but 2,8-diaminothioxanthanol 5-dioxide (II), since the reduction of (II) with hydriodic acid and red phosphorus yielded (I). (I) can also be obtained by the application of fuming sulfuric acid on 3,3'-diaminodiphenylmethane, or by the sulfonation of 3,3'-diacetaminodiphenylmethane with chlorosulfonic acid followed by hydrolysis.

(Received September 25, 1952)

7. 松川泰三, 白川研蔵: 2,8-Dinitrothioxanthene 及びその誘導体の合成 (化学療法剤の研究 第 31 報)

Taizo Matsukawa and Kenzo Sirakawa: Studies on Chemotherapeutics. XXXI.
Synthesis of 2,8-Dinitrothioxanthene and its Derivatives.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報において 2,8-diaminothioxanthene 5-dioxide の合成法について報告したが, その際中間原料として用いた 2,8-dinitrothioxanthone 5-dioxide (I) は既に Amstutz 等¹⁾によつて得られている. 即ち氏等は 5-nitro-2-chlorobenzaldehyde と *p*-nitrothiophenol のナトリウム塩とを縮合させて 5-nitro-2-(*p*-nitrothiophenoxy)-benzaldehyde とし, これを濃硫酸で閉環させ, 生成物を過酸化水素で酸化して (I) に導いている. 著者等は氏等と異なる方法によつて本品を合成したのでここに報告する.

先ず 2,2'-dichloro-5,5'-dinitrodiphenylmethane (II) に多硫化ナトリウム (結晶硫化ナトリウム 1 mol に硫黄 1 乃至 2 原子を添加) を作用させると容易に 2,8-dinitrothioxanthene (III) が生成する. Amstutz 等は上記の 5-nitro-2-(*p*-nitrothiophenoxy)-benzaldehyde を濃硫酸によつて閉環して得られる生成物は (III) 及び 2,8-dinitrothioxanthone の混合物であると推定しているが, これ等の物質を単離してはいない. 著者等は更に (III) を硝酸とクロム酸とで酸化して (I) を好収量で得た. Amstutz 等は本品の融点を 302~307.5° (corr) と述べているが, 著者等の得たものは mp 298~299° (decomp) (corr 309~310°) でほぼこの記載に一致する.

原料として用いた (II) は先に *p*-nitrochlorobenzene のクロルメチル化を試みた際²⁾ 副産品として得られたものであるが, 本品はまた単に *p*-nitrochlorobenzene とパラホルムアルデヒドとを濃硫酸中で加熱しても生成する. 著者等の合成法は Amstutz 等の方法のようにより製造困難な 5-nitro-2-chlorobenzaldehyde や *p*-nitrothiophenol を必要とせず, 極めて容易に実施することが出来る. 唯 *p*-nitrochlorobenzene から (II) への収量は良好でない.

なお (III) を硝酸で酸化すると 2,8-dinitrothioxanthene 5-monoxide (IV) が生成し, 還元により 2,8-

1) Amstutz, Neumoyer: J. Am. Chem. Soc. **69**, 1925 (1947).

2) 松川, 白川: 本誌 **70**, 25 (1950).

diaminothiaxanthene (V) が得られる。更に (III) に氷酢酸中でブロムを反応させるとブロム置換体が生成するが、本品は著しく不安定で単に水、アルコール等で洗浄するのみでハロゲン反応陰性の物質に変わる。本ブロム体をエチルアルコールで処理して得られる ethoxy-2,8-dinitrothiaxanthene は酸化によつて 2,8-dinitrothiaxanthone 5-dioxide (I) を生ずることからその構造は thiaxanthene 核の 10 位にエトキシ基の入つた (VI) と考えられ、従つてブロム体は 2,8-dinitro-10-bromothiaxanthene (VII) であると推定される。(VII) をエチルアルコールの代りにメタノールで処理すると 2,8-dinitro-10-methoxythiaxanthene が生成する。

本研究に当り終始御鞭撻を賜つた研究所長桑田智博士に謹謝する。また元素分析を担当された鈴木、菅、小林、柏木、中田の諸氏に感謝する。

実験の部

2,8-Dinitrothiaxanthene (III) (II) 72 g を 94% アルコール 500 cc に加えて煮沸し、かきまぜながらこれに、予め結晶硫化ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) 75 g, 硫黄 15 g 及びアルコール 200 cc を加温して得た多量硫化ナトリウム溶液を 30 分間で滴下。滴下後更に 30 分間加熱を続行し、温時吸引濾過して不溶物を集め、熱アルコール及び熱湯で洗滌後更に 300 cc のアルコール中に移して暫時煮沸し、不溶の結晶を熱時濾取。これをピリジンから再結晶し mp 253~255° の針状結晶 42 g を得。更に酢酸で再結晶し mp 255~256° の微黄色針状結晶。ピリジン、ニトロベンゾールに熱時易溶、水、アルコール、エーテルに不溶。 $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 54.17, H 2.80, N 9.72, 実験値 C 54.22, H 2.79, N 9.38, 9.75。

2,8-Dinitrothiaxanthone 5-dioxide (I) (III) 6.5 g を硝酸 (比重 1.5) 40 cc に氷冷しながら投入し、更に無水クロム酸 10 g を水 7 cc に溶解した液を徐々に注入し、室温で約 1 時間放置後多量の水を加え、析出する針状結晶を濾取。収量 7.5 g. mp 298~299° (decomp) (corr 309~310°)。酢酸から再結晶し無色針状結晶。ピリジンに熱時易溶、氷酢酸に熱時かなり溶解するが、水、アルコール、エーテルに不溶。 $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 46.72, H 1.81, N 8.14, S 9.59, 実験値 C 47.24, H 1.64, N 8.03, S 9.80。

2,8-Dinitrothiaxanthene 5-monoxide (IV) (III) 1 g を氷冷した濃硝酸 (比重 1.5) 20 cc 中に一度に投入し、ふりまぜて溶解した後 2 時間室温に放置後多量の水を加えて析出する無色結晶を集める。酢酸で再結晶し無色柱状結晶。収量 0.7 g. mp 223° (decomp). $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 51.31, H 2.65, S 10.54, 実験値 C 51.31, H 2.95, S 10.03。

2,8-Diaminothiaxanthene (V) (III) 3.2 g を金属錫 9 g とともに濃塩酸 50 cc と氷酢酸 20 cc の混液に加えて煮沸すると (III) に次第に溶解し、還元生成物が錫の複塩となつて漸次析出。1 時間煮沸後放冷し不溶の無色柱状結晶を濾取、水酸化アルカリ溶液で処理分解して不溶の結晶を濾取水洗。mp 186~188° の結晶 2.4g を得。アルコールから再結晶し mp 188~190° の鱗片状結晶。 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 68.39, H 5.30, S 14.04, 実験値 C 68.55, H 5.37, S 13.87。アセタート: (V) 0.8 g を氷酢酸 5 cc に溶解し、室温で無水酢酸 3 g を注入すると直ちに発熱して反応し、結晶が析出。これを集め稀酢酸で再結晶し mp 280~281° (decomp) の無色針状結晶として 2,8-diacetaminothiaxanthene を得。 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 65.36, H 5.16, N 8.97, 実験値 C 65.76, H 5.35, N 9.08。

2,8-Dinitro-10-ethoxythiaxanthene (VI) ブロム 2 g を氷酢酸 70 cc に溶解し、(III) 2 g を加えて水浴上で加熱すると次第に溶解。3.5 時間加温後放冷し析出するブロム体を濾取し、氷酢酸で洗滌する。本ブロ

ム体 (VII) を無水アルコールから再結晶しハロゲン反応陰性の針状結晶が析出。更にアセトン・アルコール混液中で再結晶すると mp 217.5° (decomp) の淡黄色針状結晶としてエトキシ体 (VI) を得。C₁₅H₁₂O₅N₂S 計算値 C 54.21, H 3.64, N 8.43, 実験値 C 54.28, H 3.77, N 8.57. (VI) 0.5 g を濃硝酸及びクロム酸で前記のように酸化すると mp 295~297° (decomp) の 2,8-dinitrothiaxanthone 5-dioxide (I) 0.5 g が得られる。酢酸から再結晶した後先に (III) の酸化によつて得た標品と混融によつて一致することを認めた。

2,8-Dinitro-10-methoxythiaxanthene ブロム体 (VII) 0.5 g をメタノール 20 cc, アセトン 50 cc の混液に加えて 15 分間煮沸溶解し, 脱色後減圧濃縮して析出する淡黄色の針状結晶を集めアルコールで再結晶, mp 221~222° (decomp). C₁₄H₁₀O₈N₂S 計算値 C 52.82, H 3.17, N 8.80, 実験値 C 52.92, H 3.41, N 8.88.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Application of sodium polysulfide to 2,2'-dichloro-5,5'-dinitrodiphenylmethane yields 2,8-dinitrothiaxanthene whose reduction gives 2,8-diaminothiaxanthene, and oxidation, 2,8-dinitrothiaxanthone 5-dioxide.

(Received September 25, 1952)

8. 藤川福二郎, 徳岡曉正, 三浦一子, 米谷英資*, 中沢昭三, 尾松徳五郎, 豊田忠昭**:

試験管内に於ける諸種有機化合物の抗菌作用に関する研究 (第1報)

Fukujiro Fujikawa, Akimasa Tokuoka, Kazuko Miura, Eishi Kometani*, Shozo Nakazawa, Tokugoro Omatsu, and Tadaaki Toyoda:** Studies on the Antibacterial Activity of some Organic Compounds *in vitro*.

I. Antibacterial Activity of some Organic Compounds on *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* 209 P, *Escherichia coli* communior, and *Bacillus subtilis*.

(Kyoto College of Pharmacy* and Department of Microbiology, Kyoto Pref. Med. University**)

本報では *p*-Benzochinon 等のヒノン系化合物 9 種及び之等ヒノン系化合物の *mono*- 及び *bis*-Guanylylhydrazon-nitrat 12 種, Anthrachinon 系の化合物 7 種, Thymol 並びに Thymol の誘導体 10 種, Bergenin 等の天然物並びにその誘導体等 9 種及び 1,4-Dioxyxanthon 等の化合物 4 種及び Aminoguanidinbicarbonat 等計 52 種の化合物の黄色葡萄球菌, 大腸菌及び枯草菌に対する *in vitro* の抗菌作用を試験した結果に就いて報告するが試験方法は次の通りである。

1) 可検化合物は何れも 20% の Propylenglycol に溶解しこれを原液とし順次 Bouillon で稀釈した。又各化合物は抗菌力の減弱に注意し使用に臨み溶解する様にした。

2) 可検菌種は黄色葡萄球菌 *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* 209 P 株, 普通大腸菌 *Escherichia coli* communior, 枯草菌 *Bacillus subtilis* の 3 種である。

3) 抗菌力測定は通法の Serial Dilution Method に依つた。即ち pH 7.2 の普通 Bouillon を使用し 37° で 24 時間培養後判定した。

4) 成績の数字は何れも完全発育阻止濃度を示す。

尙ヒノン系化合物の *mono*- 並びに *bis*-Guanylylhydrazonnitrat 系の化合物のみは都合上 1 万倍液を原液として試験を行つた。この試験結果は表に示すように黄色葡萄球菌に対して 8 万倍以上にて完全に発育を阻止したものに Thymochinon I, 1,4-Naphtochinon II, 1,4-Naphtochinon *bis*-Guanylylhydrazonnitrat III, *p*-Nitrothymol IV, *o*-Chlorthymolrhodanid V, 2-Chlor-4-acetylthymol VI があるが特に IV と VI は 32 万倍で

* Yamashina-misasagi, Higashiyama-ku, Kyoto.

** Yoshida-konoecho, Sakyo-ku, Kyoto.