

Fig. 2.

- II (+)-S-benzoyl-pantetheine (alcohol) . . . $\log E \frac{1 \text{ m}}{1 \text{ cm}} = A$
- V S-benzoyl-N-acetyl-cysteamine (alcohol) $\log E \frac{1 \text{ m}}{1 \text{ cm}} = A - 0.2$
- VII S-benzoyl- β -mercapto-propionic acid (alcohol) $\log E \frac{1 \text{ m}}{1 \text{ cm}} = A - 0.4$
- VI S-benzoyl- α -mercapto-acetic acid (alcohol) $\log E \frac{1 \text{ m}}{1 \text{ cm}} = A - 0.6$

Figure 3a shows the spectrum of the copper-II-complex obtained from 2 molecules of pantetheine and one "formula weight" of copper-II-acetate in alkaline solution. The violet complex can best be obtained in solution by dissolving (+)-S-benzoyl-pantetheine in a 1:1 mixture of alcohol-water (10^{-3} molar) containing copper-II-acetate (10^{-3} normal), and adding slowly

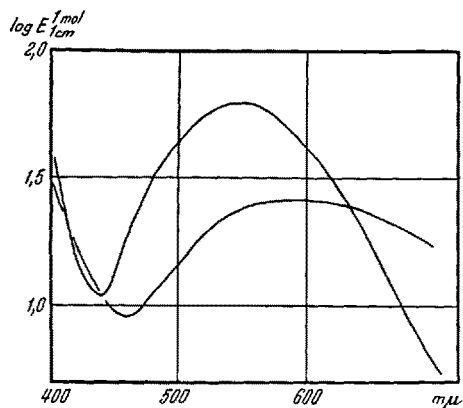


Fig. 3.—Curve a: violet complex of Cu^{++} with pantetheine, Curve b: blue product of deterioration of a (The values of $\log E \frac{1 \text{ m}}{1 \text{ cm}}$ are calculated on the basis of pantetheine present in solution).

NaOH solution to a concentration of about $5 \cdot 10^{-2}$ normal. On standing, the violet colour appears, accompanied by dissolution of the first precipitated copper hydroxide. As saponification of the mercaptate ester proceeds, the odour of benzoic acid ethyl ester develops (in the case of benzoyl-pantetheine). After some days the violet colour yields to a cornflower blue of the same hue as of the copper complex of pantothenic acid (Fig. 3b); the conversion is accelerated by aeration. Neither N-acetyl-cysteamine, nor N,S-diacetyl-cysteamine, nor S-benzoyl-pantetheine-2',4'-phosphate develop any colour under the same conditions. These findings suggest that the hydroxyl as well as the thiol groups are involved in complex formation. Besides offering a possibility for identification of pantetheine and its acyl-derivatives, the reaction has some bearing on the explanation of the activation of the CO-S bond observed for certain metal ions, and communicated some time ago¹. Experiments on this subject will be published in detail elsewhere.

I am indebted to Drs. H. GYSEL and R. ROMETSCH for help in the determination of the spectra reported here, and to Prof. E. E. SNELL for the determination of the biological activity.

R. SCHWYZER

Research Laboratories of Ciba Pharmaceutical Products, Inc., Basle, October 6, 1953.

Zusammenfassung

Die UV.-Spektren von (+)-S-Acetyl-pantethein, (+)-S-Benzoyl-pantethein und von Pantethein wurden bestimmt und werden mit denjenigen anderer Thioäureester verglichen. Pantethein und seine beiden S-Acylderivate geben in alkalischer Lösung mit Kupfer-II-Salzen eine violette Färbung. Die biologische Aktivität des stabilen, kristallisierten (+)-S-Benzoyl-pantetheins entspricht seinem Gehalt an Pantethein.

¹ R. SCHWYZER, abstract of paper read at the "Chemiker-Treffen 1953, Innsbruck" in Angew. Chem. 65, 287 (1953) and Österr. Chem. Ztg. 54, 155 (1953); Helv. chim. Acta 37, 155 (1954).

Über Mercapto-triazinone mit tuberkulostatischer Wirkung

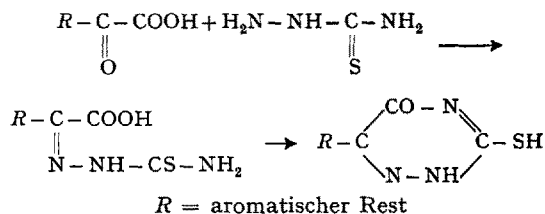
Thiosemicarbazone von aromatischen Aldehyden bzw. Ketonen zeichnen sich durch ihre Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen aus¹. In einer früheren Mitteilung² haben wir über einige Thiosemicarbazone von heterocyclischen Aldehyden berichtet. In Fortsetzung obiger Arbeiten haben wir α -Ketoaldehyde mit Thiosemicarbazid umgesetzt und dabei zum Beispiel aus Phenylglyoxal-monothiosemicarbazon das 5-Phenyl-3-mercapto-1,2,4-triazin erhalten³, das sich *in vivo* als tuberkulostatisch unwirksam erwies. Lässt man an Stelle von α -Ketoaldehyden aromatische α -Ketosäuren auf Thiosemicarbazid einwirken, so lassen sich die gebildeten Thiosemicarbazone zu 6-substituierten 3-Mercapto-1,2,4-triazin-5-onen gemäss folgender Gleichung cyclisieren:⁴

¹ G. DOMAGK, R. BEHNISCH, F. MIETZSCH und H. SCHMIDT, Naturwissenschaften 33, 315 (1946).

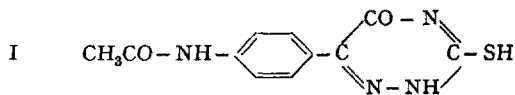
² R. E. HAGENBACH und H. GYSIN, Exper. 8, 184 (1952).

³ L. WOLFF und H. LINDENHAYN, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 4126 (1903). — R. FUSCO, S. ROSSI, G. MANTEGAZZA und R. TOMMASINI, Ann. Chimica 42, 94 (1952).

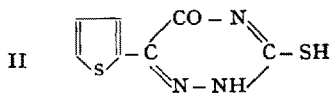
⁴ J. BOUGAULT und L. DANIEL, C. r. Acad. Sci. 186, 151 (1928).



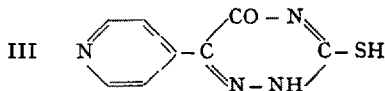
In unsern chemotherapeutischen Laboratorien hat J. HIRSCH¹ diese Triazinone auf ihre tuberkulostatische Wirksamkeit an Mäusen geprüft. Da dem 6-Phenyl-3-mercapto-1, 2, 4-triazin-5-on² eine schwache tuberkulostatische Wirksamkeit zukommt, wurde versucht, durch systematische Substitution im Phenylkern zu wirksameren Substanzen zu gelangen. Unter einer grösseren Zahl von Verbindungen zeigte nur das p-Acetylaminophenyl-derivat der Formel I eine sichere tuberkulostatische Wirkung *in vivo*, während Halogen-, Alkoxy-, Alkylthio-, Oxy-, Alkylsulfonyl-, Methylsulfonylamido-, Alkylureido-, Alkylthioureido-, Nitro-, Amino-, Carboxygruppen als Substituenten im Benzolkern nicht oder völlig ungenügend wirksame Verbindungen lieferten.



Werden an Stelle von Thiosemicarbazonen aromatischer Ketosäuren solche von heterocyclischen α-Ketosäuren zur Cyclisierung verwendet, so entstehen 6-heterocyclisch-substituierte 3-Mercaptotriazinone. Aus 2-Thienylglyoxyssäure-thiosemicarbazon erhielten wir die Verbindung II, die ungefähr die gleiche tuberkulostatische Wirksamkeit aufwies wie Verbindung I.



Ersetzt man den Thienyl- durch den Pyridylrest, so werden Pyridyltriazinone erhalten. Während 2- und 3-Pyridyltriazinone *in vivo* völlig unwirksam waren, zeigte die 4-Pyridylverbindung III die beste tuberkulostatische Wirkung aller untersuchten Triazinone.



In etwa 2facher Dosierung ist diese Substanz gleich wirksam wie Pyridin-3-aldehyd-thiosemicarbazon. Sie ist im Vergleich mit Isonicotinsäurehydrazid (INH) wesentlich weniger aktiv. Trotzdem kommt ihr ein besonderes Interesse zu, weil sie auch gegen INH-resistente Tuberkelbazillen wirksam ist. Ferner ist die Toxizität³ niedriger als bei INH und den besten heterocyclischen Thiosemicarbazonen.

Während in der aromatischen Reihe die dem p-Acetylaminobenzaldehyd-thiosemicarbazon entsprechende Verbindung I ebenfalls eine gute Wirkung zeigt, ist die Übereinstimmung der Wirksamkeit zwischen den

Mercapto-triazinonen und den Thiosemicarbazonen in der heterocyclischen Reihe nicht so gut. Thiophen-2-aldehyd-thiosemicarbazon¹ ist, im Gegensatz zur wirksamen Verbindung II, unwirksam. In der Pyridinreihe zeigen die Thiosemicarbazone sowohl des Pyridin-3- als auch des Pyridin-4-aldehyds eine gute Wirkung *in vivo*¹. Bei den Mercapto-triazinonen hingegen ist nur die Pyridyl-4-Verbindung (Formel III) aktiv, wie dies auch bei den Pyridincarbonsäure-hydraziden der Fall ist.

R. E. HAGENBACH, E. HOEDEL
und H. GYSIN

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. Geigy AG.,
Basel, den 29. Dezember 1953.

Summary

From thiosemicarbazones of aromatic and heterocyclic α-ketoacids, a number of aromatically and heterocyclically substituted mercapto-triazinones were prepared, some of which, especially 6-(*γ*-pyridyl)-3-mercapto-1, 2, 4-triazin-5-one, show definite antitubercular properties and low mammalian toxicity.

¹ Vgl. Exper. 8, 184 (1952).

**Low Angle Reflection in X-Ray Diffraction
Patterns of Bone Tissue**

In an earlier study¹ of the low angle scatter of X-rays from compact human bone, an attempt was made to deduce the dimensions of the apatite particles from the rate of decrease in intensity of scattered radiation with increase in scattering angle. The marked asymmetry of the particle scatter from longitudinal bone sections indicated a pronounced elongation of the apatite particles and a precise alignment of their long axes along the collagen fibres. It was possible to apply the theory of independant particle scatter² directly along the long axis of scatter, and, assuming an ellipsoidal shaped scattering particle, a value of about 75 Å was obtained for the particle diameter. In the direction of the short axis of scatter (corresponding to the long particle dimension), a collagen diffraction pattern appeared to be superimposed, and therefore the particle scatter along this axis could not be treated directly. However, an estimation of the particle length was made from a consideration of the variations in intensity of scatter along lines parallel to but at regular intervals away from this central axis, the value thus obtained being approximately 210 Å. The fact that the scatter could be treated in this way implied sufficient disorder in the system of particles to prevent the formation of regular reflecting planes for X-rays. On the other hand, the particles appeared to be of uniform size and well aligned.

In a recent examination of the diffraction of X-rays from specimens of fish bone, definite low angle diffraction peaks were observed which could readily be associated with the mineral salt component. The wide angle diffraction patterns showed reflections identical with those obtained from human and other bone (hen, frog, cow), thus indicating a similar apatite component in all systems. In the low angle pattern obtained from a

¹ A. ENGSTRÖM and J. B. FINEAN, Nature 171, 564 (1953). - J. B. FINEAN and A. ENGSTRÖM, Biochim. Biophys. Acta 11, 178 (1953).

² A. GUINIER, X-ray Crystallographic Technology, English translation (Hilger and Watts Ltd., London, 1952).

¹ Würüber von J. HIRSCH an anderer Stelle berichtet wird.

² J. BOUGAULT und L. DANIEL C. r. Acad. Sci. 186, 151 (1929).

³ R. DOMENJOZ: Unveröffentlichte Versuchsergebnisse.