

1N-알킬-2-아미노-3-에톡시카르보닐-피리디노 [2,3-f]인돌-4,9-디온 유도체의 합성 (I)

서명은 · 신성희
이화여자대학교 약학대학
(Received July 21, 1997)

Synthesis of 1N-alkyl-2-amino-3-ethoxycarbonyl-pyridino [2,3-f]indole-4,9-dione derivatives (I)

Myung-Eun Suh and Sung-Hee Shin
College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract—The 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione was reacted with α -cyanoacetic acid ethyl ester in ammonia solution to yield 6-(α -cyano- α -ethoxycarbonylmethyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione (compound I). When this compound was reacted with some alkyl amines (methylamine, ethylamine, isopropylamine, etc) 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-alkyl-pyridino(2,3-f)indole-4,9-diones (compounds II a-e) were obtained.

Keywords □ 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione. α -cyanoacetic acid ethyl ester. 6-(α -cyano- α -ethoxycarbonylmethyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione. 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-alkyl-pyridino(2,3-f)indole-4,9-diones.

현재 항암 및 항종양제로서 임상에서 많이 사용되고 있는 Streptonigrin(Fig. 1)은 약효가 뛰어난 반면 그 독성이 강한 것이 큰 단점이다. 이러한 독성을 감소시킬 수 있는 새로운 항암제의 개발이 활발한 가운데 Johnson 연구진⁽¹⁾에 의해서 Streptonigrin 의 모핵인 quinoline-5,8-dione(Fig. 2)의 유도체가 DNA에 intercalate 한 다음 O₂ dependent radical-induced DNA strand breaker 로 작용을 하여서 DNA degradation 을 유발하는 효과를 가지고 있음이 밝혀졌다. 즉, 환원형 quinoline-5, 8-dione유도체와 산소에 의해서 생성된 free OH radical 이 DNA strand 를 공격함으로써 DNA strand scission 이 일어나고 이 작용이 항암효과를 나타낸다고 보고되었다.¹⁾

또한 Pindur 연구진⁽²⁾에 의하면 chromophore의 표면적이 28Å² 이상인(적어도 3개에서 4개의 환을 지닌)

화합물들이 DNA 의 두개의 염기쌍사이에 chromophore 부분을 intercalate 하여 DNA 의 3차원적 구조(α -helix)를 변화시킨다고 한다.^{3,4)} 그 결과 RNA polymerase 또는 topoisomerase II 의 저해등이 일어남으로써 세포성장상 S-phase에서 저해시킨다고 발표

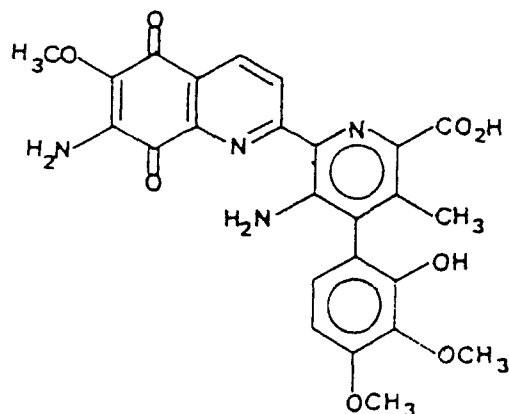


Fig. 1 — Streptonigrin.

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-360-3040 (팩스) 02-360-3051

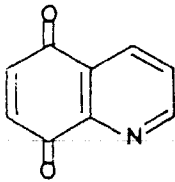


Fig. 2 — Quinoline-5,8-dione.

되었다.⁵⁾ 본 연구진이 합성하려는 화합물들이 위의 두가지 확실증 어떠한 확실에 의해서 항암효과를 나타내는지 확실히 규명하지 못했다. 여기서 DNA intercalator로서의 조건을 열거해보면 다음과 같다.⁶⁾

1) 평면의 3개 혹은 4개의 환을 chromophore 로 가진 화합물로서 그 크기가 세로 3~4Å 가로 6~8Å인 화합물

2) 질소와 carbonyl기를 함유하여 DNA와 안정된 수소결합을 이루는 화합물

본 연구진이 합성한 화합물 중에서 위에서 열거한 DNA intercalator 의 조건에 적합한 물질인 2-amino-3-ethoxycarbonyl-*N*-ethyl pyridino(2,3-*f*)indole-4,9-dione(Fig. 3)을 택하여 computer-aided molecular modeling을 통해서 DNA intercalator로서의 가능성을 다음과 같이 확인하였다.

Chromophore 부분이 3개의 환으로 이루어져 있으며 가로의 직경이 7.122Å인 위의 화합물은 DNA의 2-deoxycytidyl-3',5'-guanosine duplex 에 intercalate 하여 electrostatic, Van der Waals, 그리고 hydrophobic force 등에 의해서 안정화된 complex를 이룬다.

본 연구진은 quinoline-5,8-dione을 모핵으로 하는 pyridino(2,3-*f*)indole-4,9-dione 유도체들과 기타 heteroaromatic compound 들이 위와 같은 자료를 토대로 해서 DNA intercalator 로서 작용하여 항암효과를 나타낼 것으로 예측하고 다음 화합물들을 합성하였다.

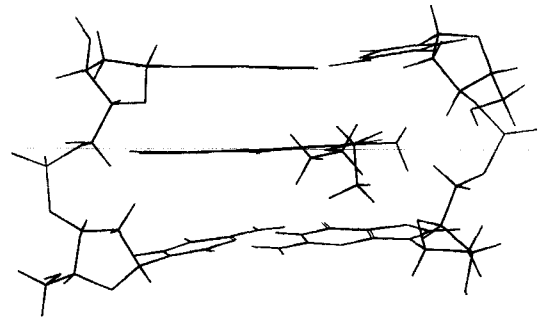


Fig. 3 — intercalated complex

최근에 보도된 Suh와 Shin⁷⁾의 연구보고에 의하면 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone과 ethyl cyanoacetate 를 암모니아 알칼리성에서 반응시켜 2-chloro-3-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl methyl)-1,4-naphthoquinone 을 얻었고 이를 아민류와 반응시켜 *N*-substituted-2-amino-3-ethoxycarbonyl benz[*f*]indole-4,9-dione 을 얻었다.

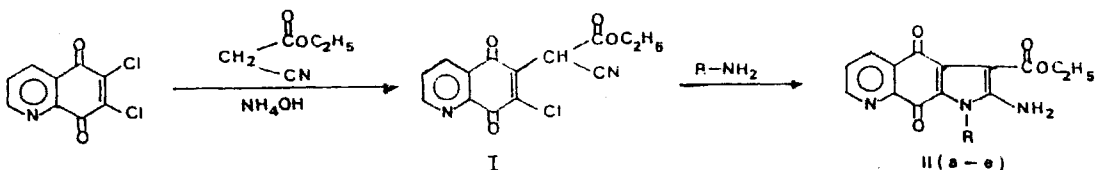
따라서 본 연구에서는 위의 연구 결과를 토대로 하여 동일한 조건하에서 6,7-dichloro-quinoline-5,8-dione과 ethyl cyanoacetate를 반응시켜 6-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 을 얻은 후 이 화합물에 각종 아민류를 반응시켜 *N*-substituted-2-amino-3-ethoxycarbonyl pyridino(2,3-*f*)indole-4,9-dione 유도체를 합성하였다(Scheme Ia).

실험재료 및 방법

시약 및 기기

본 실험에 사용된 시약들은 모두 일급시약이다.

용점 측정은 Electrothermal Digital Melting Point Apparatus 를 사용했으며 이에 대한 보정은 하지 않았다.



II_R = -CH₃, -C₂H₅, -CH₂CH₂OCH₃, -isopropyl, -cyclohexyl

Scheme Ia — Synthesis of pyridino[2,3-*f*]indole-4,9-diones

IR Spectra는 Perkin-Elmer Model 1420 infrared spectrophotometer 를 사용하여 KBr plate 로 측정하였다.

¹H-NMR spectra 는 TMS 를 표준물질로 하여 300 MHz Varian NMR Spectrometer를 사용하였다.

원소분석은 Perkin-Elmer Model 240 C elemental analyzer를 사용했다.

TLC는 Kieselgel 60F-254를 사용하여 UV 254 nm lamp로 확인하였다. 판 크로마토그래피는 kieselgel 60(230~400 mesh ASTM, Merck)를 사용하였다. Computer-aided molecular modeling 은 Workstation(Indy)을 사용하였고, software program 은 Sybyl 6.3 version 을 사용하였다.

실험 방법

6,7-Dichloroquinoline-5,8-dione의 합성법 - 본 연구의 출발물질인 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione 은 시판되지 않으므로 다음과 같이 세 단계에 거쳐서 만들었다.⁸⁾ 실험방법은 다음과 같다.

5-Nitroso-8-hydroxyquinone의 합성 - 8-Hydroxyquinoline 58 g을 200 ml 의 H₂O, 200 g 의 얼음, 75 ml의 c-HCl에 녹인 후 0~4°C를 유지시키면서 NaNO₂를 가한다. Magnetic bar로 교반시키고 0°C를 유지시키면서 하룻밤 동안 방치시켰다. 생성된 침전을 흡인여과하고 얼음물로 수회 세척해서 상온, 공기중에서 건조시켰다. 생성된 침전은 황색결정이었다.

5-Amino-8-hydroxyquinoline · H₂SO₄의 합성 - 40 g 의 5-nitroso-8-hydroxyquinoline 을 물 160 ml 에 녹여 water bath 상에서 40°C로 유지시킨 후 5N-NaOH solution 200 ml를 가했다. 환원제 Na₂S₂O₄ 95 g을 천천히 가하면 반응물의 온도가 서서히 75~80°C가 된다. 반응물을 N₂ gas 로 냉각시킨후 12N-H₂SO₄ 250 ml 를 가하고 이때 생성되는 용존 SO₂ gas를 감압하에서 제거한다. 생성된 침전을 흡인여과하여 얻은 결정을 상온건조시킨다.

6,7-Dichloroquinoline-5,8-dione의 합성 - 5-Amino-8-hydroxyquinoline · H₂SO₄ 9 g 에 81 ml의 c-HCl을 가하고 60°C에서 4.5 g의 NaClO₃를 천천히 가한 후 50~60°C를 유지시키면서 30분간 가온하였다. 다음 ice water 에 반응액을 붓고 생긴 침전을 흡인여과한 후 EtOH로 재결정을 하였다. 생성된 침전은 황색 분말이었다.

(M.P. = 220-222°(EtOH))

6-(α-Cyano-α-ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione (I)의 합성법 - 6,7-Dichloroquinoline-5,8-dione 0.3 g(1.33 mmol)을 abs. EtOH 50 ml에 suspension 시키고 여기에 ethyl cyanoacetate 0.14 ml(1.33 mmol)을 적가하여 약 20분 동안 activation 시킨 후 NH₄OH 1 ml(30 mmol)을 가하여 약 2분동안 반응시켰다. 반응액을 d-HCl로 산성화시킨 후 methylene chloride 로 추출하고 H₂O로 3번 세척해 준다. Methylene chloride 층에 무수 sodium sulfate를 넣어서 건조시킨 후 여과하였다. 여액을 rotary evaporator를 사용하여 용매를 제거한 후 EtOH 에서 재결정하였다.

수득량 : 0.22 g(57.9%)

mp : 154.5°C

IR(KBr, cm⁻¹) : 2150(-C≡N), 1650(-C=O), 1100(-O-)

NMR(CDCl₃) : δ 1.4(t, 3H, -COOCH₂CH₃), 4.3(q, 2H, -COOCH₂CH₃), 5.5 (s, 1H, -CH<)

Beilstein test : Cl(+)

원소분석 : C₁₄H₉N₂O₄Cl (M. W. 304.5)

계산치 : C 55.17, H 2.95, N 9.19

분석치 : C 54.3, H 2.82, N 9.07

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-methyl pyridino[2,3-f]indole-4,9-dione (IIa)의 합성 - 6-(α-Cyano-α-ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.1 g(0.33 mmol)을 abs. EtOH 에 suspension 시킨 후 가열환류시켰다. 반응혼합물에 30% alcohol성 methylamine 0.14 ml(1.3 mmol)을 적가하여 2시간 30분동안 반응시켰다. 반응액을 methylene chloride로 추출 후 silica gel을 이용한 판 크로마토그래피(n-Hexane : Ethyl acetate : EtOH = 1:3:소량)로 분리하여 순수한 적색 결정을 얻었다.

수득량 : 0.056 g (56.6%)

mp : 279°C

IR(KBr, cm⁻¹) : 1650(-C=O), 3300, 3420(-NH₂-)

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.3(t, 3H, -COOCH₂CH₃), 3.9(s, 3H, >N-CH₃), 4.3(q, 2H, -COOCH₂CH₃), 7.1(s, 2H, -NH₂), 7.7, 8.3, 8.9(3H, aromatic)

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-ethyl pyridino[2,3-f]indole-4,9-dione (IIb)의 합성 - 6-(α-Cyano-α-ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-

dione 0.2 g(0.66 mmol)을 abs. EtOH 에 suspension 시킨 후 ethylamine 0.06 ml(0.99 mmol)을 적가하여 약 2시간 50분동안 가열환류시켰다. 반응액을 methylene chloride로 추출 후 silica gel을 이용한 관 크로마토그래피(n-Hexane : Ethyl acetate : EtOH=1:2.9:0.1)로 분리하여 순수한 적색 결정을 얻었다.

수득량 : 0.063 g(30%)

mp : 264°C

IR(KBr, cm^{-1}) : 1650(-C=O), 3300, 3400(-NH₂)

NMR(DMSO-d⁶) : δ 1.3(t, 6H, -COOCH₂CH₃, N-CH₂-CH₃), 4.3(q, 4H, -COOCH₂CH₃, >N-CH₂-CH₃), 5.9(s, 2H, -NH₂), 7.7, 8.3, 8.9(3H, aromatic)

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-(2-methoxyethyl) pyridino[2,3,f]indole-4,9-dione (IIc)의 합성 - 6-(α -Cyano- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.3 g(0.99 mmol)을 abs. EtOH 에 suspension 시킨 후 2-methoxyethylamine 0.13 ml(1.49 mmol) 을 적가하여 1시간 30분동안 가열환류시켰다. 위의 반응액을 농축, 냉각후 생성된 화합물을 흡인 여과하고 silica gel 을 이용한 관 크로마토그래피(n-Hexane : Ethyl acetate=1:5)로 분리하여 순수한 적 보라색 결정을 얻었다.

수득량 : 0.225 g(66.3%)

mp : 217°C

IR(KBr, cm^{-1}) : 1650(-C=O), 3300, 3400(-NH₂)

NMR(DMSO-d⁶) : δ 1.3(t, 3H, -COOCH₂CH₃), 3.25(s, 3H, -CH₂CH₂OCH₃), 3.6(t, 2H, -CH₂-CH₂OCH₃), 4.3(q 2H, -COOCH₂CH₃), 4.6(t, 2H, -NCH₂CH₂OCH₃), 7.0(s, 2H, -NH₂), 7.9, 8.3, 8.9(3H, aromatic)

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-isopropyl pyridino[2,3,f]indole-4,9-dione (IIId)의 합성 - 6-(α -Cyano- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.2 g(0.66 mmol)을 abs. EtOH 에 suspension 시킨 후 iso propylamine 0.11 ml(1.32 mmol) 와 triethylamine 2적을 적가하여 2시간 30분동안 가열환류시켰다. 반응액을 methylene chloride 로 추출하고 silica gel을 이용한 관 크로마토그래피(n-Hexane : Ethyl acetate=3:1)로 분리하여 순수한 적색 결정을 얻었다.

수득량 : 0.069 g(32%)

mp : 215°C

IR(KBr, cm^{-1}) : 1650(-C=O), 3320, 3600(-NH₂)
NMR(DMSO-d⁶) : δ 1.3(m, 7H, -CH(CH₃)₂), 1.5(t, 3H, -COOCH₂CH₃), 4.3(q, 2H, -COOCH₂CH₃), 7.0(s, 2H, -NH₂), 7.7, 8.3, 9.0(3H, aromatic)

원소분석 : C₁₇H₁₇N₃O₄(M. W. 327)

계산치 : C 62.39, H 5.20, N 12.84

분석치 : C 62.2, H 5.51, N 12.53

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-cyclohexyl pyridino[2,3,f]indole-4,9-dione (IIe)의 합성 - 6-(α -Cyano- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.3 g(0.99 mmol)을 abs. EtOH 50 ml에 suspension 시킨 후 cyclohexylamine 0.2 ml(1.5 mmol) 와 triethylamine 0.25 ml(1.75 mmole)을 적가하여 1시간 20분동안 가열환류시킨다. 위의 반응액을 농축, 냉각 후 생성된 화합물을 silica gel을 이용한 관 크로마토그래피(n-Hexane : Ethyl acetate=1:5)로 분리하여 적색의 순수한 결정을 얻는다.

수득량 : 0.082 g(22.6%)

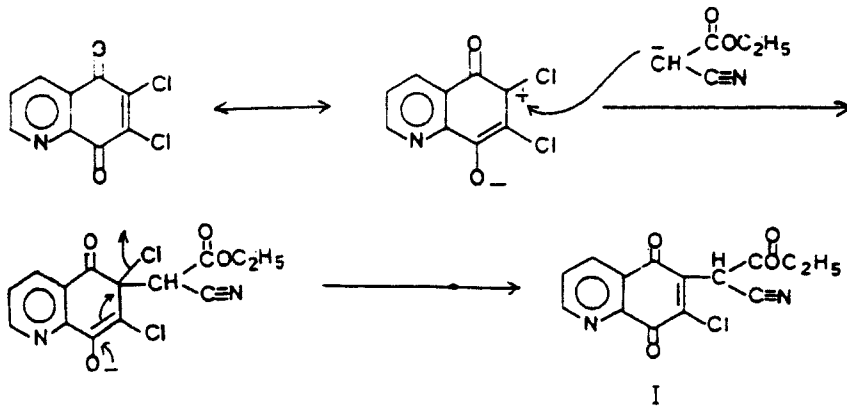
mp : 218.5°C

IR(KBr, cm^{-1}) : 1650(-C=O), 3300, 3460(-NH₂)

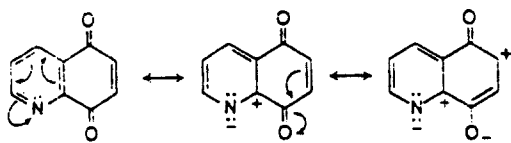
NMR(DMSO-d⁶) : δ 0.8~1.9(m, 13H, -COO-CH₂CH₃, -N-cyclohexyl), 4.3(q, 3H, -COOCH₂CH₃, -N-CH), 7.0(s, 2H, -NH₂), 7.7, 8.3, 8.9(3H, aromatic)

결과 및 고찰

6,7-Dichloroquinoline-5,8-dione과 ethyl cyanoacetate와의 반응 - 6,7-Dichloroquinoline-5,8-dione과 ethyl cyanoacetate를 35% ammonia 수 존재하 ethanol 에서 반응시키면 active methylene group 이 scheme IIa와 같이 친핵성 치환 반응을 일으켜 6-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione(I)을 얻었다.⁹⁾ 이때, quinoline-5,8-dione의 6위치와 7위치의 반응성을 살펴보면 다음과 같은 mechanism(Scheme IIb)에 의해서 6위치의 electron density 가 더 낮아지므로 6위치에 active methylene group 이 친핵성 치환 반응을 한다. 이 사실은 1가 양이온인 세리움 이온을 가해보면 더욱 더 확실해진다고 한다(Scheme IIc).^{10, 11)} 생성된 화합물 I의 구조는 M.P., IR, NMR spectrum으로 확인하였고, chloro기는 beilstein test로 확인하였다.

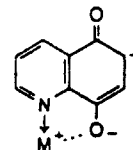


Scheme IIa



Scheme IIb

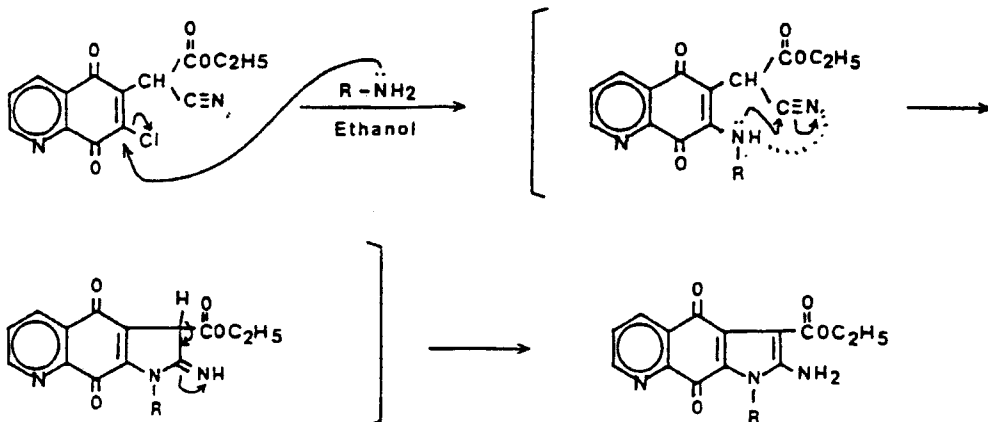
Scheme IIc.



6-(α -Cyano- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione (I)과 지방족 아민류와의 반응(IIa-e) - 6-(α -Cyano- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 과 지방족 아민류를 반응시키면 Scheme III와 같은 친핵성 치환반응이 일어나며 곧이어 중간물질로 생각되는 6-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-alkylaminoquinoline-5,8-dione 의 아민이 cyano 기를 공격하여 분자내 고리화 반응이 일어나 2-

amino-3-ethoxycarbonyl-N-alkyl pyridino[2,3-f] indole-4,9-dione 유도체(IIa-e)가 생성되었다. 이때 분자내 고리화 반응이 일어나기 이전의 중간체 화합물은 분리할 수 없었다.

생성된 화합물 II(a-e)의 구조는 IR, NMR spectra, 원소 분석으로 확인하였다. IR 에서는 $3400\sim 3500\text{ cm}^{-1}$ 부근에서 $-\text{NH}_2$ 기의 흡수를 나타내며 NMR spectra 에서는 $\delta 5.9\sim 8.1(\text{s}, 2\text{H}, -\text{NH}_2)$ 에서 signal을



Scheme III.

IIa-e

나타내므로 고리화 반응이 일어난 것을 알 수 있다.

아민류의 치환기 R에 따라 수득율에 약간의 차이를 나타냈다. 즉, 치환기 R이 커질수록 입체장애에 의해 비교적 낮은 수득률을 보였다. 한편, triethylamine을 가했을 경우 아민의 반응성이 증가하여 R이 큰 물질도 비교적 높은 수득율을 나타냈다.

결 론

6,7-Dichloroquinoline-5,8-dione과 ethyl cyanoacetate를 암모니아 알카리성에서 반응시키면 active methylene group이 친핵성 치환 반응을 일으켜서 6-(α -cyano- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione(I)을 얻었다. 화합물 (I)에 지방족 아민류를 반응시키면 친핵성 치환반응 및 분자내 고리화반응에 의해 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-alkyl pyridino(2,3-f)-indole-4,9-dione 유도체(IIa-e)를 얻었다.

감사의 말씀

본 연구는 과학재단 특정기초 연구비로 수행되었기에 이에 감사드리는 바입니다.

문 헌

- 1) Iftikhar A. Shaikh, Francis Johnson, and Arthur P. Grollman : Streptonigrin. 1. Structure-Activity Relationships among simple Bicyclic Analogues. Rate Dependence of DNA Degradation on Quinone Reduction Potential, *J. Med. Chem.* **29**, 1329 (1986).
- 2) Ulf Pindur, Manfred Haber, and Kristin Sattler : Antitumor Drugs as DNA Intercalators, *J. Chem. Education* **70**, 263 (1993).
- 3) Berman, H. M. Young, P. R. : *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* **10**, 87 (1981).
- 4) Saenger, W. : Principles of Nucleic Acid Structure : Springer verlag : New York (1983).
- 5) Lown, J. W. : Bioactive Molecules : Elsevier : Amsterdam, Vol.6 (1988).
- 6) Madeleine H. Moore, William N. Hunter, Beatrice Langlois, Olga Kennard : DNA-Drug interaction. The crystal structure of d(CGATCG) complexed with Daunomycin, *J. Mol. Biol.* **286**, 693 (1989).
- 7) Sang-Hee Shin and Myung-Eun Suh : Synthesis of benz(f)indole-4,9-dione derivatives via intramolecular cyclization, *Yakhak Hoeji* **35**, 231 (1991).
- 8) Y. T. Pratt : Quinolinequinones. V. 6-chloro and 7-chloro-5,8-quinoline-quinones, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1155 (1960).
- 9) Akatsuka, M. : Studies on Quinones. On the reaction of Naphthoquinone derivatives with active methylene compounds. The craven reaction, *Yakugaku Zasshi* **90**, 160 (1970).
- 10) Y. T. Pratt : Quinolinequinones. VI. Reactions with Aromatic Amines, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3905 (1962).
- 11) Y. T. Pratt : Quinolinequinones. VI. Reactions with Aromatic Amines, *J. Org. Chem.* **27**, 3905 (1962).
- 12) R. V. Acharya, B. D. Tilaku, M. R. Venkiteswaran : Synthesis of quinoid bispyrrocolines and bisnaphthofurans from chloranil, *J. Sci. Ind. Research(India)* **14**, 250 (1995).
- 13) R. V. Acharya, M. S. Matkiur, B. Suryanarayana, B. D. Tilaku, R. Venkiteswara : Quinone Series. XIII. Synthesis of naphthoquinofuranopyrrocolinequinones and mono-and dipyrrocolinequinones, *J. Sci. Ind. Research(India)*, 483 (1958).
- 14) M. S. Mathur u. B. D. Tilak : Quinone Series. XII. Synthesis of cellulose acetate dyes from 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone and chloranil, *J. Sci. Ind. Research(India)*, 33 (1958).
- 15) B. Suryanarayana u. B. D. Tilak : Pyridinium betaines from 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone a new type of vat dyes, *Current Sci. (India)* 171 (1953).
- 16) E. F. Pratt, R. W. Luckerbaugh u. R. L. Erickson : Reaction of Naphthoquinones with Malonic Ester and Its Analogs. II. Reactions with Acetoacetic Ester and Pyridine or Quinoline, *J. Org. Chem.* **19**, 176 (1954).
- 17) J. A. Van Allen, G. A. Reynolds u. R. E. Adel : The Reaction of 2,3-Dichloronaphthoquinone

- with Naclo:hiles, *J. Org. Chem.* **30**, 3819 (1965).
- 20) William L. Mosby and Richard J. Boyle : Reaction of 2,3-Dichloro-1,4-Naphthoquinone with 2-Aminopyridine and Related Amines, *J. Org. Chem.* **24**, 374 (1959).
- 21) William L. Mosby : Naphthoquinone chemistry. 6H, 11H-Benzo(f)pyrido(a)-benzimidazole-6,11-dione, *J. Org. Chem.* **26**, 1316 (1961).
- 22) J. W. McLeod and R. H. Thomson : Studies in the Juglone Series. IV. The Addition of Aniline and Toluene- ρ -thiol to 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones, *J. Org. Chem.* **25**, 36 (1960).
- 23) J. A. Van Allen u. G. Reynold : The Synthesis of some New Heterocyclic Quinones, *J. Org. Chem.* **28**, 1019 (1963).
- 24) M. Akatsuka u. S. Yoshinaga : Quinones. 4. Reaction of Naphthoquinone derivatives with 2-Aminothiophenol, *J. Pharm. Soc. Japan.* **90**, 154 (1970).