

항응고성의 3-(N-Arylamino)-1,4-Naphthoquinone 유도체 합성(III)

유 충 규

이화여자대학교 약학대학
(Received October 17, 1990)

Synthesis of Anticoagulant 3-(N-Arylamino)- 1,4-Naphthoquinones(III)

Chung-Kyu Ryu,

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract — 2,3-Dibromo-1,4-naphthoquinone was reacted with p-aminobenzoic acid, 2-aminopyridine, 2-amino-4-methylpyridine, m-nitroaniline, sulfathiazol, p-chloroaniline, phenetidine and 2-bromo-3-(N-aryl-amino)-1,4-naphthoquinones(1~8).

2,3-Epoxy-2,3-dihydro-1,4-naphthoquinone was also reacted with p-aminobenzoic acid, p-toluidine, p-chloroaniline, m-chloroaniline, m-nitroaniline, p-phenetidine, N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine as a ring opening and dehydrogenation to form 2-hydroxy-3-(N-aryl-amino)-naphthoquinones (9~16) in good yield.

These new compounds(1~16) are expected to have a biological activities such as anticoagulant and cytotoxic.

Keywords □ 2-bromo or hydroxy-1,4-naphthoquinone, aromatic amine, substitution, anticoagulant, cytotoxic.

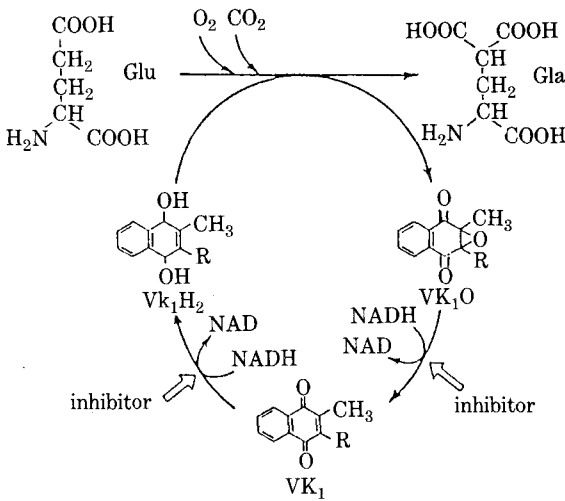
1,4-Naphthoquinone 유도체는 virusstatic, antibacterial 작용, 항암작용, 세포독성, antianaphylactics 등의 광범위한 약리작용이 있음이 알려졌다.¹⁻³⁾ 특히, 이 유도체는 항혈액응고와 직접 관련이 있다고 보고되어, 항혈액응고제 개발에 흥미있는 물질군이다.^{1,2,4,5,7)}

1,4-Naphthoquinone 모핵을 갖고 있는 Vit.K 류는 체내에서 혈액응고를 촉진시키는 물질로 결핍시엔 혈액응고가 방해되며 prothrombin 과 혈액응고인자인 FIX, FX 의 합성이 간장에서 억제된다. Vit.K 의 생리작용은 생체의 산화 환원반응에 의해 산화형 Vit.K epoxide 와 환원형 Vit.K hydroxyquinol 구조로 상호변환이 일어나면서 생체 전자전달계로서의 기능이 있기 때문이라고 보고되었다.⁵⁾ 이 과정이 Vit.K cycle 이며,^{12,13)} 산화

형 Vit.K epoxide 으로부터 Vit.K 를 경유하여 직접 환원형 Vit.K 로 되는 과정에 관여하는 enzyme 은 DT-diaphorase 로¹³⁻¹⁶⁾ 혈액응고와 관련이 있다(Scheme 1).

항혈액응고제인 dicumarol, warfarin 등은 Vit.K 의 구조유사상관물질로 DT-diaphorase 를 경쟁적으로 억제하여 환원형 Vit.K 생성을 방해하며 비정상적인 prothrombin 의 형성으로 혈액응고가 억제된다.^{5,14)} Vit.K antagonist 로 많이 사용되는 항혈액응고제는 dicumarol 이고, warfarin 은 독성이 강해 살서제로나 쓰이고 있는 실정이다.¹³⁾ 따라서 기존의 항응고제보다 안전성이 높고 약리작용이 완만한 항응고제가 요구되고 있다.

Rehse²⁾의 보고에 따르면 1,4-naphthoquinone 유도체의 2번 위치에 Cl 이 치환된 것은 항응고작용



Scheme 1—Vitamin K Cycle and Vitamin K Inhibitor

이 있다고 보고되었다. Br 치환체, hydroxy 기 치환체도 Cl 과 구조상관계상 isostere 로 생리활성이 기대된다. 필자의 연구결과에 의하면 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone 유도체도 항응고작용이 강하였다.^{6,7)}

본 연구의 목적은 전보에 이어^{1,6)} 1,4-naphthoquinone 의 2위치에 methyl 기가 아닌 OH, Br 기를 치환하고 3위치에는 방향족 amine 기를 치환시켜 새로운 1,4-naphthoquinone 유도체를 합성하려 한다.

2,3-Epoxy-2,3-dehydro-1,4-naphthoquinone(이하 ENQ 로 약함), 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone(이하 DBNQ 로 약함)과 방향족 amine 을 반응시켜 얻어진 2-bromo-, 2-hydroxy-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체들은 Vit.K 의 2-methyl 기 대신 halogen 또는 hydroxy 기가 치환된 것으로서 Vit.K antagonist (inhibitor) 등 인체내 생리효과가 나타날 것으로 예상된다.

또한 1,4-naphthoquinone 유도체는 광범위한 세포독성 항암작용이 나타난다고 Wurm²⁾ 등이 보고하였다. 따라서 새로 얻어진 물질들은 항암작용 세포독성 등의 생리활성이 기대된다.

실험재료 및 방법

1. 시약 및 기기

본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich Chemical

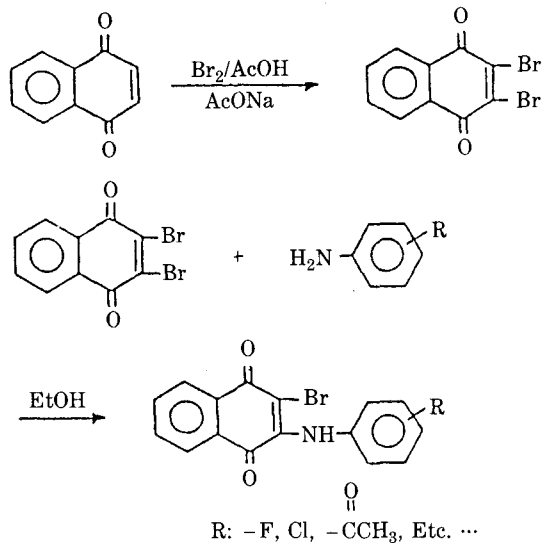


Fig. 1—Synthesis of 2-Bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone derivatives.

Company 와 Wako Chemicals 에서 구매하였으며, EtOH 및 기타용매는 일급시약을 사용하였다. 용점측정은 Büchi SMP-20 을 사용하여 측정하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다.

IR spectra 는 Perkin-Elmer model 1310 spectrophotometer 를 사용하여 KBr pellet 으로 측정하였다. NMR spectra 는 TMS 를 표준물질로 하여 AM-200 SY BRUKER 와 Varian T-60A spectrometer 를 사용하였다. 원소분석은 Perkin-Elmer model 240C elementary analyzer 를 사용하였다.

반응의 진행은 silicagel CF254 로 피막된 TLC 를 이용하여 spot 을 UV 254 nm lamp 로 확인하였다. 전개용매는 methylenechloride : ethylacetate : hexane = 1 : 1 : 2 를 사용하였다.

<약어>

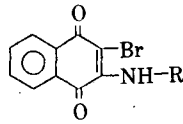
ENQ : 2,3-Epoxy-2,3-dihydro-1,4-naphthoquinone

DBNQ : 2,3-Dibromo-1,4-naphthoquinone

2. 실험방법

출발물질 : 2,3-Dibromo-1,4-naphthoquinone

의 합성—10g 의 1,4-naphthoquinone 과 45g 의 무수 sodium acetate (AcONa) 을 250 ml AcOH 에 녹인 다음 bromine 10 ml 를 냉각하에 적하하였다.



No	R	No	R
1.		5.	
2.		6.	
3.		7.	
4.		8.	

Fig. 2— Structures of 2-Bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone derivatives.

반응액을 압소에서 실온으로 3일간 진탕반응시킨 후 증류수 1l에 부어서 생성되는 침전을 여과한 후 MeOH에서 재결정하였다.

수득률 : 26g (65%)

mp. : 215~218°C, yellow needle (lit.¹⁰) mp. 216~218°C)

2-Bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 합성법 (Fig. 1)—1g DBNQ를 1% KOH EtOH 용액 50 ml에 녹인 후 각각 당량에 해당하는 각각의 aromatic amine을 가해준 후 환류냉각하에 2~5 시간을 가열 반응시켰다. 반응여부는 TLC를 이용하여 확인하였다. 반응이 끝나면 반응액을 냉각시켜서 석출되는 침전을 여과한 후 EtOH 혹은 기타 용매로 재결정하여 분리정제하였다. 진공 건조시킨 후 융점, IR, ¹H-NMR, Mass, 원소분석의 분석수단을 이용하여 새로이 합성된 물질의 구조를 동정하였다.

이들 새로이 얻어진 2-bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 1~8는 Fig. 2에 도시하였다.

(1) 2-Bromo-3-(p-carboxyanilino)-1,4-naphthoquinone (1)의 합성—상기와 같이 1g (0.0032 M) DBNQ와 0.6g p-aminobenzoic acid을 반응시켜 생성물 1의 주홍색 결정을 얻었다.

mp. : 230~231°C, 0.8g (수득률 : 73%).

IR (KBr) (cm⁻¹) : 3350 (s, NH), 3100~3000 (CH, aromatic), 1671 (s, C=O) 660L (Br).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 9.1 (1H, s, NH), 7.1~8.1 (8H, m, aromatic CH).

(2) 2-Bromo-3-(2-aminopyridino)-1,4-naphthoquinone (2)의 합성—1g (0.0032 M) DBNQ와 0.45g 2-aminopyridine을 상기와 같이 반응시켜서 1.05g (80%)의 적황색 판상결정인 2을 얻었다.

mp. : 197~199°C.

IR (KBr) : 3220 (s, NH), 3030, 1680 (s, C=O), 1630, 1610, 1520, 890, 670 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.59 (1H, s, NH), 7.3~7.8 (4H, m, aromatic), 8.1~8.3 (4H, m, aromatic).

(3) 2-Bromo-3-(2-amino-4-methylpyridino)-1,4-naphthoquinone (3)의 합성—1g DBNQ (0.0032 M)와 0.45g 2-amino-4-methylpyridine를 반응시켜서 생성물 3의 황갈색 결정을 얻었다.

mp. : 229~230°C, 0.8g (수득률 : 66%).

IR (KBr) (cm⁻¹) : 3400 (OH), 3280 (s, NH), 3100~3000 (CH, aromatic), 1675 (s, C=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 7.4~8.2 (7H, m, aromatic CH), 2.5 (1H, s, NH), 2.2 (3H, s, CH₃).

(4) 2-Bromo-3-(m-nitroanilino)-1,4-naphthoquinone (4)의 합성—상기와 같이 1g DBNQ와 0.6g m-nitroaniline을 반응시켜서 4의 주홍색 판상결정 1.9g (65%)을 얻었다.

mp. : 197~198°C.

IR (KBr) : 3220 (NH), 3060, 3020 (CH, aromatic), 1690 (s, C=O), 1580, 1560, 1530, 1270, 1140, 820, 800, 700, 660 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-d₆) : 2.88 (1H, s, NH), 7.8 (4H, m, aromatic CH), 8.2 (4H, m, aromatic CH).

(5) 2-Bromo-3-(sulfathiazolino)-1,4-naphthoquinone (5)의 합성—상기와 같이 1g DBNQ와 1.3g sulfathiazol을 반응시켜 5의 주홍색 판상결정 2.8g (69%)을 얻었다.

mp. : 210~212°C.

IR (KBr) : 3250, 3150 (NH), 3060, 3030 (CH), 1680 (C=O), 1590, 1560, 1350, 1280, 1140, 820, 800, 700 cm⁻¹.

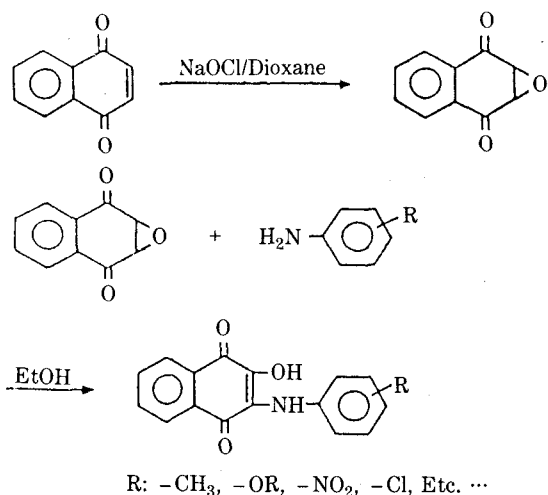


Fig. 3—Synthesis of 2-Hydroxy-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone derivatives.

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.84(2H, NH), 7.8(5H, m, aromatic), 8.3(4H, m, aromatic).

(6) 2-Bromo-3-(p-chloroanilino)-1,4-naphthoquinone(6)의 합성—1g DBNQ(0.0032 M)와 0.5 g p-chloroaniline 을 반응시켜서 생성물 6의 적색 결정을 얻었다.

mp. : 224~225°C, 0.9g(수득률 : 76%).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3240(s, NH), 3100~3000(CH, aromatic), 1680(s, C=O), 660.

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.0~8.3(8H, m, aromatic CH), 7.8(1H, s, NH).

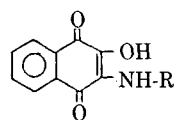
(7) 2-Bromo-3-(p-phenetidino)-1,4-naphthoquinone(7)의 합성—1g DBNQ와 0.6g p-phenetidine 을 가하여 반응시켜서 1.4g(80%)의 적자색의 판상 결정 7을 얻었다.

mp. : 170~172°C.

IR(KBr) : 3430(s, NH), 3100, 3050(aromatic), 2910, 2810, 1960(s, C=O), 1660, 1120, 880, 810, 710 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.9(3H, t, J=7.1, CH₃), 2.4(1H, s, NH), 3.9(2H, q, J=7.1, CH₂), 7.6~7.9(4H, m, aromatic).

(8) 2-Bromo-3-(2-aminopyrimidino)-1,4-naphthoquinone(8)의 합성—1g DBNQ와 0.42g 2-aminopyrimidine 을 상기와 같이 반응시켜서 1.0g(77%)의 녹황색 판상결정인 8을 얻었다.



No.	R	No.	R
9.		13.	
10.		14.	
11.		15.	
12.		16.	

Fig. 4—Structures of 2-Hydroxy-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone derivatives.

mp. : 218~219°C

IR(KBr) : 3230(s, NH), 3030, 1680(s, C=O), 1650, 1610, 1520, 890, 800, 670 cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.59(1H, s, NH), 7.3~7.8(4H, m, aromatic), 8.1~8.3(4H, m, aromatic).

출발물질 : 2,3-Epoxy-2,3-dihydro-1,4-naphthoquinone의 합성—1,4-naphthoquinone 20g 을 dioxane 400 ml 에 녹인 후 여기에 sodium hypochlorite(NaOCl) solution 200 ml 을 적가하고, 실온에서 10분간 진탕하니 반응액은 옅은 황색으로 변했다. 이 반응액에 증류수 700 ml 를 가하고, 생긴 침전을 여과한 후 증류수로 여러번 세척 후 EtOH 로 재결정하였다.

수득률 : 14.0g(64%)

mp. : 132~134°C, yellow needle (lit.¹⁹) mp. 133~134°C)

2-Hydroxy-3(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 합성법(Fig. 3)—1g ENQ 을 EtOH 용액 50 ml 에 녹인 후 각각 당량에 해당되는 각각의 aromatic amine 을 가해준 후 환류냉각 하에 3~8 시간을 가열, 반응시켰다. 반응의 종결 여부는 TLC 를 이용하여 확인하였다. 반응이 끝나면 반응액을 냉각시켜서 석출되는 결정을 여과한 후 EtOH 혹은 기타 용매로 재결정하여 분리, 정제하였다. IR, ¹H-NMR 등의 분석법을 이용하여 새로

합성된 물질의 구조를 확인, 동정하였다.

새로이 얻어진 2-hydroxy-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 9~16는 Fig. 4에 표시하였다.

(9) 2-Hydroxy-3-(chloroanilino)-1,4-naphthoquinone(9)의 합성-1g ENQ(0.0057 M)와 0.5g p-chloroaniline을 반응시켜서 생성물 9의 자청색 결정을 얻었다.

mp. : 231~234°C, 1.4g(수득률 : 77%).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3360(s, OH), 3300(s, NH), 3100~3000(CH, aromatic), 1670(s, C=O).

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 10.6(1H, s, OH), 8.3(1H, s, NH), 7.4~8.0(4H, m, aromatic CH), 6.8~7.2(4H, m, aromatic CH).

(10) 2-Hydroxy-3-(p-toluidino)-1,4-naphthoquinone(10)의 합성-1g ENQ(0.0057 M)와 0.61g p-toluidine을 반응시켜서 생성물 10의 보라색 결정을 얻었다.

mp. : 188~190°C, 1.2g(수득률 : 75%).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3390(s, OH), 3300(s, NH), 3200~3000(CH, aromatic), 1640(s, C=O).

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.5~8.1(4H, m, aromatic CH), 7.2(1H, s, NH), 6.8~7.3(4H, m, aromatic CH), 6.7(1H, s, OH), 2.3(3H, s, CH₃).

(11) 2-Hydroxy-3-(m-chloroanilino)-1,4-naphthoquinone(11)의 합성-1g ENQ(0.0057 M)와 0.60 ml m-chloroaniline을 반응시켜서 생성물 11의 자주색 결정을 얻었다.

mp. : 218~220°C, 1.3g(수득률 : 76%).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3360(s, OH), 3300(s, NH), 3100~3000(CH, aromatic), 1650(s, C=O).

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 10.6(1H, s, OH), 8.2(1H, s, NH), 7.7~8.1(4H, m, aromatic CH), 6.8~7.2(4H, m, aromatic CH).

(12) 2-Hydroxy-3-(m-nitroanilino)-1,4-naphthoquinone(12)의 합성-1g ENQ(0.0057 M)와 0.79g m-nitroaniline을 반응시켜서 생성물 12의 보라색 결정을 얻었다.

mp. : 248~250°C, 1.2g(수득률 : 67%).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3360(s, OH), 3300(s, NH), 3200~3000(CH, aromatic), 1650(s, C=O), 1530, 1330(s, N=O, nitro).

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 10.8(1H, broad, OH), 8.5(1H, s, NH), 7.2~8.0(8H, m, aromatic CH).

(13) 2-Hydroxy-3-(p-phenetidino)-1,4-naphthoquinone(13)의 합성-1g ENQ(0.0057 M)와 0.78g p-phenetidine을 반응시켜서 생성물 13의 보라색 결정을 얻었다.

mp. : 168~170°C, 1.3g(수득률 : 73%).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3360(s, OH), 3290(s, NH), 3100~3000(CH, aromatic), 3000~2900(CH, aliphatic), 1660(s, C=O).

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.8(1H, broad, NH), 7.6~7.9(4H, m, aromatic CH), 6.7~6.9(4H, m, aromatic CH), 4.0(2H, q, CH₂, J=8 Hz), 2.8(1H, s, OH), 1.3(3H, t, CH₃, J=8 Hz).

(14) 2-Hydroxy-3-(4-N-dimethylaminoanilino)-1,4-naphthoquinone(14)의 합성-1g ENQ(0.0057 M)와 0.78g N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine을 실온에서 3시간 반응시켜서 생성물 14의 남색 결정을 얻었다.

mp. : 150~152°C, 1.4g(수득률 : 79%).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3360(s, OH), 3270(s, NH), 3000~2800(CH, aliphatic), 1660(s, C=O).

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.6(1H, broad, OH), 6.6~8.0(8H, m, aromatic CH), 2.9(6H, s, CH₃).

원소분석 : C₁₈H₁₆O₃N₂(308.34)

계산치(%) : C70.1, H5.23, N9.09

분석치(%) : C69.7, H5.20, N9.28

(15) 2-Hydroxy-3-(2,5-difluoroanilino)-1,4-naphthoquinone(15)의 합성-1g ENQ(0.0057 M)와 0.57 ml 2,5-difluoroaniline을 반응시켜서 생성물 15의 흰색 결정을 얻었다.

mp. : 206~210°C, 1.3g(수득률 : 76%)

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3360(s, OH), 3310(s, NH), 3100~3000(CH, aromatic), 1650(s, C=O).

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) : 6.5~8.2(8H, m, aromatic CH).

(16) 2-Hydroxy-3-(o-fluoroanilino)-1,4-naphthoquinone(16)의 합성-상기와 같은 방법으로 1g ENQ(0.0057 M)와 0.55 ml o-fluoroaniline을 반응시켜서 생성물 16의 자주색 결정을 얻었다.

mp. : 154~155°C, 1.3g(수득률 : 80%).

IR(KBr) (cm⁻¹) : 3350(s, OH), 3300(s, NH),

1640(s, C=O).

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 10.2(1H, s, OH), 7.7~8.0(4H, m, aromatic CH), 7.6(1H, s, NH), 6.9~7.2(4H, m, aromatic CH).

MS : 283(M⁺), 255, 132, 111, 104

결과 및 고찰

항응고 작용이 기대되는 1,4-naphthoquinone의 aromatic amine 유도체를 제조, 연구하는데 DBNQ의 brom 기^{6,10)}와 aromatic amine류의 amine 기에서 친핵성 치환반응이 일어나 새로운 2-bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 1~8이 얻어졌다.

DBNQ와 반응시킨 aromatic amine의 종류는 Fig.2에 도시했다. DBNQ와 aromatic amine 유도체를 EtOH 용매 중에서 반응시켜 새로운 naphthoquinone 유도체 1~8를 얻었다.

DBNQ 중의 brom 기 하나가 aromatic amine류의 amine 기의 lone pair와 친핵성 반응이 일어나면서 2-bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 1~8가 얻어졌고 Fig.2에 명시되어 있다.

새로 얻어진 1~8의 결정성 물질은 60~80%의 수득률을 나타냈으며 모두 주홍색, 보라색 등의 색소였으나 2-chloro-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체보다는 수득률이 낮았다.⁶⁾ 그 이유는 Br이 탈리가 어렵고, Cl보다 입체장애가 크기 때문이라고 사료된다.

용매에 alkali(KOH)를 가해주면 반응속도가 빨라지고, 수득률도 증가했다.

Epoxy 화합물인 ENQ와 반응시킨 aromatic amine의 종류는 p-aminobenzoic acid, o-fluoroaniline, p-phenetidine, m-chloroaniline, N, N-dimethyl-1,4-phenylenediamine, 2,5-difluoroaniline, p-toluidine 등이다(Fig.4).

ENQ와 aromatic amine 유도체를 EtOH을 용매로 사용하여 높은 수율의 새로운 naphthoquinone 유도체 9~16을 얻었다. ENQ가 aromatic amine류의 amine 기와 반응시 ring opening 반응이 일어나면서 불안정한 2-hydroxy-3-amino-1,4-dioxotetralinen을 형성 후 dehydrogenation^{18,20)}

이 일어나 2-hydroxy-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 9~16이 얻어졌는데 Fig.4에 명시되어 있다.

새로이 합성된 9~16의 결정성 또는 분말성 물질은 60~80% 수득률을 나타냈으며 모두 보라색, 적색 등의 색소였다.

DBNQ 그리고 ENQ와 반응시킨 aromatic amine류의 치환기 R에 따라서 yield에 차이가 있음을 알았다. 즉, R이 electron withdrawing group을 가진 -COOH, -NO₂, etc.일 때는 -M effect로 yield가 낮고 반응속도는 느리며, R이 electron donating group인 -X, -OH, -NH₂ 등일 때에는 +M effect로 yield가 높으며 반응속도가 빠름을 알았다.

결 론

1,4-Naphthoquinone 유도체들은 항암성, 항혈액응고성 등 다양한 생리활성을 갖고 있는데 특히 2번 탄소에 Cl가 치환되어 있는 1,4-naphthoquinone 유도체들은 항혈액응고 작용이 있다고 보고되었다.²⁴⁾ 2번 탄소에 Br과 OH가 치환된 새로운 유도체(1~16)도 항혈액응고성이 예상된다.⁷⁾

본 합성품(1~16)들은 세포독성, antianaphylactics, 항혈액응고 작용이 있을 것으로 예상되므로, 생리활성 측면에서의 연구가 요구된다.

감사의 말씀

이 논문은 1988년도 문교부 지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비의 지원으로 이루어졌으므로 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) Ryu, C.K.: Synthesis of anticoagulant 2-chloro-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinones, *Yakhak Hyeji*, **32**(4) 245 (1988).
- 2) Rehse, K. et al.: Gerinnungsaktivität von Calophylloid, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **312**, 72 (1979).
- 3) Wurm, G. and Geres, U.: Zum Mechanismus der antianaphylaktischen Aktivität des Plumbagin,

- Pharmazeutische Zeitung*, 127, Jahrgang Nr., 40.7, 2109 (1982).
- 4) Wurm, V.G., Geres, U. and Schmidt, H.: Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, *D. Apotheker Zeitung*, 43, 2045 (1980).
 - 5) O'Reilly, R.A.: In hemostasis and thrombosis (ed. Colman, R.W. et al.), *J. B. Lippincott Comp.*, 955 (1982).
 - 6) Ryu, C.K., Oh, J.D. and M.E. Suh: Synthesis of anticoagulant 2-chloro-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinones(II), *Yakhak Hoeji*, 33(5) 273 (1989).
 - 7) Ryu, C.K. et al: Unpublished data; Anticoagulant activity of 1,4-naphthoquinones, proceedings at the spring convention of the pharmaceutical society of Korea (1990).
 - 8) Agarwal, N.L. and Schafer, W.: Reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with o-aminophenols under various conditions, *J. Org. Chem.* 45, 2155 (1980).
 - 9) Agarwal, N.L. and Schäfer, W.: Reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with arylamines in pyridine, *J. Org. Chem.*, 45, 5139 (1980).
 - 10) Houben-Weyl: *Methoden der organischen Chemie*, BD. VII/3a, Chinone Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 419, 463 p.(1977).
 - 11) Sartori, M.F.: Heterocyclic quinones from 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone, *Chem. Review.* 63, 279 (1963).
 - 12) Ernster, L., Ljunggren, M. and Danielson, L.: Purification and some properties of a highly dicumarol-sensitive diaphorase, *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 2, 88 (1960).
 - 13) Ernster L., Lind, C. and Rase, B.: The DT-diaphorase activity of warfarin-resistant rats, *Eur. J. Biochem.*, 25, 198 (1972).
 - 14) Stenflo, J., Ferlund, P., Egan, W. and Roepstoff, P.: Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 71, 2730 (1974).
 - 15) Wallin, R. and Suttie, J.W.: Vitamin K-dependent carboxylation and vitamin K epoxidation, *Biochem. J.*, 194, 983 (1981); *J. Biol. Chem.*, 257, 1583 (1982).
 - 16) Scheman, P.A. and Sander, E.G.: Vitamin K epoxide reductase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 103, 997 (1981).
 - 17) Van Allan, J.A., Reynolds, G.A. and Adel, R.E.: The synthesis of some new heterocyclic quinones, *J. Org. Chem.*, 27, 2873 (1962); 28, 524 (1963).
 - 18) Houben-Weyl: *Methoden der organischen Chemie*, BD. VII/3a, Chinone Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 419, 511, 693-695, 657 p. (1977).
 - 19) Marmor, S.: The epoxidation of certain, unsaturated ketones with sodium hypochlorite, *J. Org. Chem.*, 28, 250 (1963).
 - 20) Silver, R.F. and Holmes, H.L.: Synthesis of some 1,4-naphthoquinones and reactions relating to their use in the study of bacterial growth inhibition, *Canadian J. Chem.*, 46, 1859 (1968).