약학회지 제33권 제5호 273~279(1989)
Yakhak Hoeji Vol. 33, No. 5

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

유충규 · 오재돈 · 서명은
이화여자대학교 약학대학

(Received August 2, 1989)

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

Chung-Kyu Ryu, Jae-Don Oh and Myung-Eun Suh
College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract—2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone was reacted with *o*-fluoroaniline, p-sulfadiazine, p-acetoanline, N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine as a nucleophilic substitution to form 2-chloro-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinones (1.-6.) in good yield.

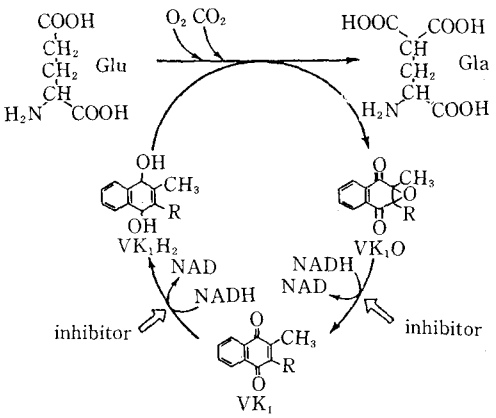
2,3-Dibromo-1,4-naphthoquinone was also reacted with o-fluoroaniline, m-aminobenzoic acid, m-chloroaniline, morpholine, p-acetoaniline, N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine as a nucleophilic substitution to give 2-bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinones (7.-12.).

These new compounds are expected to have a biological activities such as anticoagulant, cytotoxic.

Keywords□ 2-Halogeno-1.4-napthoquinone, anticoagulant, cytotoxic substitution, aromatic amine

Quinone 유도체들 중 특히 1,4-naphthoquinone 유도체는 광범위한 생리작용이 있다고 보고되어 있다.[1] 그리고 많은 연구보고에서[1,2] 이 물질군은 virusstatic, antibacterial 작용, tuberculostatic, fungicide 작용(특히 *candida* 증), *pesticide*,*protozoacide* 작용, 항암작용, 세포독성, antianaphylactics 등의 광범위한 약리작용이 있음이 알려졌다.[3] 특히 이 유도체는 항혈액응고와 직접 관련이 있다고 보고되어, 항혈액응고제 개발에 흥미있는 물질군이다.[1,2,4,5] Vit. K는 체내에서 혈액응고를 촉진시키는 물질로 결핍시엔 혈액응고가 방해되며 prothrombin과 혈액응고인자인 FIX, FX의 합성이 간장에서 억제된다.

Vit. K의 생리작용은 생체의 산화, 환원반응에 의해 쉽게 quinone-hydroxyquinol 구조로 상호변환이 일어나면서 생체 전자전달계로서의 기능이 있기 때문이라고 보고되었다.[4] 이 과정이 Vit. K cycle이며[12,13] Vit. K epoxide(산화형)으로부터



Scheme 1. Vitamin K cycle and vitamin K inhibitor

Vit. K를 경유하여 직접 환원형 Vit. K로 되는 과정에 관여하는 enzyme이 DT-diaphorase로[13-16] 혈액응고에 관련이 있다(Scheme 1).

Warfarin 등 항혈액응고제는 특이적으로 DT-diaphorase를 경쟁적으로 억제하여 환원형 Vit. K 생성을 방해하며 비정상적인 prothrombin의 형성

으로 혈액응고가 억제된다.[4,14]

Vit. K antagonist로 현재 가장 많이 사용되는 항응고제는 dicumarol이고, warfarin은 생리작용이 너무 강하고 독성이 강해 살서제로나 쓰이고 있는 실정이다.[13] 따라서 기존의 항응고제보다 안전성이 높고 약리작용이 완만한 항응고제가 요구되고 있다.

또한 근래 많이 연구된 보고에 의하면 1,4-naphthoquinone 유도체는 screening한 결과 아주 광범위한 세포독성이 나타난다고 Wurm 등이 보고하였다.[1] 현재 항생물질로 사용되는 tolypomycin, manumycin, rifamycin도 1,4-naphthoquinone 유도체이다.

본 연구의 목적은 1,4-naphthoquinone의 2위치에 methyl기가 아닌 halogen(Cl, Br)기를 치환하고 3위치에는 방향족 amine기를 치환시켜 새로운 1,4-naphthoquinone 유도체를 합성하려 한다.

2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone(이하 DNQ로 약함), 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone(이하 DBNQ로 약함)과 방향족 amine을 반응시켜 얻어진 2-chloro-, 2-bromo-, 그리고 2-hydroxy-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체들은 Vit. K의 2-methyl기 대신 halogen 또는 hydroxy기가 치환된 것으로서 Vit. K antagonist(inhibitor) 등 인체 내 생리효과가 나타날 것으로 예상된다. Rehse의 보고에 따르면 1,4-naphthoquinone 유도체의 2번 위치에 Cl이 치환된 것은 항응고작용이 있다고 보고되었다.[2] Br 치환체, hydroxy기 치환체도 Cl과 구조상관관계상 isostere로 생리활성이 기대된다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기

본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich chemical company와 Wako chemicals에서 구매하였으며, EtOH 및 기타용매는 일급시약을 사용하였다.

융점측정은 Büchi SMP-20을 사용하여 측정하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다.

IR spectra는 Analect FX-6160, FT-IR infrared spectrometer와 Perkin-Elmer model 1310 spectrophotometer를 사용하여 KBr pellet으로 측정하였다.

NMR spectra는 TMS를 표준물질로 하여 AM-200 SY BRUKER와 Varian T-60A spectrometer를 사용하였으며 multiplicity는 s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet으로 약하여 표시하였다.

원소분석은 Perkin-Elmer model 240C elementary analyzer를 사용하였다.

반응의 진행은 silicagel CF254로 피막된 TLC를 이용하여 spot을 UV 254 nm lamp로 확인하였다. 이때 2-chloro-와 2-bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone에서의 전개용매는 methylene chloride : ethylacetate : hexane=1 : 1 : 2를 사용하였다.

약어

DNQ : 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone.

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

실험방법

출발물질 : 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone의 합성—1,4-Naphthoquinone(NQ) 20g을 200 m*l* AcOH에 녹인 후 여기에 약 10g의 Cl_2 gas를 도입시키고, 실온에서 4시간 진탕해준 후에 얼음 500g에 부어준 후, 생성된 침전을 여과하여 공기 중에서 건조시켰다. 이 침전물을 EtOH 현탁 후 30분간 수욕 중에서 가열한 후 실온에서 방치하여 결정을 석출시켰다.

수득률 : 17g(56%).

m.p. : 193~196℃, yellow needle(lit,[11] 194~197℃).

2-Chloro-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 합성법[6-9,17] (Fig.1)—200 m*l* round flask에 1g DNQ를 EtOH 용액 50 m*l*에 녹인 후 각각 당량에 해당되는 각각의 aromatic amine을 가해준 후 환류냉각하에 2~6시간을 가열반응시켰다. 반응의 종결여부는 TLC를 이용하여 검색하였다. 반응이 끝나면 반응액을 냉각시켜서 석출되는 결정을 여과한 후 EtOH 혹은 acetone 등으로 재결정하여 순수분리 정제하였다. Vacuum dry시킨 후 융점, IR, ^{1}H-NMR, Mass, 원소분석의 분석수단을 이용하여 새로이 합성된 물질의 구조를 결정하

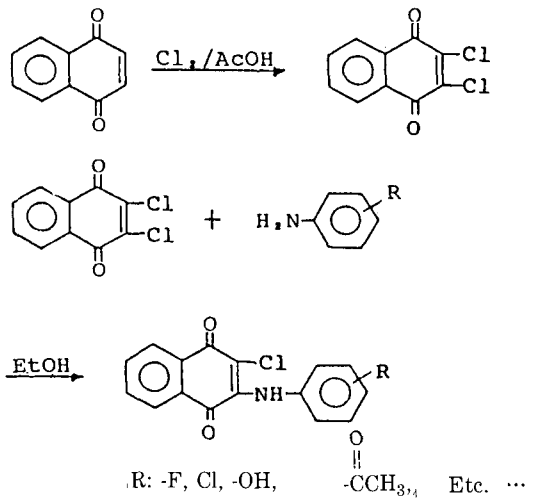


Fig. 1.—*Synthesis of 2-chloro-3-(N-arylamino)-1, 4-naphthoquinone derivatives.*

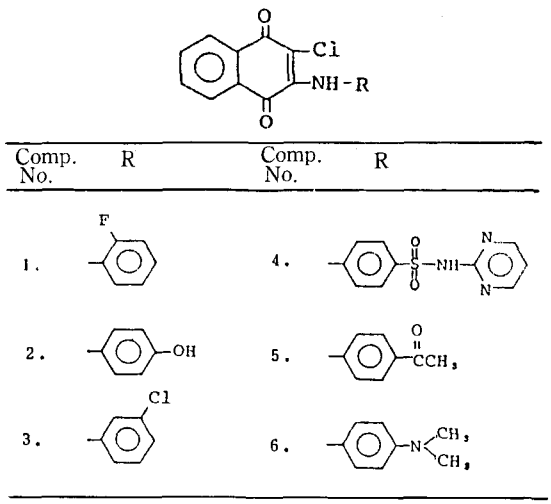


Fig. 2.—*Structures of 2-chloro-3-(N-arylamino)-1, 4-naphtoquinone derivatives.*

였다.

이들 새롭게 얻어진 2-chloro-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체(1~6)는 Fig.2에 도시하였다.

1,2-Chloro-3-(o-fluoroanilino)-1, 4-naphthoquinone(1)의 합성—상기와 같이 1g(0.0044 M) DNQ와 0.43 m*l* o-fluoroanilne을 반응시켜 생성물 1의 혈적색 결정을 얻었다.

m.p. : 151~152℃, 1g(수득률 : 75%).

IR(KBr) (cm^{-1}) : 3250(s, NH), 3100~3000 (CH aromatic), 1680(s, C=O).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ 8.1(1H, s, NH), 7.8~8.2 (4H, *m*, aromatic CH), 7.2~7.5(4H, *m*, aromatic CH).

2,2-Chloro-3-(p-hydroxyanilino)-1,4-naphthoquinone(2)의 합성—1g DNQ(0.0044 M)와 0.96g p-hydroxyaniline을 반응시켜서 생성물 2의 보라색 결정을 얻었다.

m.p. : 173~175℃, 1.1g(수득률 : 83%).

IR(KBr) (cm^{-1}) : 3500(s, OH), 3200(s, NH), 3100~3000(CH, aromatic), 1680(s, C=O).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ 9.2(1H, s, OH), 8.0 (1H, s, NH), 7.9~8.2(4H, *m*, aromatic CH), 6.8 ~7.2(4H, *m*, aromatic CH).

3,2-Chloro-3-(m-chloroanilino)-1, 4-naphthoquinone(3)의 합성—1g DNQ(0.0044 M)와 0.47 m*l* m-chloroaniline을 반응시켜서 생성물 3의 적색 결정을 얻었다.

m.p. : 194~195℃, 1.2g(수득률 : 86%).

IR(KBr) (cm^{-1}) : 3200(s, NH), 3100~3000 (CH, aromatic), 1680(s, C=O).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ 9.4(1H, s, NH), 7.8 ~8.2(4H, *m*, aromatic CH).

4,2-Chloro-3-(p-sulfadiazino)-1,4-anphthoquinone(4)의 합성—1g DNQ(0.0044 M)와 1.1g p-sulfadiazine을 반응시켜서 생성물 4의 주황색 결정을 얻었다.

m.p. : 239-240℃ 1.4g(수득률 : 72%).

IR(KBr) (cm^{-1}) : 3350(s, NH), 3100~3000 (CH, aromatic), 1680(s, C=O), 1320, 1145(s, S=O).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ10.0(1H, s, NH), 7.0 ~9.1(11H, *m*, aromatic CH), 3.9(1H, s, SO_2NH).

5, 2-Chloro-3-(p-acetoanilino)-1, 4-naphthoquinone(5)의 합성—1g DNQ(0.0044 M)와 0.6g p-acetoaniline을 반응시켜서 생성물 5의 주홍색 결정을 얻었다.

m.p. : 229~230℃, 1.0g(수득률 : 70%).

IR(KBr) (cm^{-1}) : 3200(s, NH), 3100~3000 (CH, aromatic), 1660(s, C=O).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ9.5(1H, s, NH), 7.1~8.1(8H, m, aromatic CH), 2.6(3H, s, CH_3).

MS : 325(M^+), 310(base), 247, 219, 190.

원소분석 : C_{18} H_{12} O_3 NCl(329.78)

계산치(%) : C 66.3, H 3.71, N 4.30

분석치(%) : C 65.9, H 3.60, N 4.13.

6,2-Chloro-3-(4-N-dimethylamino-anilino)-1,4-naphthoquinone(6)의 합성—1g DNQ(0.0044 M)와 0.60g N,N-dimethyl-1,4-phenylenedianine을 실온에서 3시간 반응시켜 생성물 6의 보라색 결정을 얻었다.

m.p. : 172~175℃, 1.2g(수득률 : 83%).

IR(KBr)(cm^{-1}) : 3260(s, NH), 3100~3000(CH, aromatic), 1670(s, C=O).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ9.1(1H, s, NH), 8.2~8.6(4H, *m*, aromatic CH), 7.1~7.5(4H, *m*, aromatic CH), 3.3(6H, s, CH_3).

MS : 326(M^+), 276, 191(base), 193, 163.

출발물질 : 2,3-Dibromo-1,4-naphthoquinone의 합성—10g의 1,4-naphthoquinone과 45g의 무수 sodium acetate(AcONa)을 250m*l* AcOH에 녹인 다음 bromine 10m*l*를 냉각하에 적하하였다. 반응액을 암소에서 실온으로 3일간 진탕반응시킨 후 증류수 1*l*에 부어서 생성되는 침전을 여과한 후 methanol에서 재결정 하였다.

수득률 : 26g(65%).

m.p. : 215~218℃, yellow needle(lit.[25] 216~218℃).

2-Bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 합성법(Fig.3)—200m*l* round flask에 1g DBNQ를 EtOH 용액 50m*l*에 녹인 후 각각 당량에 해당되는 각각의 aromatic amine을 가해준 후 환류냉각하에 2~5시간을 가열, 반응시켰다. 반응여부는 TLC를 이용하여 확인하였다. 반응이 끝나면 반응액을 냉각시켜서 석출되는 침전을 여과한 후 EtOH 혹은 기타용매로 재결정하여 분리 정제하였다. 진공 건조시킨 후 융점, IR, ^{1}H-NMR, Mass, 원소분석의 분석수단을 이용하여 새로이 합성된 물질의 구조를 동정하였다.

이들 새로이 얻어진 2-bromo-3-(N-arylamino)1,4-naphthoquinone 유도체(7~12)는 Fig.4에 도시하였다.

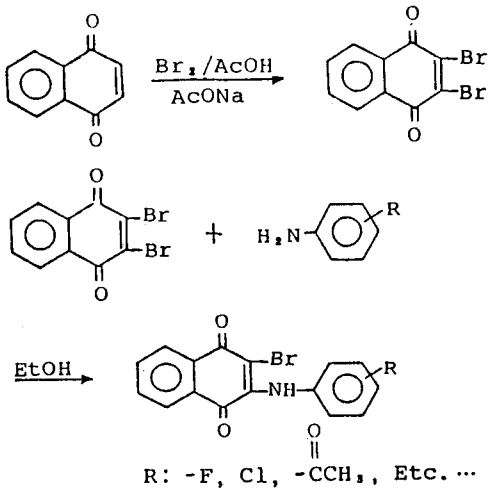


Fig. 3.—Structures of 2-bromo-3-(N-arylamino)-1, 4-naphthoquinone derivatives.

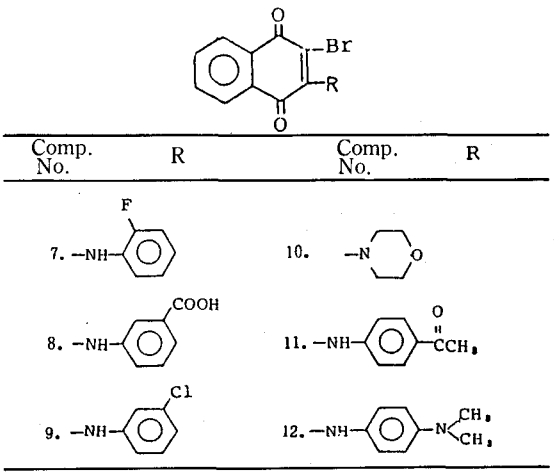


Fig. 4.—Structures of 2-bromo-3-(N-arylamino)-1, 4-naphthoquinone derivatives.

7, 2-Bromo-3-(o-fluoroanilino)-1,4-naphthoquinone(7)의 합성—상기와 같이 1g(0.0032 M) DBNQ와 0.31m*l* o-fluoroaniline을 반응시켜서 생성물 7의 주홍색 결정을 얻었다.

m.p. : 174~175℃, 0.8g(수득률 : 73%).

IR(KBr)(cm^{-1}) : 3360(s, NH), 3100~3000(CH, aromatic), 1670(s, C=O).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ9.1(1H, s, NH), 7.1~8.1(8H, *m*, aromatic CH).

MS : 346(M^+), 267(base), 162, 76.

8, 2-Bromo-3-(m-carboxyanilino)-1,4-naphthoquinone(8)의 합성－1g DBNQ(0.0032 M)와 0.44g m-aminobenzoic acid를 반응시켜서 생성물 8의 주홍색 결정을 얻었다.

m.p. : 249～250℃, 0.8g(수득률 : 68%).

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

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ 9.3(1H, s, COOH), 7.4～8.2(8H, m, aromatic CH), 2.5(1H, s, NH).

9, 2-Bromo-3-(m-chloroanilino)-1,4-naphthoquinone(9)의 합성－1g DBNQ(0.0032 M)와 0.34 m*l* m-chloroaniline을 반응시켜서 생성물 9의 적색 결정을 얻었다.

m.p. : 194～195℃, 0.9g(수득률 : 78%).

IR(KBr)(cm^{-1}) : 3240(s, NH), 3100～3000(CH, aromatic), 1680(s, C=O).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ7.0～8.3(8H, *m*, aromatic CH), 7.8(1H, s, NH).

MS : 362(M^+), 283(base), 220, 178, 76.

10, 2-Bromo-(3-morpholino)-1,4-naphthoquinone(10)의 합성－1g DBNQ(0.0032 M)와 0.28 m*l* morpholine을 반응시켜서 생성물 10의 자주색 결정을 얻었다.

m.p. : 119～120℃, 0.7g(수득률 : 69%).

IR(KBr)(cm^{-1}) : 3000～2860(CH, aliphatic), 1680(s,C=O), 1350～1000(s, C-N).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ7.6～8.2(4H, *m*, aromatic CH), 3.5～4.0(8H, doublet of doublet, CH_2).

11, 2-Bromo-3-(p-acetoanilino)-1,4-naphthoquinone(11)의 합성－1g DBNQ(0.0032 M)와 0.43g p-acetoaniline을 반응시켜서 생성물 11의 주홍색 결정을 얻었다.

m.p. : 176～180℃, 0.8g(수득률 : 68%).

IR(KBr)(cm^{-1}) : 3200(s, NH), 3100～3000(CH, aromatic), 1660(s, C=O).

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ9.4(1H, s, NH), 7.1～8.1(8H, *m*, aromatic CH), 2.5(3H, s, CH_3).

12, 2-Bromo-3-(4-N-dimethylamino-anilino)-1, 4-naphthoquinone(12)의 합성－1g DBNQ(0.0032 M)와 0.44g N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine을 실온에서 2시간 반응시켜서 생성물 12의 보라색 결정을 얻었다.

m.p. : 168～170℃, 0.9g(수득률 : 77%).

IR(KBr)(cm^{-1}) : 3270(s, NH), 3150～3000(CH, aromatic), 3000～2800(CH, aliphatic), 1670(s, C=O).

^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ6.5～8.0(8H, *m*, aromatic CH), 2.9(6H, s, CH_3), 2.2(1H, s, NH).

결과 및 고찰

항응고 작용이 기대되는 1,4-naphthoquinone의 aromatic amine 유도체를 제조, 연구하는데 DNQ의 chloro기[7]와 aromatic amine류의 amine기에서 친핵성 치환반응이 일어나 새로운 2-chloro-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 1～6이 얻어졌다. 동일기전으로 DBNQ의 bromo기와 aromatic amine류의 amine기에서 친핵성 치환반응이 일어나 새로운 2-bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 7～12가 얻어졌다.

DNQ와 반응시킨 aromatic amine의 종류는 o-fluoroaniline, p-hydroxyaniline, m-chloroaniline, N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine이다(Fig.2).

Van Allan[6,17]의 방법으로 DNQ와 aromatic amine 유도체를 EtOH 용매로 반응시켜 새로운 naphthoquinone 유도체 1～6을 얻었다. 유도체 1～6의 구조는 IR 및 ^{1}H-NMR-spectra에 의해 확인, 결정하였다. DNQ 중의 chloro기 하나가 o-fluoroaniline, p-hydroxyaniline, N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine 등의 aromatic amine류의 amine기의 lone pair와 친핵성 반응이 일어나면서 2-chloro-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 1～6이 얻어졌는데 Fig.1에 명시되어 있다.[11,21] 새로 합성된 1～6의 결정성 물질은 모두 높은 수득률(70～90%)을 나타냈으며 보라색, 주황색 등의 색소였다.

DBNQ와 반응시킨 aromatic amine의 종류는 o-fluoroaniline, m-carboxyaniline, morpholine, p-acetoaniline, N,N-dimethyl-1,4-phenylenedi-

amine이다. DBNQ와 aromatic amine 유도체를 EtOH 용매 중에서 반응시켜 새로운 naphthoquinone 유도체 7~12를 얻었다. 새로 합성된 유도체 7~12의 구조는 IR 및 ^{1}H-NMR 등에 의해 확인, 동정하였다.

DBNQ 중의 bromo기 하나가 o-fluoroaniline, m-carboxyaniline, m-chloroaniline, p-acetoaniline, N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine 등의 aromatic amine류의 amine기의 lone pair와 친핵성 반응이 일어나면서 2-bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 7~12가 얻어졌고 aliphatic amine인 morpholine에서도 동일한 결과가 나타났는데 Fig.3에 명시되어 있다.

새로 얻어진 7~12의 결정성 물질은 60~80%의 수득률을 나타냈으며 모두 주홍색, 보라색 등의 색소였으나 2-chloro-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체보다는 수득률이 낮았다. 그 이유는 Br이 탈리가 어렵고, Cl보다 입체장해가 크기 때문이라고 사료된다.

DNQ, DBNQ와 반응시킨 aromatic amine류의 치환기 R에 따라서 yield에 차이가 있음을 알았다. 즉, R이 electron withdrawing group을 가진 $-COOH$, $-NO_2$, etc.일 때는 $-M$ effect로 yield가 낮고 반응속도는 느리며, R이 electron donating group인 $-X$, $-OH$, $-NH_2$ 등일 때에는 $+M$ effect로 yield가 높으며 반응속도가 빠름을 알았다.

결 론

Quinone 유도체 그 중에서도 특히 1,4-naphthoquinone 유도체들은 항암성[32,33] 등 다양한 생리활성을 갖고 있는데 특히 2번 탄소에 Cl가 치환되어 있는 1,4-naphthoquinone 유도체들은 항혈액 응고작용이 있다고 보고되었다.[2]

본 논문에서는 DNQ와 aromatic amine 유도체를 반응시킴으로써 새로운 유도체인 2-chloro-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체류(1~6)를 얻었고 DBNQ와 aromatic amine 유도체를 반응시킴으로써 문헌미기재의 2-bromo-3-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone(7~12)을 얻었다.

본 합성품들은 세포독성, antianaphylactics, 항혈액응고작용이 있을 것으로 예상되므로, 생리활성 측면에서보다 약리실험에 관한 연구가 요구된다.

감사의 말씀

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

문 헌

1) Wurm, V.G., Geres, U. and Schmidt, H.: Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, *D. Apotheker Zeitung* **43**, 2045 (1980).
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) O'Reilly, R.A.: In hemostasis and thrombosis (ed. Colman, R.W. *et al.*), *J.B. Lippincott Comp.*, 955 (1982).
5) Forth, W.: *Pharmakologie und Toxikologie*, 3. Auflage, Bibliographisches Institut, Manheim, p. 270 (1981).
6) Van Allan, J.A., Reynolds, G.A. and Adel, R.E.: The reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with aromatic amines, *J. Org. Chem.* **28**, 1019 (1963).
7) Reynolds, G.A., Adel, R.E. and Van Allan, J.A.; N-(2-Arylamino-1,4-dioxynaphthyl-3) pyridinium salts, *J. Org. Chem.* **28**, 2683 (1963).
8) Agarwal, N.L. and Schäfer, 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) Plaizier, J.A., Van Damme, J.A. and De Neve, R.E.: Spectrophotometric determination of hydrazides

with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone, *Anal. Chem.* **48,** 1536 (1976).

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 Roeppstoff, 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) Shirley, D.A. and Alley, P.W.: Some new reactions and reaction products of apogossypol and desapogossypol, *J. Org. Chem.* **25,** 1391 (1960).

19) Marmor, S.: The epoxidation of certain α,β-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).

21) Houben-Weyl: *Methoden der organischen Chemie,* BD. VII/3a, Chinone Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **419,** 693-695, 657 p. (1977).