

Importancia química y biológica de naftoquinonas. Revisión bibliográfica

E. Leyva¹, S.E. Loredó-Carrillo*¹, L.I. López², E.G. Escobedo-Avellaneda¹ y G. Navarro-Tovar¹

¹Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Manuel Nava No. 6, Zona Universitaria, C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P., México ²Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. V. Carranza e Ing. José Cárdenas s/n, Col. República, C.P. 25280, Saltillo, Coahuila, México.

Chemical and biological significance of naphthoquinones. Literature review

Importància química i biològica de les naftoquinones. Revisió bibliogràfica

RECEIVED: 22 DE JULY DE 2015; REVISED: 18 FEBRUARY 2016; ACCEPTED: 15 MARCH 2016

SUMMARY

The naphthoquinones are widely distributed in nature; recent research has demonstrated their wide range of biological activity. These compounds have been used in traditional medicine as antibacterial, antifungal, antimalarial and anticancer, among others. These oxidation-reduction properties as well as their acid-base capacity characteristics are responsible for their biological activity. This review describes: the synthetic routes for these compounds in plants, their physicochemical properties, mechanisms of action at molecular level and chemical synthesis of several derivatives.

Keywords: Naphthoquinone; redox; synthesis.

RESUMEN

Las naftoquinonas son compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza, investigaciones recientes han demostrado su amplia gama de actividad biológica. Estos compuestos han sido utilizados en la medicina tradicional como antibacterianos, antifúngicos, antimaláricos y anticancerígenos, entre otros. Sus propiedades de oxidación-reducción, así como su capacidad ácido-base son las características responsables de dicha actividad biológica. En esta revisión se describen: las rutas de síntesis de estos compuestos en plantas, sus propiedades fisicoquímicas, los mecanismos de acción a nivel molecular y la síntesis de diferentes derivados.

Palabras clave: Naftoquinona; oxido-reducción; síntesis.

RESUM

Les naftoquinones són compostos àmpliament distribuïts en la naturalesa. Investigacions recents han

demostrat la seva àmplia gamma d'activitat biològica. Aquests compostos han estat utilitzats en la medicina tradicional com antibacterians, antifúngics, antimalàrics i anticancerígens, entre d'altres. Les seves propietats d'oxidació-reducció, així com la seva capacitat àcid-base són les característiques responsables d'aquesta activitat biològica. En aquesta revisió es descriuen: les rutes de síntesi d'aquests compostos en plantes, les seves propietats fisicoquímiques, els mecanismes d'acció a nivell molecular i la síntesi de diferents derivats.

Paraules clau: Naftoquinona; òxid-reducció; síntesi

INTRODUCCIÓN

Las quinonas son compuestos presentes en la naturaleza, se forman de la oxidación de compuestos aromáticos para dar la correspondiente dicetona. De acuerdo a su grado de complejidad química se clasifican en benzoquinonas (monocíclicas); naftoquinonas (bicíclicas) y antraquinonas (tricíclicas) como muestra la Figura 1¹. Las naftoquinonas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza en hongos, bacterias, artrópodos, plantas, e incluso en algunos animales. Así como en vegetales superiores como pigmentos glicosilados, almacenados en las vacuolas de las plantas^{2,3}.

La importancia de las naftoquinonas se debe a su amplia gama de actividad biológica ya que se han utilizado como agentes antimaláricos⁴, antimicrobianos⁵, antitumorales⁶, fungicidas^{7,8} anticancerígenos⁹, entre otros. Por lo que las naftoquinonas y sus derivados han sido estudio de diversos grupos de investigación. El presente trabajo aborda la importancia farmacológica de las naftoquinonas, sus

*Autor para la correspondencia: silvia.loredo@uaslp.mx

propiedades fisicoquímicas, mecanismos de acción y algunas modificaciones químicas de las mismas.

NAFTOQUINONAS EN LA NATURALEZA

Las naftoquinonas en los vegetales se sintetizan a través del metabolismo secundario de las plantas donde además se producen un elevado número de compuestos fenólicos. Los anteriores se caracterizan por tener en su estructura un núcleo aromático con uno o varios grupos hidroxilo. Algunos de estos metabolitos son indispensables para funciones fisiológicas y otros son de utilidad para que la planta se defienda ante situaciones de estrés (hídrico, luminoso, etc.)¹.

Las naftoquinonas se pueden formar a través de dos rutas biosintéticas: la ruta del ácido shikímico y la de los poliacetatos como muestra la Figura 2¹. La primera ruta inicia con una molécula de ácido shikímico que se condensa con ácido α -cetoglutarato, el cual proviene del ciclo de los ácidos cítricos. Posteriormente, ocurre una ciclación intramolecular entre el grupo carbonilo del ácido shikímico y el metileno unido al grupo ácido del α -cetoglutarato, formándose un compuesto biciclo. Finalmente, a través de procesos de descarboxilación y oxidación se forman las naftoquinonas. En la ruta de los poliacetatos una molécula de acetil-CoA se condensa sucesivamente con moléculas de malonil-CoA para formar la estructura de las naftoquinonas (1).

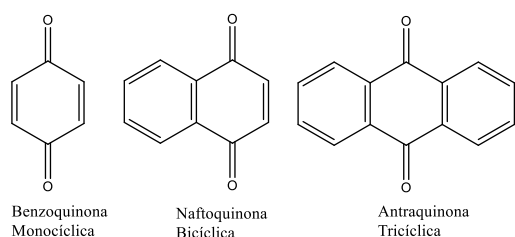


Figura 1. Estructura de quinonas en base a su complejidad química.

IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA DE LAS NAFTOQUINONAS

A través de la historia, las naftoquinonas han tenido un amplio uso farmacéutico y cosmético, algunas de las cuales tienen una alta demanda y se producen a nivel industrial¹⁰. Al ser pigmentos naturales, algunas naftoquinonas han sido empleadas por muchos años como cosméticos, como es el caso de la lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) que está presente en las hojas de alheña o henna (*Lawsonia inermis* L. Lythraceae) y se sigue utilizando para teñir el cabello de un tono rojo oscuro, además posee actividad fungicida¹. Las naftoquinonas son compuestos altamente reactivos por lo pueden tener otros beneficios. Se ha reportado en la literatura la aplicación de la lawsona como un sensor colorimétrico electroquímico de aniones tales como el cianuro, acetato y fluoruro^{11,12}.

Dentro de la actividad farmacéutica se tiene por ejemplo a la vitamina K₁, un nutriente esencial ya que participa en el proceso de coagulación sanguínea,

actúa como cofactor de algunas proteínas plasmáticas como la protrombina. Además, investigaciones recientes han demostrado que la vitamina K y otras naftoquinonas poseen actividad anticancerígena [13]. Esta se atribuye principalmente al estrés oxidativo que generan especies de oxígeno muy reactivas (O_2^- ; HO^\bullet ; H_2O_2) capaces de inhibir al complejo de topoisomerasa, lo que induce el desencadenamiento de la apoptosis celular¹⁰.

Algunas naftoquinonas naturales con actividad biológica son la plumbagina, la juglona y la lawsona (Figura 3). Son sintetizadas en plantas, y poseen efectos antibacterianos tanto sobre especies aeróbicas como anaeróbicas¹⁴. La 5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinona es una toxina producida por el hongo *Fusarium solani*¹⁵. Algunos derivados de 5-hidroxi-7-metil-1,4-naftoquinona (aislada de raíces de *Euclea natalensis*) actúan como antivirales logrando porcentajes de inhibición del 91 hasta 100% de la enzima VIH transcriptasa reversa¹⁶.

Entre las naftoquinonas de origen vegetal se encuentra el lapachol presente en plantas de la familia Bignoniaceae, utilizado para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer¹⁰; la juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona) que se obtiene del nogal (*Juglans regia* L., Juglandaceae) tiene propiedades antibacterianas y fungicidas^{1,17}; la plumbagina presente en los géneros Plumbago, Drosera y Diospyros se utiliza para el dolor reumático, como antiespasmódico y antimicrobiano¹⁸. Se han aislado algunas naftoquinonas de raíces de la planta

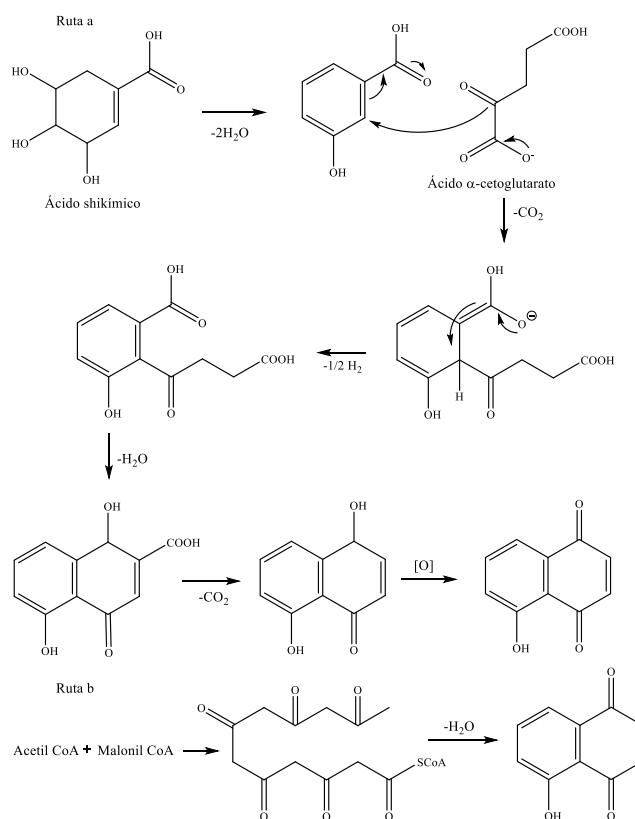


Figura 2. a) Ruta del ácido shikímico y b) Ruta de los poliacetatos.

Onosma paniculata las cuales son capaces de afectar el ciclo celular e inducir la apoptosis en algunas células cancerígenas¹⁹.

También se ha demostrado la actividad de varias naftoquinonas obtenidas de hongos, por ejemplo del *Chloridium sp.* Un hongo endófito que vive asintóticamente en tejidos vegetales, se ha aislado la javanicina (6-acetonil-5,8-dihidroxi-7-metil-3-metoxi-1,4-naftoquinona) (Figura 3). Este compuesto posee actividad contra *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Bacillus sp.* y *Fusarium oxysporum*²⁰.

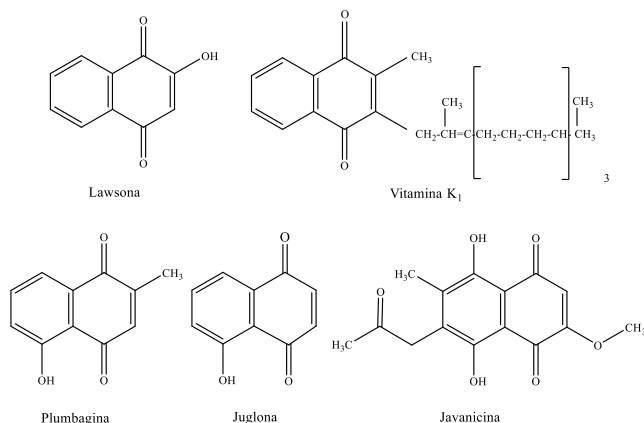


Figura 3. Estructura de algunas naftoquinonas de origen natural.

PROPIEDADES QUÍMICAS Y FISICOQUÍMICAS DE LAS NAFTOQUINONAS

Como se mencionó anteriormente, las naftoquinonas químicamente son el producto de la oxidación de compuestos aromáticos para formar las dicetonas. Son compuestos sólidos con puntos de fusión superiores a los 100°C, de color amarillo, anaranjado, rojo, o morado, insolubles en agua y parcialmente solubles en solventes no polares^{12, 17, 18, 21}.

Las quinonas pueden formar puentes de hidrógeno ya sea intramolecular o intermolecular. Se ha observado la formación de puente de hidrógeno entre las quinonas y proteínas en sistemas biológicos; siendo estas uniones las responsables del ajuste del potencial redox de las quinonas²²⁻²⁵. También se ha reportado que los puentes de hidrógeno proveen información acerca de la regulación del reconocimiento molecular, equilibran la fuerza del enlace y del sistema vertebral del ensamblaje molecular²⁴.

El anillo de la quinona puede experimentar procesos de óxido-reducción. Ya que tiene la capacidad de aceptar uno o dos electrones y formar el correspondiente radical anión o dianión (Figura 4). Esta propiedad depende directamente de su estructura química, la cual puede ser modificada por sustituyentes electroattractores o electrodonadores²⁵. También las quinonas poseen propiedades ácido-base ya que tienen en su estructura grupos fenólicos¹⁸.

Las quinonas se unen a iones metálicos en su forma de radical anión o dianión, formando complejos de coordinación con diferentes propiedades magnéticas y electroquímicas. La capacidad de unión de quinonas, en sus diferentes estados de oxidación, le permite

tener una función integral en los sistemas biológicos. Por ejemplo, se ha visto que sistemas de enzimas oxidasas con cobre, como amino oxidasas o lisil oxidasas, contienen una quinona como cofactor activo. La amina oxidasa cataliza la desaminación oxidativa de aminas primarias a aldehídos, con la consecuente reducción de oxígeno molecular a peróxido de hidrógeno²⁶.

Los estados triplete químicamente activos de las quinonas participan en reacciones fotoquímicas que experimentan estas moléculas. Se ha estudiado la interacción de compuestos inorgánicos y orgánicos con los estados triplete de benzoquinona, naftoquinona, antraquinona y sus derivados. Se ha propuesto que la vía de transferencia de electrones es el paso crucial en varias reacciones de fotoquímica. Las propiedades electrónicas de las quinonas varían significativamente debido a las diferentes conformaciones de los estados excitados. Algunas configuraciones favorecen la abstracción de un átomo de hidrógeno y otras la ganancia de un electrón. Es importante mencionar que el tipo de solvente y los sustituyentes también afectan la configuración de estos compuestos^{27, 28}.

A nivel celular también las quinonas pueden actuar como electrófilos estabilizados por conjugación, formando enlaces covalentes con algunas moléculas biológicas, como proteínas dando una reacción de arilación. Cuando el nucleófilo es un tiol, la reacción genera un tioéter, que es generalmente estable¹³.

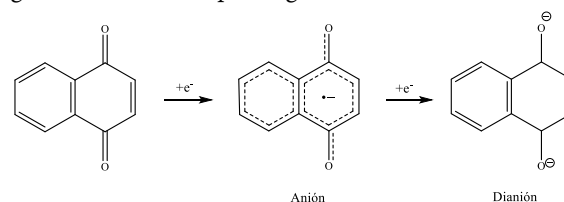


Figura 4. Procesos de oxidación-reducción de la 1,4-naftoquinona

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS NAFTOQUINONAS

El mecanismo de acción de las naftoquinonas no ha sido completamente elucidado. Sin embargo se conoce que la atovaquona, análogo de la ubiquinona, actúa a nivel celular interfiriendo con la cadena de transporte de electrones en la mitocondria, esto se ha observado en especies de *Plasmodium*, inhibiéndose la síntesis de ácidos nucleicos y de ATP^{29, 30}.

Debido a que las naftoquinonas inducen estrés oxidativo en las células formando especies como O₂⁻ y/o H₂O₂ se favorece el proceso de apoptosis celular por un aumento de las mismas¹⁰.

La Figura 5 esquematiza en forma general los procesos de oxidación y reducción inducidos por quinonas a nivel celular. La quinona se reduce para formar el dianión, esta reacción puede ser catalizada por varias enzimas como son: flavonas NADPH citocromo P450 reductasa, NADPH citocromo b5 reductasa, o NADPH ubiquinona oxido reductasa. La cinética de esta reacción depende de factores como concentración del sustrato, afinidad enzima-sustrato, tempera-

tura, pH y potencial de reducción de la quinona. Una vez que se forma la especie reducida o dianión esta puede reducir el oxígeno molecular al radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que en presencia de la enzima superóxido dismutasa (SOD) puede transformarse en H_2O_2 . El radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), por medio de la reacción de Fenton genera HO^{\cdot} en el interior de la célula. Donde el H_2O_2 puede promover también la oxidación de algunas biomoléculas como lípidos generando radicales libres a partir de sus ácidos grasos y proteínas modificando su estructura primaria y funcionabilidad¹⁰.

Análisis proteómicos han demostrado que numerosas proteínas sufren modificaciones covalentes por reacciones electrofílicas con naftoquinonas. Por ejemplo, se ha observado que la vitamina K_3 modifica a la aldosa reductasa a través de la formación de un enlace covalente con la cisteína. Las quinonas reaccionan con grupos tioles de proteínas y de las isoformas del glutatión transferasa³¹⁻³⁴. También se ha demostrado que las quinonas modifican las vías de señalización celular mediante reacciones con las principales proteínas reguladoras, ya sea directamente como electrofílicos o indirectamente a través de la generación de especies muy reactivas de oxígeno¹³.

Las células en respuesta al estrés oxidativo, desencadenan mecanismos de desintoxicación, generando antioxidantes intracelulares como la vitamina C, α -tocoferol (vitamina E), o varias enzimas como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión reductasa (GSH), glutatión peroxidasa (GPX) y glutatión transferasa (GT)¹⁰.

La glutatión transferasa (GT) es un péptido multifuncional, intracelular, antioxidante. Consiste en un tripéptido de glutamato, cisteína y glicina con un grupo tiol reactivo. Es considerado, el mayor buffer redox con estructura tiol-disulfuro muy abundante en el citosol, núcleo y mitocondria. La GT tiene un efecto protector en diversos niveles celulares, ya que participa como cofactor de enzimas desintoxicantes contra el estrés oxidativo (como la glutatión peroxidasa) y en la regeneración de especies antioxidantes muy importantes como las vitaminas C y E. La glutatión transferasa además de participar en los procesos de protección durante el estrés oxidativo, es reguladora de genes de expresión, así como también está involucrada en señales de transducción³⁵⁻³⁸. Por lo que la inhibición de esta enzima provoca un daño importante a las células.

Si en la célula existe una persistencia del ciclo redox, los mecanismos de protección son insuficientes y se produce un aumento de especies oxidantes ($O_2^{\cdot-}$ y H_2O_2) las cuales promueven un daño a componentes vitales celulares como membranas, proteínas y ácidos nucleicos. Se ha visto que el radical hidroxilo (HO^{\cdot}) generado en la reacción de Fenton puede dañar el genoma celular provocando la alteración de las señales de transcripción y la mutación de genes. Con el HO^{\cdot} también se pueden llegar a activar factores responsables de la apoptosis celular. Se ha visto que la degradación de ADN por HO^{\cdot} , puede llegar a la formación de 150 000 subproductos por célula¹⁰.

Se realizó un estudio para demostrar el efecto citotóxico de dos naftoquinonas; la menadiona (2-metil-1,4-naftoquinona, vitamina K_3) y la plumbagina (5-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona) en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Estudiando los niveles de cofactor glutatión (G) y su forma oxidada (OG), que son los marcadores del estrés oxidativo. El glutatión juega un papel muy importante en el proceso de desintoxicación celular contra el efecto de las especies de oxígeno reactivas y participa en la regeneración de especies antioxidantes. Esta función antioxidante se asocia con un estado redox de la pareja G/OG. La acumulación de la forma oxidada de glutatión dentro de las células es un excelente parámetro para medir los niveles de estrés oxidativo en el organismo. Observándose que en presencia de ambas naftoquinonas disminuían los niveles de glutatión y aumentaban los niveles de las formas oxidadas del glutatión por lo que se demostró un estrés oxidativo³⁹.

Otro papel biológico de las naftoquinonas es su acción como intercaladores o alquilantes de ADN. Las topoisomerasas son enzimas capaces de actuar sobre la topología del ADN, ya sea enredándolo para permitir que se almacene de manera más compacta o desenredándolo para que controle la síntesis de proteínas y para facilitar la replicación del mismo. Se ha visto que las topoisomerasas I y II son blancos principales de algunas quinonas¹⁰. Por ejemplo el β -lapachol se une a la enzima topoisomerasa I inhibiendo su efecto sobre el ADN. Además, se ha demostrado que esta naftoquinona es capaz de inhibir el crecimiento de diferentes líneas celulares malignas como cáncer de pulmón, mama, colon-rectal, próstata, melanoma y leucemia¹⁹.

La 1,2-naftoquinona tiene un carácter electrofílico y se une a proteínas provocando su ruptura. Esto se ha visto con la tiorredoxina I, proteína citoplasmática implicada en la estimulación de la proliferación celular, reguladora de procesos de transcripción de genes, de supervivencia celular e inhibitoria de la apoptosis. Se incubó la tiorredoxina I con la 1,2-naftoquinona observándose la generación de ión superóxido y peróxido de hidrógeno así como un decremento o incluso la inhibición total de la actividad de esta proteína⁴⁰.

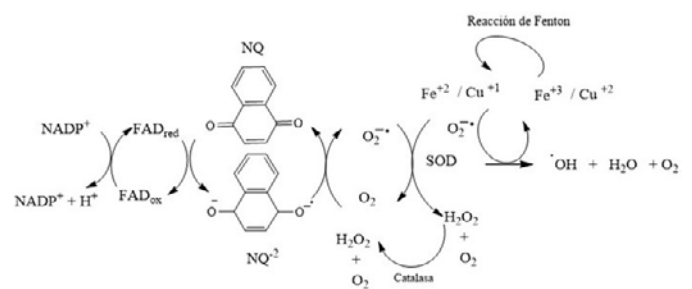


Figura 5. Procesos celulares oxidativos promovidos por la naftoquinona.

ALGUNAS MODIFICACIONES QUÍMICAS DE LAS NAFTOQUINONAS.

Introducir diversos grupos funcionales en la estructura primaria de las naftoquinonas hace posible potenciar actividad, aumentar selectividad, modificar propiedades fisicoquímicas y reducir efectos secundarios. Numerosos grupos de investigación han modificado el anillo de la naftoquinona, aumentado de esta forma su actividad terapéutica.

Las naftoquinonas experimentan principalmente reacciones de adición o sustitución. Son compuestos con naturaleza electrofílica que pueden experimentar la adición nucleofílica en el carbón β al igual que la adición 1,2 en el grupo carbonilo. Por ejemplo se ha visto que la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona reacciona con nitroalquenos dándose la adición al carbono β , teniendo rendimientos del 75 y 90% con una excelente enantiomero-selectividad⁴¹.

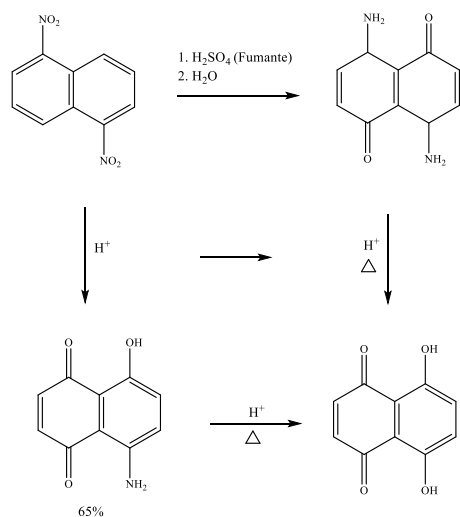


Figura 6. Estructura y síntesis de la 5-amino-8-hidroxi-1,4-naftoquinona.

Se ha reportado la síntesis de 5-amino-8-hidroxi-1,4-naftoquinona (Figura 6), y su actividad contra bacterias Gram negativas y Gram positivas. Donde el efecto antibacteriano ha sido atribuido a la presencia del grupo carbonilo junto a un sustituyente hidroxilo o amino, permitiendo así la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares⁴².

En el 2006, Stasevych y cols.,⁴³ reportaron la síntesis de varios derivados 3-mercapto-1,4-naftoquinona a partir de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (Figura 7), y evaluaron su capacidad como antibacterianos. Encontrado que su actividad contra *Staphylococcus aureus* y *E. coli* tiene un efecto comparable al del antibiótico oxacilina. La actividad de este tipo de compuestos puede ser debida a la carga del átomo de azufre y a la longitud del enlace C-S. Los compuestos con una longitud de enlace menor y alta carga del grupo sulfuro presentaron una mejor actividad comparándolos con otros tioles. La actividad de estos compuestos se determinó experimentalmente y se calculó su espectro de acción por un método computacional. El cual consis-

tió en una comparación del compuesto sintetizado, un fármaco comercial y la actividad que presentan experimentalmente. En general, un compuesto con buena actividad experimental y con una estructura similar a un fármaco conocido presenta un amplio espectro de acción⁴³.

También se han reportado la síntesis de compuestos del tipo 3-cloro-2*N*-[1'-alquil-1'-(4"-clorofenilcarbamoil) metil-amino-1,4-naftoquinonas, a partir de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona. En la Figura 8 se muestra la síntesis de este tipo de compuestos. Estos derivados se prepararon para evaluar su actividad como antimaláricos, observando que tenían la propiedad de inhibir el crecimiento de *Plasmodium falciparum* en cultivos *in vitro*⁴⁴. En su fase eritrocítica los parásitos del genero *Plasmodium* consumen la fracción proteica de la hemoglobina con un conjunto de proteasas dejando libres a los aminoácidos y al grupo hemo. Este es altamente oxidante para los parásitos afectando sus membranas, por lo que lo cristalizan espontáneamente en las condiciones ácidas de la vacuola en una forma inocua e insoluble denominada hemozoina. Algunos derivados de naftoquinona impiden la cristalización del grupo hemo provocando la muerte del parásito. Se observó una mayor inhibición con los compuestos con sustituyentes metilo y fenilmetilo⁴⁴.

Se sintetizaron algunos derivados de tipo piranonafthoquinona, reaccionando la 2-hidroxi-naftoquinona y una varie-

dad de aldehídos que contenían un grupo alqueno, a través de una reacción Diels-Alder. Se determinó la actividad de varios derivados contra la topoisomerasa II (isoforma α), encontrándose que algunos derivados producían inhibición catalítica de la enzima *in vitro*⁴⁵. Este tipo de compuestos son capaces de interactuar y unirse a la topoisomerasa II, enzima responsable del enrollamiento y desenrollamiento del DNA. Algunos de los compuestos sintetizados se muestran en la Figura 9.

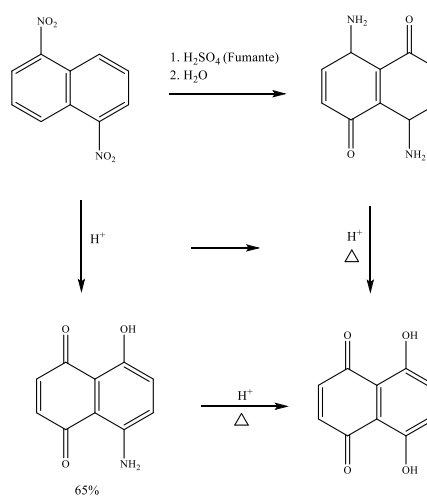


Figura 7. Síntesis de derivados 2-sustituidos-3-mercapto-1,4-naftoquinona.

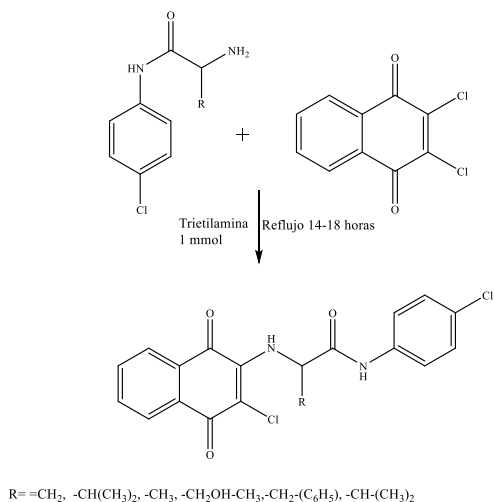


Figura 8. Esquema de síntesis de derivados 3-cloro-2-N-amino-sustituidos-1,4-naftoquinona.

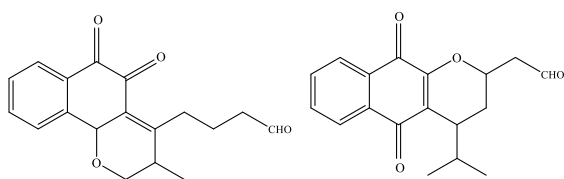


Figura 9. Pirano-naftoquinonas sintetizadas por la reacción de Diels-Alder.

SÍNTESIS ORGÁNICA DE NAFTOQUINONAS

La síntesis y reactividad de las naftoquinonas han sido ampliamente estudiadas. La estructura básica de estos compuestos se emplea para la construcción de numerosos compuestos más complejos. La síntesis del anillo biciclo o triciclo de las naftoquinonas y antraquinonas se realiza principalmente a través de una reacción de Diels-Alder, para obtener anillos de seis miembros⁴⁵. Esta reacción es una estrategia que se usa para formar un conjunto inicial de anillos. La reacción tiene lugar entre un compuesto con dos dobles enlaces conjugados (dieno) y una olefina simple (dienófilo), se lleva a cabo entre el orbital de más baja energía desocupado (LUMO) del dienófilo y el orbital de más alta energía ocupado (HOMO) del dieno, disminuyendo de este modo la energía de activación necesaria para lograr la cicloadición 4+2⁴⁶. Para la síntesis de naftoquinonas se utiliza una quinona con características de dienófilo por sus grupos electroattractores y un dieno (Figura 10).

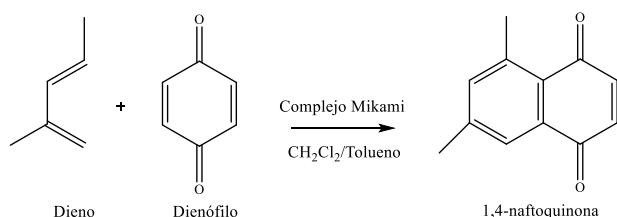


Figura 10. Reacción de Diels-Alder en la síntesis de 1,4-naftoquinona

Existen estudios enfocados en realizar la reacción de Diels-Alder *in situ* con el uso de enzimas presentes

en plantas y hongos como las lacasas para la síntesis de quinonas. La síntesis de este tipo de reacciones se esquematiza en la Figura 11. La enzima lacasa convierte a la 2-metoxihidroquinona en la 2-metoxi-1,4-benzoquinona, esta se hace reaccionar con un dieno a través de la reacción de Diels-Alder. Posteriormente por una serie de oxidaciones se forma la 2-metoxi-6,7-dimetil-1,4-naftoquinona⁴⁷. Esta reacción tiene ciertas ventajas ya que se realiza en un medio acuoso y no es necesario utilizar solventes orgánicos, ni reactivos peligrosos como metales pesados, lo que la hace una reacción más amable con el medio ambiente. Se logró obtener los derivados de 1,4-naftoquinona con buenos rendimientos (79%). La eficiencia de esta reacción depende de la afinidad de la lacasa por el sustrato que varía con los sustituyentes y sus posiciones en el anillo aromático. Las *p*-hidroquinonas presentan una buena afinidad a la lacasa y son más fácilmente oxidadas, generando mayores cantidades de producto. Si la *p*-hidroquinona tiene un sustituyente halogenado como el bromo presenta una menor afinidad a la lacasa y se obtienen rendimientos bajos, posiblemente por el efecto electronegativo del bromo que jala densidad electrónica de la estructura y lo hace menos afín a la enzima. En contraste, cuando se tiene un sustituyente metoxi aumenta la densidad electrónica en la hidroquinona y los rendimientos son más altos al mejorar la correlación enzima sustrato⁴⁷.

También se puede partir del anillo de naftaleno para obtener naftoquinonas. Se ha reportado la síntesis con el 2-metil-naftaleno oxidándolo con H₂O₂ y utilizando temperaturas superiores a los 100°C. Esta reacción se realizó sobre tamices moleculares con selenio y con un peroxiacido. El mecanismo de reacción se esquematiza en la Figura 12. Primero el tamiz de selenio se oxida con el ácido peroxiacético y en los pasos subsecuentes se oxida a la molécula de naftaleno formando la 1,4-naftoquinona correspondiente⁴⁸.

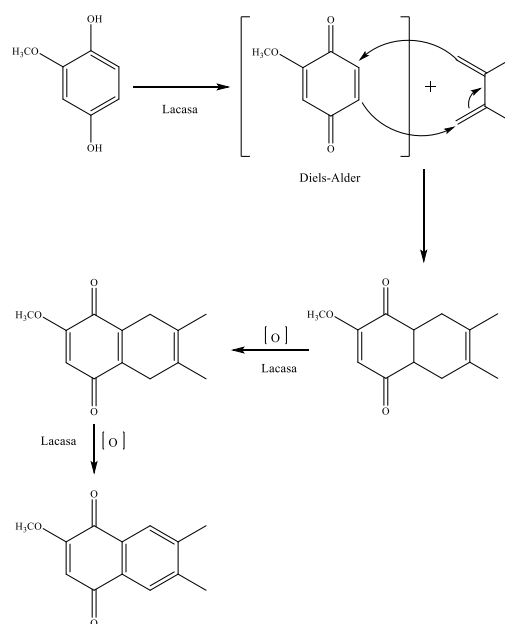


Figura 11. Ruta de síntesis de la 1,4-naftoquinona por la reacción de Diels-Alder y utilizando la enzima lacasa.

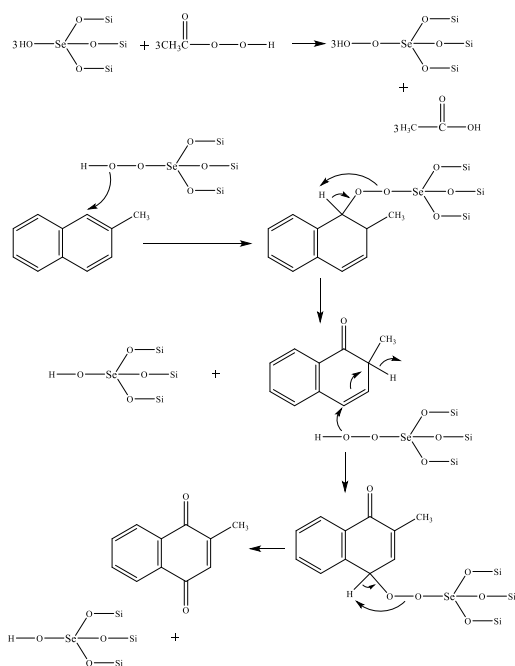


Figura 12. Síntesis de la 2-metil-1,4-naftoquinona a partir del naftaleno y con tamices moleculares de selenio.

SÍNTESIS DE AMINO DERIVADOS DE NAFTOQUINONAS

La síntesis de derivados alquilamino de naftoquinonas es de gran interés debido a que estos compuestos presentan una potente actividad antitumoral⁴⁹ y antimalárica⁵⁰. Además, debido a sus grupos funcionales también han sido ampliamente utilizadas en la química de los colorantes⁵¹ y como fotoestabilizadores⁴⁵. También se les han añadido a otros grupos activos como imidazoles⁵². Además, el grupo aminonaftoquinona es un componente molecular de muchos antibióticos naturales como: rifamicinas⁵⁰, kinamicinas⁵³, rifampicinas⁵⁴ y estreptovaricinas^{55, 56}.

La metodología de preparación de aminonaftoquinonas puede clasificarse en dos tipos, el primero involucra la adición 1,4 del grupo amino a la naftoquinona⁵⁷ y el segundo consiste en un desplazamiento nucleofílico de un sustituyente halogenado en el anillo de la naftoquinona⁵⁸. La Figura 13 muestra ambas reacciones. Sin embargo, las desventajas en ambos métodos son los rendimientos bajos y mezclas de productos especialmente con aminas primarias, resultando en tediosas purificaciones. Debido a las propiedades redox de la naftoquinona es posible la formación de un diol inerte (**3** y **3a**). La naftoquinona contiene varios centros electrofílicos de reactividad semejante, por lo que es posible la formación de los aductos **1**, **2** y **1, 4** para formar los productos **1**, **1a**, **2** y **2a**⁵⁹. La presencia de los centros electrofílicos de reactividad semejante se explica debido a la naturaleza dicarbonílica α , β -insaturada en la estructura de la 1,4-naftoquinona, con una gran reactividad en el carbono β debido a la conjugación del doble enlace adyacente al grupo carbonilo.

Se han descrito otras metodologías para la síntesis de aminonaftoquinonas. Por ejemplo, se hizo reaccionar a la 1,4-naftoquinona en presencia de ácido hi-

drazoico (formado *in situ* con azida de sodio y ácido). Cuando la naftoquinona se trata con ácido hidrazoico a 0°C de 5 a 10 minutos, la quinona es reducida por el ácido a su forma inerte hidroquinona. Con un tiempo más largo de reacción y/o con una temperatura más alta se forma simultáneamente la 2-azidohidroquinona. Lo anterior sugiere que la velocidad de reacción del aducto de azida es lenta (Figura 14). La 2-azidohidroquinona se encuentra en equilibrio con su forma cetónica, esta es inestable y es rápidamente convertida en 2-aminonaftoquinona o 2-azidonaftoquinona dependiendo de las condiciones de reacción⁶⁰.

Se ha reportado la reacción entre 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona y algunas aminas aromáticas. Para esta reacción se utiliza la piridina como disolvente y la reacción requiere temperaturas entre 110-130°C (Figura 15). Se obtiene el compuesto **1** y se forman las sales de piridina: **2** y **3**. Las proporciones de los productos formados dependen del tipo de sustituyentes. Si la anilina tiene grupos electrodonadores como son metilo, metoxi, alcoholes o aminas, la reacción se dirige hacia la formación del producto **1**. Por otro lado, si la anilina posee grupos electroattractores como nitro o cloro se forman principalmente los productos derivados de las sales de piridina (**2** y **3**). Al utilizar a la piridina como solvente existe competencia entre las reacciones de adición y sustitución por las aminas y el solvente, esto es debido a las características básicas y nucleofílicas de los reactivos y del solvente⁶¹.

Otro tipo de adición nucleofílica se reporta utilizando la sal *p*-sulfito de anilina con la 2,6-diclorobenzoquinona (Figura 16). El producto que se forma depende de la proporción de los reactivos empleados, si se utiliza en exceso la quinona el producto de adición es la 2,6-dicloro-3-(*p*-sulfitoanilina)-1,4-benzoquinona **1**. Por el contrario, si se emplean cantidades equivalentes de la quinona y la anilina el producto que se obtiene es la 2-cloro-3,6-bis(*p*-sulfitoanilina)-1,4-benzoquinona **2**⁶².

Una reacción utilizando la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona es la reportada por Prescott⁶³, los derivados se prepararon reaccionando a la naftoquinona con varias aminas primarias y secundarias en reflujo utilizando como disolvente etanol, con las aminas en exceso para neutralizar el HCl liberado durante la reacción. Se obtuvieron derivados tipo 2-cloro-3-amino-1,4-naftoquinona, algunos de los cuales presentaron una buena actividad *in vitro* contra el parásito *Plasmodium berghei* causante de la malaria. Entre los compuestos reportados se incluyen derivados de aminas de cadena lineal, cíclicas, aromáticas, algunos aminoácidos como la glicina, imidazoles, piridinas, piperazinas, entre otros⁶³.

En la Figura 17 se presenta el mecanismo de reacción para la obtención de los derivados 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinona. Inicia con un ataque nucleofílico del par de electrones del nitrógeno de la anilina hacia el carbono β -electrofílico de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona. Eventualmente, se regenera la naftoquinona formándose el derivado 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinona. Generalmente este tipo de derivados se obtienen con rendimientos práctica-

mente cuantitativos. Esta reacción se ha realizado en etanol a temperatura ambiente, se ha observado que la reacción no procede con aminas de baja nucleofili- cidad como la *p*-toluidina⁶⁴.

Ryu y cols., en el 2005⁶⁵ realizaron la síntesis de deri- vados 2,3-bis(arilitio)-1,4-naftoquinona con la finali- dad de potenciar la actividad biológica. Los derivados 2,3-bis(arilitio)-5-hidroxi-1,4-naftoquinona se sinte- tizaron por sustitución nucleofílica de la 2,3-dicloro- 5-hidroxi-1,4-naftoquinona utilizando dos equivalen- tes de ariltioles y reportando un rendimiento entre el 40 y 45%. Resulta de interés obtener los derivados 2,3-bis(arilamino) de 1,4-naftoquinona, que podrían ser buenos candidatos para utilizarse como fármacos antifúngicos.

Los derivados 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoqui- nona se obtuvieron en rendimientos prácticamente cuantitativos. Sin embargo, realizando la reacción de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona con exceso de anilina y condiciones reflujo prolongado no se logra el despla- zamiento del segundo átomo de cloro de la naftoqui- nona por la anilina. Esto es debido al enriquecimiento electrónico en el sistema quinona por el sustituyente amino en la posición dos lo que hace que el compuesto 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoquinona sea menos re- activo al ataque nucleofílico de la anilina⁶⁶. Para reali- zar el desplazamiento del segundo átomo de cloro, es necesario unir a la estructura a un grupo que ejerza un efecto electroatractor suficientemente fuerte para que se favorezca la sustitución nucleofílica. Se han propuesto tres diferentes métodos: a) la *N*-acilación, b) la *N*-nitrosación, y c) la sustitución con piridina. Los dos primeros métodos permiten que el cloro pueda ser fácilmente desplazado por un ataque nucleofílico al jalar densidad electrónica a través de enlaces C=O y N=O. Al sustituir con piridina se tiene una carga posi- tiva adyacente al sistema quinona que de igual manera permite que se lleve a cabo el ataque nucleofílico por una amina⁶⁵. En la Figura 18 se muestra la activación de la molécula por las tres metodologías mencionadas anteriormente.

Se ha reportado la síntesis del compuesto 2-cloro- 3-(2,4-dinitrofenilamino)-1,4-naftoquinona realizando la nitración de la 2-cloro-3-fenilamino-1,4-naftoqui- nona con ácido sulfúrico y ácido nítrico. Los grupos ni- tro ejercen un efecto electroatractor sobre la molécula, permitiendo el ataque nucleofílico por una segunda molécula de anilina para la formación del producto 2-(*R*-fenilamino)-3-(2,4-dinitrofenilamino)-1,4-nafto- quinona⁶⁷. El esquema general de la síntesis de estos compuestos se presenta en la Figura 19. Sin embargo es necesario utilizar un exceso de anilina, la reacción se realizó a reflujo y por largos periodos de tiempo.

Generalmente los rendimientos de las reacciones de benzoquinonas y naftoquinonas con aminas son ba- jos, por lo que se han empleado agentes oxidantes para mejorar los rendimientos en este tipo de reacciones. Se ha utilizado el acetato de cobre (II) como agente oxidante para la reacción de la 1,4-benzoquinona y la dimetilamina con buenos resultados, esta reacción se esquematiza en la Figura 20⁶².

La síntesis de derivados alquilamino de la juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona) se llevó a cabo en pre- sencia de acetato de cobre (II) monohidratado. La re- acción se realizó en etanol y se observó la formación de una mezcla de dos aminas la 2-butilamino-juglona y la 3-butilamino-juglona con un 57% y 10% de ren- dimiento respectivamente (Figura 21). Posteriormente la 2-butilamino-juglona, se hizo reaccionar con un ex- ceso de butilamina (se utilizó como solvente) en pre- sencia del acetato de cobre formándose dos isómeros donde una segunda molécula de la butilamina ataca al anillo aromático de la naftoquinona. Estos compues- tos no se forman si la reacción se realiza en butilamina en ausencia del acetato de cobre (II). Probablemente la introducción del segundo grupo amino en la molécula de la naftoquinona se favorece por la formación de un complejo con el cobre, el grupo hidroxílico y el grupo cetónico⁶⁸.

Se han probado diferentes catalizadores como CeCl₃ para algunas reacciones de 1,4-naftoquinona con anili- nas. El mecanismo de reacción se muestra en la Figura 22. Se propone que los electrones libres del carbonilo de la naftoquinona interaccionan con el centro elec- trofílico del CeCl₃ formando un complejo. Esto pro- voca un reordenamiento de electrones generando un centro positivo, facilitando un ataque nucleofílico de la anilina. La regeneración del grupo carbonilo junto con la reducción del doble enlace adyacente genera un intermediario neutro que es oxidado dando lugar a la formación de 2-(fenilamino)-1,4-naftoquinona⁶⁹.

El tricloruro de cerio (CeCl₃) también ha sido uti- lizado en la reacción de 2-naftilaminas con quinoli- na-5,8-diona (Figura 23). La reacción se realizó tanto en presencia como en ausencia de CeCl₃ utilizando etanol y ácido acético como solventes⁷⁰. Formándose los productos isoméricos **1** y **2** de adición a la quinona en donde el isómero **1** se presenta como el producto principal en todos los experimentos. En ausencia del catalizador los rendimientos obtenidos son bajos (30-35%) y en presencia de CeCl₃ el rendimiento del isóme- ro **1** aumenta (60-65%) obteniéndose solamente trazas del isómero **2**. Esto sugiere que el CeCl₃ incrementa la reactividad de la posición seis uniéndose al par de electrones del oxígeno del carbonilo generado un cen- tro electrofílico. La Tabla 1 presenta la reacción sin catalizador y con diferentes concentraciones de cata- lizador. El efecto del CeCl₃ también se observa cuando la reacción se realiza con la *p*-nitroanilina ya que el producto se obtiene en un 81%, el cual disminuye hasta 1% cuando se realiza sin CeCl₃⁷⁰.

Se realizó la reacción entre la anilina y la 1,4-nafto- quinona en presencia de diferentes catalizadores. La metodología consistió en hacer reaccionar la 1,4-nafto- quinona y el catalizador (tipo ácido de Lewis) en una solución alcohólica para posteriormente añadir la ani- lina. La reacción se estudió a temperatura ambiente (25°C), con los siguientes ácidos de Lewis como cata- lizadores: ZnCl₂, AlCl₃, FeCl₃, BF₃·CH₃OH, Ce(SO₄)₂ y CeCl₃·7H₂O (Tabla 2) [71]. Esta reacción en ausencia de ácido produce el compuesto 2-(fenilamino)-1,4-nafto- quinona con un rendimiento del 45%. El cual disminu- ye en condiciones de reflujo (35%). Al utilizar un áci-

do de Lewis como catalizador en la reacción, aumenta considerablemente el rendimiento (Tabla 2). Cuando se emplean los catalizadores AlCl_3 , FeCl_3 , o $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ se obtienen buenos rendimientos (70%). El rendimiento ligeramente disminuye cuando se utiliza BF_3 (65%). El ZnCl_2 produce un rendimiento del 75%. Sin embargo el mejor rendimiento se obtuvo con el CeCl_3 con un 85% debido al bajo potencial redox que presenta el cerio lo que facilita el último paso de la reacción para regenerar la naftoquinona⁷¹. El mecanismo para esta reacción se presenta en la Figura 22.

También se ha reportado la síntesis de derivados 2-(fenilamino)-1,4-naftoquinona utilizando como catalizador acetato de cobre ($\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) en una concentración más baja con el propósito de evitar la formación de productos secundarios por la presencia del agente oxidante. Se colocaron 10% molar de acetato de cobre en ácido acético como solvente, la reacción se realizó rápidamente (20 a 60 minutos), con la formación de un producto cristalino. No se obtuvieron productos secundarios los cuales están presentes en otras oxidaciones obteniéndose rendimientos de moderados (41%) a excelentes (97%) dependiendo de los sustituyentes de la anilina⁷².

La síntesis de derivados 2-(sustituyente-fenilamino)-1,4-naftoquinona cuando el sustituyente es un grupo desactivante, como el grupo nitró es limitante. Generalmente la reacción produce solamente trazas del producto o no se lleva a cabo. Sin embargo, se ha reportado la síntesis de derivados 2-(nitrofenilamino)-1,4-naftoquinona utilizando FeCl_3 o CeCl_3 como catalizadores en solución alcohólica (Figura 24). Se logró obtener de rendimientos bajos a moderados (Tabla 3). El grupo nitró es un fuerte electrotractor limitando la capacidad nucleofílica de la anilina para reaccionar con la naftoquinona. Además, también es un grupo voluminoso por lo que se obtuvieron mejores resultados con el FeCl_3 , que es un grupo más pequeño que el CeCl_3 ⁷³.

Utilizar arcillas en reacciones de química orgánica tiene varias ventajas debido a que son selectivas, de bajo costo y no son corrosivas. Se reportó el uso de una arcilla tipo bentonita para catalizar la reacción de la 1,4-naftoquinona con la anilina y algunas cloroanilinas formando los productos 2-(R-fenilamino)-1,4-naftoquinona. Se realizó una caracterización química de la bentonita demostrando la presencia tanto de sitios ácidos de Brönsted-Lowry y de Lewis (Fe^{3+}) en la superficie de la arcilla. Estos sitios actúan como catalizadores, formando un aducto con el grupo carbonilo de la naftoquinona haciendo más positivo al carbono β insaturado y por lo tanto más dispuesto a ser atacado por un nucleófilo lo que facilita la reacción. En la Tabla 4 se muestran los rendimientos obtenidos con las diferentes anilinas en presencia y ausencia del catalizador. Se pueden observar rendimientos hasta del 85% con 4-cloroanilina y 2,3,4-tricloroanilina⁷⁴.

Tabla 1. Reacción de quinolina-5,8-diona con *p*-toluidina.

Experimento	Temperatura °C	Catalizador $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ Moles/mol de quinonas	Derivado 1 amino % Rendimiento	Derivado 2 amino % Rendimiento
1	27	---	30	24
2	26	1	68	Trazas
3	26	0.1	69	Trazas
4	26	0.001	38	15

Tabla 2. Rendimiento en la síntesis de 2-(fenilamino)-1,4-naftoquinona.

Ácido de Lewis	% Rendimiento
Ausencia	45
AlCl_3	70
FeCl_3	70
$\text{BF}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	65
ZnCl_2	75
$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	85
	70

Tabla 3. Rendimientos en la síntesis de derivados 2-(nitrofenilamino)-1,4-naftoquinona

Compuesto	% Rendimiento		
	Sin catalizador	CeCl_3	FeCl_3
2NO ₂ PAN	---	---	35
4NO ₂ PAN	Trazas	55	55
2,4-diNO ₂ PAN	---	---	---
4F-2NO ₂ PAN	--	---	35

PAN=(2-fenilamino-1,4-naftoquinona)

Tabla 4. Efecto de la bentonita en la síntesis de derivados 2-(fenilamino)-1,4-naftoquinona.

Anilina	% Rendimiento sin bentonita	% Rendimiento con bentonita
anilina	45	80
3-cloroanilina	35	82
4-cloroanilina	30	85
3,4,5-tricloroanilina	25	85

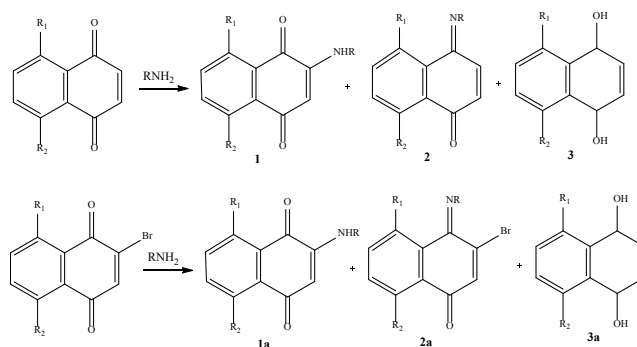


Figura 13. Síntesis de aminonaftoquinonas por adición y sustitución nucleofílica.

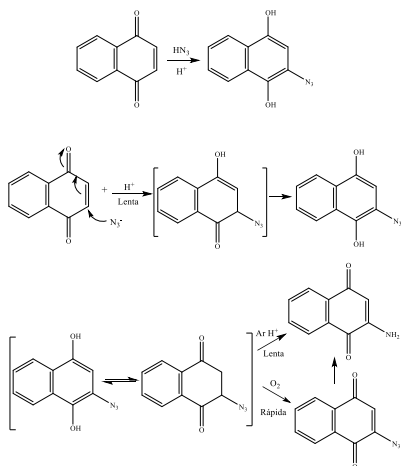


Figura 14. Síntesis de aminonafthoquinonas y azidonafthoquinonas con ácido hidrazoico.

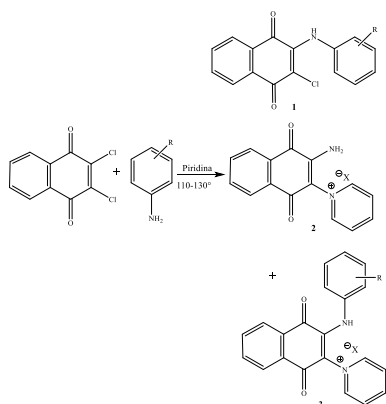


Figura 15. Síntesis de derivados aminados de 1,4-nafthoquinona con piridina como solvente.

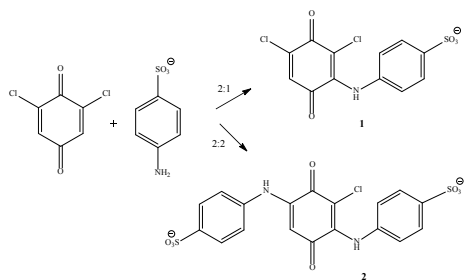


Figura 16. Síntesis de aminobenzoquinonas utilizando la sal p-sulfito de anilina con la 2,6-diclorobenzoquinona

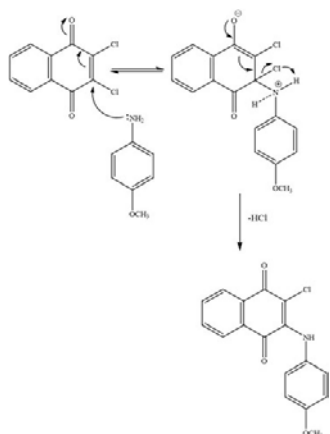


Figura 17. Mecanismo de sustitución nucleofílica de 2,3-dicloro-1,4-nafthoquinona y p-anisidina.

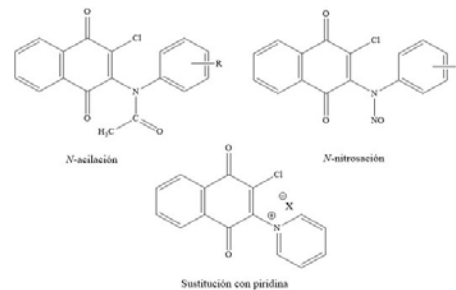


Figura 18. Activación hacia el desplazamiento nucleofílico del segundo átomo de cloro en la 1,4-nafthoquinona por grupos electroattractores.

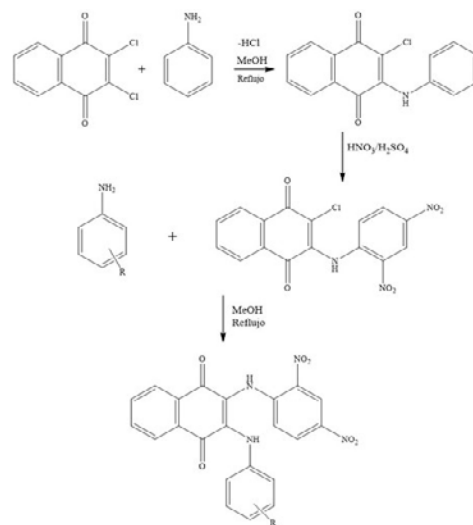


Figura 19. Preparación de 2-(fenilamino)-3-(2,4-dinitrofenilamino)-1,4-nafthoquinona.

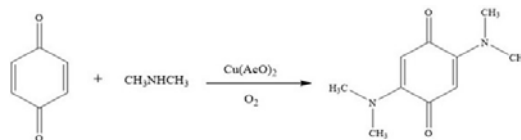


Figura 20. Adición nucleofílica de dimetilamina a benzoquinona utilizando el $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ como agente oxidante.

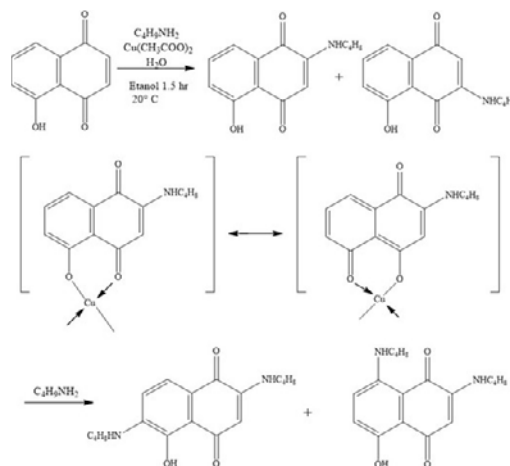


Figura 21. Síntesis de butilamino-juglona con acetato de cobre.

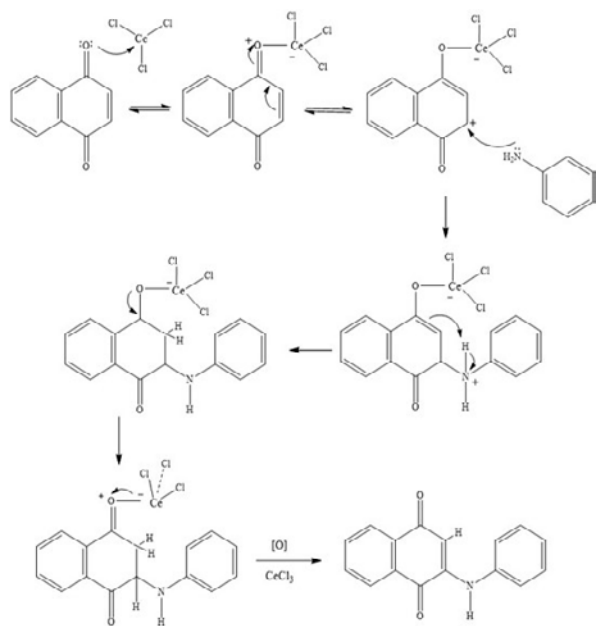


Figura 22. Síntesis de 2-(fenilamino)-1,4-naftoquinona con CeCl_3 como catalizador.

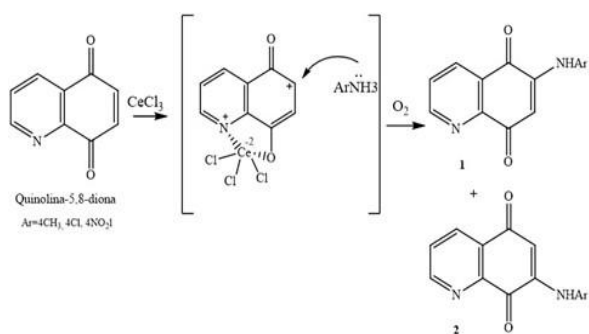


Figura 23. Reacción de adición nucleofílica entre Quinolina-5,8-diona y naftilaminas.

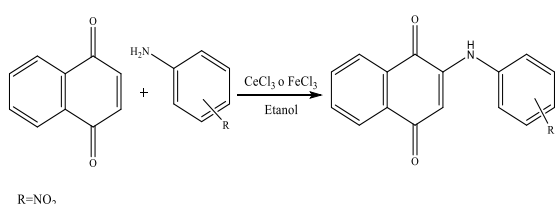


Figura 24. Síntesis de derivados 2-(nitrofenilamino)-1,4-naftoquinonas

REACCIONES DE FOTOQUÍMICA CON NAFTOQUINONAS

En los últimos años, las tecnologías sustentables y amigables con el medio ambiente han cobrado cada vez mayor importancia y relevancia debido a los alarmantes problemas de contaminación que tenemos hoy en día. Entre las tecnologías de la llamada química verde, la fotoquímica orgánica es una tecnología muy limpia y con grandes aplicaciones. La cual puede utilizar directamente la luz solar o bien utilizar lámparas con diferentes longitudes de onda para lograr una reacción orgánica⁷⁵. Se puede definir la fotoquímica como una reacción química que procede con la

absorción de la luz. Donde una molécula gana la suficiente energía de activación para experimentar algún cambio. En el caso de la fotoquímica esa energía de activación la provee la luz⁷⁶.

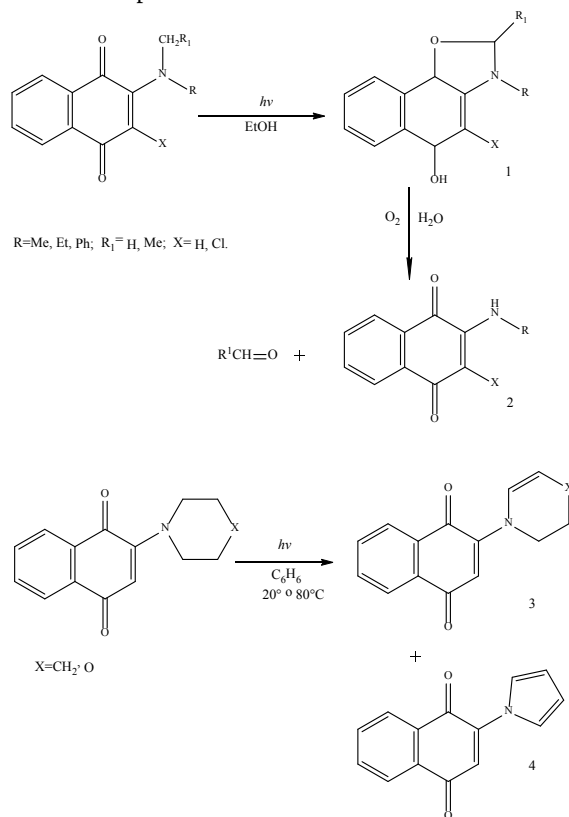


Figura 25. Síntesis de derivados 2-(amino)-1,4-naftoquinona por fotólisis.

Existen algunos estudios de fotoquímica utilizando a las naftoquinonas. Por ejemplo se ha hecho reaccionar a la 1,4-naftoquinona con sustituyentes alquilaminos o arilaminos en la posición dos para dar una reacción intramolecular y formar compuestos inestables tipo dihidroxazoles (1), Figura 25. Sin embargo estos compuestos se descomponen rápidamente para dar un derivado 2-amino-1,4-naftoquinona (2). Si se tiene una amina cíclica en posición 2, se producen los productos de deshidrogenación (3) y la 2-pirrol-1,4-naftoquinona (4)⁷⁷.

Se han realizado otras reacciones de la 1,4-naftoquinona con diferentes compuestos utilizando fotoquímica. Por ejemplo, la cicloadición de la 2-metil-1,4-naftoquinona con acetato de isopropilo utilizando benceno como solvente, generando enol y ésteres con excelentes rendimientos. Estas reacciones presentan una alta regioselectividad, un ejemplo se reporta en la Figura 26⁷⁸.

Las naftoquinonas son moléculas capaces de sufrir procesos de óxido-reducción. En el caso de las reacciones promovidas por luz, al recibir energía, las moléculas se excitan y pueden aceptar uno o dos electrones lo que ocasiona la formación de varios compuestos por un mecanismo de radicales o de óxido-reducción.

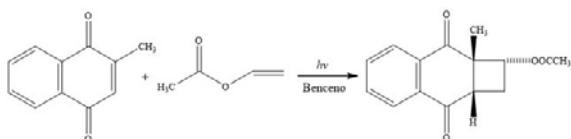


Figura 26. Reacción fotoquímica de 2-metil-1,4-naftoquinona con acetato de vinilo.

CONCLUSIONES

El creciente incremento de microorganismos patógenos resistentes a fármacos y el aumento a nivel mundial de casos de cáncer impulsan la búsqueda de nuevos agentes con actividad biológica para utilizarlos en terapias alternativas. En esta área, las naftoquinonas son candidatos ideales, ya que son compuestos de origen natural utilizados en la medicina tradicional para el tratamiento de diversas enfermedades. La modificación de la estructura primaria de las naftoquinonas con diferentes grupos funcionales puede potenciar su actividad biológica, mejorar su solubilidad y disminuir efectos secundarios indeseables. Se han sintetizado una gran variedad de derivados de naftoquinonas y se ha estudiado su actividad biológica, comprobando que algunos compuestos pueden ser más eficientes que los fármacos alópatas.

La actividad biológica de las naftoquinonas está relacionada con su capacidad de aceptar uno o dos electrones e inducir la formación de especies de oxígeno muy reactivas ($\cdot\text{O}_2$, $\cdot\text{OH}$, y H_2O_2). Esta actividad puede ser afectada y/o modulada introduciendo diversos grupos funcionales en el anillo básico de la naftoquinona. Las propiedades ácido-base de las naftoquinonas, debidas a la presencia de grupos fenoles, también son responsables de su mecanismo de acción y amplia actividad biológica.

El estudio de las reacciones químicas de naftoquinonas, nos permite tener un conocimiento más amplio del comportamiento de los sustituyentes sobre un determinado sistema químico, como se afecta su reactividad, comportamiento y cuáles son las mejores condiciones experimentales para la preparación de diversos derivados. Desarrollar nuevas rutas de síntesis más eficientes, selectivas y amables con el medio ambiente es substancial en la modificación de estos importantes compuestos debido a su gran potencial de uso como agentes terapéuticos.

AGRADECIMIENTOS

A CONACyT por el apoyo otorgado a través del proyecto CB-2010-10-155678 y beca de doctorado otorgada No. 165111.

REFERENCIAS

1. Accame, M.E.C. Compuestos, M.E. Compuestos fenólicos: Quinonas. *Panorama Actual del Medicamento*. **2000**, *24*, 778-782.

2. Perry, N.B.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G. A cytotoxic and antifungal 1,4-naphthoquinone and related compounds from a New Zealand brown alga, *Landsburgia quercifolia*. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 978-985.
3. Babula, P.; Mikelová, R.; Potesil, D.; Adam, V.; Kizek, R.; Havel, L.; Sladky, Z. Simultaneous determination of 1,4-naphthoquinone, lawsone, junglone and plumbagin by liquid chromatography with UV detection. *Biomed Pap.* **2005**, *149*, 25-28.
4. Prescott, B. Potential antimalarial agents. Derivatives of 2-chloro-1,4-naphthoquinone. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 181-182.
5. Tandon, V.K.; Yadav, D.B.; Singh, R.V.; Chaturvedic, A.K.; Shuklac, P.K. Synthesis and biological evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antibacterial and antiviral agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5324-5328.
6. Xia, Y.; Yang, Z.Y.; Xia, P.; Hackl, T.; Hamel, E.; Mauger, A.; Wu, J.H.; Lee, K.H. Synthesis and preclinical evaluations of 2-(2-fluorophenyl)-6,7-methylenedioxy J. *Med. Chem.* **2001**, *44*, 3932-3936.
7. Tandon, V.K.; Chor, R.B.; Singh, R.V.; Raib, S.; Yadava, D.B. Design, synthesis and evaluation of novel 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1079-1083.
8. Ryu, C.K.; Shim, J.Y.; Chae, M.J.; Choi, I.H.; Han, J.Y.; Jung, O.J.; Lee, J.Y.; Jeong, S.H. Synthesis and antifungal activity of 2/3-arylthio- and 2,3-bis(arylthio)-5-hydroxy-/5-methoxy-1,4-naphthoquinones. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 438-444.
9. Afrasiabi, Z. Sinn; E. Chen; J. Ma; Y. Rehingold; A.L. Zakharov; L.N. Rath; N. Padhye S. Appended 1,2-naphthoquinones as anticancer agents 1: synthesis, structural, spectral and antitumor activities of ortho-naphthaquinone thiosemicarbazone and its transition metal complexes. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, *357*, 271-278.
10. Da Silva, M.N.; Ferreira, V.F.; De Souza, M.C.B.V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 407-416.
11. Hiji, Y.M.; Barare, B.; Zhang, Y. Lawsone (2-hydroxy-1,4-naphthoquinone) as a sensitive cyanide and acetate sensor. *Sensor Actuat. B-Chem.* **2012**, *169*, 106-112.
12. Kumagai, Y.; Shinkai, Y.; Miura, T.; Cho, A.K. The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2012**, *52*, 221-247.
13. Akiyoshi, T.; Matzno, S.; Sakai, M.; Okamura, N.; Matsuyama, K. The potential of vitamin K₃ as an anticancer agent against breast cancer that acts via the mitochondria-related apoptotic pathway. *Canc. Chemother. Pharmacol.* **2009**, *65*, 143-150.

14. Didry, N.; Pinkas, M.; Dubreil, L. Activité antibactérienne de naphthoquinones d'origine végétale. *Ann. Pharm. Franc.* **1986**, *44*, 73-78.
15. Phelps, D.C.; Nemec, S.; Baker, R.; Mansel, R. Immunoassay for naphthazarin phytotoxin produced by *Fusarium solani*. *Phytopatology* **1990**, *80*, 298-302.
16. Mahapatra, A.; Tshikalange, T.E.; Meyer, J.J.M.; Lall, N. Synthesis and HIV-1 reverse transcriptase I inhibition activity of 1,4-naphthoquinone derivatives. *Chem. Nat. Compd.* **2012**, *47*, 883-887.
17. Bruneton, J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales. Ed. Acribia, España, **2001**.
18. Hsieh, Y.J.; Lin, L.C.; Tsai, T.H. Determination and identification of plumbagin from the roots of *Plumbago zeylanica* L. by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* **2005**, *1083*, 141-145.
19. Kretschmer, N.; Rinner, B.; Deutsch, A.J.A.; Lohberger, B.; Knausz, H.; Kunert, O.; Blunder, M.; Boechzelt, H.; Schaidler, H.; Bauer, R. Naphthoquinones from *onosma paniculata* induce cell cycle arrest and apoptosis in melanoma cells. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 865-869.
20. Kharwar, R.N.; Verma, V.C.; Kumar, A.; Gond, S.K.; Harpe, J.K.; Hess, E.W.; Hess, W.M.; Lobkovosky, E.; Ma, C.; Ren, Y.; Strobel, G.A. Javanicin, an antibacterial naphthoquinone from an endophytic fungus of neem, *Chloridium* sp. *Curr. Microbiol.* **2009**, *58*, 233-238.
21. Baltriukiene, S.D.; Razumas, M.K.; Bukelskiene, V. Study of cytotoxic activity of new 1,4-naphthoquinone derivatives in murine hepatoma cell line. *Biology.* **2006**, *2*, 104-108.
22. Huber, R.A. A structural basis of light energy and electron transfer in biology (Nobel Lecture). *Chem. Int.* **1986**, *28*, 848-869.
23. Ahmed, S.; Khan, A.Y.; Qureshi, R.; Suhani, M.S. Hydrogen bonding association in the electro-reduced intermediates of benzoquinones and naphthoquinones. *Russ. J. Electrochem.* **2007**, *43*, 811-819.
24. Ge, Y.; Miller, L.; Ouimet, T.; Smith, D.K. Electrochemically controlled hydrogen bonding o-quinones as simple redox-dependent receptors for arylureas. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8831-8838.
25. Wolstenholm, G.E.W.; O'Conner, C.M. Quinones in Electron Transport. Ed. Churchill, London, **1962**
26. Salunke Gawali, S.; Dalvi, R.; Ah, K.; Rane, S. Thermal, magnetic and spectral studies of metal-quinone complex. Part II. Media effect on colligation of aqua ligands. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2004**, *76*, 801-812.
27. Pan, Y.; Fu, Y.; Liu, S.; Yu, H.; Gao, Y.; Guo, Q.; Yu, S. Studies on photoinduced H-atom and electron transfer reactions of *o*-naphthoquinones by laser flash photolysis. *J. Phys. Chem.* **2006**, *110*, 7326-7322.
28. Song, K.; Jeon, S. Modulation of hydrogen bonding through redox chemistry of quinones and urea-functionalized porphyrin. *Chem. Soc.* **2003**, *24*, 153-154.
29. United States Pharmacopeia. Drug Information for the Health Care Professional. Vol. 1. 17th ed., United States Pharmacopeia Convention, Rockville, VA, USA, **1997**.
30. Fry, M.; Pudney, M. Site of action of the antimalarial hydroxynaphthoquinone, 2-[trans-4-(4'-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone (566C80). *Biochemistry Pharmacy.* **1992**, *43*, 1545-1553.
31. Monks, T.J.; Lau, S.S. The pharmacology and toxicology of polyphenolic-glutathione conjugates. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1998**, *38*, 229-255.
32. Monks, T.J.; Jones, D.C. The metabolism and toxicity of quinones, quinonimines, quinine, methides, and quinone-thioethers. *Curr. Drug Metab.* **2002**, *3*, 425-438.
33. Chung, S.; Chung, S.M.; Lee, J.K.; Kim, S.R.; Park, K.S. The biological significance of non-enzymatic reaction of menadione with plasma thiols: enhancement of menadione-induced cytotoxicity to platelets by the presence of blood plasma. *FEBS Lett.* **1990**, *23*, 235-240.
34. Rodriguez, C.E.; Shinyashiki, M.; Froines, J.; Fukuto, J.M. An examination of quinone toxicity using the yeast *Saccharomyces cerevisiae* model system. *Toxicology.* **2004**, *201*, 235-240.
35. Valko, M.; Rhodes, C.J.; Moncol, J.; Izakovi, M.; Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* **2006**, *160*, 1-40.
36. Chiou, T.J.; Tzeng, W.F. The roles of glutathione and antioxidant enzymes in menadione-induced oxidative stress. *Toxicology.* **2000**, *154*, 75-84.
37. Hayes, J.D.; Flanagan, J.U.; Jowsey, I.R. Glutathione s-transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *45*, 51-88.
38. Castro, F.A.; Heredeiro, R.S.; Panek, A.D.; Eleuthero, E.C.; Perreira, M.D. Menadione stress in *Saccharomyces cerevisiae* strains deficient in the glutathione transferases. *Biochim. Biophys. Acta.* **2002**, *1770*, 213-220.
39. Castro, F.A.; Mariani, D.; Panek, A.D. Eleuthero, E.C.; Pereira, M.D. Cytotoxicity mechanism of two naphthoquinones (menadione and plumbagin) in *Saccharomyces cerevisiae*. *Plos One.* **2008**, *23*, 249-255.
40. Shinkai, Y.; Iwamoto, N.; Miura, T.; Ishii, T.; Cho, A.C.; Kumagai, Y. Redox cycling of 1,2-naphthoquinone by thioredoxin1 through Cys32 and Cys35 causes inhibition of its catalytic activity and activation of ASK1/p38 signaling. *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25*, 1222-1230.
41. Woo, S.B.; Kim, D.Y. Enantioselective Michael addition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones to nitroalkenes catalyzed by binaphthyl-derived organocatalysts *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 699-704.
42. Riffel, A.; Medina, L.F.; Stefani, V.; Santos, R.C.; Bizani, D.; Brandelli, A. *In vitro* antimicrobial

- activity of a new series of 1,4-naphthoquinones. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2002**, *35*, 811-818.
43. Stasevych, M.V.; Chervetsova, V.G.; Plotnikov, M.Y.; Platonov, M.O.; Sabat, S.I.; Musyanovych, R.Y.; Novikov, V.P. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 2-substituted-3-mercapto-1,4-naphthoquinones. *Ukrainica Bioorganica Acta.* **2006**, *2*, 33-39.
 44. León, C.; Domínguez, J.N.; Rojas, D.; Rodríguez, J.; Gamboa-de Domínguez, N.; Gut, J.; Rosenthal, P.; Vásquez, L. Síntesis y actividad antimalárica de derivados 3-cloro-2-*N*-aminosustituído-1,4-naftoquinona. *Revista de Investigación.* **2008**, *64*, 189-209.
 45. Jiménez-Alonso, S., Chávez-Orellana, H., Estévez-Braun, A., Ravelo, A.G., Pérez-Sacau, E., Machín, F. Design and synthesis of a novel series of pyranonaphthoquinones as topoisomerase II catalytic inhibitors. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7132-7143.
 46. White, J.D.; Choi, Y. Catalyzed asymmetric Diels-Alder reactions of benzoquinone. Total synthesis of (-)-ibogamine. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 4306-4327.
 47. Witayakran, S.; Ragauskas, A.J. One-pot synthesis of 1,4-naphthoquinones and related structures with laccase. *Green Chem.* **2007**, *9*, 475-480.
 48. Narender, N.; Reddy, K.S.K.; Mohan, K.V.V.K.; Kulkarni, S.J.; Koeckritz, A.; Raghavan, K.V. Synthesis, characterization and catalytic properties of SeMCM-41 molecular sieves: oxidation of 2-methylnaphthalene to 2-methyl-1,4-naphthoquinone. *J. Porous Mat.* **2010**, *18*, 337-343.
 49. Lin, T.S., Xu, S.P., Zhu, L.Y., Cosby, L., Sartonelli, A.C. Synthesis of 2,3-diaziridinyl-1,4-naphthoquinone sulfonate derivatives as potential anti-neoplastic agents. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1467-1471.
 50. Lin, T.S.; Xu, S.P.; Zhu, L.Y.; Divo, A.; Sartonelli, A. Synthesis and antimalarial activity of 2-aziridinyl- and 2,3-bis(aziridinyl)-1,4-naphthoquinonyl sulfonate and acylate derivatives. *J. Med. Chem.* **1990**, *34*, 1634-1639.
 51. Takagi, K.; Matsuoka, M.; Hamano, K.; Kitao, T. Amination of 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone. *Dyes Pigm.* **1989**, *5*, 241-251.
 52. Escolastico, C.; Santa Maria, M.D.; Claramunt, R.M.; Jimeno, M.L.; Alkorta, I.; Foces-Foces, C.; Cano, F.H.; Elguero, J. Imidazole and benzimidazole addition to quinones. Formation of meso and *d*, *l* isomers and crystal structure of the *d*, *l* isomer of 2,3-bis(benzimidazol-1'-yl)-1,4-dihydroxybenzene. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 12489-12510.
 53. Nagaoka, H.; Kishi, Y. Further synthetic studies on rifamycins. *Tetrahedron.* **1981**, *37*, 3873-3888.
 54. Ōmura, S.; Nakagawa, A.; Yamada, H.; Hata, T.; Furusaki, A.; Watanabe, T. Structures and biological properties of Kinamycin A, B, C, and D. *T. Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 931-940.
 55. Lancini, G.; Zanichelli, W. Structure-activity relationships in the antibiotics. Perlman, D. Ed. Academic Press, New York, **1977**.
 56. Parker, K.; Sworin, M.J. Assignment of regiochemistry to substituted naphthoquinones by chemical and spectroscopic method; amino-, hydroxy-, and bromojuglone derivatives. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3218-3223.
 57. Matsuoka, M.; Takei, T.; Kitao, T. Selective butylation of 5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone promoted by copper salts. *Chem. Lett.* **1979**, *26*, 570-574.
 58. Matsuoka, M.; Hamano, K.; Kitao, T. Selective syntheses of 2-alkylamino- and 2-alkoxy-6,7-dichloro-5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinones. *Synthesis.* **1984**, *11*, 953-955.
 59. Couladouros, E.A.; Plyta, Z.F.; Papageorgiou, V.P. A general procedure for the efficient synthesis of (alkylamino)naphthoquinones. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3031-3033.
 60. Couladouros, E.A.; Plyta, Z.F.; Haroutounian, S.A. Efficient synthesis of aminonaphthoquinones and azidobenzohydroquinones: mechanistic considerations of the reaction of hydrazoic acid with quinones. An overview. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6-10.
 61. Agarwal, N.L.; Schäfer, W. Quinone chemistry. Reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with arylamines in pyridine. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5139-5143.
 62. Patai, S. The chemistry of quinonoid compounds. Ed. John Wiley & Sons. USA. **1974**.
 63. Prescott, B. Potential antimalarial agents. Derivatives of 2-chloro-1,4-naphthoquinone. *J. Med. Chem.* **1968**, *10*, 181-182.
 64. Win, T.; Bittner, S. Novel 2-amino-3-(2,4-dinitrophenylamino) derivatives of 1,4-naphthoquinone. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3229-3231.
 65. Ryu, C.K.; Shim, J.Y.; Chae, M.J.; Choi, I.H.; Han, J.Y.; Jung, O.J.; Lee, J.Y.; Jeong, S.H. Synthesis and antifungal activity of 2/3-arylthio and 2,3-bis(arylthio)-5-hydroxy-/5-methoxy-1,4-naphthoquinones. *Eur J Med Chem.* **2005**, *40*, 438-444.
 66. Magaldi-Lara D. Síntesis y caracterización de anilino y dianilino naftoquinonas. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P. México, **2014**.
 67. Win, T.; Yerushalmi, S.; Bittner, S. Direct nitration of 3-arylamin-2-chloro-1,4-naphthoquinones. *Synthesis* **2005**, *10*, 1199-1204.
 68. Bukhtoyarova, A.D.; Rybalova, T.V.; Ektova, L.V. Amination of 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone in the presence of copper acetate. *J. Org. Chem.* **2009**, *46*, 860-864.
 69. Leyva, E.; López, L.I.; Loredó-Carrillo, S.E.; Rodríguez-Kessler, M.; Montes-Rojas, A. Synthesis, spectral and electrochemical characterization of novel 2-(fluoroanilino)-1,4-naphthoquinones. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 94-101.
 70. Pratt, Y.T. Quinolinequinones. VI. Reaction with aromatic amines. *J. Org. Chem.* **1966**, *27*, 3905-3910.

71. López-López, L.I. Síntesis y evaluación biológica de derivados de 1,4-naftodiona. Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P. México. **2008**.
72. Lisboa, C.S.; Santos, G.V.; Vaz, G.B.; De Lucas, N.C.; Eberlin, N.M.; Simon Garden, J.S. C-H functionalization of 1,4-naphthoquinone by oxidative coupling with anilines in the presence of a catalytic quantity of copper(II) acetate. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5264-5273.
73. Leyva, E.; Schmidtke-Sobeck, S.J.; Loredó-Carrillo, S.E.; Magaldi-Lara, D.A. Spectral and structural of 2-(fluorophenylamino)- and 2-(nitrophenylamino)-1,4-naphthoquinone derivatives. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1068*, 1-7.
74. Leyva, E.; López, L.I.; Moctezuma, E. A bentonitic clay assisted method for the preparation of 2-(R-anilino)-1, 4-naphthoquinones. *Top. Catal.* **2008**, *49*, 281-287.
75. Oelgemöller, M.; Jung, C.; Mattay, J. Green photochemistry: production of fine chemicals with sunlight. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1939-1947.
76. Castellan, G.W. Fisicoquímica. Ed. Pearson, Addison Wesley Longman, Mexico **1998**.
77. Shishkina, R.P.; Berezhnaya V.N. Photochemistry of 2-dialkylamino-1,4-naphthoquinones. *Russian Chem. Rev.* **1994**, *63*, 139-146.
78. Liu, H.J.; Chan, W.H. Photocycloaddition of 2-methyl-1,4-naphthoquinone enol esters. A photochemical approach to benzofuran derivatives. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2196-2198.