

Naftoquinonas: de simples pigmentos a moléculas terapéuticas

Rosa Nelly Cantú González¹, Lissette Palomo Ligas², Sendar Daniel Nery Flores², Lluvia Itzel López López²✉, Leticia Barajas Bermúdez²

¹Área de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad del Noreste. Tampico, Tamaulipas, México.

²Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Saltillo, Coahuila, México.

Resumen

Las naftoquinonas son compuestos que se han aislado de diversas fuentes de origen vegetal, bacteriano, fúngico y animal. Se han usado desde la antigüedad por sus propiedades tintóreas, sin embargo han mostrado una increíble gama de actividades biológicas, como antibacterianos, antifúngicos, anticancerígenos y antimaláricos. Es por ello que en este trabajo se describen de manera general estos compuestos, su importancia, su distribución en la naturaleza y sus diversas propiedades biológicas descritas.

Palabras clave: naftoquinonas, agentes antibacterianos, antifúngicos, anticancerígenos.

Abstract

Naphthoquinones are compounds which have been isolated from various sources like plant, bacterial, fungal and animal. They have been used for dyeing properties; however, have shown a range of biological activities such as antibacterial, antifungal, anticancer and antimalarial. In this work are described in general these compounds, their importance, distribution in nature and several biological properties described in recent literature.

Keywords: naphthoquinones, antibacterial, antifungal, anticancer agents.

Introducción

Las naftoquinonas son compuestos orgánicos de origen natural altamente reactivos, se han utilizan como colorantes y pigmentos cuyos tonos van desde el amarillo al rojo. Las naftoquinonas y sus derivados pertenecen al tipo de compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Estructuralmente, son compuestos cíclicos derivados del naftaleno (**1**) (cuya estructura consiste en dos anillos aromáticos hexagonales fusionados que comparten un par de átomos de carbono), y se caracterizan por tener dos grupos funcionales carbonilo en uno de los anillos aromáticos en posición 1,4 nombrados como 1,4-naftoquinonas (**2**) y 1,2 llamados 1,2-naftoquinonas (**3**) (**Figura 1**). Los grupos carbonilos conjugados con los dobles enlaces le confieren a la molécula una coloración intensa y su reactividad descrita como electrófilos (Kumagai *et al.*, 2012; Rakoff, 2000; Seyhan, 2000).

Las 1,4-naftoquinonas tanto de origen natural como sintético han mostrado importantes actividades biológicas tales como agentes antibacterianos, antifúngicos, anticancerígenos y antimaláricos. Por ello, grupos de investigación han centrado su interés en diversos campos de la ciencia como la fitoquímica, la síntesis orgánica, la química medicinal, farmacología, toxicología, entre otras. En el presente trabajo se describe una revisión de algunos reportes recientes de las actividades biológicas descritas para las 1,4-naftoquinonas tanto aisladas de fuentes naturales como obtenidas por síntesis.

✉ **Autor de correspondencia:** Dra. Lluvia Itzel López López. Email: lluvialopez@uadec.edu.mx.

¹Universidad del Noreste. Área de Ciencias Químico-Biológicas. Prolongación Avenida Hidalgo 6315, Col. Nuevo Aeropuerto. Tampico, Tam., México CP. 89337.

²Universidad Autónoma de Coahuila. Facultad de Ciencias Químicas. Blvd. Venustiano Carranza e Ing. José Cárdenas, Col. República. Saltillo, Coah., México. CP. 25280.

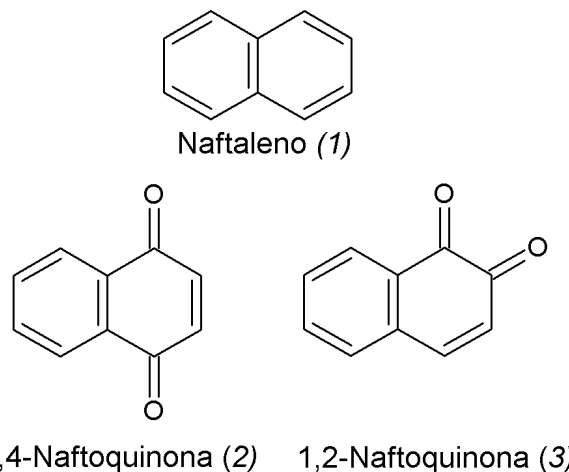


Figura 1. Estructura química del naftaleno y 1,4 y 1,2-naftoquinona.

Importancia de las naftoquinonas como productos naturales

Actualmente hay una reorientación de la investigación hacia nuevos agentes capaces de combatir los diversos microorganismos patógenos, ya que en los últimos años ha habido un crecimiento de cepas bacterianas multiresistentes a fármacos (Moncada *et al.*, 2011; Vanhoof *et al.*, 2012; Xu *et al.*, 2012). Los compuestos químicos naturales y sus derivados se han propuesto como una alternativa, y se ha reportado una menor incidencia de reacciones adversas de éstos en comparación con los fármacos sintéticos, además de ser más económicos (Patra, 2012). Entre dichos productos naturales con una notable actividad biológica y con un gran potencial antibacteriano, antifúngico, antiparasitario, antiviral y anticancerígeno (Pradidphol *et al.*, 2012; Sykowska-Baranek *et al.*

al., 2012) están las naftoquinonas y sus derivados (Kumagai *et al.*, 2012).

Estos compuestos orgánicos se encuentran abundantemente distribuidos en la naturaleza. Las plantas que las contienen han sido empleadas en China y América del Sur para el tratamiento de enfermedades malignas y parasitarias (Babula *et al.*, 2007). Se tratan de vegetales superiores pertenecientes a familias como: *Nepenthaceae*, *Bignoniaceae*, *Droseraceae*, *Plumbaginaceae*, *Drosophyllaceae*, *Ebenaceae*, etc. (Aly *et al.*, 2012; Marcano y Hasegawa, 2002; Patra, 2012).

Algunos ejemplos de naftoquinonas de origen vegetal (**Figura 2**) son: la lawsona (**4**), colorante naranja que se encuentra en las hojas y tallos de la henna, nombre común de la planta *Lawsonia inermis* L., perteneciente a la familia Lythraceae (Yusuf *et al.*, 2012); la juglona (**5**), colorante marrón que se aísla en las especies del género *Juglans* (Juglandáceae) y le confiere, en parte, el color característico a la cáscara de nuez (Seyhan, 2000); la plumbagina (**6**), la cual se localiza en las especies de los géneros *Plumbago* (Plumbagináceas) (Moncada y Hasegawa, 2002), *Diospyros* (Ebenáceas) (Whitson *et al.*, 2012) y en algunos géneros de plantas carnívoras como *Drosera* y *Dionaea* (Droserdáceas) (Akhtar *et al.*, 2012); el lapachol (**7**), pigmento amarillo que se encuentra en la corteza y la madera de los géneros *Tabebuia* y *Tecoma* (Bignoniáceas) (Aucélio *et al.*, 2012); la alkanina (**8**) y shikonina (**9**) que se encuentran en las raíces de por lo menos 150 especies que pertenecen principalmente a los géneros *Alkanna*, *Lithospermum*, *Echium*, *Onosma* y *Anchusa* de la familia Boraginaceae (Kontogiannopoulos *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2012); la vitamina K-1 (**10**) también posee estructura de naftoquinona, se localiza en la alfalfa (*Medicago sativa*), repollo, espinacas y coliflor (Marcano y Hasegawa, 2002); y epoxi-naftoquinonas (**11**) aisladas de *Barleria alluaudii*, las cuales se les ha descrito actividad sinérgica en la activación de TRAIL (Tumor necrosis factor α -related apoptosis-inducing ligand, por sus siglas en inglés) particularmente importante en la apoptosis de células cancerosas (Whitson *et al.*, 2012).

Asimismo, existen naftoquinonas sintetizadas por bacterias, como las menaquinonas (**12**), cuya función está

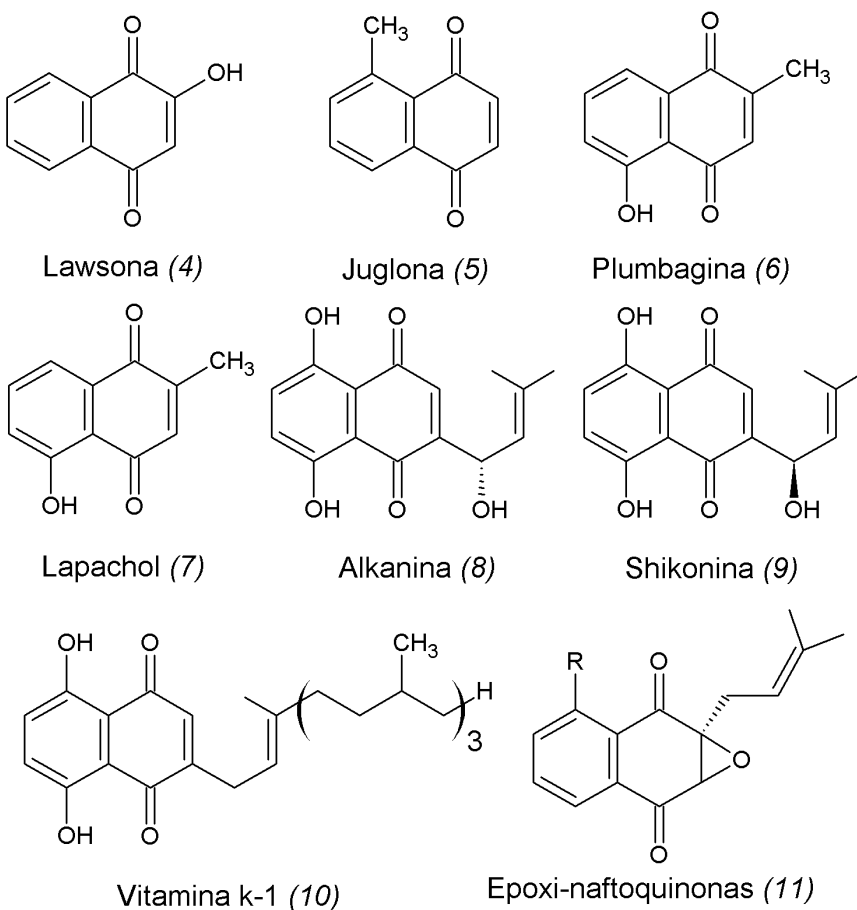


Figura 2. Naftoquinonas comunes de origen vegetal.

relacionada al transporte de electrones (Marcano y Hasegawa, 2002); por hongos, como las toxinas derivadas de naftazarina (**13**) producidas por varias especies del género *Fusarium* (Riffel *et al.*, 2002); e incluso por animales, como los erizos de mar *Echinothrix diadema*, *E. calamaris*, *Strongylocentrotus droebachiensis* y *S. franciscanus*, llamados equinocromos (**14**) y espinocromos (**15**) si se encuentran en el cuerpo del erizo o en las espinas respectivamente (Marcano y Hasegawa, 2002; Amarowicz *et al.*, 2012), **Figura 3**. Pueden hallarse como componentes de contaminantes atmosféricos, pues proceden de la combustión del diesel y combustibles fósiles, así como del humo del tabaco (Eiguren-Fernandez *et al.*, 2008; Kumagai *et al.*, 2012; Shinyashiki *et al.*, 2009).

Modo de acción de las naftoquinonas

Las naftoquinonas muestran propiedades farmacológicas muy significativas, interactúan con los sistemas biológicos para promover acciones inflamatorias,

antiinflamatorias, y para inducir toxicidad (Babula *et al.*, 2007). De manera general ejercen sus acciones por medio de dos reacciones: como prooxidantes, reduciendo el oxígeno a especies reactivas de oxígeno (ROS), y como electrófilos, formando enlaces covalentes con nucleófilos del tejido (Kumagai *et al.*, 2012).

A continuación, se describen estudios recientes donde se han confirmado sus distintas actividades biológicas.

Propiedad anticancerígena

Wang y Lin (2012) investigaron la citotoxicidad de la 2-metoxi-1,4-naftoquinona (**16**) (**Figura 4**), aislada a partir de *Impatiens balsamina* L., frente al adenocarcinoma gástrico. Ésta presentó una concentración inhibitoria del 50% (IC₅₀) moderada de 4.52 ± 0.07 µg/mL, exhibiendo así una buena actividad anticancerígena contra células humanas de cáncer estomacal MKN45. Se concluyó que dicha naftoquinona produce ROS en el interior celular, originando una pérdida

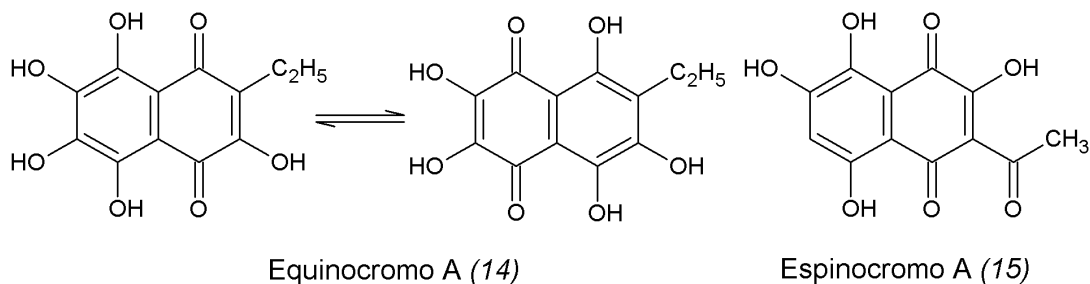
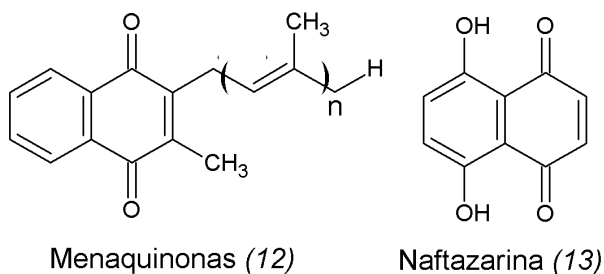
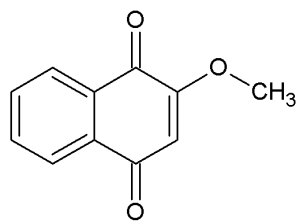


Figura 3. Naftoquinonas de origen bacteriano, fúngico y de erizos de mar.

del potencial de membrana mitocondrial que conduce a una necrosis, e induciéndose posteriormente la activación de la cascada intrínseca que conduce a la apoptosis.



2-Metoxi-1,4-naftoquinona (16)

Figura 4. 2-Metoxi-1,4-naftoquinona.

Recientemente se sintetizaron varios derivados de la α y β -lapachona (17), (18), mediante una ciclación promovida en medio ácido del lapachol (7) correspondiente (Figura 5). La

evaluación de la actividad antiproliferativa de estos derivados en varias líneas celulares tumorales humanas (HBL-100 mama, HeLa cervix, SW1573 pulmón y WiDr colón). La serie de compuestos derivados de la β -lapachona (18) mostraron mejor actividad con GI_{50} en un rango de 0.029-2.0 μ M, que la serie de la α -lapachona (17). El compuesto 7-hidroxi- β -lapachona (18c) resultó con la actividad más potente contra las diversas líneas celulares. Cuando se comparan las estructuras de los compuestos naturales de los sintéticos, se observa que la presencia de un grupo -OH en el sustituyente R^1 incrementa la actividad anticancerígena, cuando se reemplaza por el grupo -OCH₃, la actividad disminuye, esto se aprecia en el derivado (18c) lo cual se ha atribuido a la formación de un puente de hidrógeno

entre el hidrógeno fenólico y el oxígeno quinónico, lo que no puede ocurrir en los derivados metoxilados (Ríos-Luci *et al.*, 2012).

De igual forma se sintetizaron 14 nuevos derivados de naftoquinonas con base al diseño molecular de un inhibidor de proteasoma, el PI-O83. El sistema ubiquitina/proteasoma regula la proteólisis celular. Los inhibidores del complejo proteasoma 20S han sido estudiados como agentes antitumorales, antiinflamatorios, antivirales e inmunosupresivos potentes. La síntesis se realizó mediante reflujo de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona (19) junto con las aminas correspondientes (20) en etanol anhidro por 3 días. Seis de los compuestos (21) mostraron una significativa actividad antiproliferativa contra el crecimiento de las líneas celulares

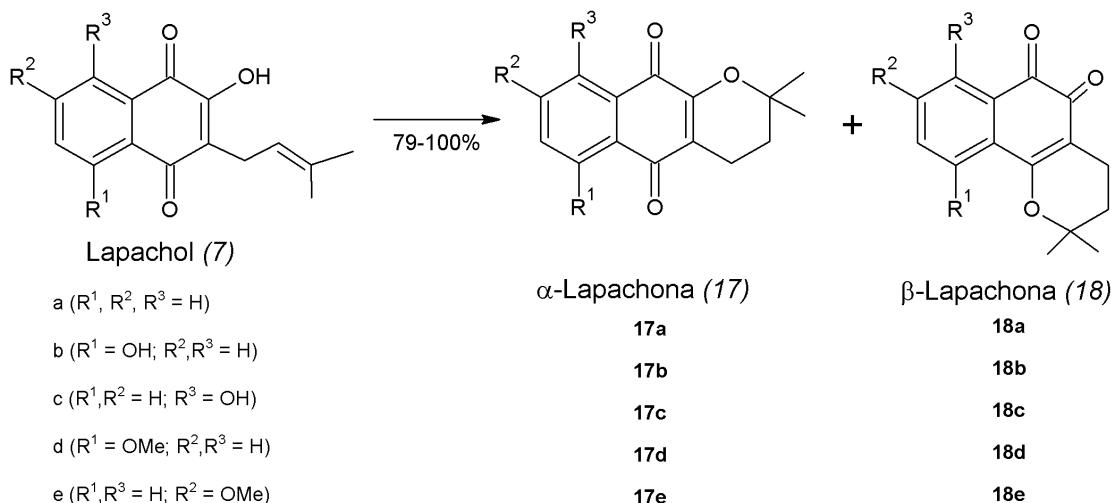


Figura 5. Derivados producidos por la ciclación de α y β -lapachonas (Ríos-Luci *et al.*, 2012).

A549 (pulmón), DU145 (próstata), KB (nasofaríngeo) y KBvin (sublínea resistente a la vincristina), el compuesto (21c) mostró la mejor actividad encontrando concentraciones inhibitorias IC_{50} de $2.90 \pm 0.27 \mu\text{M}$, $4.5 \pm 2.21 \mu\text{M}$, $8.12 \pm 1.20 \mu\text{M}$ y $1.30 \pm 0.53 \mu\text{M}$ contra las líneas A549, DU145, KB y KBvin respectivamente, **Figura 6** (Xu, K. *et al.*, 2012).

Otras naftoquinonas que presentan actividad citotóxica potente contra diversas líneas celulares tumorales son: la ramentaceona (7-metiljuglona) (22) la cual induce apoptosis en células leucémicas humanas HL-60 (Kawiak^a *et al.*, 2012), **Figura 7**; la shikonina (9) que posee actividad anticancerígena en células de hepatoma humano, además se demostró que induce apoptosis en tres líneas celulares de glioma humano: U87MG, Hs683, y M059K (Chen *et al.*, 2012); y la plumbagina (6) que exhibe una alta actividad antiproliferativa mediada por apoptosis hacia las líneas celulares SKBR3 y BT474 que expresan el oncogén Her2, común en el cáncer de mama (Kawiak^b *et al.*, 2012).

Propiedad antiparasitaria

El crecimiento de ciertos parásitos como *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium falciparum*, *Schistosoma mansoni* y *Leishmania* es inhibido por acción de diversas naftoquinonas.

T. gondii, es un protozoo intracelular obligado causante

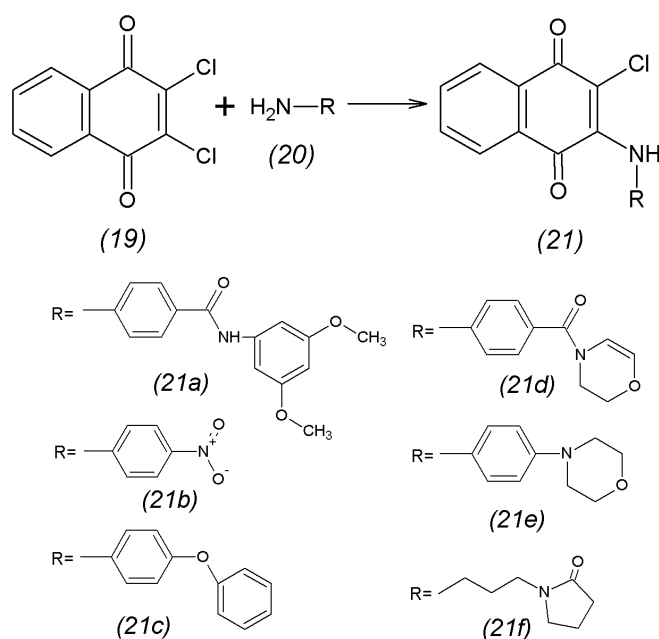


Figura 6. Compuestos con actividad antiproliferativa reportada por Xu, K. *et al.*, 2012.

de la toxoplasmosis. Con el fin de combatirlo, se sintetizó una pterocarpanquinona (23) (**Figura 8**) mediante la hibridación molecular de un pterocarpano y el lapachol (7) actividades antitumoral y antiparasitaria respectivamente. Se confirmó la capacidad de este derivado para el enquistamiento del parásito y la inhibición del crecimiento de *T. gondii* en células LLC-MK2 con un IC_{50} de $2.5 \mu\text{M}$ (Portes *et al.*, 2012).

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito intracelular *T. cruzi*. Diversos compuestos derivados de naftoquinonas fueron sintetizados (a partir de la lawsona o “*de novo*”) y evaluados

contra dicho parásito, presentando algunos compuestos como los derivados con estructura 1,2,3-triazol-1,4-naftoquinona una actividad tripanocida aun más potente que el fármaco benznidazol (24). Los compuestos 2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,4-naftoquinona (25) mostró una IC_{50} de $10.9 \pm 1.8 \mu\text{M}$ y 2-[4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,4-naftoquinona (26) con IC_{50} de $17.7 \pm 3.1 \mu\text{M}$, 9.5 y 5.8 veces mejor que el benznidazol ($103.6 \pm 0.6 \mu\text{M}$) respectivamente (da Silva Júnior *et al.*, 2012), **Figura 9**. De igual manera, se determinó el índice de citotoxicidad y selectividad antitripanosoma de naftoquinonas

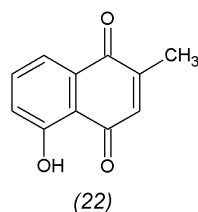


Figura 7. Ramentaceona.

imido-sustituídas y comparándolas con el Nifurtimox (27) ($IC_{50} = 10.67 \pm 1.01 \mu\text{M}$), resultaron ser más potentes (con un valores de IC_{50} entre $0.7 \mu\text{M}$ a $6.1 \mu\text{M}$) y más selectivas. Los compuestos llamados IMDNQ1 (28), IMDNQ2 (29), IMDNQ3 (30) y IMDNQ10 (31) mostraron IC_{50} de $2.77 \pm 0.15 \mu\text{M}$, $4.83 \pm 0.6 \mu\text{M}$, $0.70 \pm 0.10 \mu\text{M}$ y $2.23 \pm 0.15 \mu\text{M}$ respectivamente, **Figura 10** (Khraiweh *et al.*, 2012). Los lípidos

catiónicos de fosfonio, derivados de 1,4-naftoquinona, también se mostraron activos frente a *T. cruzi* y *P. falciparum*, parásito causante de la Malaria (Long *et al.*, 2012).

La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa causada por el protozoo del género *Leishmania*. La plumbagina (6) y su derivado, 2-metoxi-1,4-naftoquinona (16), han demostrado acción contra leishmania mediante la inhibición de la enzima tripanotona reductasa (Sharma *et al.*, 2012).

Schistosoma mansoni es el agente etiológico de la esquistosomiasis. Como tratamiento profiláctico se ha propuesto romper el ciclo de vida del parásito a través de la destrucción de su huésped intermediario, el caracol *Biomphalaria glabrata* empleando las actividades molusquicidas de la lawsona y de una serie de derivados de la 1,4-naftoquinona. Nueve de diecisiete compuestos ensayados se mostraron por debajo del rango de $100 \mu\text{g/mL}$ para una actividad molusquicida potencial según la Organización Mundial de la Salud. Los derivados con sustituyentes no polares como la 2-bromo-3-metoxi-1,4-naftoquinona (32) y 2-azido-1,4-naftoquinona (33) presentaron la más alta actividad molusquicida exhibiendo $2.1 \mu\text{g/mL}$ y $7.4 \mu\text{g/mL}$ respectivamente (**Figura 11**). Además, estas sustancias mostraron una significativa toxicidad en el bioensayo de letalidad frente a *Artemia salina* (Camara *et al.*, 2008).

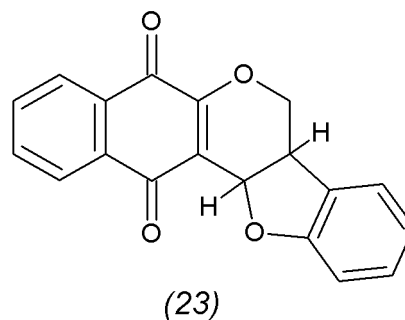


Figura 8. (+/-) Pterocarpanquinona con actividad contra *T. gondii*.

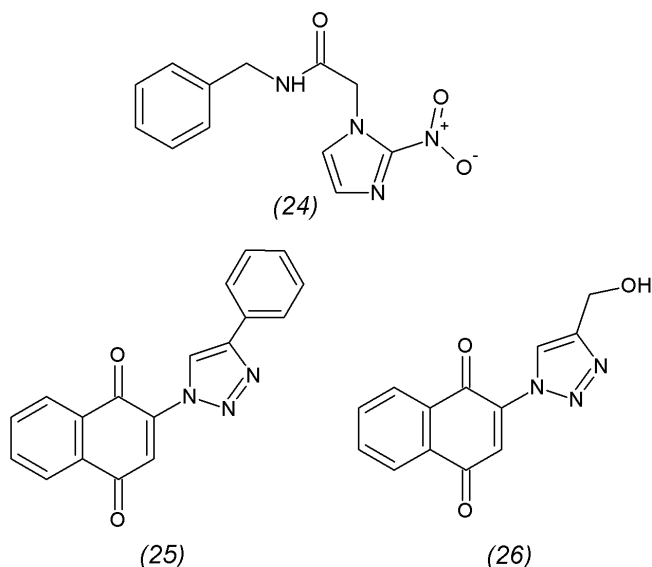


Figura 9. Estructuras de derivados de 1,4-naftoquinona con actividad tripanocida reportada por da Silva Júnior *et al.*, 2012.

Propiedad antibacteriana

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (conocido como bacilo de Koch). Los extractos crudos metanólico y de acetato de etilo obtenidos de plantas silvestres y plántulas *in vitro* de *Plumbago scandens L.* (*Plumbaginaceae*) mostraron actividad con una CMI en un rango de 0.65-1.3 mg/mL, siendo más susceptibles para el extracto de acetato de etilo (Moncada *et al.*, 2011). El extracto metanólico de plantas *in vitro* de *Drosera capillaris* (*Droseraceae*) ejercen una fuerte acción inhibitoria sobre cepas multiresistentes a fármacos de esta bacteria, se atribuye la acción a la plumbagina y otros metabolitos secundarios identificados (Alvarado *et al.*, 2010). Por otra parte, 2 nuevas naftoquinonas con estructura 5-hidroxi-3,6-dimetoxi-2-metil-1,4-naftoquinona (34) y 5,8-dihidroxi-3-metoxi-2-metil-1,4-naftoquinona (35) fueron aisladas de la raíz del *Aloe secundiflora*, exhibiendo la primera de ellas actividad antibacteriana frente a *M. tuberculosis* con una CMI de 23.5 µg/mL utilizando el ensayo MABA (Microplate Alar Blue Assay, por sus siglas en inglés) y 23.1 µg/mL en el ensayo LORA (Low Oxygen Recovery Assay, por sus siglas en inglés), **Figura 12** (Induli *et al.*, 2012).

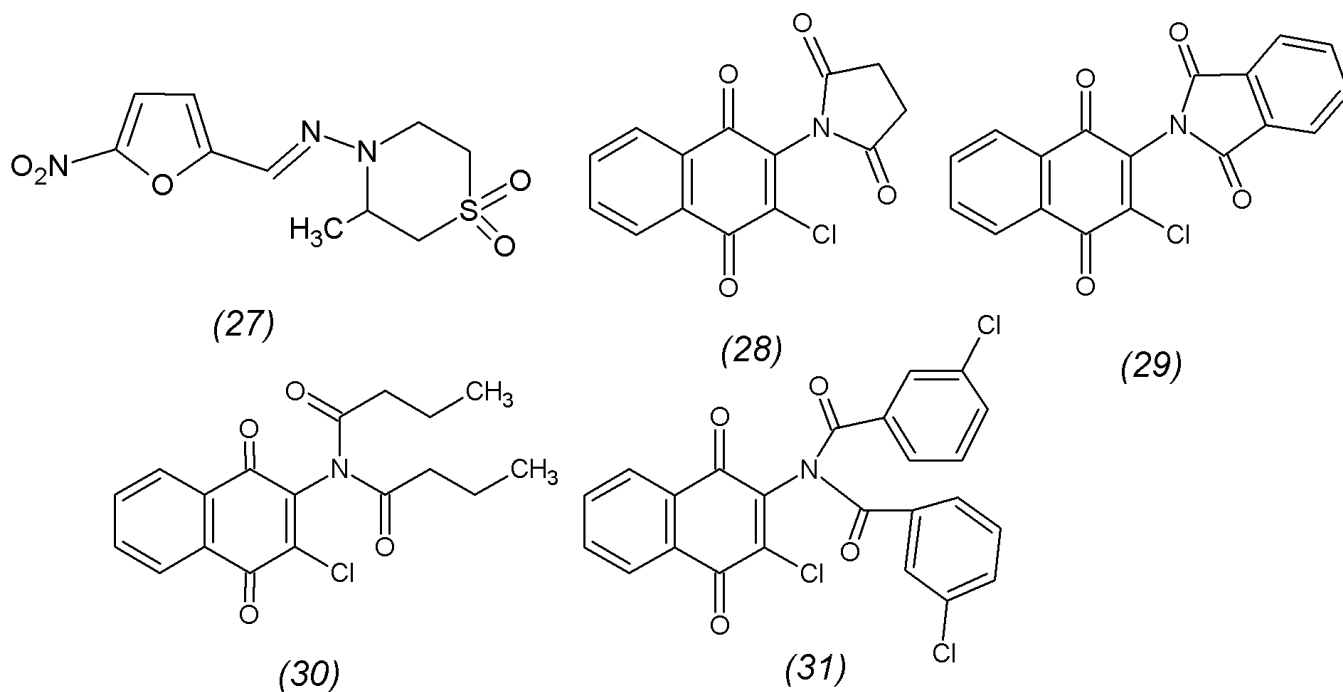


Figura 10. Imido-1,4-naftoquinonas con actividad tripanocida.

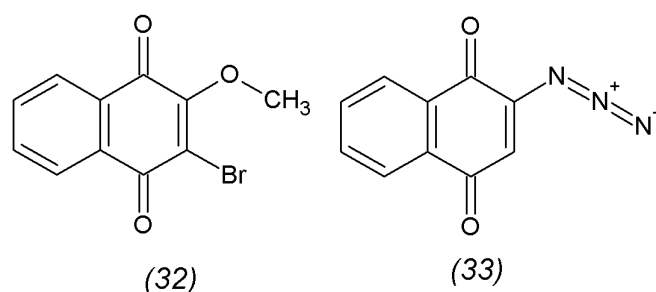


Figura 11. Compuestos con actividad molusquicida (Camara *et al.*, 2008).

Helicobacter pylori es una bacteria reconocida como la mayor causante de gastritis crónica y úlceras peptídicas. La naftoquinona 5-metoxi-3,4-deshidroxantomegnina (36) (**Figura 12**) presenta una potente actividad anti *H. pylori* ATCC 43504 resistente a metronidazol y susceptible a amoxicilina, así como una fuerte actividad antioxidante, mostrando una CMI de 64 µg/mL y una CMB (Concentración Mínima Bactericida) de 128 µg/mL (Kitagawa *et al.*, 2012).

Además, se obtuvo una nueva naftoquinona de los tallos de *Trigonostemon heterophyllus*, la trigonoheterona (37) (**Figura 12**), y se demostró su actividad antibacteriana *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* y contra *S. aureus* resistente a la meticilina. (Li *et al.*, 2012).

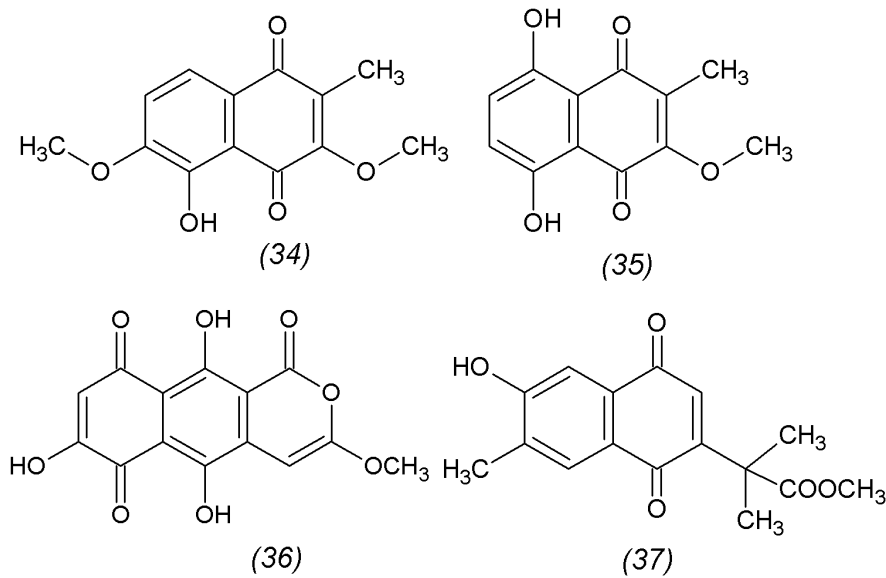


Figura 12. Naftoquinonas con actividad antibacteriana.

Propiedad antiviral, insecticida y antifúngica

Las sialidasas son enzimas que se encuentran en varios patógenos víricos y microbianos, éstas se encargan de la hidrólisis de residuos del ácido siálico en diversos glucoconjugados. La familia glicosil hidrolasa 33 (GH-33) incluye a la mayoría de las sialidasas bacterianas; y la familia GH-34 incluye sialidasas virales. Seis shikoninas y tres shikonofuranos aisladas de *Erythrorhizon Lithospermum* mostraron una fuerte y selectiva inhibición

de la actividad sialidasa de las GH-33 y 34. Las seis 1,4-naftoquinonas (38-43) probadas ejercieron una actividad de GH-34 con una IC_{50} de 40 μ M, **Figura 13** (Kim *et al.*, 2012).

La inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa VIH-1 por ciertos compuestos derivados de naftoquinonas ha sido estudiada *in vitro*, y se ha demostrado que algunos derivados de naftoquinonas exhiben una potente inhibición contra dicha enzima. Los derivados 5-fluoro-8-hidroxi-6-metil-1,4-naftoquinona (44),

5-hidroxi-6-metil-1,4-naftoquinona (45) y 5-hidroxi-6-metil-1,4-naftoquinona (46) mostraron las mejores actividades con porcentajes de inhibición de 98%, 85 y 75% respectivamente a una concentración de 50 μ g/mL, además de CMI de 6 μ g/mL, 13 μ g/mL y 23 μ g/mL para cada uno, comparándola con el control positivo Doxorubicina (47) que inhibió la transcriptasa inversa del virus en un 53% a una concentración de 50 μ g/mL y una IC_{50} de 47 μ g/mL, **Figura 14** (Mahapatra *et al.*, 2012).

Sin olvidarnos de las propiedades pesticidas de las naftoquinonas, la toxicidad de 8 quinonas se evaluó mediante bioensayos con inmersión de hojas contra el *Tetranychus urticae*, *Myzus persicae*, *Myzocallis walshii* y *Illinoia liriodendri*. Siendo la plumbagina (6) uno de los compuestos más activo contra *Tetranychus urticae*, *Myzus persicae* y de los más tóxicos para *Illinoia liriodendri*. La juglona (5) presentó gran actividad contra *Myzocallis walshii* (Akhtar^b *et al.*, 2012). Por otro lado, la 1,4-naftoquinona (2) seguida por la juglona, la 2-metoxi-1,4-naftoquinona (16) y la plumbagina suprimieron significativamente la alimentación de la larva de la col, *Trichoplusia ni* (Akhtar^a *et al.*, 2012).

Asimismo, la levadura *Saccharomyces carlsbergensis* presenta una gran sensibilidad frente a una serie de naftazarinas

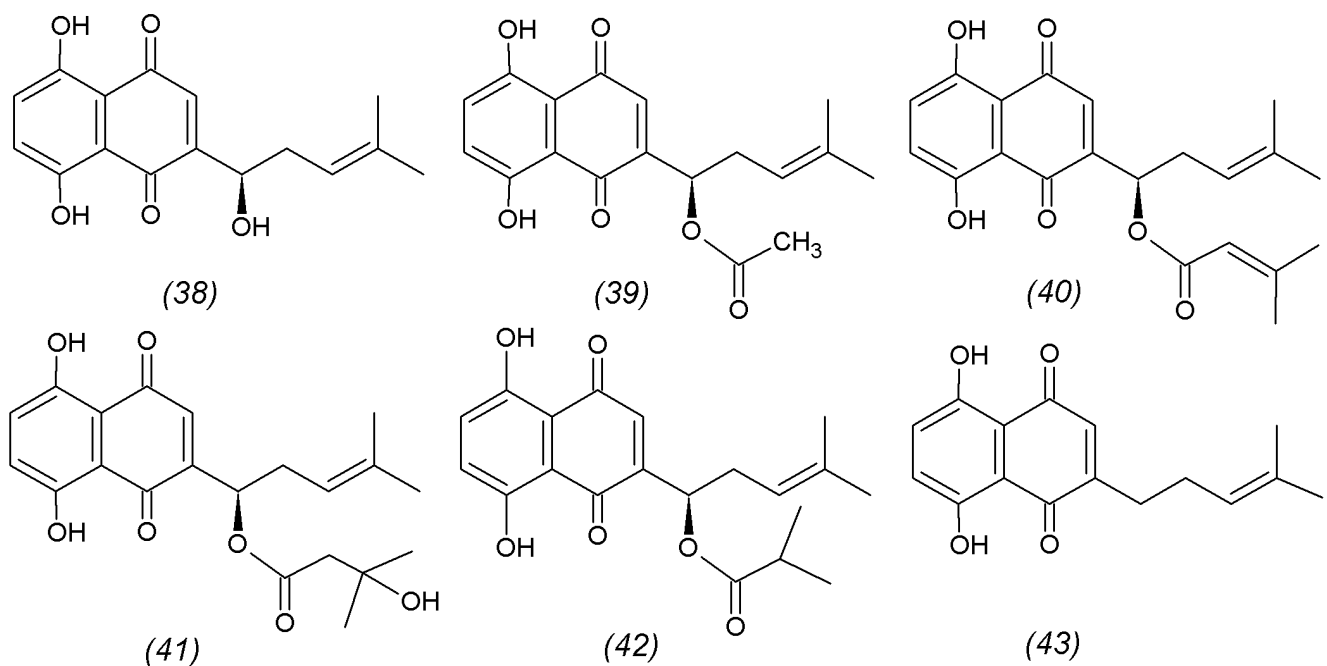


Figura 13. Naftoquinonas con actividad antiviral. Estructuras químicas de los compuestos aislados de la raíz de *L. erythrorhizon* (Kim *et al.*, 2012).

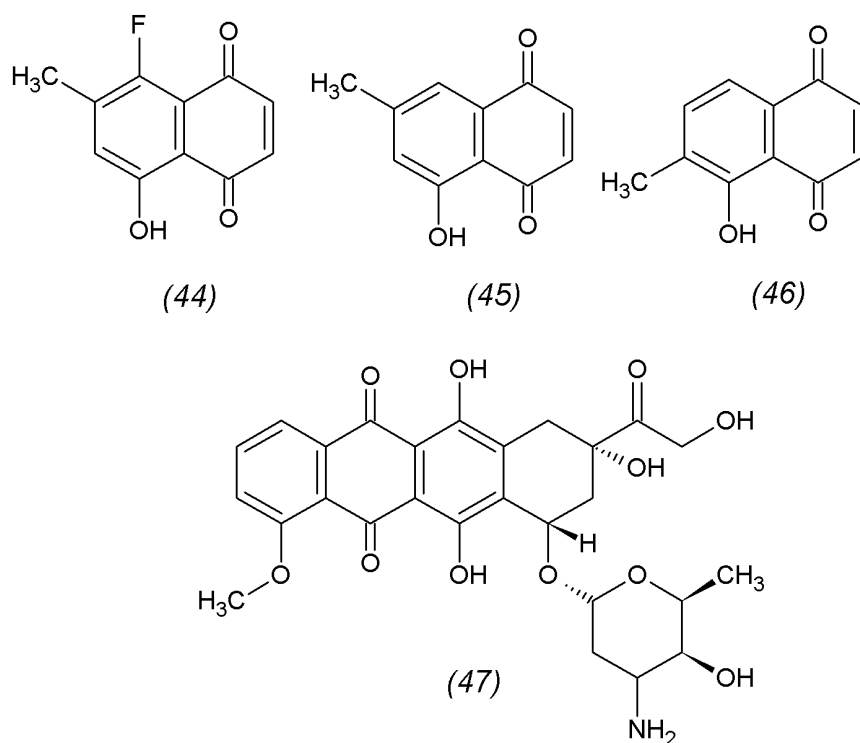


Figura 14. Naftoquinonas con actividad antivirica contra la transcriptasa inversa del VIH-1 y estructura de la doxorubicina.

(5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinonas) sustituidas (Yakubovskaya *et al.*, 2009); y la actividad fungicida contra *Candida albicans* fue analizada en el extracto de hojas de henna, la cual contiene lawsona, revelándose un índice de sensibilidad mayor para *C. albicans* que para *E. coli* (Yusuf *et al.*, 2012).

Conclusión

Las naftoquinonas tienen una gran importancia en la actualidad debido a que pueden participar en distintos procesos biológicos esenciales para los seres vivos. Los efectos que ocasionan en el tejido y en el organismo son extensos y complejos, involucrando diversas vías de señalización celular, las cuales no se han elucidado por completo. El estudio de estos compuestos como agentes terapéuticos contra diversas patologías por su gran actividad biológica ha interesado a la comunidad científica, la cual tiene por delante un amplio campo de investigación relacionado con la síntesis de antimicrobianos y anticancerígenos derivados de naftoquinonas naturales con la finalidad de acrecentar sus propiedades terapéuticas.

Agradecimientos

Al fondo PIFI 2011 para cuerpos académicos, UAdeC.

Referencias

Akhtar Y, Isman MB, Niehaus LA, Lee CH, Lee HS (2012a) Antifeedant and toxic effects of naturally occurring and synthetic quinones to the cabbage looper, *Trichoplusia ni*. *Crop Protection*, 31: 8-14.

Akhtar Y, Isman MB, Lee CH, Lee SG, Lee HS (2012b) Toxicity of quinones against two-spotted spider mite and three species of aphids in laboratory and greenhouse conditions. *Industrial Crops and Products*, 37: 536-541.

Alvarado J, Vásquez H, Delgado GE, Trevisan D, Horna O, Pereira J, Rojas C (2010) Actividad inhibitoria de plantas *in vitro* de *Drosera capillaris* sobre *Mycobacterium Tuberculosis*. *Revista Peruana de Biología*, 17: 353-358.

Aly AA, Ishak EA, Alsharari MA, Al-Muaikel NS, Bedair T (2012) Aminonaphthoquinones in heterocyclization. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 49: 9-20.

Amarowicz R., Synowiecki J., Shahidi, F (2012) Chemical composition of shells from red (*Strongylocentrotus franciscanus*) and green (*Strongylocentrotus droebachiensis*) sea urchin. *Food Chemistry*, 133: 822-826.

Aucélio RQ, Pérez-Cordovés AI, Xavier Lima JL, Ferreira AB, Esteva Guas

AM, da Silva AR (2012) Determination of lapachol in the presence of other naphthoquinones using 3MPA-CdTe quantum dots fluorescent probe. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2012.04.020>

Babula P, Adam V, Havel L, Kizek R (2007) Naphthoquinones and their pharmacological properties. *Ceská a Slovenská Farmacie*. 56: 114-20.

Camara CA, Silva TM, da-Silva TG, Martins RM, Barbosa TP, Pinto AC, Vargas MD (2008) Molluscicidal activity of 2-hydroxy-[1,4]naphthoquinone and derivatives. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 80: 329-34.

Chen CH, Lin ML, Ong PL, Yang JT (2012) Novel Multiple Apoptotic Mechanism of Shikonin in Human Glioma Cells. *Annals of Surgical Oncology*. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2324-4>.

De Araujo-Portes J, Netto CD, da Silva AJ, Costa PR, DaMatta RA, dos Santos TA, De Souza W, Seabra SH (2012) A new type of pterocarpanquinone that affects *Toxoplasma gondii* tachyzoites in vitro. *Veterinary Parasitology*, 86: 261-269.

Da Silva Júnior EN, de Melo IM, Diogo EB, Costa VA, de Souza Filho JD, Valença WO, Camara CA, de Oliveira RN, de Araujo AS, Emery FS, dos Santos MR, de Simone CA, Menna-Barreto RF, de Castro SL (2012) On the search for potential anti-*Trypanosoma cruzi* drugs: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxy-3-methylamino and 1,2,3-triazolic naphthoquinoid compounds obtained by click chemistry reactions. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 52: 304-312.

Figueren-Fernandez A, Miguel AH, Di Stefano E, Schmitz DA, Cho AK, Thurairatnam S, Avol EL, Froines JR (2008) Atmospheric Distribution of Gas- and Particle-Phase Quinones in Southern California. *Aerosol Science and Technology*, 42: 854-861.

Gibaja OS (1998) *Naftoquinonas*. En: *Pigmentos naturales quinónicos*. Fondo Editorial Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. 43-70 p.

Induli M, Cheloti M, Wasuna A, Wekesa I, Wanjohi JM, Byamukama R, Heydenrich M, Makayoto M, Yenesew A (2012) Naphthoquinones from the roots of *Aloe secundiflora*. *Phytochemistry Letters*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytol.2012.04.014>

Kautzman KE, Surratt JD, Chan MN, Chan

- AW, Hersey SP, Chhabra PS, Dalleska NF, Wennberg PO, Flagan RC, Seinfeld JH (2010) Chemical Composition of Gas- and Aerosol-Phase Products from the Photooxidation of Naphthalene. *Journal of Physical Chemistry A*, 114: 913-934.
- Kawiak A, Zawacka-Pankau J, Wasilewska A, Stasiłojc G, Bigda J, Lojkowska E (2012a) Induction of Apoptosis in HL-60 Cells through the ROS-Mediated Mitochondrial Pathway by Ramentaceone from *Drosera aliciae*. *Journal of Natural Products*, 75: 9-14.
- Kawiak A, Zawacka-Pankau J, Lojkowska E (2012b) Plumbagin induces apoptosis in Her2-overexpressing breast cancer cells through the mitochondrial-mediated pathway. *Journal of Natural Products*, 75: 747-751.
- Khraiwesh MH, Lee CM, Brandy Y, Akinboye ES, Berhe S, Gittens G, Abbas MM, Ampy FR, Ashraf M, Bakare O (2012) Antitrypanosomal Activities and Cytotoxicity of Some Novel Imidosubstituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives. *Archives of Pharmacal Research*, 35: 27-33.
- Kim JY, Jeong HJ, Park JY, Kim YM, Park SJ, Cho JK, Park KH, Ryu YB, Lee WS (2012) Selective and slow-binding inhibition of shikonin derivatives isolated from *Lithospermum erythrorhizon* on glycosyl hydrolase 33 and 34 sialidases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20: 1740-1748.
- Kitagawa RR, Bonacorsi C, da Fonseca LM, Vilegas W, Raddi MSG (2012) Anti-*Helicobacter pylori* activity and oxidative burst inhibition by the naphthoquinone 5-methoxy-3,4-dehydroxanthomegnin from *Paepalanthus latipes*. *Revista Brasileira de Farmacognosia: Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 22: 53-59.
- Kontogiannopoulos KN, Assimopoulou AN, Hatziantoniou S, Karatasos K, Demetzos, C, Papageorgiou VP (2012) Chimeric advanced drug delivery nano systems (chi-aDDnSs) for shikonin combining dendritic and liposomal technology. *International Journal of Pharmaceutics*, 422: 381-389.
- Kumagai Y, Shinkai Y, Miura T, Cho AK (2012) The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 10: 221-247.
- Li YX, Mei WL, Zuo WJ, Zhao YX, Dong WH, Dai HF (2012) Two new compounds from *Trigonostemon heterophyllus*. *Phytochemistry Letters*, 5: 41-44.
- Long TE, Lu X, Galizzi M, Docampo R, Gut J, Rosenthal PJ (2012) Phosphonium lipocations as antiparasitic agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22: 2976-2979.
- Mahapatra A, Tshikalange T, Meyer J, Lall N (2012) Synthesis and HIV-1 reverse transcriptase inhibition activity of 1,4-naphthoquinone derivatives. *Chemistry of Natural Compounds*, 47: 883-887.
- Marcano D, Hasegawa M (2002) Naftoquinonas. En *Fitoquímica orgánica*. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, Universidad Central de Venezuela, Venezuela. 209- 211 p.
- Moncada AN, Farcio VM, Rojas IC, Trevisan FD, Horna DO, Pereira J, Delgado PGE (2011) Actividad biológica de *Plumbago scandens* L. sobre cepas multidrogoresistente de *Mycobacterium tuberculosis*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 10: 233-245.
- Patra AK (2012) An Overview of Antimicrobial Properties of Different Classes of Phytochemicals. En *Dietary Phytochemicals and Microbes*. Springer, New York. 1-32 p.
- Pradidphol N, Kongkathip N, Sittikul P, Boonyalai N, Kongkathip B (2012) First synthesis and anticancer activity of novel naphthoquinone amides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 49: 253-270.
- Rakoff H (2000) *Fenoles, quinonas y color*. En: *Química Orgánica Fundamental*. Limusa, México. 601-631 p.
- Riffel A, Medina LF, Stefani V, Santos RC, Bizani D, Brandelli A (2002) In vitro antimicrobial activity of a new series of 1,4-naphthoquinones. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35: 811-818.
- Ríos-Luci C, Bonifazi EL, León LG, Montero JC, Burton G, Pandiella A, Misico RI, Padrón JM (2012) β -Lapachone analogs with enhanced antiproliferative activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 53: 264-274.
- Seyhan E (2000) Quinonas. En: *Química Orgánica: Estructura y Reactividad*. Editorial Reverté S. A., España. 915-919 p.
- Sharma N, Shukla AK, Das M, Dubey VK (2012) Evaluation of plumbagin and its derivative as potential modulators of redox thiol metabolism of Leishmania parasite. *Parasitology Research*, 110:341-348.
- Shinyashiki M, Eiguren-Fernandez A, Schmitz DA, Di Stefano E, Li N, Linak WP, Cho SH, Froines JR, Cho AK (2009) Electrophilic and redox properties of diesel exhaust particles. *Environmental Research*, 109: 239-244.
- Sytkowska-Baranek K, Pietrosiuk A, Gawron A, Kawiak A, Łojkowska E, Jeziorek M, Chinou I (2012) Enhanced production of antitumour naphthoquinones in transgenic hairy root lines of *Lithospermum canescens*. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 108: 213-219.
- Liu TT, Ma CH, Sui XY, Yang L, Zu YG, Zhao CJ, Li CY, Zhang L (2012) Preparation of shikonin by hydrolyzing ester derivatives using basic anion ion exchange resin as solid catalyst. *Industrial Crops and Products*, 36: 47-53.
- Vanhoof R, Gillis P, Stévert O, Boland C, Vandenberg O, Fux F, Collard JM, Bertrand S (2012) Transmission of multiple resistant Salmonella Concord from internationally adopted children to their adoptive families and social environment: proposition of guidelines. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 31: 491-497.
- Wang YC, Lin YH (2012) Anti-gastric adenocarcinoma activity of 2-Methoxy-1,4-naphthoquinone, an anti-*Helicobacter pylori* compound from *Impatiens balsamina* L. *Fitoterapia*. doi:10.1016/j.fitote.2012.04.003.
- Whitson EL, Sun H, Thomas C, Henrich CJ, Sayers TJ, McMahon JB, Griesinger C, McKee TC (2012) Synergistic TRAIL Sensitizers from *Barleria alluaudii* and *Diospyros maritime*. *Journal of Natural Products*, 75: 394-399.
- Xu FL, Guo YC, Wang HX, Fu P, Zeng HW, Li ZG, Pei XY, Liu XM (2012) PFGE genotyping and antibiotic resistance of *Lactobacillus* distributed strains in the fermented dairy products. *Annals of Microbiology*, 62: 255-262.
- Xu K, Xiao Z, Tang YB, Huang L, Chen CH, Ohkoshi E, Lee KH (2012) Design and synthesis of naphthoquinone derivatives as antiproliferative agents and 20S proteasome inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22: 2772-2774.
- Yakubovskaya AY, Pokhilo ND, Anufriev VE, Anisimov MM (2009)

Synthesis and antimicrobial and antifungal activities of compounds of the naphthazarin series. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 43: 396-398.

Yusuf M, Ahmad A, Shahid M, Khan MI, Khan SA, Manzoor N,

Mohammad F (2012) Assessment of colorimetric, antibacterial and antifungal properties of woolen yarn dyed with the extract of the leaves of henna (*Lawsonia inermis*). *Journal of Cleaner Production*, 27: 42-50.