

Estratégias para a Síntese de Análogos Mono-Halogenados da Juglona: Desbloqueando o Potencial de Metodologias de Síntese Regioespecífica

Strategies for the Synthesis of Monohalogenated Analogues of Juglone: Unlocking the Potential of Regiospecific Synthesis Methodologies

Leonardo G. C. de Moraes,^a David R. da Rocha^{a,*}

^aUniversidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CEP 24210-141, Niterói-RJ, Brasil

*E-mail: davidrocha@id.uff.br

Recebido em: 02 de Maio de 2023

Aceito em: 13 de Julho de 2023

Publicado online: 21 de Agosto de 2023

This review article presents an overview of the different methodologies developed for the synthesis of monohalogenated analogues of juglone (**1**), which is a versatile structural scaffold with a wide range of biological activities. The synthesis of these monohalogenated analogues is of great importance in organic synthesis, especially for the pharmaceutical and agrochemical industries, as they are key intermediates in the regiospecificity of synthetic routes for the production of analogues and derivatives of **1**. This review article presents the different regiospecific strategies used for the production of mono-chlorinated, mono-brominated and mono-iodinated analogues of **1**, in addition to highlighting their differences based on melting point and crystallographic studies. In short, this article provides a valuable reference for researchers in the area of organic synthesis who aim to develop innovative bioactive molecules.

Keywords: Juglone; naphthoquinone; regiospecific reaction; halogenated analogues; chlorination; bromination.

1. Introdução

A classe das naftoquinonas compõe um grupo de moléculas com estrutura análoga ao naftaleno sendo que um dos seus anéis apresenta duas carbonilas em um sistema conjugado.¹ Essa classe de substância é vastamente reconhecida na literatura pelas suas atividades biológicas, como antineoplásica,²⁻⁷ antiviral,⁷⁻¹⁰ antifúngica,¹¹⁻¹³ antibactericida¹⁴⁻¹⁶ e antiparasitária.¹⁷⁻¹⁹ A juglona (**1**) é uma substância pertencente a classe das naftoquinonas, que se destaca estruturalmente pela presença de uma hidroxila no anel aromático na posição 5.²⁰ Outros exemplos de substâncias pertencentes a essa classe já muito estudados são a lausona (**2**), lapachol (**3**), α -lapachona (**4**) e β -lapachona (**5**), α -xiloidona (**6**), menadiona (**7**) e shikonina (**8**) (Figura 1).^{21,22}

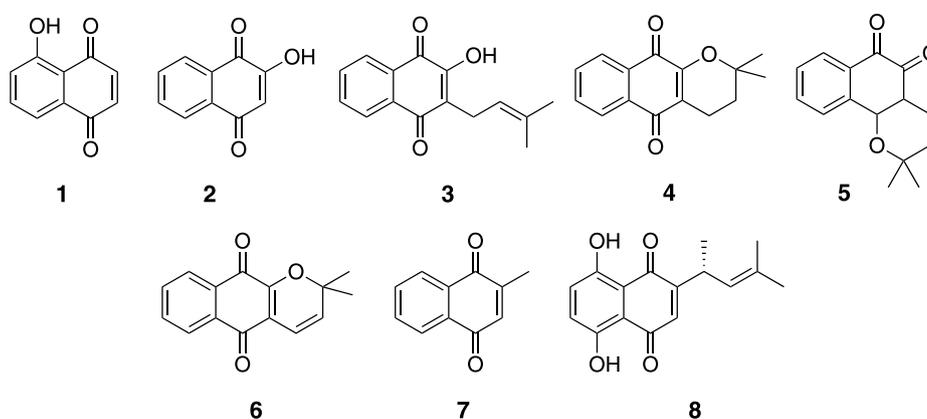


Figura 1. Estrutura da juglona (**1**) e de outros exemplos de naftoquinonas presentes na literatura

Essas moléculas substâncias exercem sua atividade biológica por muitos mecanismos, o que é uma consequência da diversidade estrutural presente nesta família de substâncias.^{5,23-26} Um mecanismo de ação que tende a ser comum às moléculas dessa família é a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) dentro da célula-alvo, causando danos ao DNA e outras macromoléculas, o que culmina na apoptose.²¹ Como as naftoquinonas são substâncias oxidantes e eletrofílicas, sua atividade biológica é fortemente influenciada pelas características de seus

substituintes doadores ou retiradores de elétrons.²⁷ Neste sentido, considerando que modificações estruturais podem alterar as características físico-químicas das naftoquinonas e, conseqüentemente, sua atividade biológica, há exemplos na literatura em que a adição de uma hidroxila no anel aromático na posição *peri* em relação à carbonila pode aumentar a sua atividade citotóxica.^{3,4,28-31} Já foi estudado que o efeito da ligação de hidrogênio intramolecular formada entre a hidroxila e a carbonila sobre o potencial de redução da molécula é superior ao efeito doador de elétrons da hidroxila.²⁸ Dessa forma, a hidroxila na posição *peri* aumenta a eletrofilicidade do núcleo quinonoídico. Essa característica promove uma participação da molécula no ciclo redox mais satisfatória, o que conseqüentemente leva a maior formação de EROs e morte celular.²⁸

Exemplos da melhora na atividade citotóxica dessas moléculas estão presentes na Figura 2. A presença de uma hidroxila no anel aromático de 5-hidroxi-lapachol (**9**) conferiu a ele uma atividade antineoplásica quase seis vezes superior a **3** frente a células de adenocarcinoma colorretal WiDr.²⁹ Enquanto **4** foi inativa frente a linhagem de câncer de mama MDA-MB435, seu análogo hidroxilado 8-hidroxi- α -lapachona (**10**) teve um IC₅₀ de 2,90 μ M.⁴ A mesma evidência se aplica aos derivados *O*-glicosilados **11** e **12** contra a linhagem de leucemia HL-60³⁰ e aos derivados de amino-1,4-naftoquinonas **13** e **14** contra a linhagem MDA-MB435.³ Somado a esses exemplos, a eterificação de uma série de naftoquinonas na hidroxila aromática teve a tendência de diminuir a atividade antineoplásica frente a linhagem de câncer de próstata DU 145, como é o caso de 5-hidroxi-7-metil-1,4-naftoquinona (**15**) e 5-metóxi-7-metil-1,4-naftoquinona (**16**).³¹

Neste cenário, há um interesse em sintetizar naftoquinonas hidroxiladas no anel aromático na busca de desenvolver novas moléculas com atividades biológicas aprimoradas. Entretanto há um desafio para produzir essas substâncias:

devido a presença da hidroxila, a estrutura de **1** apresenta uma assimetria e modificações no anel quinonoídico podem levar a formação de isômeros. Esta condição é indesejável por diminuir o rendimento do produto almejado, além de que, geralmente, por apresentarem características físico-químicas muito semelhantes, são de difícil purificação. Um exemplo deste obstáculo está na rota sintética desenvolvida por da Rocha *et al.*⁴ para a síntese de **10** e 7-hidroxi- β -l-pachona (**17**) por meio do intermediário 2,8-diidroxi-1,4-naftoquinona (**18**) (Esquema 1). Esta rota se inicia pela adição de direta de *p*-tiocresol em **1**, produzindo os isômeros 8-hidroxi-2-(*p*-tiocresol)-1,4-naftoquinona (**19**) e 5-hidroxi-2-(*p*-tiocresol)-1,4-naftoquinona (**20**), que além de serem de difícil separação por cromatografia convencional, também diminuem o rendimento global da rota. Como forma de contornar esse problema, Moreira *et al.*⁷ desenvolveram uma rota que tinha por estratégia promover inicialmente a cloração regioespecífica de **1**, produzindo 2-cloro-8-hidroxi-1,4-naftoquinona (**21**). O átomo de cloro, então, pode ser utilizado para direcionar a posição que ocorreria a inserção do substituinte desejado, produzindo a 2,8-diidroxi-1,4-naftoquinona (**18**) e a 8-hidroxi-2-(*p*-tiocresol)-1,4-naftoquinona (**19**) de forma regioespecífica (Esquema 1).

Nessas metodologias, a regioespecificidade encontra seu cerne na produção do derivado mono-halogenado. Nesse sentido, derivados e análogos mono-halogenados de **1** são intermediários chave para a regioespecificidade da rota sintética, o que causa grande interesse em desenvolver metodologias para sintetizá-los.

2. Síntese de 2-halo-8-hidroxi-1,4-naftoquinona

A metodologia para mono-halogenação da juglona (**1**) já é conhecida desde 1919, quando Wheeler & Scott

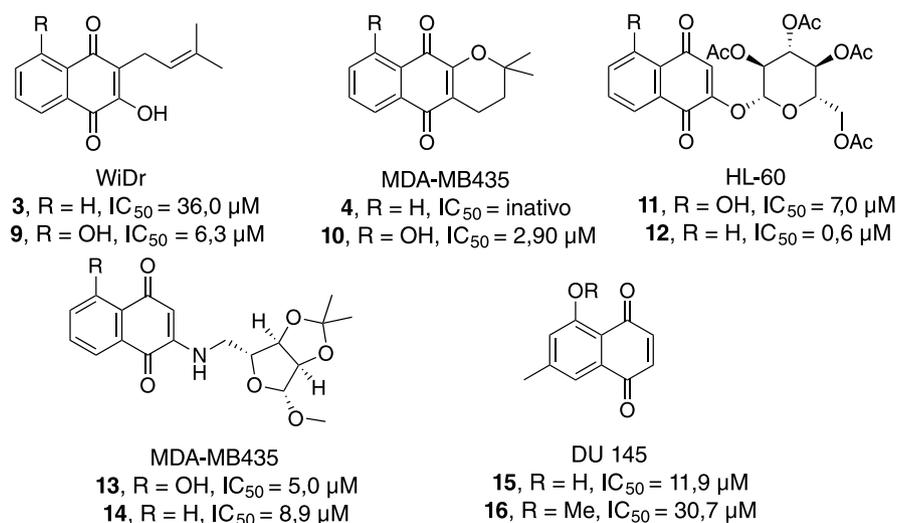
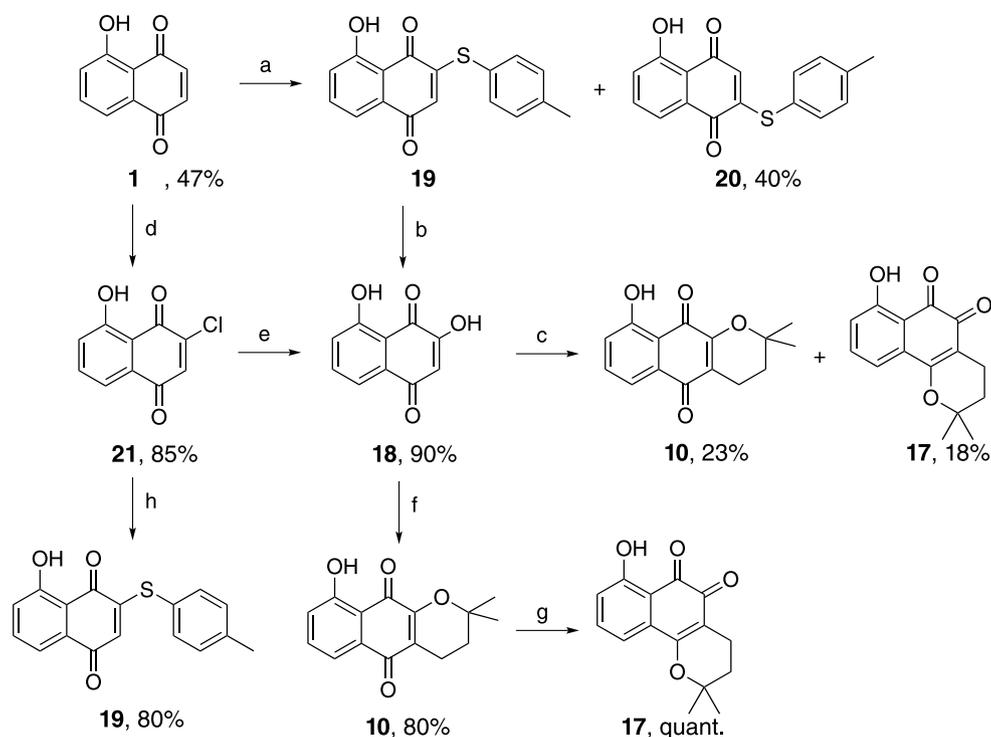


Figura 2. Exemplos da influência da hidroxila no anel aromático sobre a atividade biológica de naftoquinonas



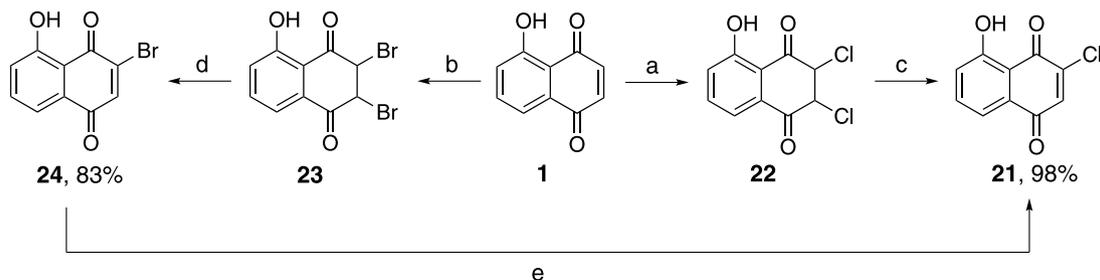
Esquema 1. Metodologias regioespecíficas e não regioespecíficas para obtenção de 1,4-naftoquinonas hidroxiladas no anel aromático. a) *p*-tioresol, EtOH, t.a., 4h; b) NaOH, EtOH, Δ, 3h; c) isobutileno, paraformaldeído, EtOH, 150 °C, 3h; d) 1. Cl₂, AcOH, t.a., 30min; 2. EtOH, Δ, 15 min; e) 1. MeOH/H₂O, K₂CO₃, t.a., 50 min; 2. H₂O, H₂SO₄ 2M; f) 1. 3-metil-buten-2-al, EtOH/H₂O (1:1), HCOOH 1%, M.O., 120 °C, 2h; 2. H₂, Pd/C 10%, AcOEt, 50 °C, 2h; g) H₂SO₄, t.a., 1h; h) 1,2-di-*p*-tolildisulfano, EtOH, NaBH₄, 1,5h

realizaram sua bromação e cloração.³² A metodologia consistia em reagir **1** com cloro ou bromo em ácido acético para produzir os derivados diclorado **22** e dibromado **23**, respectivamente. Em seguida, por refluxo em etanol, um átomo de halogênio é eliminado e a ligação dupla do anel quinonoídico é então reestabelecida. Por essa metodologia então, pela primeira vez, houve a síntese de 2-cloro-8-hidroxi-1,4-naftoquinona (**21**) e 2-bromo-8-hidroxi-1,4-naftoquinona (**24**), com 98% e 83%³³ de rendimento global respectivamente, de forma regioespecífica (Esquema 2). O derivado **21** também pode ser produzido a partir de **24** por meio de aquecimento em solução de etanol e ácido clorídrico.³⁴

Inicialmente se acreditava que os derivados monohalogenados formados por essas metodologias eram os isômeros 2-cloro-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (**25**) e

2-bromo-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (**26**), porém esse equívoco foi depois corrigido por Thomson.³³

Essa metodologia foi reproduzida algumas vezes ao longo dos anos com poucas variações nas condições reacionais.^{2,7,35–39} As variações entre as metodologias, geralmente, se restringem ao método de purificação. Curiosamente, mesmo com a reprodução dessa metodologia já documentada, Neufeind *et al.*⁴⁰ reportaram que a reação não ocorreu de forma regioespecífica, havendo formação do isômero 2-cloro-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (**25**). Foi possível purificar **21** com recristalização em clorofórmio/ciclohexano com rendimento de 56%, porém a proporção de produção dos isômeros não foi informada (Esquema 3). Neste trabalho, a estrutura de **21** foi confirmada por difração de raios-X, sendo a mesma técnica aplicada por Redaelli *et al.*⁴¹ para a elucidação estrutural de **24**. Hannan *et al.*⁴² e Brimble



Esquema 2. Primeiras metodologias para obtenção de **21** e **24**. a) Cl₂, AcOH, t.a., 15 min; b) Br₂, CCl₄, t.a., 4 h; c) EtOH, 60 °C, 2h; d) EtOH, Δ, 2h; e) EtOH, HCl, Δ

et al.^{43,44} também reportaram uma metodologia regioselectiva em que **1** reagiu com bromo em clorofórmio e algumas gotas de ácido acético por 70 minutos. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, fornecendo **24** e seu isômero, 2-bromo-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (**26**) na proporção 3,6:1.

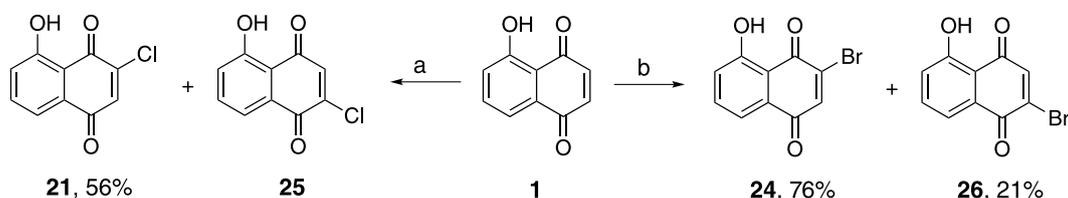
Em outra metodologia Hannan *et al.*⁴² desenvolveram a síntese de 2-bromo-8-metóxi-1,4-naftoquinona (**27**), que se inicia pela preparação de 4,8-dimetoxi-1-naftalenocarboxaldeído (**28**) a partir de 1,5-dimetoxinaftaleno (**29**) por meio de uma reação de Vilsmeier-Haack (Esquema 4). Em seguida, o grupo aldeído é oxidado em formato pela oxidação de Baeyer-Villiger, produzindo o intermediário éster de formato **30**, que em seguida sofre hidrólise básica em 4,8-dimetóxi-1-hidróxi-naftaleno (**31**). Ocorreu uma bromação em tetracloreto de carbono produzindo 2-bromo-4,8-dimetóxi-1-naftol (**32**), que por fim foi oxidado em **27**. Na sequência, **27** foi utilizado para produzir **24** por meio de clivagem do grupo éter.⁴³ O derivado mono-bromado **24** também foi sintetizado partindo de 1,8-diacetato de naftaleno (**33**).⁴⁴ A bromação e oxidação de **33** utilizando *N*-bromosuccinimida produziu 2-bromo-8-acetóxi-1,4-naftoquinona (**34**),^{44,45} que teve o grupo acetato hidrolisado em meio ácido.⁴⁴

Em outra abordagem, Boisvert *et al.*⁴⁶ produziram **21** por meio de uma cicloadição regioespecífica entre 2,6-dicloro-1,4-benquinona (**33**) e o dieno **34**, com subsequente oxidação do aduto **35** formado com CrO₃ (Esquema 5).

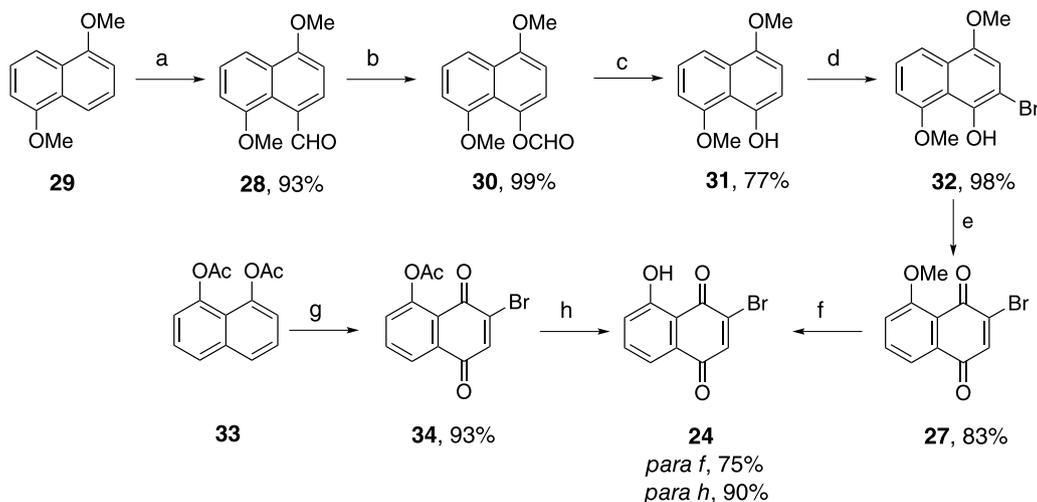
3. Síntese de 2-halo-5-hidroxi-1,4-naftoquinona

Os derivados mono-halogenados 2-cloro-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (**25**) e 2-bromo-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (**26**) foram sintetizados pela primeira vez sob a forma do éster de acetato 2-cloro-5-acetóxi-1,4-naftoquinona (**36**)⁴⁷ e 2-bromo-5-acetóxi-1,4-naftoquinona (**37**),⁴⁸ respectivamente, quando foram estudados os produtos de halogenação do 1,5-diacetato de naftaleno (**38**) (Esquema 6). A halogenação de **38** foi realizada utilizando o respectivo halogênio em ácido acético, produzindo os derivados 2,4-dihalo-5-acetóxi-naft-1-ol **39** e **40**. Por fim, com o intuito de explorar o potencial sintético de **39** e **40**, ambos foram oxidados utilizando CrO₃ fornecendo **36** e **37**, respectivamente. A produção de **37** foi posteriormente otimizada por Heinzman e Grunwell⁴⁵ partindo diretamente de **38** e performando uma bromação e oxidação utilizando *N*-bromosuccinimida em ácido acético. Essa metodologia foi realizada de forma análoga por Brötzer *et al.*⁴⁹ utilizando *N*-clorosuccinimida para produzir **36**. Por fim, ocorreu hidrólise do grupo acetato em etanol e ácido sulfúrico ou por tratamento com cloreto de alumínio (III), fornecendo **25**⁴⁹ e **26**.^{44,50} O derivado **25** também pode ser produzido diretamente de **38**, sem a necessidade de isolamento de **36**.²

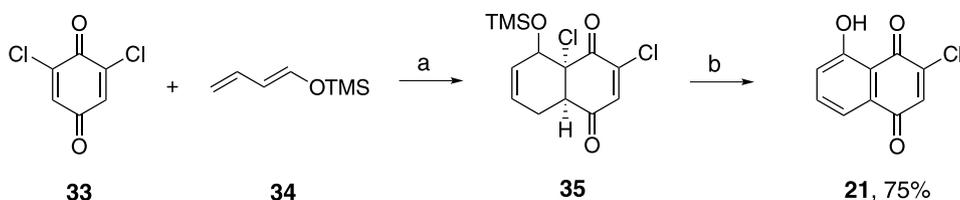
De forma análoga à síntese de **24**, a substância **26** também foi produzida a partir de seu éter metílico



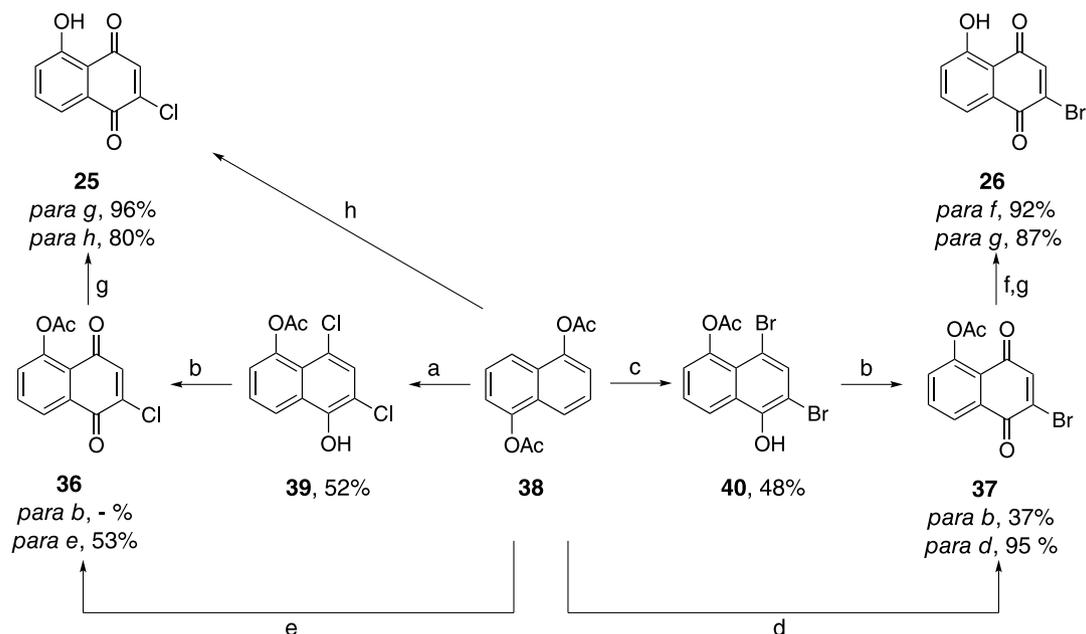
Esquema 3. Metodologias regioselectivas para a mono-halogenação de **1**. a) 1. Cl₂, AcOH, t.a., 30 min; 2. EtOH, Δ, 30 min; b) Br₂, AcOH, CHCl₃, t.a., 70 min



Esquema 4. Metodologias para a síntese de **24**. a) DMF, POCl₃, tolueno, 0-Δ, 2,5 h; b) 1. MCPBA, DCM, 2h; 2. Na₂S₂O₃, H₂O, 30 min; c) 1. KOH, MeOH/THF (1:1), 15 min; 2. HCl, H₂O; d) Br₂, CCl₄, 30 min; e) Ce(NH₄)₂(NO₃)₆, H₂O, 5 min; f) 1. AlBr₃, DCM, 25 min; 2. H₃PO₄ 1M; g) NBS, AcOH/H₂O (1:1), 65 °C, 45 min; h) EtOH, H₂SO₄, Δ, 1,5 h



Esquema 5. Cicloadição regioespecífica para produção de 21. a) dieno, Δ , 40 h; b) CrO_3 , AcOH, Δ , 2 h



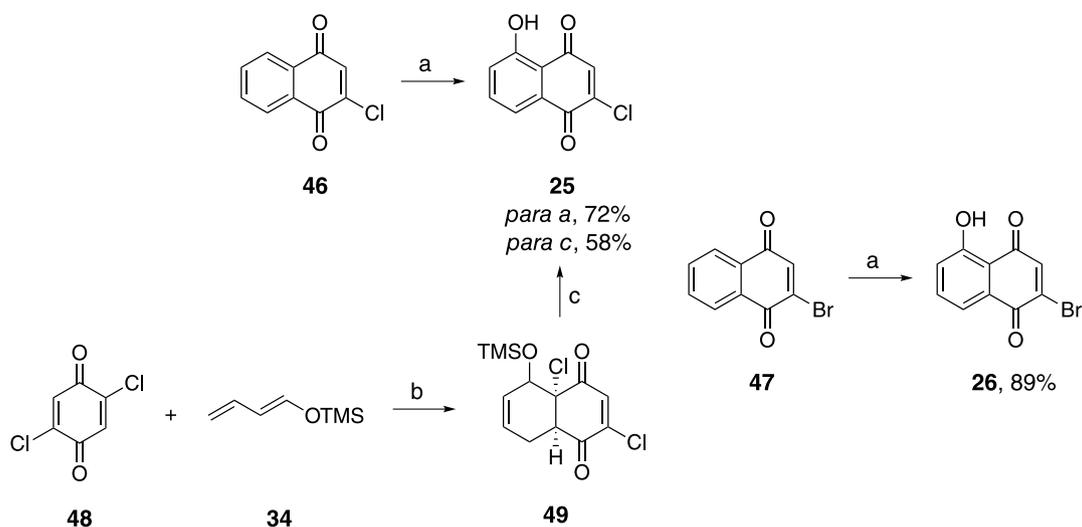
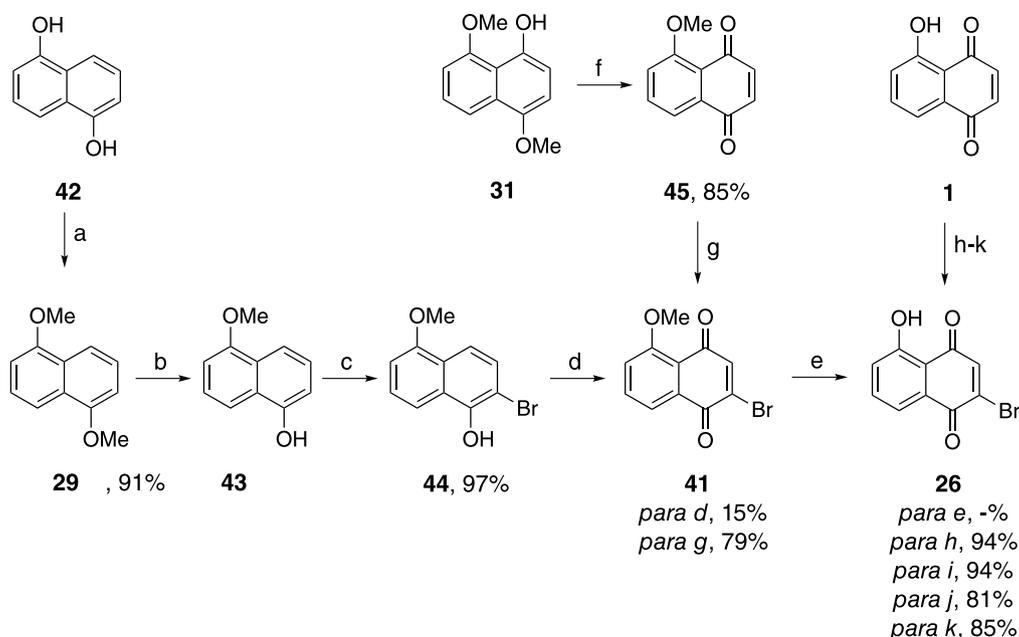
Esquema 6. Síntese dos derivados éster 36 e 37. a) Cl_2 , AcOH, H_2O , 80 °C, 2 h; b) CrO_3 , AcOH, H_2O ; c) Br_2 , AcOH, H_2O , 16 h; d) NBS, AcOH/ H_2O (1:1), 60 °C, 45 min; e) NCS, AcOH/ H_2O (1:1), 50 °C, 1 h, 70-75 °C, 1,5 h; f) EtOH, H_2SO_4 , Δ ; g) 1. AlCl_3 , DCM, t.a., 1-3 h; 2. H_2O , DCM, t.a., 3 h; h) 1. NCS, AcOH/ H_2O (1:1), 75 °C, 1,5 h; 2. EtOH, H_2SO_4 , Δ , 3 h

2-bromo-5-metóxi-1,4-naftoquinona (**41**).^{42,43,48} A rota se iniciou pela metilação de 1,5-naftalenodiol (**42**) em **29** seguida por mono desmetilação utilizando hidreto de sódio e etanotiol em DMF, produzindo 5-metóxi-naftalen-1-ol (**43**), que em seguida foi bromado em 2-bromo-5-metóxi-naftalen-1-ol (**44**) utilizando um meio de tetracloreto de carbono e bromo (Esquema 7). Foi reportado⁴⁸ que a oxidação de **44** em **41** utilizando Cr_3O em ácido acético produzia um rendimento de 43%, porém Hannan *et al.*⁴² divulgaram que o rendimento seria de apenas 15%. Alternativamente, **41** pode ser obtido pela bromação do éter metílico 5-metóxi-1,4-naftoquinona (**45**) utilizando bromo em clorofórmio seguido refluxo em etanol. Por essa metodologia, **41** foi produzido com 79% de rendimento e com apenas 1% de contaminação (determinada por HPLC) com o isômero 2-bromo-8-metóxi **27**. A substância metoxilada **45** foi produzida a partir do intermediário **31**, presente no Esquema 4. Este intermediário foi oxidado em **45** utilizando nitrato de amônio cérico. Por fim, o grupo éter foi clivado utilizando brometo de alumínio (III).⁴³ A síntese de **26** também foi realizada pela reação entre **1** e bromo fixados em alumina.⁵¹ A reação ocorreu sem a necessidade de solventes e em 1,5 h forneceu **26** em 94% de rendimento. Foi possível obter o mesmo rendimento ao irradiar o meio reacional com 2450 MHz de micro-ondas.

Ao utilizar monobrometo de iodo em ácido acético, **26** foi produzido em 81% de rendimento e essa reação também foi acelerada com a utilização de irradiação de micro-ondas (Esquema 7).⁵¹

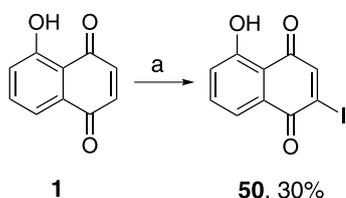
Tanto **25** quanto **26** foram preparados pela oxigenação da ligação C-H catalisada por rutênio nos seus análogos não hidroxiladas 2-cloro-1,4-naftoquinona (**46**) e 2-bromo-1,4-naftoquinona (**47**), respectivamente, por Dias *et al.*⁵² (Esquema 8). A reação ocorreu utilizando $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})_2]$ como catalisador e $\text{PhI}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ (PIA) como oxidante em anidrido trifluoroacético e ácido trifluoroacético. Neste trabalho, as estruturas de ambas as moléculas foram confirmadas por difração de raio-X. De forma análoga à síntese de **21**, Boisvert *et al.*⁴⁶ realizaram a produção de **25** por meio de uma cicloadição Diels-Alder regioespecífica entre 2,5-dicloro-1,4-naftoquinona (**48**) e **34** seguido de oxidação do aduto **49**.

Os regioisômeros produzidos por essas metodologias puderam ser diferenciados na época por meio dos seus pontos de fusão. Enquanto 2-cloro-8-hidroxi-1,4-naftoquinona (**21**) apresenta ponto de fusão de 163-164 °C,³² seu isômero 2-cloro-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (**25**), apresenta 112 °C.³³ Da mesma forma, 2-bromo-8-hidroxi-1,4-naftoquinona (**24**) possui ponto de fusão de 166 °C³² e 2-bromo-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (**26**), 136 °C.³³



A única metodologia que promove a mono-iodação de **1** foi realizada por Sharma *et al.*⁵³ Essa iodação foi realizada utilizando um sistema de nitrato de mercúrio (I) e iodo. Por essa metodologia, 2-iodo-5-hidroxi-1,4-naftoquinona (**50**) foi sintetizada com 30% de rendimento (Esquema 9). Não foi realizado nenhum estudo cristalográfico que pudesse confirmar a posição do átomo de iodo, porém pode ser argumentado que o deslocamento químico dos hidrogênios no espectro de RMN de ^1H é compatível com o de hidrogênios análogos em outros derivados mono-halogenados 2,5-dissubstituídos. Por exemplo, o hidrogênio hidroxílico de **50** apresenta um deslocamento

de 11,83 ppm, valor próximo ao apresentado por hidrogênios equivalentes em **25** e **26**, na faixa de 11,73-11,76 ppm.⁵² Enquanto isso, os hidrogênios análogos nos derivados 2,8-dissubstituídos **21** e **24** apresentam deslocamento químico na faixa de 11,48-11,66 ppm.^{40,41} Somado a isso, é esperado que no espectro de RMN de ^{13}C destas substâncias a carbonila que dista 1,3 da hidroxila fenólica possua um maior deslocamento químico em relação a outra devido à ligação de hidrogênio intramolecular. Consequentemente é possível diferenciar as estruturas dos isômeros por meio de técnica de HSQC associada a HMBC.⁴⁹



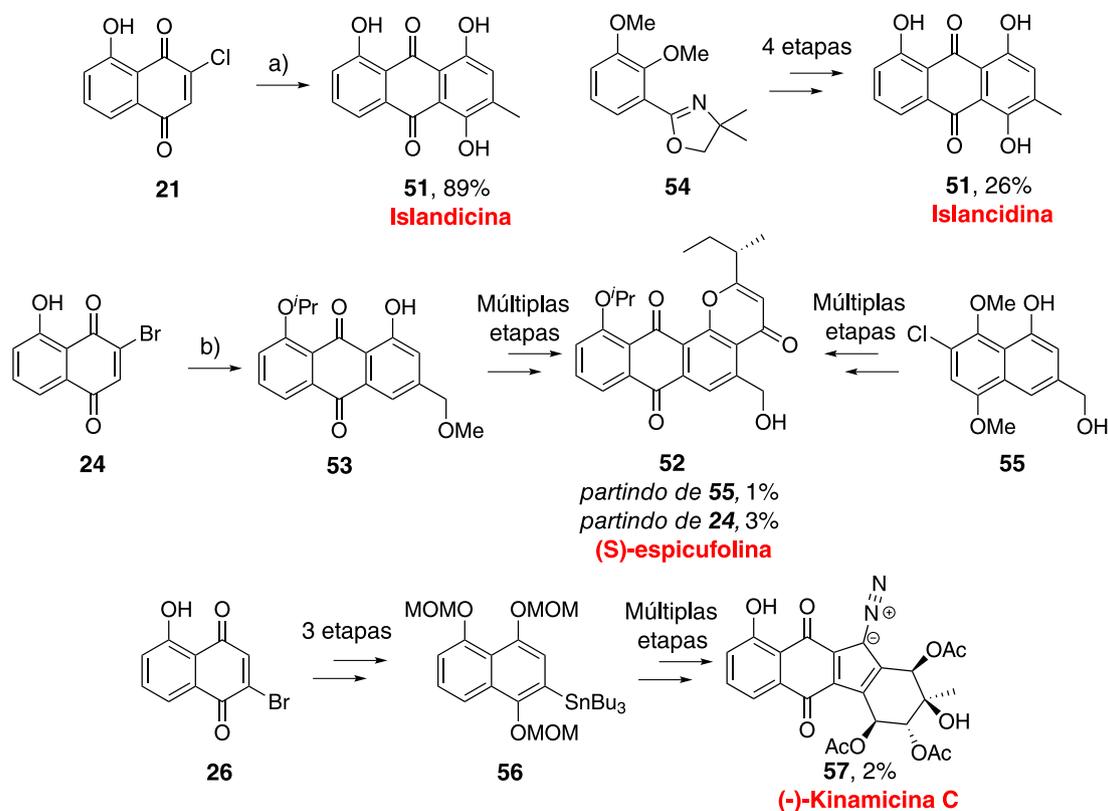
Esquema 9. Síntese do derivado mono-iodado **50**. a) $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$, I_2 , AcOH , H_2O , 80°C , 3h

4. Usos dos derivados mono-halogenados

Como brevemente demonstrado anteriormente, esses derivados mono-halogenados tem grande importância como precursores sintéticos no desenvolvimento de estratégias regioespecíficas para a produção de compostos. Uma área que muito se beneficia com a utilização destes precursores é a de desenvolvimento de rotas sintéticas para a produção de substâncias naturais.^{35–37,49,54} Alguns exemplos de produtos naturais obtidos por síntese orgânica estão representados no Esquema 10. Os derivados **21** e **24** foram utilizados para a síntese de islandicina (**51**)^{35,37} e (*S*)-espícufolina (**52**),³⁶ respectivamente. Em ambos os casos o halogênio foi utilizado para direcionar a cicloadição entre a naftoquinona e um dieno, formando as antraquinonas **51** e **53**. A antraquinona **53** foi então convertida em **52** após várias etapas. A síntese de **51** já havia sido publicada anteriormente partindo da oxazolina **54**,⁵⁵ porém

necessitava de mais etapas e com um rendimento quase 3,5 vezes menor. No mesmo sentido, a primeira síntese de **52** publicada, iniciando do derivado naftalênico **55**, necessitou de quinze etapas e com um rendimento global de apenas 1%.⁵⁶ A estratégia reportada utilizando **24** obteve um resultado melhor, com rendimento global de 3% em treze etapas.³⁶ Após algumas etapas, o átomo de bromo de **26** foi utilizado para estanição regioespecífica utilizando $(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4)$ e bis-(tributilestanho), produzindo o derivado **56**. Este intermediário foi crucial para o acoplamento que ocorreu em seguida, possibilitando posteriormente a primeira produção enantiosseletiva de (–)-kinamicina C (**57**).⁵⁴

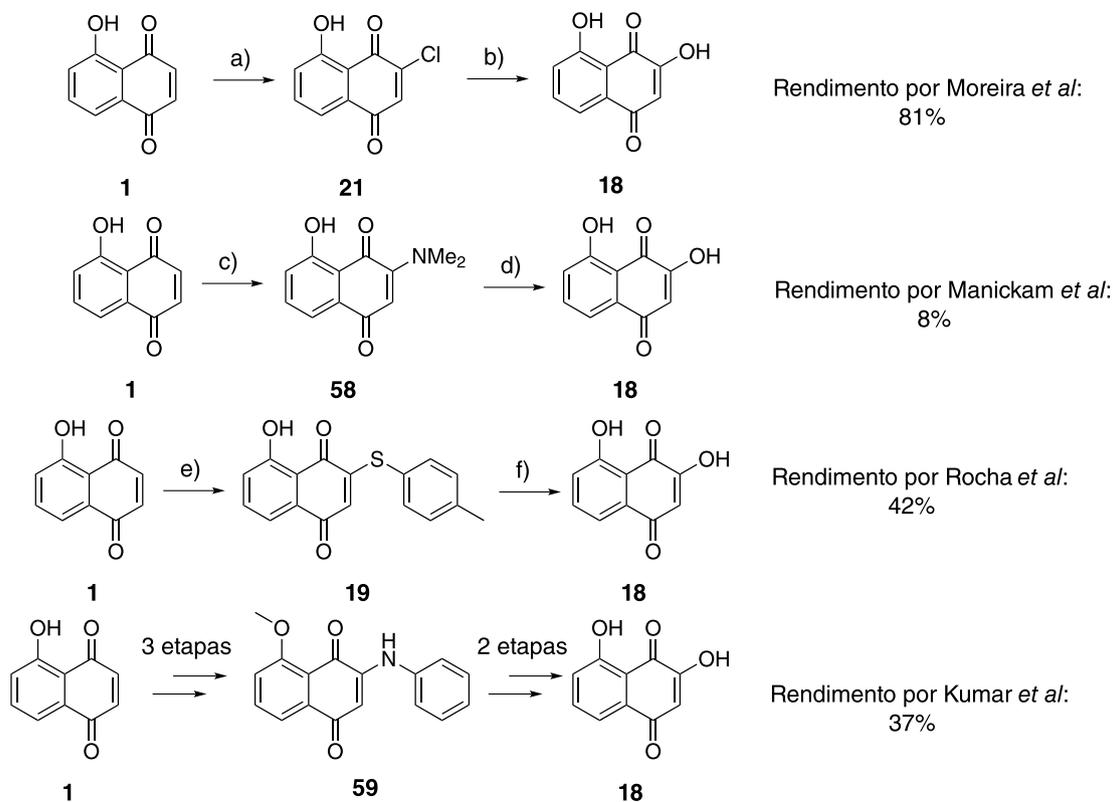
A naftoquinona diidroxilada **18** é um importante intermediário presente em muitos trabalhos que almejam a síntese de derivados de pironaftoquinonas hidroxilados no anel aromático. Algumas rotas para a produção desta molécula estão presentes na literatura, porém tendem a apresentar um rendimento global relativamente pequeno. Este rendimento baixo pode estar associado ao surgimento de isômeros, como é o caso da rota desenvolvida por da Rocha *et al.*⁴ e Manickam *et al.*,⁵⁷ que necessitam a produção de **19** e **58**, respectivamente, ou múltiplas etapas, como no trabalho de Kumar *et al.*, passando pela síntese do intermediário **59**.²⁵ Neste sentido, a rota de Moreira *et al.*⁷ supera esses problemas ao utilizar o derivado mono-clorado **21** como intermediário chave para a síntese de **18** (Esquema 11).



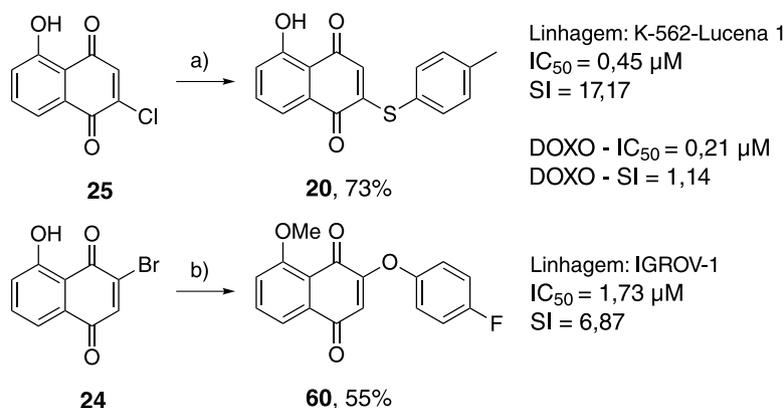
Esquema 10. Obtenção de produtos naturais por meio de derivados mono-halogenados. a) 1. dieno, benzeno, Δ , refluxo, 5 h; 2. HCl (c), THF, Δ , 2 h; b) 1. dieno, benzeno, Δ , 6h; 2. SiO_2 , DCM, 20°C , 24 h

A estratégia regioespecífica também foi utilizada para a síntese de moléculas com atividade antineoplásica formidável. A partir de **25**, a substância **20** foi sintetizada por meio do deslocamento do átomo de cloro pelo grupo *p*-tiocresol (Esquema 12). Através desta estratégia regioespecífica, **20** foi obtido com um rendimento global de 56%, enquanto que pelo método regioseletivo, com formação dos isômeros **19** e **20**, a produção global de **20** foi de apenas 34%. Esta molécula não só apresentou uma atividade antineoplásica equiparável ao padrão utilizado

frente a linhagens de leucemia, como também manifestou um índice de seletividade de 4 a 15 vezes superior a doxorubicina.² Em relação a atividade tripanocida, a molécula **60**, produzida de forma regioespecífica a partir de **24** (Esquema 12), demonstrou grande potencial inibitório frente a enzima *Tb*GAPDH, importante enzima da via glicolítica do parasita. Esta naftoquinona também foi ativa frente as linhagens cancerígenas de adenocarcinoma ovariano IGROV-1 e adenocarcinoma de cólon HT-29, ainda sendo menos tóxica frente a células normais.⁵⁸



Esquema 11. Comparação entre estratégias para a síntese de **18**. a) 1. Cl₂, AcOH, t.a., 30min; 2. EtOH, Δ, 15 min; b) 1. MeOH/H₂O, K₂CO₃, t.a., 50 min; c) NHMe₂, THF, tolueno, -20 °C, 24h; d) HCl 10%, dioxano, Δ, 5 h; e) *p*-tiocresol, EtOH, t.a., 4h; f) NaOH, EtOH, Δ, 3h



Esquema 12. Síntese regioespecífica de moléculas com potente atividade antineoplásica.

a) 1,2-di-*p*-tolildisulfano, EtOH, NaBH₄, 1,5h; b) 1. Ag₂O, MeI, CHCl₃, t.a., 16 h; 2. *p*-fluorfenol, K₂CO₃, DMF, t.a., 3h

5. Conclusão

Na literatura já se encontra uma quantidade satisfatória de metodologias regioespecíficas para a síntese de derivados mono-clorados **21** e **25** e mono-bromados **24** e **26** a partir de **1** de forma eficiente. Todos esses derivados estão bem caracterizados na literatura, podendo ser diferenciados por técnicas rotineiras utilizadas em síntese orgânica como ponto de fusão e RMN de hidrogênio. Somado a isso, as estruturas já foram descritas por difração de raio-X, confirmando o padrão de substituição no anel quinonoídico. Enquanto já são encontradas muitas metodologias para a produção de derivados mono-halogenados contendo cloro ou bromo, ainda há uma grande lacuna no conhecido quanto a como produzir derivados de **1** mono-iodados.

Em resumo, a síntese de análogos mono-halogenados de **1** é uma estratégia de grande importância na síntese orgânica e este artigo de revisão fornece uma visão geral das metodologias empregadas na literatura. Além disso, é importante destacar que o uso de derivados mono-halogenados de **1** é fundamental para a obtenção regioespecífica de produtos almejados, uma vez que a reação direta em **1** pode gerar isômeros indesejados.

A obtenção desses análogos tem grande aplicação na síntese de compostos bioativos, o que é de grande interesse tanto para a indústria farmacêutica quanto para a agroquímica. Dessa forma, o conhecimento dessas diferentes metodologias sintéticas pode ser útil para a produção de novos compostos com propriedades biológicas ainda mais interessantes. Espera-se que esse conhecimento contribua para o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas regioespecíficas e para a descoberta de novos compostos de interesse nas mais diversas áreas.

Referências Bibliográficas

1. Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R.; Em *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*; de Lima, L. B., org.; Artmed: Porto Alegre, 2017, cap. 17.
2. Portilho, A. J. S.; Gomes, C. B. S. M. R.; Moreira, C. S.; Forezi, L. S. M.; Cordeiro, P. S.; do Nascimento, V.; Daniel, J. P.; Vasconcellos, M. C.; de Moraes, M. E. A.; Moreira-Nunes, C. de F. A.; Ferreira, V. F.; Montenegro, R. C.; da Rocha, D. R.; Synthesis, molecular docking, and biological activity of thioether derived from juglone in preclinical models of chronic myeloid leukemia. *Computational Toxicology* **2021**, *20*, 100197. [[Crossref](#)]
3. Campos, V. R.; Cunha, A. C.; Silva, W. A.; Ferreira, V. F.; De Sousa, C. S.; Fernandes, P. D.; Moreira, V. N.; Da Rocha, D. R.; Dias, F. R. F.; Montenegro, R. C.; De Souza, M. C. B. V.; Boechat, F. D. C. S.; Franco, C. F. J.; Resende, J. A. L. C.; Synthesis of a new class of naphthoquinone glycoconjugates and evaluation of their potential as antitumoral agents. *RSC Advances* **2015**, *5*, 96222. [[Crossref](#)]
4. Da Rocha, D. R.; De Souza, A. C. G.; Resende, J. A. L. C.; Santos, W. C.; Dos Santos, E. A.; Pessoa, C.; De Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Ferreira, V. F.; Synthesis of new 9-hydroxy- α - and 7-hydroxy- β -pyran naphthoquinones and cytotoxicity against cancer cell lines. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 4315. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Pacheco, P. A. F.; Galvão, R. M. S.; Faria, A. F. M.; Von Ranke, N. L.; Rangel, M. S.; Ribeiro, T. M.; Bello, M. L.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F.; da Rocha, D. R.; Faria, R. X.; 8-Hydroxy-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,4-naphthoquinone derivatives inhibited P2X7 Receptor-Induced dye uptake into murine Macrophages. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2019**, *27*, 1449. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Cavalcanti, B. C.; Cabral, I. O.; Rodrigues, F. A. R.; Barros, F. W. A.; Rocha, D. D.; Magalhães, H. I. F.; Moura, D. J.; Saffi, J.; Henriques, J. A. P.; Carvalho, T. S. C.; Moraes, M. O.; Pessoa, C.; De Melo, I. M. M.; Da, E. N.; Júnior, S.; Potent Antileukemic Action of Naphthoquinoidal Compounds: Evidence for an Intrinsic Death Mechanism based on Oxidative Stress and Inhibition of DNA Repair. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2013**, *24*, 145. [[Crossref](#)]
7. Moreira, C. S.; Nicoletti, C. D.; Pinheiro, D. P.; de Moraes, L. G. C.; Futuro, D. O.; Ferreira, V. F.; Pessoa, C. do Ó.; da Rocha, D. R.; Synthesis of dehydro- α -lapachones, α - and β -lapachones, and screening against cancer cell lines. *Medicinal Chemistry Research* **2019**, *28*, 2109. [[Crossref](#)]
8. Dantas, W. M.; de Oliveira, V. N. M.; Santos, D. A. L.; Seabra, G.; Sharma, P. P.; Rathi, B.; Pena, L. J.; de Oliveira, R. N.; Searching anti-zika virus activity in 1*H*-1,2,3-triazole based compounds. *Molecules* **2021**, *26*, [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Wang, R.; Hu, Q.; Wang, H.; Zhu, G.; Wang, M.; Zhang, Q.; Zhao, Y.; Li, C.; Zhang, Y.; Ge, G.; Chen, H.; Chen, L.; Identification of Vitamin K3 and its analogues as covalent inhibitors of SARS-CoV-2 3CLpro. *International Journal of Biological Macromolecules* **2021**, *183*, 182. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Junior, N. N.; Santos, I. A.; Meireles, B. A.; Nicolau, M. S. P.; Lapa, I. R.; Aguiar, R. S.; Jardim, A. C. G.; José, D. P.; In silico evaluation of lapachol derivatives binding to the Nsp9 of SARS-CoV-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* **2022**, *40*, 5917. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. De Moraes, D. C.; Pinto, M. C. F. R.; Domingos, L. T. S.; Midlej, V. V. P.; Ferreira-Pereira, A.; Effects of β -lapachone and β -nor-lapachone on multidrug efflux transporters and biofilms of *Candida glabrata*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2022**, *63*, 116749. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)].
12. Borba-Santos, L. P.; Nicoletti, C. D.; Vila, T.; Ferreira, P. G.; Araújo-Lima, C. F.; Galvão, B. V. D.; Felzenszwalb, I.; de Souza, W.; de Carvalho da Silva, F.; Ferreira, V. F.; Futuro, D. O.; Rozental, S.; A novel naphthoquinone derivative shows selective antifungal activity against *Sporothrix* yeasts and biofilms. *Brazilian Journal of Microbiology* **2022**, *53*, 749. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

13. Ferreira, P. G.; Borba-Santos, L. P.; Noronha, L. L.; Nicoletti, C. D.; Queiroz, M. S. H.; da Silva, F. C.; Rozental, S.; Futuro, D. O.; Ferreira, V. F.; Synthesis, Stability Studies, and Antifungal Evaluation of Substituted α - and β -2,3-Dihydrofuranaphthoquinones against *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii*. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2019**, *24*, 930. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Aneja, B.; Azam, M.; Alam, S.; Perwez, A.; Maguire, R.; Yadava, U.; Kavanagh, K.; Daniliuc, C. G.; Rizvi, M. M. A.; Haq, Q. M. R.; Abid, M.; Natural Product-Based 1,2,3-Triazole/Sulfonate Analogues as Potential Chemotherapeutic Agents for Bacterial Infections. *ACS Omega* **2018**, *3*, 6912. [[Crossref](#)]
15. Shrestha, J. P.; Baker, C.; Kawasaki, Y.; Subedi, Y. P.; de Paul, N. N. V.; Takemoto, J. Y.; Chang, C. W. T.; Synthesis and bioactivity investigation of quinone-based dimeric cationic triazolium amphiphiles selective against resistant fungal and bacterial pathogens. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *126*, 696. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Da Silva, C. C.; Chaves, O. A.; Paiva, R. O.; da Costa, G. L.; Netto-Ferreira, J. C.; Echevarria, A.; Antibacterial Activity of 2-Amino-1,4-naphthoquinone Derivatives against Gram-Positive and Gram-Negative Bacterial Strains and Their Interaction with Human Serum Albumin. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2020**, *31*, 1838. [[Crossref](#)]
17. Da Rocha, D. R.; De Souza, A. M. T.; Carolina, A.; De Souza, G.; Castro, H. C.; Rodrigues, C. R.; Menna-Barreto, R. F. S.; De Castro, S. L.; Ferreira, V. F.; Effect of 9-hydroxy- and 7-hydroxy- pyran naphthoquinones on *Trypanosoma cruzi* and structure-activity relationship studies. *Medicinal Chemistry* **2014**, *10*, 564. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Martins, D. de L.; do Amaral e Silva, N. A.; Ferreira, V. F.; Rangel, L. S.; dos Santos, J. A. A.; Faria, R. X.; Molluskicidal activity of 3-aryl-2-hydroxy-1,4-naphthoquinones against *Biomphalaria glabrata*. *Acta Tropica* **2022**, *231*, 106414. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Pertino, M. W.; de la Torre, A. F.; Schmeda-Hirschmann, G.; Vega, C.; Rolón, M.; Coronel, C.; de Arias, A. R.; Leal López, K.; Carranza-Rosales, P.; Valdez, E. V.; Synthesis, trypanocidal and anti-leishmania activity of new triazole-lapachol and *nor*-lapachol hybrids. *Bioorganic Chemistry* **2020**, *103*, 104122. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Moreira, C. dos S.; Santos, T. B.; Freitas, R. H. C. N.; Pacheco, P. A. F.; da Rocha, D. R.; Juglone: A Versatile Natural Platform for Obtaining New Bioactive Compounds. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2021**, *21*, 2018. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Cecília, M.; De Souza, B. V.; Um Panorama Atual da Química e da Farmacologia de Naftoquinonas, com Ênfase na β -Lapachona e Derivados. *Química Nova* **2003**, *26*, 407. [[Crossref](#)]
22. Babula, P.; Adam, V.; Havel, L.; Kizek, R.; Noteworthy Secondary Metabolites Naphthoquinones - their Occurrence, Pharmacological Properties and Analysis. *Current Pharmaceutical Analysis* **2009**, *5*, 47. [[Crossref](#)]
23. Beg, M. S.; Huang, X.; Silvers, M. A.; Gerber, D. E.; Bolluyt, J.; Sarode, V.; Fattah, F.; Deberardinis, R. J.; Merritt, M. E.; Xie, X. J.; Leff, R.; Laheru, D.; Boothman, D. A.; Using a novel NQO1 bioactivatable drug, beta-lapachone (ARQ761), to enhance chemotherapeutic effects by metabolic modulation in pancreatic cancer. *Journal of Surgical Oncology* **2017**, *116*, 83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Zhang, K.; Chen, D.; Ma, K.; Wu, X.; Hao, H.; Jiang, S.; NAD(P) H:Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) as a Therapeutic and Diagnostic Target in Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61*, 6983. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Kumar, S.; Malachowski, W. P.; DuHadaway, J. B.; LaLonde, J. M.; Carroll, P. J.; Jaller, D.; Metz, R.; Prendergast, G. C.; Muller, A. J.; Indoleamine 2,3-dioxygenase is the anticancer target for a novel series of potent naphthoquinone-based inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 1706. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Krishnan, P.; Bastow, K. F.; Novel Mechanisms of DNA Topoisomerase II Inhibition by Pyranonaphthoquinone Derivatives-Eleutherin, α -Lapachone, and β -Lapachone. *Biochemical Pharmacology* **2000**, *60*, 1367. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Monks, T. J.; Jones, D. C.; The Metabolism and Toxicity of Quinones, Quinonimines, Quinone Methides, and Quinone-Thioethers. *Current Drug Metabolism* **2002**, *3*, 425. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Benites, J.; Valderrama, J. A.; Taper, H.; Calderon, P. B.; Part 2: Influence of 2-Euryfuryl-1,4-naphthoquinone and Its perihydroxy Derivatives on Both Cell Death and Metabolism of TLT Cells, a Murine Hepatoma Cell Line. Modulation of Cytotoxicity by Vitamin C. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2009**, *57*, 615. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Bonifazi, E. L.; Ríos-Luci, C.; León, L. G.; Burton, G.; Padrón, J. M.; Misico, R. I.; Antiproliferative activity of synthetic naphthoquinones related to lapachol. First synthesis of 5-hydroxylapachol. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 2621. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Fedorov, S. N.; Shubina, L. K.; Kuzmich, A. S.; Polonik, S. G.; Antileukemic Properties and Structure-Activity Relationships of *O*- and *S*-Glycosylated Derivatives of Juglone and Related 1,4-Naphthoquinones. *Open Glycoscience* **2011**, *4*, 1. [[Crossref](#)]
31. Kishore, N.; Binneman, B.; Mahapatra, A.; Van De Venter, M.; Du Plessis-Stoman, D.; Boukes, G.; Houghton, P.; Marion Meyer, J. J.; Lall, N.; Cytotoxicity of synthesized 1,4-naphthoquinone analogues on selected human cancer cell lines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2014**, *22*, 5013. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Wheeler, A. S.; Scott, J. W.; The Halogenation of Juglone: A New Type of Naphthalene Dyes. *Journal of the American Chemical Society* **1919**, *41*, 833. [[Crossref](#)]
33. Thomson, R. H.; Studies in the Juglone Series. I. Some Halogen Derivatives and Their Reaction with Aniline. *The Journal of Organic Chemistry* **1948**, *13*, 377. [[Crossref](#)]
34. Wheeler, A. S.; Naiman, B.; Hydroxy-Naphthoquinone Studies. V. Derivatives of 2-Bromo-5-Hydroxy-1,4-Naphthoquinone (Monobromo-Juglone). *Journal of the American Chemical Society* **1922**, *44*, 2331. [[Crossref](#)]
35. Tietze, L. F.; Gericke, K. M.; Schuberth, I.; Synthesis of highly functionalized anthraquinones and evaluation of their antitumor activity. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 4563. [[Crossref](#)]

36. Tietze, L. F.; Gericke, K. M.; Singidi, R. R.; Schuberth, I.; Novel strategies for the synthesis of anthrapyran antibiotics: Discovery of a new antitumor agent and total synthesis of (*S*)-espicufolin. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2007**, *5*, 1191. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Gartman, J. A.; Tambar, U. K.; Synthetic Studies of the Rubellin Natural Products: Development of a Stereoselective Strategy and Total Synthesis of (+)-Rubellin C. *Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86*, 11237. [[Crossref](#)]
38. Anaissi-Afonso, L.; Oramas-Royo, S.; Ayra-Plasencia, J.; Martín-Rodríguez, P.; García-Luis, J.; Lorenzo-Castrillejo, I.; Fernández-Pérez, L.; Estévez-Braun, A.; Machín, F.; Lawsons, Juglone, and β -Lapachone Derivatives with Enhanced Mitochondrial-Based Toxicity. *ACS Chemical Biology* **2018**, *13*, 1950. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Takeya, T.; Kajiyama, M.; Nakamura, C.; Tobinaga, S.; Total Synthesis of (\pm)-Plumbazeylanone, A Naphthoquinone Trimer from *Plumbago zeylanica*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1999**, *47*, 209. [[Crossref](#)]
40. Neufeind, S.; Hülsken, N.; Neudörfl, J. M.; Schlörer, N.; Schmalz, H. G.; Total synthesis of cyclo-mumbaistatin analogues through anionic homo-fries rearrangement. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 2633. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Redaelli, M.; Mucignat-Caretta, C.; Isse, A. A.; Gennaro, A.; Pezzani, R.; Pasquale, R.; Pavan, V.; Crisma, M.; Ribaud, G.; Zagotto, G.; New naphthoquinone derivatives against glioma cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *96*, 458. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Hannan, R. L.; Barber, R. B.; Rapoport, H.; Synthesis of Bromonaphthoquinones from 1,5-Dimethoxynaphthalene. *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 2153. [[Crossref](#)]
43. Brimble, M. A.; Brenstrum, T. J.; C-Glycosylation of tri-*O*-benzyl-2-deoxy-D-glucose: Synthesis of naphthyl-substituted 3,6-dioxabicyclo[3.2.2]nonanes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2001**, 1612. [[Crossref](#)]
44. Brimble, M. A.; Brenstrum, T. J.; Synthesis of naphthyl C-glycosides of rearranged tri-*O*-benzyl-2-deoxy-D-glucose. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 1107. [[Crossref](#)]
45. Bauman, J. G.; Hawley, R. C.; Rapoport, H.; An Efficient Synthesis of Aklavinone and Related 11-Deoxyanthracinones. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50*, 1569. [[Crossref](#)]
46. Grunwell, J. R.; Karipides, A.; Wigal, C. T.; Heinzman, S. W.; Parlow, J.; The Formal Oxidative Addition of Electron-Rich Transoid Dienes to Bromonaphthoquinones. *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 91. [[Crossref](#)]
47. Heinzman, S. W.; Grunwell, J. R.; Regiospecific synthesis of bromojuglone derivatives. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 4305. [[Crossref](#)]
48. Boisvert, L.; Brassard, P.; Regiospecific Addition of Monooxygenated Dienes to Halo Quinones. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 4052. [[Crossref](#)]
49. Thomson, R. H.; The Chlorination of 1,5-Dihydroxynaphthalene. *The Journal of Organic Chemistry* **1948**, *13*, 371. [[Crossref](#)]
50. Carter, A. H.; Race, E.; Rowe, F. M.; 45. The Bromination of 1:5-Dihydroxy- and 1:5-Diacetoxy-naphthalene, 5-Methoxy-1-naphthol and 1:5-Dimethoxynaphthalene. *Journal of the Chemical Society* **1942**, 236. [[Crossref](#)]
51. Brötz, E.; Herrmann, J.; Wiese, J.; Zinecker, H.; Maier, A.; Kelter, G.; Imhoff, J. F.; Müller, R.; Paululat, T.; Synthesis and cytotoxic activity of a small naphthoquinone library: First synthesis of juglonbutin. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *2014*, 5318. [[Crossref](#)]
52. Nguyen Van, T.; De Kimpe, N.; Synthesis of 6*H*-naphtho[2,3-*c*]chromene-7,12-diones via palladium-catalyzed intramolecular cyclization of 2-bromo-3-aryloxymethyl-1,4-naphthoquinones. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5941. [[Crossref](#)]
53. Bansal, V.; Kanodia, S.; Thapliyal, P. C.; Khanna, R. N.; Microwave induced selective bromination of 1,4-quinones and coumarins. *Synthetic Communications* **1996**, *26*, 887. [[Crossref](#)].
54. Dias, G. G.; Rogge, T.; Kuniyil, R.; Jacob, C.; Menna-Barreto, R. F. S.; Da Silva Júnior, E. N.; Ackermann, L.; Ruthenium-catalyzed C-H oxygenation of quinones by weak O-coordination for potent trypanocidal agents. *Chemical Communications* **2018**, *54*, 12840. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Sharma, J.; Singh, P. K.; Singh, K. P.; Khanna, R. N.; Iodination of naphthoquinones and coumarin catalyzed by ceric ammonium and mercuric nitrates. *Organic Preparations and Procedures International* **1995**, *27*, 84. [[Crossref](#)]
56. Lei, X.; Porco, J. A.; Total synthesis of the diazobenzofluorene antibiotic (-)-kinamycin C. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 14790. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Nicoletti, T. M.; Raston, C. L.; Sargent, M. V.; A New Synthesis of Anthraquinones Using Dihydro-oxazoles and Grignard Reagents Derived from Mg(Anthracene)(THF)₃. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1990**, 133. [[Crossref](#)]
58. Uno, H.; Sakamoto, K.; Honda, E.; Ono, N.; Total synthesis of (*S*)-espicufolin and absolute structure determination of espicufolin. *Chemical Communications* **1999**, 1005. [[Crossref](#)]
59. Manickam, M.; Boggu, P. R.; Cho, J.; Nam, Y. J.; Lee, S. J.; Jung, S. H.; Investigation of chemical reactivity of 2-alkoxy-1,4-naphthoquinones and their anticancer activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2018**, *28*, 2023. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Prati, F.; Bergamini, C.; Molina, M. T.; Falchi, F.; Cavalli, A.; Kaiser, M.; Brun, R.; Fato, R.; Bolognesi, M. L.; 2-Phenoxy-1,4-naphthoquinones: From a Multitarget Antitrypanosomal to a Potential Antitumor Profile. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58*, 6422. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]