

Síntesis y caracterización de derivados *O*-acilados y *O*-alquilados de lawsona

Synthesis and structural characterization of *O*-acyl and *O*-alkyl lawsone derivatives

Carla Lucero¹, María Núñez², Lautaro Taborga², Karen Catalán² y Luis Espinoza-Catalán^{2,*}

(1) Universidad Técnica Federico Sanata María, Departamento de Química y Medio Ambiente, Av. Federico Sta. María 6090, Viña del Mar - Chile

(2) Universidad Técnica Federico Sanata María, Departamento de Química, Av. España, 1680 Valparaíso - Chile.

*autor de correspondencia (luis.espinozac@usm.cl)

Recibido 20/01/2025

Evaluado 15/03/2025

Aceptado 28/03/2025

<https://doi.org/10.65093/aci.v16.n2.2025.27>

RESUMEN

Las naftoquinonas son compuestos orgánicos con amplia relevancia biológica y aplicaciones en química médica y agrícola. En este trabajo se describe la síntesis de los derivados conocidos de lawsona (1), 2-acetoxi (2) y 2-metoxi (3) de, junto con cuatro nuevos compuestos *O*-acilados (4-7) obtenidos mediante reacciones de *O*-alquilación y *O*-acilación. Los productos fueron caracterizados por FT-IR, RMN 1D y 2D, y espectrometría de masas de alta resolución (EMAR), confirmando sus estructuras. Los rendimientos oscilaron entre 49,3 % y 89,2 %, observándose variaciones atribuibles a la naturaleza del grupo acilo. Estos resultados establecen la base para estudios posteriores orientados a evaluar la actividad antifúngica frente a fitopatógenos de importancia agrícola.

Palabras clave: 1,4-naftoquinonas; lawsona; derivados *O*-acilados; síntesis orgánica

ABSTRACT

Naphthoquinones are organic compounds with significant biological relevance and applications in medicinal and agricultural chemistry. This study reports the synthesis of known lawsone (1) derivatives 2-acetoxy (2) and 2-methoxy (3), together with four new *O*-acyl derivatives (4-7) obtained through *O*-alkylation and *O*-acylation reactions. All compounds were fully characterized by FT-IR, 1D and 2D NMR, and high-resolution mass spectrometry (HRMS), confirming their structures unequivocally. Reaction yields ranged from 49.3% to 89.2%, with variations attributed to the nature of the acyl group. These findings provide a foundation for future biological assays aimed at evaluating antifungal activity against phytopathogens of agricultural importance.

Keywords: 1,4-naphthoquinones; lawsone; *O*-acyl derivatives; organic synthesis

INTRODUCCIÓN

Las quinonas constituyen una familia de compuestos de amplia presencia en sistemas biológicos y con múltiples aplicaciones industriales, incluyendo su uso como colorantes, principios activos y fármacos (Hui *et al.*, 2009). En la naturaleza, los esqueletos quinónicos se encuentran en plantas, hongos, bacterias y algunos metazoos, y participan en procesos redox y de transporte electrónico que explican en parte su versatilidad química y biológica (Ogawa *et al.*, 2006). Dentro de esta familia, las 1,4-naftoquinonas destacan por su cromóforo conjugado y por la diversidad de sustituyentes (hidroxilo, metilo, prenilo) que modulan sus propiedades fisicoquímicas y biológicas (López *et al.*, 2011). La frecuencia con que estos núcleos aparecen en compuestos bioactivos justifica su consideración como “estructuras privilegiadas” en descubrimiento de fármacos (De Simone *et al.*, 2004).

La lawsona (1) (2-hidroxi-1,4-naftoquinona, Figura 1) es el principal pigmento de *Lawsonia inermis* L. (henna), tradicionalmente utilizado como colorante natural (Dweck, 2002). Su estructura ha sido establecida por métodos cristalográficos, espectroscópicos y cálculos teóricos, definiendo con precisión su tautomería y características electrónicas (Dekkers *et al.*, 1996; Rostkowska *et al.*, 1988; Shahid Khan & Khan Zahid, 2005). Desde el punto de vista sintético, la acidez del grupo fenólico en C-2 y la activación del sistema quinónico favorecen transformaciones por *O*-alquilación y *O*-acilación, que conducen a derivados como el 2-acetoxi (2) y el 2-metoxi (3) (Figura 1), útiles como sondas de reactividad y precursores de análogos con propiedades biológicas (Lamoureux *et al.*, 2008; Munday *et al.*, 2007).

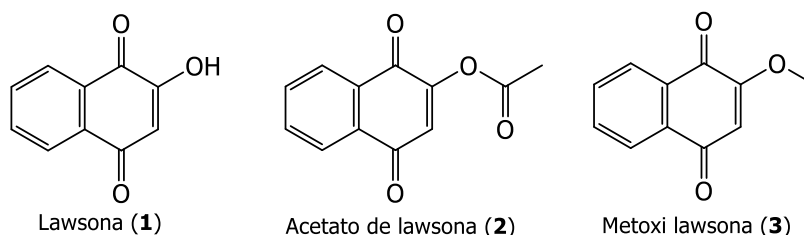


Fig. 1: Estructura de la lawsona (1) de los derivados de lawsona 2-acetoxi (2) y 2-metoxi (3).

Los derivados de naftoquinonas exhiben actividades antibacterianas, antifúngicas, antimaláricas y citotóxicas (Ravelo *et al.*, 2004; Campos-Takaki *et al.*, 1992). En el ámbito agrícola, se han reportado efectos antifitopatógenos frente a hongos que afectan cultivos de interés económico (Bhupinder & Khambay, 2000). Estudios recientes destacan la influencia de la lipofilidad en la actividad biológica de derivados *O*-acilados y *O*-alquilados, estableciendo relaciones estructura-actividad dependiente del logP (Durán *et al.*, 2018). Además, estudios recientes refuerzan el potencial terapéutico de la lawsona y sus análogos (Song *et al.*, 2020; Sujathan *et al.*, 2024; Dash *et al.*, 2025; Rungrojattikorn *et al.*, 2024).

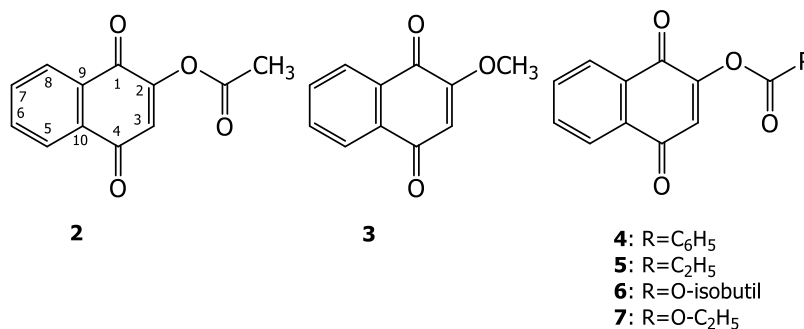


Fig. 2: Estructuras de los derivados de lawsona (1) conocidos 2, 3 y los nuevos compuestos *O*-acilados (4-7) obtenidos en este estudio.

A pesar de estos avances, son escasos los estudios sobre derivados *O*-acilados con fragmentos aromáticos y alquílicos, lo que limita la comprensión de cómo el tipo de sustituyente afecta la reactividad y propiedades fisicoquímicas. En este contexto, el presente trabajo tuvo como objetivo sintetizar y caracterizar los derivados conocidos **2** y **3**, junto con cuatro nuevos compuestos *O*-acilados **4-7**, mediante procedimientos de *O*-alquilación y *O*-acilación a partir de lawsona (**1**). Las estructuras se confirmaron por FT-IR, RMN 1D/2D y espectrometría de masas de alta resolución. La Figura 2 muestra las estructuras de lawsona (**1**), los derivados conocidos **2**, **3** y los nuevos compuestos sintetizados **4-7**, que constituyen la base para futuros estudios de actividad antifúngica frente a fitopatógenos como *Botrytis cinerea* y *Gibberella fujikuroi*.

MATERIALES Y METODOS

Reactivos y equipos

Todos los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales (Merck o Sigma-Aldrich) y se utilizaron sin purificación adicional. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato SMP3 (Stuart Scientific, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) sin corrección. Los espectros FT-IR se registraron en discos de KBr en un espectrómetro Nicolet 6700 (Thermo Scientific, EE. UU.). Los espectros de RMN (^1H , ^{13}C , 2D HSQC y 2D HMBC) se obtuvieron en soluciones CDCl_3 en un espectrómetro Bruker Avance Neo 400 (operando a 400,1 MHz para ^1H y 100,6 MHz para ^{13}C). Los desplazamientos químicos se expresan en δ (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz. Las masas exactas se determinaron por EMAR-ESI en modo positivo en un espectrómetro Bruker Daltonik con resolución 140.000 FWHM.

Síntesis de 2-metoxi-1,4-naftoquinona (**3**)

Se preparó una solución de lawsona (**1**) 0,250 g (1,44 mmol) en 40 mL de éter dietílico. Lentamente y con agitación se agregaron 23 mL de una solución etérea de diazometano. Después de la adición, la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente por un período de 2 horas. El avance de la reacción se monitoreó por CCF (gel de sílice, revelado con H_2SO_4 al 25 % y calentamiento). Se formó un precipitado el cual fue filtrado obteniéndose 0,143 g de un sólido de color amarillo. Compuesto **3** (52,9% de rendimiento), p.f. = 184,2-187,3 °C (hexano-AcOEt). FT-IR (cm^{-1}): 3050 (=C-H); 1682 (C=O); 1648 (C=O); 1605 (C=C); 1446 (CH_2 -); 1266 y 1046 (C-O); 925; 867; 781 y 724 (=C-H). ^1H -RMN: 8,13 (2H, dd, *J* = 8,0 y 2,0 Hz; H-8 y H-5); 7,78-7,70 (2H, m, H-6 y H-7); 6,18 (1H, s, H-3); 3,91 (3H, s, OCH_3). ^{13}C -RMN: 184,8 (C-4), 180,1 (C-1), 160,4 (C-2), 134,3 (C-6), 133,3 (C-7), 132,0 (C-9), 131,1 (C-10), 126,7(C-8), 126,2 (C-5), 109,9(C-3), 56,4 (OCH_3). EMAR-ESI. (modo positivo): *m/z* calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$: 188,0473 [*M*] $^+$; encontrado: [*M*+*H*] $^+$ 189,0550.

Procedimiento general para la síntesis de derivados *O*-acilos de lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona)

Lawsona (**1**) se disolvió en diclorometano y piridina, adicionando DMAP como catalizador y el correspondiente anhídrido o cloruro de acilo bajo agitación a temperatura ambiente. El avance de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF, gel de sílice, revelado con H_2SO_4 al 25 % y calentamiento). Tras 2 h, se redujo el volumen del disolvente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de KHSO_4 al 5 % y agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida (<40 °C). Los productos crudos se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice 60, malla 230-400) empleando mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente.

Síntesis de 2-acetoxi de 1,4-naftoquinona (**2**)

Lawsona (**1**) 0,244 g (1,4 mmol) en 40 mL de diclorometano, 1 mL (10,6 mmol) de anhídrido acético y 10 mg de DMAP (0,08 mmol). Se obtuvieron 0,270 g de un sólido cristalino de color amarillo. Compuesto **2** (89,2% de rendimiento), p.f. = 136,5-138,9 °C (hexano-AcOEt). FT-IR (cm^{-1}): 3101; 3066 y 3039 (=C-H); 1762 (C=O); 1679 (C=O); 1664 (C=O); 1641 (C=C); 1593 (C=C); 1379 (CH_3 -); 1264 y 1200 (C-O); 970; 926; 909; 870; 783; 744; 711 y

660 (=C-H). $^1\text{H-RMN}$: 8,10-8,09 (2H, m, H-5 y H-8); 7,80-7,74 (2H, m, H-6 y H-7); 6,76 (1H, s, H-3); 2,39 (3H, s, CH_3CO). $^{13}\text{C-RMN}$: 184,5 (C-4), 178,6 (C-1), 167,7 (CH_3CO), 154,3 (C-2), 134,4 (C-6), 134,0 (C-7), 131,9 (C-9), 131,0 (C-10), 127,0 (C-8), 126,5 (C-5), 126,0 (C-3), 20,6 (CH_3CO). EMAR-ESI. (modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_4$: 216,0423 $[\text{M}]^+$; encontrado: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 239,0310.

Síntesis de 2-benzoato de 1,4-naftoquinona (4)

Lawsona (1) 0,259g (1,49 mmol) en 40 mL de diclorometano, 1,0 mL de solución de cloruro de benzoilo (8,0 mmol) en 1,0 mL de piridina (12,41 mmol) y 10 mg de DMAP (0,08 mmol). Se obtuvieron 0,261 g de un sólido cristalino de color amarillo. Compuesto 4 (63,1% de rendimiento), p.f. = 120,8-122,05 °C (hexano-AcOEt). FT-IR (cm^{-1}): 3064 (=C-H); 1739 (C=O); 1677 (C=O); 1663 (C=O); 1631 (C=C); 1594 (C=C); 1454 (CH_2 -); 1238; 1176 y 1070 (C-O); 960; 913; 779; 732 y 700 (=C-H). $^1\text{H-RMN}$: 8,18 (2H, d, $J = 7,6$ Hz; H-2' y H-6'); 8,15-8,13 (2H, m, H-5 y H-8); 7,82-7,59 (2H, m, H-6 y H-7); 7,68 (1H, t, $J = 7,4$ Hz, H-4'); 7,54 (2H, t, $J = 7,7$ Hz, H-3' y H-5'); 6,94 (1H, s, H-3). $^{13}\text{C-RMN}$: 184,6 (C-4), 178,6 (C-1), 163,6 (CO_3^-), 154,6 (C-2), 134,4 (C-6 y C-7), 134,0 (C-4'), 132,0 (C-9), 131,1 (C-10), 130,6 (C-2' y C-6'), 128,8 (C-3' y C-5'), 127,8 (C-1'); 127,0 (C-8); 126,5 (C-5'); 126,2 (C-3). EMAR-ESI. (modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_4$: 278,0579 $[\text{M}]^+$; encontrado: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301,0468.

Síntesis de 2-metilacrilato de 1,4-naftoquinona (5)

Lawsona (1) 0,282 g (1,62 mmol) en 40 mL de diclorometano, 0,35 mL (2,37 mmol) de anhídrido metacrílico, 10 mg de DMAP (0,08 mmol) y 0,5 mL de piridina. Se obtuvieron 0,241 g de un sólido cristalino de color amarillo. Compuesto 5 (61,3% de rendimiento), p.f. = 95,8-97,9 °C (hexano-AcOEt). FT-IR (cm^{-1}): 3069 (=C-H); 2931 (CH_3 -); 1743 (C=O); 1683 (C=O); 1663 (C=O); 1636 (C=C); 1594 (C=C); 1260; 1172; 1122 y 1095 (C-O); 969; 950; 937; 918; 808; 781; 708 y 667 (=C-H). $^1\text{H-RMN}$: 8,12-8,10 (2H, m, H-5 y H-8); 7,80-7,74 (2H, m, H-6 y H-7); 6,82 (1H, s, H-3); 6,42 (1H, s, H-3a'); 5,88 (1H, s, H-3b'); 2,07 (3H, s, H-3'). $^{13}\text{C-RMN}$: 184,6 (C-4), 178,6 (C-1), 164,2 (C-1'), 154,6 (C-2), 134,4 (C-2'), 134,0 (C-6), 131,9 (C-7), 131,1 (C-10), 129,6 (C-9), 129,4 (C-8), 126,5 (C-3'), 126,5 (C-5); 126,0 (C-3); 18,2 (C-4'). EMAR-ESI. (modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$: 242,0579 $[\text{M}]^+$; encontrado: 265,0430 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Síntesis de 2-isobutilcarbonato de 1,4-naftoquinona (6)

Lawsona (1) 0,282 g (1,62 mmol) en 40 mL de diclorometano, 0,21 mL (1,62 mmol) de cloroacetato de isobutilo, 10 mg de DMAP (0,08 mmol) y 1,0 mL de piridina. Se obtuvieron 0,276 g de un sólido de color amarillo. Compuesto 6 (62,3% de rendimiento), p.f. = 66,6-67,7 °C (hexano-AcOEt). FT-IR (cm^{-1}): 3068 (=C-H); 2977 (CH_3 -); 1771 (C=O); 1681 (C=O); 1666 (C=O); 1640 (C=C); 1591 (C=C); 1470 (CH_2 -); 1352 (CH_3 -); 1299; 1242; 1217; 1181; 1114 y 1074 (C-O); 964; 940; 787; 777 y 747 (=C-H). $^1\text{H-RMN}$: 8,09-8,07 (2H, m, H-5 y H-8); 7,79-7,74 (2H, m, H-6 y H-7); 6,81 (1H, s, H-3); 4,08 (2H, d, $J = 6,7$ Hz, H-1'); 2,10-2,04 (1H, m, H-2'); 1,00 (6H, d, $J = 6,8$ Hz, H-3'). $^{13}\text{C-RMN}$: 184,5 (C-4), 178,5 (C-1), 153,4 (C-2), 151,5 (CO_3^-), 134,5 (C-6), 134,0 (C-7), 131,8 (C-9), 130,9 (C-10), 126,9 (C-8), 126,5 (C-5), 124,9 (C-3); 75,9 (C-1'); 27,7 (C-2'); 18,7 (C-3'). EMAR-ESI. (modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$: 274,0841 $[\text{M}]^+$; encontrado: 297,0746 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Síntesis de 2-etilcarbonato de 1,4-naftoquinona (7)

Lawsona (1) 0,250 g (1,44 mmol) en 40 mL de diclorometano, 1,4 mL de cloroformiato de etilo (17,7 mmol), 1,0 mL de piridina y 10 mg de DMAP (0,08 mmol). Se obtuvieron 0,174 g de un sólido cristalino de color amarillo. Compuesto 7 (49,3% de rendimiento), p.f. = 120,8-121,7 °C (hexano-AcOEt). FT-IR (cm^{-1}): 3076 (=C-H); 2987 y 2926 (CH_3 - y CH_2 -); 1775 (C=O); 1682 (C=O); 1663 (C=O); 1642 (C=C); 1593 (C=C); 1474 (CH_2 -); 1368 (CH_3 -); 1246; 1216; 1188 y 1163 (C-O); 990; 954; 777; 742; 694 y 656 (=C-H). $^1\text{H-RMN}$: 8,12-8,09 (2H, m, H-5 y H-8); 7,80-7,75 (2H, m, H-6 y H-7); 6,83 (1H, s, H-3); 4,37 (2H, c, $J = 7,1$ Hz, H-1'); 1,41 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, H-2'). $^{13}\text{C-RMN}$: 184,6 (C-4), 178,6 (C-1), 153,5 (C-2), 151,3 (CO_3^-), 134,1 (C-6), 134,5 (C-7), 131,9 (C-9), 131,0 (C-10), 127,0 (C-8), 126,5 (C-5), 124,9 (C-3); 66,1 (C-1'); 14,0 (C-2'). EMAR-ESI. (modo positivo): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5$: 246,0528 $[\text{M}]^+$; encontrado: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 269,0427.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los derivados *O*-acilados de lawsona se realizó mediante reacciones de sustitución en el grupo hidroxilo en posición C-2, obteniéndose los compuestos **2**, **3** y los nuevos derivados **4-7** con rendimientos entre 49,3 % y 89,2 %. Los ésteres simples, como el acetato **2**, presentaron los mayores rendimientos (89,2 %), mientras que los carbonatos **6** y **7** mostraron valores más bajos (62,3 % y 49,3 %, respectivamente) (Figura 3). Esta tendencia puede atribuirse a factores estéricos y electrónicos: los carbonatos requieren mayor reorganización conformacional y presentan menor reactividad frente a la lawsona (**1**), lo que concuerda con observaciones previas en derivados similares (Lamoureux *et al.*, 2008). Además, revisiones recientes han destacado que las modificaciones estructurales en derivados de naftoquinonas influyen significativamente en sus propiedades biológicas, lo que refuerza la relevancia de estas transformaciones (Xiang *et al.*, 2025).

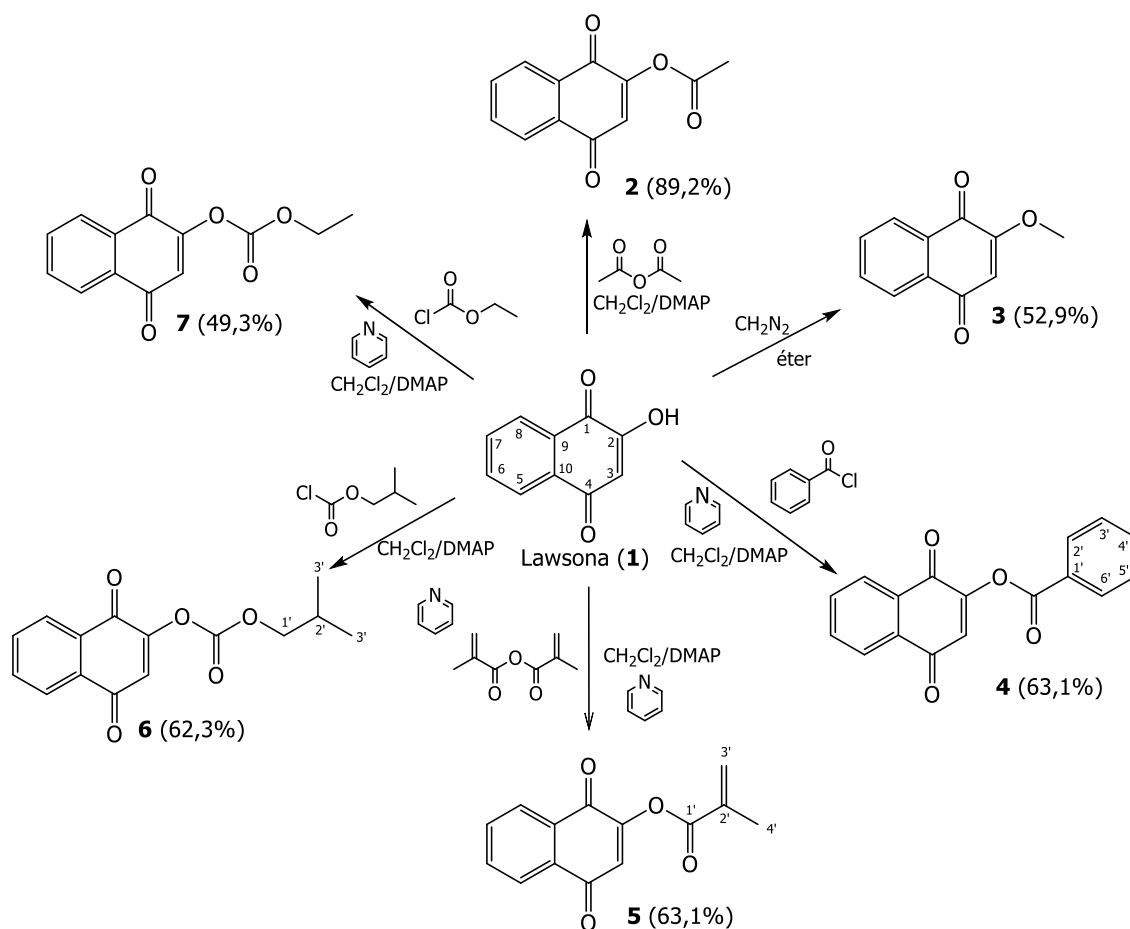


Fig. 3: Esquema de las condiciones de reacción y rendimientos obtenidos para cada uno de los derivados de lawsona (**1**)

La caracterización espectroscópica confirmó la estructura de todos los derivados. En la Figura 4 se presenta las correlaciones héteronucleares observadas en el espectro 2D HSQC para el compuesto **6**, que muestran todos los acoplamiento esperados para los carbonos unidos a un enlace ($^1J_{\text{HC}}$) correspondientes a los carbonos C-5, C-6, C-7, C-8, C-1', C-2' y C-3'.

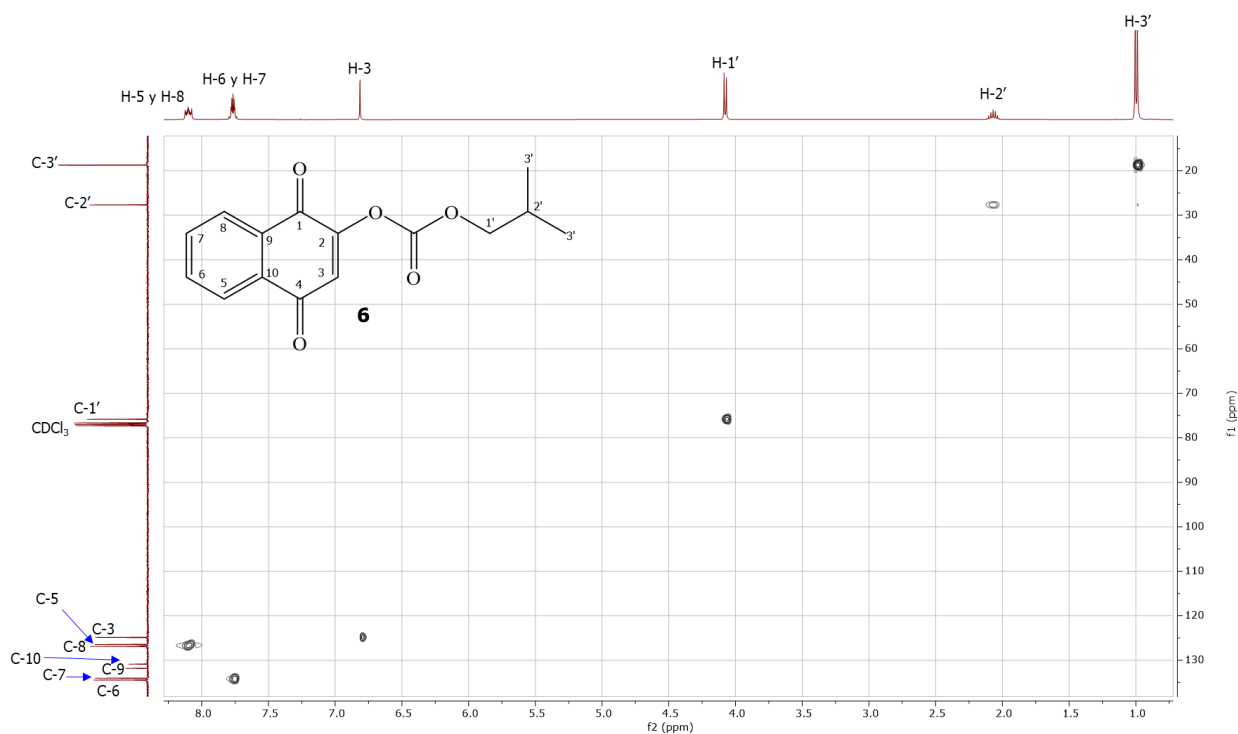


Fig. 4: Estructura y espectro 2D ^1H - ^{13}C HSQC para el compuesto 6, donde se muestran todas las correlaciones heteronucleares a $^1J_{\text{HC}}$ esperadas para todos los carbonos unidos directamente a sus correspondientes hidrógenos.

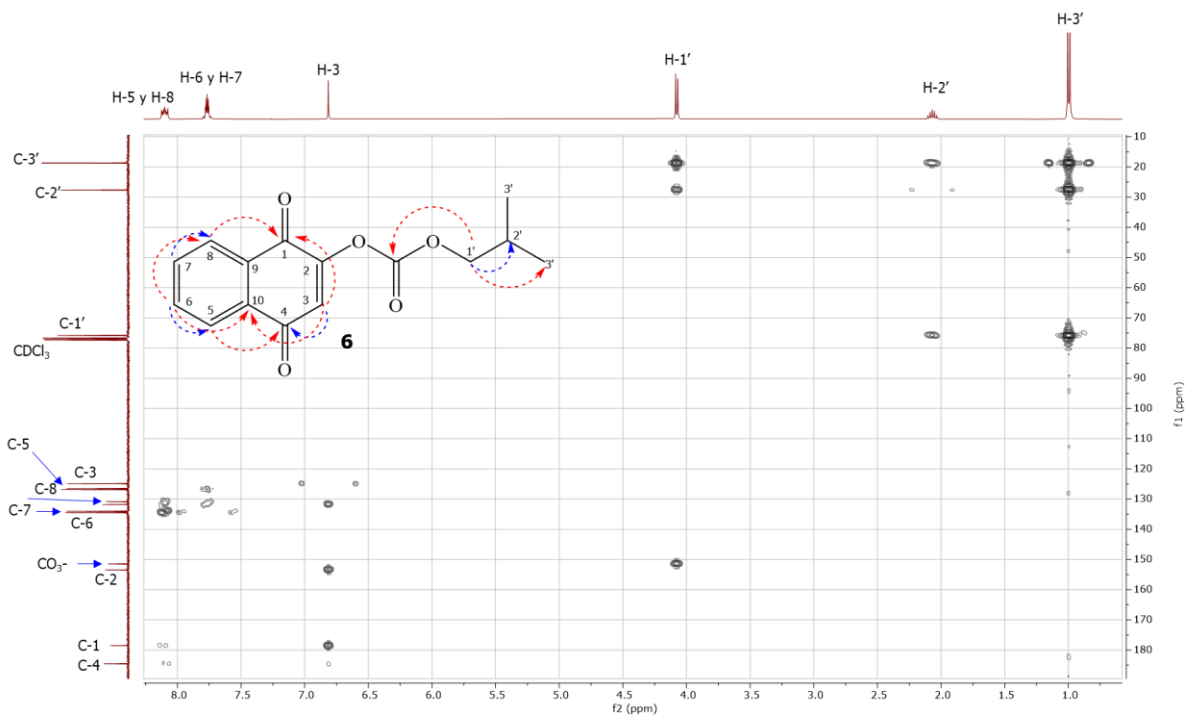


Fig. 5: Estructura y espectro 2D ^1H - ^{13}C HMBC para el compuesto 6, donde se muestran las principales correlaciones heteronucleares a $^2J_{\text{HC}}$ (flechas en color azul) y $^3J_{\text{HC}}$ (flechas en color rojo).

En la Figura 5 se muestran las correlaciones héteronucleares del espectro 2D ^1H - ^{13}C HMBC para el compuesto 6. Estas correlaciones permitieron asignar los fragmentos del núcleo 1,4-naftoquinona y del grupo isobutilo, validando la formación del enlace carbonato y la identificación de los carbonos cuaternarios (sin enlace directo a hidrógenos). Este análisis, complementado con técnicas espectroscópicas combinadas de FT-IR, RMN 1D y EMAR, confirman la interpretación estructural, en concordancia con estudios previos sobre derivados de 1,4-naftoquinonas (Munday *et al.*, 2007; Durán *et al.*, 2018).

Desde el punto de vista de la aplicación, la incorporación de grupos *O*-acilo con diferente polaridad y volumen estérico podría influir en la lipofilicidad y, por ende, en la actividad biológica (Durán *et al.* 2018), demostraron que la lipofilicidad de derivados *O*-acilados afecta significativamente su comportamiento como herbicidas naturales. En este contexto, los nuevos derivados 4-7, que incluyen fragmentos aromáticos y alquílicos, se representan como candidatos prometedores para estudios posteriores de actividad antifúngica y fitotóxica, especialmente frente a patógenos como *Botrytis cinerea*. Esta proyección se alinea con revisiones recientes que recopilan avances sobre el potencial de derivados de naftoquinonas en aplicaciones antimicrobianas y citotóxicas (Xiang *et al.*, 2025).

En conjunto, los resultados confirman la viabilidad de la estrategia sintética, evidenciada por los rendimientos obtenidos y la caracterización estructural completa. Esta base experimental permite proyectar estudios orientados a correlacionar la naturaleza del grupo acilo con propiedades fisicoquímicas y actividad biológica, lo que abre la posibilidad de establecer relaciones estructura-actividad en futuros ensayos antifúngicos y fitotóxicos.

CONCLUSIONES

La estrategia sintética empleada permitió obtener los derivados conocidos de lawsona 2 y 3 y cuatro nuevos compuestos *O*-acilados 4-7 con rendimientos entre 49,3 % y 89,2 %. La caracterización mediante FT-IR, RMN 1D y 2D, y espectrometría de masas de alta resolución confirmó la estructura de cada derivado.

Los resultados evidencian que la naturaleza del grupo acilo influye en el rendimiento, lo que sugiere efectos estéricos y electrónicos en la reactividad. Esto abre la posibilidad de establecer relaciones estructura-reactividad y estructura-actividad en estudios posteriores.

En perspectiva, los nuevos derivados *O*-acilados de lawsona representan candidatos prometedores para ensayos biológicos orientados a inhibir el crecimiento de fitopatógenos como *Botrytis cinerea* y *Gibberella fujikuroi*, contribuyendo al desarrollo de alternativas naturales para la protección de cultivos agrícolas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a ANID, proyectos FONDEQUIP N° EQM200241 y FONDEQUIP N° EQM190025.

REFERENCIAS

- Bhupinder, P.S. & Khambay, P.J. (2000). The potential of natural naphthoquinones as the basis for a new class of pest control agents—An overview of research at IACR-Rothamsted. *Crop Protection*, 19, 597-601. [https://doi.org/10.1016/S0261-2194\(00\)00078-8](https://doi.org/10.1016/S0261-2194(00)00078-8)
- Campos-Takaki, G.M., Steiman, R., Seigle-Murandi, F., Silva, A.A. & Bieber, L. (1992). Effect of medium composition on the antifungal susceptibility tests to lapachol, β -lapachone, phthiocol and its synthetic analogs. *Rev. Microbiol.*, 23, 106-111.
- Dash, A., Panda, J., Samanta, B. & Mohapatra, S. (2025). Advancements in synthetic methodologies and biological applications of lawsona derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 23 (10), 2302-2322. <https://doi.org/10.1039/D5OB00020C>

- De Simone, R.W., Currie, K.S., Mitchell, S.A., Darrow, J.W. & Pippin, D.A. (2004). Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 7, 473-491. <https://doi.org/10.2174/1386207043328544>
- Dekkers, J., Kooijman, H., Kroon, J. & Grech, E. (1996). 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinone. *Acta Cryst.*, C52, 2896-2899. <https://doi.org/10.1107/S0108270196007664>
- Durán, A.G., Chinchilla, N., Molinillo, J.M. & Macías, F.A. (2018). Influence of lipophilicity in O-acyl and O-alkyl derivatives of juglone and lawsone: A structure-activity relationship study in the search for natural herbicide models. *Pest Manag. Sci.*, 74, 682-694. <https://doi.org/10.1002/ps.4764>
- Dweck, A.C. (2002). Natural ingredients for colouring and styling. *Int. J. Cosmet. Sci.*, 24, 287-302. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2494.2002.00148.x>
- Hui, Y., Khim Chng, E.L., Lin Chng, C.Y., Poh, H.L. & Webster, R.D. (2009). Hydrogen-Bonding Interactions between Water and the One- and Two-Electron-Reduced Forms of Vitamin K1: Applying Quinone Electrochemistry to Determine the Moisture Content of Non-Aqueous Solvents. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 1523-1534. <https://doi.org/10.1021/ja8080428>
- Lamoureux, G., Perez, A.L., Araya, M. & Agüero, C. (2008). Reactivity and Structure of derivatives 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (lawsone). *J. Phys. Org. Chem.*, 21, 1022-1028. <https://doi.org/10.1002/poc.1435>
- López, L., Leyva, E. & García de la Cruz, R.F. (2011). Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales. *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, 42, 6-17.
- Munday, R., Smith, B.L. & Munday, C.M. (2007). Structure-activity relationships in the haemolytic activity and nephrotoxicity of derivatives of 1,2- and 1,4-naphthoquinone. *J. Appl. Toxicol.*, 27, 262-269. <https://doi.org/10.1002/jat.1206>
- Ogawa, M., Koyanagi, J., Sugaya, A., Tsuda, T., Ohguchi, H., Nakayama, K., et al. (2006). Cytotoxic Activity toward KB Cells of 2-Substituted Naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones and Their Related Compounds. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 1009-1012. <https://doi.org/10.1271/bbb.70.1009>
- Ravelo, A.G., Estevez-Braun, A., Chavez-Orellana, H., Perez-Sacau, E. & Mesa-Siverio, D. (2004). Recent Studies on Natural Products as Anticancer Agents. *Curr. Top. Med. Chem.*, 4, 241-265. <https://doi.org/10.2174/1568026043451500>
- Rostkowska, H., Nowak, M.J., Lapinski, L. & Adamowicz, L. (1988). 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone; Experimental matrix isolation and theoretical Hartree-Fock and post Hartree-Fock study. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 54, 1091-1103. [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(98\)00032-8](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(98)00032-8)
- Rungrojratikorn, K., Manuschai, J., Suwanhom, P., Kara, J., Lomlim, L. & Naorungroj, S. (2024). In vitro evaluation of 2-(chloroalkoxy)naphthalene-1,4-dione derivatives as anticaries agents. *ScienceAsia*, 50 (5), Article 098. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2024.098>
- Shahid Khan, M. & Khan Zahid, H. (2005). Ab initio and semiempirical study of structure and electronic spectra of hydroxy substituted naphthoquinones. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 61, 777-790. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2004.04.027>
- Song, R., Yu, B., Friedrich, D., Li, J., Krautscheid, H.H., Huang, S.D. & Kim, M.-H. (2020). Naphthoquinone-derivative as a synthetic compound to overcome the antibiotic resistance of methicillin-resistant *S. aureus*. *Commun. Biol.*, 3, 529. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01261-0>

- Sujathan Nair, A., Sekar, M., Hua Gan, S., Kumarasamy, V., Subramaniyan, V., Seng Wu, Y., *et al.* (2024). Lawsonia Unleashed: A Comprehensive Review on Chemistry, Biosynthesis, and Therapeutic Potentials. *Drug Des. Dev. Ther.*, 18, 3295-3311. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S463545>
- Xiang, S., Li, Y., Khan, S. N., Zhang, W., Yuan, G. & Cui, J. (2025). Exploiting the anticancer, antimicrobial and antiviral potential of naphthoquinone derivatives: Recent advances and future prospects. *Pharmaceuticals*, 18 (3), 350. <https://doi.org/10.3390/ph18030350>

