



**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**TÍTULO:**

“Eugenol y Dehidrodieugenol: Métodos de obtención y su potencial empleo como agentes terapéuticos”

**PROYECTO GÉNÉRICO**

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

**Alumno (a):** Vianey Cruz Trejo

**Matrícula:** 2162029425

**Asesor Interno:**

Dra. Liliana Hernández Vázquez No. Eco. 27790

**Asesor Externo:**

Dra. Beatriz Godínez Chaparro No. Eco. 36337

**Lugar de realización:**

Laboratorio de Bioctálisis Aplicada (N-304), UAM-Xochimilco

**Fecha de inicio:** 04/Enero/2021

**Fecha de término:** Septiembre//2022

## Índice

1.Introducción.....	1
2.Antecedentes.....	1
2.1 Definición de fenoles.....	1
2.1.1 Clasificación: Fenoles simples (fenoles y ácidos fenólicos) y polifenoles (flavonoides, cumarinas, taninos) .....	2
2.1.1.1 Fenilpropanoides en las plantas .....	5
3. Eu y DHDE.....	6
3.1 Propiedades del Eu .....	6
3.2 Propiedades del DHDE.....	6
4. Objetivo .....	7
4.1 Objetivo general .....	7
4.2 Objetivos específicos .....	7
5. Métodos de obtención de Eu y DHDE.....	8
5.1 Extracción de fuente natural .....	8
5.1.1. Eu.....	8
5.1.1.1. Metodologías de extracción para el Eu.....	8
5.1.2 DHDE.....	9
5.2. Síntesis de DHDE .....	9
5.2.1. Reacción de acoplamiento oxidativo.....	9
5.2.1.1. Síntesis química convencional de DHDE.....	10
5.2.1.2 Síntesis biocatalizada de DHDE.....	12

5.2.1.2.1. Lacasa.....	12
5.2.1.2.2. Peroxidasa .....	12
6. Actividad biológica de los fenilpropanoides: Eu y DHDE.....	14
6.1 Eu .....	14
6.1.1 Toxicidad.....	14
6.1.2 Actividad antibacteriana del Eu.....	15
6.1.3. Actividad antiviral del Eu.....	16
6.1.4. Actividad antifúngica del Eu.....	17
6.1.5 Actividad antiinflamatoria y antinociceptiva de Eu.....	17
6.1.6 Actividad antioxidante del Eu.....	19
6.1.7 Actividad anticancerígena del Eu.....	20
6.2 DHDE.....	22
6.2.1 Toxicidad.....	22
6.2.2 Actividad antimicrobiana y parasitaria del DHDE.....	22
6.2.3 Actividad antiinflamatoria y antinociceptiva del DHDE.....	23
6.2.4 Actividad antioxidante del DHDE.....	24
6.2.6 Actividad anticancerígena del DHDE.....	26
7. Conclusión .....	27
8. Bibliografía.....	27
Vo. Bo.del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos académicos...	36

# **Eugenol y Dehidrodieugenol: Métodos de obtención y su potencial empleo como agentes terapéuticos**

## **1. Introducción**

El estudio de las plantas es una de las áreas de trabajo más importantes en la investigación debido a la gran variedad de propiedades farmacológicas que presentan. Las plantas sintetizan una gran cantidad de moléculas que pueden ser metabolitos primarios y metabolitos secundarios. Los metabolitos primarios son moléculas que se relacionan con las funciones vitales de las plantas, mientras que los secundarios son moléculas orgánicas que no parecen tener una función directa en los procesos vitales de las plantas y pueden poseer varias actividades farmacológicas de nuestro interés.

El presente estudio revisa el estado actual del conocimiento sobre las diferentes metodologías de obtención tanto sintética como biocatalítica, del dehidrodieugenol y las propiedades farmacológicas (como antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, antiparasitarias, antinociceptivas y anticancerígenas) del eugenol (Eu) y del dehidrodieugenol (DHDE).

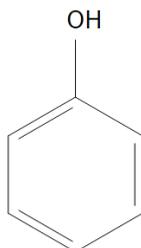
## **2. Antecedentes**

### **2.1 Definición de fenoles**

Los fenoles son un grupo de compuestos que tienen un grupo hidroxilo unido directamente a un anillo de benceno. El compuesto base de este grupo es  $C_6H_5OH$ , que se llama fenol (Figura 1) (Carey, 2006).

El grupo hidroxilo juega un papel muy importante en estos compuestos, ya que ejerce una fuerte influencia en las propiedades físicas de los fenoles, ya que permite que se formen puentes de hidrógeno con otras moléculas, como el agua u otros fenoles, por lo que los fenoles tienen puntos de ebullición y fusión altos (Carey,

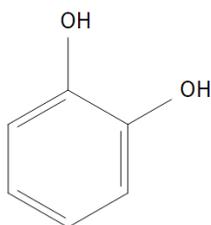
2006). La sustitución del anillo aromático por un grupo atractor de electrones aumenta la acidez del fenol, y la sustitución por un grupo donador de electrones disminuye la acidez (McMurry, 2008), siendo la propiedad más característica de los fenoles. (Carey, 2006)



**Figura 1.** Estructura química del fenol

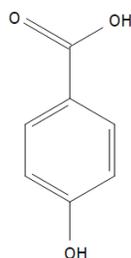
### **2.1.1 Clasificación: Fenoles simples (fenoles y ácidos fenólicos) y polifenoles (flavonoides, cumarinas, taninos)**

Los **fenoles simples** son compuestos que tienen en su estructura dos (en posiciones 1,2, 1,3 o 1,4) (Figura 2) o tres (en posiciones de 1,3,5 o 1,2,3) grupos hidroxilo en el anillo aromáticos (Peñarrieta et al., 2014). Estos compuestos en la naturaleza se encuentran frecuentemente glucosilados.



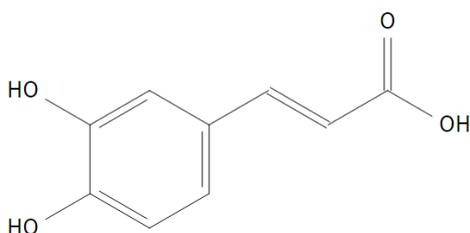
**Figura 2.** Estructura química de catecol (ejemplo de fenol simple)

- Los **ácidos fenólicos** son compuestos que contiene un anillo fenólico y un grupo de ácido carboxílico (Figura 3), consisten en dos grupos: los ácidos hidroxibenzoicos (Peñarrieta et al., 2014).



**Figura 3.** Estructura base de los ácidos benzoico

- Los **fenilpropanoides** son compuestos se caracterizan por tener en su estructura un anillo aromático con uno o más grupos hidroxilos (Sepúlveda, 2003) tienen C6-C3 esqueleto de carbono como su estructura central (Neelam & Sharma, 2020)

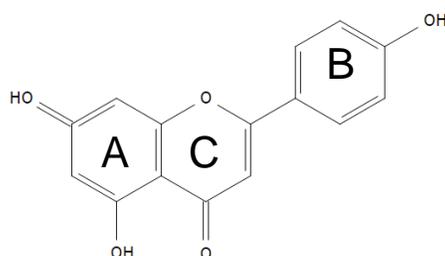


**Figura 4.** Estructura de ácido cafeico (ejemplo de fenilpropanoide)

Los **polifenoles** son moléculas naturales del metabolismo secundario de las plantas que derivan de las vías de shiquimato y de los fenilpropanoides. Las plantas sintetizan muchos polifenoles. Los polifenoles son reconocidos por su alta capacidad antioxidante (Valencia et al., 2017). Entre los cuales están los flavonoides, las cumarinas y los taninos.

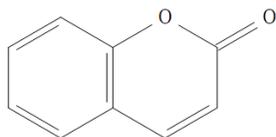
- Los **flavonoides** constituyen el grupo más importante dentro de los polifenoles (Peñarrieta et al, 2014). Son sustancias polifenólicas de bajo peso molecular, la estructura química consta de dos o más anillos aromáticos y tener cada uno al menos un hidroxilo y conectar con un

punte de carbono. Este puente consta de tres carbonos que se combinan con un oxígeno y dos carbonos de uno de los anillos aromáticos (A) para formar un tercer anillo de 6 miembros (C). A su vez los flavonoides se dividen en subclases basadas en la conexión del anillo B al anillo C, como también el estado de oxidación y los grupos que tenga el anillo C (Figura 5) (Porrás & López, 2009).



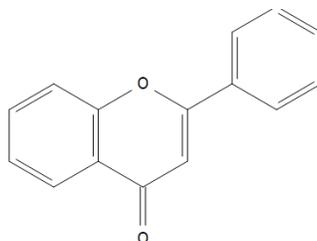
**Figura 5.** Estructura base de flavonoides

- Las **cumarinas** son compuestos de la familia benzo- $\alpha$ -pirona (Sosa, 2012) contienen un anillo aromático unido a un heterociclo oxígeno (Figura 6). Es considerado compuesto fenólico cuando un grupo hidroxilo está unido a un esqueleto de estructura cumarina (Peñarrieta et al., 2014).



**Figura 6.** Estructura base de las cumarinas

- Los ***taninos*** son compuestos fenólicos hidrosolubles, contienen un número considerable de grupos hidroxilos entre los otros grupos funcionales (figura 7), siendo capaces de unirse a proteínas y otras macromoléculas, tienen un peso molecular entre 500 a 300 Da (Porrás & López, 2009). Se clasifican en condensados e hidrosolubles.



**Figura 7.** Estructura base de los flavonoides

#### **2.1.1.1 Fenilpropanoides en las plantas**

Los fenilpropanoides son comúnmente conocidos como “metabolitos secundarios” debido a que aparentemente no están involucrados en procesos celulares como la biosíntesis, respiración o síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, procesos que son del dominio de los llamados “metabolitos primarios” (Herrera et al., 2016).

Los fenilpropanoides están relacionados con dos aminoácidos: la fenilalanina y la tirosina, pero muchos de los compuestos de este grupo provienen de la ruta bioquímica del ácido shikímico. Esta es la principal ruta de biosíntesis de compuestos fenólicos en las plantas, el inicio de la ruta proviene de reacciones entre la D-eritrosa4-p y el ácido fosfoenopirúvico para formar el ácido shikímico (Almeida & Meneses, 2015)

El contenido de los fenilpropanoides en las plantas y frutos tiene variaciones que dependen del genotipo, especie, grado de madurez, composición del suelo, ubicación geográfica, etc. (Valencia et al., 2017). Estos metabolitos secundarios son de gran importancia para la industria alimentaria, cosmética y farmacéutica.

### 3. Eu y DHDE

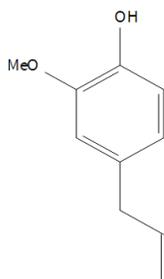
#### 3.1 Propiedades del Eu

El Eu (2-metoxi-4-propenil-2-fenol) es un compuesto fenólico de la clase de fenilpropanoides, que contiene en su estructura un anillo aromático, un grupo metoxilo, un hidroxilo y un propenilo (Figura 8). El Eu es una sustancia aromática natural farmacológicamente activa presente en los aceites esenciales de varias plantas, conocida por su aroma y propiedades medicinales (D'Avila et al., 2014).

En la siguiente tabla se muestra las propiedades fisicoquímicas del Eu.

<b>Peso molecular</b>	164.2 g/mol
<b>Acidez</b>	Débil
<b>Punto de fusión</b>	-7°C
<b>Punto de ebullición</b>	254°C
<b>Solubilidad</b>	Solventes orgánicos
<b>Color</b>	Amarillo pálido
<b>Olor</b>	Picante

**Tabla 1.** Propiedades fisicoquímicas del Eu.

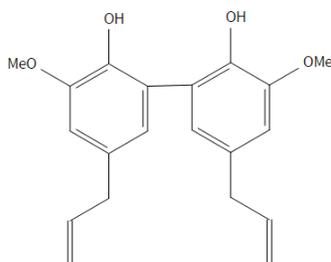


**Figura 8.** Estructura química de Eu.

#### 3.2 Propiedades del DHDE

El DHDE (biseugenol o dieugenol, 3,3-dimetoxi-5,5-di-2-propenil-1,1-bifenil-2,2-diol, figura 9), es un derivado dimérico del Eu, con punto de fusión de 105-106, insoluble en agua, soluble en acetato de etilo y en etanol caliente, exhibe actividades

antiinflamatorias y antioxidantes y se puede encontrar en la especie vegetal brasileña *lauraceae* (*Nectandra leucantha*) (Santana et al., 2020).



**Figura 9.** Estructura química de DHDE.

El interés que se tiene por estos compuestos ha llevado a realizar diversos estudios, en los cuales se han encontrado que poseen diferentes actividades farmacológicas antiinflamatorias, antimicrobianas, anticancerígenas, antialérgicas, antineoplásicas y antioxidantes (Neelam & Sharma, 2020).

## 4. Objetivo

### 4.1 Objetivo general

Búsqueda bibliográfica sobre los diferentes métodos de obtención y propiedades farmacológicas de Eu y DHDE.

### 4.2 Objetivos específicos

1. Buscar los métodos de síntesis a través de química convencional y/o biocatálisis.
2. Investigar la actividad biológica informada del Eu y delo DHDE, enfatizando su actividad antiinflamatoria, antinociceptiva y antioxidante.

## 5. Métodos de obtención de Eu y DHDE

### 5.1 Extracción de fuente natural

#### 5.1.1. Eu

Lo podemos encontrar en especias como el clavo (*Syzygium aromaticum*, Myrtaceae), la canela (*Cinnamomum verum*, Lauraceae) y la albahaca (*Ocimum basilicum*, Lamiaceae), la nuez moscada (*Myristica fragrans*, Myristicaceae), en la soja (*Glycine max*), el frijol mungo (*Vigna radiata*), el café (*Coffea*), en frutas como el plátano (*Musa x paradisiaca*), (Barboza et al., 2018). En la tabla 2 se muestra las plantas en las que se puede encontrar y la concentración.

Planta	Parte	Concentración (mg/g)
Clavo de olor	Flor, hoja y tallo	1809
Pimienta de trébol	Fruto	36
Pimienta de betel	Hojas	17.85
Zanahoria	Semillas	7
Albahaca morada	Hojas	4.2-4.97
Canela de Ceilán	Corteza	3.52
Cúrcuma	Hoja y aceite esencial	2.1
Bahía laurel	Hoja	1.34
Jengibre chino	Risoma	0.4
Nuez moscada	Semillas	0.32
Orégano flor pequeña	Brotes	0.055-0.125

**Tabla 2.** Plantas que contienen Eu y su concentración en las diferentes partes de las plantas (Ulanowska et al., 2021).

#### 5.1.1.1. Metodologías de extracción para el Eu

Diversos métodos de extracción se utilizaron para la obtención de Eu de su fuente natural. Por ejemplo, el Eu se extrajo de los brotes del clavo de olor (*Syzygium aromaticum*) usando microondas, dando como rendimiento del 10 al 47.51 % (Guntero et al., 2018) por destilación por arrastre de vapor, dando como rendimiento

7% (Martínez, 2015). por soxhlet, dando como rendimiento 5.4% (Martínez, 2015), demostrando que las microondas representan un método adecuado. El Eu se extrajo también del laurel amarillo (*Nectandra leucantha*) por extracción de disolventes con acetona y hexano, dando un rendimiento de 0.85% (Santana et al., 2020). De albahaca dulce (*Ocimum americanum*) por tres métodos diferentes: (Almeida & Meneses, 2015), destilación por arrastre de vapor dando un rendimiento 0.033%, Soxhlet dando un rendimiento de 0.040% y destilación directa con un rendimiento de 0.020%. Comparando los rendimientos el método de Soxhlet es el mejor.

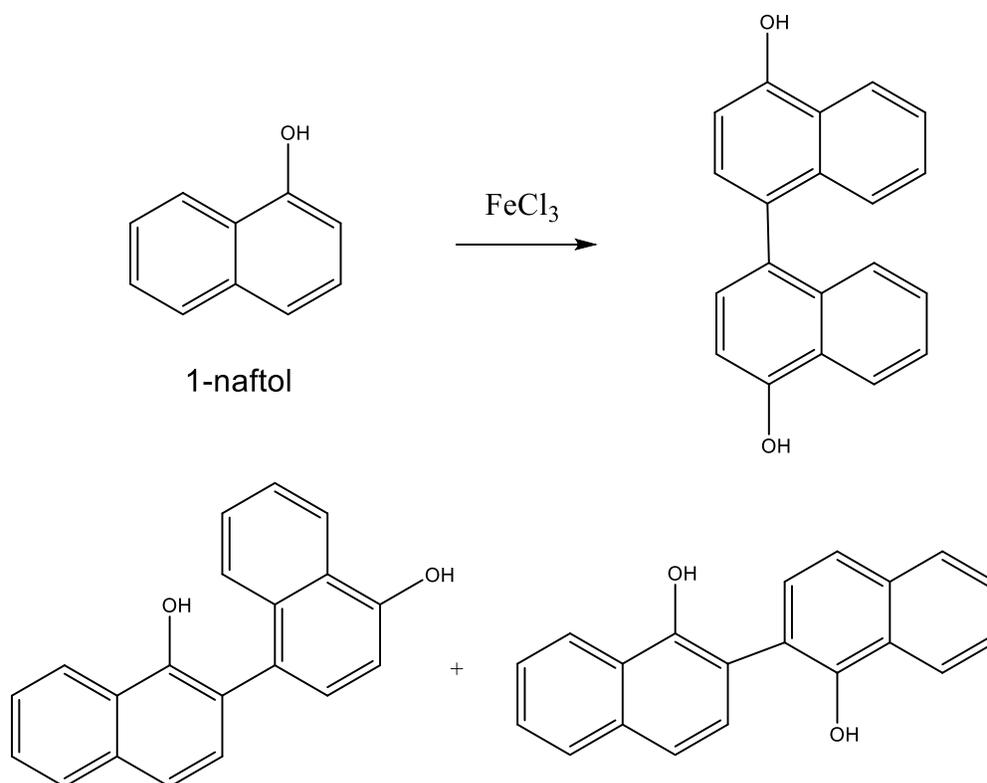
### **5.1.2 DHDE**

El DHDE se extrajo del laurel amarillo (*Nectandra leucantha*) por extracción de disolventes con acetona y hexano, dando un rendimiento de 1.6% (Santana et al., 2020).

## **5.2. Síntesis de DHDE**

### **5.2.1. Reacción de acoplamiento oxidativo**

La metodología principal para la síntesis de DHDE implica el acoplamiento oxidativo de dos moléculas de Eu. La reacción de acoplamiento oxidativo es una reacción importante en la biosíntesis de metabolitos secundarios. (Keseru & Nogradi, 2010). Las reacciones de acoplamiento oxidativo dan lugar a la formación de enlaces C-C, implica la oxidación del fenol por transferencia de electrones, dando lugar a un radical ariloxi que luego se dimeriza (Figura 10) (Dewar & Nakaya, 1968).



**Figura 10.** Reacción de acoplamiento oxidativo de naftol catalizada por  $\text{FeCl}_3$

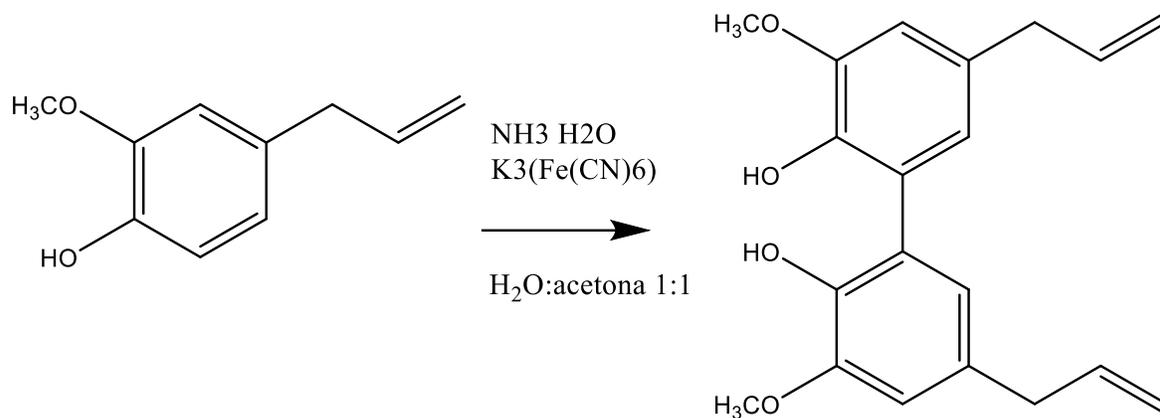
Esta reacción inicia con la eliminación o pérdida de un átomo de H del fenol para formar un radical. Requiere la captura del protón del fenol por el medio básico de la reacción y después la separación o captura de un electrón del ion fenolato por el agente oxidante. El radical tipo fenoxi está estabilizado por deslocalización del electrón desapareado sobre las posiciones orto y para del anillo (Ege,2004).

Son útiles cuando algunas de las posiciones del anillo del compuesto de partida están bloqueadas por sustituyentes de tal manera que solo se pueda obtener un único producto con un buen rendimiento (Ege,2004).

#### 5.2.1.1. Síntesis química convencional de DHDE

El DHDE se obtuvo mediante una reacción de acoplamiento oxidativo a partir de Eu utilizando el ferrocianuro de potasio  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  como agente oxidante. Este método fue primeramente informado por D'Farias (1988) que obtuvo el DHDE con un 98 %

de rendimiento (D´Farias 1988) y Calia y colaboradores (2015) obtuvieron DHDE por este método obteniendo 90 % y Rodrigues y colaboradores (2016) lo obtuvieron con 70 % de rendimiento (Figura 11).



**Figura 11.** Síntesis de DHDE

El DHDE fue obtenido también a partir del Eu usando  $\text{CuCl}(\text{OH})$  y trimetilendiamina ( $\text{CuCl}(\text{OH})/\text{TMEDA}$ ) en diclorometano con un 79 % de rendimiento (Fujisawa et al 1999).

Marques y colaboradores (1998) obtuvieron DHDE por reacción de acoplamiento oxidativo de Eu usando permanganato de metiltributil amonio (MTBAP) en diclorometano con un rendimiento de 55 % (Marques et al., 1998).

Ogata y colaboradores (2000) adicionaron al Eu previamente disuelto en piridina,  $\text{FeSO}_4$  sólido y peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) dando 35 % del DHDE (Ogata et al., 2000).

El DHDE se puede obtener mediante una dehidrodimerización electroquímica, usando un electrodo de carbón vitreo-reticulado con un rendimiento de 80% (Goswinus et al., 2019) usando metanol como disolvente.

El DHDE se obtuvo mediante una reacción catalizada con una serie de óxidos mixtos  $\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$  preparados por el método sol-gel. En el cual el Eu se disuelve con piridina y se mezcla con el catalizador óxido de titanio zirconiosulfatado y con el agente oxidante ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). La reacción se lleva a cabo en una temperatura de  $60^\circ\text{C}$ . Dando un rendimiento del 61 al 97 % (Tursiloadi et al., 2017). Esta reacción se ve

favorecida por la reacción de dimerización para formar radicales. La función del catalizador es descomponer los compuestos de  $H_2O_2$  que están unidos al catalizador metálico. Estos metales actúan como un medio de almacenamiento de electrones de  $H_2O_2$  perdiendo así estabilidad y convirtiéndose en dos compuestos (Tursiloadi et al., 2017)

### **5.2.1.2 Síntesis biocatalizada de DHDE**

La síntesis biocatalizada para la obtención de DHDE parte de Eu usando peroxidasa o lacasa, estas enzimas pueden usarse como preparados enzimáticos y enzimas puras. A continuación se describen la síntesis de DHDE usando estas enzimas.

#### **5.2.1.2.1. Lacasa**

La mejor metodología para la obtención por biocatálisis del DHDE es la descrita por Llevot y colaboradores (2016) donde se trató al Eu previamente disuelto en acetona-buffer de acetato y la lacasa de *Trametes versicolor*, se consideró que este es el mejor método biocatalizado debido que el rendimiento es el más alto de los métodos que se mencionan (87%) (Llevot et al., 2016).

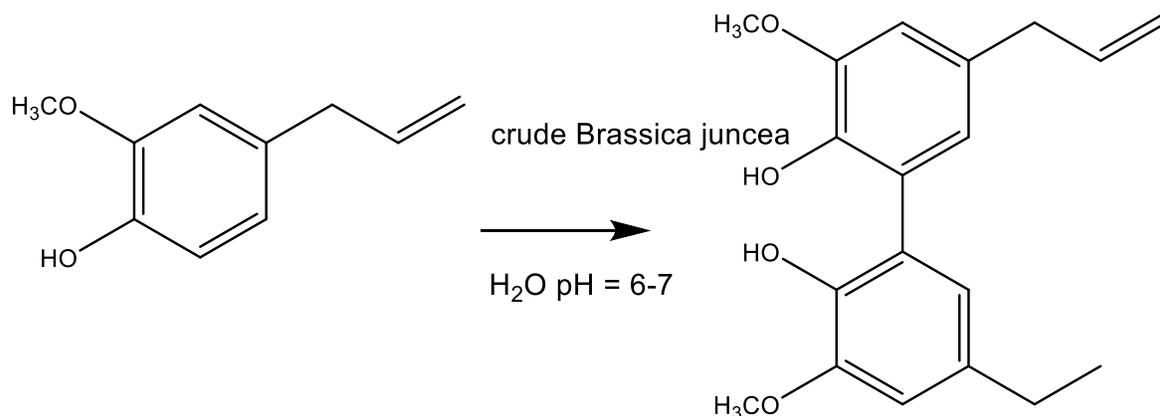
Lee y colaboradores (2016) idearon un método para incrementar la cantidad de compuestos bioactivos por fermentación del extracto de *Syzygium Flogs* con lacasa de *Trametes versicolor* (LTV), el análisis por HPLC del extracto resultó en un decremento de Eu y un incremento DHDE después de la fermentación

#### **5.2.1.2.2. Peroxidasa**

Krawczyk y colaboradores (1990) usaron peroxidasa de rábano picante (HRP) y  $H_2O_2$  en metanol/buffer de fosfato pH 6 con un rendimiento de 80 % (Krawczyk et al, 2011).

Bouhleb y colaboradores (2012) obtuvieron DHDE a partir de Eu usando HRP a pH 7 y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produciendo un 94 % de rendimiento (Bouhleb et al.,2012)

El DHDE partiendo del Eu usando la peroxidasa obtenida de los tallos de Choy sum (*Brassica juncea*) (Figura 12) da un rendimiento del 10 % (Anita et al., 2015).



**Figura 12.** Síntesis de DHDE por peroxidasa de *Brassica juncea*

Sánchez y colaboradores (2018) realizaron la síntesis de DHDE partiendo de Eu y usando extractos de *Ficus indica* con actividad peroxidasa usando diferentes concentraciones de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, los mejores resultados se obtuvieron usando cantidades equivalentes de extracto y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> con un 48 % de rendimiento (Sánchez et al., 2018).

El DHDE se obtuvo mediante una biotransformación del Eu que fue biocatalizada por callos y cultivo celular de alfalfa, frijol, cilantro, matarique, melón, zanahoria, capulín, mamilaria y trompetilla produciendo DHDE los rendimientos se muestran en la siguiente tabla 3 (Hernández et al., 2011).

Planta	% rendimiento de callo	% rendimiento de la suspensión
Alfalfa ( <i>Medicago sativa</i> L.)	35.81	15.02
Frijol ( <i>Phaseolus vulgaris</i> )	24.45	30.35
Cilantro ( <i>Coriandrum sativum</i> )	3.22	0.24
Matarique ( <i>Psacalium peltatum</i> )	16.79	33.14

Melón ( <i>Cucumis melo</i> )	23.21	27.61
Zanahoria ( <i>Dacus carota</i> )	4.39	0.27
Capulín ( <i>Prunus serótina</i> )	5.53	3.50
Mammillaria ( <i>Mammillaria Huitzilopochtli</i> )	8.29	15.99
B. Ternifolia	5.83	10.17

**Tabla 3.** Plantas que se utilizaron para la síntesis, el porcentaje del callo y el porcentaje del rendimiento del DHDE (Hernández et al., 2011).

Jae et al (2012) sintetizaron DHDE por conversión de Eu usando células vegetales de *Kalopanax pictus* (KACs) produciendo 16 m/L de DHDE (Jae et al, 2012).

## 6. Actividad biológica de los fenilpropanoides: Eu y DHDE

### 6.1 Eu

#### 6.1.1 Toxicidad

El Eu provoca lesiones cáusticas o quemaduras superficiales cuando es colocado en forma directa y en altas concentraciones en tejidos blandos (González, 2002). La ingesta oral durante 15 días causa algunos cambios en la química disfunciones sanguínea, provocando un aumento de alanina, aspartato aminotransferasa y bilirrubina (Mohammadi et al., 2017).

El Eu en estudios *in vitro* como *in vivo* ha reportado diferentes tipos de toxicidad como dermatitis, reacciones alérgicas, hepáticas, coagulación intravascular diseminada, hipoglicemia severa, daño directo al tejido. (González, 2002)

En un estudio realizado por Fujisawa y colaboradores (2001) el tratamiento con el Eu en membranas de mucosas orales, muestra hiperqueratosis, paraqueratosis, edema celular, inflamación crónica, pleomorfismo e hiper Cromatismo de las células (Fujisawa et al., 2001).

Además, el Eu puede causar irritación y alergia. Ha habido informes de dermatitis alérgica de contacto, que se presenta como eccema de manos de trabajadores de

odontología como dentistas o asistentes dentales (debido al uso de Eu en odontología), así como gingivitis alérgica de contacto o síndrome de boca ardiente (Ulanowska et al., 2021).

### **6.1.2 Actividad antibacteriana del Eu**

El Eu demuestra propiedades antibacterianas contra muchas especies, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, esta cualidad antimicrobiana se ha atribuido al grupo OH libre en su estructura. Contra las bacterias gram-negativas, se cree que el Eu actúa dañando la membrana citoplasmática; al ser una molécula hidrófoba, puede penetrar fácilmente la membrana celular de lipopolisacárido y entrar en el citoplasma. Una vez presente en la célula, puede causar alteraciones en la estructura celular, dando como resultado la fuga de componentes intracelulares (Ulanowska et al., 2021).

En *Enterobacter aerogenes*, se propone que el grupo hidroxilo del Eu inhibe la acción de la proteasa, la histidina carboxilasa y la amilasa al unirse a ellas (Marchese et al., 2017; Devi et al., 2010). De manera similar, se reporta que el Eu inhibe potencialmente la actividad de la ATPasa unida a la membrana en *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes* (Gill & Holley, 2006). También demuestra efectos sinérgicos con los antimicrobianos convencionales (Mak et al., 2019). Además, se cree que el Eu es capaz de producir especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares, que pueden causar la muerte celular al inhibir el crecimiento celular, alterar la membrana celular y dañar el ADN (Hyldgaard et al., 2012).

Se descubrió que el Eu inhibe el crecimiento de aislados humanos de *Streptococcus agalactiae* (EGB planctónico, cepa de estreptococos del grupo B), incluidos los resistentes a la eritromicina y la clindamicina (Perugini Biasi-Garbin et al., 2015). Después de una incubación de cinco horas con Eu al 0,125% y al 0,5% las células

planctónicas de GBS se demostró una fuga de proteínas y lípidos del citoplasma y una ruptura de la membrana celular (Ulanowska et al., 2021).

El Eu tiene actividad sinérgica con varios antibióticos, como vancomicina, penicilina, ampicilina y eritromicina, y la combinación de estos compuestos permite una reducción en los valores de concentración mínima inhibitoria (CIM) de 5 a 1000 veces en comparación con los valores de CIM de compuestos individuales usados solos. Además, el Eu potencia la acción de la lisozima, el Triton X-100 y el dodecilsulfato sódico, que se utilizan para dañar las membranas de las células bacterianas. La administración masiva de antibióticos es un problema global grave, ya que promueve la propagación de cepas de patógenos resistentes a los antibióticos, por lo que limitar su uso al compuesto natural como el Eu parece ser una potencial solución (Hemaiswarya & Doble, 2009).

El Eu posee actividad antimicrobiana contra *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos (CRKP) (Qian et al., 2020). *Klebsiella pneumoniae* es un patógeno muy peligroso que representa un riesgo para humanos y animales debido a su resistencia a agentes antimicrobianos y antibióticos (Ulanowska et al., 2021). La concentración inhibitoria mínima de Eu se determina mediante el método de dilución en agar y la CIM frente los CRKP fue de 0.2 mg/mL. El mecanismo antimicrobiano del Eu es el daño a la membrana celular: ruptura de la membrana celular e hinchazón de las células, hiperpolarización de la membrana celular y aumento de la permeabilidad de la membrana celular (Qian et al., 2019).

### **6.1.3. Actividad antiviral del Eu**

Además de sus importantes propiedades antibacterianas, el Eu también ha demostrado poseer actividad antiviral; actúa sinérgicamente con aciclovir en la inhibición del virus del herpes *in vitro* y contra el HSV-1 y el HSV-2 (virus del herpes simple 1/2) al prevenir la replicación viral y limitar la infección viral (Ulanowska et al., 2021).

#### **6.1.4. Actividad antifúngica del Eu**

Asimismo, se ha descubierto que el Eu posee actividad antifúngica contra una variedad de cepas fúngicas *in vitro*, incluidas *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Penicillium glabrum*, *Penicillium italicum*, *Fusaria oxysporum*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Lenzites betulina*, *Laetiporus sulfurous* y *Trichophyton rubrum*. En el caso de los hongos, se cree que el Eu altera la función de la membrana celular, inhibe los factores de virulencia y previene la formación de biopelículas fúngicas (Marchese et al., 2017; Batiha et al., 2020; Mak et al., 2019; Ulanowska et al., 2021).

Sharifzadeh y Shokri (2021) investigaron el potencial efecto antifúngico del Eu usando y el voriconazol *in vitro* contra cepas de *Candida* aisladas del tracto reproductivo de yeguas. Los valores de CIM para el Eu fueron de 400 a 800 µg/mL para *Candida tropicalis* y de 200 a 400 µg/mL para *Candida krusei*. Se observaron efectos sinérgicos de Eu y voriconazol para *Candida tropicalis* (83,3 %) y *Candida krusei* (77,7 %), y no se produjo actividad antagonista. En consecuencia, el Eu es un agente antifúngico potencial diseñado para combatir la levadura *Candida* genital. Además, la terapia combinada de Eu y voriconazol puede resultar eficaz en la resistencia antimicrobiana en yeguas con candidiasis genital (Sharifzadeh & Shokri, 2021; Ulanowska et al., 2021).

En el estudio de Leite y colaboradores (2013), el Eu mostró un porcentaje de inhibición del 17.34% frente a *Trypanosoma cruzi* y para *Leishmania braziliensis* 40%, utilizando una concentración de 100 µg/ mL (Leite et al., 2013).

#### **6.1.5 Actividad antiinflamatoria y antinociceptiva de Eu**

El Eu es un popular analgésico y anestésico utilizado en la práctica dental. En cuanto a su capacidad antiinflamatoria, se ha demostrado que el Eu inhibe la expresión de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y ciclooxigenasa-2 (COX-2), así como de citocinas proinflamatorias como óxido nítrico (NO), interleucina 1 beta

(IL-1 $\beta$ ) e interleucina 6 (IL-6) en cultivo celular de macrófagos RAW264.7 (Li et al., 2006; Mernak et al., 2019; Santana et al., 2020). Además, el Eu disminuye la expresión de factor nuclear kappa (NF- $\kappa$ B) y la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en macrófagos alveolares de ratones estimulados con LPS. *In vivo*, el Eu reduce la inflamación pulmonar y sistémica, la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 así como la expresión de iNOS. Estos resultados sugieren que el Eu reduce la inflamación de los pulmones inducida por LPS mejorando su función pulmonar.

La evidencia sugiere que el Eu tiene la capacidad de inhibir la producción de aniones superóxido en los neutrófilos al inhibir la ruta de fosforilación de Raf/MEK/ERK1/2/p47 (das Chagas Pereira de Andrade & Mendes, 2020). También se sabe que es un inhibidor de mediadores proinflamatorios, incluidos IL-1 y e IL-6, TNF- $\alpha$ , prostaglandina E2 (PGE2), se observa una mayor expresión de iNOS y de COX-2, NF- $\kappa$ B y leucotrieno C4 y 5-lipoxigenasa (5-LOX) (das Chagas Pereira de Andrade & Mendes, 2020). Su actividad antiinflamatoria se asocia con la prevención de la quimiotaxis de neutrófilos/macrófagos y la inhibición de la síntesis de neurotransmisores inflamatorios, como las prostaglandinas y los leucotrienos (Pytko-Polonczyk & Muszynska , 2016; Ulanowska et al., 2021).

Los estudios de bioinformática *in silico* realizados por Das Chagas Pereira de Andrade y Mendes 2020 , encontraron que el Eu inhibe tanto la COX-2 como la 5-LOX (das Chagas Pereira de Andrade & Mendes, 2020).

En cuanto al efecto antinociceptivo promovido por el Eu, se sabe que este compuesto administrado por vía oral (10 mg/kg) disminuye el número de contorsiones abdominales inducidas por la administración de ácido acético (Park et al., 2011). Además, la administración aguda o crónica de Eu por vía oral (10 días) disminuye las conductas nociceptivas en la fase I y II de la prueba de formalina (Park et al., 2011; Ghofran et al., 2019). En este contexto, la administración de yombina, un agonista de los receptores alfa-dos adrenérgico, o la noaloxona, un agonista no selectivo de los receptores opioides, atenúan el efecto antinociceptivo inducido por

Eu en la prueba de ácido acético (Park et al., 2011). Sin embargo, la administración de metisergida, un antagonista de receptores serotoninérgicos, no afecta la antinocicepción inducida por Eu en la prueba de ácido acético (Park et al., 2011). Estos resultados sugieren que el Eu, muestra efecto antinociceptivo en varios modelos de dolor, como lo son: el dolor visceral e inflamatorio. Además, el efecto antinociceptivo inducido por Eu es mediado por la activación de receptores alfa-2 adrenérgicos y receptores opioidérgicos, pero no los receptores serotoninérgicos (Park et al., 2011).

Si bien se sabe que el Eu tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias en dosis bajas, puede producir un efecto prooxidativo en concentraciones más altas, lo que da como resultado la formación de radicales libres. Además, muchos estudios han demostrado que la administración de altas concentraciones de aceite de clavo puede aumentar el número de rupturas de ADN en células de fibroblastos humanos normales (Tammannavar et al., 2013; Raja et al., 2015; Fathy et al., 2019).

#### **6.1.6 Actividad antioxidante del Eu**

El Eu es un popular antioxidante e inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO), y también se sabe que presenta propiedades neuroprotectoras (Kabuto et al., 2007). El Eu elimina los radicales libres, inhibe la generación de especies reactivas de oxígeno, previene la producción de formas reactivas de nitrógeno, aumenta el potencial citoantioxidante y protege la función del ADN microbiano y las proteínas (Ulanowska et al., 2021). El Eu también puede ayudar a reparar el daño oxidativo, eliminar moléculas dañadas y prevenir mutaciones que podrían convertirse en cáncer (Tammannavar et al., 2013; Khalil et al., 2017; Pavithra, 2014). El potencial papel antioxidante del Eu se ha atribuido a su estructura, que le permite fijar radicales fenoxilo al recibir átomos de hidrógeno donadores (Gülçin, 2011).

Tanto el aceite de clavo como el Eu demuestran un fuerte potencial antioxidante. Pérez- Rosés y colaboradores (2016) encontraron que ambos tienen una fuerte capacidad de eliminar radicales en la prueba de DPPH (2,2- difenil-1-picrilhidrazilo)

(la concentración inhibitoria 50 ( $CI_{50}$ ) = 13,2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para el aceite de clavo, mientras que para el Eu es la  $CI_{50}$  = 11,7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Asimismo, el Eu inhibe la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en neutrófilos humanos estimulados con forbol 12-miristato 13-acetato ( $CI_{50}$  = 7,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para aceite de clavo, mientras que para el Eu la  $CI_{50}$  = 1,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), con  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $CI_{50}$  = 22,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para aceite de clavo, mientras que para el Eu la  $CI_{50}$  = 27,1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). También, el aceite de clavo y el Eu inhiben la producción de óxido nítrico ( $CI_{50}$  = 39,8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para aceite de clavo; 19,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para Eu) y demuestran una alta inhibición de la mieloperoxidasa (MPO) en leucocitos humanos ( $CI_{50}$  = 16,3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para aceite de clavo; 19,2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para Eu) (Pérez- Rosés et al., 2016; Ulanowska et al., 2021).

### **6.1.7 Actividad anticancerígena del Eu**

El Eu induce la apoptosis en células de leucemia promielocítica humana (HL-60) a través de un mecanismo dependiente de ROS y mitocondrias, lo que sugiere que podría tener propiedades quimiotácticas inductoras de apoptosis (Yoo et al., 2005; Ulanowska et al., 2021).

La evidencia sugiere que el Eu puede afectar a las células cancerosas como un antioxidante, previniendo mutación y como un prooxidante, influenciando en las vías de señalización y en la muerte de las células cancerosas. Los mecanismos de acción responsables incluyen; 1) la inhibición de la activación de NF- $\kappa$ B; 2) la regulación negativa de la síntesis de prostaglandinas, 3) la reducción de la actividad de la COX-2, 4) la detención del ciclo celular en la fase S; y 5) la muerte celular apoptótica, al reducir los niveles de citoquinas inflamatorias (Fangjun y Zhijia, 2018; Fathy, et al., 2019; Ulanowska et al., 2021). Fangjun y Zahijia (2018) sugieren que el Eu tiene propiedades quimioterapéuticas contra el cáncer de pulmón humano. Un estudio *in vitro* realizado en fibroblastos de pulmón embrionario humano MRC-5 y células de adenocarcinoma de cáncer de pulmón A549 encontró que el Eu en dosis bajas interfiere en la migración e invasión de células cancerígenas, inhibiendo la viabilidad de las células de pulmón y previniendo la metástasis a través de la vía PI3K/Akt (una vía de señalización intracelular involucrada en la regulación del ciclo

celular) e inhibiendo la actividad de MMP matriz metaloproteínasa (MMP). También el Eu mostró efectos citotóxicos contra células normales y células de cáncer de pulmón a dosis más altas (1000  $\mu$ M) (Fangjun & Zhijia, 2018; Ulanowska et al., 2021).

En modelos animales de cáncer, el Eu inhibe la proliferación de células cancerosas de mama (Al-Sharif & Aboussekhra, 2013), así como la proliferación de células de melanoma (Ghosh et al., 2005). Asimismo, el Eu inhibe el crecimiento de un adenocarcinoma mamario murino (Mandal et al., 2010). Los datos anteriores sugieren que el Eu podría ser un candidato prometedor para la quimioprevención o como tratamiento para el cáncer.

También, el Eu aumenta la actividad citotóxica y proapoptótica del cisplatino, un fármaco citostático, tanto en estudios *in vivo* como *in vitro* sobre tumores de mama triple negativos (Islam et al., 2018). El Eu inhibe a las células madre del cáncer de mama por parte del cisplatino al inhibir la actividad del aldehído deshidrogenasas (ALDH) y las células iniciadoras de tumores positivas para ALDH y mejora la inhibición de la vía de señalización de NF- $\kappa$ B (Islam et al., 2018). Estos resultados sugieren que la terapia combinada basada en Eu y cisplatino puede ser una terapia eficaz para los tumores de mama triple negativos (Islam et al., 2018; Ulanowska et al., 2021).

De manera similar, el Eu parece aumentar la sensibilidad de la línea celular humana inmortal de cáncer de cuello uterino (células HeLa) al cisplatino (Fathy et al., 2019). Se observó una mayor inhibición con la co-administración de cisplatino+Eu en todas las concentraciones evaluadas en comparación con las células tratadas solo con cisplatino (Fathly et al., 2019). Estos resultados sugieren nuevamente que la combinación de estos fármacos aumenta su eficacia (Fathly et al., 2019; Ulanowska et al., 2021).

## 6.2 DHDE

### 6.2.1 Toxicidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO) proponen que la diaria aceptable de DHDE es de 2,5 mg/kg de peso corporal para humanos (Lai et al., 2014). Además, estudios realizados *in silico* predicen que el DHDE no presentan propiedades mutagénicas, carcinogénicas, genotóxicas y presenta una baja toxicidad oral en roedores (DL<sub>50</sub> 1.9 g/Kg) (Greco et al., 2017). El DHDE produce una leve hiperqueratosis y paraqueratosis cuando es administrado vía oral en la mucosa de ratones, sin embargo, la forma o disposición de los niveles basales de las células fueron normales (Fujisawa et al., 2001).

### 6.2.2 Actividad antimicrobiana y parasitaria del DHDE

Se ha demostrado que los fenilpropanoides afectan la permeabilidad de la membrana plasmática de las bacterias (Greco et al. 2017). En un estudio reciente, el DHDE mostró efecto antiparasitario contra los amastigotes de *Trypanosoma cruzi* con una CI<sub>50</sub> de 15.1 µM, y para los tripomastigotes una CI<sub>50</sub> de 11.5 µM (Greco et al. 2017). Este compuesto altera la permeabilidad de la membrana plasmática, generando poros, provocando la salida extravasación de iones, agua y glucosa a través de la bicapa lipídica, induciendo la muerte del parásito (Kaminski, 2014; Greco et al. 2017). El DHDE al poseer un grupo hidroxilo libre en el anillo aromático ejerce el efecto antiparasitario y potencia la actividad antitripanosómica contra los tripomastigotes y amastigotes (Greco et al. 2017). Lo anterior sugiere que el compuesto DHDE podría ser un prometedor agente antiparasitario contra *T. cruzi*

Rodrigues y colaboradores (2016) reportaron la actividad antiparasitaria del DHDE contra las formas promastigotas de *Leishmania, amazonensis* con una CI<sub>50</sub> de 42.20

µg/ml, inhibiendo el crecimiento del parásito (Rodrigues et al., 2016). En otro estudio el DHDE presentó actividad anti-leishmaniasis frente a tres cepas diferentes de promastigotes de *Leishmania*; 1) *L. amazonensis* con una  $CI_{50}$  de 148 µg/mL, 2) *L. braziliensis*  $CI_{50}$  150 µg/mL, *L. chagasi*  $CI_{50}$  >250µg/mL (Morais et al., 2009), mostrando mejor efecto frente a *L. amazonensis*.

### **6.2.3 Actividad antiinflamatoria y antinociceptiva del DHDE**

El DHDE (20 y 50 µg/mL), inhibió la liberación de NO y la expresión génica de IL-1β e IL-6 en células RAW 264.7 estimuladas con lipopolisacáridos (LPS) (Santana, et al., 2020). También, el DHDE (10 mg/kg) redujo el número de células inflamatorias pulmonares y las concentraciones pulmonares de IL-4, IL-13, IL-17 e IL-10 en ratones BALB/c sensibilizados con ovoalbúmina (OVA) (Santana et al.,2020). El efecto antiinflamatorio se asoció con la inhibición de las vías JNK, p38 y ERK1/2, VACHT y STAT3/SOCS3 (Santana et al.,2020). Asimismo, el tratamiento con DHDE (10 mg/kg) redujo los niveles de IL-17 y de neutrófilos en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF) (Santana et al.,2020).

Ponci y colaboradores (2020) realizaron un estudio, en el cual se utilizaron ratones BALB/c sensibilizados con (OVA) a los cuales se les administró DHDE (20 mg/kg, i.p/4 días), donde el DHDE fue capaz de reducir las concentraciones de eosinófilos y neutrófilos en BALF. Los posibles mecanismos que participan en el efecto antiinflamatorio del DHDE son 1) su capacidad antioxidante, reduciendo los niveles de ROS y promoviendo la reducción de la inflamación pulmonar y la hiperreactividad de las vías respiratorias, y 2) su unión al receptor de hidrocarburo de arilo, un factor de transcripción activado por ligando favoreciendo la liberación de IL -22, IL-25, IL-33 y la producción de ROS en el asma (Ponci et al.,2020).

El factor nuclear kappa B (NF-κB) es un factor transcripcional que regula las respuestas inflamatorias y la expresión de citoquinas inflamatorias (Murakami et al.,2003). La activación excesiva del NF-κB puede producir trastornos inflamatorios,

como el asma, y trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoide. En este sentido, el DHDE a una concentración de 500  $\mu$ M inhibió la activación de NF- $\kappa$ B y la producción de citoquinas inflamatorias en las células RAW 264.7 estimuladas por LPS (Murakami et al.,2003).

Por otra parte, Peana y sus colaboradores (2004), analizaron el efecto antinociceptivo del DHDE (50mg/kg) en ratas, donde el DHDE disminuyó el número de contracciones abdominales inducidas por la administración de ácido acético (Peana et al., 2004), sugiriendo que el DHDE posee actividad antinociceptiva.

De acuerdo con los datos y a los estudios analizados, el DHDE es un potente agente antiinflamatorio y posiblemente antinociceptivo.

#### **6.2.4 Actividad antioxidante del DHDE**

Los antioxidantes actúan como agentes estabilizadores de radicales libres, inhibiendo la peroxidación lipídica (Guntero et al., 2018). Se informa que las especies reactivas de oxígeno activo como los radicales hidroxilo (-OH), los radicales anión superóxido y el oxígeno singulete, participan en la inducción de la peroxidación lipídica (Taira et al., 1993). Este proceso, está involucrado en el desarrollo de varias enfermedades comunes, como la aterosclerosis y los trastornos neurodegenerativos, como el Alzheimer (Guntero et al., 2018).

Se sabe que un gran número de moléculas naturales que tienen propiedades antioxidantes son compuestos fenólicos: fenoles ácidos o flavonoides y sus esteres. (Ogata et al., 2000). El potencial efecto antioxidante de los compuestos fenólicos depende de la estructura química, en particular, la deslocalización de electrones en el núcleo aromático (Ogata et al., 2000).

Ogata y colaboradores (2000) analizaron la peroxidación lipídica *in vitro* utilizando espectrometría de resonancia de espín de electrones (ESR) para ver si eliminaban directamente las especies reactivas de oxígeno o si actuaban como antioxidantes rompiendo cadenas de radicales libres. Se demostró que el DHDE fue capaz de

atrapar O<sub>2</sub> e inhibir la peroxidación lipídica a nivel de la propagación de la reacción en cadena de radicales libres (Ogata et al.,2000).

Estudios realizados por Fujisawa y colaboradores (2004 y 2007), demostraron que el DHDE mostró efecto antioxidante a través de la prueba de 1,1difeníl-2-picrilhidrazilo (DPPH) con una concentración efectiva (EC<sub>50</sub>) de 0.015 mM (Fujisawa et al., 2004) y una CI<sub>50</sub> de 0.030 mM (Fujisawa et al.,2007).

El método de fosfomolibdeno es un método espectrofotométrico que se utiliza para la determinación cuantitativa de la capacidad antioxidante, se basa en la reducción de Mo(VI) a Mo(V) por el analito de la muestra y la posterior formación de un complejo de fosfato verde/ molibdeno (V) (Prieto et al., 1999). En esta línea, el DHDE mostró actividad antioxidante con este método, donde la concentración de 2mM presentó un valor de 13.7, mientras que con la concentración de 8 mM se obtuvo un valor de 38.4, sugiriendo que DHDE posee actividad antioxidante (Guntero et al., 2018).

De acuerdo con los datos y a los estudios analizados, el DHDE es un potente agente antioxidante.

### **6.2.6 Actividad anticancerígena del DHDE**

Ghosh y colaboradores (2005) demostraron que el DHDE disminuye el crecimiento de melanoma a través de la inhibición de la actividad transcripcional E2F1, que está relacionado con la reparación del ADN y la apoptosis (Ghosh et al., 2005). Nangia-Makker y colaboradores (2007) mostraron que el DHDE inhibe el crecimiento tumoral y la angiogenes en células MDA-MB-231 de cáncer de mama (Nangia-Makker et al., 2007).

En un estudio realizado en ratones, el DHDE (10 mg/kg/dos veces por semana/30 días) inhibe el crecimiento tumoral, la extensión peritoneal y las macrometástasis en el hígado, el pulmón y el vaso inhibiendo la activación de Calpaina-10 e inhibiendo al receptor Arilhidrocarbano (Lai et al., 2014).

El DHDE disminuye el crecimiento celular de 9 líneas celulares de melanoma maligno humano (LCP, LCM, PNP, GR, WM266, 13443, SK, CN, Sbc12), donde las dosis más altas son capaces de inhibir el crecimiento celular en un rango de 40 a 60% (Pisano, 2007).

El DHDE tiene una excelente actividad citotóxica frente a la línea celular T47D de cáncer de mama con un  $CI_{50}$  de 3.989  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , inhibiendo la proliferación de las células mediante apoptosis (Anita et al., 2015).

El DHDE mostró actividad citotóxica en células (HSG) de adenocarcinoma de glándula submandibular humana utilizando una concentración citotóxica ( $Cc_{50}$ ) de 689  $\mu\text{M}$  (Fujisawa et al., 2007). Fujisawa y colaboradores (2007), demostraron que el DHDE 300  $\mu\text{M}$  inhibe la expresión génica de COX-2 inducida por LPS en células RAW 264.7 de macrófago (Fujisawa et al., 2007). Además, el DHDE muestra actividad citotóxica frente a la línea celular (HSG) de fibroblastos gingivales humanos con una  $Cc_{50}$  de 665.4  $\mu\text{M}$  (Fujisawa et al., 2004).

Recientemente, Da silva y colaboradores (2021) demostraron que el DHDE eliminó el 100% de las células citotóxicas en la concentración más alta examinada, las líneas estudiadas fueron: melanoma metastásico murino (B16F10Nex2)  $CI_{50}$  de  $21.4 \pm 6.7 \text{ mg mL}^{-1}$ , melanoma humano (SKMEL-25)  $CI_{50}$  de  $34.2 \pm 3.1 \text{ mg mL}^{-1}$ , macrófagos murinos inmortalizados (MØ Raw 264 metastásico,7)  $CI_{50}$  de  $29.3 \pm 1.9 \text{ mg mL}^{-1}$  y endotelio umbilical humano (HUVEC)  $CI_{50}$  de  $57.8 \pm 8.8 \text{ mg mL}^{-1}$  (Da Silva et al., 2021). En conjunto, los datos anteriores sugieren que el DHDE al ser agente citotóxico podría ser utilizado para el tratamiento del cáncer, particularmente de mama y melanoma.

## 7. Conclusión

Todos los resultados reportados en esta revisión bibliográfica sugieren que el uso de plantas medicinales pueden ser en una alternativa más económica y de fácil acceso para tratamiento contra ciertas patologías, y pueden obtenerse de forma natural y/o vía de síntesis orgánica o catalítica. El Eu se obtiene con un mejor rendimiento a través de la extracción de una fuente natural como (*Syzygium aromaticum*, *Nectandra leucantha* y *Ocimum americanum*), utilizando diferentes metodologías como microondas y destilación. En contraste el DHDE puede obtenerse mediante procesos de síntesis. El compuesto con el que se obtiene mejores rendimientos es el DHDE. Los compuestos estudiados en este trabajo poseen múltiples actividades biológicas, el DHDE tiene mayor capacidad antioxidante, además presenta una menor toxicidad y mayor actividad antiparasitarias con respecto al Eu. Por su parte, el Eu posee mayor actividad antimicrobiana, aunque presenta mayor toxicidad en comparación con su dímero. Ambos compuestos poseen actividad anticancerígena y antiinflamatoria. Actualmente, varios estudios sustentan la actividad antinociceptiva del Eu; sin embargo, son pocos los estudios que demuestran la potencial actividad antinociceptiva del dímero.

## 8. Bibliografía

- Ali, S. M., Khan, A. A., Ahmed, I., Musaddiq, M., Ahmed, K. S., Polasa, H., Rao, L. V., Habibullah, C. M., Sechi, L. A., & Ahmed, N. (2005). Antimicrobial activities of Eugenol and Cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, *4*, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-4-20>
- Almeida, J.F.L. & Meneses, L. O. (2015). Experimental and computational isolation of eugenol in salt basil (*Ocimum basilicum* L.) and sweet basil (*Ocimum americanum*). *Revista infoanalítica*, 65-76
- Al-Sharif, I., Remmal, A., & Aboussekhra, A. (2013). Eugenol triggers apoptosis in breast cancer cells through E2F1/survivin down-regulation. *BMC Cancer*, *13*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-600>

- Anita, Y., Sundowo, A., Dewi, N. L. P., Filaila, E., Mulyani, H., Risdian, C., Banjarnahor, S., Hanafi, M., & Istyastono, E. P. (2015). Biotransformation of Eugenol to Dehydroeugenol Catalyzed by *Brassica juncea* Peroxidase and its Cytotoxicity Activities. *Procedia Chemistry*, 16, 265–271. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2015.12.049>
- Barboza, J. N., da Silva Maia Bezerra Filho, C., Silva, R. O., Medeiros, J. V. R., & de Sousa, D. P. (2018). An overview on the anti-inflammatory potential and antioxidant profile of eugenol. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3957262>
- Batiha, G., Alkazmi, L., Wasef, L., Beshbishy, A., Nadwa, E. & Rashwan (2020). *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae): Traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities. *Biomolecules* 10, 202.
- Biasi-garbin, R. P., Otaguiri, E. S., Morey, A. T., Fernandes, M., Elisa, A., Morguette, B., Armando, C., Lancheros, C., Kian, D., Regina, M., Perugini, E., Nakazato, G., Durán, N., Nakamura, C. V., Yamauchi, L. M., & Yamada-ogatta, S. F. (2015). Effect of Eugenol against *Streptococcus agalactiae* Silver Nanoparticles. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1–7.
- Bortolomeazzi, R. (2010). Formation of dehydrodiisoeugenol and dehydrodieugenol from the reaction of isoeugenol and eugenol with DPPH radical and their role in the radical scavenging activity. *Food Chemistry*, 118, 256-265.
- Bouhleb, C., Dolhem, G., Fernandez, X., & Antoniotti, S. (2012). Model study of the enzymatic modification of natural extracts: Peroxidase-based removal of eugenol from rose essential oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(4), 1052–1058. <https://doi.org/10.1021/jf205194v>
- Carey, F., (2006). *Química orgánica* (6ª ed.). México: McGraw-Hill Interamericana.
- Calia, G., Monti, P., Marceddu, S., Dettori, M. A., Fabbri, D., Jaoua, S., O'Neill, R. D., Serra, P. A., Delogu, G., & Migheli, Q. (2015). Electropolymerized phenol derivatives as permselective polymers for biosensor applications. *Analyst*, 140(10), 3607–3615. <https://doi.org/10.1039/c5an00363f>
- Da Silva, F., Gomes, K., Machado, F., Loureiro, L., Travassos, L., Martins, T., Lago, J. & Camilo, F. (2021). *Electrochemical Preparation and Evaluation of Cytotoxic Activity of Methoxyl-oxo-biseugenol, a New Oxidized Derivative of Biseugenol*. 32(5), 1002–1008
- D'Avila Farias, M., Oliveira, P. S., Dutra, F. S. P., Fernandes, T. J., De Pereira, C. M. P., De Oliveira, S. Q., Stefanello, F. M., Lencina, C. L., & Barschak, A. G. (2014). Eugenol derivatives as potential anti-oxidants: Is phenolic hydroxyl

necessary to obtain an effect? *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66(5), 733–746. <https://doi.org/10.1111/jphp.12197>

- D'Farias, D. A. (1987). An improved high yield synthesis of dehydrodieugenol. *Phytochemistry*, 27 (9), 3008-3009
- Dewar, M. J., & Nakaya, T. (1968). Oxidative coupling of phenols. *Journal of the American Chemical Society*, 90(25), 7134–7135
- Ege, S. (2004). Química orgánica. *Reverté. pp 919-121.*
- Erazo Guijarro, M. J., Arroyo Bonilla, F. A., Arroyo Bonilla, D. A., Castro García, M. R., Santacruz Terán, S. G., & Armas Vega, A. D. C. (2017). Efecto antimicrobiano del cinamaldehído, timol, eugenol y quitosano sobre cepas de *Streptococcus mutans* TT- Antimicrobial effect of cinnamaldehyde, thymol, eugenol and chitosan on *Streptococcus mutans* strains. *Rev. Cuba. Estomatol*, 54(4), 1–9.
- Fangjun, L., & Zhijia, Y. (2018) Tumor suppressive roles of eugenol in human lung cancer cell. *Thorac. Cancer*, 9, 25-29.
- Fathy, M., Fawzy, M., Hintzsche, H., Nikaido, T., Dandekar, T., Othman, E. (2019). Eugenol exerts apoptotic effect and modulates the sensitivity of HeLa cells to cisplatin and radiation. *Molecules*, 24 (21), 3979
- Fujisawa, S., Okada, N., & Muraoka, E. (2001). Comparative Effects of Eugenol to Bis-eugenol on Oral Mucous Membranes. *Dental Materials Journal*, 20(3), 237–242. <https://doi.org/10.4012/dmj.20.237>
- Fujisawa, S., Atsumi, T., Kadoma, Y., Ishihara, M., Ito, S., & Yokoe, I. (2004). Kinetic radical scavenging activity and cytotoxicity of 2-methoxy- and 2-t-butyl-substituted phenols and their dimers. *Anticancer research*, 24(5A), 3019–3026.
- Fujisawa, S., Ishihara, M., Murakami, Y., Atsumi, T., Kadoma, Y., & Yokoe, I. (2007). Predicting the biological activities of 2-methoxyphenol antioxidants: effects of dimers. *In vivo (Athens, Greece)*, 21(2), 181–188.
- Gill, A. & Holley, R. (2006). Inhibition of membrane bound ATPases of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* by plant oil aromatics. *Int. J. Food Microbiol*, 11, 170-174.
- Ghofran O, Safari T, Shahraki MR (2019). Effects of Eugenol on Pain Response to the Formalin Test and Plasma Antioxidant Activity in High Fructose Drinking Water in Male Rats. *Int J Prev Med*. 5;10 151. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_348\_17.

- González, E. R., (2002). Eugenol: propiedades farmacológicas y toxicológicas. Ventajas y desventajas de su uso. *Rev Cubana Estomatol*, 39(2), 139-156.
- Ghosh, R., Nadiminty, N., Fitzpatrick, J. E., Alworth, W. L., Slaga, T. J., & Kumar, A. P. (2005). Eugenol causes melanoma growth suppression through inhibition of E2F1 transcriptional activity. *Journal of Biological Chemistry*, 280(7), 5812–5819. <https://doi.org/10.1074/jbc.M411429200>
- Goswinus, H., Goschler, T., Beiser, N., Stenglein, A., Turk, O., & Waldvogel, S. (2019). Sustainable access to biobased biphenol epoxy resins by electrochemical dehydrogenative dimerization of eugenol †. *Green Chem*, 21, 4815–4823. <https://doi.org/10.1039/c9gc02068c>
- Grecco, S. S., Costa-Silva, T. A., Jerz, G., de Sousa, F. S., Alves Conserva, G. A., Mesquita, J. T., Galuppo, M. K., Tempone, A. G., Neves, B. J., Andrade, C. H., Cunha, R. L., Uemi, M., Sartorelli, P., & Lago, J. H. (2017). Antitrypanosomal activity and evaluation of the mechanism of action of dehydrodieugenol isolated from *Nectandra leucantha* (Lauraceae) and its methylated derivative against *Trypanosoma cruzi*. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 24, 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.11.015>
- Gulcin I. (2011). *Antioxidant Activity of Eugenol: A Structure–Activity Relationship Study*. *Rev. Med. Food* 14(9), 975–985. <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0197>
- Guntero, V. A., Mancini, P. M., Ferretti, C. A., & Kneeteman, M. N. (2018). Synthesis and encapsulation of bis-eugenol in a mesoporous solid material: enhancement of the antioxidant activity of a natural compound from clove oil. *Repositorio Institucional abierto* 22(4), 1-8 <http://hdl.handle.net/20.500.12272/3695>
- Jae, B. K., Kim, Y., Yi, Y., & Lim, Y. (2012). *Biotransformation of Eugenol to Bis-eugenol by Kalopanax pictus Cell Culture*. 55, 677–680. <https://doi.org/10.1007/s13765-012-2105-6>
- Hemaiswarya, S. & Doble, M (2009) Synergistic interaction of eugenol with antibiotics against Gram negative bacteria. *Phytomedicine*, 16, 997-1005.
- Hernández-Vázquez, L., Olivera-Flores, M. T. D. J., Ruíz-Terán, F., Ayala, I., & Navarro-Ocaña, A. (2011). Screening of plant cell cultures for their capacity to dimerize eugenol and isoeugenol: Preparation of dehydrodieugenol. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 72(3–4), 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2011.05.005>
- Herrera, M. D., Reveles-torres, L. R., & Velásquez-valle, R. (2016). *Mirasol Infectadas Por Fitoplasma*. 79.

- Hyldgaard, M., Mygind, T., & Meyer, R. L. (2012). Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. *Frontiers in microbiology*, 3, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00012>
- Islam, S. S., Al-Sharif, I., Sultan, A., Al-Mazrou, A., Remmal, A., & Aboussekhra, A. (2018). Eugenol potentiates cisplatin anti-cancer activity through inhibition of ALDH-positive breast cancer stem cells and the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Molecular carcinogenesis*, 57(3), 333–346. <https://doi.org/10.1002/mc.22758>.
- Kabuto, H., Tada, M., & Kohno, M. (2007). Eugenol [2-methoxy-4-(2-propenyl)phenol] prevents 6-hydroxydopamine-induced dopamine depression and lipid peroxidation inductivity in mouse striatum. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(3), 423–427. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.423>
- Kaminski, D.M. (2014). Recent progress in the study of the interactions of amphotericin B with cholesterol and ergosterol in lipid environments. *Eur. Biophys. J.*, 43, 453-467.
- Khalil, A., Rahman, U., Khan, M., Sahar, A., Mehmood, T., Khan, M. (2017) Essential oil eugenol: sources, extraction techniques and nutraceutical perspectives. *RSC Adv.* 7, 32669-32681.
- Keseru, G. M., & Nogradi, M. (2010). ChemInform Abstract: Natural Products by Oxidative Phenolic Coupling - Phytochemistry, Biosynthesis, and Synthesis. *ChemInform*, 30(25), 263-321. <https://doi.org/10.1002/chin.199925256>
- Krawczyk, A. R., Lipkowska, E., & Wróbel, J. T. (1991). Horseradish peroxidase-mediated preparation of dimers from eugenol and isoeugenol. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 56(5), 1147–1150. <https://doi.org/10.1135/cccc19911147>
- Lai, D. W., Liu, S. H., Karlsson, A. I., Lee, W. J., Wang, K. B., Chen, Y. C., Shen, C. C., Wu, S. M., Liu, C. Y., Tien, H. R., Peng, Y. C., Jan, Y. J., Chao, T. H., Lan, K. H., Arbiser, J. L., & Sheu, M. L. (2014). The novel Aryl hydrocarbon receptor inhibitor biseugenol inhibits gastric tumor growth and peritoneal dissemination. *Oncotarget*, 5(17), 7788–7804. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2307>.
- Leite, N. F., Sobral-Souza, C. E., Albuquerque, R. S., Brito, D. I. V., Lavor, A. K. L. S., Alencar, L. B. B., Tintino, S. R., Ferreira, J. V. A., Figueredo, F. G., Lima, L. F., Cunha, F. A. B., Pinho, A. I., & Coutinho, H. D. M. (2013). In vitro cytotoxic and antiparasitic activity of caryophyllene and eugenol against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania brasiliensis*. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 18(4), 522–528.
- Llevot, A., Grau, E., Carlotti, S., Grelier, S., & Cramail, H. (2016). Selective laccase-catalyzed dimerization of phenolic compounds derived from lignin: Towards

original symmetrical bio-based (bis) aromatic monomers. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 125, 34–41.  
<https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2015.12.006>

Li, W., Tsubouchi, R., Qiao, S., Haneda, M., Murakami, K., & Yoshino, M. (2006). Inhibitory action of eugenol compounds on the production of nitric oxide in RAW264.7 macrophages. *Biomedical Research*, 27(2), 69–74.  
<https://doi.org/10.2220/biomedres.27.69>

Mak, K, Ayuba, S., Kang, Y., Mohandas, K., Balijepalli, M., Hamzah, A., & Pichika, M. (2019). A comprehensive Review on Eugenol's Antimicrobial Properties and Industry Applications: A Transformation from Ethnomedicine to Industry. *Pharmacognosy Reviews*, 13(25), 1–9. <https://doi.org/10.4103/phrev.phrev>

Mandal, M., Jaganathan, S. K., Mondhe, D., Wani, Z. A., & Pal, H. C. (2010). Effect of honey and eugenol on ehrlich ascites and solid carcinoma. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010(1), 1–5.  
<https://doi.org/10.1155/2010/989163>

Marques, F. A., Simonelli, F., Oliveira, A. R. M., Gohr, G. L., & Leal, P. C. (1998). Oxidative coupling of 4-substituted 2-methoxy phenols using methyltributylammonium permanganate in dichloromethane. *Tetrahedron Letters*, 39(9), 943–946. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10665-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10665-7)

Martínez Domínguez, M. (2015). Aceite esencial de clavo de olor, *Syzygium aromaticum*: Análisis de la actividad microbiológica y farmacológica para el posible tratamiento contra la faringoamigdalitis estreptocócica y lesiones causadas por el acné. *Revista De La Universidad Internacional De Las Américas*, (1), 15-38.

Martínez-Herrera, A., Pozos-Guillén, A., Ruiz-Rodríguez, S., Garrocho-Rangel, A., Vértiz-Hernández, A., & Escobar-García, D. M. (2016). Effect of 4-Allyl-1-hydroxy-2-methoxybenzene (Eugenol) on Inflammatory and Apoptosis Processes in Dental Pulp Fibroblasts. *Mediators of Inflammation*, 2016.

McMurry, J., (2008). *Química orgánica (7ª ed.)*. México: Cengage Learning.

Monti, P., Calia, G., Marceddu, S., Dettori, M. A., Fabbri, D., Jaoua, S., O'Neill, R. D., Migheli, Q., Delogu, G., & Serra, P. A. (2017). Low electro-synthesis potentials improve permselectivity of polymerized natural phenols in biosensor applications. *Talanta*, 162(July 2016), 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.10.019>

Morais, S. K. R., Teixeira, A. F., Nunomura, S. M., Yamashiro-kanashiro, E. H., & Yoshida, M. (2009). *Biological Activities of Lignoids from Amazon Myristicaceae Species: Virola michelii, V. mollissima, V. pavonis and Iryanthera juruensis*. *J. Braz Chem Soc*, 20(6), 1110–1118.

- Murakami, Y., Shoji, M., Hanazawa, S., Tanaka, S., & Fujisawa, S. (2003). Preventive effect of bis-eugenol, a eugenol ortho dimer, on lipopolysaccharide-stimulated nuclear factor kappa B activation and inflammatory cytokine expression in macrophages. *Biochemical Pharmacology*, 66(6), 1061–1066. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00419-2](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00419-2)
- Nangia-Makker, P., Tait, L., Shekhar, M. P., Palomino, E., Hogan, V., Piechocki, M. P., Funasaka, T., & Raz, A. (2007). Inhibition of breast tumor growth and angiogenesis by a medicinal herb: *Ocimum gratissimum*. *International journal of cancer*, 121 (4), 884-894. <https://doi.org/10.1002/ijc.22733>
- Neelam, K.A., & Sharma, K. K. (2020). Phenylpropanoids and its derivatives: biological activities and its role in food, pharmaceutical and cosmetic industries. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(16), 2655–2675. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1653822>
- Ogata, M., Hoshi, M., Urano, S., & Endo, T. (2000). Antioxidant activity of eugenol and related monomeric and dimeric compounds. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 48(10), 1467–1469. <https://doi.org/10.1248/cpb.48.1467>
- Ogata, M., Tutumimoto Sato, K., Kunikane, T., Oka, K., Seki, M., Urano, S., Hiramatsu, K., & Endo, T. (2005). Antibacterial activity of dipropofol and related compounds. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 28(6), 1120–1122. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.1120>
- Okada, N., Hirata, A., Murakami, Y., Shoji, M., Sakagami, H., & Fujisawa, S. (2005). Induction of cytotoxicity and apoptosis and inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by eugenol-related compounds. *Anticancer research*, 25(5), 3263–3269.
- Park, S., Sim, Y., Lee, J., Kim, S., Kang, Y., Jung, J., & Suh, H. (2011). The Analgesic Effects and Mechanisms of Orally Administered Eugenol. 34(3), 501–507. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0320-z>
- Pavithra, B. (2014) Eugenol- A review. *J. Pharm. Sci. Res.* 6, 153-154.
- Peana, A., Chessa, G., Carta, G., Delogu, G. & Fabbri, D. (2004). Eugenol, bis-eugenol and synthesized related-dimer compounds produce antinociception in the acetic-induced-writing responses, *Phytochemistry*, 6, 137-143.
- Pérez-Rosés, R., Risco, E., Vila, R., Peñalver, P., & Cañigueral, S. (2016). Biological and Nonbiological Antioxidant Activity of Some Essential Oils. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(23), 4716–4724. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00986>
- Peñarrieta, J. M., Tejeda, L., Mollinedo, P., Vila, J. L., & Bravo, J. A. (2014). Compuestos fenólicos y su presencia en alimentos. Phenolic Compounds in

- Food. *Revista Boliviana de química*, 31, 68-81.  
<https://www.redalyc.org/pdf/4263/426339682006.pdf>
- Pisano, M., Pagnan, G., Loi, M., Mura, ME, Tilocca, MG, Palmieri, G., Fabbri, D., Dettori, MA, Delogu, G., Ponzoni, M. y Rozzo, C. (2007). Antiproliferative and pro-apoptotic activity of eugenol-related biphenyls on malignant melanoma cells. *Cáncer molecular*, 6, 8. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-6-8>
- Ponci, V., Silva, R. C., Santana, F. P. R., Grecco, S. S., Fortunato, C. R. M., Oliveira, M. A., Tavares-de-Lima, W., Olivo, C. R., Tibério, I. de F. L. C., Gomes, K. S., Prado, C. M., & Lago, J. H. G. (2020). Biseugenol Exhibited Anti-Inflammatory and Anti-Asthmatic Effects in an Asthma Mouse Model of Mixed-Granulocytic Asthma. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(22). <https://doi.org/10.3390/molecules25225384>
- Pootaeng-On, Y., Charoensuksai, P., Wongprayoon, P., Jiajaroen, S., Chainok, K., & Rayanil, K. O. (2020). Miliusins; cytotoxic neolignans from the leaves of *Milium sessilis*. *Phytochemistry*, 176, 112417. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112417>
- Porrás, A., & López, A. (2009). Importancia de los grupos fenólicos en los alimentos. In *Importancia de los grupos fenólicos en los alimentos*, 3 (1), 121–134. [https://www.udlap.mx/WP/tsia/files/No3-Vol-1/TSIA-3\(1\)-Porrás-Loaiza-et-al-2009.pdf](https://www.udlap.mx/WP/tsia/files/No3-Vol-1/TSIA-3(1)-Porrás-Loaiza-et-al-2009.pdf)
- Prieto P, Pineda M, Aguilar M.(1999). Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. *Anal Biochem*. 1999 May 1;269(2):337-41. doi: 10.1006/abio.1999.4019. PMID: 10222007.
- Pytko-Polonczyk, J & Muszynska, B. (2016). Surowce naturalne w stomatologii. *Med. Int. Rev*, 27, 68-75.
- Qian, W., Sun, Z., Wang, T., Yang, M., Liu, M., Zhang, J., & Li, Y. (2020). Antimicrobial activity of eugenol against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its effect on biofilms. *Microbial Pathogenesis*, 139(December 2019). <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103924>
- Raja, M., Srivasan, V., Selvaraj, S., Mahapatra, S., (2015). Versatile and synergistic potential of eugenol: A review *Pharm. Anal. Acta*, 6, 1-6.
- Rodrigues, L. C., Barbosa-Filho, J. M., de Oliveira, M. R., do Nascimento Nêris, P. L., Borges, F. V. P., & Mioso, R. (2016). Synthesis and Antileishmanial Activity of Natural Dehydrodieugenol and Its Mono- and Dimethyl Ethers. *Chemistry and Biodiversity*, 870–874. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201500280>
- Sánchez, C. A. L., Alatorre, S. S., Valerio, A. G., Hernández, V. L., & Navarro, O. A. (2018). Waste residues from *Opuntia ficus indica* for peroxidase-mediated

- preparation of phenolic dimeric compounds. *Biotechnology Reports*, 20, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2018.e00291>
- Santana, F. P. R., da Silva, R. C., Ponci, V., Pinheiro, A. J. M. C. R., Olivo, C. R., Caperuto, L. C., Arantes-Costa, F. M., Claudio, S. R., Ribeiro, D. A., Tibério, I. F. L. C., Lima-Neto, L. G., Lago, J. H. G., & Prado, C. M. (2020). Dehydrodieugenol improved lung inflammation in an asthma model by inhibiting the STAT3/SOCS3 and MAPK pathways. *Biochemical Pharmacology*, 180(July), 114175. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114175>
- Sharifzadeh, A., & Shokri, H. (2021). In vitro synergy of eugenol on the antifungal effects of voriconazole against *Candida tropicalis* and *Candida krusei* strains isolated from the genital tract of mares. *Equine veterinary journal*, 53(1), 94–101. <https://doi.org/10.1111/evj.13268>
- Sell, A. B & Carlini, E. A., (1976). Anesthetic action of Metyleneugenol and other eugenol derivatives. *Pharmacology* 14, 367-377.
- Sepúlveda-jiménez, G., Biotecnología, D. De, Productos, C. D. D. De, Politécnico, I., Postal, A., Rocha-sosa, H. P. M., & Molecular, D. D. B. (2003). *La Participación de los Metabolitos Secundarios en la Defensa de las Plantas*.
- Sosa, N.D.O. (2012). Ciclocarbonilación regioselectiva de 3-alil-4-hidroxycumarinas catalizada por paladio [tesis para obtener maestría, Universidad Nacional Autónoma de México].
- Taira, J., Ikemoto, T., Mimura, K., Hagi, A., Murakami, A., & Makino, K. (1993). Effective inhibition of hydroxyl radicals by hydroxylated biphenyl compounds. *Free Rad Res Comms*, 19, 71–77.
- Tammannavar, P., Pushpalatha, C., Jain, S. y Sowmya, SV (2013). An unexpected positive hypersensitive reaction to eugenol. *Informes de casos de BMJ* , bcr2013009464. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009464>.
- Tursiloadi, S., Kristiani, A., Jenie, S. N. A., & Laksmono, J. A. (2017). Catalytic activity of titania zirconia mixed oxide catalyst for dimerization eugenol. *AIP Conference Proceedings*, 1803. <https://doi.org/10.1063/1.4973181>
- Uchida, M., Nakajin, S., Toyoshima, S., & Shinoda, M., (1996). Antioxidant effect os sesamol and related compound on lipid peroxidation.pdf. *Biol. Pharm. Bull.* 19 (4), 623-626.
- Valencia, E., Figueroa, I., Sosa, E., Bartolomé, M., Martínez, H., & García, M. (2017). Polifenoles: propiedades antioxidantes y toxicológicas. *Revista de la Facultad de Ciencias Químicas*, 16, 15–29.

Yoo, C. Bin, Han, K. T., Cho, K. S., Ha, J., Park, H. J., Nam, J. H., Kil, U. H., & Lee, K. T. (2005). Eugenol isolated from the essential oil of *Eugenia caryophyllata* induces a reactive oxygen species-mediated apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cells. *Cancer Letters*, 225(1), 41–52. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.11.018>

**Vo. Bo. del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos académicos.**



Liliana Hernández Vázquez 27790

Asesor Interno



Beatriz Godínez Chaparro 36377

Asesor Externo