

· 综述 ·

咖啡酸等小分子酚酸类成分自氧化及聚合机制 产物及药理活性研究进展[△]

张倩倩^{1,2}, 李思谦¹, 周立红², 张凤莲², 章顺楠^{2*}, 吴春勇^{1*}

1. 中国药科大学 药学院, 江苏 南京 211198;

2. 天士力医药集团股份有限公司 中药先进制造技术国家地方联合工程实验室, 天津 300410

[摘要] 咖啡酸、丹参素等小分子酚酸类成分有广泛的药理活性, 丹参酚酸类成分在复方丹参制剂中发挥着主要的药效作用。据报道, 小分子酚酸类成分在一定条件下发生自氧化, 可引发自由基链反应。自由基还可通过复杂的机制偶联生成多种聚合物。其中, 含1, 4-苯并二噁烷结构的聚合物具有抗炎、抗肿瘤和抗病毒等药理活性。笔者对咖啡酸等小分子酚酸类成分的自氧化及自由基聚合机制、产物及药理活性进行综述, 以期阐明含小分子酚酸类成分相关产品的物质基础提供依据, 为含1, 4-苯并二噁烷结构的物质在化合物筛选、新药开发领域的应用提供参考。

[关键词] 咖啡酸; 酚酸; 小分子; 自氧化; 1, 4-苯并二噁烷

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)03-0555-07

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20200309006

Research Progress on Self-oxidation and Polymerization Mechanism, Products and Pharmacological Activities of Small-molecule Phenolic Acids such as Caffeic Acid

ZHANG Qian-qian^{1,2}, LI Si-qian¹, ZHOU Li-hong², ZHANG Feng-lian², ZHANG Shun-nan^{2*}, WU Chun-yong^{1*}

1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China;

2. National & Local United Engineering Laboratory for Traditional Chinese Medicine Advanced Manufacturing Technology, Tansy Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

[Abstract] Small-molecule phenolic acids such as caffeic acid and danshensu have a wide range of pharmacological activities, salvia phenolic acids have played a major role in compound salvia preparations. It is reported that the small-molecule phenolic acid component undergoes self-oxidation under certain conditions, which can trigger a free radical chain reaction. Free radicals can be coupled through a complex mechanism to produce a variety of polymers, of which polymers containing 1, 4-benzodioxane structure have anti-inflammatory, anti-tumor, and anti-viral pharmacological activities. This article reviews the self-oxidation and free radical polymerization mechanism, products and pharmacological activities of small-molecule phenolic acid components such as caffeic acid, in order to provide references for clarifying the material basis of small-molecule phenolic acid-related products and the application of substances containing 1, 4-benzodioxane structure in compound screening and new drug development.

[Keywords] caffeic acid; phenolic acid; small-molecules; auto-oxidation; 1, 4-benzodioxane

酚酸类成分广泛存在于植物中, 具有抗菌、抗炎和抗氧化等多种药理活性^[1-5]。据报道, 咖啡酸、丹参素等小分子酚酸类成分存在自氧化作用, 反应过程中会产生自由基。自由基是含有1个或多个未

成对电子的分子、原子、基团等的物质^[6-7]。一般光照、加热或自由基引发剂等可引发自由基的产生。自由基之间可互变并两两结合成键, 此时自由基消失, 自由基反应终止^[8]。

[△] [基金项目] 2019年天津市智能制造专项

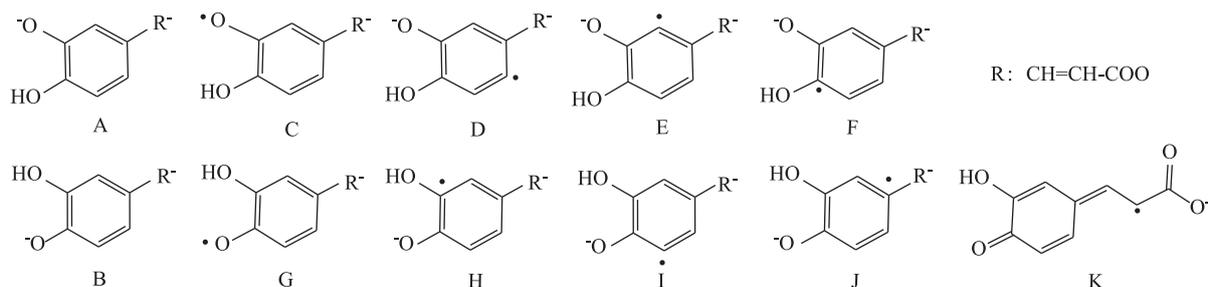
* [通信作者] 章顺楠, 研究员, 研究方向: 中药国际化及先进制造技术; E-mail: zsn@tasly.com
吴春勇, 教授, 研究方向: 分子药物代谢动力学与药物相互作用; E-mail: analysis99@126.com

相关文献分别研究了咖啡酸和丹参素的自氧化,通过电子自旋共振(ESR)技术捕捉到了自由基,证实了该反应是自由基反应,并且自由基可能产生于双电子氧化的中间步骤,且在碱性环境下比较稳定,此时,咖啡酸等小分子酚酸类成分的自氧化作用尤其明显,且每一步都表现为不可逆反应^[9-11]。据报道,咖啡酸等小分子酚酸类成分单电子氧化后产生的碳中心自由基与碳氧自由基可偶联形成自由基聚合物^[12-15]。其中1种二聚物含1,4-苯并二噁烷结构,已通过在线电化学-电喷雾质谱法(EC/ESI-MS)及在线电化学-电喷雾二级质谱法(EC/ESI-MS/MS)等手段被阐明^[11-13]。同时,根据质谱图中的相对分子质量信息可推测,此过程中可能同时形成了含1,4-苯并二噁烷结构的三聚体与四聚体^[12-13,15]。近年来,相关文献研究了咖啡酸在酪氨酸酶催化氧化下的产物,提出其中除含1,4-苯并二噁烷结构的二聚物及三聚物外,还包括1种新的三聚物^[14-15]。

咖啡酸等小分子酚酸类成分广泛存在于多种中药材及制剂中,对其自氧化过程机制及产物的阐明有助于指导含酚酸类成分药物的安全生产、合理使用及酚酸类药效成分质量传递规律的进一步研究。另外,咖啡酸等小分子酚酸类成分自氧化产生的含1,4-苯并二噁烷结构的物质具有抗炎、抗肿瘤、拮抗肾上腺素 α 受体及抗病毒等活性,有望被开发为先导化合物,以进行新药研究。但目前,咖啡酸等小分子酚酸类成分的自氧化并未受到广泛关注,有关文献数量较少,相关产物也有待进一步研究确证。本研究对咖啡酸等小分子酚酸类成分的自氧化机制、自由基聚合机制及产物进行归纳整理,为进一步研究提供依据。

1 咖啡酸等小分子酚酸类成分自氧化机制推测

目前,对此类小分子酚酸类成分自氧化机制的



注: A、B. 咖啡酸的 I 型及 II 型解离形式; C~F. 产生于咖啡酸 I 型解离形式的 4 种自由基共振形式; G~K. 产生于咖啡酸 II 型解离形式的 5 种自由基共振形式。

图 1 咖啡酸 I 型、II 型二级解离形式及其共振结构

猜想包括该过程涉及自由基单电子氧化后的碳氧自由基的聚合反应以及双电子氧化产物邻苯醌的进一步反应等。丹参素、咖啡酸等小分子酚酸类成分在碱性环境下自氧化作用尤为剧烈,推测自氧化过程中首先形成各级解离状态,随后氧化溶液中的 O_2 为超氧自由基($O_2^{\cdot-}$),自身转变为碳氧自由基或碳中心自由基,此过程发生 1 个电子的转移。部分碳氧自由基或碳中心自由基随后继续转移 1 个电子,氧化溶液中的 O_2 为 $O_2^{\cdot-}$,自身转变为酚酸邻苯醌^[9-15]。

1.1 形成碳中心自由基和碳氧自由基

Maegawa 等^[9]利用 ESR 技术研究了咖啡酸在不同 pH 下产生的自由基。通过对 ESR 信号的分析以及对宏观和微观酸解离常数的测定和分子轨道(MO)的计算可知,所产生的碳氧自由基在 pH 为 10 的 $NaHCO_3/Na_2CO_3$ 缓冲液中最为稳定。通过对咖啡酸分子最高已占轨道(HOMO)的计算可知,在碱性溶液中,咖啡酸的 I 型二级解离形式(图 1A)和 II 型二级解离形式(图 1B)都参与了自由基的形成,其中产生于 I 型二级解离形式的自由基有 4 种共振结构,见图 1C~F;产生于 II 型二级解离形式的自由基有 5 种共振结构,见图 1G~K,均包括碳中心自由基(图 1D~F、H~K)和碳氧自由基(图 1C、G)。

1.2 形成超氧自由基

徐元超等^[10]利用丹参素自氧化过程中产生的 $O_2^{\cdot-}$ 会缓慢歧化为 H_2O_2 的特性,在反应中加入超氧化物歧化酶(SOD),加速歧化过程,以过氧化氢电极产生的信号来直观地反映丹参素自氧化作用的强弱。结果发现,在碱性条件下,丹参素的自氧化作用尤其显著。Marquez 等^[16]进一步利用铁离子氧化 H_2O_2 为 OH^{\cdot} 和羟基自由基的特性,以电子顺磁共振(EPR)技术监控羟基自由基的数目,研究了白葡萄酒暴露于空气中时,酒中咖啡酸等小分子酚酸类成

分的自氧化过程。结果发现,羟基自由基的数目与白葡萄酒中的五种酚酸类成分(咖啡酸、原儿茶酸、对香豆酸、龙胆酸和丁香酸)的含量呈线性关系。

综合已有报道推测,咖啡酸自氧化机制见图2^[9-15]。另外, Maegawa等^[9]提出,丹参素等含饱和侧链的小分子酚酸类成分与咖啡酸、异阿魏酸等含丙烯酸侧链的小分子酚酸类成分的自氧化机制可能并不相同。含饱和侧链的小分子酚酸类成分在碱性溶液中的一级解离形式也参与了自由基的形成,而丙烯酸侧链的作用则有待深入研究^[17-20]。

2 咖啡酸等小分子酚酸类成分自由基聚合机制及产物推测

2.1 无酶促氧化条件下聚合

咖啡酸等小分子酚酸类成分自氧化过程中,单电子转移的中间产物碳氧自由基和碳中心自由基可通过C-C偶联或C-O偶联成键,形成二聚物,可能形成的结构见图3A~D。Arakawa等^[13]利用自制微流电解槽建立EC/ESI-MS,研究了不同pH下咖啡酸的自由基聚合产物,结果在弱碱性条件下(pH=9)检测到了含1,4-苯并二噁烷结构的二聚物(图3D),并通过对二级质谱(MS/MS)峰归属的分析证明了该二聚物不是简单的氢键配合物,可能是由碳氧自由基与碳中心自由基聚合而成,推测机制见图3E。

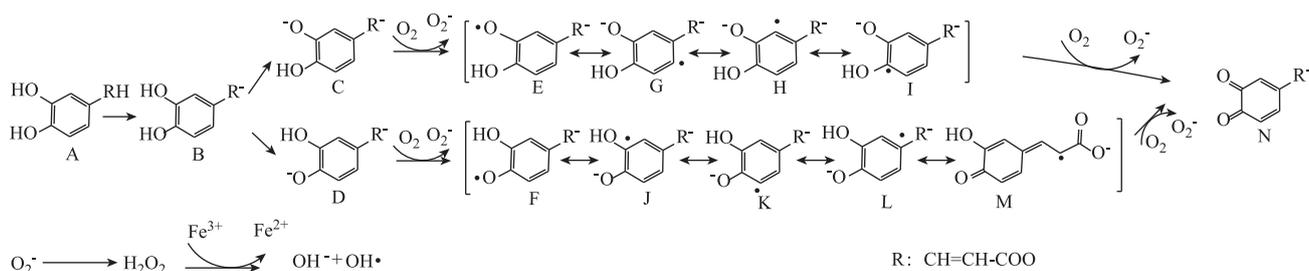
Hotta等^[11]提出二聚物仍含有邻二酚羟基,可进一步被氧化产生自由基并发生聚合。故咖啡酸自氧化过程中可能会形成以重复的苯并二噁烷单元为骨架的聚合物(图3G)。木质素主要存在于杨树、玉米等陆生植物成熟的细胞壁中^[21],在咖啡酸-O-甲基转移酶(COMT)缺失的植物中,产生木质素的前体物质苯丙氨酸大部分转变为与咖啡酸结构类似的

咖啡醇(图3F),咖啡醇自氧化产生自由基,自由基聚合生成一种新的木质素(C-木质素),其聚合机制与咖啡酸自由基聚合机制类似^[22]。Morreel等^[23]用统计分析方法对缺乏COMT的杨树木质部组织中的酚酸类成分进行统计分析,通过制备液相、质谱及核磁共振等手段分离并鉴定了其中含苯并二噁烷结构的二聚体。通过手性高效液相色谱法(HPLC)分析,发现含苯并二噁烷结构的二聚体存在2种等量的对映异构体,表明这些含苯并二噁烷结构的聚合物是通过自由基偶联反应形成的,不存在酶促作用。

Li等^[24]利用二维异核单量子相干核磁共振(2D-HSQC-NMR)研究了酸处理过程中C-木质素的变化,结果发现,在质量分数为72%的硫酸中处理1h后,C-木质素依然可以保持原有结构。表明C-木质素在酸性条件下稳定,可以使用硫代酸解法(DNFC)对其进行分离纯化及结构鉴定。Lu等^[25]将缺乏COMT的杨树木质部组织中的酚酸类成分进行了硫代酸解,检测到了含苯并二噁烷结构的二聚物与三聚物,随后通过二维核磁共振(2D-NMR)鉴定了该二聚物与三聚物的结构,证实咖啡醇单体可以通过典型的末端方式与木质素苯并二噁烷寡聚体的酚端交叉偶联,进行链的延伸,不断形成更高聚合物^[23-25]。

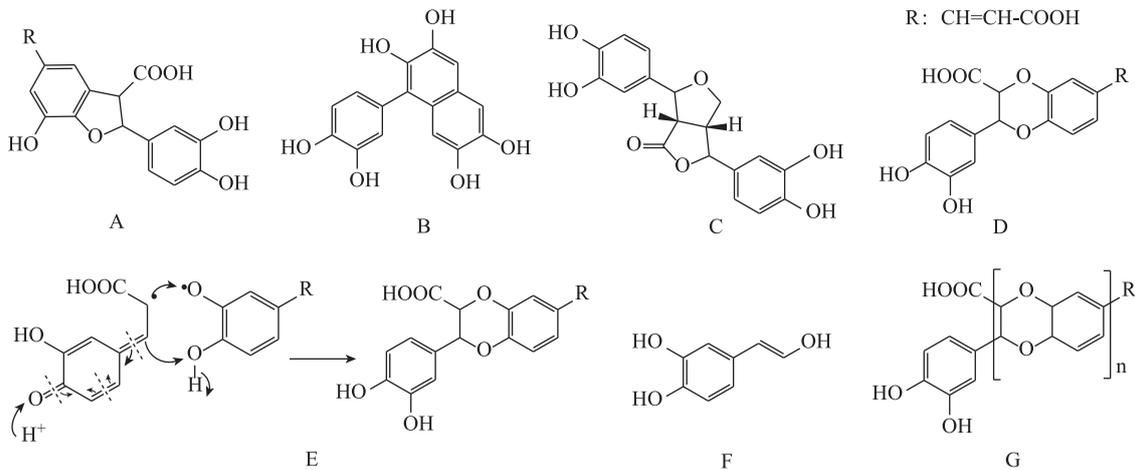
2.2 酪氨酸酶氧化条件下聚合

咖啡酸、阿魏酸、对香豆酸、肉桂酸等小分子酚酸类成分能够被酪氨酸酶氧化,从而抑制其活性。由于酪氨酸酶是黑色素合成的关键酶,故小分子酚酸类成分能够减少黑色素的产生,抑制黑色素瘤的形成与发展^[26-29]。在此过程小分子酚酸类成分中会被氧化产生自由基聚合物。与无酶促条件相比,酪氨酸酶氧化条件下自由基聚合的机制与产物可能更加复杂。



注: A~D分别为咖啡酸及其一级解离形式、I型二级解离形式与II型二级解离形式; E~F为碳氧自由基; G~M为碳中心自由基; N为咖啡酸邻苯醌。

图2 咖啡酸自氧化机制



注: A~D. 可能的咖啡酸二聚物结构; E. D可能的形成机制; F. 咖啡醇; G. 咖啡酸在机制E下可能形成的聚合产物。

图3 咖啡酸自氧化部分二聚物及聚合机制推测

Pati 等^[14]通过高效液相色谱-电喷雾质谱法(HPLC-ESI-MS)及MS/MS等手段,对酪氨酸酶氧化咖啡酸产生的自由基聚合物进行结构鉴定。通过对质谱峰的归属分析,推测咖啡酸在酪氨酸酶氧化条件下也产生了含1,4-苯并二噁烷结构的二聚物(图3D)。Werber 等^[15]利用超高效液相-二极管阵列检测器-质谱(UHPLC-DAD-MS)将酪氨酸酶氧化咖啡酸的产物进行分离与结构鉴定,通过质谱信息推测此过程中形成了含有1,4-苯并二噁烷结构的三聚物(图4A),推测机制见图3E。另外, Werber 等^[15]以ESI-MS/MS表征了其中的1种红棕色三聚物,结构见图4B,推测其为咖啡酸1-4迈克尔亲核加成反应的产

物产生自由基之后进一步聚合得到,推测机制见图5。咖啡酸等小分子酚酸类成分在酪氨酸酶促氧化作用下自由基的形成、互变及聚合的机制是十分复杂的,所得产物仍需进一步研究。

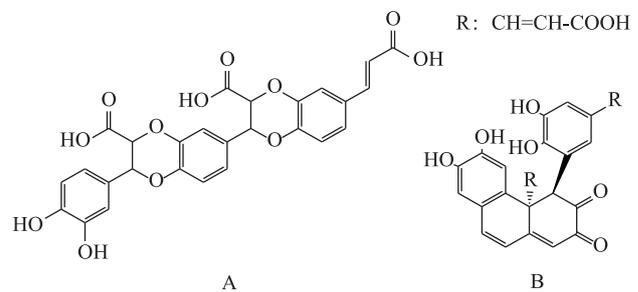


图4 酪氨酸酶促氧化下的聚合产物

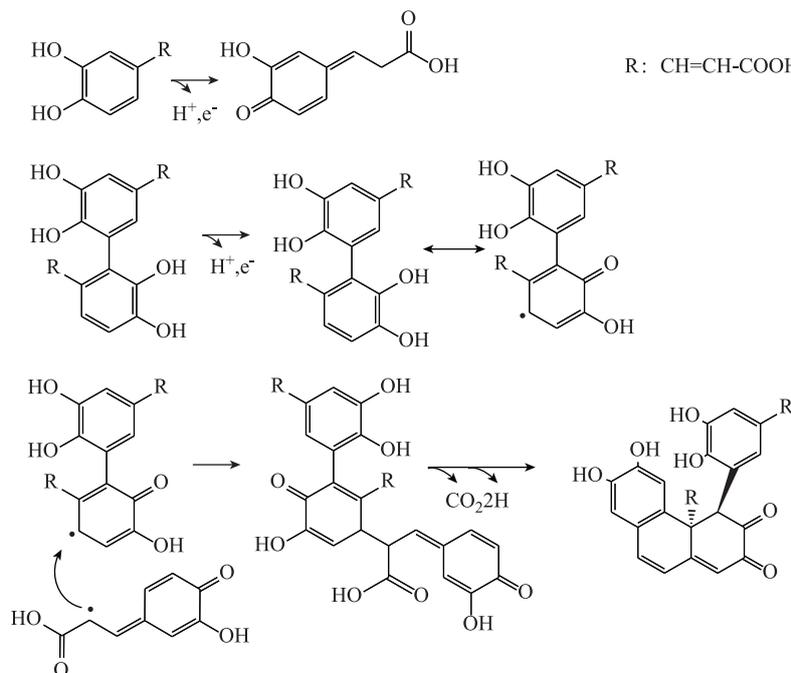


图5 酪氨酸酶促氧化下的聚合机制

3 含1,4-苯并二噁烷结构聚合物的药理作用

咖啡酸等小分子酚酸类成分的自氧化过程中产生的含1,4-苯并二噁烷结构的聚合物可能存在多种药理活性^[30]。近年来,含1,4-苯并二噁烷结构的物质在药物化学领域的应用越来越广泛^[31]。

3.1 抗炎活性

含1,4-苯并二噁烷结构的化合物具有很好的抗炎活性^[32]。Xu等^[33]从蝉蜕的甲醇提取物中分离出了2种含1,4-苯并二噁烷结构的化合物(图6A~B),通过逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测到在这2种化合物处理下,小鼠巨噬细胞RAW264.7中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和环氧合酶(COX)-2等炎症分子的mRNA水平下降。进一步使用核转录因子 κ B(NF- κ B)报告基因分析系统检查可知,该2种化合物发挥抗炎作用可能与抑制RAW264.7细胞中脂多糖(LPS)诱导的NF- κ B活化有关。

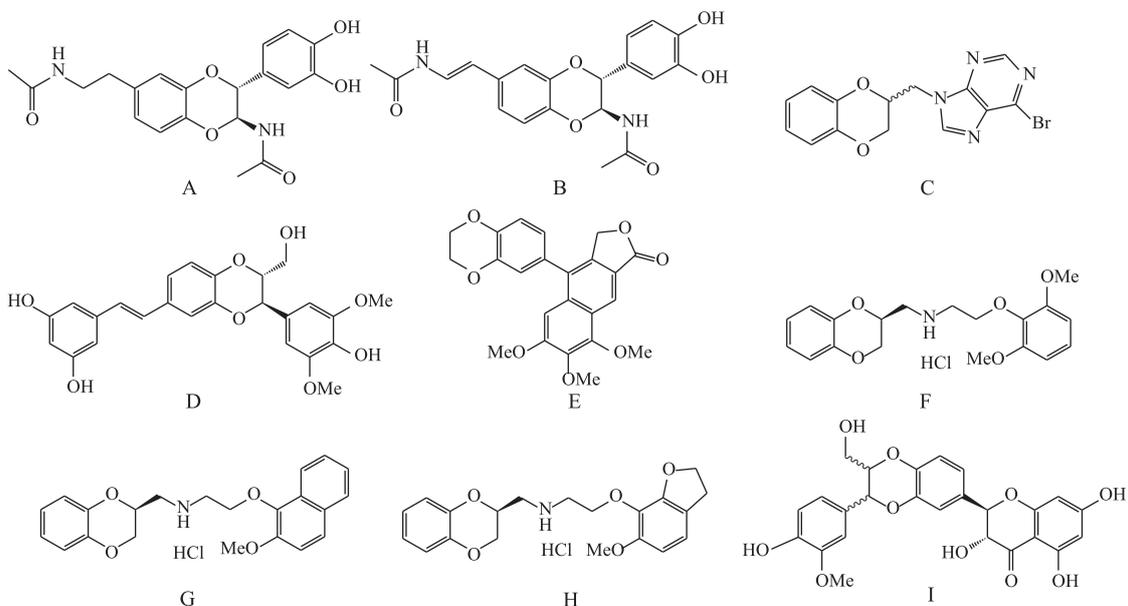
3.2 抗肿瘤活性

含1,4-苯并二噁烷结构的化合物有一定的抗肿瘤活性,主要表现为对细胞周期的阻滞和抗血管生成活性。Conejo-garcia等^[34]采用流式细胞仪分析了1种含1,4-苯并二噁烷结构的化合物(图6C)对人乳腺癌MCF-7细胞株细胞周期的影响。结果表明,在该化合物处理的细胞中,处于G₀/G₁期和S期的细胞数目与空白对照相比有所减少,被阻滞在G₂/M期的细

胞数目显著增加,进一步研究可知,该化合物的半数抑制浓度(IC₅₀)为(7.64 ± 0.03) μ mol · L⁻¹。Banwell等^[35]通过体外血管生成实验研究了1种含1,4-苯并二噁烷结构的化合物(图6D)的抗血管生成活性。结果表明,该化合物质量浓度为10 mg · mL⁻¹时具有抑制42%血管生长的活性,质量浓度为100 mg · mL⁻¹时则完全抑制了血管生长,但活性随构象不同而改变。Capilla等^[36]设计合成了一系列含1,4-苯并二噁烷结构的先导化合物,其中的代表化合物(图6E)对非小细胞肺癌、中枢神经系统肿瘤、肾脏肿瘤、前列腺癌和乳腺癌的多个细胞株增殖均表现出了较高的抑制作用。

3.3 肾上腺素 α 受体拮抗活性

含1,4-苯并二噁烷结构的化合物具有肾上腺素 α 受体拮抗活性。Fumagalli等^[37]合成了1种含苯并二噁烷结构的化合物(WB4101,图6F),并分别测试了其与人肾上腺素能受体的3种亚型 α_{1a} -AR、 α_{1b} -AR和 α_{1d} -AR的结合亲和力及与此3种亚型拮抗剂 α_{1A} -AR、 α_{1B} -AR、 α_{1D} -AR和 $\alpha_{2A/D}$ -AR的结合亲和力,结果发现,S型WB4101与两者的亲和力都很好。在此基础上改变取代基,也有利于增强选择性。该课题组另外通过豚鼠心房手术研究了WB4101及其2种衍生物(图6G~H)的肾上腺素 α 受体拮抗活性^[38]。结果发现,3种化合物均对非血管平滑肌具有显著的内在松弛活性,并具有一定的负性肌力作用。



注: A~I为部分含1,4-苯并二噁烷结构的化合物。

图6 部分含1,4-苯并二噁烷结构的化合物

3.4 抗病毒活性

含1, 4-苯并二噁烷结构的化合物还有一定的抗病毒活性。代表性化合物如水飞蓟素等(图6I)已被证明,具有抗丙型肝炎病毒(HCV)及体外抑制T细胞增殖的作用,故水飞蓟素也被用作肝保护剂^[39]。Kumar等^[40]以18型人乳头瘤病毒E6蛋白截短体(HPV18 E6)作为药物靶标,通过Phyre2服务器对其进行三级结构建模,研究了水飞蓟素等天然化合物与HPV18 E6及其宿主蛋白p53结合位点上残基的相互作用。结果发现,这种相互作用可能会使E6无法与p53结合,从而有助于将水飞蓟素等含1, 4-苯并二噁烷结构的化合物用于治疗HPV感染。

4 结语

酚酸类成分存在于丹参等多种中药及其制剂中,发挥着重要的药理作用,有着悠久的历史。近年来,国内外学者研究表明,丹参相关产品中,各酚酸类成分间存在复杂的降解转化,但目前普遍认为,降解终产物为咖啡酸、丹参素等小分子酚酸类成分,而关于小分子酚酸类成分的进一步降解研究甚少。而咖啡酸等小分子酚酸类成分进一步降解(即自氧化)所产生的自由基可能才是酚酸类成分发挥药效作用,尤其是抗氧化作用的关键所在。因此,为了进一步明确含酚酸类成分相关产品的物质基础,更加深入地解析酚酸类成分的作用机制,有必要进一步研究咖啡酸等小分子酚酸类成分的自氧化机制,有助于阐明酚酸类药效成分质量传递规律,填补小分子酚酸类成分进一步转化的机制及产物的空白,也有助于指导含酚酸类成分的药品进行科学生产和合理使用。

另外,咖啡酸等小分子酚酸类成分氧化聚合产物复杂,国内外学者研究表明,该过程产生了含1, 4-苯并二噁烷结构的二聚物,还有可能同时产生含1, 4-苯并二噁烷结构的三聚物或四聚物等。而含1, 4-苯并二噁烷结构的化合物具有抗炎、抗肿瘤、拮抗肾上腺素 α 受体和抗病毒等多种药理活性,可作为先导化合物进一步开发靶向性更强、药效更好的抗炎药、抗癌药、降压药和抗病毒药等,具有十分广阔的前景。

参考文献

- [1] 周鑫悦,余丽双. 盐肤木化学成分研究进展[J]. 贵阳中医学院学报,2019,41(1):70-74.
- [2] 袁圣亮,段智红,吕应年,等. 海藻多酚类化合物及其抗氧化活性研究进展[J]. 食品与发酵工业,2019,45(5):

274-281.

- [3] 王梦梦,吉兰芳,崔树娜. 丹参功效的物质基础研究进展[J]. 中医学报,2019,34(5):944-949.
- [4] 王静,董振华,芦波,等. 丹参活性成分及制剂在心血管病中的研究进展[J]. 时珍国医国药,2019,30(6):1453-1456.
- [5] 陈雪剑,胡丽娟,杨梦玲,等. 加味小柴胡汤抗菌抗炎物质部位的体内过程有效成分研究[J]. 湖北中医药大学学报,2018,20(2):43-47.
- [6] 郭永学. 丹酚酸B的降解机理及纯化工艺研究[D]. 大连:大连理工大学,2007.
- [7] NAHRSTEDT A, ALBRECHT M, WRAY V, et al. Structures of compounds with antigonadotropic activity obtained by *in vitro* oxidation of caffeic acid[J]. *Planta Med*,1990,56(4):395-398.
- [8] 伯斯坦·艾达尔,李佳佳. 有机化学反应类型总结[J]. 新疆师范大学学报(自然科学版),2017,36(4):55-63.
- [9] MAEGAWA Y, SUGINO K, SAKURAI H. Identification of free radical species derived from caffeic acid and related polyphenols[J]. *Free Radical Res*,2007,41(1):110-119.
- [10] 徐元超,杨屹,杜立波,等. 丹参素自氧化与促氧化机理[J]. 物理化学学报,2010,26(7):1737-1741.
- [11] HOTTA H, UEDA M, NAGANO S, et al. Mechanistic study of the oxidation of caffeic acid by digital simulation of cyclic voltammograms[J]. *Anal Biochem*,2002,303(1):66-72.
- [12] JOHN M, GUMBINGER H G, WINTERHOFF H. Oxidation products of caffeic acid as model substances for the antigonadotropic activity of plant extracts[J]. *Planta Med*,1990,56(1):14-18.
- [13] ARAKAWA R, YAMAGUCHI M, HOTTA H, et al. Product analysis of caffeic acid oxidation by on-line electrochemistry/electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*,2004,15(8):1228-1236.
- [14] PATI S, LOSITO I, PALMISANO F, et al. Characterization of caffeic acid enzymatic oxidation by-products by liquid chromatography coupled to electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*,2006,1102(1/2):184-192.
- [15] WERBER F, ENGELKE G H, SCHIEBER A. Structure elucidation and tentative formation pathway of a red colored enzymatic oxidation product of caffeic acid[J]. *Food Chem*,2019,297:124932.
- [16] MARQUEZ K, CONTRERAS D, SALGADO P, et al. Production of hydroxyl radicals and their relationship with phenolic compounds in white wines[J]. *Food Chem*,2018,271:80-86.
- [17] NENADIS N, BOYLE S, BAKALBASSIS E G, et al. An

- experimental approach to structure-activity relationships of caffeic and dihydrocaffeic acids and related monophenols[J]. J Am Oil Chem Soc, 2003, 80(5):451-458.
- [18] MOON J H, TERAO J. Antioxidant activity of caffeic acid and dihydrocaffeic acid in lard and human low-density lipoprotein [J]. J Agric Food Chem, 1998, 46(12):5062-5065.
- [19] SILVA F A, BORGES F, GUIMARAES C, et al. Phenolic acids and derivatives: Studies on the relationship among structure, radical scavenging activity, and physicochemical parameters[J]. J Agric Food Chem, 2000, 48(6):2122-2126.
- [20] BAKALBASSIS E G, NENADIS N, TSIMIDOU M. A density functional theory study of structure-activity relationships in caffeic and dihydrocaffeic acids and related monophenols[J]. J Am Oil Chem Soc, 2003, 80(5):459-466.
- [21] GLASSER W G. About making lignin great again—some lessons from the past[J]. Front Chem, 2019, 7:565.
- [22] CHEN F, TOBIMATSU Y, HAVKIN-FRENKEL D, et al. A polymer of caffeyl alcohol in plant seeds [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(5):1772-1777.
- [23] MORREEL K, RALPH J, LU F, et al. Phenolic profiling of caffeic acid *O*-methyltransferase-deficient poplar reveals novel benzodioxane oligolignols [J]. Plant Physiol, 2004, 136(4):4023-4036.
- [24] LI Y, SHUAI L, KIM H, et al. An "ideal lignin" facilitates full biomass utilization[J]. Sci Adv, 2018, 4(9):eaau2968.
- [25] LU F, MARITA J M, LAPIERRE C, et al. Sequencing around 5-hydroxyconiferyl alcohol-derived units in caffeic acid *O*-methyltransferase-deficient poplar lignins[J]. Plant Physiol, 2010, 153(2):569-579.
- [26] MICILLO R, SIRESCAMPOS J, GARCIA-BORRON J C, et al. Conjugation with dihydrolipoic acid imparts caffeic acid ester potent inhibitory effect on dopa oxidase activity of human tyrosinase[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19:2156.
- [27] YANG J K, LEE E, HWANG I J, et al. β -lactoglobulin peptide fragments conjugated with caffeic acid displaying dual activities for tyrosinase inhibition and antioxidant effect[J]. Bioconjugate Chem, 2018, 29(4):1000-1005.
- [28] AN S M, LEE S I, CHOI S W, et al. *p*-Coumaric acid, a constituent of *Sasa quelpaertensis* Nakai, inhibits cellular melanogenesis stimulated by β -melanocyte stimulating hormone[J]. Br J Dermatol, 2008, 159(2):292-299.
- [29] MARUYAMA H, KAWAKAMI F, LWIN T T, et al. Biochemical characterization of ferulic acid and caffeic acid which effectively inhibit melanin synthesis via different mechanisms in B16 melanoma cells [J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(5):806-810.
- [30] PILKINGTON L I, BARKER D. Synthesis and biology of 1,4-benzodioxane lignan natural products [J]. Nat Prod Rep, 2015, 32(10):1369-1388.
- [31] 杨雨顺. 1,4-苯并二噁烷和/或吡啶啉参与的功能小分子的设计, 修饰与生物活性评价[D]. 南京: 南京大学, 2016.
- [32] 杨汶. 含有1,4-苯并二噁烷的水杨醛酰胺类化合物作为EGFR抑制剂的合成与抗癌活性评价[D]. 南京: 南京大学, 2013.
- [33] XU M Z, LEE W S, HAN J M, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of *N*-acetyldopamine dimers from *Periostracum cicadae*[J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(23):7826-7834.
- [34] CONEJO-GARCIA A, GARCIA-RUBINO M E, MARCHAL J A, et al. Synthesis and anticancer activity of (*R,S*)-9-(2,3-dihydro-1,4-benzoxaheteroin-2-ylmethyl)-9*H*-purines[J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(9):3795-3801.
- [35] BANWELL M G, BEZOS A, CHAND S, et al. Convergent synthesis and preliminary biological evaluations of the stilbenolignan (+/-)-aiphanol and various congeners[J]. Org Biomol Chem, 2003, 1(14):2427-2429.
- [36] CAPILLA A S, SANCHEZ I, CAIGNARD D H, et al. Antitumor agents. Synthesis and biological evaluation of new compounds related to podophyllotoxin, containing the 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin system [J]. Eur J Med Chem, 2001, 36(4):389-393.
- [37] FUMAGALLI L, PALLAVICINI M, BUDRIESI R, et al. Affinity and activity profiling of unichiral 8-substituted 1,4-benzodioxane analogues of WB4101 reveals a potent and selective α_{1B} -adrenoceptor antagonist [J]. Eur J Med Chem, 2012, 58:184-191.
- [38] MICUCCI M, CHIARINI A, BUDRIESI R. Neutral/negative α_1 -AR antagonists and calcium channel blockers at comparison in functional tests on guinea-pig smooth muscle and myocardium [J]. Pharmacol Rep, 2019, 71(1):128-132.
- [39] PILKINGTON L I, WAGONER J, KLINE T, et al. 1,4-Benzodioxane lignans: An efficient, asymmetric synthesis of flavonolignans and study of neolignan cytotoxicity and antiviral profiles[J]. J Nat Prod, 2018, 81(12):2630-2637.
- [40] KUMAR S, JENA L, SAHOO M, et al. *In silico* docking to explicate interface between plant-originated inhibitors and E6 oncogenic protein of highly threatening human papillomavirus 18 [J]. Genomics Inform, 2015, 13(2):60-67.